

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7546550号
(P7546550)

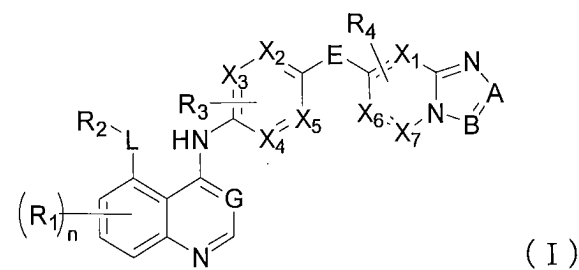
(45)発行日 令和6年9月6日(2024.9.6)

(24)登録日 令和6年8月29日(2024.8.29)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	1 4 6
A 6 1 K 31/519(2006.01)		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)		A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/7068(2006.01)		A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
請求項の数 25 (全232頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-514381(P2021-514381)	(73)特許権者	514099673
(86)(22)出願日	令和1年9月17日(2019.9.17)		エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュ ンゲゼルシャフト
(65)公表番号	特表2022-501338(P2022-501338 A)		スイス国 シーエイチー 4 0 7 0 バーゼ ル グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4
(43)公表日	令和4年1月6日(2022.1.6)	(74)代理人	110002077
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/106233		園田・小林弁理士法人
(87)国際公開番号	WO2020/057511	(72)発明者	ディン、ゾウ
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)		中華人民共和国上海市、シューフイ、デ イストリクト、ワンユエ、ロード、9 0
審査請求日	令和4年9月16日(2022.9.16)		9、ビルディング、2 7、ナンバー 1 0
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/106098	(72)発明者	1
(32)優先日	平成30年9月18日(2018.9.18)		チーチャン、チェン
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		中華人民共和国上海市、ブードン、ニュ ー、ディストリクト、ロンドン、アベニ
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/091078		
(32)優先日	令和1年6月13日(2019.6.13)		
最終頁に続く			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗腫瘍剤としてのキナゾリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式(I)の化合物：
【化1】



又は薬学的に許容可能なその塩
(式中
GはNであり、
AはCHであり、
BはNであり、
X1がCHであり、
X2、X3、X4、X5、X6、及びX7は、X6がNであり、X7がCHであることを

条件としてそれぞれ独立してCH又はNであり、

E は 0 であり、

L は 0 及び N (R₆) から選択され、

R₁はO(R₉)、N(R₇)(R₈)、又は場合によってはアシルによって置換されていてもよい部分不飽和ヘテロシクリルであり、

R₂はC₄～₆飽和シクロアルキル又は5～6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記C₄～₆飽和シクロアルキル及び5～6員の飽和ヘテロシクリルが場合によってはハロゲン、アルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

R₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒にする場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₃ はハロゲン又はアルキルから選択され、

R₄は水素であり、

R₇及びR₈は水素、アシル、又は飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択され、前記アシル及びヘテロシクリルは場合によってはアルキル、アルキルアミノ、並びに飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルから選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

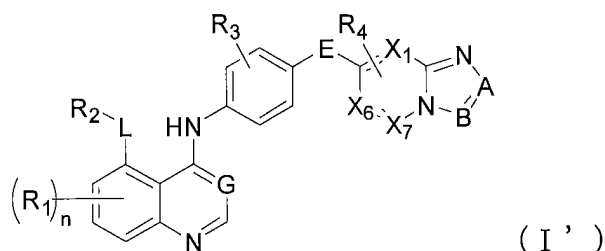
R₉はアルキル、アシル、C₃~7飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び4~6員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アシル、及びアルコキシルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₀及びR₁₁はアルキルであり、且つnが1である)。

【請求項 2】

前記化合物の式が

【化 2】



である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のうちの1つがNである、又は、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のうちの2つがNである、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

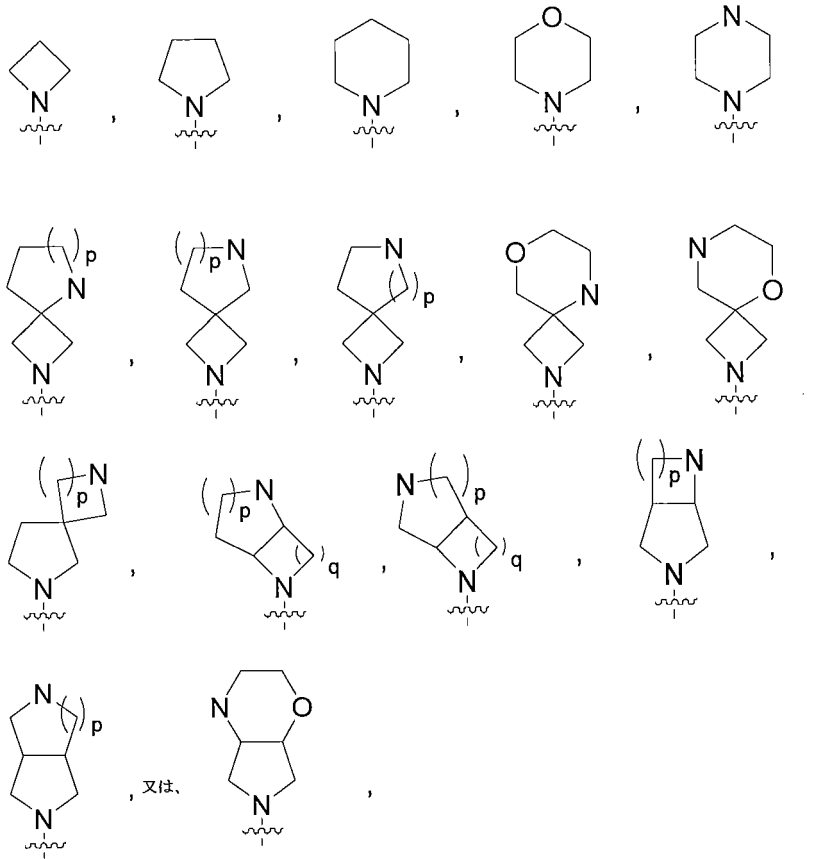
【請求項 4】

LがN(R₆)であり、且つ、R₂及びR₆がそれらに結合している窒素原子と一緒にな
って場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有し
ていてもよい4～9員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の
ヘテロシクリル環が場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不
飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ
以上の基によって置換されていてもよい、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又
は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 5】

R₂ 及び R₆ がそれらに結合している窒素原子と一緒に becoming :

【化 3】



10

20

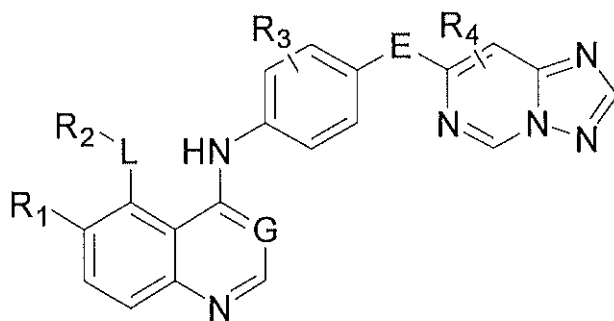
を形成し、これらのうちのいずれもそれぞれ場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに N(R₁₀)(R₁₁) からなる群より独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されていてもよく、p が 1、2、又は 3 であり、且つ、q が 1、2、又は 3 である、請求項 3 または 4 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

30

【請求項 6】

前記化合物が下記：

【化 4】



(IVb)

40

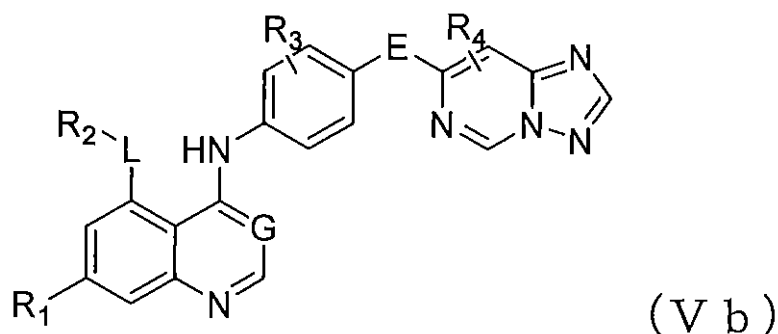
の式を有する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 7】

50

前記化合物が下記：

【化 5】



10

の式を有する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 8】

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

20

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - モルホリノキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

30

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) シクロブトキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 - (ジメチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

40

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - エトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -

50

3-メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) - 6 - (2-フルオロエトキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ((1S, 5S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((1R, 5R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 シス-N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 トランス-N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-5-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((1S, 5S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((1R, 5R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((R) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((S) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-シクロプロポキシ-5 - ((1S, 5S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-シクロプロポキシ-5 - ((1R, 5R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-イソプロポキシ-5 - ((1S, 5S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-イソプロポキシ-5 - ((1R, 5R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

10

20

30

40

50

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - シクロプロポキシ - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - シクロプロポキシ - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - (メチル - d 3) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシ - d 3) キナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシ - d 3) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (8 - メチル - 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 R, 4 S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 R, 4 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (4 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 6 (2 H) - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (7 - フルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピ

10

20

30

40

50

□ [3. 4] オクタン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (7-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-5 - ((1 S, 5 S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-5 - ((1 R, 5 R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-5 - (6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-5 - (7-メチル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 7-メトキシ-5 - ((1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N 4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - N 6 - (4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-4, 6-ジアミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6 - (メトキシ-d 3) - 5 - ((1 S, 5 S) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6 - (メトキシ-d 3) - 5 - ((1 R, 5 R) - 2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

10

20

30

40

50

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン、
 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- (テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、

10

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4- c] ピロール-2 (1H) -イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 2- b] ピリジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [4. 2. 0] オクタン-7-イル) キナゾリン-4-アミン、

20

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (2-シクロプロピル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1S, 5S) -2- (メチル-d 3) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

30

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1S, 5S) -2- (2-フルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1S, 5S) -2- (2, 2-トリフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

40

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-

50

3-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-(メチル-d3) ピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((1-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

(R) - 1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1-(5-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1-(4-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1-(5-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1-(4-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン、

(R) - 4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル、

(R) - 4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-メトキシキノリン-3-カルボニトリル、

4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 5-((R) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル 2, 4-ジメチルペラジン-1-カルボキシラート、

(R, E) - N - (4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) アミノ) - 3-シアノ-5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) - 4-(ジ

10

20

30

40

50

メチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - エトキシキナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 5 - (((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キノリン - 6 - イル) - 3 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 5 - (((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル) - 3 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 3 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - エトキシキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ((R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド、

(E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド、及び

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - アミンからなる群より選択される、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 9】

10

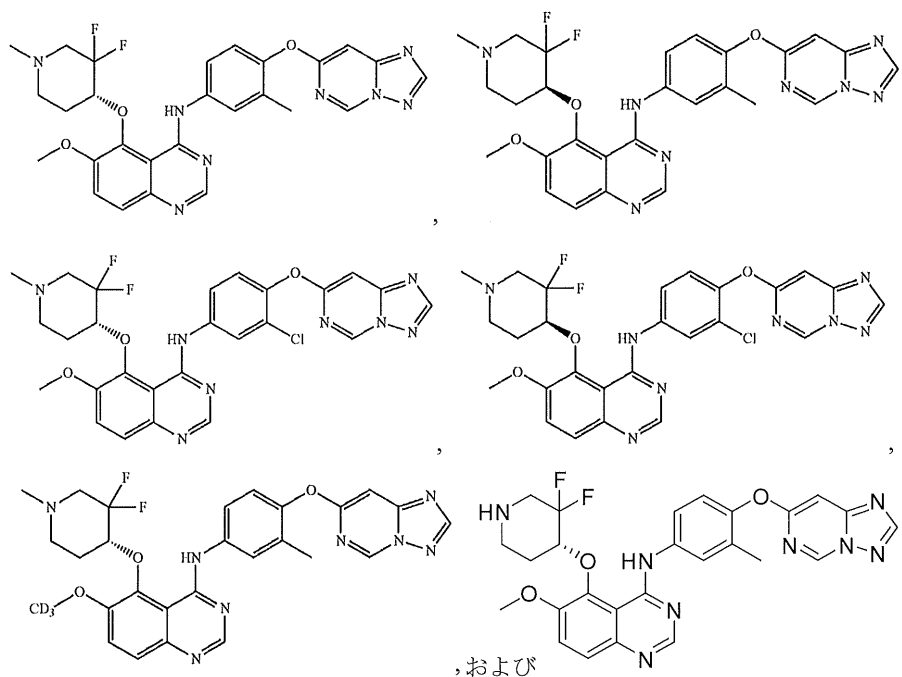
20

30

40

50

【化 6】



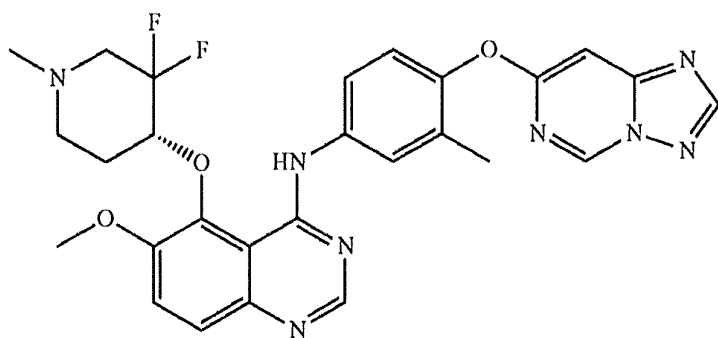
10

20

からなる群より選択される、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 10】

【化 7】

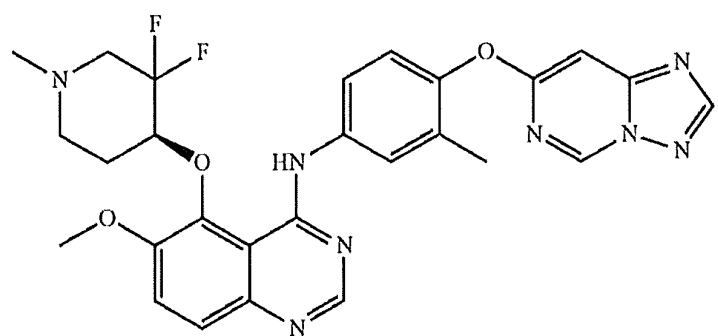


30

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 11】

【化 8】



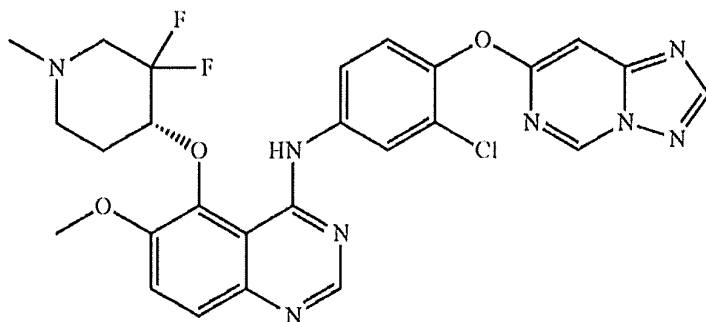
40

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 12】

50

【化 9】

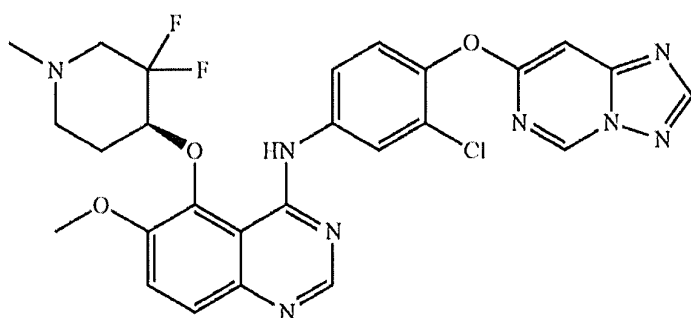


10

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 13】

【化 10】

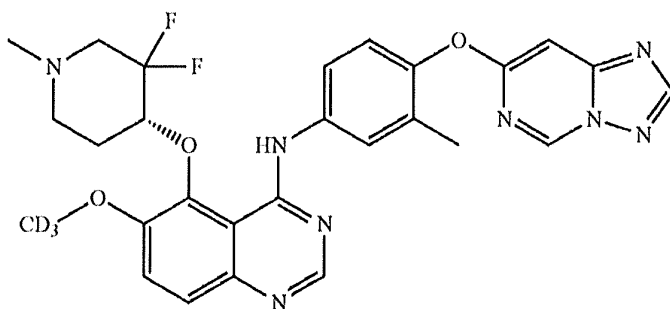


20

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 14】

【化 11】

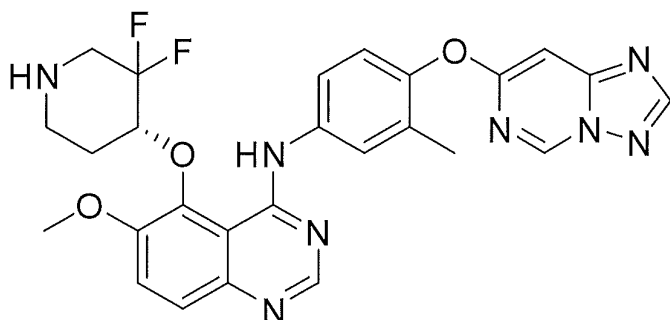


30

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 15】

【化 12】



50

の構造を有する、化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記医薬組成物が血液脳関門（B B B）移行を促進するための薬剤を含まない、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

必要な対象において H E R 2 関連性疾患又は症状の治療に使用するための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含んでなる医薬組成物であって、前記治療が前記化合物又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記 H E R 2 関連性疾患又は症状が癌である、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記癌が、乳癌、胃癌、m C R C、N S C L C、又はそれらの転移である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記転移が脳内の転移である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が、血液脳関門（B B B）移行を促進するための薬剤が存在しない状態で血液脳関門（B B B）移行可能である、請求項 1 6 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が、1 種類以上の化学療法剤、抗体薬物複合体、放射線療法、又は抗 H E R 2 抗体と同時に、別々に、又は連続して投与されるものである、請求項 1 6 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記化学療法剤が、カペシタビンである、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記抗体薬物複合体が、T - D M 1 である、請求項 2 3 または 2 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は I 型受容体チロシンキナーゼの阻害剤としての新規キナゾリン化合物、有効成分として前記化合物及びそれらの塩のうちの 1 つ以上を含んでなる医薬組成物、並びに哺乳類動物、特にヒトにおける癌及び炎症などの過剰増殖性疾患の治療での前記化合物及びそれらの塩の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

I 型チロシンキナーゼ受容体ファミリーは 4 種類の構造的に関連する受容体：E G F R（E r b B 1 又は H E R 1）、E r b B 2（H E R 2）、E r b B 3（H E R 3）、及び E r b B 4（H E R 4）から構成される（R i e s e a n d S t e r n, B i o e s s a y s（1998）20：41－48、O l a y i o y e e t a l, E M B O J o u r n a l（2000）19：3159－3167、及び S c h l e s s i n g e r, C e l l（2002）110：669－672内で概説）。これらの 4 種類のファミリーのメンバー全ての構造はほぼ同じであり、細胞外領域又は細胞外ドメイン又はリガンド結合領域、1 回膜貫通領域、及び細胞内チロシンキナーゼドメインから構成される。

【0 0 0 3】

HER2は癌の発生に役割を有することが示されている。HER2の過剰発現は乳癌（BC）患者の20～25%で起こる（Leyland-Jones B, J Clin Oncol. 2009, 5278-86）。毎年約170万件の新規BC発生が診断されており（Cardoso F, et al. Breast 2018, 131-138）、BCの80%が侵襲性であり、外科手術の他に化学療法、放射線療法、又は標的療法を必要とする（Dai X., et al. Am J Cancer Res, 2015, 2929-2943）。転移性乳癌患者では脳転移が頻繁に起こる。乳癌脳転移（BCBM）患者の全生存期間は2～25.3か月の範囲である（Leone J. P., Exp. Hematol. Oncol. 2015, 4, 33）。外科手術、全脳照射放射線治療（WBRT）、及び定位放射線治療（SRS）がBCBMの3つの主要な治療選択肢である。外科手術は孤発性脳転移又は最大で3か所の脳転移に対して用いられる。SRSは4か所以下の頭蓋内病巣がある患者に用いられ得る。WBRTは多数の脳転移に対処するために用いられるが、顕著な神経認知機能低下を引き起こし得る（Venur V. A. et al. Int. J. Mol. Sci. 2016, 1543）。

【0004】

他の種類の乳癌と比較するとHER2陽性腫瘍は高い脳転移の発生率を有し、HER2陽性乳癌患者の最大で50%が頭蓋内転移を発生させる（Leyland-Jones B, J Clin Oncol. 2009, 5278-86）。HER2陽性患者におけるこの高いBCBMの有病率はHER2陽性乳癌細胞に固有の脳への指向性、抗HER2療法による治療を受けた患者の生存期間の延長、及び抗HER2療法の限定的な頭蓋内活性によるものとされている（Venur V. A. et al. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1543）。

【0005】

数種類の抗HER2薬が臨床用に開発されたが、いずれも中枢神経系（CNS）透過性ではない。血液脳関門（BBB）は末梢循環中の潜在的に有害な因子からCNSを防護するために必須であるが、潜在的な治療薬が作用部位に到達することも妨害する。全ての小分子の98%及び100%の大分子、例えば抗体及び抗体薬物複合体がBBBを通過しないと推定されており（Pardridge W. M. NeuroRx, 2005, 2, 3-14）、このことがCNS薬の創薬を大いに困難なものにしている。排出輸送はCNSに対する薬物動態の主要な決定因子である。ABCスーパーファミリーの幾つかのATP依存性排出ポンプ（P-gp及びBCRP）はヒト脳毛細血管内皮細胞の管腔側に局在することが発見されており（Giacomini K. M. et al. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9, 215-236）、Pgp及びBCRPは様々な薬物がCNS内へ移行することを限定するのに重要な役割を果たすことが示されている（Enokizono, J. et al. Drug Metabolism and Disposition, 2008, 36, 995-1002., Zhou, L. et al. Drug Metabolism and Disposition, 2009, 37, 946-955）。

【0006】

トラスツズマブは、他のモノクローナル抗体のように血液脳関門（BBB）を通過せず、血液対脳比率（ K_p ） <0.01 である（Kabraji S. et al. Clinical Cancer Research. 2018, 3351）。抗体薬物複合体（ADC）であるT-DM1もBBBを通過せず、 $K_p < 0.01$ である（Askoxylakis V., et al. JNCI J Natl Cancer Inst, 2015, 763-763）。認可済みのチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）であるラパチニブ、ネラチニブ及びアファチニブは強力なPgp基質であり、脳透過性に乏しい、 K_p がそれぞれ0.04、0.079、及び <0.08 である（Tanaka, Y. et al, Scientific Reports, 2018, 343、Zhang, Shirong, et al, Acta Pharmacologica Sinica, 2017, 233-240）。第1/2相試験中のHER2可逆的阻害剤であるツカチニブも強力なPgp基質で

あり、BBBを通過せず、 K_p が0.02~0.05である(Dinkel V, et al. Cancer Research, 2012, 72)。加えて、HER2陽性乳癌の患者では脳転移があるにもかかわらずBBBが保存されていることが切除した脳転移相の評価から明らかにされている(Yonemori K, et al. Cancer, 2010, 302-308)。前述の非脳透過性の抗体、ADC、及びTKIを使用してBCBM患者を治療すると、認められる臨床的有効性は限定的である。したがって、HER2陽性BCBM患者を治療するためのBBB透過性HER2阻害剤として作用する新規化合物を開発する必要性が依然としてある。

【発明の概要】

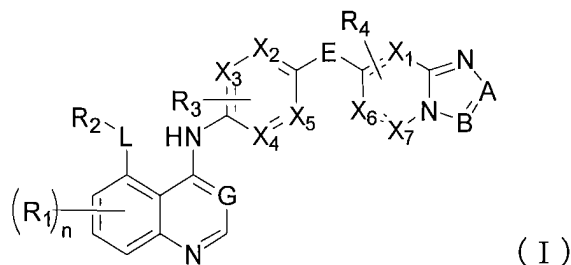
【0007】

本明細書において開示される新規キナゾリン化合物はI型受容体チロシンキナーゼを阻害し、動物では良好な脳透過性を示し、且つ、好適な毒性プロファイル(例えばHERGに対する低い活性)を有する。結果として本出願の化合物はI型受容体チロシンキナーゼが関係する疾患又は症状、とりわけHER2関連性疾患又は症状の治療に特に有用であり、それらの疾患又は症状には癌(例えば脳転移癌などの転移性の癌)が含まれる。

【0008】

1つの態様では本開示は式(I)：

【化1】



(I)

の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を提示する

(式中

GはC(R₅)又はNであり、

AはCH又はNであり、

BはCH又はNであり、

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、及びX₇は、X₆とX₇がそれぞれCH又はNではないことを条件としてそれぞれ独立してCH又はNであり、

EはO、NH、又はSであり、

LはO、S、及びN(R₆)からなる群より選択され、

R₁はそれぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、N(R₇)(R₈)、及びO(R₉)からなる群より独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₂はアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₆は水素又はアルキルであり、又は

LがN(R₆)であるときにR₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒にあって場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記3～10員のヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₃及びR₄は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、

R₅は水素、ハロゲン、及びシアノからなる群より選択され、

R₇及びR₈は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルキルアミノ、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに場合によってはアルキル、アリール、及びヘテロアリールによって置換されていてもよい飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

R₇及びR₈はそれらに結合している原子と一緒にあって場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₉はアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、アシル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₀及びR₁₁は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

R₁₀及びR₁₁はそれらに結合している原子と一緒にあって場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環

10

20

30

40

50

は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₂は水素、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

nが0、1、又は2である）。

【0009】

別の態様では式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物が提示される。

【0010】

その他の態様では必要な対象においてI型受容体キナーゼ関連性疾患又は症状を治療する方法であって、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる前記方法が提示される。

【0011】

その他の態様では必要な対象においてHER2関連性疾患又は症状を治療する方法であって、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる前記方法が提示される。

【0012】

その他の態様ではI型受容体キナーゼ関連性疾患又は症状、特にHER2関連性疾患又は症状の治療に使用するための式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0013】

その他の態様ではI型受容体キナーゼ関連性疾患又は症状、特にHER2関連性疾患又は症状の治療用医薬品の製造における式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の使用が提示される。

【0014】

その他の態様ではI型受容体キナーゼ関連性疾患又は症状、特にHER2関連性疾患又は症状の治療に使用するための式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩であって、式（I）の前記化合物が放射線療法と同時に、別々に、又は連続して投与される、前記化合物又はその塩が提示される。

【0015】

その他の態様では1種類以上の追加の化学療法剤と同時に、別々に、又は連続して投与される式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0016】

その他の態様ではI型受容体キナーゼ関連性疾患又は症状、特にHER2関連性疾患又は症状の治療又は予防のためのキットであって、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩、容器、及び場合によっては治療法を示す添付文書又はラベルを含んでなる前記キットが提示される。このキット前記疾患又は障害の治療に有用な第2の薬品を含んでなる第2の化合物又は製剤をさらに含んでよい。

【図面の簡単な説明】

【0017】

10

20

30

40

50

【図1】図1は、単結晶X線回折により測定された実施例1の工程4において得られる4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリンのORTEP図を示す。

【発明の具体的説明】

【0018】

これより本発明のある特定の実施形態を詳細に参照し、添付されている構造及び式にそれらの実施形態の例を示す。列挙された実施形態と併せて本発明を説明するが、これらの説明は本発明をそれらの実施形態に限定することを意図するものではないことが理解される。逆に本発明は全ての代替物、改変物、及び等価物を範囲とすることが意図されており、それらの代替物、改変物、及び等価物は特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲の中に含まれる場合がある。当業者は本明細書に記載される方法と材料と類似又は同等の、本発明の実施において使用される可能性のある多くの方法と材料を理解することになる。本発明は記載されているそれらの方法と材料に決して限定されない。限定されないが、定義される用語、用語の使用法、記載される技術、又はそのようなものを含め、援用されている文献及び類似の材料のうちの1つ以上が本出願と異なる、又は本出願と矛盾する場合は本出願が優先される。

【0019】

本開示のある特定の特徴が明確さのために別々の実施形態の文脈の中で記載されているが、これらの特徴を単一の実施形態の中に組み合わせて提示することもできることが理解される。逆に本開示の様々な特徴が簡潔さのために、単一の実施形態の文脈の中で記載されているが、これらの特徴を別々に、又はあらゆる適切な部分的組合せとして提示することもできる。

【0020】

定義

以下において特定の官能基及び化学用語の定義をさらに詳細に説明する。本開示の目的のために化学元素は化学・物理学ハンドブック第75版内表紙のCAS版元素周期表に従って区別され、特定の官能基はその中に記載されるように概ね定義される。また、有機化学の一般原則並びに特定の機能性部分及び反応性はOrganic Chemistry、Thomas Sorrell著、University Science Books、サウサリット、1999年、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry、第5版、John Wiley & Sons社、ニューヨーク、2001年、Larock著、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers社、ニューヨーク、1989年、Carruthers著、Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press、ケンブリッジ、1987年に記載されており、これらの文献の各々の内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0021】

本開示中の様々な部分において結合性置換基が説明されている。構造から一つの結合基が明確に必要とされる場合、その基についてリスト化されたマーカッシュ形式の変要素が結合基であると理解される。例えば、構造から一つの結合基が必要とされ、且つ、その変要素についてのマーカッシュ基の定義が「アルキル」を挙げている場合、その「アルキル」は結合性アルキレン基を表すことが理解される。

【0022】

本明細書において使用される場合、「置換された」という用語は、化学基を指す場合、その化学基が有する1個以上の水素原子が除去され、且つ、置換基によって置き換えられることを意味する。「置換基」という用語は、本明細書において使用される場合、当技術分野において知られている通常の意味を有し、親基に共有結合している化学部分、又は適切な場合では融合している化学部分のことを指す。本明細書において使用される場合、「場合によっては置換されていてよい」又は「場合によっては～置換されていてよい」

という用語はその化学基が置換基を有していなくても（すなわち非置換）又は1つ以上の置換基を有していても（すなわち置換）よいことを意味する。所与の原子における置換は原子価によって限定されることが理解されるものとする。

【0023】

本明細書において使用される場合、「 $C_{i \sim j}$ 」という用語は炭素原子数の範囲を指し、 i と j は整数であり、この炭素原子数の範囲にはエンドポイント（すなわち i 及び j ）とその間の各整数点が含まれ、 j は i よりも大きい。例えば、 $C_{1 \sim 6}$ は1～6個の炭素原子の範囲を指し、これには1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子及び6個の炭素原子が含まれる。幾つかの実施形態では「 $C_{1 \sim 12}$ 」という用語は1～12個、特に1～10個、特に1～8個、特に1～6個、特に1～5個、特に1～4個、特に1～3個、又は特に1～2個の炭素原子を指す。

10

【0024】

本明細書において使用される場合、「アルキル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、飽和直鎖又は飽和分岐鎖炭化水素ラジカルを指し、その炭素ラジカルは場合によっては以下に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。「 $C_{i \sim j}$ アルキル」という用語は $i \sim j$ 個の炭素原子を有するアルキルを指す。幾つかの実施形態ではアルキル基は1～12個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルキル基は1～11個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルキル基は1～10個の炭素原子、1～9個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～7個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～5個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、又は1～2個の炭素原子を有する。アルキル基の例にはメチル、エチル、1-プロピル（ n -プロピル）、2-プロピル（イソプロピル）、1-ブチル（ n -ブチル）、2-メチル-1-プロピル（ i -ブチル）、2-ブチル（ s -ブチル）、2-メチル-2-プロピル（ t -ブチル）、1-ペンチル（ n -ペンチル）、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチル、3, 3-ジメチル-2-ブチル、1-ヘプチル、1-オクチル等が挙げられるがこれらに限定されない。「 $C_{1 \sim 12}$ アルキル」の例にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルが挙げられるがこれらに限定されない。「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチル、3, 3-ジメチル-2-ブチル等である。

20

30

【0025】

前記アルキル基はこれらのアルキル基の1個以上の炭素の上にある1個以上の水素原子を独立して置き換える置換基によってさらに置換され得る。このような置換基の例にはアシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、ハロアルキル、ハロアルコキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チ

40

50

オカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられ得るがこれらに限定されない。以下に記載されるようなアルケニル基、アルキニル基、飽和又は部分不飽和シクロアルキル基、ヘテロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリアルアルキル基、ヘテロアリアルアルキル基、ヘテロシクリルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリアル基、及びヘテロアリアル基も同様に置換される場合がある。

【0026】

本明細書において使用される場合、「アルケニル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、少なくとも1つの炭素間二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指し、その炭化水素ラジカルは場合によっては本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよく、その炭化水素ラジカルには「シス」と「トランス」の配向、又は代わりに「E」と「Z」の配向を有するラジカルが含まれる。幾つかの実施形態ではアルケニル基は2～12個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルケニル基は2～11個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルケニル基は2～10個の炭素原子、2～9個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～7個の炭素原子、2～6個の炭素原子、2～5個の炭素原子、2～4個の炭素原子、2～3個の炭素原子を含有し、幾つかの実施形態ではアルケニル基は2個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例にはエチレニル（又はビニル）、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、5-ヘキセニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0027】

本明細書において使用される場合、「アルキニル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、少なくとも1つの炭素間三重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指し、その炭化水素ラジカルは場合によっては本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。幾つかの実施形態ではアルケニル基は2～12個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルキニル基は2～11個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルキニル基は2～10個の炭素原子、2～9個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～7個の炭素原子、2～6個の炭素原子、2～5個の炭素原子、2～4個の炭素原子、2～3個の炭素原子を含有し、幾つかの実施形態ではアルキニル基は2個の炭素原子を含有する。アルキニル基の例にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0028】

本明細書において使用される場合、「アルコキシ」又は「アルコキシル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、親分子に酸素原子を介して結合している先に定義されたアルキル基のことを指す。「C_i～j

アルコキシ」という用語はこのアルコキシ基のアルキル部分がi～j個の炭素原子を有することを意味する。幾つかの実施形態ではアルコキシ基は1～12個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルコキシ基は1～11個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態ではアルコキシ基は1～10個の炭素原子、1～9個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～7個の炭素原子、1～6個の炭素原子、1～5個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、又は1～2個の炭素原子を有する。「C₁～12

アルコキシル」の例にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えばn-プロポキシ及びイソプロポキシ）、t-ブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘクソキシ等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0029】

本明細書において使用される場合、「アシル」という用語はカルボニル含有官能基、例えば-C(=O)Rを指し、式中、Rは水素又は場合によっては置換されていてもよい脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、複素環基、アリアル基、ヘテロアリアル基、又は置換された（

10

20

30

40

50

例えば、水素若しくは脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アリール部分、又はヘテロアリール部分で置換された）酸素含有性若しくは窒素含有性官能基（例えば、カルボン酸官能基、エステル官能基、又はアミド官能基を形成する官能基）である。その「アシル」基の例にはホルミル基、カルボキシ基、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル基、 $C_{2\sim6}$ アルケニルカルボニル基（例えば、アクリロイル）、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルカルボニル基（例えば、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、 $C_{3\sim10}$ シクロアルケニルカルボニル基（例えば、2-シクロヘキセンカルボニル）、 $C_{6\sim14}$ アリールカルボニル基、 $C_{7\sim16}$ アラルキルカルボニル基、5～14員のヘテロアリールカルボニル基、3～14員のヘテロシクリルカルボニル基（例えば、ピペラジニルカルボニル）、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6\sim14}$ アリールオキシカルボニル基（例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、 $C_{7\sim16}$ アラルキオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ又はジ $C_{1\sim6}$ アルキルカルバモイル基、モノ又はジ $C_{2\sim6}$ アルケニルカルバモイル基（例えば、ジアリルカルバモイル）、モノ又はジ $C_{3\sim10}$ シクロアルキルカルバモイル基（例えば、シクロプロピルカルバモイル）、モノ又はジ $C_{6\sim14}$ アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル）、モノ又はジ $C_{7\sim16}$ アラルキルカルバモイル基、5～14員の芳香族ヘテロシクリルカルバモイル基（例えば、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基等が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書において使用される場合、「アシルオキシ」という用語は親分子に酸素原子を介して結合しているアシル基のことを指す。

【0030】

本明細書において使用される場合、「アミノ」又は「アミン」という用語は少なくとも1個の炭素原子又はヘテロ原子に窒素原子が共有結合している部分を指す。「アルキルアミノ」には少なくとも1個のアルキル基に窒素が結合している化合物からなる基が含まれる。アルキルアミノ基の例にはベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノ等が挙げられる。「ジアルキルアミノ」には少なくとも2個の付加的なアルキル基に窒素原子が結合している基が含まれる。ジアルキルアミノ基の例にはジメチルアミノ及びジエチルアミノが挙げられるがこれらに限定されない。「アリールアミノ」及び「ジアリールアミノ」にはそれぞれ少なくとも1個又は2個のアリール基に窒素が結合している基が含まれる。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」、又は「アリールアミノアルキル」は少なくとも1個のアルキル基及び少なくとも1個のアリール基に結合しているアミノ基を指す。「アルカミノアルキル」はアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基が結合している窒素原子にさらに結合しているアルキル基を指す。「アシルアミノ」にはアシル基に窒素が結合している基が含まれる。アシルアミノの例にはアルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基、及びウレイド基が挙げられるがこれらに限定されない。

【0031】

本明細書において使用される場合、「アミド」又は「アミノカルボキシ」という用語はカルボニル基又はチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含有する化合物又は部分のことを指す。その用語にはカルボニル基又はチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基のことを含む「アルカミノカルボキシ」基が含まれる。その用語にはカルボニル基又はチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアリール部分又はヘテロアリール部分を含む「アリールアミノカルボキシ」基も含まれる。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」、及び「アリールアミノカルボキシ」という用語にはそれぞれアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、及びアリール部分が結合している窒素原子がさらにカルボニル基の炭素原子に結合している部分が含まれる。アミドは直鎖アルキル、分岐鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環などの置換基で置換可能である。アミド基上の置換基はさらに置換されてもよい。

【0032】

本明細書において使用される場合、「アリアル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、合計で5～20の環員数を有する単環系及び多環系であって、その系の内の少なくとも1つの環が芳香族であり、且つ、その系の内の各環が3～12個の環員を含む前記環系のことを指す。「アリアル」の例にはフェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシル等が挙げられるがこれらに限定されず、これらは1つ以上の置換基を担持してよい。本明細書において使用される場合、1つ以上の追加の環に芳香族環が融合している基も「アリアル」という用語の範囲内に含まれる。多環系の場合、それらの環のうちの全てが芳香族であってもよい（例えば、キノリン）が、それらの環のうちの1つだけが芳香族である必要がある（例えば、2,3-ジヒドロインドール）。2つ目の環が融合又は架橋されている場合もある。多環式アリアルの例にはベンゾフラニル、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等が挙げられるがこれらに限定されない。アリアル基は1か所以上の環上の位置において上記のような置換基で置換され得る。

10

【0033】

本明細書において使用される場合、「アリアルアルキル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、1つ以上のアリアル部分で置換されたアルキル部分を意味する。アリアルアルキルラジカルの例にはベンジル、フェニルエチル等が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0034】

本明細書において使用される場合、「アジド」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、 $-N_3$ 基を指す。

【0035】

本明細書において使用される場合、「カルボキシ」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、 $-COOH$ という式で表される基を指す。

【0036】

本明細書において使用される場合、「カルバモイル」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、上で規定されたようなアミノカルボニル基のことを指す。「 $N-(C_{1\sim 12}アルキル)カルバモイル$ 」の例にはメチルアミノカルボニル及びエチルアミノカルボニルが挙げられるがこれらに限定されない。「 $N, N-(C_{1\sim 12}アルキル)_2カルバモイル$ 」の例にはジメチルアミノカルボニル及びメチルエチルアミノカルボニルが挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0037】

本明細書において使用される場合、「シクロアルキル」、「カルボシクリル」、及び「炭素環」という用語は相互に置き換え可能であり、且つ、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、一価の非芳香族飽和又は部分不飽和単環系及び多環系のことを指し、これらの環系では全ての環原子が炭素であり、少なくとも3個の環形成炭素原子が含まれる。幾つかの実施形態では前記シクロアルキルは3～12個の環形成炭素原子、3～10個の環形成炭素原子、3～9個の環形成炭素原子、3～8個の環形成炭素原子、3～7個の環形成炭素原子、3～6個の環形成炭素原子、3～5個の環形成炭素原子、4～12個の環形成炭素原子、4～10個の環形成炭素原子、4～9個の環形成炭素原子、4～8個の環形成炭素原子、4～7個の環形成炭素原子、4～6個の環形成炭素原子、4～5個の環形成炭素原子を含有する場合がある。シクロアルキル基は飽和型又は部分不飽和型であってよい。シクロアルキル基は置換されていてよい。幾つかの実施形態では前記シクロアルキル基は飽和環式アルキル基であってよい。幾つかの実施形態では前記シクロアルキル基はその環系の中に少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含む部分不飽和環式アルキル基であってよい。

40

【0038】

幾つかの実施形態では前記シクロアルキル基は飽和又は部分不飽和単環式炭素環系であ

50

ってよく、これらの環系の例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル及びシクロドデシルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0039】

幾つかの実施形態では前記シクロアルキル基は飽和多環式又は部分不飽和多環式炭素環系（例えば、二環式及び三環式）であってよく、これらの環系は融合環系、スピロ環系、又は架橋環系として組織されていてよい。本明細書において使用される場合、「融合環」という用語は2個の隣接する原子を共有する2個の環を有する環系のことを指し、「スピロ環」という用語は1個の共通の原子を介して接続された2個の環を有する環系のことを指し、「架橋環」という用語は3個以上の原子を共有する2個の環を有する環系のことを指す。融合カルボシクリルの例にはナフチル、ベンゾピレニル、アントラセニル、アセナフテニル、フルオレニル等が挙げられるがこれらに限定されない。スピロカルボシクリルの例にはスピロ[5.5]ウンデカニル、スピロペンタジエニル、スピロ[3.6]デカニル等が挙げられるがこれらに限定されない。架橋カルボシクリルの例にはビシクロ[1,1,1]ペンテニル、ビシクロ[2,2,1]ヘプテニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[3.3.1]ノナニル、ビシクロ[3.3.3]ウンデカニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0040】

本明細書において使用される場合、「シクロアルキルアルキル」という用語はシクロアルキル部分で置換されたアルキル部分を意味する。シクロアルキルアルキルの例には例えば、限定されないが、シクロプロピルメチルなどの5員又は6員のシクロアルキル-C₁~₃アルキルが挙げられる。

【0041】

本明細書において使用される場合、「シアノ」という用語は-CNを指す。

【0042】

本明細書において使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語はフッ素（又はフルオロ）、塩素（又はクロロ）、臭素（又はブロモ）及びヨウ素（又はヨード）から選択される原子を指す。

【0043】

本明細書において使用される場合、「ハロアルキル」という用語は1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0044】

本明細書において使用される場合、「ハロアルコキシ」又は「ハロアルコキシル」という用語は1個以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシル基を指す。

【0045】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、その炭素原子のうちの少なくとも1個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されているアルキルを指す。このヘテロアルキルは炭素ラジカルであってもヘテロ原子ラジカルであってもよく（すなわち、ヘテロ原子がこのラジカルの中央に存在しても末端に存在してもよく）、場合によっては本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。「ヘテロアルキル」という用語はアルコキシラジカル及びヘテロアルコキシラジカルを包含する。

【0046】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアルケニル」という用語は、その炭素原子のうちの少なくとも1個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されているアルケニルを指す。このヘテロアルケニルは炭素ラジカルであってもヘテロ原子ラジカルであってもよく（すなわち、ヘテロ原子がこのラジカルの中央に存在しても末端に存在して

もよく)、場合によっては本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。

【0047】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアルキニル」という用語は、その炭素原子のうちの少なくとも1個がN、O、又はSから選択されるヘテロ原子で置換されているアルキニルを指す。このヘテロアルキニルは炭素ラジカルであってもヘテロ原子ラジカルであってもよく(すなわち、ヘテロ原子がこのラジカルの中央に存在しても末端に存在してもよく)、場合によっては本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。

【0048】

本明細書において使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は窒素、酸素、又は硫黄を指し、且つ、あらゆる酸化型の窒素又は硫黄、及びあらゆる四級化型の塩基窒素を含む。

【0049】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、別の用語の一部として使用されるにしても独立して使用されるにしても、炭素原子に加えて1個以上のヘテロ原子を有するアリール基のことを指す。ヘテロアリールの例にはチエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ベンゾフラニル、及びプテリジニルが挙げられるがこれらに限定されない。このヘテロアリールには1つ以上のアリール環、脂環式環、又はヘテロシクリル環にヘテロ芳香族環が融合している基であって、そのラジカル又は結合部位がそのヘテロ芳香族環上に存在している基も含まれる。非限定的な例にはインドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが挙げられる。幾つかの実施形態では「5~10員のヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環のことを指す。ある特定の実施形態では「5~12員のヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~12員の二環式ヘテロアリール環のことを指す。

【0050】

本明細書において使用される場合、「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、1個以上の環原子が酸素、硫黄、窒素、リン等から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である飽和又は不飽和カルボシクリル基を指し、1個以上の環原子が場合によっては1つ以上の置換基で独立して置換されていてもよい。幾つかの実施形態ではこのヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態ではこのヘテロシクリルはその環系の中に1つ以上の二重結合を有する部分不飽和ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態ではこのヘテロシクリルはあらゆる酸化型の炭素、窒素又は硫黄、及びあらゆる四級化型の塩基窒素を含有してよい。「ヘテロシクリル」にはヘテロシクリルラジカルが飽和、部分不飽和、又は完全不飽和(すなわち芳香族)炭素環又は複素環と融合しているラジカルも含まれる。このヘテロシクリルラジカルは可能であれば炭素結合していても窒素結合していてもよい。幾つかの実施形態ではこの複素環は炭素結合している。幾つかの実施形態ではこの複素環は窒素結合している。例えば、ピロールに由来する基はピロール-1-イル(窒素結合)又はピロール-3-イル(炭素結合)であってよい。

10

20

30

40

50

さらに、イミダゾールに由来する基はイミダゾール-1-イル（窒素結合）又はイミダゾール-3-イル（炭素結合）であってよい。

【0051】

幾つかの実施形態では「3～12員のヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～12員の飽和又は部分不飽和単環式又は多環式複素環系のことを指す。融合環系、スピロ環系、及び架橋環系もこの定義の範囲内に含まれる。単環式ヘテロシクリルの例にはオキセタニル、1,1-ジオキソチエタニルピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリドニル、ピリミドニル、ピラジノイル、ピリミドニル、ピリダゾニル、ピロリジニル、トリアジノニル等が挙げられるがこれらに限定されない。融合ヘテロシクリルの例にはキノリニル基、イソキノリニル基、キノキサリニル基、キノリジニル基、キナゾリニル基、アザインドリジニル基、プテリジニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、プリニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、カルバゾリル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基、フェナントリジニル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル基、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル基、[1,2,3]トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル基等のフェニル融合環又はピリジニル融合環が挙げられるがこれらに限定されない。スピロヘテロシクリルの例にはスピロピラニル、スピロオキサジニル等が挙げられるがこれらに限定されない。架橋ヘテロシクリルの例にはモルファニル、ヘキサメチレンテトラミニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン、8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等が挙げられるがこれらに限定されない。

【0052】

本明細書において使用される場合、「ヘテロアリールアルキル」という用語はヘテロアリール部分で置換されたアルキル部分を意味する。ヘテロアリールアルキルの例には、限定されないが、オキサゾリルメチル、ピリジルエチル等の5員又は6員のヘテロアリール-C₁～₃アルキルが挙げられる。

【0053】

本明細書において使用される場合、「ヘテロシクリルアルキル」という用語はヘテロシクリル部分で置換されたアルキル部分を意味する。ヘテロシクリルアルキルラジカルの例には、限定されないが、テトラヒドロピラニルメチルなどの5員又は6員のヘテロシクリル-C₁～₃アルキルが挙げられる。

【0054】

本明細書において使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は-OH基を指す。

【0055】

本明細書において使用される場合、「ニトロ」という用語は-NO₂基を指す。

【0056】

本明細書において使用される場合、「部分不飽和」という用語は少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含むラジカルを指す。「部分不飽和」という用語には複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されているが、芳香族（すなわち完全不飽和）部分を包含することは意図されていない。

【0057】

本明細書において使用される場合、「置換される」という用語は、「場合によっては」という用語が先導するにしても先導しないにしても、指定された部分の1個以上の水素が適切な置換基で置き換えられることを意味する。「置換」又は「で置換されている」には置換される原子に許された価数にこのような置換が従い、この置換によって安定又は化学的に実現可能な化合物、例えば転位、環化、脱離等による自然発生的に変質を起こすこと

がない化合物が生じるという暗黙の条件が含まれることが理解される。別段の指示がない限り、「場合によっては置換されていてよい」基はその基の置換可能な各位置に適切な置換基を有していてもよく、特定の基から選択される1つより多くの置換基によっていずれかの所与の構造の1か所より多くの位置で置換が行われるときには置換基が各位置で同じでも異なっていてよい。当業者は置換基自体が適切な場合に置換され得ることを理解する。具体的に「非置換」と記述されていない限り、本明細書における化学部分への言及は置換された変異体を含むと理解される。例えば、「アリール」基又は部分への言及は置換変異体と非置換変異体を暗に含む。

【0058】

置換基への結合が環の中の2個の原子を接続する結合を横切って示されているとき、そのような置換基はその環の中のいずれの原子に結合していてもよい。置換基が所与の式の化合物の残りの部分に結合しているときのその結合に介在する原子が示されることなくこのような置換基が提示されているとき、そのような置換基はそのような式の中のどの原子を経て結合していてもよい。置換基及び／又は可変要素を組み合わせることが許されるが、それはそのような組合せが安定な化合物を生ずる場合にのみ許される。

【0059】

ある化合物のいずれかの構成要素又は式の中でいずれかの可変要素（例えば R^i ）が1つよりも多く存在するとき、それぞれの可変要素の定義は他の全ての可変要素の定義から独立している。したがって、例えば、基が0～2個の R^i 部分で置換されることが示されている場合、その基は場合によっては最大で2個の R^i 部分で置換されてよく、且つ、それぞれの R^i は独立して R^i の定義から選択される。また、置換基及び／又は可変要素を組み合わせることが許されるが、それはそのような組合せが安定な化合物を生ずる場合にのみ許される。

【0060】

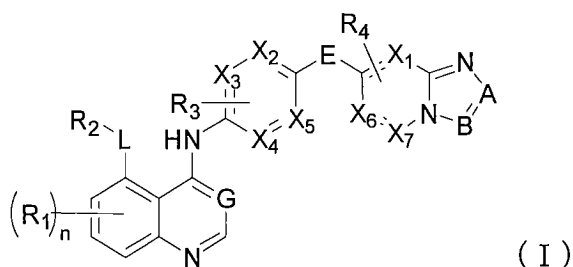
化合物

本開示は式（I）の新規化合物及び薬学的に許容可能なそれらの塩、前記化合物を作製するための合成方法、前記化合物を含有する医薬組成物、及び本開示の化合物の様々な使用を提示する。

【0061】

1つの態様では本開示は式（I）の化合物：

【化2】



(I)

又は薬学的に許容可能なその塩を提示する

(式中

G は $C(R_5)$ 又は N であり、

A は CH 又は N であり、

B は CH 又は N であり、

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ 、及び X_7 は、 X_6 と X_7 がそれぞれ CH ではないこと、又は N ではないことを条件としてそれぞれ独立して CH 又は N であり、

E は O, NH 、又は S であり、

L は O, S 、及び $N(R_6)$ からなる群より選択され、

R_1 はそれぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニ

ル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、N (R₇) (R₈)、及びO (R₉) からなる群より独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₂はアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN (R₁₀) (R₁₁) からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₆は水素又はアルキルであり、又は

LがN (R₆)であるときにR₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に becoming 場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記3～10員のヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN (R₁₀) (R₁₁) からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₃及びR₄は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、

R₅は水素、ハロゲン、及びシアノからなる群より選択され、

R₇及びR₈は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルキルアミノ、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに場合によってはアルキル、アリール、及びヘテロアリールによって置換されていてもよい飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

R₇及びR₈はそれらに結合している原子と一緒に becoming 場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₉はアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、アシル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より

独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₀及びR₁₁は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

10

R₁₀及びR₁₁はそれらに結合している原子と一緒に場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

20

R₁₂は水素、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

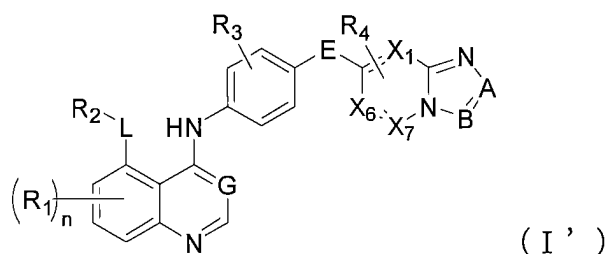
nが0、1、又は2である)。

【0062】

30

幾つかの実施形態では本開示の化合物の式は

【化3】



40

であり、式中、G、A、B、X₁、X₆、X₇、E、L、R₁、R₂、R₃、及びR₄は上記のように定義される。

【0063】

幾つかの実施形態ではX₁はCHである。

【0064】

幾つかの実施形態ではX₁はNである。

【0065】

幾つかの実施形態ではX₂、X₃、X₄、及びX₅のうちの1つがNである。

【0066】

50

幾つかの実施形態では X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のうちの 2 つが N である。

【0067】

幾つかの実施形態では X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のうちの 3 つが N である。

【0068】

幾つかの実施形態では X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 が N である。

【0069】

幾つかの実施形態では X_6 は N であり、 X_7 は CH である。

【0070】

幾つかの実施形態では X_6 は CH であり、 X_7 は N である。

【0071】

幾つかの実施形態では G は N である。

【0072】

幾つかの実施形態では A は CH である。

【0073】

幾つかの実施形態では A は N である。

【0074】

幾つかの実施形態では B は CH である。

【0075】

幾つかの実施形態では B は N である。

【0076】

幾つかの実施形態では E は O である。

【0077】

幾つかの実施形態では L は N (R_6) である。

【0078】

幾つかの実施形態では L は O である。

【0079】

幾つかの実施形態では R_1 は水素、N (R_7) (R_8)、O (R_9)、又は場合によってはアシルによって置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルから選択される。

【0080】

幾つかの実施形態では R_1 は N (R_7) (R_8) であり、 R_7 及び R_8 はそれぞれ水素、アルキル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルから独立して選択され、前記アルキル、アシルシクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルキルアミノ、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに場合によってはアルキル、アリール、及びヘテロアリールによって置換されていてもよい飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルから独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0081】

幾つかの実施形態では R_1 は N (R_7) (R_8) であり、 R_7 は水素であり、 R_8 はアルキルによって置換されている飽和又は部分不飽和シクロアルキルである。

【0082】

幾つかの実施形態では R_1 は N (R_7) (R_8) であり、 R_7 は水素であり、 R_8 は 4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである。

【0083】

幾つかの実施形態では R_1 は N (R_7) (R_8) であり、 R_7 は水素であり、 R_8 はアルキルアミノによって置換されているアシル、又はアルキルによって置換されている飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルである。

【0084】

幾つかの実施形態では R_1 は N (R_7) (R_8) であり、 R_7 は水素であり、 R_8 は (ジ

10

20

30

40

50

メチルアミノ)ブター-2-エンカルボニル又は(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-アクリロイルである。

【0085】

幾つかの実施形態では R_1 はO(R_9)であり、 R_9 はアルキル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、及びアルコキシルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0086】

幾つかの実施形態では R_1 はO(R_9)であり、 R_9 は $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アシル、3~6員の飽和又は部分不飽和シクロアルキル、3~6員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、又はアルコキシルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

10

【0087】

幾つかの実施形態では R_1 はO(R_9)であり、 R_9 は場合によっては1つ以上のフルオロ又はメチルによってそれぞれ置換されていてもよいメチル、エチル、イソプロピル、ペラジニルカルボニル、シクロプロピル、又はテトラヒドロフラニルから選択される。

【0088】

幾つかの実施形態では R_1 は場合によってはアシルによって置換されていてもよい部分不飽和ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態では R_1 はアクリロイルによって置換されている部分不飽和ヘテロシクリルである。幾つかの実施形態では R_1 はアクリロイルによって置換されているテトラヒドロピリジルである。

20

【0089】

幾つかの実施形態ではLはN(R_6)であり、 R_2 及び R_6 はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3~10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記3~10員のヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

30

【0090】

幾つかの実施形態ではLはN(R_6)であり、 R_2 及び R_6 はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4~9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4~9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0091】

幾つかの実施形態では「 R_2 及び R_6 はそれらに結合している窒素原子と一緒に4~9員の飽和ヘテロシクリル環を形成する」という言葉は R_2 及び R_6 に結合している窒素原子と共にそれらから4~9員の単環式複素環が形成されることを指す。ある特定の実施形態ではこのような言葉は R_2 及び R_6 に結合している窒素原子と共にそれらから4~9員のスピロ環が形成されることを指す。ある特定の実施形態ではそのような言葉は R_2 及び R_6 に結合している窒素原子と共にそれらから4~9員の融合環が形成されることを指す。

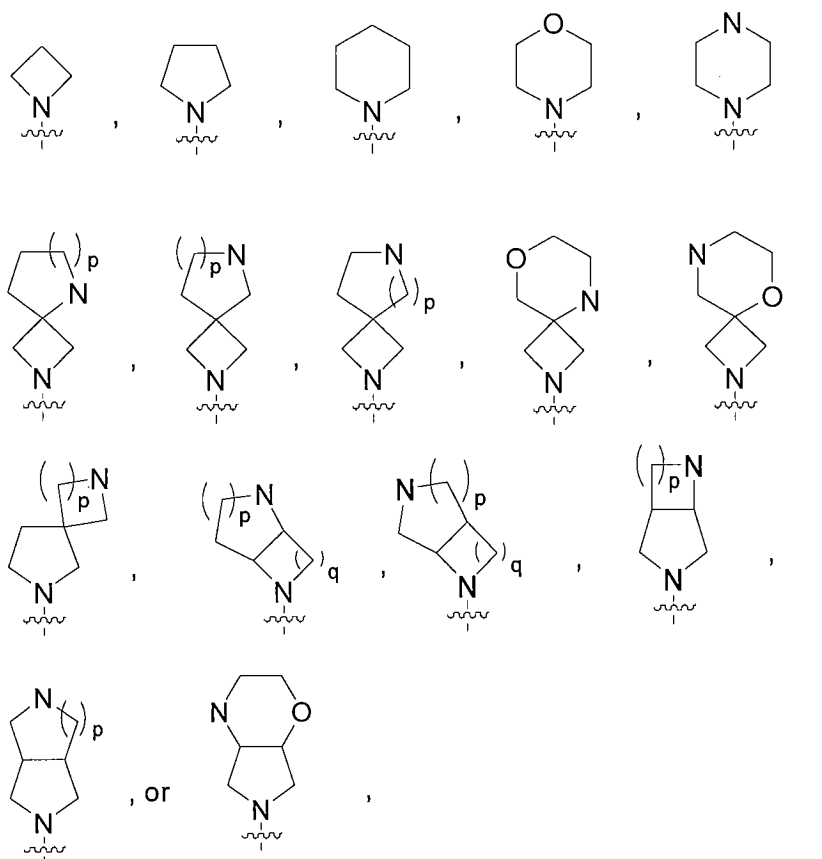
40

【0092】

幾つかの実施形態ではLはN(R_6)であり、 R_2 及び R_6 はそれらに結合している窒素原子と一緒に：

50

【化 4】



10

20

を形成し、これらのうちのいずれもそれぞれ場合によってはハロゲン、アルキル、及びN (R₁₀) (R₁₁) からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、pが1、2、又は3であり、qが1、2、又は3である。

30

【0093】

ある特定の実施形態ではpは1又は2である。

【0094】

ある特定の実施形態ではpは1である。

【0095】

ある特定の実施形態ではpは2である。

【0096】

ある特定の実施形態ではqは1又は2である。

【0097】

ある特定の実施形態ではqは1である。

40

【0098】

ある特定の実施形態ではqは2である。

【0099】

幾つかの実施形態ではR₂及びR₆に結合している窒素原子と共にそれらによって形成される前記ヘテロシクリル環はフルオロ、メチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、又はジメチルアミノから選択される1つ以上の基で置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上のフルオロ基で置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上のメチル基で置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上の2-フルオロエチルで置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上の2,

50

2-ジフルオロエチルで置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上のシクロプロピルで置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環は1つ以上のジメチルアミノで置換されている。ある特定の実施形態では前記ヘテロシクリル環はフルオロ及びメチルで置換されている。

【0100】

幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂は飽和又は部分不飽和シクロアルキル及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

10

【0101】

幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂はC₄~6飽和シクロアルキル又は5~6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記C₄~6飽和シクロアルキル及び5~6員の飽和ヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0102】

幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂は場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によってそれぞれ置換されている。シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、又はピペリジニルから選択される。

20

【0103】

幾つかの実施形態ではR₂は場合によってはメチル、フルオロ、シクロプロピル及びジメチルアミノから選択される基のうちの1つ以上で置換されている。ある特定の実施形態ではR₂は1つ以上のメチル基で置換されている。ある特定の実施形態ではR₂は1つ以上のフルオロ基で置換されている。ある特定の実施形態ではR₂は1つ以上のシクロプロピル基で置換されている。ある特定の実施形態ではR₂は1つ以上のジメチルアミノ基で置換されている。ある特定の実施形態ではR₂は1つ以上のメチル基及び1つ以上のフルオロ基で置換されている。

【0104】

幾つかの実施形態ではR₃はハロゲンである。

30

【0105】

ある特定の実施形態ではR₃はクロロである。

【0106】

幾つかの実施形態ではR₃はC₁~6アルキルである。

【0107】

ある特定の実施形態ではR₃はメチルである。

【0108】

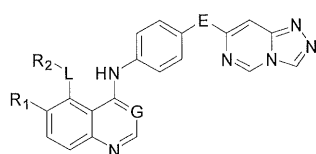
幾つかの実施形態ではR₄は水素である。

【0109】

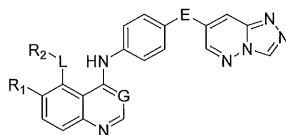
その他の態様では本開示は式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、又は(IVf)の化合物：

40

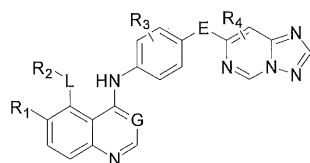
【化 5】



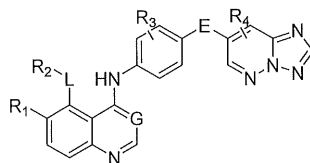
(IVa)、



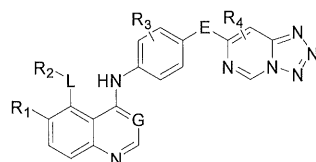
(IVd)、



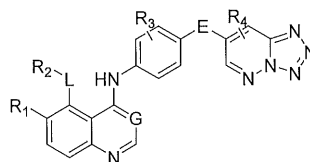
(IVb)、



(IVe)、



(IVc)、



(IVf)

又は薬学的に許容可能なその塩を提示し、G、E、R₁、R₂、R₃、及びR₄は上記のように定義される。

【0110】

幾つかの実施形態ではLはN(R₆)であり、R₁はハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、N(R₇)(R₈)、及びO(R₉)からなる群より選択され、R₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0111】

ある特定の実施形態ではLはN(R₆)であり、R₁はN(R₇)(R₈)であり、R₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。ある特定の実施形態ではR₇は水素であり、R₈はアルキルによって置換されている飽和又は部分不飽和シクロアルキルである。ある特定の実施形態ではR₇は水素であり、R₈は4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである。

【0112】

ある特定の実施形態ではLはN(R₆)であり、R₁はO(R₉)であり、R₉はC₁～6アルキル、3～6員の飽和又は部分不飽和シクロアルキル、3～6員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、又はアルコキシルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、R₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択さ

れる1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0113】

ある特定の実施形態ではLはN(R₆)であり、R₁はO(R₉)であり、R₉は場合によっては1つ以上のフルオロによってそれぞれ置換されていてもよいメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、又はテトラヒドロフランニルから選択され、R₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

10

【0114】

幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂は飽和又は部分不飽和シクロアルキル及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0115】

幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂はC₄～6飽和シクロアルキル又は5～6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記C₄～6飽和シクロアルキル及び5～6員の飽和ヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

20

【0116】

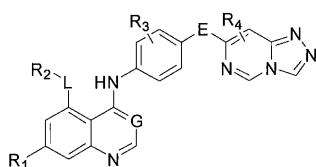
幾つかの実施形態ではLはOであり、R₂は場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によってそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、又はピペリジニルから選択される。

【0117】

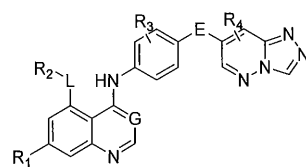
その他の態様では本開示は式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、又は(Vf)の化合物：

30

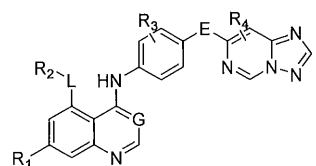
【化6】



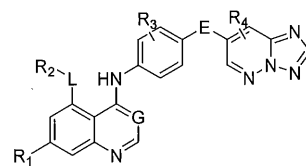
(Va)、



(Vd)、

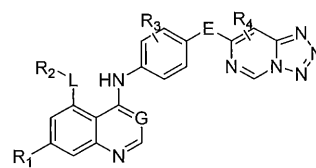


(Vb)、

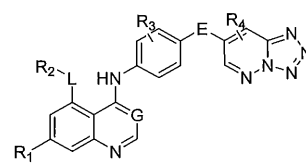


(Ve)、

40



(Vc)、



(Vf)

又は薬学的に許容可能なその塩を提示し、G、E、R₁、R₂、R₃、及びR₄は上記のように定義される。

50

【0118】

幾つかの実施形態では R_1 はO(R_9)であり、 R_9 は $C_1 \sim 6$ アルキル、3～6員の飽和又は部分不飽和シクロアルキル、3～6員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、又はアルコキシルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、LはOであり、 R_2 は飽和又は部分不飽和シクロアルキル及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

10

【0119】

ある特定の実施形態では R_1 はO(R_9)であり、 R_9 は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、LはOであり、 R_2 は $C_4 \sim 6$ 飽和シクロアルキル又は5～6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記 $C_4 \sim 6$ 飽和シクロアルキル及び5～6員の飽和ヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい。

【0120】

その他の態様では本開示は、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

20

(R) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-モルホリノキナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-((1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

30

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-((1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(3-(ジメチルアミノ) シクロブトキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((3-(ジメチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

40

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6-エトキシキナゾリン-4-アミン、

50

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6- (2-フルオロエトキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6- (ジフルオロメトキシ) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

10

シス-N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

トランス-N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

20

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-5-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

30

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (((S) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

40

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-イソプロポキシ-5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-イソプロポキシ-5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2,

50

6-ジアザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-(メチル-d3) ピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(8-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(5-メチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(4-メチルヘキサヒドロピロロ [3,4-b] [1,4] オキサジン-6(2H)-イル) キナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオ

10

20

30

40

50

キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (7 - フルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピ
 ロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
 キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (7 - フルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピ
 ロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - ((1 S, 5 S) - 2 - メチル - 2, 6 - ジ
 アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - ((1 R, 5 R) - 2 - メチル - 2, 6 - ジ
 アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
 キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (8 - フルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピ
 ロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
 キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (8 - フルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピ
 ロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (6 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3.
 4] オクタン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (7 - メチル - 2, 7 - ジアザスピロ [3.
 5] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
 キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン -
 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
 キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン -
 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 7 - メトキシ - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキ
 シ) キナゾリン - 4 - アミン、
 N 4 - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ)
 - 3 - メチルフェニル) - N 6 - (4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール -
 2 - イル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 4, 6
 - ジアミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 5 - (8 - メチル - 5 - オキサ - 2, 8 - ジアザスピロ [3. 5
] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - (メトキシ - d 3) - 5 - ((1 S, 5 S) - 2 - メチル -
 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 6 - (メトキシ - d 3) - 5 - ((1 R, 5 R) - 2 - メチル -
 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 5 - (7, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピロ
 [3. 4] オクタン - 2 - イル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -
 3 - メチルフェニル) - 5 - (7, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザスピロ

10

20

30

40

50

[3. 4] オクタン-2-イル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 5 - (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ
 [3. 4] オクタン-2-イル) - 6 - (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオ
 キシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) - 6 - ((テトラヒドロフラン-3-イル) オ
 キシ) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - (6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3
 . 2. 0] ヘプタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - (5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 -
 c] ピロール-2 (1 H) -イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - (4-メチルオクタヒドロ-1 H-ピロロ [3
 , 2 - b] ピリジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [4
 . 2. 0] オクタン-7-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3
 . 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 5 - (2-シクロプロピル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2.
 0] ヘプタン-6-イル) - 6 - メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 5 - (2 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 2, 6-ジアザビシ
 クロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) - 6 - メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - ((1 S, 5 S) - 2 - (メチル-d 3) -
 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 5 - ((1 S, 5 S) - 2 - (2-フルオロエチル) - 2, 6-
 ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) - 6 - メトキシキナゾリン-4-ア
 ミン、
 N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
 3-メチルフェニル) - 6 - メトキシ-5 - ((1 S, 5 S) - 2 - (2, 2, 2-トリ
 フルオロエチル) - 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾ
 リン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオ
 キシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-
 4-イル) オキシ) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオ
 キシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-
 4-イル) オキシ) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、
 (R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオ
 キシ) - 3-メチルフェニル) - 5 - ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-
 3-イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン-7-イルオ

10

20

30

40

50

キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((4, 4 - ジフルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - (メチル - d 3) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (メトキシ - d 3) キナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((1 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

1 - (4 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

(R) - 1 - (4 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

1 - (5 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

1 - (4 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 7 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

1 - (5 - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 7 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

1 - (4 - ((4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、

(R) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル、

(R) - 4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル、

4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシラート、

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - シアノ - 5 - ((3, 3 - ジ

10

20

30

40

50

フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキノリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキナゾリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5- ((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) -3- ((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド、

(E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5- ((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキノリン-6-イル) -3- ((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド、

(E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) -3- ((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド、

(E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキナゾリン-6-イル) -3- ((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド、

(E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド、

(R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -3- (1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド、及び

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン

からなる群より選択される式 (I) の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を提示する。

【0121】

本開示の例となる化合物を以下の表1に示す。

10

20

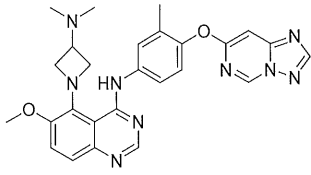
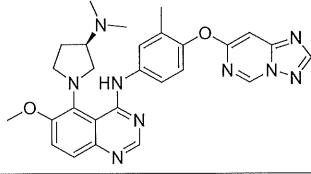
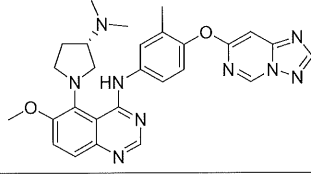
30

40

50

【表 1】

表 1

化合物番号	化合物の構造と名称
1	
	N- (4- ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
2	
	(R) -N- (4- ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
3	
	(S) -N- (4- ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

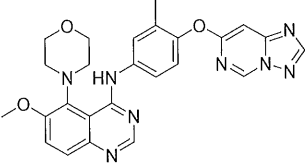
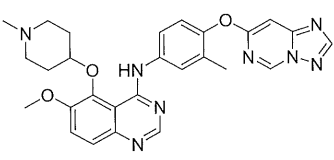
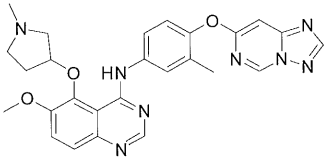
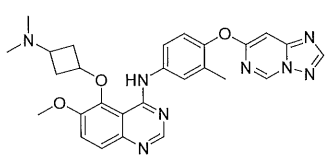
10

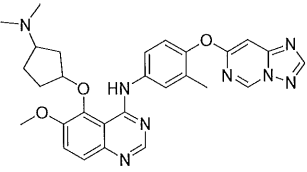
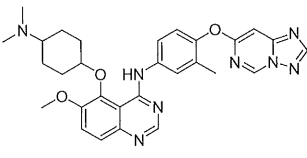
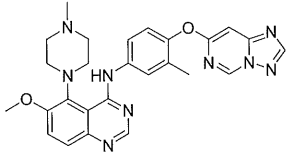
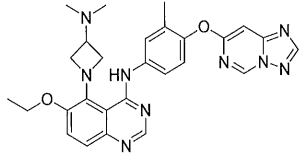
20

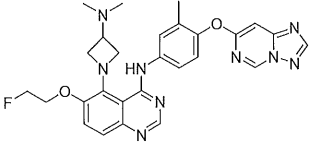
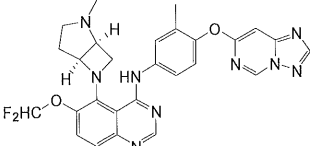
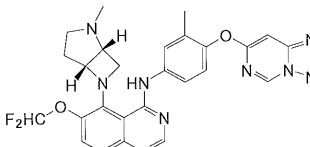
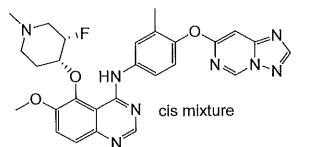
30

40

50

4	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-ホルホリノキナゾリン-4-アミン	10
5	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	20
6	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	30
7	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) シクロブトキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	40

8	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3- (ジメチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	10
9	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	20
10	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン	30
11	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6-エトキシキナゾリン-4-アミン	40

1 2	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6- (2-フルオロエトキシ) キナゾリン-4-アミン
1 3	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6- (ジフルオロメトキシ) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
1 4	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
1 5	 cis mixture

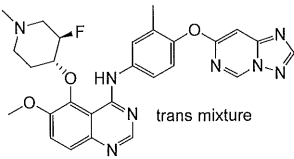
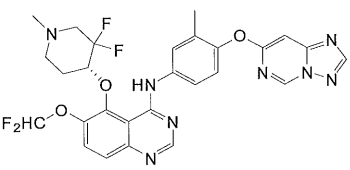
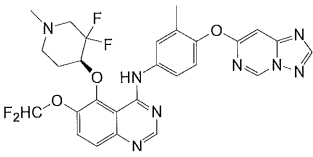
10

20

30

40

50

	シス-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン
16	 trans mixture トランス-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン
17	 (R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン
18	 (S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-5-アミン

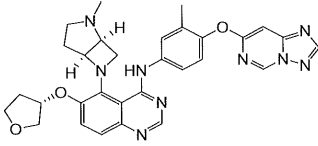
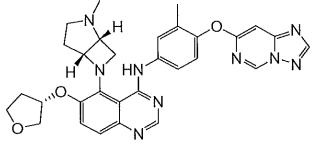
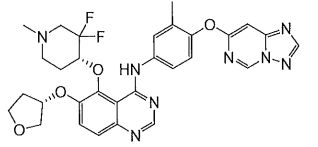
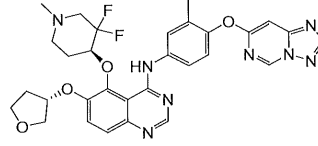
10

20

30

40

50

	
1 9	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
2 0	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
2 1	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
2 2	

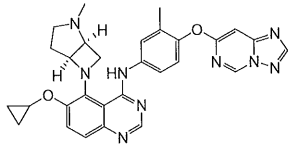
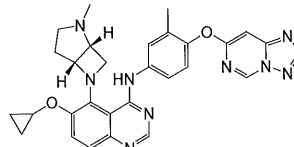
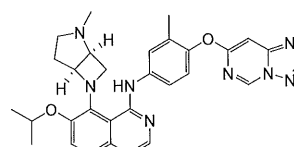
10

20

30

40

50

	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (((S) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
23	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1S, 5S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
24	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1R, 5R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
25	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-イソプロポキシ-5- ((1S, 5S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン

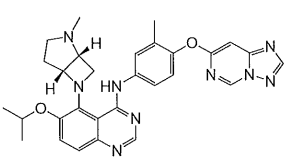
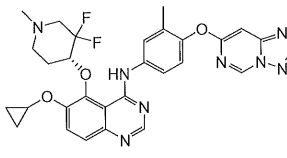
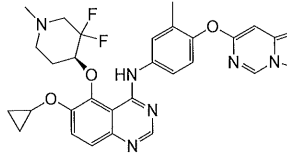
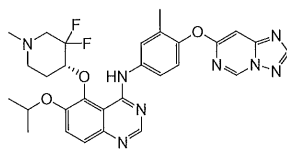
10

20

30

40

50

26	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-イソプロポキシ-5- ((1R, 5R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	10
27	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	20
28	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	30
29		

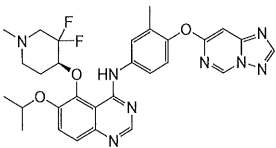
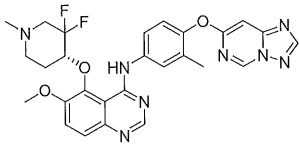
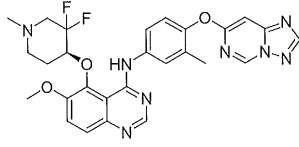
10

20

30

40

50

	(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン
30	
	(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン
31	
	(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
32	
	(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

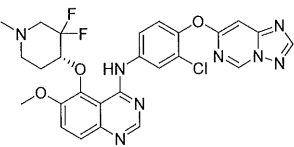
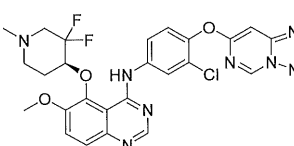
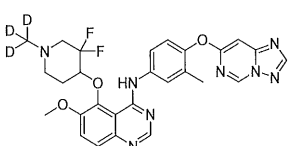
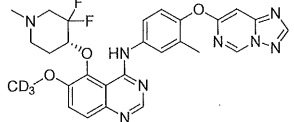
10

20

30

40

50

3 3	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-クロロフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
3 4	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-クロロフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
3 5	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1- (メチル-d 3) ピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
3 6	

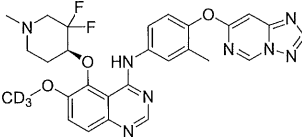
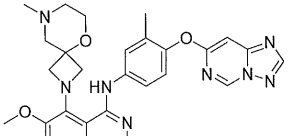
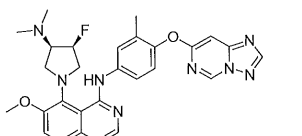
10

20

30

40

50

	(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン	
37	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン	10
38	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン	20
39	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3R, 4S) -3- (ジメチルアミノ) -4-フルオロピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	30

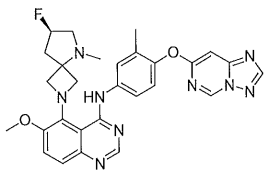
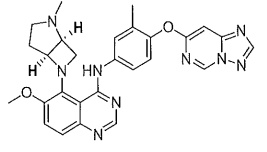
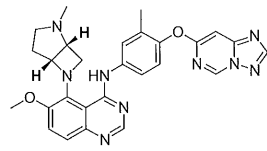
10

20

30

40

50

	(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	
4 4	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	10
4 5	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	20
4 6	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	30

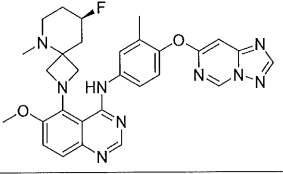
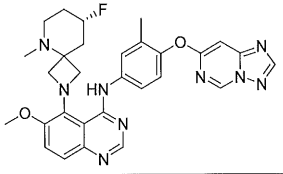
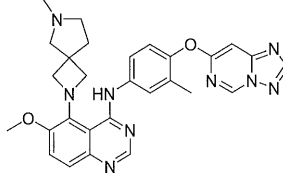
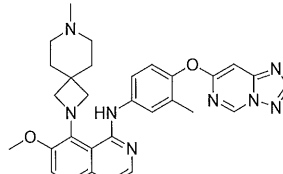
10

20

30

40

50

47	 (R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5-(8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン
48	 (S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 5-(8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 6-メトキシキナゾリン-4-アミン
49	 N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) - 3-メチルフェニル) - 6-メトキシ-5-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン
50	

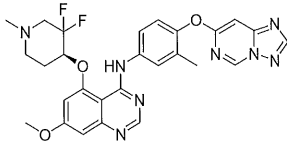
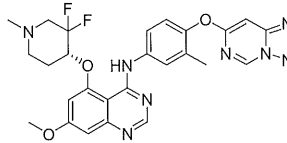
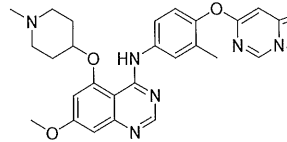
10

20

30

40

50

	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (7-メチル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン
5 1	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-メトキシキナゾリン-4-アミン
5 2	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-メトキシキナゾリン-4-アミン
5 3	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -7-メトキシ-5- ((1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン

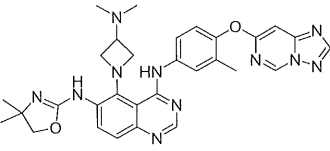
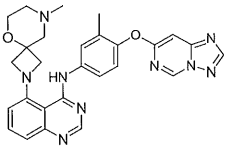
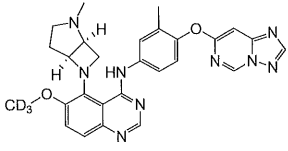
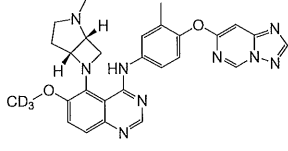
10

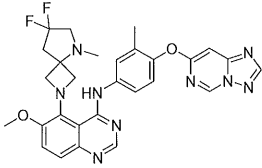
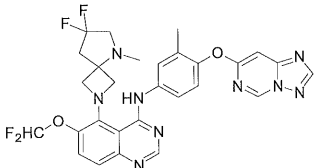
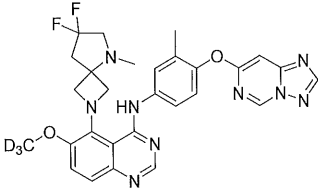
20

30

40

50

5 4	 N 4 - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - N 6 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - (ジメチル アミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン	10
5 5	 N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (8 - メチル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン	20
5 6	 N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - (メトキシ - d 3) - 5 - ((1 S , 5 S) - 2 - メチル - 2 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン	30
5 7		

	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6- (メトキシ-d 3) -5- ((1R, 5R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
58	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
59	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン
60	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン

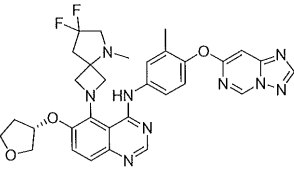
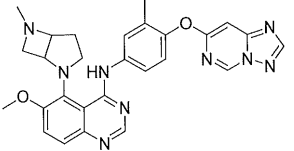
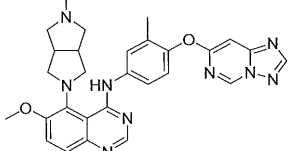
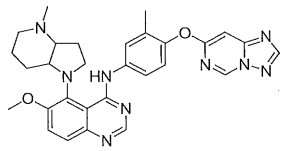
10

20

30

40

50

6 1	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- ((テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン
6 2	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン
6 3	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル) キナゾリン-4-アミン
6 4	

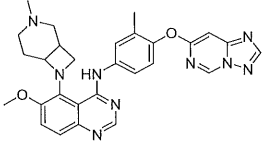
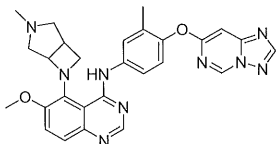
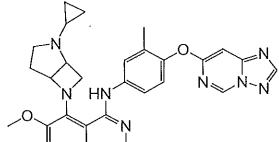
10

20

30

40

50

	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン
6 5	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [4. 2. 0] オクタン-7-イル) キナゾリン-4-アミン
6 6	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
6 7	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (2-シクロプロピル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

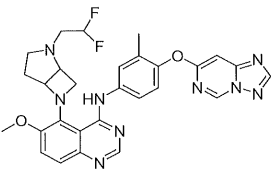
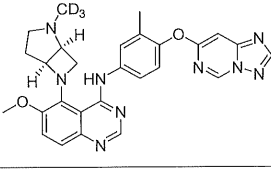
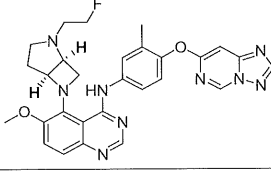
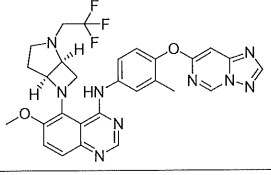
10

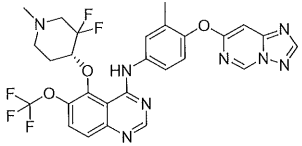
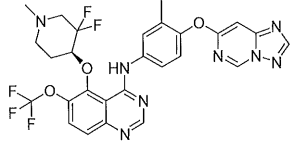
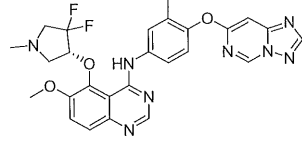
20

30

40

50

6 8	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	10
6 9	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1 S, 5 S) -2- (メチル-d 3) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	20
7 0	 N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 S, 5 S) -2- (2-フルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	30
7 1		

	N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1 S, 5 S) -2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン
7 2	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン
7 3	 (S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン
7 4	 (R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

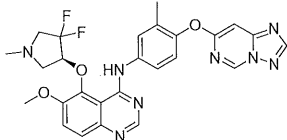
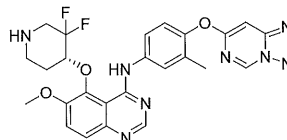
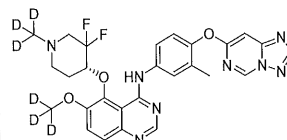
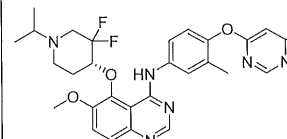
10

20

30

40

50

75	 (S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
76	 (R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
77	 (R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((3, 3-ジフルオロ-1-(メチル-d 3) ピペリジン-4-イル) オキシ) -6-(メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン
78	

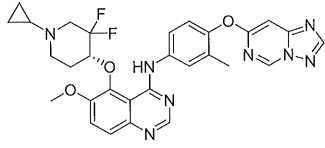
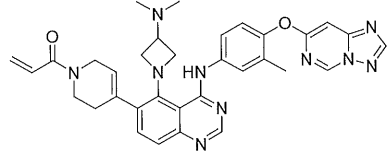
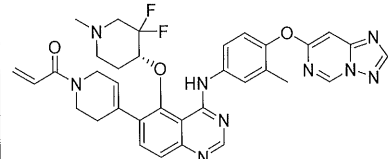
10

20

30

40

50

	(R) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン
79	 (R) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((1-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン
80	 1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-((3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン
81	 (R) -1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン

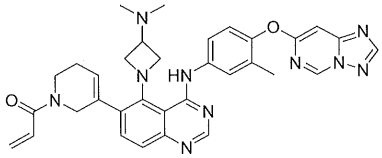
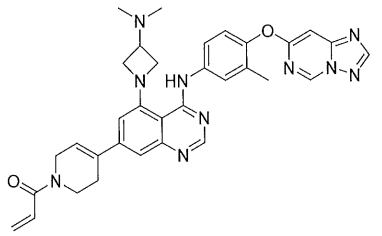
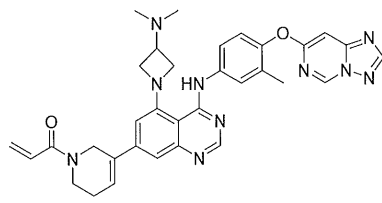
10

20

30

40

50

8 2	
8 3	
8 4	

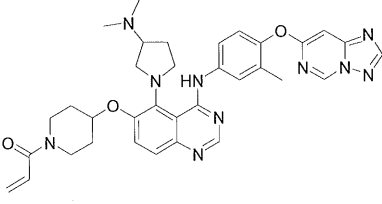
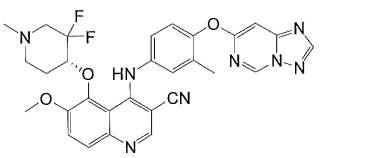
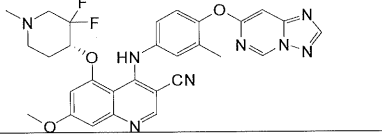
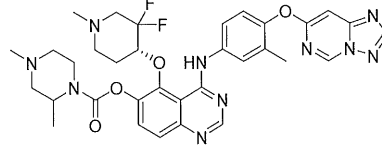
10

20

30

40

50

85	 1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン	10
86	 (R) -4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル	20
87	 (R) -4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-メトキシキノリン-3-カルボニトリル	30
88		

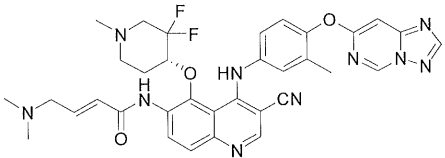
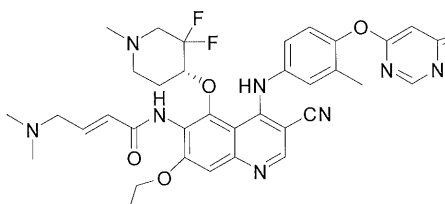
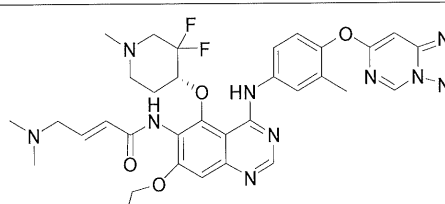
10

20

30

40

50

	4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート
89	 (R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド
90	 (R, E) -N- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキノリン-6-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド
91	

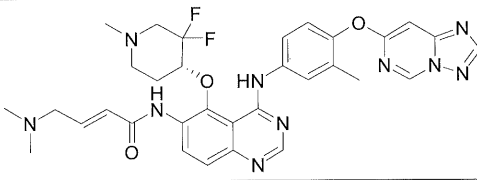
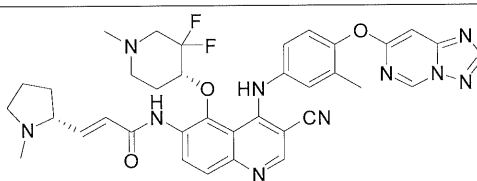
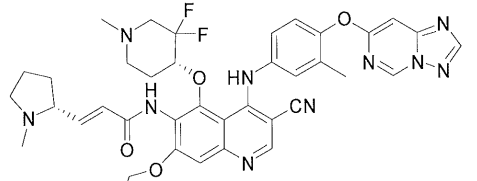
10

20

30

40

50

	(R, E) -N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -7-エトキシキナゾリン-6-イル) -4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド
9 2	 (R, E) -N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) -4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド
9 3	 (E) -N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -3-シアノ-5-((R) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) -3-((R) -1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド
9 4	

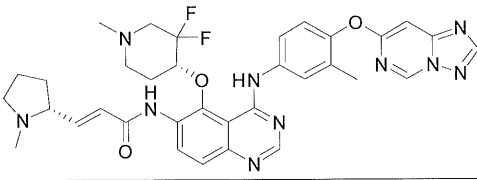
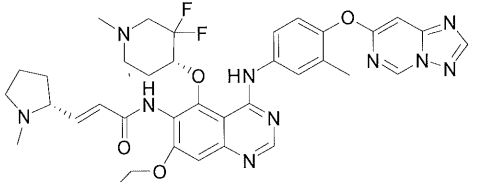
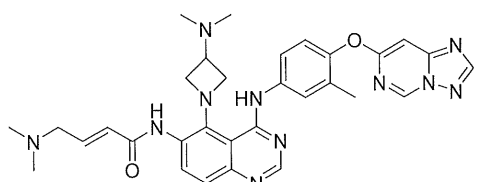
10

20

30

40

50

	(E)-N-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-3-シアノ-5-((R)-3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-エトキシキノリン-6-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)アクリルアミド
95	 (E)-N-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((R)-3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キノザリン-6-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)アクリルアミド
96	 (E)-N-(4-((4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((R)-3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-エトキシキノザリン-6-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)アクリルアミド
97	

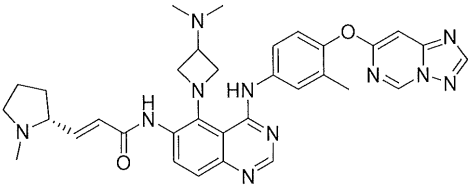
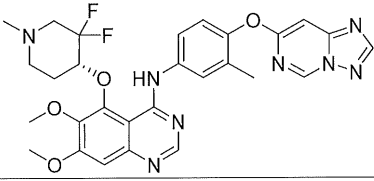
10

20

30

40

50

	(E) -N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド
98	 (R, E) -N-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -3-(1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド
99	 (R) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン

10

20

【0122】

30

一般式及び具体的な化合物の両方を参照して本明細書において提示された前記化合物を説明する。加えて、本開示の化合物は多種多様な形態又は誘導体として存在してよく、全てが本開示の範囲内にある。これらには例えば互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、塩、プロドラッグ、溶媒和物、様々な結晶形又はポリモルフ、及び活性代謝物が含まれる。

【0123】

本開示の前記化合物は1つ以上の不斉中心を含む場合があり、したがって様々な立体異性体として、例えばエナンチオマー及び／又はジアステレオマーとして存在し得る。したがって、本発明の化合物及びそれらの組成物は単一のエナンチオマー、ジアステレオマー、又は幾何異性体の形態であってよく、又は立体異性体の混合物の形態であってよい。ある特定の実施形態では本開示の化合物は光学純度の高い化合物である。ある特定の実施形態ではエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物が提示される。

40

【0124】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である1種類の化合物の2つの立体異性体を指す。「ジアステレオマー」という用語は、互いに鏡像ではない一对の光学異性体を指す。ジアステレオマーは異なる物理的特性、例えば融点、沸点、分光特性、及び反応性を有する。

【0125】

さらに、ある特定の化合物は本明細書に記載されるように1つ以上の二重結合を有する場合があります、別段の指示がない限りZ異性体又はE異性体のどちらかとして存在し得る。

50

本開示は実質的に他の異性体を含まない単一の異性体としての前記化合物、及び代わりに様々な異性体の混合物、例えばエナンチオマーのラセミ混合物としての前記化合物をさらに包含する。本開示は上述の化合物自体に加えて1つ以上の化合物を含んでなる組成物も包含する。

【0126】

本明細書において使用される場合、「異性体」という用語はあらゆる幾何異性体及び立体異性体を包含する。例えば、「異性体」はシス異性体及びトランス異性体、E異性体及びZ異性体、Rエナンチオマー及びSエナンチオマー、ジアステレオマー、(D)－異性体、(L)－異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物を本発明の範囲内に収まるものとして包含する。例えば、幾つかの実施形態では1種類の立体異性体が、1種類以上の対応する立体異性体を実質的に含まずに提供される場合があり、その立体異性体を「立体化学的に濃縮されている」と呼ぶ場合もある。

【0127】

特定のエナンチオマーが好ましい場合、幾つかの実施形態ではその特定のエナンチオマーが、反対のエナンチオマーを実質的に含まずに提供される場合があり、そのエナンチオマーを「光学的に濃縮されている」と呼ぶ場合もある。「光学的に濃縮されている」は、本明細書において使用される場合、その化合物が顕著に高い割合の1つのエナンチオマーから構成されていることを意味する。ある特定の実施形態ではその化合物は少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーから構成されている。他の実施形態ではその化合物は少なくとも約95重量%、約98重量%、又は約99重量%の好ましいエナンチオマーから構成されている。好ましいエナンチオマーはラセミ混合物からキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)及びキラル塩の形成と結晶化を含む当業者が知るいずれかの方法によって単離されてもよく、又は不斉合成によって調製されてもよい。例えば、Jacquesら著、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience社、ニューヨーク、1981年)、Wilen, S. H. 著、Tetrahedron誌、第33巻：2725頁(1977年)、Eliehl, E. L. 著、Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill社、ニューヨーク、1962年)、Wilen, S. H. 著、Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliehl編、Univ. of Notre Dame Press、ノーターデーム、インディアナ州、1972年)を参照されたい。

【0128】

本開示の前記化合物は異なる型の互変異性として存在する場合もあり、全てのそのような形態は本開示の範囲内に包含される。「互変異性体」又は「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁のために相互に転換可能である、異なるエネルギーを持つ構造異性体のことを指す。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体としても知られる)にはプロトン移動を介した相互転換、例えばケト－エノール異性化、アミド－イミド酸異性化、ラクタム－ラクチム異性化、イミン－エナミン異性化、及び1つのプロトンが複素環系の2か所以上の位置を占めている環化体(例えば、1H－イミダゾール及び3H－イミダゾール、1H－1, 2, 4－トリアゾール、2H－1, 2, 4－トリアゾール、及び4H－1, 2, 4－トリアゾール、1H－イソインドール及び2H－イソインドール、及び1H－ピラゾール及び2H－ピラゾール)が内包される。原子価異性体には結合性電子のうちの幾つかの転位による相互転換が内包される。互変異性体は平衡状態にあるか適切な置換により1つの型に立体的に固定されてもよい。名称又は構造により1つの特定の互変異性型として識別される本開示の化合物は別途指定がない限り他の互変異性型を含むことが意図されている。

【0129】

本開示の前記化合物はプロドラッグ、活性代謝誘導体(活性代謝物)、活性中間生成物、及びそれらの薬学的に許容可能な塩も含む。

【0130】

本明細書において使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下で代謝されると、又は加溶媒分解により変換されると所望の活性化合物を生じる化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩のことを指す。プロドラッグにはこの活性化合物のエステル、アミド、カルバメート、カーボネート、ウレイド、溶媒和化合物、又は水和物が含まれるがこれらに限定されない。典型的にはこのプロドラッグは不活性であるか、又はこの活性化合物よりも低活性であるが、取り扱い、投与、及び／又は代謝特性の点で1つ以上の利点がプロドラッグにより提供される場合がある。例えば、幾つかのプロドラッグがこの活性化合物のエステルであり、代謝分解中にエステル基が切断されて活性薬物が生じる。また、幾つかのプロドラッグは酵素による活性化を受けて前記活性化合物を、又はさらに化学反応を受けて前記活性化合物を生じる化合物を生じる。プロドラッグは単一のステップでプロドラッグ型から活性型に移行する場合があり、又は自体が活性を有する、若しくは不活性である1種類以上の中間生成物型を有する場合もある。プロドラッグの調製と使用は、両方とも全体が参照により援用されるT. Higuchi及びV. Stella著、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A. C. S. シンポジウムシリーズ第14巻、及びBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年内において考察されている。

10

【0131】

本明細書において使用される場合、「代謝物」という用語、例えば、活性代謝物は上記のプロドラッグと重複する。したがって、このような代謝物は薬理的活性化合物であるか、又は対象の体の中の代謝過程により生じる誘導体である薬理的活性化合物にさらに代謝される化合物である。例えば、このような代謝物は投与された化合物又は塩又はプロドラッグの酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断等により生じることがある。これらのうち活性代謝物はこのような薬理的活性誘導体化合物である。プロドラッグについて、プロドラッグ化合物は一般的に不活性であるか、又は代謝産物よりも低活性である。活性代謝物について、親化合物は活性化合物であっても不活性プロドラッグであってもよい。

20

【0132】

プロドラッグ及び活性代謝物は当技術分野において公知の日常的技法を用いて特定可能である。例えば、Bertolini et al., 1997, J Med Chem 40: 2011-2016、Shan et al., J Pharm Sci 86: 756-757、Bagshawe, 1995, Drug Dev Res 34: 220-230、Wermuth, 上掲を参照されたい。

30

【0133】

本明細書において使用される場合、「活性中間生成物」という用語は合成過程中の中間生成物化合物であって、最終的な合成化合物と同じ、又は基本的に同じ生物活性を示すものを指す。

【0134】

本開示の化合物は薬学的に許容可能な塩として、又は薬学的に許容可能な塩の形態で製剤可能である。異なる指示がない限り、本明細書において提示される化合物にはそのような化合物の薬学的に許容可能な塩が含まれる。

40

【0135】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な」という用語は、製剤の他の構成成分とその物質又は組成物が、及び／又はそれを用いて治療されている対象とその物質又は組成物が化学的及び／又は毒物学的に適合することを示している。

【0136】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、別段の指示がない限り、その特定の化合物の遊離酸及び遊離塩基の生物学的有効性を保持しており

50

、且つ、生物学上又は他の点で不都合のない塩を包含する。考えられている薬学的に許容可能な塩の形態にはモノ、ビス、トリス、テトラキス等が挙げられるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能な塩はそれらが投与される量及び濃度では無毒である。このような塩の調製によって化合物によるその化合物の生理的効果の発現を妨げることなくその化合物の物理的特徴を変更することで薬理学的利用が容易になる。物理学的特徴の有用な変更には経粘膜投与を容易にするための融点の低下、より高い濃度での薬品の投与を容易にするための溶解性の上昇が含まれる。

【0137】

薬学的に許容可能な塩には酸付加塩、例えば硫酸、塩化物、塩酸、フマル酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、及びキナ酸を含有する塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩は塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸、及びキナ酸などの酸から得ることができる。

【0138】

酸性官能基、例えばカルボン酸又はフェノールが存在するとき、薬学的に許容可能な塩には塩基付加塩、例えばベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、t-ブチルアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミン、及び亜鉛を含有する塩も挙げられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版、Mack Publishing社、イーストン、ペンシルバニア州、第2巻、1457頁、1995年、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」、Stahl及びWermuth著、Wiley-VCH社、ヴァインハイム、ドイツ、2002年を参照されたい。適切な対応塩基を使用してこのような塩を調製できる。

【0139】

薬学的に許容可能な塩は標準的な技法により調製可能である。例えば、適切な溶媒、例えば適切な酸を含有する水性溶液又は水性アルコール溶液の中に遊離塩基形態の化合物を溶解し、その後でその溶液を蒸発させて単離することが可能である。したがって、その特定の化合物が塩基である場合、当技術分野で利用可能なあらゆる適切な方法、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、若しくはリン酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、若しくはサリチル酸などの有機酸、又はグルクロン酸若しくはガラクトン酸などのピラノシド酸、又はクエン酸若しくは酒石酸などの α -ヒドロキシ酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などのアミノ酸、又は安息香酸若しくは桂皮酸などの芳香族酸、又はp-トルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸などのスルホン酸、又はそのような酸を用いるこの遊離塩基の処理によって所望の薬学的に許容可能な塩が調製され得る。

【0140】

同様に、その特定の化合物が酸である場合、あらゆる適切な方法、例えば無機又は有機塩基、例えばアミン（第一級、第二級、又は第三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、又はそのような物を用いるこの遊離酸の処理によって所望の薬学的に許容可能な塩が調製され得る。適切な塩の例となる例にはL-グリシン、L-リシン、及びL-アルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、及び第三級のアミン、及びヒドロキシエチルピロリジン、ピペリジン、モルホリン又はピペラジンなどの環状アミンに由来する有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムに由来する無機塩が挙げられる。

【0141】

本開示の前記化合物は非溶媒和物、溶媒和物（例えば水和物）、及び固形物（例えば結

10

20

30

40

50

晶形又は多形体)として存在する場合があります、本開示は全てのそのような形態を包含することが意図されていることも理解されるものとする。

【0142】

本明細書において使用される場合、「溶媒和化合物」又は「溶媒和物」という用語は、化学量論量又は非化学量論量のどちらかの量の溶媒を含有する溶媒付加物を指す。幾つかの化合物は固形結晶状態で溶媒分子を固定されたモル比率で捕捉し、そうして溶媒和化合物を形成する傾向を有する。この溶媒が水である場合に形成される溶媒和化合物は水和物であり、この溶媒がアルコールである場合に形成される溶媒和化合物はアルコールである。その物質の1分子と1分子以上の水を組み合わせ、その中で水がH₂Oというその分子状態を保持することで水和物が形成される。溶媒和化合物を形成する溶媒の例には水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0143】

本明細書において使用される場合、「結晶形」、「結晶形態」、「多形体」、及び「ポリモルフ」という用語は互換的に使用可能であり、化合物(又はその塩若しくは溶媒和化合物)が異なる結晶充填構造で結晶化可能である結晶構造を意味し、それらの全てが同じ基礎組成を有している。異なる結晶形は異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学及び電気特性、安定性、及び溶解性を有することが通常である。再結晶化溶媒、結晶化速度、保存温度、及び他の要因によって1つの結晶形が支配的になる場合がある。前記化合物の結晶ポリモルフは異なる条件下での結晶化により調製可能である。

20

【0144】

本開示には前記化合物中の原子について全ての同位体を包含することも意図されている。原子の同位体は同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を包含する。例えば、別途指定がない限り、本開示の前記化合物中の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素は、限定されないが、¹H、²H、³H、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C、¹⁴N、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³²S、³³S、³⁴S、³⁶S、¹⁷F、¹⁹F、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁷I、及び¹³¹Iなどのそれらの同位体も含むことが意図されている。幾つかの実施形態では水素はプロチウム、ジュウテリウム、及びトリチウムを包含する。幾つかの実施形態では炭素は¹²C及び¹³Cを包含する。

30

【0145】

前記化合物の合成

本明細書において提示された前記化合物の合成は、薬学的に許容可能なそれらの塩の合成を含み、実施例中の合成スキームにおいて例示される。本明細書において提示された前記化合物は、あらゆる公知の有機合成方法を用いて調製可能であり、且つ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成可能であり、したがってこれらのスキームは単なる例示であり、本明細書において提示された前記化合物を調製するために使用できる他のあり得る方法を制限することを意図するものではない。また、これらのスキーム中の工程はより良好に例示するためのものであり、適切に変更可能である。実施例中のこれらの化合物の実施形態は研究目的、及び可能性として規制当局への提出のために合成された。

40

【0146】

本開示の化合物を調製するための反応は適切な溶媒の中で実施可能であり、有機合成分野の当業者は容易にそれらの溶媒を選択できる。適切な溶媒は、それらの反応が実施される温度、例えば溶媒の凍結温度からその溶媒の沸点までの範囲内にあり得る温度で出発物質(反応物質)、中間生成物、又は生成物と実質的に反応せずにいることができる。1種類の溶媒又は1種類より多くの溶媒の混合物の中で所与の反応を実施できる。当業者は特定の反応工程に応じてその特定の反応工程に適切な溶媒を選択できる。

【0147】

本開示の化合物の調製は様々な化学基の保護と脱保護を伴い得る。当業者は保護と脱保

50

護の必要性、及び適切な保護基の選択を容易に決定できる。保護基の化学は、全体を参照により本明細書に援用するT. W. Greene及びP. G. M. Wuts著、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley & Sons社、ニューヨーク（1999年）等の中に見ることができる。

【0148】

当技術分野において知られているあらゆる適切な方法に従って反応をモニターすることができる。例えば、分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光測定法（例えば ^1H 又は ^{13}C ）、赤外分光法、分光測光法（例えばUV-可視光）、マスマススペクトロメトリー、又は液体高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分光測定法（LCMS）、若しくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によって生成物の形成をモニターすることができる。当業者は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（全体を参照により本明細書に援用する「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs著、J. Comb. Chem. 誌、2004年、第6巻（第6号）、874～883頁）、及び順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法により化合物を精製できる。

【0149】

実施例中の前記化合物の構造は核磁気共鳴（NMR）又は／及び液体クロマトグラフィーマスマススペクトロメトリー（LC-MS）によって特徴解析される。NMR化学シフト（ δ ）は 10^{-6} （ppm）の単位で提示される。 ^1H -NMRスペクトルは標準物質（0.0 ppm）としてテトラメチルシラン（TMS）を使用するVarian機（400 MHz）上で CDCl_3 溶液、 CD_3OD 溶液、又は $\text{DMSO}-d_6$ 溶液中で記録される（ppm単位で報告される）。

【0150】

MS測定は、一連の機器からエレクトロスプレーイオン化法、化学イオン化法、及び電子衝突イオン化法を用いてShimadzu 2010質量分析機又はAgilent 6110A MSD又は1969A TOF質量分析機を使用して実施される。

【0151】

TLC測定はYantai Huanghai HSGF254 シリカゲル又はAnhui Liang Chen Gui Yuanプレートを使用して実施される。TLCに使用されるシリカゲルプレートは0.15 mm～0.2 mmである。TLCによる生成物の分離及び精製に使用されるシリカゲルプレートは0.4 mm～0.5 mmである。

【0152】

カラムクロマトグラフィーはシリカゲルカラムを有するBiotageシステム（製造業者：Dyax Corporation社）上、又はシリカSep Pakカートリッジ（Waters社）上で行われた。

【0153】

本開示の公知の出発物質は当技術分野の公知の方法を用いて、又は当技術分野の公知の方法に従って合成可能であり、又はAldrich Chemical Company社、Adamas-beta社、TCI社、又はAccela ChemBio社などの商業供給業者から購入可能であり、別段の指示がない限りさらに精製することなくこれらの出発物質を使用した。テトラヒドロフラン（THF）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジクロロメタン（DCM）、ジクロロエタン（DCE）、ジオキサン、及び1,1,2,2-テトラクロロエタンは密封瓶（シュアシル・ボトル）に入ったものをAldrich社から購入し、受け取ってそのまま使用した。

【0154】

別途指定がない限り、本開示の反応は全て窒素又はアルゴンの陽圧下で、又は無水溶媒中で乾燥チューブを使用して行われ、注射器を介して基質と試薬を導入するために反応フラスコにはゴム製の隔膜が付けられていることが典型的であった。ガラス器具はオープン

で乾燥され、且つ／又は加熱乾燥された。

【0155】

例示を目的として本開示の化合物並びに重要な中間生成物を調製するための一般的な合成経路を以下に示す。個々の反応工程のより詳細な説明については以下の実施例の項を参照されたい。当業者は本発明の化合物を合成するために他の合成経路を使用してもよいことを理解する。これらのスキームの中で特定の出発物質及び試薬が示され、且つ、以下で考察されているが、他の出発物質及び試薬に置き換えて様々な誘導体及び／又は反応条件を容易に提示することができる。加えて、以下に記載される方法により調製される化合物の多くは本開示を参照して当業者によく知られている従来の化学を用いてさらに改変可能である。

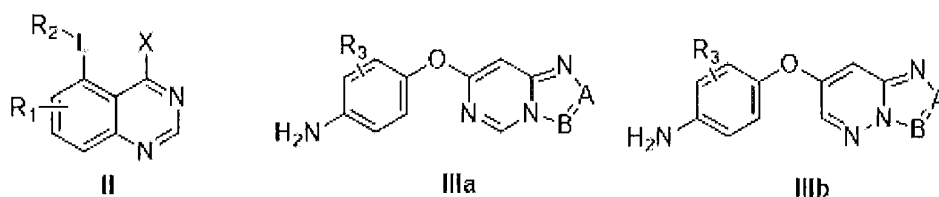
10

【0156】

一般的合成経路

幾つかの実施形態では本明細書において提示される式（I）の化合物は適切な酸の存在下で式（II）の化合物：

【化7】



20

（式中、Xは脱離基（例えばハロゲン原子）である）の式（IIIa）又は（IIIb）の化合物（塩から遊離塩基を得ることが望ましいときは遊離塩基であり、その塩は適切な塩基、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩又は水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムで処理され得る）との反応により調製される場合がある。R₁、R₂、R₃、及びLは、必要であればいずれの官能基も保護されることを除いて本明細書において規定された意味のうちのいずれかを有する。適切な酸は例えばpTSHなどの有機酸である。この反応は適切な温度（例えば、約20～100℃の範囲内の温度）において適切な溶媒、例えばイソプロパノールなどのアルコールが存在する状態で簡便に実施される。

30

【0157】

ある特定の実施形態では式（II）の化合物（式中、Xはハロゲン原子である）はどんな溶媒及び酸又は塩基も存在しない状態で式（IIIa）又は（IIIb）の化合物と反応させられる場合がある。そのような反応ではハロゲン脱離基Xの転移によってその場で酸HXが形成され、その反応の自己触媒が起こる。都合よいことにその反応は適切な不活性有機溶媒、例えばイソプロパノール、ジオキサン、又はN,N-ジメチルアセトアミドの中で実施される場合がある。この反応に適切な条件は上で説明されている。

【0158】

保護基は一般的に問題の基の保護に適切なものとして文献中に記載されている、又は熟練の化学者に知られている基のうちのいずれかより選択されてよく、従来法によって導入されてよい。保護基は問題の保護基の除去に適切なものとして文献中に記載されている、又は熟練の化学者に知られているあらゆる簡便法、例えば分子中の別の部分の基への障害を最小限にして保護基の除去を達成するように選択されている方法により除去されてよい。

40

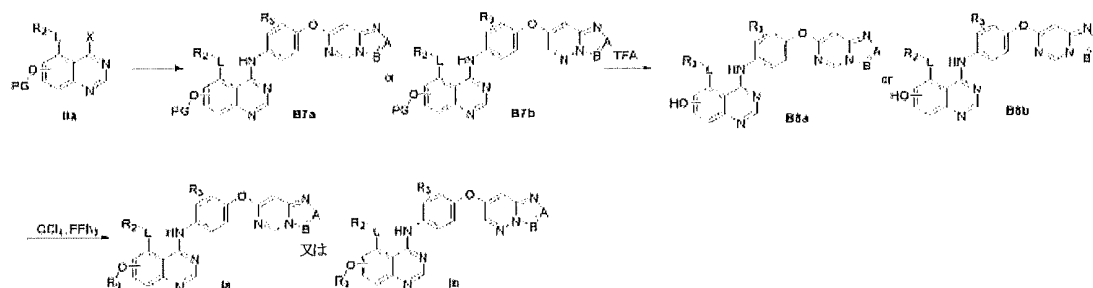
【0159】

スキーム1は幾つかの式（Ia）のエーテル結合キナゾリン（本開示の式（I）の化合物中のR₁がO（R₉）であるとき）の合成を示しており、この中でPGは適切な保護基（MOM等）である。スキーム1によると式（IIIa）の4-クロロ-6-オキシキナゾリン（式中、Xはクロロである）を上記のような標準的なカップリング条件下で式（IIIa）又は（IIIb）の適切なアニリンと反応させて式（B7）の化合物を提供する

50

ことができる。このアニリンとの反応後に適切な条件下で、例えばTFAが存在する状態でこの任意の保護基を除去して式(B8)の化合物を提供することができる。有機溶媒(DMF又はアセトン等)の中に適切な塩基、例えば K_2CO_3 、 CS_2CO_3 、又は $Cs(OH)_2$ が存在する状態で式(B8)の化合物のヒドロキシル基を適切なハロゲン化アルキル R_9-X と結合させて式(Ia)の化合物を提供する。あるいは、 R_9-OH が活性化された脱離基、例えばトシレートに転換されている場合、このアルコールを R_9-X の代わりに使用することができる。さらに別のアプローチでは標準的な光延条件下で、例えばTHF中にDIAD/PPH₃が存在する状態で式(B8)の化合物のヒドロキシル基をアルコール R_9-OH と結合させて式(Ia)の化合物を提供することができる。

【化8】

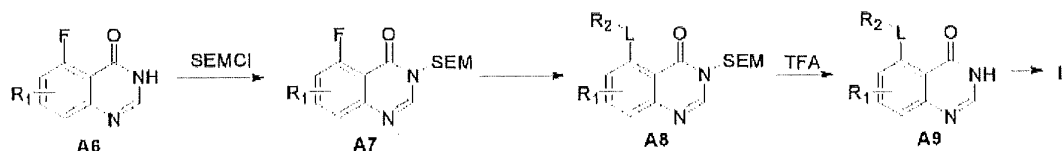


スキーム1

【0160】

幾つかの実施形態では式(II)の化合物は従来法によって得られる場合もある。スキーム2は式(II)の化合物の合成を示している。スキーム2に示されるように、 R_1 、 R_2 、及びLが必要であればいずれの官能基も保護されることを除いて本明細書において規定された意味のうちのいずれかを有している式(A9)の化合物を塩化チオニル、塩化ホスホリル、又は四塩化炭素とトリフェニルホスフィンの混合物などのハロゲン化剤と反応させてよく、その後で存在するどの保護基も従来の手段により除去される。この反応は有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの塩基が存在する状態で適切な不活性溶媒、例えば1,2-ジクロロエタン又はN,N-ジメチルホルムアミドの中で簡便に実施される。この反応は例えば0~150℃の範囲内の温度で、好ましくはその反応溶媒の還流温度又はその近くの温度で簡便に実施される。

【化9】



スキーム2

【0161】

工程1

式(A6)の出発物質は市販されており、又は従来の方法を用いて、例えばJ. Org. Chem. 1952, 17, 164-176及びJ. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835に記載されるように調製できる。

適切な塩基の存在下で適切なアミノ保護基、例えばSEMを使用して式(A6)の出発物質を保護した。

【0162】

工程2

10

20

30

40

50

この反応は適切な塩基の存在下で簡便に実施される。適切な塩基は本明細書に記載される通りであり、例えばハロゲン化ナトリウムである。この反応は適切な不活性溶媒、例えばN，N-ジメチルアセトアミド中で簡便に実施される。スキーム1はLがOである式Iの化合物の調製に特に適切である。

【0163】

工程3

適切な条件下で、例えばSEM脱保護のためにTFAが存在する状態で式(A9)の化合物中の任意の保護基を除去することができる。

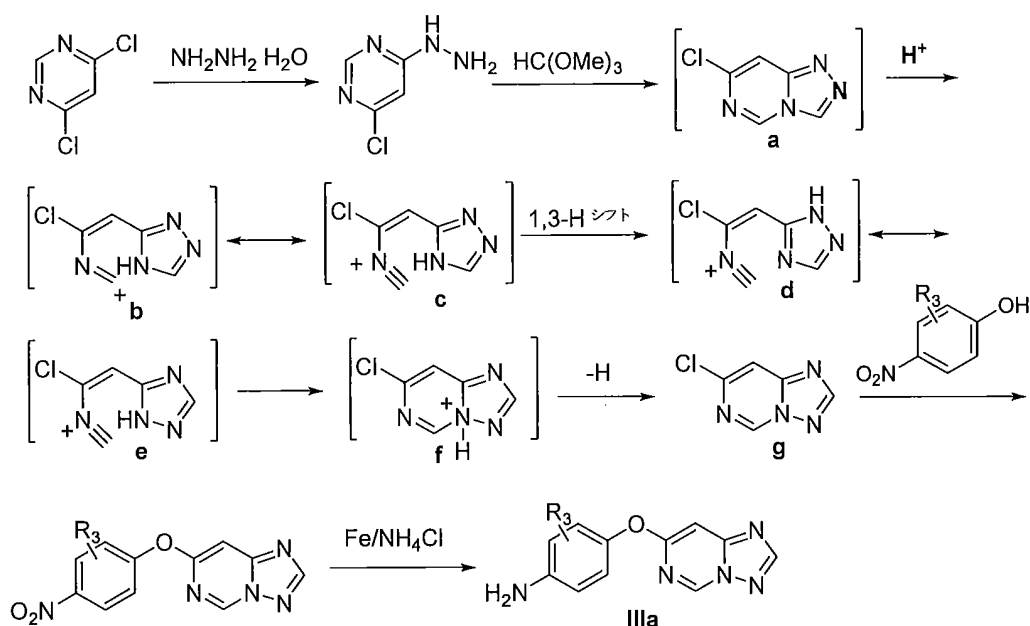
【0164】

幾つかの実施形態ではスキーム3に示されている方法に従ってスキーム1での使用に適切な式(IIIa)の化合物を調製することができる。適切にジクロロ置換されたピリミジンをEtOH中で $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と反応させてヒドラジニルピリミジン中間生成物を提供することができる。この中間生成物の7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンへの変換は高い温度、例えば90℃で $\text{HC}(\text{OMe})_3$ を用いる処理により達成可能である。60℃の MeCN の中に CS_2CO_3 が存在する状態で場合によっては置換していてもよい7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンとフェノールを反応させる。 $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ などの標準的な還元方法を用いて4-(ニトロフェノキシ)- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンのニトロ基を還元して式(IIIa)の所望のアニン化合物にすることができる。

【0165】

これまで、本出願と同じ出願者に帰属し、且つ、本発明を開示している国際出願PCT/CN2018/106098号明細書のスキーム3に示されているように、 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ を使用する前記ヒドラジニルピリミジン中間生成物の環化反応により7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジンが生ずると考えられた。しかしながら、本発明者らは驚くべきことに上述の環化反応により実際には7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジンの代わりにこの環化反応の間に突然起こる転位の結果として7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンが生じることを見出した(以下のスキーム3を参照されたい)。

【化10】



スキーム3

【0166】

10

20

30

40

50

具体的には、この場合、スキーム 3 に示されるように化合物 a はプロトン化されてアンモニウム塩を生成すると考えられており、それにより開環が助長されてニトリリウム塩 c と共鳴状態にあるイミニウム塩 b が生じる。その後、水素移動の結果としてトリアゾール連結ビニルイミニウム塩 d が形成される。このトリアゾール環の別の窒素原子での分子内求核攻撃による再環化によって f の脱プロトン化の後に [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン g が単離される。この観察される転位の推進力は [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン環系がその異性体、すなわち [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジンよりも熱力学的に安定であるという事実によっている。

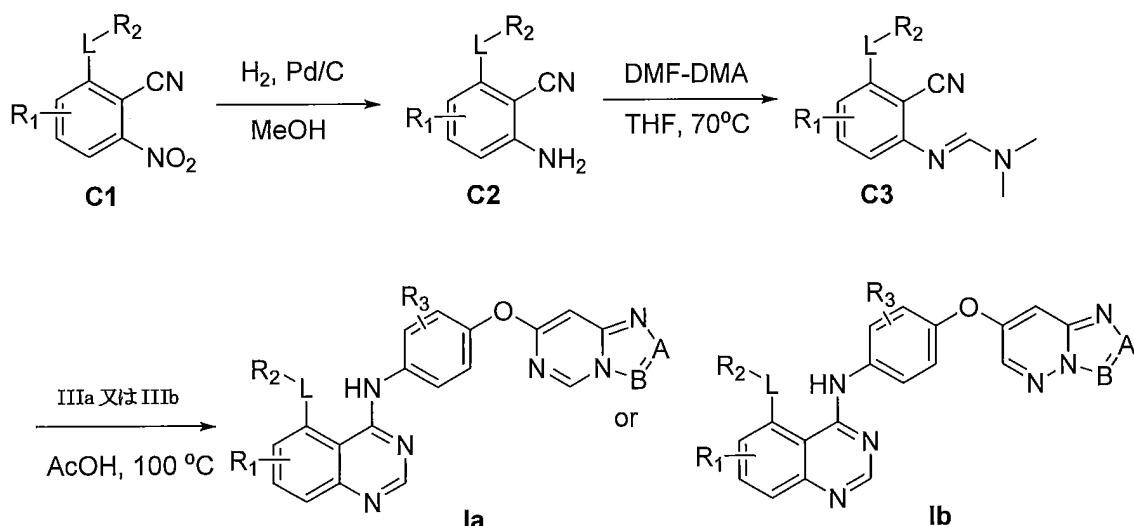
【0167】

この予期せぬ突然の転位は式 (IIIa) の中間生成物の単結晶の成長とその特徴解析により確認され、それにより正しい化学構造が正確に指摘された (図 1 参照)。国際出願 PCT/CN2018/106098 号明細書のスキーム 3 に例示されているような HC(OMe)₃ との前記ヒドラジニルピリミジン中間生成物の反応により必ず 7-クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジンが生じることも確認されており、したがって以降の工程で得られる全ての化合物は本開示において修正されているように [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-7-イルの代わりに [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルを含む中間生成物に基づいたものである。

【0168】

幾つかの実施形態ではスキーム 4 に示される方法に従って式 (I) の化合物を調製することができる。

【化 11】



スキーム 4

【0169】

工程 1

式 (C1) の出発物質は市販されており、又は従来の方法を用いて、例えば J. Org. Chem. 1952, 17, 164-176 に記載されるように調製できる。THF 又はメタノールなどの溶媒中の適切な還元剤、例えば、Pd/C と H₂ を使用して式 (C1) の化合物の選択的還元が実施された。

【0170】

工程 2

この式 (C2) の化合物の DMF-DMA との反応を適切な溶媒 (THF 等) 中で例えば 50~100°C の範囲内の温度において実施して式 (C3) の化合物を得ることができる。

【0171】

工程3

酸（AcOH、pTSH等）の存在下、50～120℃の温度で式（IIIa）又は（IIIb）の化合物を使用してキナゾリン閉環反応を実施した。

【0172】

化合物の使用

一態様では本開示は式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なそれらの塩であって、I型受容体チロシンキナーゼ、とりわけHER2に対して高い阻害活性を示すものを提示する。

10

【0173】

本明細書において使用される場合、「I型受容体チロシンキナーゼに対する阻害活性」という用語は、式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩の存在に対する直接的又は間接的応答としての、式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩が存在しない状態でのI型受容体チロシンキナーゼの活性と比較したI型受容体チロシンキナーゼの活性の低下のことを指す。このような活性の低下はI型受容体チロシンキナーゼとの式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩の直接的相互作用、又は後にI型受容体チロシンキナーゼの活性に影響する1つ以上の他の因子との式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩の相互作用に起因し得る。例えば、式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩はI型受容体チロシンキナーゼに直接的に結合することにより、別の因子に（直接的又は間接的に）I型受容体チロシンキナーゼ活性を低下させることにより、又は細胞若しくは生物の中に存在するI型受容体チロシンキナーゼの量を（直接的又は間接的に）低下させることによりこのI型受容体チロシンキナーゼの活性を低下させ得る。

20

30

【0174】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は他のI型受容体チロシンキナーゼ、例えば野生型EGFR（wt-EGFR）よりもHER2に対して選択的な阻害剤である。

【0175】

本明細書において使用される場合、「HER2の選択的阻害剤」又は「HER2を選択的に阻害する」という用語は、提示された化合物が本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイ（例えば、生化学的アッセイ又は細胞アッセイ）において他のI型受容体チロシンキナーゼ、例えばwt-EGFRよりもHER2を阻害することを意味する。幾つかの実施形態では「EGFRよりもHER2に対する選択的阻害剤」又は「EGFRよりもHER2を選択的に阻害する」という用語は、提示された化合物が本明細書に記載されるアッセイにより測定される場合にHER2に対するIC₅₀よりも少なくとも10倍高い、少なくとも20倍高い、少なくとも30倍高い、少なくとも40倍高い、少なくとも50倍高い、少なくとも60倍高い、少なくとも70倍高い、少なくとも80倍高い、少なくとも90倍高い、少なくとも100倍高い、少なくとも200倍高い、少なくとも30

40

50

0 倍高い、少なくとも 4 0 0 倍高い、少なくとも 5 0 0 倍高い、少なくとも 6 0 0 倍高い、少なくとも 7 0 0 倍高い、少なくとも 8 0 0 倍高い、少なくとも 9 0 0 倍高い、少なくとも 1 0 0 0 倍高い、少なくとも 2 0 0 0 倍高い w t - E G F R に対する I C ₅₀ を有することを意味する。

【0176】

したがって、非常に強力な H E R 2 阻害剤であり、且つ、E G F R と比べて H E R 2 に対する選択性が高い式 I の化合物（又は式（I'）、式（I V a）、式（I V b）、式（I V c）、式（I V d）、式（I V e）、式（I V f）、式（V a）、式（V b）、式（V c）、式（V d）、式（V e）、若しくは式（V f）の化合物）又は薬学的に許容可能なそれらの塩が提示される。このような化合物によって H E R 2 の阻害により治療可能な癌、例えば H E R 2 を発現又は過剰発現する癌が比較的に選択的に治療され、それによって E G F R などの他のキナーゼの阻害に伴う潜在的な副作用が最小限になる。

【0177】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は P - 糖タンパク質（P g p）の基質でも A T P 結合カセットサブファミリー G メンバー 2（A B C G 2 又は B C R P）の基質でもない。本明細書において使用される場合、「P g p 基質」という用語は、所与の化合物が P g p のために腸管腔（腸上皮に分布する P g p の場合）、胆管（肝細胞に分布する P g p の場合）、尿濾過器（腎近位尿細管の細胞に分布する P g p の場合）、毛細管（血液脳関門と血液精巣関門を構成する毛細管内皮細胞に分布する P g p の場合）等へ輸送されやすいことを意味する。本明細書において使用される場合、「B C R P 基質」という用語は、所与の化合物の吸収が B C R P のために腸の頂端膜、血液精巣関門、血液脳関門、並びに造血前駆細胞及び他の幹細胞の細胞膜、とりわけ血液脳関門において阻止されることを意味する。したがって、対象において良好な脳透過性を示し、頭蓋外癌及び転移性癌、例えば脳転移の両方の治療に適用できる化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩が提示される。

【0178】

幾つかの実施形態では化合物の P g p 及び B C R P への感受性は以下の実施例の項に詳細に説明されているようにそれぞれ M D C K - M D R 1 P g p 透過性アッセイ及び C a c o - 2 B C R P 透過性アッセイによって評価可能である。幾つかの実施形態では本開示の化合物は低い P g p 感受性を示し、M D C K - P g p 排出率（M D C K - P g p E R）は約 5 未満、約 4 未満、約 3 未満、約 2 未満、約 1 未満である。

【0179】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は、以下の実施例の項に詳細に説明されているマウス S O A 試験によって判定されているようにインビボ脳透過性であり得る。幾つかの実施形態では本開示の化合物は約 0 . 1 超、約 0 . 1 5 超、約 0 . 2 超、約 0 . 2 5 超、約 0 . 3 超、約 0 . 3 5 超、約 0 . 4 超、約 0 . 4 5 超、約 0 . 5 超の血液対脳濃度比率 K _p を示す。

【0180】

したがって、血液脳関門移行を容易にするためのどんな薬剤も必要とせずに血液脳関門を通過することができる式（I）の化合物（又は式（I'）、式（I V a）、式（I V b）、式（I V c）、式（I V d）、式（I V e）、式（I V f）、式（V a）、式（V b）、式（V c）、式（V d）、式（V e）、若しくは式（V f）の化合物）又は薬学的に許容可能なそれらの塩が提示される。このような化合物によって転移性癌、例えば脳転移、とりわけ乳癌の脳転移が治療される。

【0181】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は、以下の実施例の項に詳細に説明されている h E R G 阻害アッセイによって判定されると低い h E R G 阻害を示す。幾つかの実施形態では本開示の化合物は約 2 μ M 超、約 3 μ M 超、約 4 μ M 超、約 5 μ M 超、約 6 μ M 超、約 7 μ M 超、約 8 μ M 超、約 9 μ M 超、約 1 0 μ M 超の h E R G 阻害 I C ₅₀ を示す。このことは本明細書において提示された前記化合物がインビボで低い心毒性のリスクを有していることを表している。

【0182】

I型受容体チロシンキナーゼに対する阻害活性（場合によっては選択的HER2阻害活性）の結果として、式（I）の化合物及び薬学的に許容可能なそれらの塩は治療、例えば1種類以上のI型受容体チロシンキナーゼが少なくとも部分的に介在する癌を含む疾患又は健康状態の治療において有用である。

【0183】

本明細書において使用される場合、「癌」という用語は非転移性癌と転移性癌の両方を包含するものとする。この文脈では癌の治療には原発癌と腫瘍転移の両方の治療が含まれる。

【0184】

本明細書において使用される場合、「治療」という用語は、疾患の症状のうちの1つ、幾つか、若しくは全てを完全若しくは部分的に除去するため、又はその根底にある病状を正す、若しくは補うためにその疾患に対処することにより有益な、又は所望の臨床成果を達成することという通常の意味を有するものとする。本開示の目的のために有益な、又は所望の臨床成果には、検出可能であるにしても検出不可能であるにしても、症状の軽減、疾患の範囲の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、非悪化）、疾患進行の遅延化又は減速化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解（部分的又は完全）が挙げられるがこれらに限定されない。「治療」はその治療を受けていない場合に予期される生存期間と比較した生存期間の延長を意味する場合もある。治療を必要とする者には既に病気又は障害がある者、並びに病気又は障害になりやすい者、又は病気又は障害が予防されるべき者が含まれる。具体的に異なる指示がない限り、「治療」という用語は予防も包含する。「治療の」及び「治療的に」という用語は同様に解釈されるべきである。

【0185】

本明細書において使用される場合、「予防」という用語はその通常の意味を有するものとし、その用語には疾患の発生を予防するための一次予防、及び疾患が既に発生しており、その疾患の激化若しくは悪化、又はその疾患に関連する新しい症状の発生から患者を一時的又は恒久に防護するための二次予防が含まれる。

【0186】

「治療（treatment）」という用語は「治療（therapy）」と同じ意味で使用される。同様に、「治療（therapy）」が本明細書において定義される通りである場合に「治療する（treat）」という用語は「治療（therapy）を行うこと」と理解され得る。

【0187】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は抗細胞増殖特性を有しており、この抗細胞増殖特性は本開示の化合物のI型受容体チロシンキナーゼ阻害活性から生ずると考えられている。したがって、本開示の化合物はI型受容体チロシンキナーゼが単独で、又は部分的に介在する疾患又は症状の治療に有用であることが期待されており、すなわち、これらの化合物はI型受容体チロシンキナーゼの阻害が単独で、又は部分的に介在する抗細胞増殖効果を生じさせるために使用される場合がある。幾つかの実施形態では抗細胞増殖効果を加えることにより治療されるこのような疾患又は症状はI型受容体チロシンキナーゼに感受性の乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、及び卵巣癌を含むがこれらに限定されない癌、又は乾癬などの他の細胞増殖性疾患である。

【0188】

したがって、1つの態様では治療に使用するための式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0189】

幾つかの実施形態では医薬品として使用するための式（I）の化合物（又は式（I'）、式（IVa）、式（IVb）、式（IVc）、式（IVd）、式（IVe）、式（IVf）、式（Va）、式（Vb）、式（Vc）、式（Vd）、式（Ve）、若しくは式（Vf）の化合物）又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0190】

幾つかの実施形態ではI型受容体チロシンキナーゼが単独で、又は部分的に介在する疾患又は症状の治療に使用するための式(I)の化合物(又は式(I'))、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、若しくは式(Vf)の化合物)又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0191】

幾つかの実施形態ではI型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状の治療のための医薬品の製造に使用するための式(I)の化合物(又は式(I'))、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、若しくは式(Vf)の化合物)又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

10

【0192】

幾つかの実施形態ではHER2関連性疾患又は症状の治療用医薬品の製造に使用するための式(I)の化合物(又は式(I'))、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、若しくは式(Vf)の化合物)又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0193】

幾つかの実施形態では癌の治療のための医薬品の製造に使用するための式(I)の化合物(又は式(I'))、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(IVd)、式(IVe)、式(IVf)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、式(Vd)、式(Ve)、若しくは式(Vf)の化合物)又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

20

【0194】

医薬組成物

本開示は本開示の1種類以上の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含んでなる医薬組成物を提示する。幾つかの実施形態ではこの医薬組成物は1種類以上の本開示の化合物又は薬学的に許容可能なその塩と少なくとも1種類の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0195】

「医薬組成物」は、本明細書において使用される場合、対象への投与に適切な形状で本開示の化合物を含有する製剤である。幾つかの実施形態ではこの医薬組成物はバルク剤形又は単位剤形である。この単位剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉剤、顆粒剤、サシェ剤、カシェ剤、ロゼンジ剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてのエアロゾル剤又は液体媒体中のエアロゾル剤)、スプレー剤、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、外用水薬、ゲル剤、パッチ剤、吸入剤、又は坐剤を含む様々な形状のうちのいずれかである。単位用量組成物の中の有効成分(例えば、本開示の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和化合物、若しくは異性体の製剤)の量は治療有効量であり、それは関与する特定の治療法に応じて変化する。当業者は患者の年齢及び状態に応じて投与量を日常的に変えることが時には必要であることを理解する。その投与量は投与経路にも依存する。口腔経路、肺性経路、直腸経路、非経口経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、吸入経路、バツカル経路、舌下経路、胸膜内経路、髄腔内経路、鼻腔内経路等を含む様々な経路が考えられる。本発明の化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形には粉剤、スプレー剤、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、外用水薬、ゲル剤、液剤、パッチ剤、及び吸入剤が挙げられる。幾つかの実施形態では本開示の前記化合物は無菌条件下で薬学的に許容可能な賦形剤、及び必要ないずれかの保存剤、緩衝剤、又は噴射剤と混合される。

30

40

【0196】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、医薬組成物の調製に有用な一般的に安全であり、無毒であり、そして生物学的にも他の点でも不都合のない賦形剤を意味し、これにはヒトへの医療用使用に許容可能な賦形剤と同様に

50

獣医学分野での使用にも許容可能な賦形剤が含まれる。本明細書及び特許請求の範囲において使用される「薬学的に許容可能な賦形剤」には1種類のそのような賦形剤と1種類より多くのそのような賦形剤の両方が包含される。「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は「薬学的に許容可能な担体」及び「薬学的に許容可能な希釈剤」も包含する。

【0197】

使用される特定の賦形剤、担体、又は希釈剤は本開示の化合物が適用されている手段と目的に左右される。溶媒は、哺乳類動物に投与するのに安全であると当業者によって認識される（GRAS）溶媒に基づいて選択されることが一般的である。一般に、安全な溶媒は水などの無毒の水性溶媒、及び水に溶解性又は混和性の他の無毒の溶媒である。適切な水性溶媒には水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG400、PEG300）等、及びそれらの混合物が挙げられる。許容可能な賦形剤、希釈剤、及び担体、及び安定化剤は使用される投与量及び濃度では受容者にとって無毒であり、それらにはリン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、及び他の有機酸緩衝液などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルアルコール又はベンジルアルコール、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、及びm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリシンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、又はデキストリンを含む他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース、又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成性対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）、及び／又はTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）などの非イオン性界面活性剤；又はポリエチレングリコール（PEG）が含まれる。前記組成物はこの薬品（すなわち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の体裁を洗練されたものにするため、又はこの医薬品（すなわち医薬）の製造を支援するために1つ以上の安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色料、甘味料、芳香剤、着香剤、及び他の公知の添加物を含んでもよい。これらの医薬活性成分はコロイド状薬品送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル）又はマクロエマルジョンではコアセルベーション技術又は界面重合等により調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロースマイクロカプセル又はゼラチンマイクロカプセル内及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセル内に封入されてもよい。このような技術はRemington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. 編、(1980年)に開示されている。「リポソーム」は様々な種類の脂質、リン脂質、及び／又は界面活性剤から構成される哺乳類動物への薬物（本明細書において開示された前記化合物、及び場合によっては化学療法剤等）の送達に有用な小胞である。このリポソームの構成要素は生体膜の脂質配置に類似の二層形式で配置されていることが一般的である。

【0198】

式Iの化合物の医薬組成物は無菌注射水性懸濁液又は油性懸濁液などの無菌注射調製物の形状であってよい。この懸濁液は上で言及した適切な分散化剤又は湿潤剤と懸濁化剤を使用して公知の技術に従って製剤されてよい。この無菌注射調製物は無毒の非経口的に許容可能な希釈剤中又は溶媒中の無菌注射液剤又は懸濁剤、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であっても凍結乾燥粉末として調製されてもよい。使用してよい許容可能なベヒクル及び溶媒の中には水、リンゲル溶液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌不揮発性油が溶媒又は懸濁溶媒として従来的に使用される場合がある。この目的のための合成モノグリセリド又はジグリセリドを含むあらゆるブランドの不揮発性油が使用されてよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用されてよい。

【0199】

非経口投与に適切な組成物には抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を意中の受容者の血液と等張にする溶質を含む場合もある水性及び非水性の無菌注射液剤、並びに懸濁化剤及び増粘剤を含む場合もある水性及び非水性の無菌懸濁剤が含まれる。

【0200】

本開示の医薬組成物は経口使用に適切な形状（例えば、錠剤、ロゼンジ剤、硬質又は軟質カプセル剤、水性又は油性懸濁剤、乳剤、分散粉剤又は顆粒剤、シロップ剤、又はエリキシル剤）、局所使用に適切な形状（例えば、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、又は水性若しくは油性の液剤若しくは懸濁剤）、吸入による投与に適切な形状（例えば、微細に分割された粉末エアロゾル又は液体エアロゾル）、吹送による投与に適切な形状（例えば、微細に分割された粉剤）であってもよい。

10

【0201】

錠剤製剤に適切な薬学的に許容可能な賦形剤には、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤；コーンスターチ又はアルギン酸などの顆粒化及び崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクなどの滑沢剤；p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；及びアスコルビン酸などの抗酸化剤が挙げられる。錠剤製剤は被覆されていなくてよく、又は胃腸管内でのそれらの崩壊とその後の有効成分の吸収を改変するため、又はそれらの安定性や外観を改善するために被覆されていてよく、どちらの場合も当技術分野においてよく知られている従来の被覆剤及び被覆方法を使用する。

20

【0202】

経口投与向けの製剤は前記有効成分が不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと共に混合されている硬質ゼラチンカプセル剤の形状、又は前記有効成分が水又はピーナッツ油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油などの油と混合されている軟質ゼラチンカプセル剤としての形状であってよい。

【0203】

水性懸濁剤は微細粉末状の前記有効成分を1種類以上の懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガム、分散化又は湿潤剤、例えばレシチン又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）又はエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドの脂肪酸及びヘキシトール由来部分エステルとの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又はエチレンオキシドの脂肪酸及びヘキシトール無水物由来部分エステルとの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンと共に含有することが一般的である。これらの水性懸濁剤は1種類以上の保存剤（p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はp-ヒドロキシ安息香酸プロピル等）、抗酸化剤（アスコルビン酸等）、着色剤、着香剤、及び／又は甘味剤（ショ糖、サッカリン、又はアスパルテーム等）を含んでもよい。

30

40

【0204】

油性懸濁剤は植物油（ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、又はココナッツ油等）又は鉱物油（液体パラフィン等）の中に前記有効成分を懸濁することにより製剤され得る。これらの油性懸濁剤は蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールなどの増粘剤を含んでもよい。口当たりの良い経口調製物を提供するためには甘味剤、例えば上記の甘味剤、及び着香剤を添加する場合がある。アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによりこれらの組成物を保存する場合がある。

【0205】

水を添加することによる水性懸濁剤の調製に適切な分散性粉剤及び顆粒剤は前記有効成分を分散化又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1種類以上の保存剤と共に含有することが一般的

50

である。適切な分散化又は湿潤剤及び懸濁化剤は上で既に述べたものによって例示される。甘味剤、着香剤、及び着色剤などの追加の賦形剤が存在してもよい。

【0206】

本開示の医薬組成物は水中油型乳剤の形状であってもよい。この油相はオリーブ油又はピーナツ油などの植物油、又は例えば液体パラフィンなどの鉱物油、又はこれらのいずれかの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、例えば、アカシアガム又はトラガカントガムなどの天然ガム類、大豆レシチンなどの天然ホスファチド、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来エステル又は部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）及び前記部分エステルのエチレンオキシドとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタンであってもよい。これらの乳剤は甘味剤、着香剤、及び保存剤を含んでもよい。

10

【0207】

シロップ剤及びエリキシル剤はグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテーム、又はショ糖などの甘味剤と共に製剤されてよく、鎮痛剤、保存剤、着香剤及び／又は着色剤を含んでもよい。

【0208】

坐剤は前記有効成分を通常の温度では固体であるが直腸の温度では液体である適切な非刺激性賦形剤と混合することにより調製されてよく、したがって直腸内で溶けてこの薬品を放出する。適切な賦形剤には例えばココアバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。腔内投与に適切な製剤は前記有効成分に加えて当技術分野において適切であることが知られているような担体を含有するペッサリー製剤、タンポン製剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー製剤として提供されてよい。

20

【0209】

局所製剤、例えばクリーム剤、軟膏、ゲル剤、及び水性又は油性の液剤又は懸濁剤は当技術分野においてよく知られている従来の方法を用いて有効成分を従来の局所投与に許容可能なベヒクル又は希釈剤と共に製剤することにより得られることが一般的である。

【0210】

経皮投与向けの製剤は当業者によく知られている経皮性皮膚パッチ剤の形状であってもよい。

【0211】

肺内投与又は経鼻投与に適切な製剤は例えば0.1～500ミクロンの範囲（0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロン等の増分で粒径が増える0.1ミクロンと500ミクロンの間の範囲の粒径を含む）の粒径を有しており、この製剤は肺胞嚢に到達するように急速吸入により鼻腔を介して、又は吸入により口を介して投与される。適切な製剤には前記有効成分の水性溶液又は油性溶液が含まれる。エアロゾル又は乾燥粉末の投与に適切な製剤は従来の方法に従って調製されてよく、以下に記載されるような障害の治療又は予防にこれまで使用されてきた化合物などの他の治療薬と共に送達されてよい。

30

【0212】

実用される前記医薬組成物（又は製剤）はその薬品の投与に用いられる方法に応じて様々な方式で包装され得る。例えば、適切な形状の前記医薬組成物が容器の中に入っているものが流通物品に含まれ得る。適切な容器が当業者によく知られており、それらには（プラスチック製及びガラス製の）ボトル、サッシェ、アンプル瓶、プラスチック袋、金属の円筒等の物が含まれる。この包装の内容物を軽率に利用することを防止するための不斉開封防止機構が容器に内包されていてもよい。加えて、容器にはその容器の内容物について説明しているラベルが付けられている。そのラベルは適切な警告文を含んでもよい。前記組成物は単用量投与容器又は多用量投与容器、例えば密封済みアンプル瓶及びバイアル瓶の中に包装されてもよく、使用直前に注射用の無菌液体担体、例えば水を加えることだけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されてもよい。即席の注射液剤及び懸濁剤はこれまでに説明した種類の無菌の粉剤、顆粒剤、及び錠剤から調製される。

40

【0213】

別の態様では式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩を獣医学分野の担体

50

と共に含んでなる獣医学分野の組成物も提供される。獣医学分野の担体は前記組成物を投与するという目的に有用な物質であり、これらの担体は固体、液体、又は気体の物質である他には不活性であるか、又は獣医学分野において許容されており、且つ、前記有効成分と適合する物質であってよい。これらの獣医学分野の組成物は非経口投与、経口投与、又は他のあらゆる所望の経路によって投与されてよい。

【0214】

本明細書において使用される場合、「治療有効量」という用語は、識別された疾患又は症状を治療、改善、又は予防するための医薬品の量、又は検出できるほどの治療効果若しくは抑制効果を示すための医薬品の量のことを指す。この効果は当技術分野において知られているいずれかのアッセイ方法によって検出可能である。対象にとっての正確な有効量はその対象の体重、体格、及び健康状態、症状の性質と範囲、投与頻度、投与することにした治療薬又は治療薬の組合せ、及び処方医師の裁量に左右されることになる。所与の状況にとっての治療有効量は医師の記述及び判断の範囲内にある日常的な試験調査方法によって決定され得る。

【0215】

幾つかの実施形態では前記医薬組成物は0.001~500mg/kg体重/日の間の投与量、例えば、0.01~400mg/kg体重/日、0.01~300mg/kg体重/日、0.1~200mg/kg体重/日、0.1~150mg/kg体重/日、0.1~100mg/kg体重/日、0.5~100mg/kg体重/日、0.5~80mg/kg体重/日、0.5~60mg/kg体重/日、0.5~50mg/kg体重/日、1~50mg/kg体重/日、1~40mg/kg体重/日の間の投与量の本開示の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を投与することができるように製剤され得る。幾つかの例では前述の範囲の下限よりも低い投与レベルのほうが適切である場合があるが、他の例ではどんな有害な副作用も引き起こすことなくさらに高い用量が、一日を通してそのような高い用量を投与するためにまず幾つかの小用量に分割することを条件として用いられる場合がある。投与経路及び投与方法についてのその他の上方については具体的に参照により本明細書に援用するComprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch編集主幹)、第5巻、Pergamon Press社、1990年中の第25.3章を参照されたい。

【0216】

幾つかの実施形態では前記医薬組成物は第1の有効成分として1種類以上の本開示の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含み、第2の有効成分をさらに含む。

【0217】

幾つかの実施形態では医薬混合製剤又は投与計画のこの第2有効成分は相互に悪影響を及ぼさないように式Iの前記化合物に対して相補的な活性を有する。このような成分は意中の目的に有効である量で組み合わせて存在することが適切である。

【0218】

ある特定の実施形態ではこの第2有効成分は当技術分野において知られているどの抗腫瘍剤であってもよい。この抗腫瘍剤は以下のカテゴリー、すなわち、

(i) 抗増殖/抗悪性腫瘍薬及びそれらの組合せ、例えばTKI (ラパチニブ、ネラチニブ、及びアファチニブ等) ; DNAアルキル化剤 (例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、イホスファミドのようなナイトロジェンマスタード、ベンダムスチン、メルファラン、クロラムブチル、ブスルファン、テモゾロミド、及びカルムスチンのようなニトロソウレア) ; 代謝拮抗剤 (例えばカペシタビン、ゲムシタビン、並びに5-フルオロウラシル及びテガフルのようなフルオロピリミジンなどの抗葉酸剤、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシウレア) ; 抗腫瘍性抗生物質 (例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、リポソーマルドキソルビシン、ピラルビシン、ダウノマイシン、バルルビシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、アムルビシン、及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン) ; 抗有糸分裂剤 (例えばビンクリスチン

、ビンブラスチン、ビンデシン、及びビノレルビンのようなビンカルカロイド、並びにタキソール及びタキソテルのようなタキソイド、並びにp o l oキナーゼ阻害剤）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシシン、アムサクリン、イリノテカン、トポテカン、及びカンプトテシン）；C H KキナーゼなどのD N A修復機構の阻害剤；D N A依存性タンパク質キナーゼ阻害剤；ポリ（A D P－リボース）ポリメラーゼの阻害剤（オラパリブを含むP A R P阻害剤）；並びにタネスピマイシン及びレタスピマイシンなどのH s p 9 0阻害剤、A T Rキナーゼの阻害剤（A Z D 6 7 3 8等）；及びW E E 1キナーゼの阻害剤（A Z D 1 7 7 5 / M K－1 7 7 5等）；

（i i）細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン薬（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン）；エストロゲン受容体下方制御因子（例えば、フルベストラトラン）；抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸シプロキセロン、及びカソデックス（商標）（4'－シアノ－3－（4－フルオロフェニルスルホニル）－2－ヒドロキシ－2－メチル－3'－（トリフルオロメチル）プロピオンアニリド））；L H R Hアンタゴニスト又はL H R Hアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リューボレリン、及びブセレリン）；黄体ホルモン作用物質（例えば、酢酸メゲストロール）；アロマターゼ阻害剤（例えば、アサナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン）；フィナステリドなどの5 α－レダクターゼ阻害剤；及びp 3 8阻害剤、例えば米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 7 6 3 2 5号明細書、同2 0 0 4 / 0 1 8 0 8 9 6号明細書、及び同2 0 0 4 / 0 1 9 2 6 3 5号明細書において開示されている阻害剤；

（i i i）癌細胞浸潤阻害剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテアーゼ阻害剤、及びウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）；

（i v）増殖因子機能の阻害剤、例えば増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば、トラスツズマブなどの抗E r b B 2抗体〔ハーセプチン（商標）〕及び抗E r b B 1抗体セツキシマブ〔C 2 2 5〕）、抗体薬物複合体（例えば、T－D M 1）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤及びセリントレオニンキナーゼ阻害剤（例えば、N－（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－7－メトキシ－6－（3－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－4－アミン（ゲフィチニブ、Z D 1 8 3 9）、N－（3－エチニルフェニル）－6，7－ビス（2－メトキシエトキシ）キナゾリン－4－アミン（エルロチニブ、O S I－7 7 4）及び6－アクリルアミド－N－（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－7－（3－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－4－アミン（C I 1 0 3 3）などの上皮成長因子ファミリーチロシンキナーゼの阻害剤）；血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；並びにP D 3 2 5 9 0 1及び米国特許出願公開第2 0 0 4 / 0 1 1 6 7 1 0号明細書において開示されている化合物などのM E K阻害剤；

（v）抗血管新生薬、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害する薬品、例えば、限定されないが、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、V E G F受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばバンデタニブ（Z D 6 4 7 4）、ソラフェニブ、バタラニブ（P T K 7 8 7）、スニチニブ（S U 1 1 2 4 8）、アキシチニブ（A G－0 1 3 7 3 6）、パゾパニブ（G W 7 8 6 0 3 4）及びセディラニブ（A Z D 2 1 7 1）；国際特許出願第9 7 / 2 2 5 9 6号明細書、同第9 7 / 3 0 0 3 5号明細書、同第9 7 / 3 2 8 5 6号明細書、及び同第9 8 / 1 3 3 5 4号明細書において開示されている化合物；及び他の機序によって作用する化合物（例えばリノミド、インテグリンα v β 3機能及びアンギオスタチンの阻害剤）、又はアンジオポエチン及びそれらの受容体（T i e－1及びT i e－2）の阻害剤、P L G Fの阻害剤、デルタ様リガンド（D L L－4）の阻害剤；

（v i）血管損傷剤、例えばコンプレスタチンA 4並びに国際出願公開第9 9 / 0 2 1 6 6号明細書、同第0 / 4 0 5 2 9号明細書、同第0 0 / 4 1 6 6 9号明細書、同第0 1 / 9 2 2 2 4号明細書、同第0 2 / 0 4 4 3 4号明細書、及び同第0 2 / 0 8 2 1 3号明細書において開示されている化合物；

10

20

30

40

50

(vii) アンチセンス療法薬（例えば、ISIS 2503 などの上記の標的に向けられているアンチセンス、及び抗 ras アンチセンス）；

(viii) 遺伝子治療アプローチであって、例えば GVA X（商標）、異常 p53 又は異常 BRCA1 若しくは BRCA2 などの異常な遺伝子を置き換えるためのアプローチ、GDEPT（遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療）アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するアプローチ、及び多剤耐性遺伝子治療などの化学療法又は放射線療法に対する患者の忍容性を上昇させるためのアプローチを含むもの；

(ix) インターフェロン；

(x) 免疫治療アプローチであって、限定されないが、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのエキスポアプローチ及びインビボアプローチ、例えばインターロイキン2、インターロイキン4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインの形質移入；T細胞不応答性又は調節性T細胞機能を低下させるためのアプローチ；腫瘍に対するT細胞応答を増進させるアプローチ、例えばCTLA4に対する妨害性抗体（例えばイピリマブ及びトレメリマブ）、B7H1に対する妨害性抗体、PD-1に対する妨害性抗体（例えばBMS-936558又はAMP-514）、PD-L1に対する妨害性抗体（例えばMEDI4736）及びCD137に対するアゴニスト抗体；形質移入免疫細胞、例えばサイトカイン形質移入樹状細胞を使用するアプローチ；サイトカイン形質移入腫瘍細胞株を使用するアプローチ、腫瘍関連抗原に対する抗体及び標的細胞種を枯渇させる抗体（例えば、リツキシマブ、放射性標識済み抗CD20抗体ベキサール、及びゼヴァリンなどの非複合体化抗CD20抗体と抗CD54抗体キャンパス）を使用するアプローチ；抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ；ナチュラルキラー細胞機能を増進させるアプローチ；並びに抗体毒素複合体（例えば抗CD33抗体マイロタージュ）を利用するアプローチ；モキセツモマブパスードトクスなどの免疫毒素；Toll様受容体7又はToll様受容体9のアゴニストを含むもの；

(xi) 効力強化剤、例えばロイコボリンから選択され得る。

【0219】

したがって、式(I)の化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び少なくとも1種類の追加の抗腫瘍剤を含んでなる医薬組成物が提示される。

【0220】

幾つかの実施形態では前記追加の抗腫瘍剤はTKI（ラパチニブ、ネラチニブ、及びアファチニブ等）、抗HER2薬（例えば、トラスツズマブなどのモノクローナル抗体、T-DM1などのADC）、及びそれらの組合せからなる群より選択される。幾つかの実施形態では前記追加の抗腫瘍剤にはカペシタビン、抗HER2抗体、及びT-DM1が挙げられる。幾つかの実施形態では1種類の追加の抗腫瘍剤が存在する。幾つかの実施形態では2種類の追加の抗腫瘍剤が存在する。幾つかの実施形態では3種類以上の追加の抗腫瘍剤が存在する。

【0221】

幾つかの実施形態では本開示の前記組成物の中に存在する追加の抗腫瘍剤の量はその抗腫瘍剤を唯一の活性薬剤として含んでなる組成物の中に通常投入されるだろう量よりも少ない場合があり得る。ある特定の実施形態では本開示の前記組成物の中の前記追加の抗腫瘍剤の量はその抗腫瘍剤を唯一の治療活性薬剤として含んでなる組成物の中に通常存在する量の約50%～約100%の範囲になる。

【0222】

式(I)の前記化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び前記第2有効成分は単一の医薬組成物の状態で投与されても別々に投与されてもよく、別々に投与されるときは同時に、又は任意の順序で連続して投与されてよい。このような連続投与では時間が近くても離れていてもよい。所望の併用治療効果を達成するために式(I)の前記化合物及び前記第2薬剤の量と相対的な投与タイミングが選択されることになる。

【0223】

上記の共投与される薬剤のうちのいずれかについての適切な投与量は現時点で使用されている投与量であり、この新たに特定された薬剤と他の化学療法剤又は治療法の併用作用（相乗作用）のために低下する場合もある。

【0224】

本明細書において使用される場合、「併用」は同時投与、個別投与、又は連続投与を指す。幾つかの実施形態では「併用」は同時投与を指す。幾つかの実施形態では「併用」は個別投与を指す。幾つかの実施形態では「併用」は連続投与を指す。投与が連続投与又は個別投与である場合、この第2成分の投与の遅れはこの併用の有益な効果を失わせるものであってはならない。

【0225】

したがって、別の態様では上記の抗腫瘍剤などの1種類以上の活性成分と組み合わせて式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩が提示される。

【0226】

その他の態様では薬学的に許容可能な賦形剤と共に上記の抗腫瘍剤などの1種類以上の有効成分と組み合わせて式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含んでなる医薬組成物が提示される。

【0227】

その他の態様では上記の1種類以上の抗腫瘍剤と組み合わせて式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩を含んでなるキットが提示される。

【0228】

その他の態様では

（a）第1単位剤形の式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩、

（b）第2単位剤形の上記の抗腫瘍剤から選択される抗腫瘍剤、及び

（c）前記第1単位剤形と第2単位剤形を入れるための容器

を含んでなるキットが提示される。

【0229】

治療方法

その他の態様では必要な対象においてI型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状を治療する方法であって、本開示の化合物のI型受容体チロシンキナーゼ阻害活性、非Pgp及び非BCRP感受性、及び脳透過能力のために治療有効量の式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩、又は本開示の医薬組成物を前記対象に投与することを含んでなる前記方法が提示される。

【0230】

本明細書において使用される場合、「必要な対象」という用語は、I型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状（例えば癌）を有する対象、又は集団全体と比べてI型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状（例えば癌）を発症する高まったリスクを有する対象である。癌の場合、必要な対象は前癌症状を有する場合があります。「対象」には温血動物が含まれる。幾つかの実施形態ではこの温血動物はヒトである。

【0231】

この背景では「治療有効量」という用語は、対象に「治療」を行うため、又は対象のI型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は障害を「治療」するために有効な式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩の量を指す。癌の場合、対象において観察可能又は測定可能な上記の「治療」、「治療（treatment）」、及び「予防」の定義において説明されているような変化のうちのいずれかがこの治療有効量によって引き起こされることがある。例えば、この有効量によって癌又は腫瘍細胞の数が減少し、全体的な腫瘍サイズ数が減少し、軟組織及び骨等を含む末梢期間への腫瘍細胞の浸潤を抑制又は抑止し、腫瘍転移を抑制及び抑止し、腫瘍増殖を抑制及び抑止し、その癌に付随する症状のうちの1つ以上をある程度除去し、罹患率及び死亡率を低下させ、クオリティ・オブ・ライフを改善し、又はこれらのような効果の組合せが引き起こされる場合があります。有効量

10

20

30

40

50

はⅠ型受容体チロシンキナーゼ活性の阻害に应答する疾患の症状を減少させるのに十分な量であり得る。癌治療についてはインビボの効力は例えば生存期間、無増悪期間（ＴＴＰ）、奏効率（ＲＲ）、奏功期間、及び／又はクオリティ・オブ・ライフの評価により判断され得る。当業者が理解するように、有効量は投与経路、賦形剤の利用、及び他の薬剤の共使用に応じて変化する可能性がある。例えば、併用治療が用いられる場合、その量の本明細書に記載される式（Ⅰ）の前記化合物又は薬学的に許容可能な塩とその量のその他の医薬活性薬剤が併用されたときに共同して動物である患者の目的の障害の治療に有効である。この背景でこの併用された量は、それらが併用された場合、上記のようなⅠ型受容体チロシンキナーゼ活性の阻害に应答する疾患の症状を減少させるのに十分な「治療有効量」である。

10

【０２３２】

一般的に「治療有効量」は当業者が例えば式（Ⅰ）の前記化合物又は薬学的に許容可能なその塩について本明細書に記載される投与量範囲及びその他の医薬活性化合物の認可されている、そうでなければ公開されている投与量範囲から始めることによって決定される場合がある。

【０２３３】

幾つかの実施形態では前記Ⅰ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状は異常細胞増殖又は過剰増殖障害である。「異常細胞増殖」及び「過剰増殖障害」という用語は本出願では互換的に使用される。「異常細胞増殖」は、本明細書において使用される場合、通常の調節機構に支配されない（例えば、接触阻害が無くなった）細胞増殖のことを指す。この異常細胞増殖には例えば（１）変異型チロシンキナーゼの発現又は受容体チロシンキナーゼの過剰発現のために増殖する腫瘍細胞（腫瘍）の異常増殖、（２）チロシンキナーゼの異常活性化が生じている他の増殖性疾患の良性細胞及び悪性細胞の異常増殖、（３）受容体チロシンキナーゼのために増殖するあらゆる腫瘍の異常増殖、（４）セリン／トレオニンキナーゼの異常活性化のために増殖するあらゆる腫瘍の異常増殖、及び（５）セリン／トレオニンキナーゼの異常活性化が生じている他の増殖性疾患の良性細胞及び悪性細胞の異常増殖が含まれる。

20

【０２３４】

ある特定の実施形態では異常細胞増殖は癌である。したがって、必要な対象において癌を治療する方法であって、式（Ⅰ）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩、又は本開示の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる前記方法が提示される。

30

【０２３５】

幾つかの実施形態では前記癌はHER2発現癌、HER2過剰発現癌、又はHERリガンド過剰発現癌である。

【０２３６】

「HER2発現癌」はHER2タンパク質を細胞表面に存在させている癌細胞又は腫瘍細胞を含む癌である。「HER2過剰発現癌」は同じ組織種の非癌性細胞と比較して著しく高いレベルのHER受容体、例えばHER2を癌細胞又は腫瘍細胞の細胞表面に有している癌である。このような過剰発現は遺伝子増幅又は転写若しくは翻訳の増加によって引き起こされる場合がある。

40

【０２３７】

「HERリガンド過剰発現癌」は同じ組織種の非癌性細胞と比較して著しく高いレベルのHER2リガンドを産生する癌である。本明細書において使用される「HERリガンド」はHER受容体に結合し、且つ／又は活性化するポリペプチドのことを指す。限定されないが、上皮成長因子（EGF）、トランスフォーミング増殖因子α（TGF-α）、アンフィレグリン、ベータセルリン、ヘパリン結合性上皮成長因子（HB-EGF）、ヘレグリン、エピレグリン、ニューレグリン-2（NRG-2）、NRG-3、NRG-4、又はクリプト（CR-1）が例に挙げられる。EGFRに結合するHERリガンドにはEGF、TGF-α、アンフィレグリン、ベータセルリン、HB-EGF、及びエピレグリンが挙げられる。

50

【0238】

HER受容体又はHERリガンドの発現又は過剰発現は（例えば免疫組織化学アッセイ（IHC）により）細胞表面上に存在するHERタンパク質の増加レベルを評価することによる診断アッセイ又は予後診断アッセイにおいて決定される場合がある。あるいは又は加えて、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH；1998年10月に公開された国際出願公開第98／45479号明細書を参照されたい）、サザンブロッティング、又はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法、例えばリアルタイム定量的PCR（RT-PCR）等により前記細胞中のHERをコードする核酸のレベルを測定してもよい。血清などの体液中の脱落抗原（例えばHER細胞外ドメイン）を測定することによりHER受容体過剰発現を検討してもよい（例えば、1990年6月12日に公開された米国特許出願公開第4933294号明細書、1991年4月18日に公開された国際出願公開第91／05264号明細書、1995年3月28日に公開された米国特許出願公開第5401638号明細書、及びSias et al. J. Immunol. Methods 132： 73－80（1990）を参照されたい）。上記のアッセイとは別に様々なインビボアッセイが当業者にとって利用可能である。例えば、場合によっては放射性同位体などの検出可能な標識で標識されていてもよい抗体に対して患者の体内の細胞を曝露する場合があります、その患者の細胞に対するその抗体の結合を例えば外面放射活性走査により、又は先にその抗体に曝露された患者から採取された生検試料の分析により評価できる。

10

【0239】

HER受容体又はHERリガンドの発現又は過剰発現は治療される患者に由来する生体試料（癌細胞等）の中のHERの増加レベル又はHERリガンドの増加レベルを評価することによる診断アッセイ又は予後診断アッセイにおいて決定される場合がある。様々な方法が使用可能である。例えば、発現したHER2タンパク質に結合し、それを検出する抗HER2抗体に対して被験生体試料を曝露させる場合がある。あるいは、qPCR、逆転写酵素PCR、マイクロアレイ、SAGE、FISH等の方法を用いて核酸発現レベルでHER2を検出してもよい。血清などの体液中の脱落抗原（例えばHER細胞外ドメイン）を測定することによりHER受容体過剰発現を検討してもよい（例えば、米国特許出願公開第4933294号明細書、国際出願公開第91／05264号明細書、米国特許出願公開第5401638号明細書、及びSias et al. J. Immunol. Methods 132： 73－80（1990）を参照されたい）。幾つかの実施形態では前記被検試料は癌細胞又は癌組織、又は腫瘍浸潤免疫細胞に由来する。

20

30

【0240】

ある特定の実施形態では前記癌は肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚黒色腫又は眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道の癌、小腸の癌、内分泌癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性又は急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌又は尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、又は前述の癌のうちの1つ以上からなる組合せからなる群より選択される。

【0241】

幾つかの実施形態では前記癌は転移癌である。幾つかの実施形態ではこの転移癌は中枢神経系の転移を含む。幾つかの実施形態ではこの中枢神経系の転移は脳転移を含む。幾つかの実施形態ではこの中枢神経系の転移は軟膜転移を含む。「軟膜転移」は脳及び脊髄を覆う組織の層である髄膜に癌が広がったときに起こる。転移は血管を通じて髄膜まで広がり得る、又は転移は髄膜を通して流れる脳脊髄液（CSF）によって運ばれて脳転移から移動し得る。ある特定の実施形態ではこの転移癌は乳癌脳転移である。

40

【0242】

したがって、その他の態様では必要な対象において乳癌脳転移を治療する方法であって、式（I）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩、又は本開示の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる前記方法が提示される。

50

【0243】

本明細書に記載されるⅠ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状を治療する前記方法は単独療法として用いられる場合がある。本明細書において使用される場合、「単独療法」という用語は必要な対象に単一の活性化化合物又は治療化合物を投与することを指す。幾つかの実施形態では単独療法はそのような治療を必要とする対象への本開示の化合物のうちの1つ又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量の投与を含むことになる。

【0244】

治療される特定の疾患又は症状に応じて本明細書に記載されるⅠ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状を治療する前記方法は式（Ⅰ）の化合物の投与に加えて1つ以上の追加の治療、例えば、従来の外科手術、放射線療法、化学療法、又はこれらのような追加の治療の組合せを含む場合がある。本明細書において使用される場合、「併用治療」という用語は複数の活性化化合物の組合せを投与することを指す。

10

【0245】

これらの追加の治療、例えば追加の抗腫瘍剤は多剤投与処方の一部として本開示の化合物とは別に投与される場合がある。あるいは、これらの追加の治療は単一の組成物の中に本開示の化合物と混合された単一剤形の一部であってよい。

【0246】

幾つかの実施形態では本開示の化合物は従来の外科手術、放射線療法又は化学療法を用いる治療と同時に、連続して、又は別に投与される場合がある。

【0247】

放射線療法には以下の治療カテゴリー、すなわち、（i）電磁放射線を用いる体外照射療法、及び電磁放射線を用いる術中放射線療法、（ii）組織内放射線治療又は管腔内放射線治療を含む体内照射療法又は小線源治療、又は（iii）ヨウ素131及びストロンチウム89を内包するがこれらに限定されない全身放射線治療という治療カテゴリーのうちの1つ以上が含まれる場合がある。

20

【0248】

化学療法には当技術分野において知られている抗腫瘍剤、例えば、本明細書に記載される抗悪性腫瘍薬、細胞増殖抑制剤、抗血管新生薬、免疫治療アプローチ、効力強化剤等が含まれる場合がある。

【0249】

したがって、1つの態様では必要な対象においてⅠ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状を治療する方法であって、式（Ⅰ）の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩が1種類以上の追加の抗腫瘍剤と同時に、別々に、又は連続して投与される前記方法が提示される。

30

【0250】

幾つかの実施形態では前記1種類以上の追加の抗腫瘍剤にはカペシタビン、抗HER2抗体、及びT-DM1が含まれる。

【0251】

幾つかの実施形態では前記Ⅰ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状はHER2関連性疾患又は症状である。幾つかの実施形態では前記Ⅰ型受容体チロシンキナーゼ関連性疾患又は症状は癌である。幾つかの実施形態では前記HER2関連性疾患又は症状には乳癌、胃癌、mCRC、NSCLC、又はそれらの転移が含まれる。ある特定の実施形態では前記量の式（Ⅰ）の化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び前記量の前記1種類以上の追加の抗腫瘍剤が共同して抗癌作用の発現に有効である。

40

【0252】

その他の態様では必要な対象において乳癌脳転移を治療する方法であって、式（Ⅰ）の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩が1種類以上の追加の抗腫瘍剤と同時に、別々に、又は連続して投与される前記方法が提示される。

【実施例】

【0253】

50

以下の実施例が例示を目的として含まれる。しかしながら、これらの実施例は本発明を限定するものではなく、単に本開示を実施する方法を示唆することを意図されている。当業者は説明されている化学反応が本開示の多数の他の化合物を調製するために容易に改変可能であり、本開示の化合物を調製するための代替方法も本開示の範囲内にあるものとみなされることを理解することになる。例えば、本開示に従う例示されていない化合物の合成は当業者には自明の改変、例えば干渉基の適切な保護、説明されている試薬以外の当技術分野において知られている他の適切な試薬の利用、及び／又は反応条件の慣例的な改変の実施によって成功する場合がある。あるいは、本明細書において開示されている、又は当技術分野において知られている他の反応が本開示の他の化合物の調製に適用可能であることが理解されることになる。

【0254】

以下の略語が実施例において使用された。

【表2】

A c ₂ O	無水酢酸
A c OH	酢酸
A c ON a	酢酸ナトリウム
a q.	水溶液
B B r ₃	三臭化ホウ素
B o c ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
C D ₃ I	重水素化ヨードメタン
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン
C H ₃ C O O H	酢酸
C s ₂ C O ₃	炭酸セシウム
C u (O A c) ₂	酢酸銅
D A S T	(ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン
D C E	ジクロロエタン
D C M	ジクロロメタン
D H P	フタル酸ジ-n-ヘキシル
D I E A又はD I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M A	N, N-ジメチルアセトアミド
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O H	エタノール
E t ₃ N	トリエチルアミン
E t O A c	酢酸エチル
H C H O	ホルムアルデヒド
H C O O H	ギ酸
H ₂ S O ₄	硫酸
h r (s)	時間

I P A	イソプロピルアルコール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
L i A l H ₄	水素化リチウムアルミニウム
M e C N	アセトニトリル
M e I	ヨウ化メチル
M e O H	メタノール
N a B H (O A c) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
N a H	水素化ナトリウム
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム
N a I O ₄	過ヨウ素酸ナトリウム
N a N O ₂	亜硝酸ナトリウム
N a O H	水酸化ナトリウム
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム
N H ₄ C l	塩化アンモニウム
N H ₄ O H	水酸化アンモニウム
P d ₂ (d b a) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
P d (O A c) ₂	酢酸パラジウム (I I)
P d (O H) ₂	水酸化パラジウム (I I)
P E	石油エーテル
P O C l ₃	塩化ホスホリル
i - P r O A c	酢酸イソプロピル
T s C l	4-トルエンスルホニルクロリド
T s O H	p-トルエンスルホン酸
S E M C l	2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド
S O C l ₂	チオニルジクロリド
T E A	トリエチルアミン
T H F	テトラヒドロフラン
T F A	トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

TMS-CHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン
キサントホス	9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン

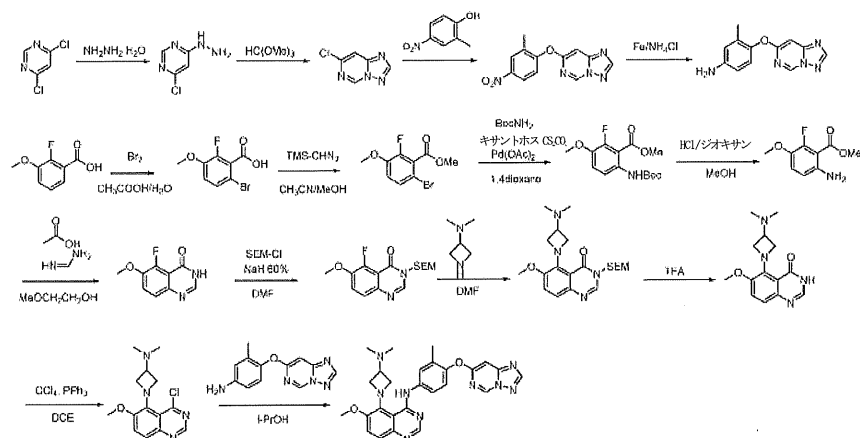
【0255】

実施例1

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

50

【化 1 2】

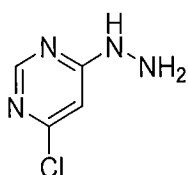


10

【0 2 5 6】

工程 1：4-クロロ-6-ヒドラジニルピリミジン

【化 1 3】



20

【0 2 5 7】

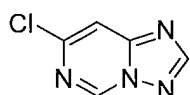
EtOH (900 mL) 中の 4, 6-ジクロロピリミジン (100 g、675.7 mmol) の溶液にヒドラジンの 50 重量%水溶液 (130 mL) を 45℃で 2 時間にわたって滴下して添加した。その後、その反応物を 45～50℃で 2 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を濾過し、固形物を水で洗浄して所望の生成物 (91 g、94%) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 145.1 ($M+H$)⁺。

30

【0 2 5 8】

工程 2：7-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

【化 1 4】



【0 2 5 9】

HC(OMe)₃ 中の 4-クロロ-6-ヒドラジニルピリミジン (91 g、632 mmol) の溶液を 90℃で一晩にわたって攪拌した。この粗混合物を濃縮し、NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) で希釈した。これにより生じた混合物を EtOAc (500 mL × 2 回) で抽出した。この有機相を水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) により精製して所望の生成物 (70 g、72%) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 155.1。

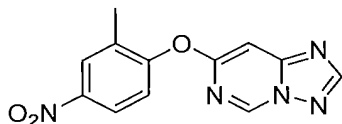
40

【0 2 6 0】

工程 3：7-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン

50

【化 15】



【0261】

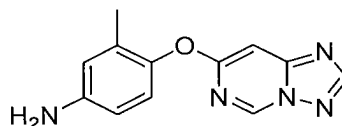
MeCN (500 mL) 中の 2-メチル-4-ニトロフェノール (30 g、196 mmol) の溶液に K_2CO_3 (67.6 g、490 mmol) を 0℃ で添加し、この粗混合物を室温で 15 分間にわたって攪拌した。その後、7-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (33 g、214 mmol) をこの混合物に添加した。この反応物を 60℃ で 72 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を濾過し、そしてこの濾液を濃縮した。MeOH (50 mL) を使用して残渣を研和し、そして濾過して所望の生成物 (13 g、24%) を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 272.1 ($M+H$)⁺。

10

【0262】

工程 4: 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン

【化 16】



20

【0263】

プロパン-2-オール (200 mL) 中の 7-([2-メチル-4-ニトロフェノキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン (13 g、48 mmol) の溶液に Fe (53.7 g、960 mmol)、 NH_4Cl (25.7 g、480 mmol)、及び水 (20 mL) を添加した。この反応物を 120℃ で 1 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を冷却し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、 $NaHCO_3$ 水溶液 (200 mL) で希釈した。これにより生じた混合物を DCM (200 mL × 2 回) で抽出した。この有機相を水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して所望の生成物 (8.3 g、72%) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 242.2 ($M+H$)⁺。

30

【0264】

DCM (2 mL) 中の 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (25 mg) の溶液を 1 本の清潔で乾燥したチューブ (15 mm × 105 mm) の中に添加し、パラフィルムで密封した。このチューブを室温で 3 日間にわたって日陰の場所に置いて結晶を形成した。単結晶 X 線回折分析のために十分なサイズの単結晶を得た。

40

【0265】

図 1 に提示されている得られた化合物のこの単結晶の分析からこの化合物中の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン環の存在が示されている。得られたこの化合物についての単結晶データ及び構造精密化パラメーターが表 2 の中に報告されている。

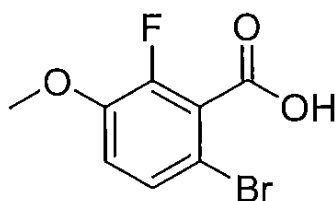
【表 3】

表 2. 得られた前記化合物についての結晶データ及び構造精密化

実験式	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O
式量	241.26
温度	293(2) K
波長	0.71073 Å
結晶系	単斜晶系
空間群	P21
単位格子寸法	a=9.8361(6) Å α=90° b=4.4433(3) Å β=97.354(2)° c=13.2388(10) Å γ=90°
体積	573.84(7) Å ³
Z	2
密度(計算値)	1.396 mg/m ³
吸収係数	0.096 mm ⁻¹
F(000)	252
結晶サイズ	0.170×0.130×0.100 mm ³
データ収集のためのシータの範囲	3.103~25.996°
インデックス範囲	-11 ≤ h ≤ 12、-5 ≤ k ≤ 5、-16 ≤ l ≤ 15
収集した反射数	6278
独立の反射数	2189 [R(int)=0.0247]
シータ=25.242°に対する完全性	98.1%
吸収補正	等価物からの半経験的な吸収補正
最大透過及び最小透過	0.7456及び0.6251
精密化方法	F ² に対する完全行列最小二乗法
データ/制約数/パラメーター	2189/1/173

F ² についての適合度	1.064
最終Rインデックス[I>2シグマ(I)]	R1=0.0306、wR2=0.0697
Rインデックス(全てのデータ)	R1=0.0350、wR2=0.0730
絶対的構造パラメーター	1.4(7)
透過係数	0.15(4)
最大回折ピーク及び最大回折ホール	0.110 e/Å ³ 及び-0.090 e/Å ³

工程 5：6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸
【化 17】



10

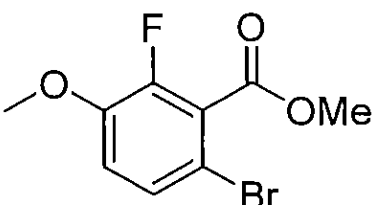
【0267】

CH₃COOH/H₂O (300 mL / 300 mL) 中に 2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (90.0 g、529.4 mmol) の溶液を添加した。この混合物を 0℃で攪拌し、その後で CH₃COOH (50 mL) 中の Br₂ (41 mL、794.12 mmol) をこれに滴下して添加した。この反応混合物を 1 時間にわたって攪拌して 0℃から室温にした。LCMS により反応が完了したことが示されたところで H₂O (2.5 L) を添加した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄した。この粗生成物を石油エーテル中に沈殿して標記化合物 (110 g、84% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 247.1 (M+H)⁺。

【0268】

20

工程 6：6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル
【化 18】



30

【0269】

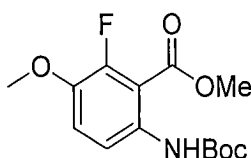
1.05 L の MeCN/MeOH (6/1) 中の 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (90 g、361.4 mmol) の攪拌溶液に 0℃、Ar₂ 保護下で TMS-CHN₂ (450 mL、904.0 mmol) を添加した。その後、この溶液を室温まで温め、1 時間にわたって攪拌した。LCMS により反応が完了したことが示されたところで H₂O (1.5 L) を添加し、この混合物を EtOAc (800 mL × 3 回) で抽出した。これらの有機層を塩水で洗浄し、濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 20:1) により精製して標記化合物 (75 g、79% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 263.0 (M+H)⁺。

【0270】

40

工程 7：6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル
【化 19】

【化 19】



【0271】

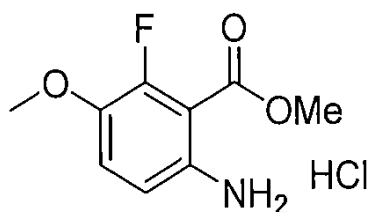
50

1, 4-ジオキサン (2000 mL) 中の6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル (75 g、284.1 mmol) 及びカルバミン酸tert-ブチルの溶液にPd(OAc)₂ (4.45 g、19.8 mmol)、キサントホス (32.84 g、56.8 mmol)、及びCs₂CO₃ (185.23 g、568.2 mmol) を添加した。この混合物を100℃で4時間にわたってAr₂保護下で攪拌した。LCMSにより反応が完了したことが示されたところでこの混合物を濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 25:1) により精製して標記化合物 (70 g、82%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 200.2 (M+H-100)⁺。

【0272】

工程8: 6-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩

【化20】



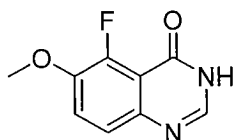
【0273】

メタノール (1.5 L) 中の6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル (70 g、234.1 mmol) の溶液にHCl / ジオキサン溶液 (4 M、200 mL) を添加した。この混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。LCMSにより反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物を乾燥するまで濃縮処理して粗生成物 (55 g、100%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 199.9 (M+H)⁺。

【0274】

工程9: 5-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン

【化21】



【0275】

2-メトキシエタノール (300 mL) 中の6-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 (55 g、234 mmol) の溶液に酢酸ホルムアミジン (36.5 g、351 mmol) を添加した。この混合物を100℃で一晩にわたって攪拌した。LCMSにより反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物を真空濃縮し、そしてH₂O (1.5 L) で希釈した。沈殿物を濾過し、濾過ケーキをH₂O (100 mL) 及びPE (200 mL) で洗浄した。固形物を収集し、真空乾燥して標記化合物 (42 g、92%の収率) を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 195.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.68 (t, J = 8.48 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 3.92 (s, 3H)。

【0276】

工程10: 5-フルオロ-6-メトキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン

10

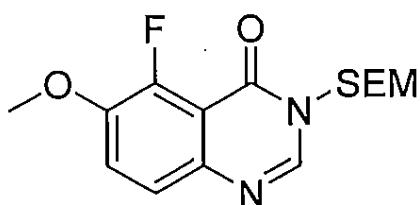
20

30

40

50

【化 2 2】



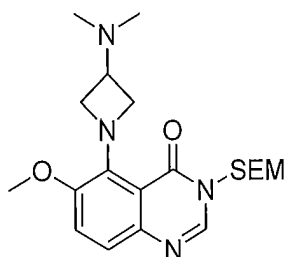
【0 2 7 7】

乾燥DMF（300 mL）中の5-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4（3H）-オン（42 g、216.5 mmol）の溶液に60% NaH（12.98 g、324.7 mmol）を0℃で数回に分けて添加した。この混合物をこの温度で0.5時間にわたって攪拌し、その後でSEMCl（54.2 g、324.7 mmol）を滴下して添加した。室温で0.5時間にわたって攪拌した後にこの混合物を水（200 mL）で希釈し、そしてEtOAc（200 mL×3回）で抽出した。これらの有機層を水（150 mL）、塩水（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（EtOAc：PE＝1：50）により精製して標記化合物（40 g、60%の収率）を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 325.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.71-3.67 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.98-0.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0 2 7 8】

工程11：5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-メトキシ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン

【化 2 3】



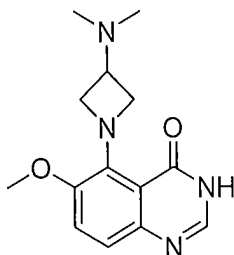
【0 2 7 9】

室温で攪拌されているDMF（200 mL）中の5-フルオロ-6-メトキシ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン（3.2 g、10 mmol）及びCs₂CO₃（9.8 g、30 mmol）の溶液にN,N-ジメチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド（2 g、12 mmol）を添加した。これにより生じた混合物を90℃で16時間にわたって攪拌した。この粗混合物を濾過し、そしてEtOAc（100 mL）で洗浄した。濾液を氷水中に投入し、そしてEtOAc（300 mL）で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物（1.8 g、45%の収率）を油として得た。MS (ESI) m/z: 405 (M+H)⁺。

【0 2 8 0】

工程12：5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-メトキシキナゾリン-4（3H）-オン

【化 2 4】



10

【0 2 8 1】

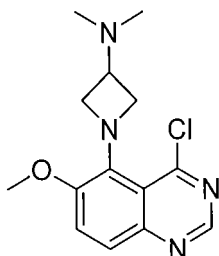
室温で撹拌されているDCM (50 mL) 中の5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-メトキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (1.1 g、2.7 mmol) の溶液にTFA (10 mL) を添加した。これにより生じた混合物を室温で4時間にわたって撹拌し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をNaHCO₃水溶液で塩基性にしてpHを9に調節し、DCM (100 mL) で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物 (0.7 g、94%の収率) を油として得た。MS (ESI) m/z: 275 (M+H)⁺。

【0 2 8 2】

工程13: 1-(4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-5-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン

20

【化 2 5】



30

【0 2 8 3】

室温で撹拌されている1,2-ジクロロエタン (5 mL) 中の5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン (100 mg、0.36 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (191 mg、0.73 mmol) の溶液に四塩化炭素 (167 mg、1.10 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を一晩にわたって70℃まで加熱した。冷却後、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、粗生成物を分取TLCにより精製して所望の生成物 (82 mg、75%の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 293 (M+H)⁺。

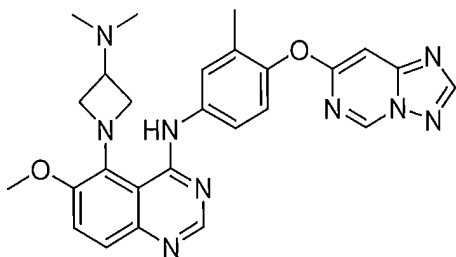
【0 2 8 4】

40

工程14: N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

50

【化 2 6】



【 0 2 8 5】

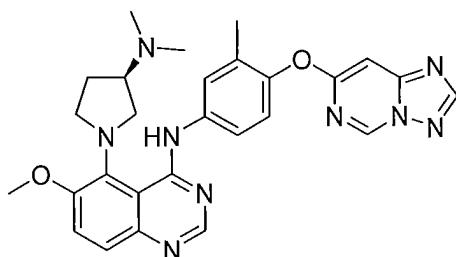
プロパン-2-オール（20 mL）中の1-（4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-5-イル）-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン（82 mg、0.27 mmol）及び4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルアニリン（66 mg、0.27 mmol）の混合物を一晩にわたって70℃まで加熱した。この粗混合物を冷却し、そしてNaHCO₃水溶液（10 mL）を使用して反応を停止した。これにより生じた混合物をDCM（20 mL）で抽出した。この有機相を水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取TLCにより精製して所望の生成物（32 mg、23%の収率）を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.40 (br, 0.5 H), 14.00 (br, 0.5 H), 9.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 44.7 Hz, 2H), 7.97-7.63 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.70-4.41 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.36-3.14 (m, 1H), 2.44-2.20 (m, 9H)。

【 0 2 8 6】

実施例 2

(R)-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル）-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化 2 7】



【 0 2 8 7】

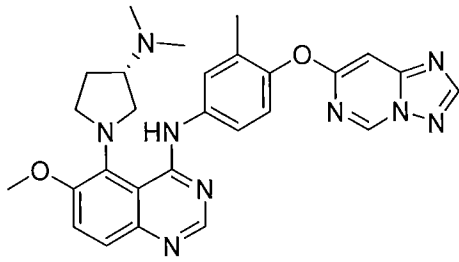
実施例 1 と同様の手順を用いて標記化合物を調製して所望の生成物を白色の固形物として得た。MS: m/z 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.66 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.06-7.63 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 16.3, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.69-3.24 (m, 4H), 3.02 (d, J = 33.0 Hz, 1H), 2.44-2.20 (m, 11H)。

【 0 2 8 8】

実施例 3

(S)-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル）

－ 6 －メトキシキナゾリン－ 4 －アミン
【化 2 8】



10

【 0 2 8 9】

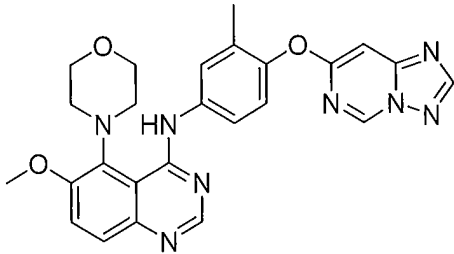
実施例 1 と同様の手順を用いて標記化合物を調製して所望の生成物を黄色の固形物として得た。MS: 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.68 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.07-7.63 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 13.9, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.70-3.22 (m, 4H), 3.12-2.89 (m, 1H), 2.59-2.03 (m, 11H)。

【 0 2 9 0】

実施例 4

N－（ 4－（ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5－ c] ピリミジン－ 7－イルオキシ）－ 3－メチルフェニル）－ 6－メトキシ－ 5－モルホリノキナゾリン－ 4－アミン

【化 2 9】



30

【 0 2 9 1】

実施例 1 と同様の手順を用いて標記化合物を調製して所望の生成物を白色の固形物として得た。MS: m/z 485 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.60 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.17-3.84 (m, 9H), 2.93 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。

【 0 2 9 2】

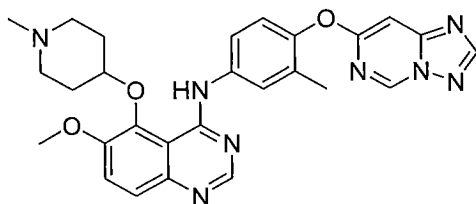
実施例 5

N－（ 4－（ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5－ c] ピリミジン－ 7－イルオキシ）－ 3－メチルフェニル）－ 6－メトキシ－ 5－（（ 1－メチルピペリジン－ 4－イル）オキシ）キナゾリン－ 4－アミン

40

50

【化 30】



【0293】

10

実施例1と同様の手順を用いて標記化合物を調製して所望の生成物を白色の固形物として得た。MS: m/z 513 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.26(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.85(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 1H) 7.66(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.51(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 4.57-4.51(m, 1H), 4.00(s, 3H), 2.91-2.88(m, 2H), 2.27(s, 6H), 2.13-2.04(m, 2H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.94-1.81(m, 2H)。

【0294】

実施例1と同様の手順を用いるが、異なる出発物質を用いて以下の化合物を調製した。

20

30

40

50

【表 4】

実施例	構造	名称	MS m/z
6		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	499 (M+H) ⁺
7		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (3-(ジメチルアミノ) シクロブトキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	513 (M+H) ⁺
8		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3-(ジメチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	527 (M+H) ⁺
9		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4-(ジメチルアミノ) シクロヘ	541 (M+H) ⁺

		キシル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	
10		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン	498 (M+H) ⁺

10

20

30

40

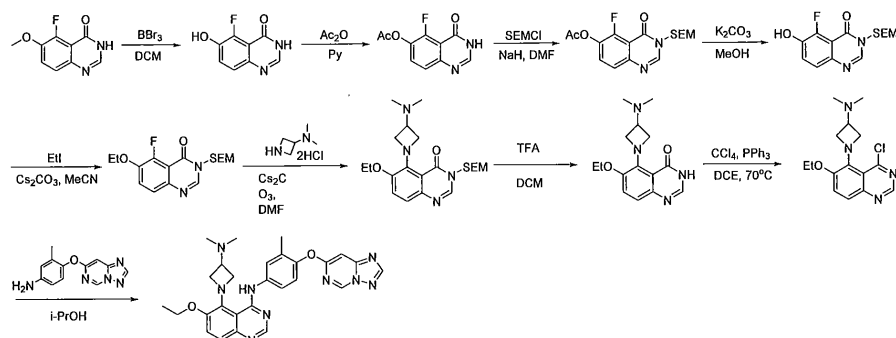
50

【0295】

実施例 11

N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-エトキシキナゾリン-4-アミン

【化31】

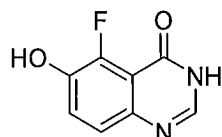


10

【0296】

工程 1：5-フルオロ-6-ヒドロキシキナゾリン-4(3H)-オン

【化32】



20

【0297】

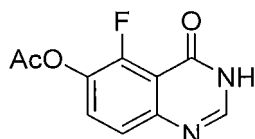
N₂下において室温で攪拌されている無水DCM(15mL)中の5-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1g、5.15mmol)の溶液にBBr₃(6.5g、25.8mmol)を0℃で滴下して添加した。これにより生じた混合物を室温で48時間にわたって攪拌し、0℃のMeOHを使用して反応を停止した。乾燥するまで溶媒を蒸発させて粗生成物(1g)を茶色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS: 181 (M+H)⁺。

30

【0298】

工程 2：酢酸5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル

【化33】



40

【0299】

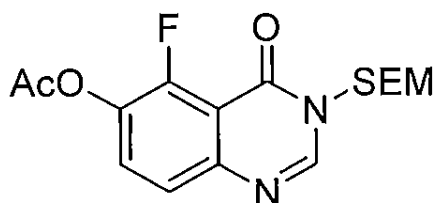
室温で攪拌されているAc₂O(10mL)中の5-フルオロ-6-ヒドロキシキナゾリン-4(3H)-オン(1g、5.5mmol)の溶液にピリジン(1mL)を添加した。これにより生じた混合物を110℃で2時間にわたって攪拌した。冷却後、この粗混合物を氷水中に投入し、そしてDCM(50mL)で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(560mg、2工程で45%の収率)を黄色の固形物として得た。MS: 223 (M+H)⁺。

50

【0300】

工程3：酢酸5-フルオロ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル

【化34】



10

【0301】

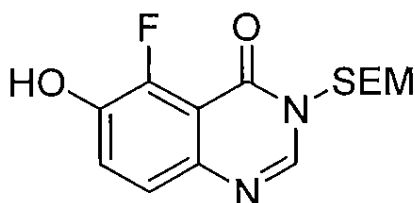
窒素下において0℃で撹拌されている無水DMF(10mL)中の酢酸5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル(560mg、2.52mmol)の溶液にNaH(151mg、3.78mmol)を少しずつ添加した。これにより生じた混合物を0℃で10分間にわたって撹拌し、その後でSEMCl(549mg、3.28mmol)を0℃で滴下して添加した。これにより生じた混合物を室温でさらに30分間にわたって撹拌し、その後で氷水中に投入した。これにより生じた混合物をEtOAc(20mL)で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗製酢酸5-フルオロ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル(1g)を黄色の固形物として得た。MS: 353 (M+H)⁺。

20

【0302】

工程4：5-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン

【化35】



30

【0303】

室温で撹拌されているMeOH(15mL)中の酢酸5-フルオロ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル(1g、2.84mmol)の溶液にK₂CO₃(1.2g、8.52mmol)を添加した。これにより生じた混合物を室温で16時間にわたって撹拌した。この粗混合物を濾過し、その後で濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(500mg、2工程で57%の収率)を灰白色の固形物として得た。MS: 311 (M+H)⁺。

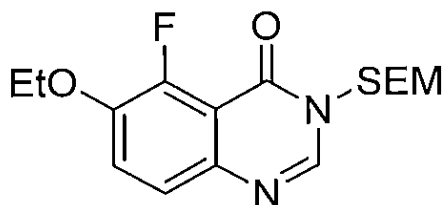
40

【0304】

工程5：6-エトキシ-5-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン

50

【化 3 6】



【0305】

10

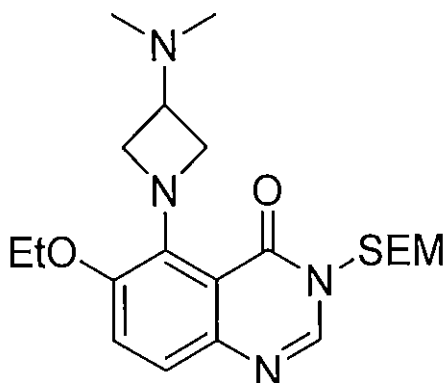
室温で攪拌されている MeCN (10 mL) 中の 5-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (500 mg、1.61 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.55 g、4.83 mmol) の混合物に EtI (502 mg、3.22 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を 60℃で 16 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を濾過し、EtOAc (10 mL) で洗浄した。濾液を氷水中に投入し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物 (400 mg、54% の収率) を灰白色の固形物として得た。MS: 339 (M+H)⁺。

【0306】

20

工程 6: 5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-エトキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン

【化 3 7】



30

【0307】

40

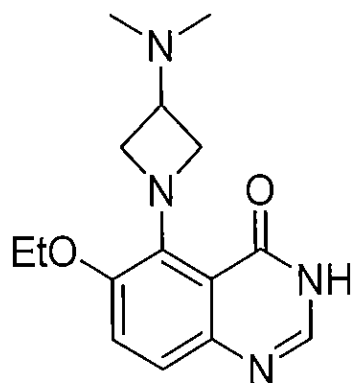
室温で攪拌されている DMF (5 mL) 中の N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド (264 mg、1.53 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.54 g、4.72 mmol) の混合物に 6-エトキシ-5-フルオロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (400 mg、1.18 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を 90℃で 16 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を濾過し、EtOAc (10 mL) で洗浄した。濾液を氷水中に投入し、そして EtOAc (30 mL) で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (300 mg、61% の収率) を油として得た。MS: 419 (M+H)⁺。

【0308】

工程 7: 5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-エトキシキナゾリン-4(3H)-オン

50

【化 3 8】



10

【0309】

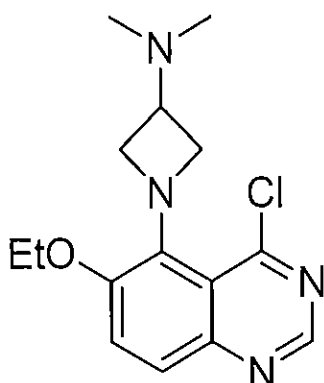
室温で撹拌されているDCM（4 mL）中の5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-エトキシ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン（300 mg、0.718 mmol）の溶液にTFA（2 mL）を添加した。これにより生じた混合物を室温で4時間にわたって撹拌した。この粗混合物を乾燥するまで濃縮処理し、残渣をNaHCO₃水溶液で塩基性にしてpHを9に調節した。これにより生じた混合物をDCM（15 mL）で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物（200 mgの粗製物、98%の収率）を油として得た。MS: 289 (M+H)⁺。

20

【0310】

工程8：1-（4-クロロ-6-エトキシキナゾリン-5-イル）-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン

【化 3 9】



30

【0311】

室温で撹拌されている1,2-ジクロロエタン（5 mL）中の5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-エトキシキナゾリン-4（3H）-オン（100 mg、0.35 mmol）及びトリフェニルホスフィン（184 mg、0.70 mmol）の溶液に四塩化炭素（267 mg、1.75 mmol）を添加した。これにより生じた混合物を一晩にわたって70℃まで加熱した。この反応物を冷却及び濃縮した後で残渣を分取TLCにより精製して所望の生成物（82 mg、76%の収率）を黄色の固形物として得た。LCMS: 307 (M+H)⁺。

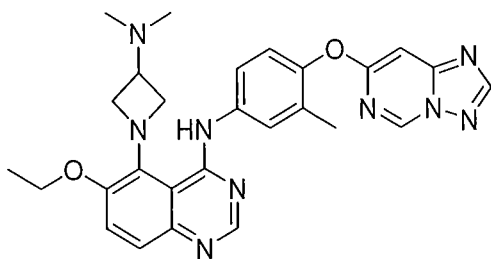
40

【0312】

工程9：N-（4-（〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-エトキシキナゾリン-4-アミン

50

【化 4 0】



10

【0 3 1 3】

プロパン-2-オール（5 mL）中の1-（4-クロロ-6-エトキシキナゾリン-5-イル）-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン（50 mg、0.16 mmol）及び4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルアニリン（39 mg、0.16 mmol）の混合物を一晩にわたって80℃まで加熱した。冷却後、この粗混合物にNaHCO₃水溶液（10 mL）を使用して反応を停止し、DCM（20 mL）を使用して抽出を行った。この有機相を水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取TLCにより精製して所望の生成物（32 mg、35%の収率）を白色の固形物として得た。MS: 511 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.56 (q, J = 11.3, 7.3 Hz, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 3.79 (d, J = 32.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.27 (s, 9H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

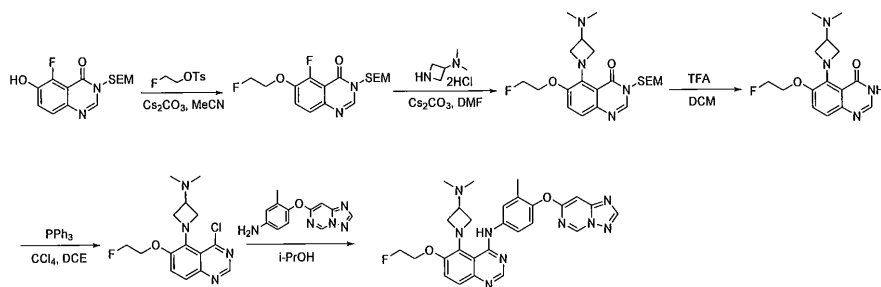
20

【0 3 1 4】

実施例 1 2

N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-（2-フルオロエトキシ）キナゾリン-4-アミン

【化 4 1】

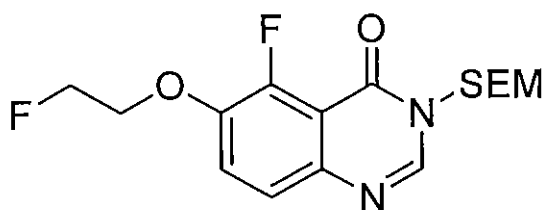


30

【0 3 1 5】

工程 1：5-フルオロ-6-（2-フルオロエトキシ）-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン

【化 4 2】



50

【0316】

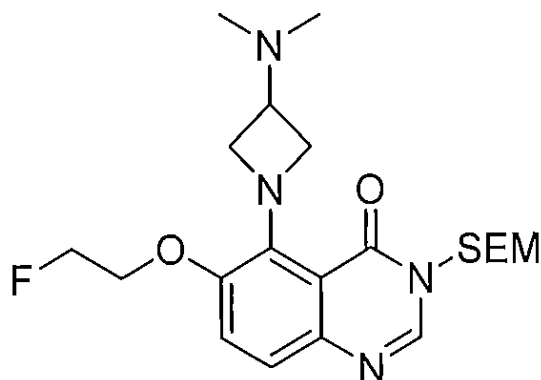
室温で撹拌されているMeCN（5 mL）中の5-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン（140 mg、0.45 mmol）及び4-メチルベンゼンスルホン酸2-フルオロエチル（196 mg、0.9 mmol）の溶液にCs₂CO₃（440 mg、1.36 mmol）を添加した。これにより生じた混合物を60℃で16時間にわたって撹拌した。この粗混合物を濾過し、EtOAc（10 mL）で洗浄した。濾液を氷水中に投入し、そしてEtOAc（20 mL）で抽出した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物（140 mg、87%の収率）を灰白色の固形物として得た。MS: 357 (M+H)⁺。

10

【0317】

工程2：5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-（2-フルオロエトキシ）-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン

【化43】



20

【0318】

室温で撹拌されているDMF（5 mL）中の5-フルオロ-6-（2-フルオロエトキシ）-3-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）キナゾリン-4（3H）-オン（140 mg、0.39 mmol）及びN,N-ジメチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド（88 mg、0.51 mmol）の溶液にCs₂CO₃（512 mg、2.16 mmol）を添加した。これにより生じた混合物を90℃で16時間にわたって撹拌した。その後、この粗混合物を濾過し、そしてEtOAcで洗浄した。濾液を氷水中に投入し、そしてEtOAc（20 mL）で抽出した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物（100 mg、58%の収率）を油として得た。MS: 437 (M+H)⁺。

30

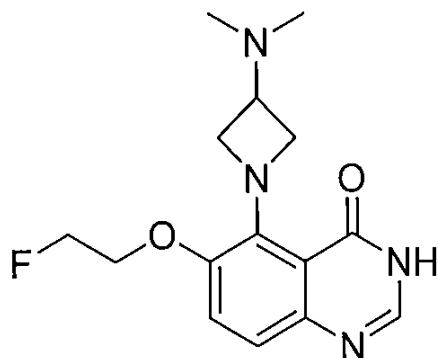
【0319】

工程3：5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-（2-フルオロエトキシ）キナゾリン-4（3H）-オン

40

50

【化 4 4】



10

【0320】

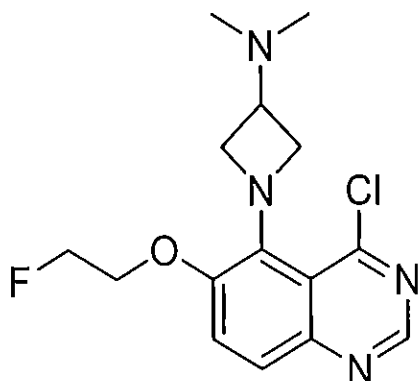
DCM (4 mL) 中の 5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (100 mg、0.23 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を添加した。これにより生じた混合物を室温で 4 時間にわたって攪拌した。この粗混合物を乾燥するまで濃縮処理した。残渣を NaHCO₃ 水溶液で塩基性にして pH を 9 に調節し、そして DCM (15 mL) で抽出した。この有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物 (70 mg、98% の収率) を油として得た。MS: 307 (M+H)⁺。

20

【0321】

工程 4: 1-(4-クロロ-6-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-5-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン

【化 4 5】



30

【0322】

室温で攪拌されている、1,2-ジクロロエタン (5 mL) 中の 5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン (70 mg、0.227 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (119 mg、0.454 mmol) の溶液に四塩化炭素 (174 mg、1.14 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を一晩にわたって 70℃ まで加熱した。この反応物を乾燥するまで蒸発処理した後で残渣を分取 TLC により精製して所望の生成物 (50 mg、65% の収率) を黄色の固形物として得た。LCMS: 325 (M+H)⁺。

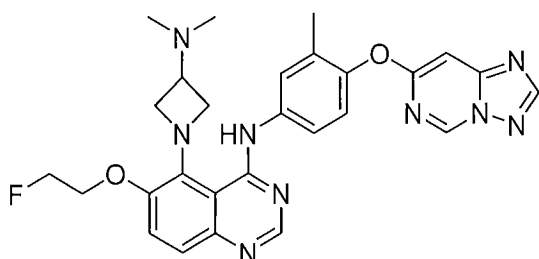
40

【0323】

工程 5: N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)

50

)-6-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-4-アミン
【化46】



10

【0324】

プロパン-2-オール (5 mL) 中の 1-(4-クロロ-6-(2-フルオロエトキシ)キナゾリン-5-イル)-N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン (50 mg、0.154 mmol) 及び 4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (37 mg、0.154 mmol) の混合物を一晩にわたって 80 °C まで加熱した。冷却後、この粗混合物に NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を使用して反応を停止し、そして DCM (20 mL) を使用して抽出を行った。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取 TLC により精製して所望の生成物 (30 mg、35% の収率) を白色の固形物として得た。MS: 530 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (d, J = 44.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.93 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 4.66-4.33 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.30 (d, J = 20.1 Hz, 9H)。

20

【0325】

実施例 17

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-アミン

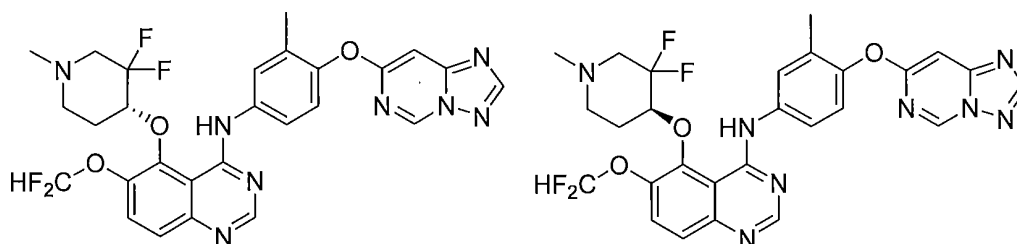
30

【0326】

実施例 18

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-アミン

【化47】



40

【0327】

実施例 29 及び実施例 30 と同様の手順を用いてラセミ生成物を調製して所望の生成物を白色の固形物として得て、その後でこれをキラル SFC により分離して 2 種類の異性体を得た。

【0328】

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル

50

オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン - 4 - アミンを白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 585($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.80-4.58 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2.96-2.69 (m, 2H), 2.39- 2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 2H)。

【0329】

(R) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン - 4 - アミンを白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 585($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.89 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.87-4.52 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.98-2.58 (m, 2H), 2.37-2.21 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H)。

【0330】

実施例 2 1

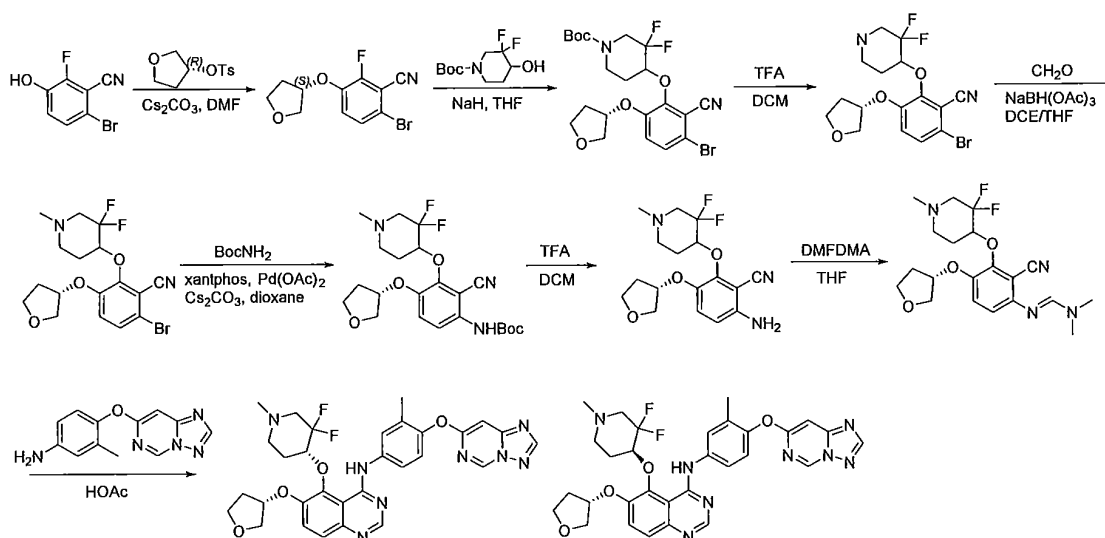
N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (((R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン

【0331】

実施例 2 2

N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (((S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン

【化 4 8】



【0332】

工程 1 : (S) - 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ベンゾニトリル

10

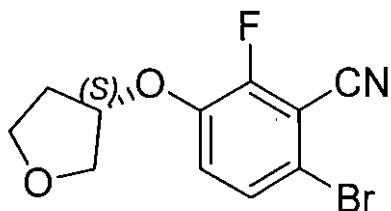
20

30

40

50

【化 4 9】



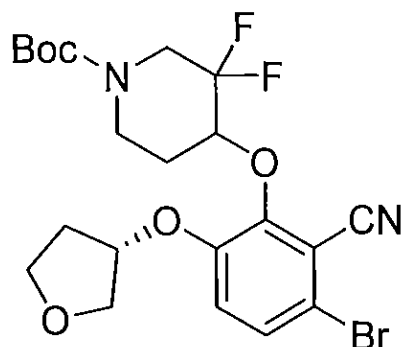
【0333】

DMF (8 mL) 中の 6-ブロモ-2-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾニトリル (600 mg、2.79 mmol) の溶液に 0℃で Cs_2CO_3 (1.82 g、5.58 mmol) を添加し、続いて (R)-3-トシルテトラヒドロフラン (810 mg、3.34 mmol) を添加した。添加後、この混合物を 80℃で 3 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) により精製して所望の生成物 (600 mg、75% の収率) を無色の油として得た。

【0334】

工程 2: 4-((3-ブロモ-2-シアノ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェノキシ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 5 0】



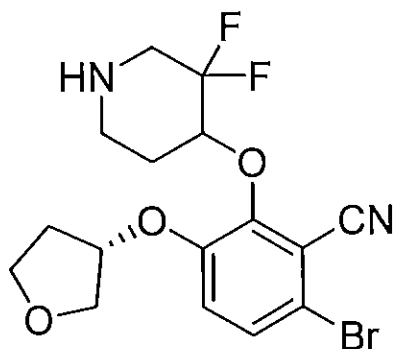
【0335】

DMF (10 mL) 中の 3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (598 mg、2.52 mmol) の混合物に NaH (118 mg、2.95 mmol、鉱物油中の 60% 分散物) を 0℃で添加し、この混合物を 0℃で 20 分間にわたって攪拌した。上記混合物に (S)-6-ブロモ-2-フルオロ-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル (600 mg、2.1 mmol) を添加し、これにより生じた混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOAc (30 mL × 2 回) で抽出した。混合された有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:1) により精製して所望の生成物 (800 mg、76% の収率) を灰白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 503 ($M+H$)⁺。

【0336】

工程 3: 6-ブロモ-2-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化51】



10

【0337】

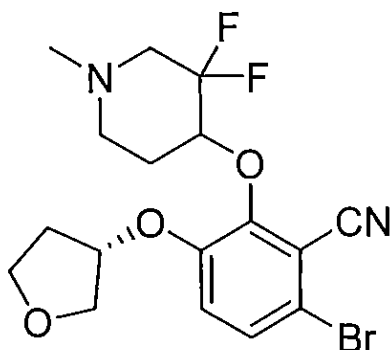
DCM (4 mL) 中の 4-(3-ブromo-2-シアノ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェノキシ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800 mg、1.59 mmol) の溶液に TFA (2 mL、26.3 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。LCMS により反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮して粗化合物 (800 mg) を粘性のある油として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺。

20

【0338】

工程 4: 6-ブromo-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル

【化52】



30

【0339】

DCE/THF (16/0.8 mL) 中の 6-ブromo-2-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル TFA 塩 (800 mg、1.99 mmol) の溶液にホルマリン (2.3 mL) を添加した。この混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌した。その後、この混合物に NaBH(OAc)₃ (843 mg、3.98 mmol) を添加した。この混合物をさらに 2 時間にわたって攪拌した。LCMS により反応が完了したことを示した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして DCM/MeOH (10 mL × 3 回、10/1 v/v) で抽出した。混合された有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM:MeOH = 30:1) により精製して標記化合物 (700 mg、2 工程で 84% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 417 (M+H)⁺。

40

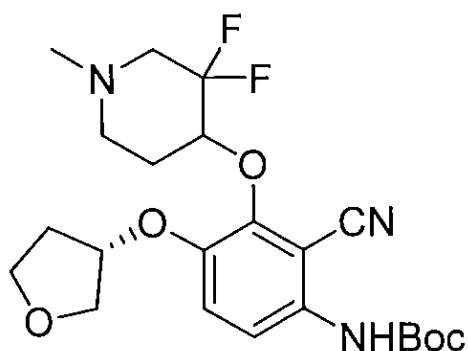
【0340】

工程 5: (2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)カ

50

カルバミン酸tert-ブチル

【化53】



10

【0341】

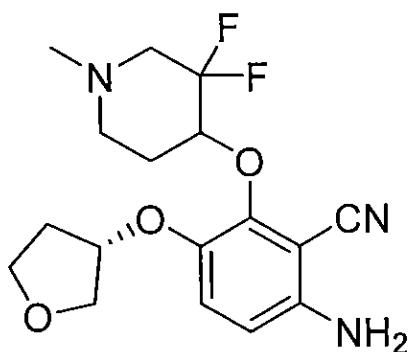
1, 4-ジオキサン (15 mL) 中の6-ブロモ-2-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) ベンゾニトリル (700 mg、1.68 mmol) 及びカルバミン酸tert-ブチル (398 mg、3.36 mmol) の混合物にCs₂CO₃ (1.09 g、3.36 mmol) を添加した。この混合物をN₂雰囲気下で3回にわたって脱気し、そしてPd(OAc)₂ (19 mg、0.08 mmol) 及びキサントホス (97 mg、0.16 mmol) を添加した。添加後、この混合物をN₂雰囲気下で2回にわたって脱気し、そしてN₂雰囲気下において90℃で一晩にわたって撹拌した。この混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH=30:1) により精製して所望の生成物 (602 mg、78%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺。

20

【0342】

工程6: 6-アミノ-2-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) ベンゾニトリル
【化54】

30



40

【0343】

DCM (3 mL) 中の(2-シアノ-3-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) フェニル) カルバミン酸tert-ブチル (520 mg、1.14 mmol) の溶液にTFA (1 mL、13.4 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で2時間にわたって撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして飽和NaHCO₃水溶液を添加することで残渣をアルカリ性にしてpHを8にした。この混合物をDCM (10 mL × 2回) で抽出し、そして混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (320 mg、79%の収率) を黄

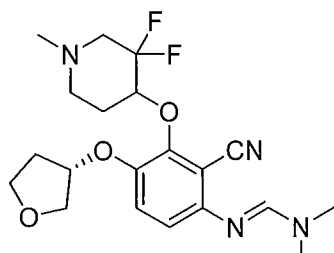
50

色の油として得た。MS (ESI) m/z : 354 ($M+H$)⁺。

【0344】

工程7: (E)-N'-(2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

【化55】



10

【0345】

THF (2 mL) 中の6-アミノ-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ベンゾニトリル (320 mg、0.91 mmol) の溶液にDMF-DMA (2 mL) を添加し、この混合物を70℃で2時間にわたって攪拌した。この混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して所望の生成物 (180 mg、49%の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 409 ($M+H$)⁺。

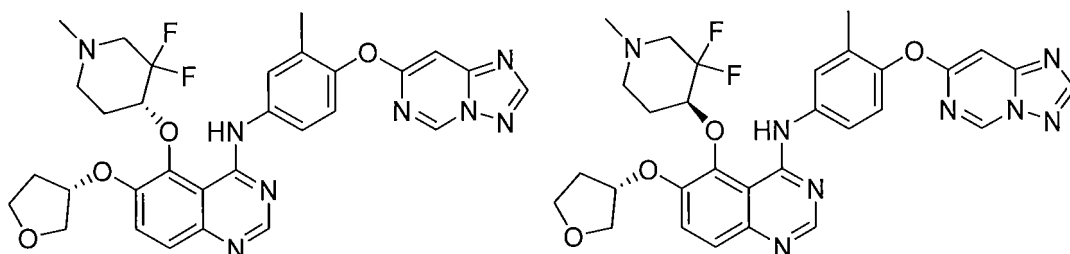
20

【0346】

工程8: N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((R)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン及びN-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((S)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン

30

【化56】



40

【0347】

AcOH (2 mL) 中の(E)-N'-(2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (180 mg、0.44 mmol) の溶液に4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (160 mg、0.66 mmol) を添加し、この混合物を100℃で5時間にわたって攪拌した。この混合物をDCM (6 mL) で希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液を添加することでアルカリ性にしてpHを8にした。この混合物をDCM (5 mL × 2回) で抽出し、そして混合された有機層を塩水で洗浄し、N

50

a₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝40：1～15：1）により精製してラセミ生成物（90mg、34%の収率）を白色の固形物として得て、その後でこれをキラルSFCにより分離して2種類のジアステレオマーを得た。

【0348】

N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（（S）-3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-（（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン-4-アミン（30mg、67%）を明黄色の固形物として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9.43 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.50-2.31 (m, 5H), 2.30-2.20 (m, 6H), 2.08 (t, J = 12.0 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 605 (M+H)⁺.

10

【0349】

N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（（R）-3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-（（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン-4-アミン（35mg、78%）を明黄色の固形物として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.45-2.30 (m, 6H), 2.28-2.18 (m, 5H), 2.06-2.04 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 605 (M+H)⁺.

20

【0350】

SFC条件：カラム：Chiralpak IA、250×21.2mm内径、5μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール（0.1% NH₄OH）；濃度勾配：B40%；流速：55mL／分；カラム温度：35℃

【0351】

実施例29

(R)-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン

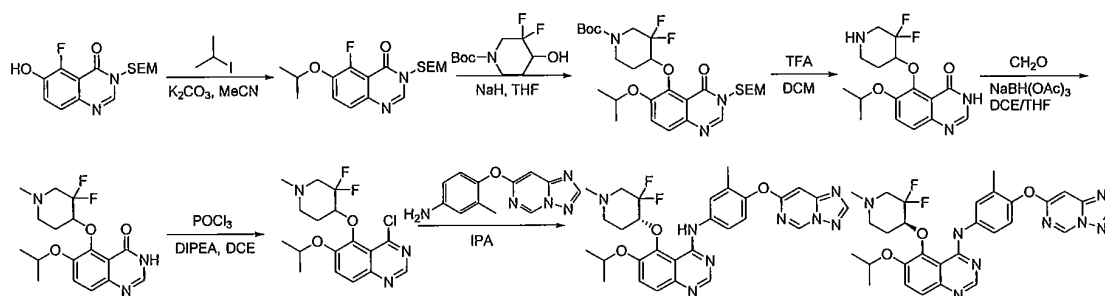
30

【0352】

実施例30

(S)-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン

【化57】

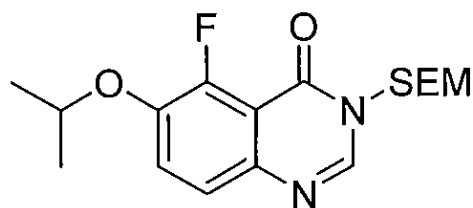


40

【0353】

50

工程 1：5-フルオロ-6-イソプロポキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン
【化 5 8】



10

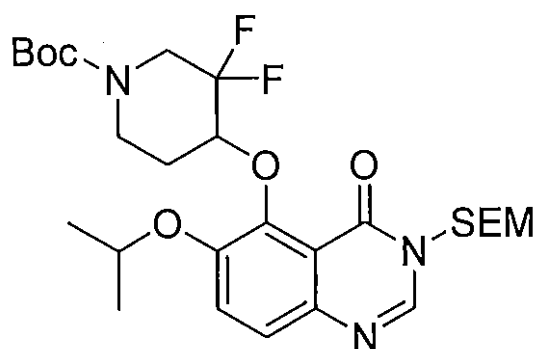
【0354】

MeCN (6 mL) 中の 5-フルオロ-6-ヒドロキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (450 mg、1.45 mmol) の溶液に 0℃で K_2CO_3 (600 mg、4.35 mmol) を添加し、続いて 2-ヨードプロパン (0.43 mL、4.35 mmol) を添加した。添加後、この混合物を 90℃で 12 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) により精製して所望の生成物 (380 mg、75% の収率) を灰白色の固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 353 (M+H)⁺。

20

【0355】

工程 2：3,3-ジフルオロ-4-((6-イソプロポキシ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化 5 9】



30

【0356】

N_2 下の乾燥 THF (8 mL) 中の 3,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (307 mg、1.29 mmol) の溶液に NaH (60 mg、1.51 mmol、鉱物油中の 60% 分散物) を 0℃で数回に分けて添加した。添加後、この混合物をこの温度で 0.5 時間にわたって攪拌した。その後、5-フルオロ-6-イソプロポキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (380 mg、1.08 mmol) を上記溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。混合された有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:1) により精製して所望の生成物 (550 mg、89% の収率) を灰白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 570 (M+H)⁺。

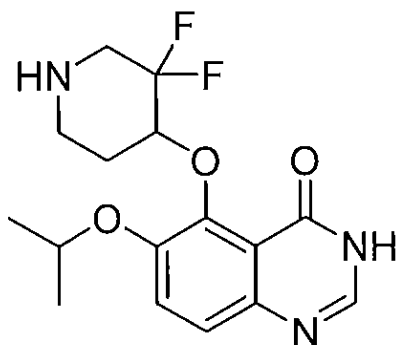
40

50

【0357】

工程3：5-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4(3H)-オン

【化60】



10

【0358】

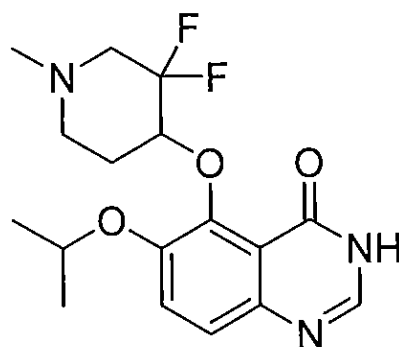
DCM(4mL)中の3,3-ジフルオロ-4-((6-イソプロポキシ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(550mg、0.96mmol)の溶液にTFA(2mL、26.9mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。LCMSにより反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮して粗化合物(500mg)を粘性のある油として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS(ESI) m/z: 340 (M+H)⁺。

20

【0359】

工程4：5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4(3H)-オン

【化61】



30

【0360】

DCE/THF(10/0.5mL)中の5-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4(3H)-オンTFA塩(500mg、1.47mmol)の溶液にホルマリン(1.45mL)を添加した。この混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。その後、この混合物にNaBH(OAc)₃(623mg、2.94mmol)を添加した。この混合物をさらに2時間にわたって攪拌した。LCMSにより反応が完了したことを示した。この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そしてDCM/MeOH(10mL×3回、10/1 v/v)で抽出した。これらの有機層を乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=30:1)により精製して標記化合物(270mg、2工程で50%の収率)を黄色の固形物として得た。MS(ESI) m/z: 372 (M+H)⁺。

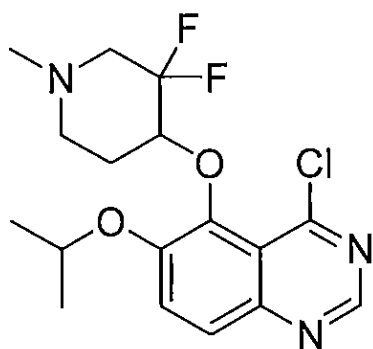
40

【0361】

工程5：4-クロロ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル

50

) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン
【化 6 2】



10

【0362】

DCE (4 mL) 中の 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (230 mg、0.65 mmol) の混合物に DIPEA (0.54 mL、3.25 mmol) 及び オキシ塩化リン (0.3 mL、3.25 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下において 90℃ で 4 時間にわたって攪拌した。LCMS により反応が完了したことを示した。これにより生じた混合物を 0℃ まで冷却し、氷水中に投入し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。水相を DCM (10 mL × 3 回) で抽出した。混合された有機層を水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (230 mg、95% の収率) を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 372 (M+H)⁺。

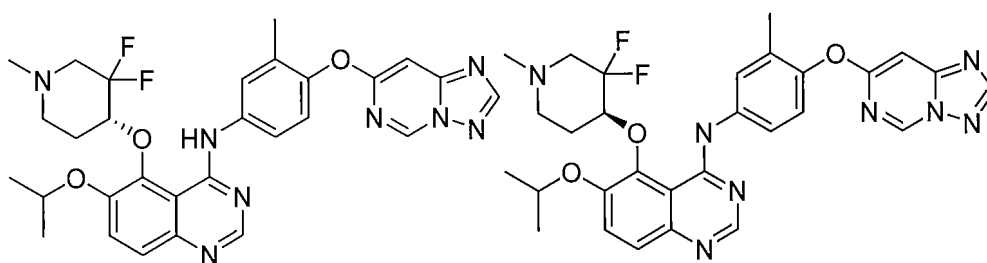
20

【0363】

工程 6 : (R) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン - 4 - アミン及び (S) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン - 4 - アミン

30

【化 6 3】



40

【0364】

プロパン - 2 - オール (4 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - イソプロポキシキナゾリン (230 mg、0.62 mmol) の溶液に 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル オキシ) - 3 - メチルアニリン (165 mg、0.68 mmol) を添加した。この反応混合物を N₂ 雰囲気下において 90℃ で攪拌した。LCMS により反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮処理してプロパン - 2 - オールを除去した。残渣を DCM (10 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性にして pH を 8 にし、DCM : MeOH = 10 : 1 (10 mL × 3 回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣

50

をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝40：1～15：1）により精製してラセミ生成物（190mg、54%の収率）を白色の固形物として得て、その後でこれをキラルSFCにより分離して2種類のエナンチオマーを得た。

【0365】

（S）-N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン（50mg、53%）を明黄色の固形物として得た。¹HNMR（400 MHz, CD₃OD） δ 9.43（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 8.42（d, J = 3.2 Hz, 2H）, 7.84-7.71（m, 3H）, 7.58（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.17（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.93（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 5.06-4.93（m, 1H）, 4.84（dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H）, 3.26-3.15（m, 1H）, 2.94（d, J = 12.4 Hz, 1H）, 2.44（dd, J = 29.0, 12.0 Hz, 1H）, 2.34（s, 3H）, 2.25（s, 3H）, 2.15-2.03（m, 1H）, 1.44（dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 6H）, 1.20（dd, J = 30.8, 12.0 Hz, 2H）. MS（ESI）m/z: 577（M+H）⁺.

10

【0366】

（R）-N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン（60mg、63%）を明黄色の固形物として得た。¹HNMR（400 MHz, CD₃OD） δ 9.44（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 8.42（d, J = 2.8 Hz, 2H）, 7.82-7.70（m, 3H）, 7.59（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.17（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.93（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 4.99（dd, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H）, 4.86-4.81（m, 1H）, 3.19（s, 1H）, 2.94（d, J = 11.8 Hz, 1H）, 2.45（dd, J = 28.9, 12.3 Hz, 1H）, 2.34（s, 3H）, 2.25（s, 3H）, 2.09（d, J = 11.9 Hz, 1H）, 1.44（dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 6H）, 1.26-1.14（m, 2H）. MS（ESI）m/z: 577（M+H）⁺.

20

【0367】

SFC条件：カラム：Chiral Pak IA、250×21.2mm内径、5 μ m；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール（0.1% NH₄OH）；濃度勾配：B 40%；流速：55 mL／分；カラム温度：35℃

【0368】

実施例72

（R）-N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-4-アミン

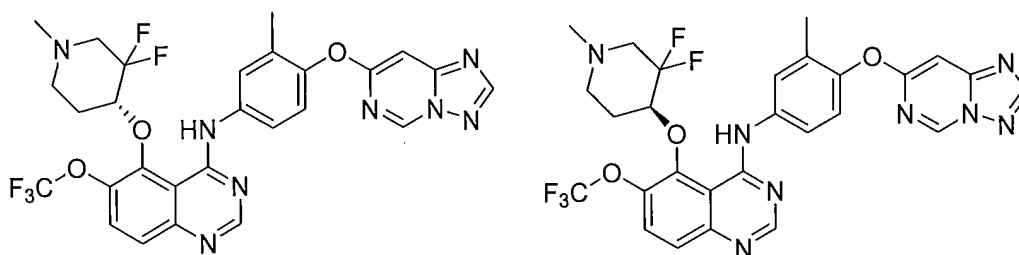
30

【0369】

実施例73

（S）-N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-4-アミン

【化64】



40

【0370】

実施例21及び実施例22と同様の手順を用いてラセミ生成物を調製して所望の生成物を黄色の固形物として得て、その後でこれをキラルSFCにより分離して2種類の異性体

50

を得た。

【0371】

(R)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidin-7-yl oxy)-3-methylphenyl)-5-((3,3-difluoro-1-methylpiperidin-4-yl) oxy)-6-(trifluoromethyl) quinazolin-4-amine as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.18 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 604 ($M+H$) $^+$.

【0372】

(S)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidin-7-yl oxy)-3-methylphenyl)-5-((3,3-difluoro-1-methylpiperidin-4-yl) oxy)-6-(trifluoromethyl) quinazolin-4-amine as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.93 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.49 (dm, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 604 ($M+H$) $^+$.

【0373】

実施例 7 4

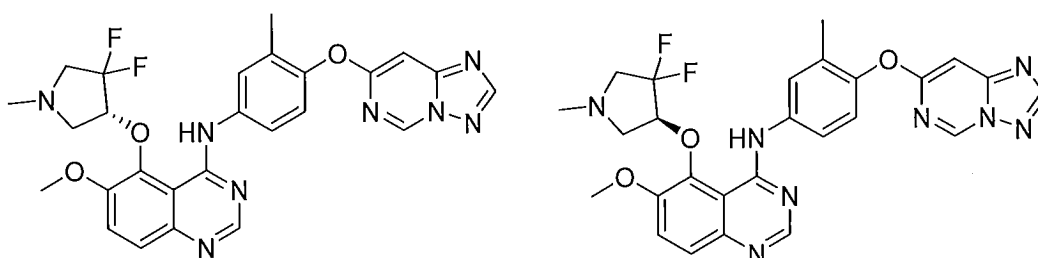
(R)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidin-7-yl oxy)-3-methylphenyl)-5-((4,4-difluoro-1-methylpiperidin-3-yl) oxy)-6-methylquinazolin-4-amine

【0374】

実施例 7 5

(S)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidin-7-yl oxy)-3-methylphenyl)-5-((4,4-difluoro-1-methylpiperidin-3-yl) oxy)-6-methylquinazolin-4-amine

【化65】



【0375】

実施例 2 1 及び実施例 2 2 と同様の手順を用いてラセミ生成物を調製して所望の生成物を黄色の固形物として得て、その後でこれをキラル SFC により分離して 2 種類の異性体を得た。

【0376】

(S)-N-(4-([1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidin-7-yl oxy)-3-methylphenyl)-5-((4,4-difluoro-1-methylpiperidin-3-yl) oxy)-6-methylquinazolin-4-amine as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS (ESI) m/z :

535 (M+H)⁺。

【0377】

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミンを得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺。

【0378】

SFC条件：カラム：ChiralPak OD、250×21.2mm内径、5μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール（0.1% NH₄OH）；濃度勾配：B40%；流速：50mL／分；カラム温度：35℃

【0379】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例	構造	名称	MS m/z
1 3		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6- (ジフルオロメトキシ) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	546 (M+H) ⁺
1 4		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	546 (M+H) ⁺
1 9		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	566 (M+H) ⁺

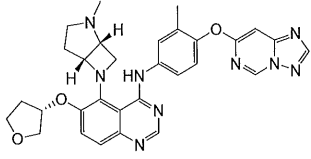
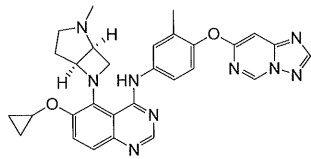
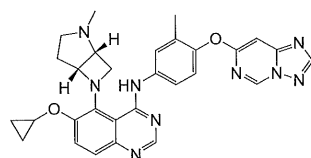
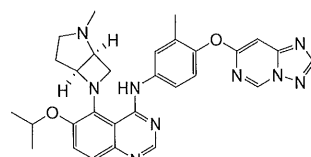
10

20

30

40

50

2 0		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	566 (M+H) ⁺
2 3		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	536 (M+H) ⁺
2 4		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-シクロプロポキシ-5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	536 (M+H) ⁺
2 5		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-イソプロポキシ-5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-2,	538 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

		6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン- 4-アミン	
2 6		N-(4-([1, 2, 4] トリア ゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7 -イルオキシ)-3-メチルフェニ ル)-6-イソプロポキシ-5- ((1 R, 5 R)-2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン- 4-アミン	538 (M+H) ⁺
2 7		(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジ ン-7-イルオキシ)-3-メチル フェニル)-6-シクロプロポキシ -5-((3, 3-ジフルオロ-1 -メチルピペリジン-4-イル) オ キシ) キナゾリン-4-アミン	575 (M+H) ⁺
2 8		(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジ ン-7-イルオキシ)-3-メチル フェニル)-6-シクロプロポキシ -5-((3, 3-ジフルオロ-1 -メチルピペリジン-4-イル) オ キシ) キナゾリン-4-アミン	575 (M+H) ⁺
8 8		4-((4-([1, 2, 4] トリ アゾロ [1, 5-c] ピリミジン- 7-イルオキシ)-3-メチルフェ ニル) アミノ)-5-(((R)- 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピ	675 (M+H) ⁺

		ペリジン-4-イル) オキシ) キナ ゾリン-6-イル 2, 4-ジメチ ルピペラジン-1-カルボキシラ ート	
--	--	--	--

【0380】

実施例 31

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオ

10

20

30

40

50

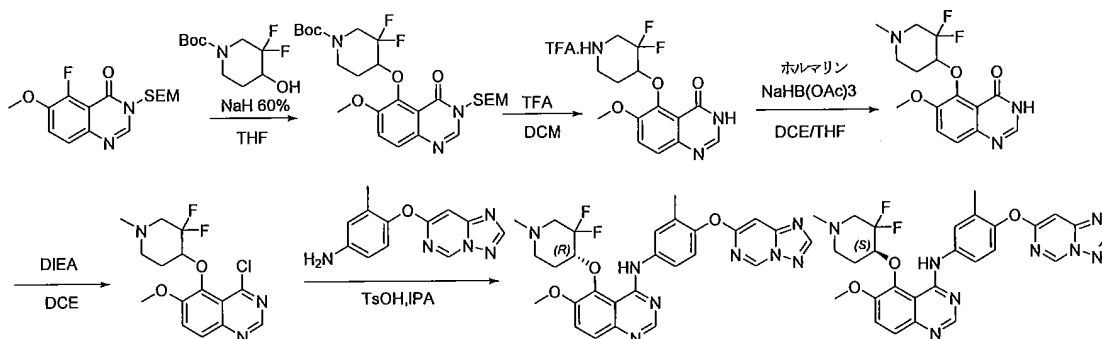
キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン

【 0 3 8 1 】

実施例 3 2

(S) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン

【 化 6 6 】

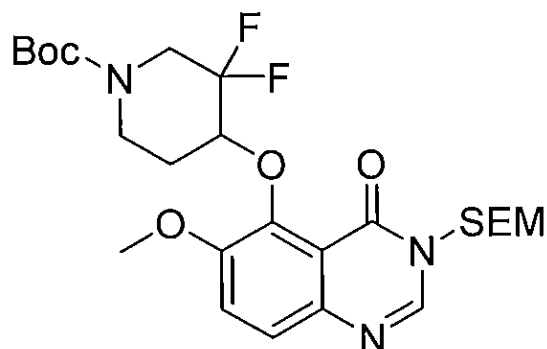


10

【 0 3 8 2 】

工程 1 : 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【 化 6 7 】



30

【 0 3 8 3 】

Ar₂ 保護下にある乾燥 THF (2 0 0 m L) 中の 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 1 . 3 8 g 、 4 8 . 0 m m o l) の溶液に 6 0 % NaH (2 . 2 4 g 、 5 6 . 0 m m o l) を 0 ° C で数回に分けて添加した。添加後、この混合物をこの温度で 0 . 5 時間にわたって攪拌した。その後、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (1 3 g 、 4 0 . 0 m m o l) を上記溶液に添加した。この反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。H₂O (1 0 0 m L) を使用して反応を停止した後、この反応物を CH₂Cl₂ (1 5 0 m L × 3 回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 1 0 : 1) により精製して標記化合物 (2 0 g 、 9 2 % の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m / z : 5 4 2 . 2 (M + H) ⁺。

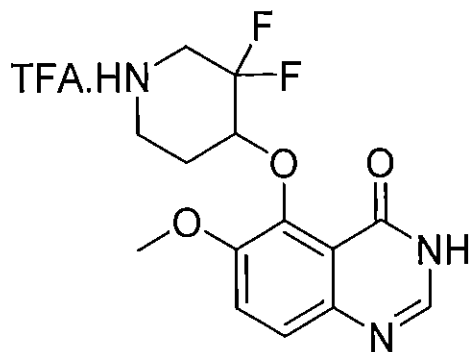
40

【 0 3 8 4 】

工程 2 : 5 - ((3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン TFA 塩の合成

50

【化 6 8】



10

【0385】

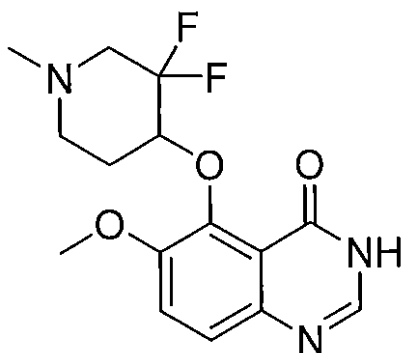
DCM (150 mL) 中の 3,3-ジフルオロ-4-((6-メトキシ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (20 g、36.97 mmol) の溶液に TFA (42.1 g、369.7 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。LCMS により反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物を濃縮して粗化合物 (12 g) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 312.1 (M+H)⁺。

20

【0386】

工程 3: 5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンの合成

【化 6 9】



30

【0387】

DCE/THF (200 mL/10 mL) 中の 5-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン TFA 塩 (12 g、29.0 mmol) の溶液にホルマリン (60 mL) を添加した。この混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌し、その後で NaBH(OAc)₃ (18.4 g、86.8 mmol) をこの混合物に添加した。この混合物をさらに 2 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、そして EtOAc (200 mL × 3 回) で抽出した。これらの有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) により精製して標記化合物 (2 工程で 8 g、84% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 326.1 (M+H)⁺。

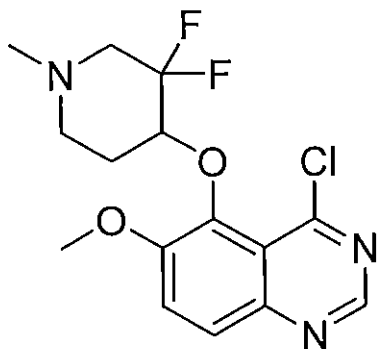
40

【0388】

工程 4: 4-クロロ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリンの合成

50

【化70】



10

【0389】

DCE (120 mL) 中の 5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン (4.5 g、13.8 mmol) 及び DIEA (8.9 g、69 mmol) の溶液に POCl_3 (8.5 g、55.4 mmol) を Ar_2 保護下で滴下して添加した。この反応混合物を 95°C で 3 時間にわたって攪拌した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして氷水中に投入した。これにより生じた混合物の pH を NaHCO_3 でゆっくりと 7~8 に調節した。 CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 20:1$ (150 mL $\times$ 2 回) を使用して抽出を行った後、混合された有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を乾燥するまで濃縮処理して標記化合物 (4.3 g、91% の収率) を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 344.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

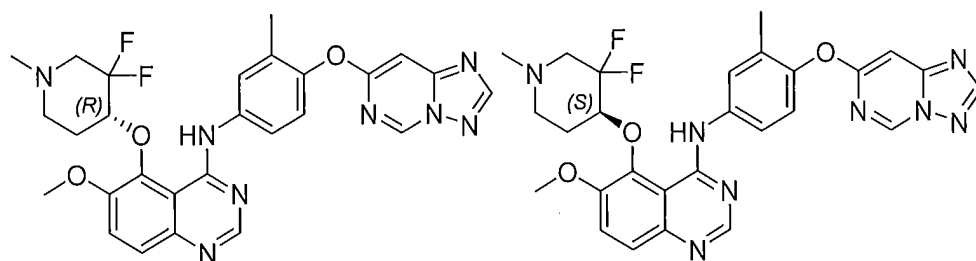
20

【0390】

工程 5: (R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン及び
(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

30

【化71】



40

【0391】

プロパン-2-オール (60 mL) 中の 4-クロロ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン (410 mg、1.19 mmol) の溶液に $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (68 mg、0.36 mmol) 及び 4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (259 mg、1.07 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を Ar_2 保護下において 100°C で攪拌し、そして濃縮した。残渣を H_2O (100 mL) に溶解し、 NaHCO_3 水溶液で塩基性にして pH を 7~8 にし、 $\text{DCM} : \text{MeOH} = 20:1$ (100 mL $\times$ 3 回) で抽出した。混合された有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ($\text{DCM} / \text{MeOH} = 30 / 1$)

50

により精製して生成物（300mg、46%の収率）を白色の固形物として得た。その後、このラセミ物質をキラルSFCにより分離して2種類の異性体を得た。

【0392】

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン（ピーク1、滞留時間6.241分、ee:>99%）（100mg、67%）を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H) 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 2H)。

10

【0393】

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン（ピーク2、滞留時間7.573分、ee:>99%）（105mg、70%）を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 3H)。

20

SFC条件：カラム：AD 4.6×250、5 μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール（0.03% DEA）；濃度勾配：25分間にわたってBを30%に保持；流速：2.8 mL/分；カラム温度：35℃

【0394】

実施例33

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

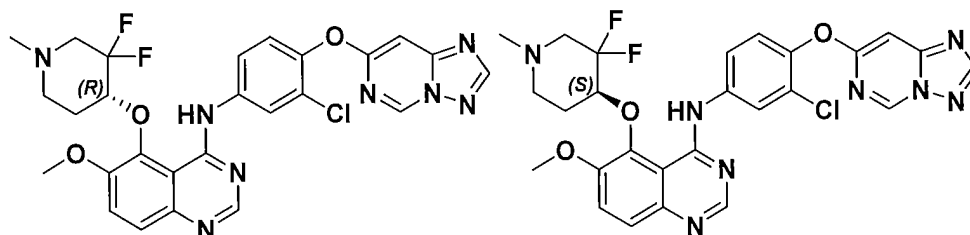
30

【0395】

実施例34

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化72】



40

【0396】

実施例31及び実施例32に概説されている手順に従ってラセミ体を合成することができ、その後でこれをキラルSFCにより分離して2種類の異性体を得た。

【0397】

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イル

50

オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン (ピーク 1、滞留時間 6 . 6 3 3 分) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 569.0 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 1H), 7.86-7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 1H), 3 . 23 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H)。

【 0 3 9 8 】

(S) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イル
オキシ) - 3 - クロロフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン
- 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン (ピーク 2、滞留時間 7 .
3 0 9 分) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 569.0 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400
MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.70-9.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H),
8.54 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.7
3-7.70 (m, 1H), 7.67-7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.
43-7.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2
H), 2.82-2.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.98-1.91
(m, 1H)。

S F C 条件：カラム：A D - H 0 . 4 6 c m 内径 $\times$ 1 5 c m 長、2 5 4 n m ; 移動相
A : H E P、移動相 B : E t O H (0 . 1 % D E A) ; 濃度勾配：1 5 分間にわたって B
を 4 0 % に保持；流速：0 . 5 m L / 分；カラム温度：2 5 $^{\circ}$ C

【 0 3 9 9 】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

10

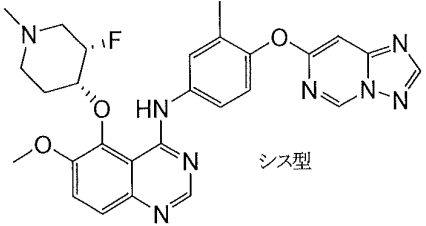
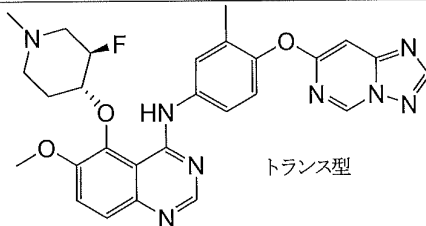
20

30

40

50

【表 6】

実施例	構造	名称	MS m/z
15	 シス型	シス-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン	531 (M+H) ⁺
16	 トランス型	トランス-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン	531 (M+H) ⁺

【0400】

実施例 15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79-7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96-6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86-6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.80-2.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H)。

【0401】

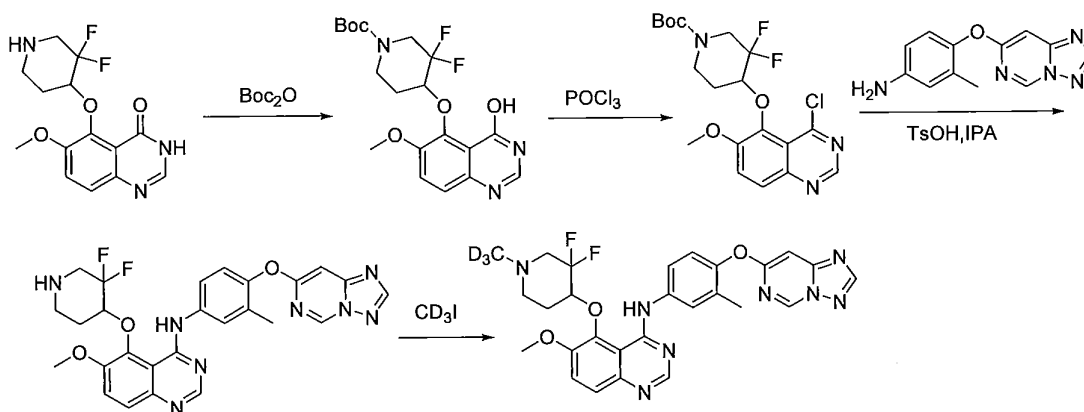
実施例 16

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.67-9.66 (d, J = 1.2 Hz 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79-7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.20-7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.92-6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.16-4.99 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H)。

【0402】

実施例 35

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1- (メチル-d3) ピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン
【化73】

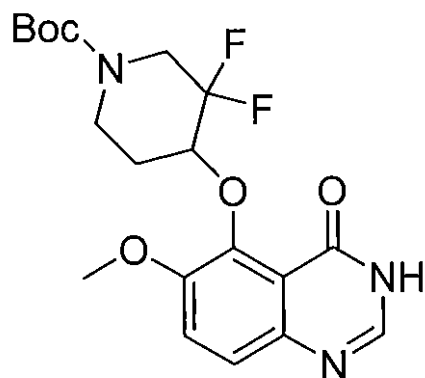


10

【0403】

工程1: 3, 3-ジフルオロ-4- ((6-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化74】

20



30

【0404】

DCM (20 mL) 中の5- ((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オン (1.4 g、4.50 mmol) の溶液に Et₃N (909 mg、9.0 mmol) 及び Boc₂O (1.08 g、4.95 mmol) を0℃で添加し、その後でこれにより生じた混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。LCMSにより反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物をDCM (50 mL) で希釈し、そして塩水 (20 mL) で洗浄した。この有機層を分離し、そして真空濃縮した。残渣を0℃のn-ヘキサンで研和し、沈殿物を濾過して所望の生成物 (1.2 g、64%の収率) を青白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 412.1 (M+H)⁺。

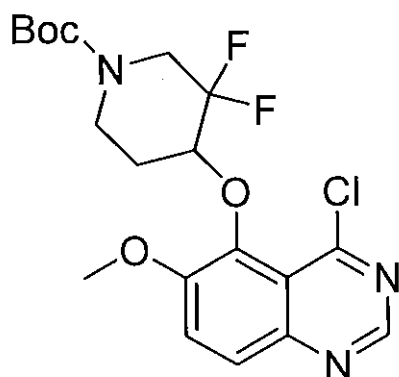
40

【0405】

工程2: 4- ((4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-5-イル) オキシ) -3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 7 5】



10

【0 4 0 6】

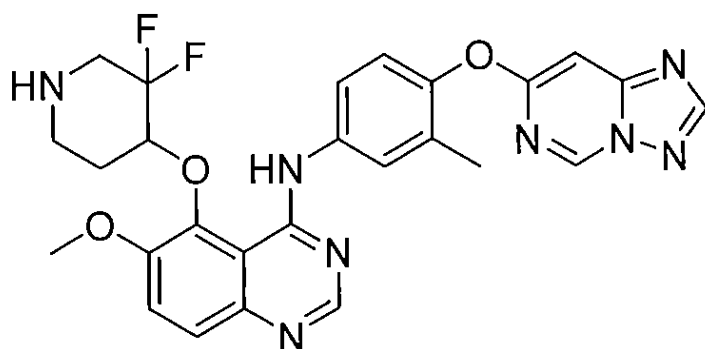
DCE (20 mL) 中の 3, 3-ジフルオロ-4-((6-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.2 g, 2.92 mmol) の溶液に Et₃N (3767 mg, 29.2 mmol) 及び POCl₃ (1.12 g, 7.30 mmol) を室温で添加し、その後でこれにより生じた混合物を Ar₂ 保護下において 90 °C で 4 時間にわたって撹拌した。LCMS により反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物を 0 °C まで冷却し、氷水中に投入し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液中で中和した。水相を DCM (50 mL × 3 回) で抽出し、混合された有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄した。この有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして真空濃縮して所望の生成物 (0.8 g, 63 % の収率) を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 430.0 (M+H)⁺。

20

【0 4 0 7】

工程 3: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル オキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (実施例 7 6)

【化 7 6】



30

40

【0 4 0 8】

IPA (10 mL) 中の 4-((4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-5-イル) オキシ)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.47 mmol)、4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル オキシ)-3-メチルアニリン (112 mg, 0.47 mmol)、及び TsOH · H₂O (18 mg, 0.09 mmol) の混合物を Ar₂ 保護下において 100 °C で 16 時間にわたって撹拌した。LCMS により反応が完了したことが示されたところでこの反応混合物を 0 °C まで冷却した。その後、ジオキサン中の 4 M の HCl (1 mL) をこの混合物に添加し、この混合物を 0 °C で 2 時間にわたって撹拌し、そして飽和 NaHCO₃

50

水溶液で中和した。水相をDCM (30 mL × 3回) で抽出した。混合された有機層を塩水 (20 mL) で洗浄した。この有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して所望の生成物 (100 mg、38%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺。

【0409】

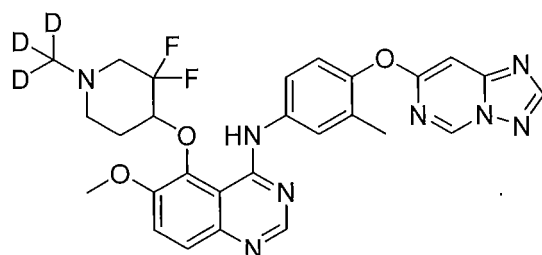
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.16 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 32.6, 14.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.78 (dt, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H)。

10

【0410】

工程4: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-(メチル-d₃)ピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化77】



20

【0411】

THF (5 mL) 中のN-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (100 mg、0.18 mmol) の溶液にEt₃N (36 mg、0.36 mmol) 及びCD₃I (130 mg、0.90 mmol) を室温で添加し、その後でこれにより生じた混合物をAr₂下、室温で4時間にわたって攪拌した。LCMSによりこの反応が完了したことが示され、この反応混合物を氷水中に投入し、そして飽和NaHCO₃水溶液で中和した。水相をDCM (50 mL × 2) で抽出し、混合された有機層を塩水 (20 mL) で洗浄した。この有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して所望の生成物 (20 mg、20%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 552.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.03 (s, 1H), 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

30

40

【0412】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

【表 7】

実施例	構造	名称	MS m/z
78		(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン	577 (M+H) ⁺
79		(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((1-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン	575 (M+H) ⁺

【0413】

実施例 78

黄色の固形物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

【0414】

実施例 79

黄色の固形物。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.52-0.39 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 575 (M+H)⁺.

【0415】

実施例 36

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン

実施例 37

(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン

10

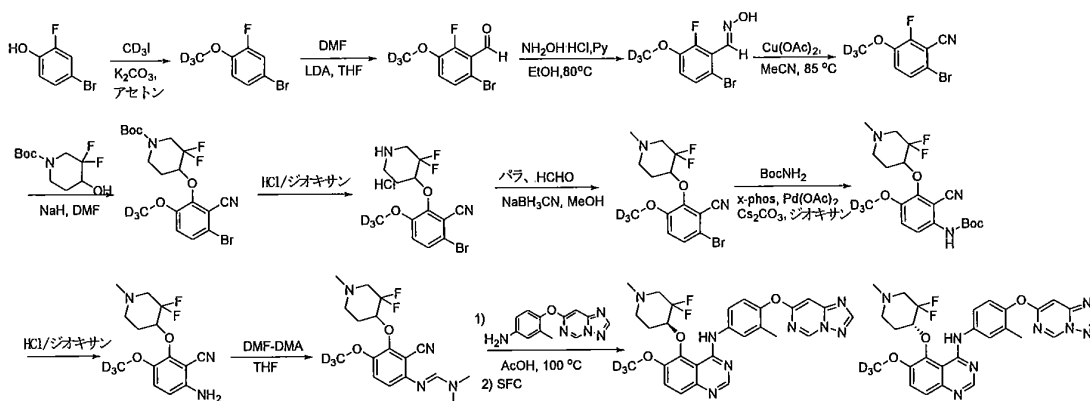
20

30

40

50

【化 7 8】

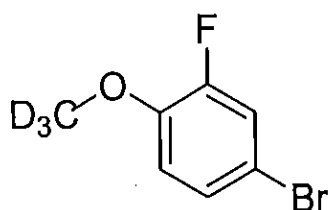


10

【 0 4 1 6】

工程 1：4-ブロモ-2-フルオロ-1-(メトキシ-d₃)-ベンゼン

【化 7 9】



20

【 0 4 1 7】

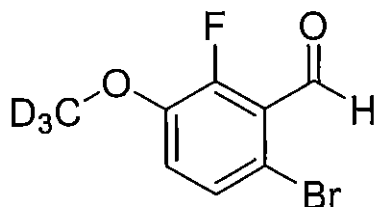
アセトン (60 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロフェノール (6 g、31.6 mmol) の溶液に 0℃で K₂CO₃ (8.72 g、63.2 mmol) を添加し、続いて CD₃I (5.5 g、37.9 mmol) を添加した。添加後、この混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE:EtOAc=50:1) により精製して所望の生成物 (6 g、92% の収率) を無色の油として得た。

30

【 0 4 1 8】

工程 2：6-ブロモ-2-フルオロ-3-(メトキシ-d₃)-ベンズアルデヒド

【化 8 0】



40

【 0 4 1 9】

THF (60 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-1-(メトキシ-d₃)-ベンゼン (6 g、29.1 mmol) の溶液に LDA (18.9 mL、37.83 mmol、THF 中の 2 M) を N₂ 雰囲気下において -78℃で滴下して添加し、この混合物を -78℃で 0.5 時間にわたって攪拌した。DMF (4.14 g、56.7 mmol) を -70℃でこの混合物に滴下して添加し、これにより生じた混合物を N₂ 雰囲気下において室温で 1 時間にわたって攪拌した。この混合物に 0℃の飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を

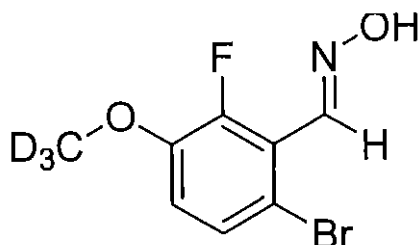
50

使用して反応を停止し、そしてEtOAc (30 mL × 2回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 30 : 1) により精製して所望の生成物 (2.8 g、41%の収率) を黄色の固形物として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H)。

【0420】

工程3 : (E) - 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (メトキシ - d₃) - ベンズアルデヒドオキシム

【化81】



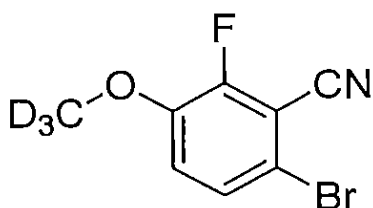
【0421】

EtOH (3 mL) 中の6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (メトキシ - d₃) - ベンズアルデヒド (2.65 g、11.2 mmol) の混合物に0℃でピリジン (1.15 g、14.6 mmol) を添加し、続いてヒドロキシルアミン塩酸塩 (938 mg、13.5 mmol) を添加した。添加後、この混合物を80℃で1時間にわたって攪拌した。この混合物を水 (30 mL) で希釈し、そしてEtOAc (50 mL × 2回) で抽出した。混合された有機層を水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (2.5 g、89%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 251/253 (M+H)⁺。

【0422】

工程4 : 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (メトキシ - d₃) - ベンズニトリル

【化82】



【0423】

MeCN (30 mL) 中の (E) - 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - (メトキシ - d₃) - ベンズアルデヒドオキシム (2.5 g、10.0 mmol) の混合物にCu(OAc)₂ (200 mg、1.0 mmol) を添加し、この反応物を85℃で16時間にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そしてEtOAc (20 mL × 2回) で抽出した。混合された有機層を水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1) により精製して所望の生成物 (2.2 g、96%の収率) を黄色の固形物として得た。

【0424】

工程5 : 4 - (3 - ブロモ - 2 - シアノ - 6 - (メトキシ - d₃) - フェノキシ) - 3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル

10

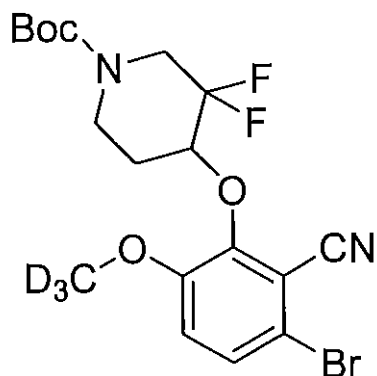
20

30

40

50

【化 8 3】



10

【0 4 2 5】

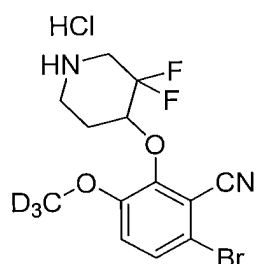
DMF (20 mL) 中の 3, 3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.02 g、4.3 mmol) の混合物に NaH (224 mg、5.59 mmol、鉱物油中の 60% 分散物) を 0℃ で添加し、この混合物を 0℃ で 10 分間にわたって攪拌した。上記混合物に 6-ブロモ-2-フルオロ-3-(メトキシ- d_3)-ベンゾニトリル (1 g、4.3 mmol) を添加し、これにより生じた混合物を室温で 3 時間にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。混合された有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1 で溶出) により精製して所望の生成物 (1.3 g、67% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 450/452 ($M+H$)⁺。

20

【0 4 2 6】

工程 6 : 6-ブロモ-2-((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシベンゾニトリル塩酸塩

【化 8 4】



30

【0 4 2 7】

HCl / 1, 4-ジオキサン (10 mL、4 M) 中の 4-(3-ブロモ-2-シアノ-6-(メトキシ- d_3)-フェノキシ)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.3 g、2.9 mmol) の溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理して 6-ブロモ-2-((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -3-メトキシベンゾニトリル塩酸塩 (1.3 g、100% の収率) を白色の固形物として得て、これを精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 350/352 ($M+H$)⁺。

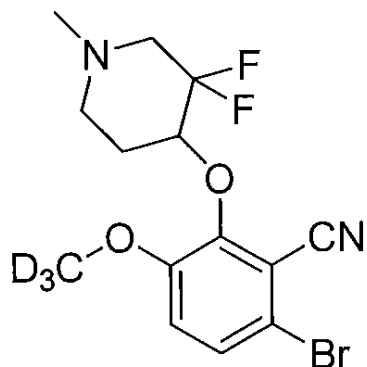
40

【0 4 2 8】

工程 7 : 6-ブロモ-2-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-(メトキシ- d_3)-ベンゾニトリル

50

【化 8 5】



10

【0 4 2 9】

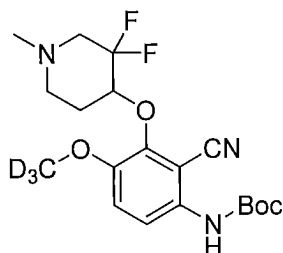
MeOH (10 mL) 中の 6-ブロモ-2-((3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル塩酸塩 (650 mg、1.43 mmol) の混合物に 0℃ でパラホルムアルデヒド (429 mg、14.3 mmol) を添加し、続いて AcOH (26 mg、0.43 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (270 mg、4.29 mmol) を添加した。添加後、この混合物を 70℃ で一晩にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOAc (20 mL × 2 回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 6 : 1) により精製して所望の生成物 (500 mg、96% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 364/366 (M+H)⁺。

20

【0 4 3 0】

工程 8 : (2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-(メトキシ-d₃)-フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 8 6】



30

【0 4 3 1】

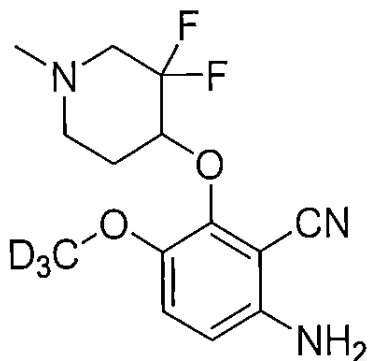
1,4-ジオキサン (5 mL) 中の 6-ブロモ-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(メトキシ-d₃)-ベンゾニトリル (500 mg、1.38 mmol) 及びカルバミン酸 tert-ブチル (71 mg、2.75 mmol) の混合物に Cs₂CO₃ (1.35 g、4.14 mmol) を添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして Pd(OAc)₂ (31.4 mg、0.14 mmol) 及びキサントホス (133.3 mg、0.28 mmol) を添加した。添加後、この混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして 90℃ で一晩にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) により精製して所望の生成物 (380 mg、69% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺。

40

【0 4 3 2】

50

工程 9：6-アミノ-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(メトキシ-d₃)-ベンゾニトリル
【化 87】



10

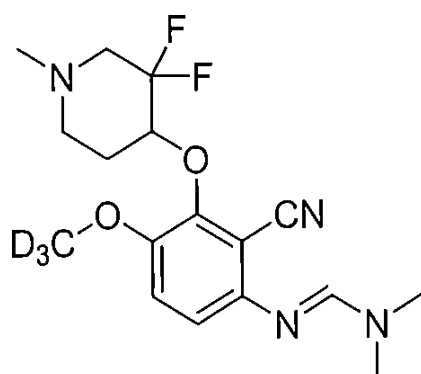
【0433】

HCl / 1,4-ジオキサン (5 mL、4 M) 中の (2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-(メトキシ-d₃)-フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (380 mg、0.95 mmol) の溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することで残渣をアルカリ性にして pH を 8 にした。この混合物を DCM (10 mL × 2 回) で抽出し、そして混合された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (280 mg、98% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 301 (M+H)⁺。

20

【0434】

工程 10：(E)-N'-((2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-(メトキシ-d₃)-フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド
【化 88】



30

【0435】

THF (3 mL) 中の 6-アミノ-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(メトキシ-d₃)-ベンゾニトリル (280 mg、0.93 mmol) の溶液に DMF-DMA (3 mL) を添加し、この混合物を 70 °C で 2 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) により精製して所望の生成物 (300 mg、91% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 356 (M+H)⁺。

40

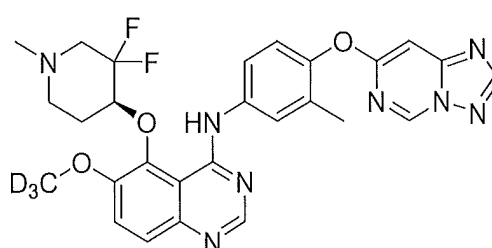
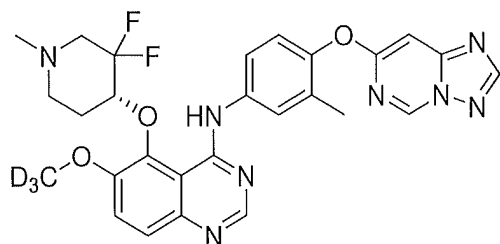
【0436】

工程 11：(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン

50

－7－イルオキシ）－3－メチルフェニル）－5－（（3，3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－6－（メトキシ－d3）キナゾリン－4－アミン及び（S）－N－（4－（[1，2，4] トリアゾロ [1，5－c] ピリミジン－7－イルオキシ）－3－メチルフェニル）－5－（（3，3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－6－（メトキシ－d3）キナゾリン－4－アミン

【化89】



10

【0437】

AcOH（3mL）中の（E）－N’－（2－シアノ－3－（（3，3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－4－（メトキシ－d3）－フェニル）－N，N－ジメチルホルムイミドアミド（150mg、0.42mmol）の溶液に4－（[1，2，4] トリアゾロ [1，5－c] ピリミジン－7－イルオキシ）－3－メチルアニリン（152mg、0.63mmol）を添加し、この混合物を100℃で5時間にわたって攪拌した。この混合物をEtOAc（10mL）で希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液を添加することでアルカリ性にしてpHを8にした。この混合物をEtOAc（20mL×2回）で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝40：1～15：1）により精製してラセミ生成物（90mg、38.9%の収率）を白色の固形物として得て、その後でこれをキラルSFCにより分離して2種類のエナンチオマーを得た。

20

【0438】

（R）－N－（4－（[1，2，4] トリアゾロ [1，5－c] ピリミジン－7－イルオキシ）－3－メチルフェニル）－5－（（3，3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－6－（メトキシ－d3）キナゾリン－4－アミン（ピーク1、滞留時間：5.41分）（28mg、12%の収率）を明黄色の固形物として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9.43 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 29.6, 13.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.14-2.06 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺。

30

【0439】

（S）－N－（4－（[1，2，4] トリアゾロ [1，5－c] ピリミジン－7－イルオキシ）－3－メチルフェニル）－5－（（3，3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－6－（メトキシ－d3）キナゾリン－4－アミン（ピーク2、滞留時間：6.32分）（30mg、13%の収率）を明黄色の固形物として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9.43 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 3.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 29.5, 12.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (t, J = 14.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺。

40

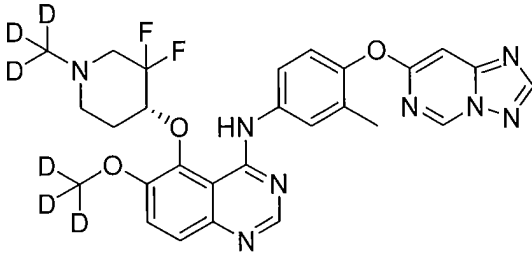
SFC条件：カラム：ChiralPak AS、250×21.2mm内径、5μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール（0.1% NH₄OH）；濃度勾配：B40%；流速：50mL／分；カラム温度：35℃

50

【0440】

実施例 77

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-(メチル-d3) ピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン
【化90】



10

【0441】

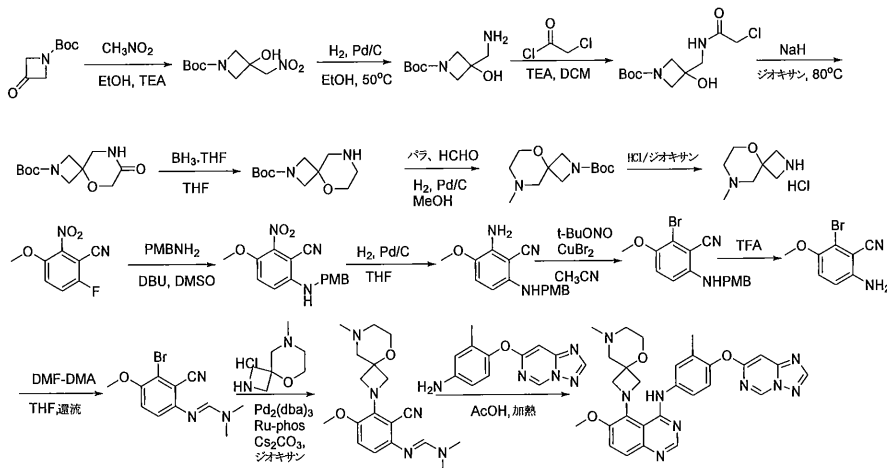
実施例 36 及び実施例 37 に概説されている手順に従って標記化合物を白色の固形物として合成できる。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.41 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 5H), 2.07 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 555 (M+H)⁺.

20

【0442】

実施例 38

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン
【化91】



30

40

【0443】

工程 1: 3-ヒドロキシ-3-(ニトロメチル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化92】



50

【0444】

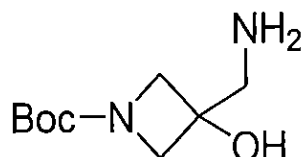
EtOH (150 mL) 中の3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (16.0 g、0.09 mol) の溶液にEt₃N (0.95 g、9.40 mmol) 及びニトロメタン (21.7 g、0.36 mol) を添加した。この混合物を室温で16時間にわたって攪拌し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (20 gの粗製物) を黄色の油として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 233 (M+H)⁺。

【0445】

工程2: 3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

【化93】



【0446】

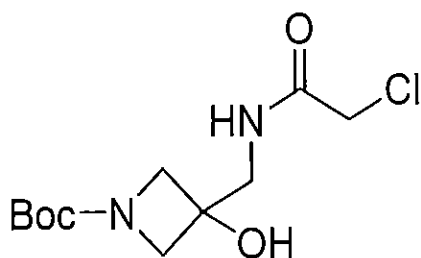
EtOH (200 mL) 中の3-ヒドロキシ-3-(ニトロメチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (20 g、0.09 mol) の溶液にPd/C (2 g、10 %wt) を添加し、この反応混合物をN₂雰囲気下で3回にわたって脱気し、そしてH₂下、50℃で16時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1) により精製して所望の生成物 (13.0 g、75%の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z: 103 (M+H-100)⁺。

20

【0447】

工程3: 3-((2-クロロアセトアミド)メチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化94】



30

【0448】

DCM (150 mL) 中の3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (13.0 g、0.06 mol) の溶液に0℃でEt₃N (8.5 g、0.08 mol) を添加し、続いて2-クロロアセチルクロリド (8.7 g、0.07 mol) を滴下して添加した。この混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、そして水を使用して反応を停止した。これにより生じた混合物をDCM (150 mL) で抽出し、NH₄Cl水溶液及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1) により精製して所望の生成物 (14.0 g、79%の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 279 (M+H)⁺。

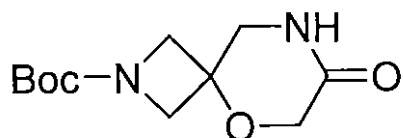
40

【0449】

工程4: 7-オキソ-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 9 5】



【0 4 5 0】

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の 3-((2-クロロアセトアミド)メチル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (7.0 g、25.2 mmol) の溶液に NaH (1.76 g、44.1 mmol、鉱物油中の 60% 分散物) を 0℃ で数回に分けて添加した。この混合物を 80℃ で 16 時間にわたって攪拌し、そして氷水を使用して反応を停止した。この混合物を EtOAc (50 mL) で抽出し、飽和 NH₄Cl 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 100:1) により精製して所望の生成物 (2.7 g、44% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 243 (M+H)⁺。

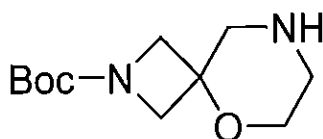
10

【0 4 5 1】

工程 5: 5-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成

20

【化 9 6】



【0 4 5 2】

THF (30 mL) 中の 7-オキソ-5-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2.7 g、11.2 mmol) の溶液にボラン-テトラヒドロフラン複合体 (33.6 mL、33.6 mmol) を 0℃ で滴下して添加し、この混合物を 25℃ で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物に 0℃ の MeOH (10 mL) を使用して反応を停止し、そしてこの混合物を 70℃ で 5 時間にわたって攪拌した。これにより生じた混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 25:1) により精製して所望の生成物 (2.3 g、90% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 229 (M+H)⁺。

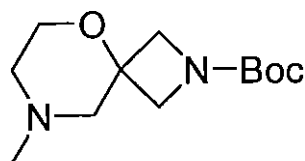
30

【0 4 5 3】

工程 6: 8-メチル-5-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化 9 7】

40



【0 4 5 4】

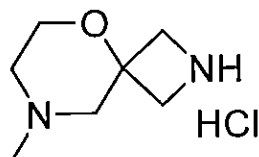
MeOH (25 mL) 中の 5-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2.3 g、10.1 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (1.52 g、50.5 mmol) の脱気された混合物に Pd/C (150 mg、10 w

50

t) を添加し、この混合物を N_2 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして H_2 雰囲気下において $25^\circ C$ で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (2.0 g、82% の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z : 243 ($M+H$)⁺。

【0455】

工程 7: 8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン塩酸塩の合成
【化 98】



10

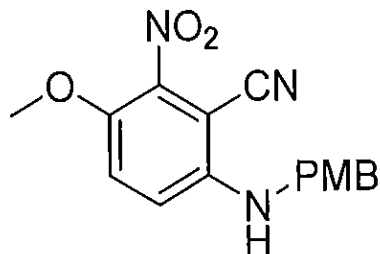
【0456】

HCl / 1, 4-ジオキサン (10 mL、4 M) 中の 8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (1.3 g、5.3 mmol) の溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (1.1 g、100% の収率) を明黄色の固形物として得て、これを精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z : 143 ($M+H$)⁺。

【0457】

工程 8: 3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ニトロベンゾニトリル

【化 99】



30

【0458】

DMSO (50 mL) 中の 6-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロベンゾニトリル (5.4 g、27.5 mmol) の溶液に $0^\circ C$ で 4-メトキシベンジルアミン (4.5 g、33 mmol) を添加し、続いて DBU (5.86 g、38.5 mmol) を添加した。添加後、この混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5: 1 ~ 3: 1) により精製して所望の生成物 (4.5 g、52% の収率) を橙色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 314 ($M+H$)⁺. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91-6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79-6.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

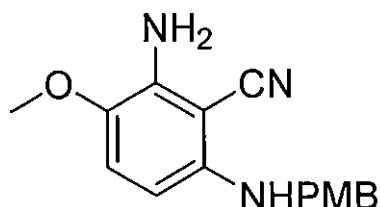
40

【0459】

工程 9: 2-アミノ-3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾニトリル

50

【化100】



【0460】

10

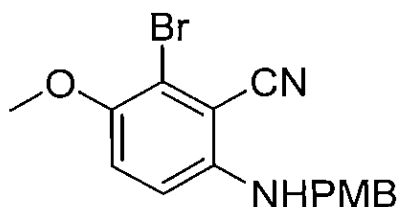
THF (50 mL) 中の3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ニトロベンゾニトリル (3.5 g、11.2 mmol) の溶液にPd/C (500 mg、10 wt) を添加し、この混合物をN₂下において3回にわたって脱気し、そしてH₂雰囲気下において室温で5時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (2.3 g、73%の収率) を茶色の固形物として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 284 (M+H)⁺。

【0461】

工程10: 2-ブロモ-3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾニトリル

20

【化101】



【0462】

30

HBr水溶液 (20 mL、40 wt) 中の2-アミノ-3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾニトリル (2.2 g、7.77 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中のNaNO₂ (805 mg、11.7 mmol) を0℃で添加した。0℃で1時間にわたって攪拌した後、この混合物をHBr (20 mL、40 wt) 中のCuBr (2.2 g、15.55 mmol) の溶液に10℃で滴下して添加し、これにより生じた混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。この混合物をNH₄OHで塩基性にし、そしてEtOAc (20 mL × 2回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 ~ 2:1) により精製して所望の生成物 (700 mg、26%の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 347/349 (M+H)⁺。

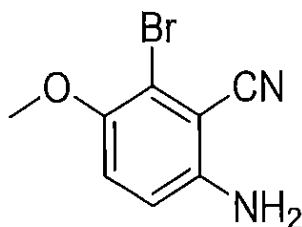
40

【0463】

工程11: 6-アミノ-2-ブロモ-3-メトキシベンゾニトリル

50

【化 1 0 2】



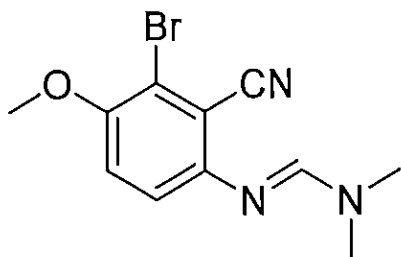
【0 4 6 4】

DCM (3 mL) 中の 2-ブromo-3-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ベンゾニトリル (700 mg、2.02 mmol) の溶液に TFA (3 mL) を 0 °C で添加し、その反応物を室温で 1 時間にわたって撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣を DCM (10 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで蒸発処理して所望の生成物 (500 mg の粗製物) を赤色の固形物として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の反応に使用した。MS (ESI) m/z: 227/229 (M+H)⁺。

【0 4 6 5】

工程 12: (E)-N'-((3-ブromo-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

【化 1 0 3】



【0 4 6 6】

THF (5 mL) 中の 6-アミノ-2-ブromo-3-メトキシベンゾニトリル (500 mg、2.02 mmol) の溶液に DMF-DMA (5 mL) を添加し、この混合物を 70 °C で 16 時間にわたって撹拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈しそして水及び塩水で連続して洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:アセトン=5:1) により精製して所望の生成物 (390 mg、2 工程で 69% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 282/284 (M+H)⁺。

【0 4 6 7】

工程 13: (E)-N'-((2-シアノ-4-メトキシ-3-((8-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

10

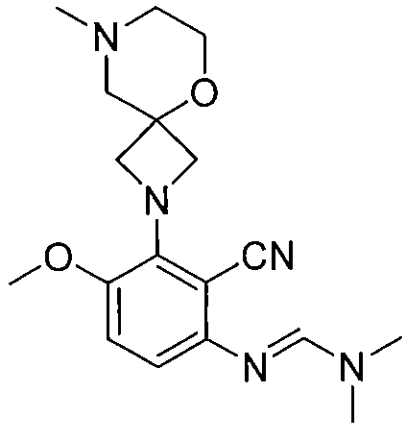
20

30

40

50

【化104】



10

【0468】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の (E)-N'-(3-ブロモ-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (300 mg、1.07 mmol) 及び 8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン (227 mg、1.60 mmol) の混合物に Cs_2CO_3 (1.04 g、3.20 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98 mg、0.11 mmol)、及び Ru-phos (100 mg、0.21 mmol) を添加した。添加後、この混合物を N_2 雰囲気下で3回にわたって脱気し、そして N_2 雰囲気下において 100°C で16時間にわたって撹拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:アセトン=1:1) により精製して所望の生成物 (260 mg、71%の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

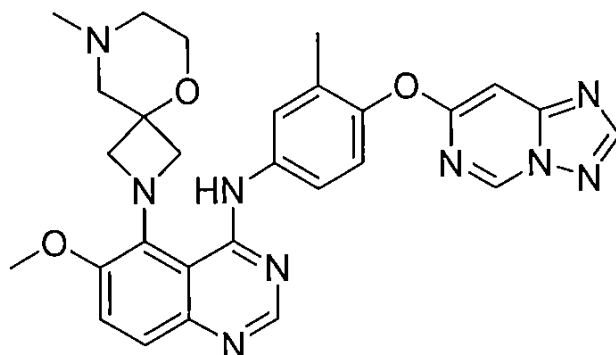
20

【0469】

工程14: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン

30

【化105】



40

【0470】

CH_3CN (3 mL) 中の (E)-N'-(2-シアノ-4-メトキシ-3-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (260 mg、0.76 mmol) の溶液に AcOH (3 mL) 及び 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (183 mg、0.76 mmol) を添加した。添加後、この混合物を N_2 雰囲気下において 100°C で8時間にわたって撹拌した。この混合物を乾燥

50

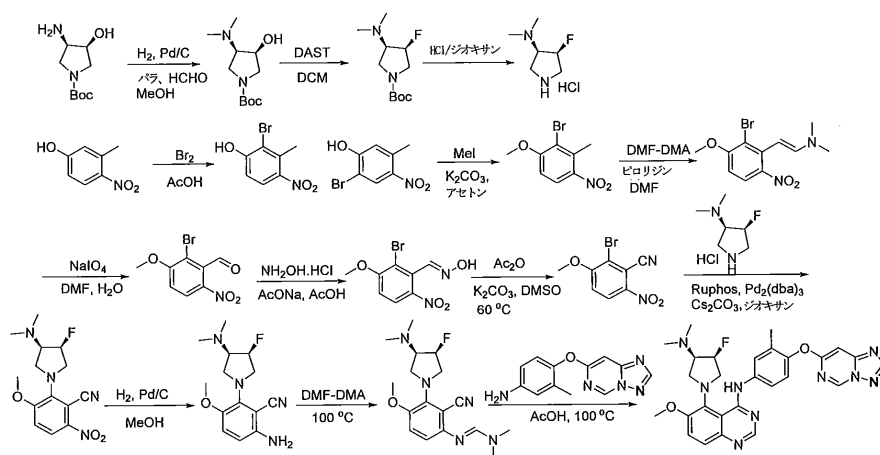
するまで蒸発処理した。残渣をDCM (10 mL) 中に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣を分取HPLC (0.1%ギ酸を含む水の中の10%~100%アセトニトリル) により精製して所望の生成物 (37 mg、9.1%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0471】

実施例39

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3R, 4S) -3- (ジメチルアミノ) -4-フルオロピロリジン-1-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン

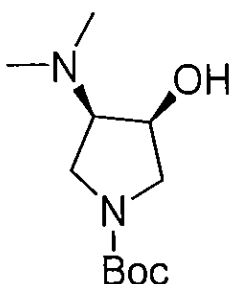
【化106】



【0472】

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

【化107】

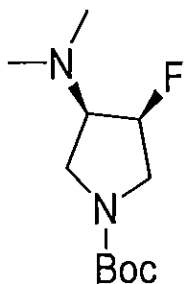


【0473】

MeOH (25 mL) 中の (3R, 4S) -3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1 g、4.95 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (1.49 g、49.5 mmol) の脱気された混合物にPd(OH)₂ (500 mg、10 wt) を添加し、この混合物をN₂雰囲気下で3回にわたって脱気し、そしてH₂雰囲気下において25℃で16時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (950 mg、84%の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z: 231 (M+H)⁺。

【0474】

工程 2：(3R, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル
【化 108】



10

【0475】

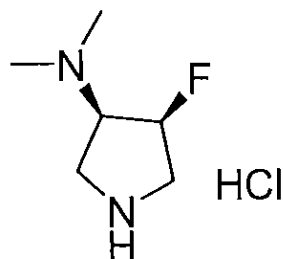
DCM (3 mL) 中の (3R, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (500 mg、2.17 mmol) の混合物に DAST (83 mg、3.26 mmol) を -78℃ で滴下して添加した。添加後、この混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) により反応を停止した。これにより生じた混合物を DCM (10 mL × 2 回) で抽出した。これらの有機相を水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 60 : 1) により精製して所望の生成物 (460 mg、92% の収率) を明黄色の油として得た。MS (ESI) *m/z*: 233 (M+H)⁺。

20

【0476】

工程 3：(3R, 4S) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - アミン塩酸塩

【化 109】



30

【0477】

HCl / 1, 4 - ジオキサン (10 mL、4 M) 中の (3R, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (460 mg、1.98 mmol) の溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (430 mg、100% の収率) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の反応に使用した。MS (ESI) *m/z*: 133 (M+H)⁺。

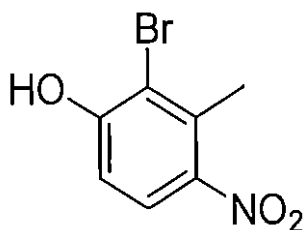
40

【0478】

工程 4：2 - ブロモ - 3 - メチル - 4 - ニトロフェノール

50

【化 1 1 0】



【0 4 7 9】

10

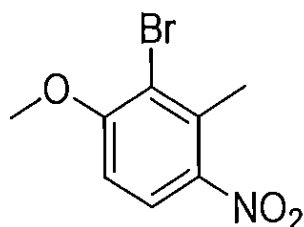
AcOH (200 mL) 中の 3-メチル-4-ニトロフェノール (25 g、0.149 mol) の溶液に AcOH (50 mL) 中の Br₂ (26.3 g、0.164 mol) の溶液を 15℃ で滴下して添加した。添加後、この混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌した。TLC (PE : DCM = 1 : 1) によりこの反応が完了したことが示された後でこの反応混合物を氷水中に投入し、そしてこの泥状物を濾過した。濾過ケーキを水で 2 回洗浄し、そして陰圧下で乾燥させて 2-ブロモ-3-メチル-4-ニトロフェノールと 2-ブロモ-5-メチル-4-ニトロフェノールの混合物 (28 g、76% の収率) を茶色の固形物として得て、これをさらに精製せずに直接的に次の反応に使用した。

【0 4 8 0】

工程 5 : 2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチル-4-ニトロベンゼン (3)

20

【化 1 1 1】



【0 4 8 1】

30

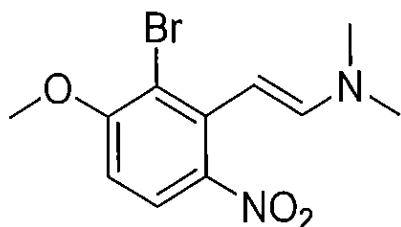
アセトン (300 mL) 中の 2-ブロモ-3-メチル-4-ニトロフェノール及び 2-ブロモ-5-メチル-4-ニトロフェノール (28 g、0.114 mol) の混合物に 0℃ で K₂CO₃ (23.6 g、0.171 mol) を添加し、続いて MeI (19.4 g、0.136 mol) を添加した。添加後、その反応物を 35℃ で 3 時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、そして乾燥するまで乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 15 : 1 ~ 5 : 1) により精製して 2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチル-4-ニトロベンゼンと 1-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-5-ニトロベンゼンの混合物 (12.3 g、44% の収率) を黄色の固形物として得た。

【0 4 8 2】

40

工程 6 : (E) - 2 - (2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロフェニル) - N, N-ジメチルエテンアミン

【化 1 1 2】



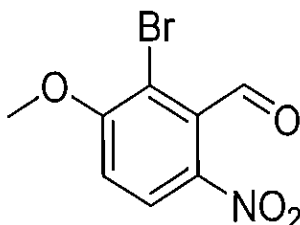
【0 4 8 3】

DMF (100 mL) 中の 2-ブロモ-1-メトキシ-3-メチル-4-ニトロベンゼン及び 1-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (12 g、48.8 mmol) の混合物にピロリジン (3.5 g、48.8 mmol) を添加し、続いて DMF-DMA (17.4 g、0.15 mol) を添加し、これにより生じた混合物を N₂ 雰囲気下において 100℃ で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、そして乾燥するまで乾燥及び濃縮して (E)-2-(2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテンアミンと (E)-2-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテン-1-アミンの混合物 (15.5 g の粗製物) を暗色の油として得て、これを精製せずに直接的に次の反応に使用した。

【0 4 8 4】

工程 7：2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド

【化 1 1 3】



【0 4 8 5】

水/DMF (300 mL/100 mL) 中の NaIO₄ (31.2 g、0.146 mol) の攪拌溶液に DMF (50 mL) 中の (E)-2-(2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテンアミン及び (E)-2-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエテン-1-アミンの混合物 (15.5 g、48.8 mmol) を 0℃ で滴下して添加した。添加後、この混合物を 0℃ で 3 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=10:1~5:1) により精製して所望の生成物 (4.6 g、36% の収率) を黄色の固形物として得た。

【0 4 8 6】

工程 8：(E/Z)-2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドオキシム

10

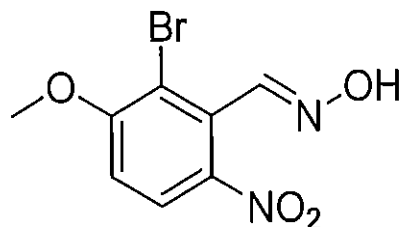
20

30

40

50

【化 1 1 4】



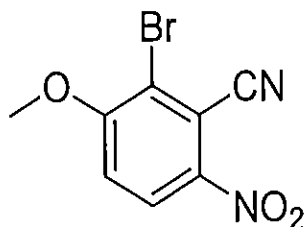
【0 4 8 7】

AcOH (30 mL) 中の 2-ブromo-3-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド (4 g、15.4 mmol) の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.28 g、18.4 mmol) 及び AcONa (1.64 g、20 mmol) を添加した。この混合物を 100 °C で 2 時間にわたって攪拌し、その後で乾燥するまで濃縮処理した。残渣を EtOAc に溶解し、水及び塩水で洗浄し、そして乾燥するまで乾燥及び濃縮して所望の生成物 (4.3 g、100% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 275/277 (M+H)⁺。

【0 4 8 8】

工程 9: 2-ブromo-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル

【化 1 1 5】



【0 4 8 9】

DMSO (100 mL) 中の (E/Z)-2-ブromo-3-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドオキシム (4.3 g、15.4 mmol) の溶液に K₂CO₃ (4.25 g、30.8 mmol) を添加し、続いて Ac₂O (3.1 g、30.8 mmol) を添加し、この混合物を N₂ 雰囲気下において 60 °C で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、そして乾燥するまで乾燥及び濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 ~ 3:1) により精製して所望の生成物 (3.8 g、91% の収率) を黄色の固形物として得た。

【0 4 9 0】

工程 10: 2-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル

10

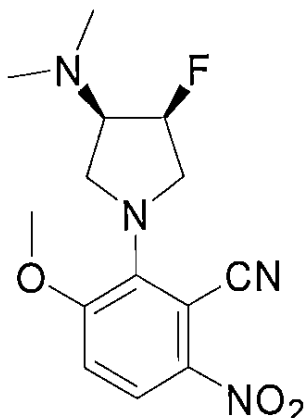
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

【0 4 9 1】

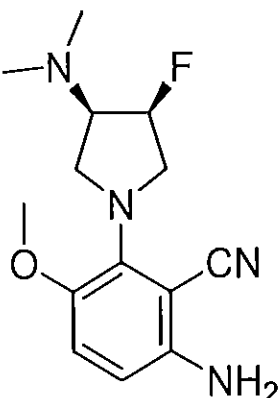
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル (150 mg、0.59 mmol) 及び (3R, 4S)-4-フルオロ-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン塩酸塩 (178 mg、0.77 mmol) の混合物に Cs_2CO_3 (587 mg、1.77 mmol) を添加し、続いて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54.9 mg、0.06 mmol) 及び Ru-phos (55.9 mg、0.12 mmol) を N_2 雰囲気下において添加した。添加後、この混合物を N_2 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして N_2 雰囲気下において 90°C で一晩にわたって撹拌した。この混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{PE} : \text{EtOAc} = 3 : 1$) により精製して所望の生成物 (160 mg、88% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 309 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【0 4 9 2】

工程 11: 6-アミノ-2-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンゾニトリル

【化 1 1 7】



30

40

【0 4 9 3】

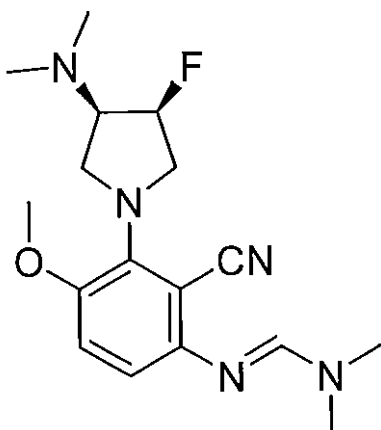
MeOH (3 mL) 及び EtOAc (3 mL) 中の 2-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル (160 mg、0.52 mmol) 混合物に Pd/C (30 mg、10 wt) を添加した。この混合物を N_2 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして H_2 雰囲気下において 25°C で 2 時間にわたって撹拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (100 mg 69% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 279 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

50

【0494】

工程12：(E)-N'-(2-シアノ-3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

【化118】



10

【0495】

THF (2 mL) 中の6-アミノ-2-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-3-メトキシベンズニトリル (100 mg、0.36 mmol) の溶液にDMF-DMA (2 mL) を添加し、この混合物を70℃で2時間にわたって攪拌した。この混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=1:1) により精製して所望の生成物 (100 mg、83%の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 334 (M+H)⁺。

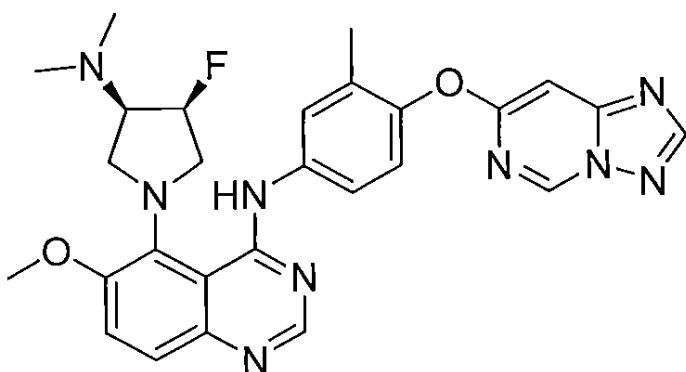
20

【0496】

工程13：N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

30

【化119】



40

【0497】

AcOH (3 mL) 中の(E)-N'-(2-シアノ-3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (100 mg、0.30 mmol) の溶液に4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (108 mg、0.45 mmol) を添加し、この混合物を100℃で16時間にわたって攪拌した。この混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、そして飽和NaHCO₃

50

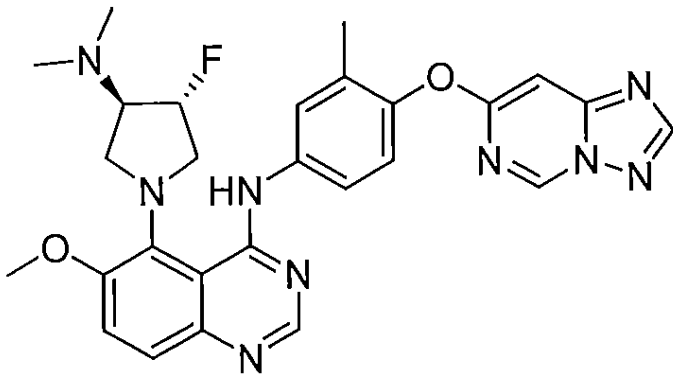
水溶液を添加することでアルカリ性にしてpHを8にした。この混合物をEtOAc (10 mL × 2回) で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 15 : 1) により精製して所望の生成物 (30 mg、19%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (s, 1H), 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.18-7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32-5.56 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.38-3.53 (m, 4H), 2.26-2.29 (br, 6H), 2.17 (s, 3H)。

【0498】

実施例40

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化120】



【0499】

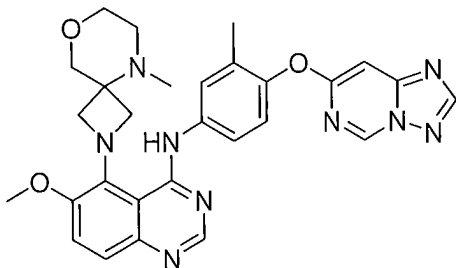
実施例39に概説されている手順に従ってこの物質を合成して所望の生成物を白色の固形物として得ることができる。MS (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.20-7.06 (m, 2H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H), 3.57-3.39 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 1H), 2.30 (t, J = 13.0 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H)。

【0500】

実施例41

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(5-メチル-8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン

【化121】



【0501】

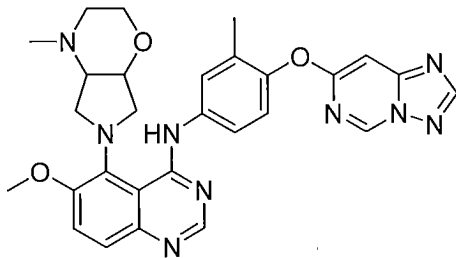
実施例 39 に概説されている手順に従ってこの物質を合成して所望の生成物を明黄色の固形物として得ることができる。MS (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.29 (s, 1H), 9.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.59-4.21 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

【0502】

実施例 42

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(4-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6(2H)-イル) キナゾリン-4-アミン

【化122】



【0503】

実施例 39 に概説されている手順に従ってこの物質を合成して所望の生成物を黄色の固形物として得ることができる。MS (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (s, 1H), 8.39-8.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.99-8.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.94-7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.14-7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

【0504】

実施例 43

(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【0505】

実施例 44

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

10

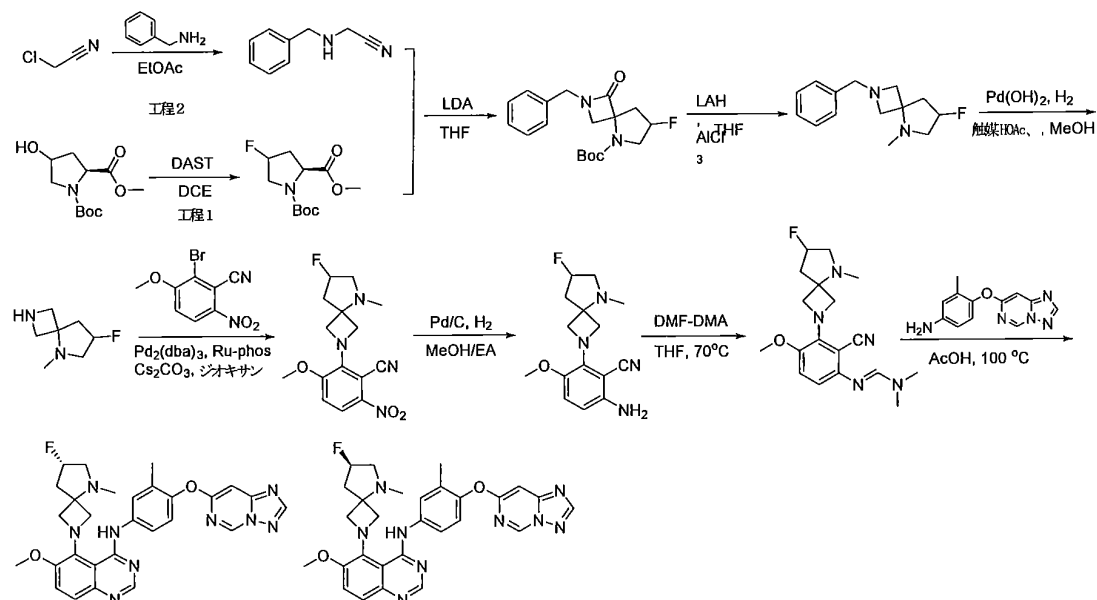
20

30

40

50

【化 1 2 3】



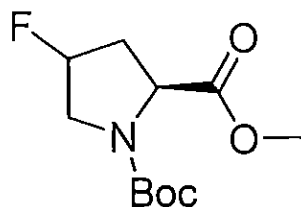
10

【0 5 0 6】

工程 1：(2S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボン酸

20

【化 1 2 4】



30

【0 5 0 7】

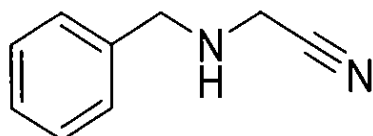
DCE (100 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 2-メチル (2S)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 (8 g、32.7 mmol) の溶液に DAST (7.89 g、48.9 mmol) を 0℃ で滴下して添加し、この混合物を 25℃ で 5 時間にわたって攪拌した。この混合物の反応を氷冷飽和 NaHCO₃ 水溶液により停止し、そして DCM (100 mL) で抽出を行った。この有機相を水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 60:1) により精製して所望の生成物 (6.0 g、74% の収率) を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 248 (M+H)⁺。

【0 5 0 8】

工程 2：2-(ベンジルアミノ) アセトニトリル

40

【化 1 2 5】



【0 5 0 9】

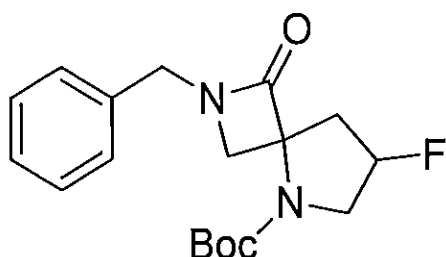
EtOAc (60 mL) 中の 2-クロロアセトニトリル (15 g、0.2 mol) の溶

50

液にベンジルアミン（43.9 g、0.4 mol）を添加し、この混合物を45℃で0.5時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝5：1）により精製して2-（ベンジルアミノ）アセトニトリル（29 g、99%の収率）を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 147 ($M+H$)⁺。

【0510】

工程3：2-ベンジル-7-フルオロ-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボン酸tert-ブチル
【化126】



10

【0511】

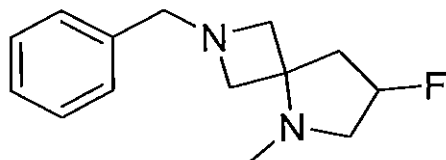
無水THF（20 mL）中の2-（ベンジルアミノ）アセトニトリル（2 g、13.7 mmol）の溶液にLDA（23.9 mL、47.9 mmol、1 M）を-78℃で滴下して添加した。添加後、この反応混合物をこの温度でこの温度で60分間にわたって攪拌し、続いてTHF（20 mL）中の1-（tert-ブチル）-2-メチル（2S）-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸（6.76 g、27.4 mmol）の溶液を滴下して添加した。この反応混合物を攪拌し、一晩にわたって-78℃から室温にした。これにより生じた混合物に飽和NH₄Cl水溶液（40 mL）を使用して反応を停止し、そしてEtOAc（30 mL×2回）で抽出を行った。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして真空濃縮して粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～20%のEtOAc）により精製して所望の生成物（2.4 g、53%の収率）を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 335 ($M+H$)⁺。

20

30

【0512】

工程4：2-ベンジル-7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン
【化127】



40

【0513】

無水THF（50 mL）中のLiAlH₄（816 mg、21.5 mmol）の懸濁液に三塩化アルミニウム（2.83 g、21.5 mmol）を0℃で数回に分けて添加した。添加後、この混合物をこの温度で30分間にわたって攪拌し、続いて2-ベンジル-7-フルオロ-1-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボン酸tert-ブチル（2.4 g、7.16 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。これにより生じた混合物の反応をNaOH水溶液（1 mL、15 wt）及び水（1 mL、3 mL）により停止した。この泥状物を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタンで2回洗浄し、混合された濾液を無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そ

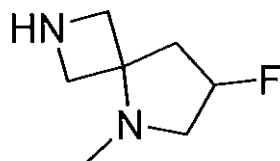
50

して濃縮して所望の生成物（700 mg、42%の収率）を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 235 ($M+1$)⁺。

【0514】

工程5：2-ベンジル-7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン

【化128】



10

【0515】

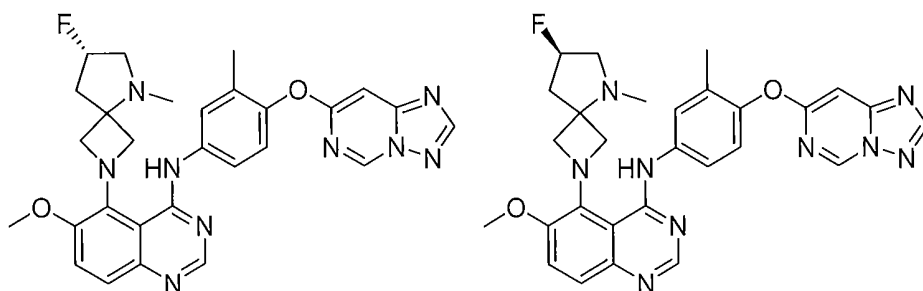
メタノール（20 mL）中の2-ベンジル-7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン（700 mg、2.97 mmol）及びHOAc触媒（0.1 mL）の溶液をN₂雰囲気下において3回にわたって脱気し、そしてPd(OH)₂（100 mg、10 wt）を添加した。この混合物を再び脱気し、そしてH₂雰囲気下において室温で一晩にわたって攪拌した。この反応を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物（350 mg、81%の収率）を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 145 ($M+1$)⁺。

20

【0516】

工程6～工程9：(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン及び(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化129】



30

【0517】

白色の固形物としてのラセミ体N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン（60 mg）を実施例39と同様に調製し、これをキラルSFCにより分離して任意に割り当てられた以下の物を得た。

40

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン（ピーク1、滞留時間：4.02分）（22 mg、9.4%の収率）を明黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 542 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 5H), 7.18-7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14-5.

50

2.8 (m, 1H), 4.09-4.29 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.41-3.69 (m, 2H), 2.91-3.16 (m, 2H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【0518】

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (ピーク2、滞留時間：4.51分) (9mg、3.8%の収率)を明黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 4H), 7.21-7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.14-5.28 (m, 1H), 4.10-4.31 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.42-3.70 (m, 2H), 2.91-3.12 (m, 2H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0519】

SFC条件：カラム：ChiralPak AS、250×21.2mm内径、5μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール (0.1% NH₄OH)；濃度勾配：B30%；流速：55mL/分；カラム温度：35℃

【0520】

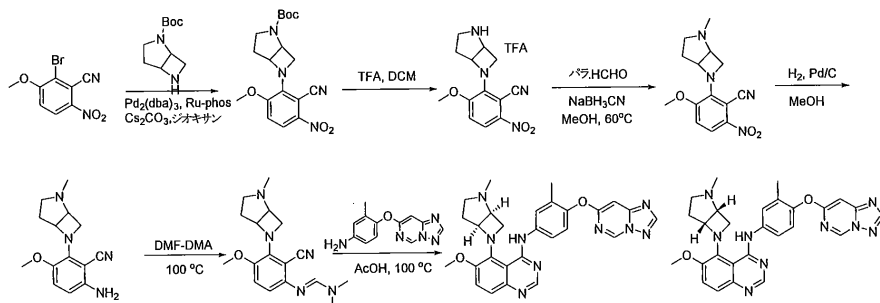
実施例45

N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1S,5S)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン

実施例46

N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1R,5R)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン

【化130】



【0521】

工程1：6-(2-シアノ-6-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

10

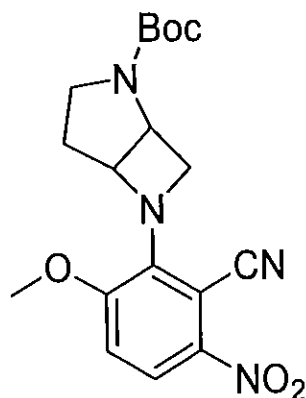
20

30

40

50

【化 1 3 1】



10

【0 5 2 2】

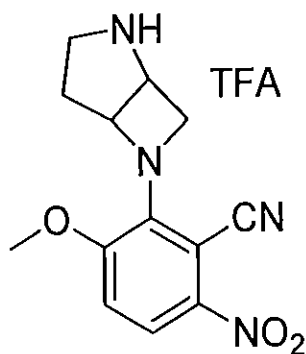
脱気された1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の2-ブロモ-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル (1.5 g、5.83 mmol) 及び2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.3 g、6.55 mmol) の混合物にCs₂CO₃ (3.3 g、10 mmol) を添加し、続いてPd₂(dba)₃ (320 mg、0.35 mmol) 及びRuPhos (196 mg、0.52 mmol) をN₂雰囲気下において添加した。添加後、この混合物をN₂雰囲気下で3回にわたって脱気し、そしてN₂雰囲気下において100℃で16時間にわたって撹拌した。TLC (PE : EtOAc = 2 : 1) によりこの反応が完了したことを示した。この混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、そして水 (30 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして真空濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1) により精製して所望の生成物 (1.6 g、73%の収率) を橙色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 375 (M+H)⁺。

20

【0 5 2 3】

工程2 : 2 - (2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリルTFA塩

【化 1 3 2】



30

40

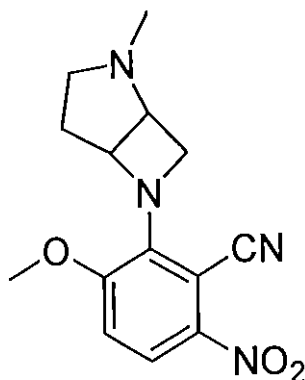
【0 5 2 4】

DCM (10 mL) 中の6-(2-シアノ-6-メトキシ-3-ニトロフェニル)-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (1.6 g、4.27 mmol) の溶液にTFA (10 mL) を0℃で添加し、この反応混合物を室温で2時間にわたって撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣をトルエンと共に3回にわたって共蒸発処理した。残渣を真空乾燥して所望の生成物 (2.4 g) を茶色の油として得て、これを精製せずに直接的に次の反応に使用した。MS (ESI) m/z: 275 (M+H)⁺。

【0 5 2 5】

50

工程 3：3-メトキシ-2-(2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-6-ニトロベンゾニトリル
【化133】



10

【0526】

MeOH (20 mL) の 2-(2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル TFA 塩 (1.6 g、2.84 mmol) の溶液に 0℃ でパラホルムアルデヒド (430 mg、14.2 mmol) を添加し、続いて NaBH₃CN (536 mg、8.52 mmol) を添加し、この混合物を 50℃ で 2 時間にわたって攪拌した。1 N の HCl 水溶液 (10 mL) を使用して反応を停止し、そして EtOAc (30 mL) で希釈した。この混合物を水 (20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 40:1) により精製して所望の生成物 (760 mg、93% の収率) を黄色のシロップとして得た。MS (ESI) m/z: 289 (M+H)⁺。

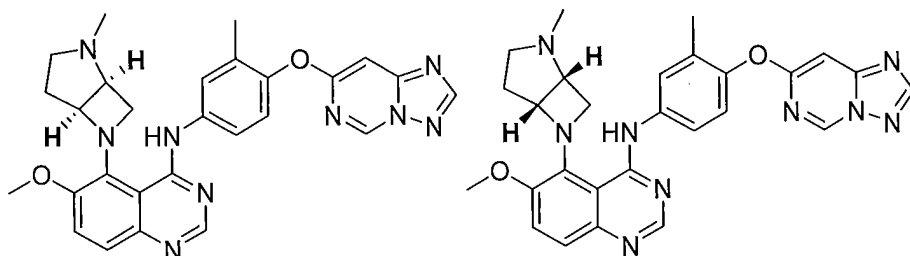
20

【0527】

工程 4～6：N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1S,5S)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン及び N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1R,5R)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン

30

【化134】



40

【0528】

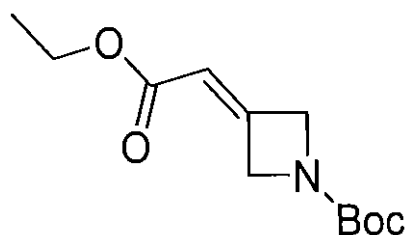
黄色の固形物としてのラセミ体 N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン (95 mg) を実施例 39 と同様に調製し、これをキラル SFC により分離してエナンチオマーを得た。

N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-

50

tert-ブチル

【化136】



10

【0532】

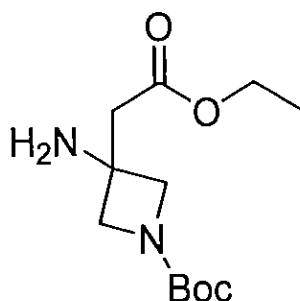
トルエン（300 mL）中の3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（15 g、87.6 mmol）の溶液に2-（トリフェニル-λ-ホスファニリデン）酢酸エチル（33.5 g、96.4 mmol）を添加し、これにより生じた混合物を110℃で5時間にわたって撹拌した。室温まで冷却した後、この反応混合物を約50 mLまで濃縮し、そして濾過した。この濾液を乾燥するまで濃縮処理し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の0～30%のEtOAc）により精製して所望の生成物（20 g、95%の収率）を無色の液体として得た。MS (ESI) m/z: 242 (M+H)⁺。

【0533】

工程2：3-アミノ-3-（2-エトキシ-2-オキソエチル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【化137】



30

【0534】

EtOH（130 mL）中の3-（2-エトキシ-2-オキソエチリデン）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（20 g、82.9 mmol）の溶液にNH₄OH（130 mL、30 wt）を添加し、この混合物を60℃で16時間にわたって撹拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣をEtOAc（100 mL×2回）で希釈し、水（100 mL）及び塩水（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE中の50%～100%のEtOAc）により精製して所望の生成物（15 g、70%の収率）を明黄色の液体として得た。MS (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺。

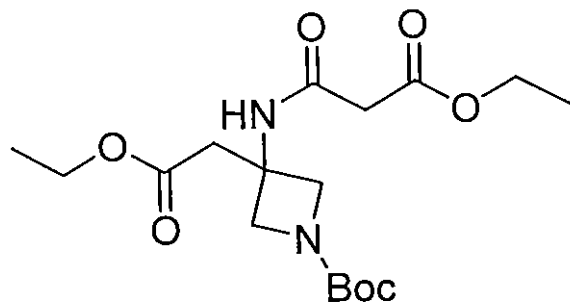
40

【0535】

工程3：3-（2-エトキシ-2-オキソエチル）-3-（3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

【化138】



10

【0536】

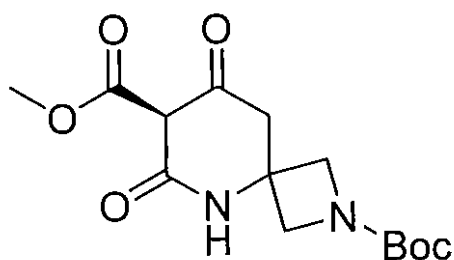
無水DCM (300 mL) 中の3-アミノ-3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (18.6 g、72 mmol) の溶液にTEA (15 mL、110 mmol) を添加し、続いてDCM (50 mL) 中の3-クロロ-3-オキソプロピオン酸エチル (14.4 g、95.62 mmol) の溶液を0℃で滴下して添加し、これにより生じた混合物を室温で4時間にわたって攪拌した。0℃の飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) を使用して反応を停止し、これらの層を分離した。水層をDCM (100 mL × 2回) で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (26 g、97%の収率) を明黄色の油として得て、これを精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 373 (M+H)⁺。

20

【0537】

工程4: 2-(tert-ブチル)7-メチル(S)-6,8-ジオキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2,7-ジカルボン酸

【化139】



30

【0538】

MeOH (100 mL) 中の3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-3-(3-エトキシ-3-オキソプロパンアミド)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (26 g、69.86 mmol) の溶液にナトリウムメタノレート (100 mL、MeOH中の5.4 M) を添加し、この反応混合物を80℃で4時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣を氷冷飽和NH₄Cl水溶液中に投入し、そしてEtOAc (150 mL × 2回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~70%のEtOAc) により精製して所望の生成物 (18.6 g、85%の収率) を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 313 (M+H)⁺。

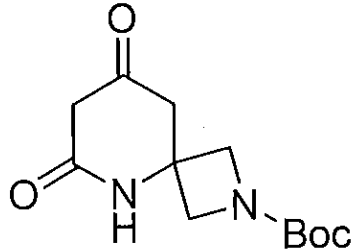
40

【0539】

工程5: 6,8-ジオキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル

50

【化140】



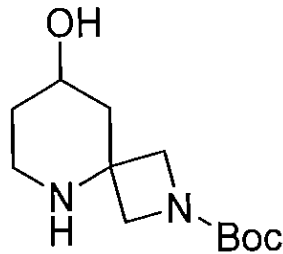
【0540】

MeCN (304 mL) 及び水 (34 mL) 中の (S)-2-tert-ブチル7-メチル6,8-ジオキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2,7-ジカルボン酸 (18.6 g、59.59 mmol) の溶液を100℃で4時間にわたって攪拌した。この混合物を陰圧下で濃縮して所望の生成物 (14.5 g、96%の収率) を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 255 (M+H)⁺。

【0541】

工程6: 8-ヒドロキシ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル

【化141】



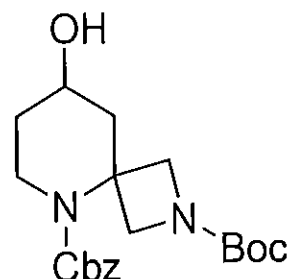
【0542】

無水THF (150 mL) 中の6,8-ジオキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (14.5 g、57 mmol) の溶液にボラン-テトラヒドロフラン複合体 (228 mL、THF中の1M) を0℃で滴下して添加し、これにより生じた混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。0℃のMeOH (100 mL) を使用して反応を停止し、この混合物を乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中の0~30%のMeOH) により精製して所望の生成物 (4.5 g、33%の収率) を明黄色の油として得た。MS (ESI) m/z: 243 (M+H)⁺。

【0543】

工程7: 5-ベンジル2-(tert-ブチル)8-ヒドロキシ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2,5-ジカルボン酸

【化142】



10

20

30

40

50

【0544】

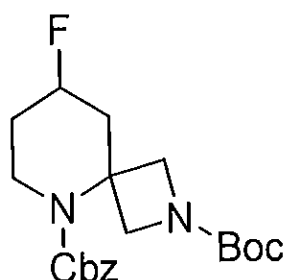
無水DCM (120 mL) 中の8-ヒドロキシ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル (2.7 g、11.14 mmol) の溶液にTEA (3.1 mL、22.28 mmol) を添加し、続いてベンジルククロホルマート (2.85 g、16.71 mmol) を0℃で滴下して添加し、この混合物を室温で3時間にわたって攪拌した。氷水を使用して反応を停止し、有機層を分離した。水層をDCM (100 mL × 2回) で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~100%のEtOAc) により精製して所望の生成物 (1.5 g、36%の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z: 377 (M+H)⁺。

10

【0545】

工程8: 5-ベンジル2-(tert-ブチル) 8-フルオロ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2,5-ジカルボン酸

【化143】



20

【0546】

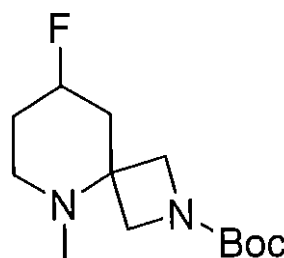
無水DCM (150 mL) 中の5-ベンジル2-(tert-ブチル) 8-ヒドロキシ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン2,5-ジカルボン酸 (1.5 g、3.98 mmol) の溶液に無水DCM (7 mL) 中のDAST (964 mg、5.98 mmol) を0℃で滴下して添加し、この混合物を0℃で1時間にわたって攪拌した。0℃の飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) を使用して反応を停止し、これらの層を分離した。水層をDCM (50 mL × 2回) で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE中の0~40%のEtOAc) により精製して所望の生成物 (600 mg、40%の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺。

30

【0547】

工程9: 8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル

【化144】



40

【0548】

MeOH (50 mL) 中の5-ベンジル2-(tert-ブチル) 8-フルオロ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2,5-ジカルボン酸 (590 mg、1.56 mmol)

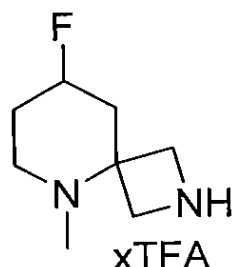
50

ol) 及びパラホルムアルデヒド (1.4 g、15.6 mmol) の混合物に Pd/C (100 mg、5 wt) を添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして H₂ 雰囲気下において室温で 16 時間にわたって攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を乾燥するまで濃縮処理した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中の 0~15% の MeOH) により精製して所望の生成物 (300 mg、75% の収率) を無色の油として得た。MS (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺。

【0549】

工程 10: 8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナントリフルオロ酢酸塩

【化 145】



【0550】

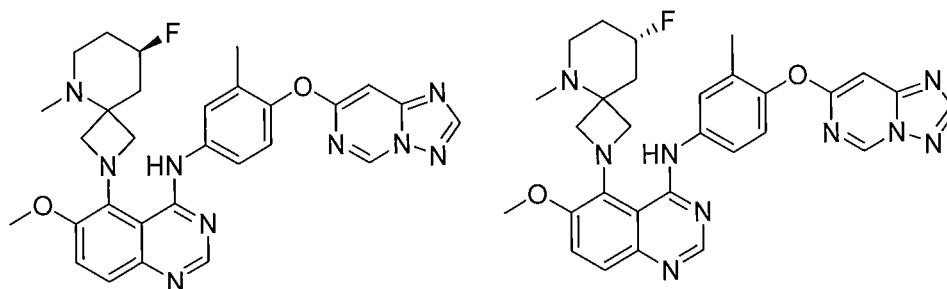
無水 DCM (5 mL) 中の 8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (258 mg、1 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を添加し、この混合物を 0℃ で 2 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣をトルエンと共に 2 回にわたって共蒸発処理し、真空乾燥して所望の生成物 (380 mg、98% の収率) を黄色の固形物として得た。LC-MS (ESI) m/z: 159 (M+H)⁺。

【0551】

工程 11-14: (R)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン及び

(S)-N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化 146】



【0552】

明黄色の固形物としてのラセミ体 N-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (49 mg) を実施例 39 と同様に調製し、これをキラル SFC により分離して任意に割り当てられた以下の物を得た。

10

20

30

40

50

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル オキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (ピーク1、 滞留時間: 15. 71分) (11mg、22%の収率) を明黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 556 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.75-7.77 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.71 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.17-7.20 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1 H), 4.75-4.80 (br, 1H), 4.01-4.14 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2. 66-2.71 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.66-1.8 8 (m, 2H)。

10

【0553】

(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル オキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン (ピーク2、 滞留時間: 18. 43分) (12mg、24%の収率) を明黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 556 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07-8.08 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.76-7.78 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.69-7.71 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.18-7.20 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1 H), 4.75-4.80 (br, 1H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2. 66-2.71 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.84-1.9 1 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H)。

20

SFC条件: カラム: ChiralPak AS、250×21. 2mm内径、5 μm ; 移動相A: CO₂、移動相B: メタノール (0. 1% NH₄OH) ; 濃度勾配: B 3 5 % ; 流速: 55 mL / 分 ; カラム温度: 35 °C

【0554】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

30

40

50

【表 8】

実施 例	構造	名称	MS m/z
49		N- (4- ([1, 2, 4] ト リアゾロ [1, 5- c] ピリミ ジン- 7-イルオキシ) - 3- メチルフェニル) - 6-メトキ シ- 5- (6-メチル- 2, 6- ジアザスピロ [3. 4] オク タン- 2-イル) キナゾリン- 4-アミン	524 (M+H) ⁺
50		N- (4- ([1, 2, 4] ト リアゾロ [1, 5- c] ピリミ ジン- 7-イルオキシ) - 3- メチルフェニル) - 6-メトキ シ- 5- (7-メチル- 2, 7- ジアザスピロ [3. 5] ノナ ン- 2-イル) キナゾリン- 4 -アミン	538 (M+H) ⁺
56		N- (4- ([1, 2, 4] ト リアゾロ [1, 5- c] ピリミ ジン- 7-イルオキシ) - 3- メチルフェニル) - 6- (メト キシ- d 3) - 5- ((1 S, 5 S) - 2-メチル- 2, 6- ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン- 6-イル) キナゾリ ン- 4-アミン	513 (M+H) ⁺

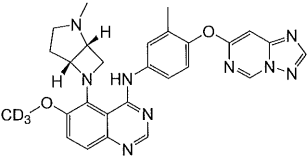
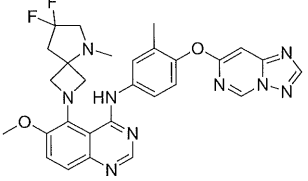
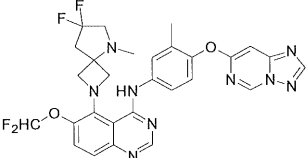
10

20

30

40

50

57		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6- (メトキシ-d 3) -5- ((1R, 5R) -2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	513 (M+H)⁺
58		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	560 (M+H)⁺
59		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン	596 (M+H)⁺

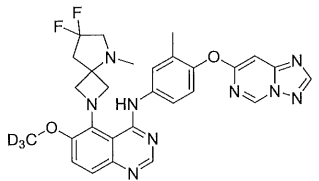
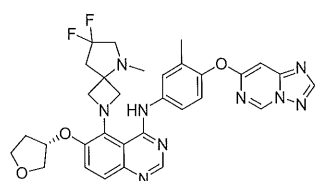
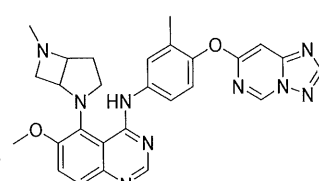
10

20

30

40

50

60		N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-(メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン	563 (M+H) ⁺
61		(S) -N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6-((テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン	616 (M+H) ⁺
62		N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-(6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン	510 (M+H) ⁺

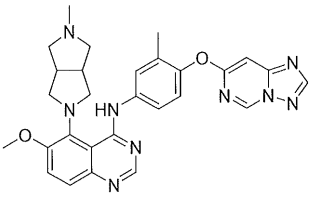
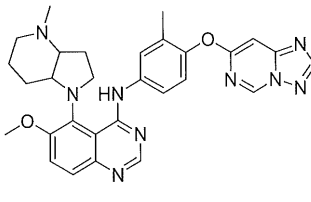
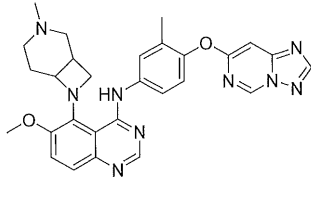
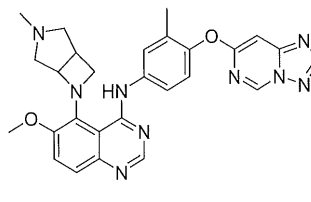
10

20

30

40

50

6 3		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-2 (1H) -イル) キナゾリン-4-アミン	524 (M+H) ⁺
6 4		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン	538 (M+H) ⁺
6 5		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [4. 2. 0] オクタン-7-イル) キナゾリン-4-アミン	524 (M+H) ⁺
6 6		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0])	510 (M+H) ⁺

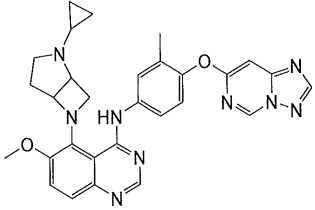
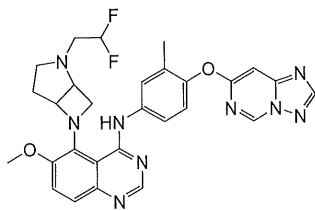
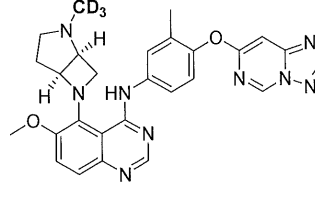
10

20

30

40

50

		ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	
67		N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(2-シクロプロピル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	536 (M+H) ⁺
68		N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5-(2-(2, 2-ジフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	560 (M+H)
69		N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5-((1S, 5S) -2-(メチル-d3) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	513 (M+H) ⁺

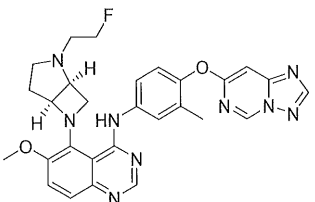
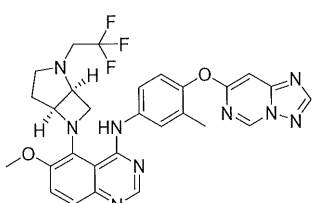
10

20

30

40

50

70		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1S, 5S) -2- (2-フルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン	542 (M+H)
71		N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1S, 5S) -2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン	578 (M+H)

【0555】

実施例67

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.94 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 28.9, 12.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 6H), 1.26-1.14 (m, 2H)。

【0556】

実施例68

黄色の固形物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.17-5.81 (m, 1H), 5.06 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.25-2.99 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H)。

【0557】

実施例70

明黄色の固形物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89-7.67 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H)。

【0558】

実施例51

10

20

30

40

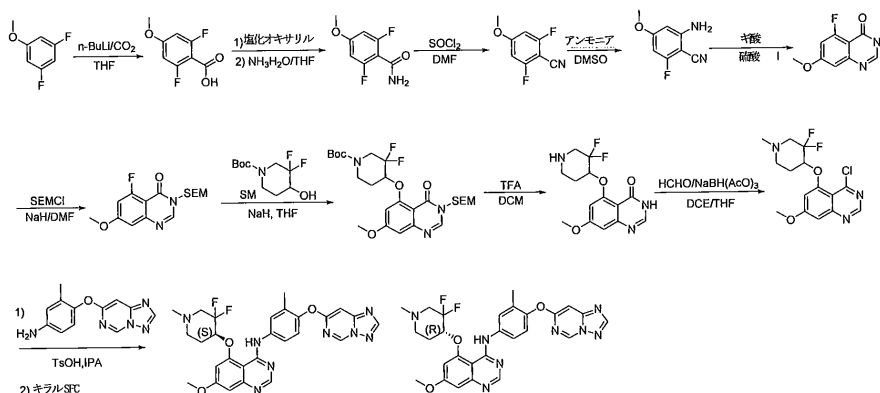
50

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン

実施例 52

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン

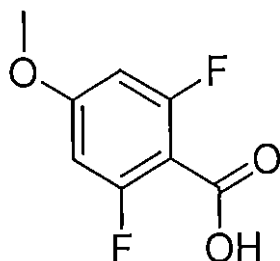
【化 147】



【0559】

工程 1：2,6-ジフルオロ-4-メトキシ安息香酸

【化 148】



【0560】

THF (250 mL) 中の 1,3-ジフルオロ-5-メトキシベンゼン (40.0 g、277.7 mmol) の溶液に *n*-BuLi (120 mL、361.1 mmol) を N_2 保護下において -78°C で滴下して添加した。添加後、これにより生じた混合物を 1 時間にわたって -78°C で撹拌した。その後、ドライアイス (61 g、1.39 mol) を添加し、この反応混合物を室温にし、そして 10 分間にわたって撹拌した。その後、この反応混合物に 1 N の HCl を 0°C で添加し、そして EA/THF (200 mL $\times$ 3 回) で抽出した。混合された有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を PE/EA = 25 : 1 中で研和し、そして濾過して生成物 (40 g、77% の収率) を灰白色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.42 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0561】

工程 2：2,6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアミド

10

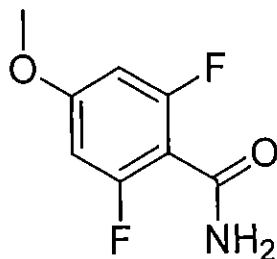
20

30

40

50

【化 1 4 9】



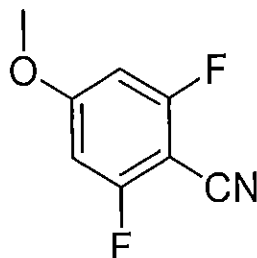
【0 5 6 2】

CH₂Cl₂ (120 mL) 中の 2, 6-ジフルオロ-4-メトキシ安息香酸 (45.0 g、240 mmol) の溶液に DMF (0.1 mL) 及び塩化オキサリル (50 mL、840 mmol) を滴下して添加した。この反応混合物を 30 分間にわたって攪拌し、その後で濃縮して残渣を得た。この残渣を DCM (120 mL) 中に溶解し、その後で NH₄OH / THF 混合物 (200 mL / 200 mL) の中にゆっくりと添加した。添加後、これにより生じた混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を濃縮し、水中に再溶解し、そして DCM (300 mL × 3 回) で抽出した。混合された有機相を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を濃縮した。残渣を PE / EA (20 : 1、500 mL) 中で研和し、そして濾過して生成物 (32 g、72 % の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 188.2 (M+H)⁺。

【0 5 6 3】

工程 3 : 2, 6-ジフルオロ-4-メトキシベンゾニトリル

【化 1 5 0】



【0 5 6 4】

DMF (300 mL) 中の 2, 6-ジフルオロ-4-メトキシベンズアミド (55 g、294.1 mmol) の溶液に DMF 中の SOCl₂ (350 g) の混合物を 0 °C で添加した。これにより生じた混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。この反応混合物を氷水 (1 L) 中に投入し、そして EtOAc (1 L × 3 回) で抽出した。混合された有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして濾過した。この濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 5 / 1) により精製して生成物 (45 g、91 % の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 170.1 (M+H)⁺。

【0 5 6 5】

工程 4 : 2-アミノ-6-フルオロ-4-メトキシベンゾニトリル

10

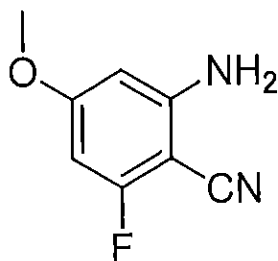
20

30

40

50

【化 1 5 1】



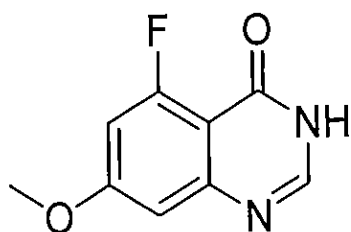
【0 5 6 6】

DMSO (400 mL) 中の 2, 6-ジフルオロ-4-メトキシベンゾニトリル (45 g、266.3 mmol) の溶液に DHP (1.0 mL、12.40 mmol) を添加した。その後、約 10 間にわたってアンモニアを泡立てながらこの反応混合物に通し、その後でこの反応混合物を密封した。80℃で一晩にわたって撹拌した後、この反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、そして EtOAc (300 mL×3 回) で抽出した。混合された有機層を水 (300 mL×3 回) 及び塩水 (300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/3) により精製して生成物 (40 g、91% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 167.1 (M+H)⁺。

【0 5 6 7】

工程 5：5-フルオロ-7-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オン

【化 1 5 2】



【0 5 6 8】

HCOOH (500 mL) 中の 2-アミノ-6-フルオロ-4-メトキシベンゾニトリル (60 g、361.1 mmol) の溶液に H₂SO₄ (3.0 g、27.6 mmol) を N₂ 下において添加した。この反応混合物を 100℃で 3 時間にわたって撹拌した。室温まで冷却した後にこの混合物を氷水 (2 L) 中に投入し、そしてこの混合物の pH を 5～6 に調節した。沈殿物を濾過し、そして水及び EtOAc で洗浄した。この固形物を EtOAc 中で研和し、そして濾過して生成物 (55 g、78% の収率) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.13 (brs, 1H), 8.03 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

【0 5 6 9】

工程 6：5-フルオロ-7-メトキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4 (3H) -オン

10

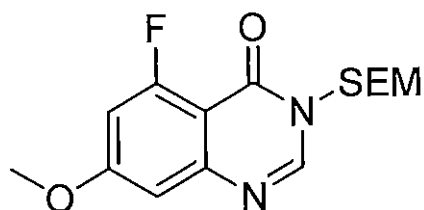
20

30

40

50

【化153】



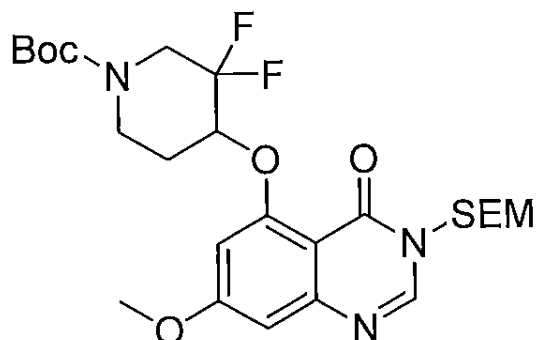
【0570】

DMF (600 mL) 中の NaH (17.0 g、425.2 mmol) の懸濁液に 5-フルオロ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン (55.0 g、283.5 mmol) を N₂ 下において 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間にわたって攪拌した。その後、この混合物に (2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (71.0 g、425.2 mmol) を 0℃ で添加した。これにより生じた混合物を室温まで温め、そして一晩にわたって攪拌した。LCMS によりこの反応が完了したことを示した。この反応混合物に氷水 (500 mL) を使用して反応を停止し、そして EtOAc (500 mL × 3 回) で抽出を行った。混合された有機層を水 (500 mL × 3 回) 及び塩水 (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1) により精製して生成物 (47.0 g、58% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 325.1 (M+H)⁺。

【0571】

工程 7: 3, 3-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-4-オキソ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化154】

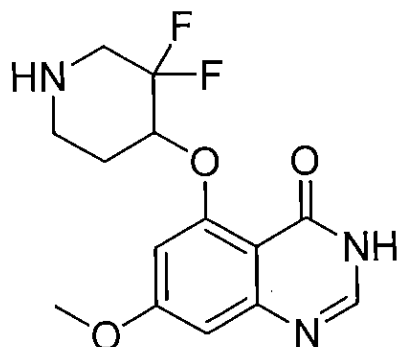


【0572】

THF (250 mL) 中の NaH (60%、3.44 g、86.1 mmol) の懸濁液に 3, 3-ジフルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (16.8 g、70.7 mmol) を N₂ 下において 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間にわたって攪拌した。その後、この混合物に 5-フルオロ-7-メトキシ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン (20.0 g、61.5 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を 4 時間にわたって攪拌した。LCMS によりこの反応が完了したことを示した。この反応混合物に氷水を使用して反応を停止し、そして EtOAc (200 mL × 2 回) で抽出した。混合された有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1) により精製して生成物 (30.0 g、90% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 542.3 (M+H)⁺。

【0573】

工程 8 : 5 - ((3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン
【化 1 5 5】



10

【 0 5 7 4】

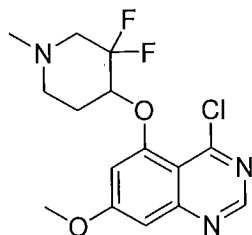
DCM (1 5 0 mL) 中の 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (3 0 . 0 g 、 5 5 . 4 mmol) の溶液に TFA (6 3 g 、 5 5 4 mmol) を添加した。この反応物を室温で一晩にわたって攪拌した。LC-MSにより反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。この残渣を DCM (3 0 0 mL) 中に溶解し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄し、その後で有機層を分離した。水層を DCM / MeOH (2 0 / 1 , 5 0 mL × 3 回) で抽出した。混合された有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物 (1 7 g 、 9 9 % の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 312.1 (M+H)⁺。

20

【 0 5 7 5】

工程 9 : 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン

【化 1 5 6】



30

【 0 5 7 6】

DCE (3 0 mL) 及び THF (5 mL) の混合液中の 5 - ((3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (1 . 6 6 g 、 4 . 0 4 mmol) の溶液に HCHO 水溶液 (1 . 5 mL) を 0 °C で添加し、そして 2 時間にわたって攪拌した。その後、NaBH(AcO)₃ (2 . 0 g 、 9 . 5 4 mmol) を 0 °C で添加し、この混合物を 0 °C でさらに 2 時間にわたって攪拌した。LC-MSにより反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮し、そして水 (1 0 0 mL) で希釈した。この混合物を DCM : MeOH (1 0 : 1 , 2 0 0 mL × 5 回) で抽出した。混合された有機層を塩水 (3 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過した。この濾液を乾燥するまで濃縮処理し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 1 0 / 1) により精製して生成物 (1 . 1 5 g 、 7 4 % の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 326.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1 0.98 (br, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4 .66-4.62 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.73-2.

40

50

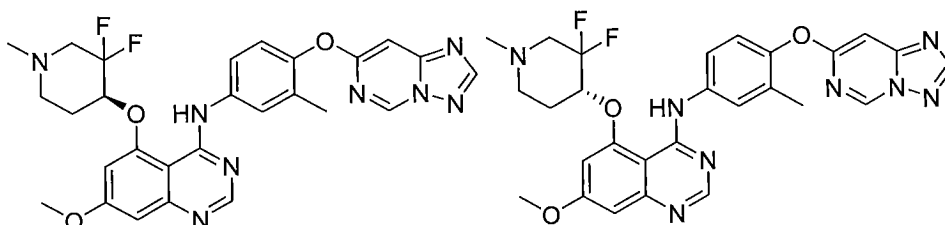
66 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H)。

【0577】

工程10：(S)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン及び

(R)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン

【化157】



【0578】

iPrOH (15 mL) 中の4-クロロ-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン (130 mg、0.38 mmol) 及び4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (74 mg、0.30 mmol) の溶液にTsOH (66 mg、0.38 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を90℃で5時間にわたって攪拌した。LC-MSによりこの反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮処理してiPrOHを除去した。残渣をDCM (50 mL) 中に溶解し、そして飽和NaHCO₃水溶液及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して残渣を得た。この残渣を分取TLC (DCM/MeOH=20/1) により2回精製して生成物 (65 mg、39%の収率) を白色の固形物として得て、これをキラルSFCにより分離してエナンチオマーを得た。

(S)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン (ピーク1、滞留時間6.339分、ee: 91.43%) (9 mg、5.35%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.32-8.27(m, 1H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.10(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.59-4.65(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.27-3.24(m, 1H), 2.98-2.95(m, 1H), 2.58-2.48(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.37-2.25(m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.19-2.13(m, 1H)。

【0579】

(R)-N-(4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン (ピーク2、滞留時間9.068分、ee: 100%) (9 mg、5.35%の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.74(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.23-8.16(m, 1H), 7.69(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.91(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.43(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.57-4.50(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.17-3.12(m, 1H), 2.88-2.85(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.27-2.16(m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15-2.03(m, 1H)。

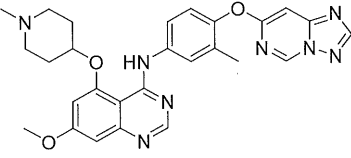
SFC条件：カラム：OD 4.6×250、5 μm；移動相A：CO₂、移動相B：メタノール；濃度勾配：15分間にわたってBを40%に保持；流速：1.8 mL/分；

カラム温度：35℃

【0580】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

【表9】

実施例	構造	名称	MS m/z
53		N-(4-((1,2,4)- トリアゾロ[1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)- 3-メチルフェニル)-7- メトキシ-5-((1-メ チルピペリジン-4-イル) オキシ)キナゾリン-4-ア ミン	513 (M+H) ⁺

10

【0581】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 9.19 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.17-2.38 (m, 12H)。

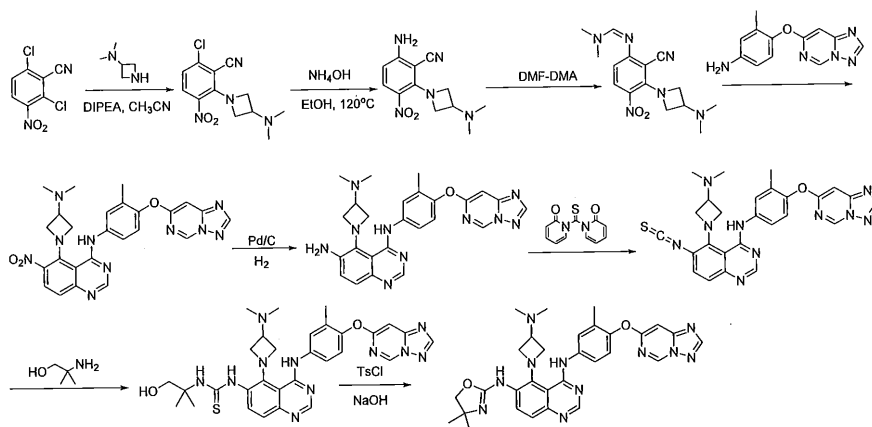
【0582】

実施例54

N4-(4-((1,2,4)-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-N6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン

30

【化158】



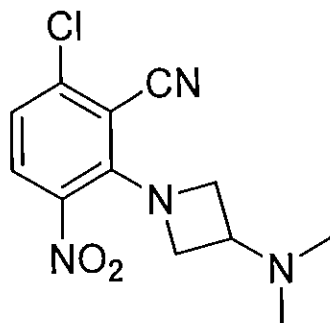
40

【0583】

工程1：6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-3-ニトロベンゾニトリル

50

【化 1 5 9】



10

【0 5 8 4】

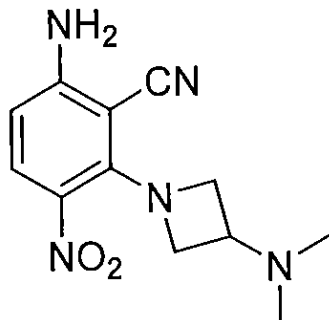
0℃で撹拌されているMeCN（40mL）中の2,6-ジクロロ-3-ニトロベンゾニトリル（5.0g、23.0mmol）の溶液にMeCN（40mL）中のN,N-ジメチルアゼチジン-3-アミンジヒドロクロリド（2.1g、21.0mmol）及びDIPEA（7.8g、63.0mmol）の溶液を20分間の間に滴下して添加した。その後、これにより生じた混合物を室温で4時間にわたって撹拌し、その後で氷水中に投入した。沈殿物を濾過により収集した。この固形物を水で洗浄し、そして真空乾燥して所望の生成物（5g、98%の収率）を黄色の固形物として得た。MS: m/z 281 (M+H)⁺。

【0 5 8 5】

工程2：6-アミノ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-3-ニトロベンゾニトリル

20

【化 1 6 0】



30

【0 5 8 6】

室温で撹拌されているEtOH（100mL）中の6-クロロ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-3-ニトロベンゾニトリル（5g、17.9mmol）の溶液に37%アンモニア（30mL）を添加し、これにより生じた混合物を120℃で12時間にわたって撹拌した。冷却後、この粗混合物を乾燥するまで蒸発処理し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（EtOAc：PE＝1：2）により精製して所望の生成物（2g、43%の収率）を黄色の固形物として得た。MS: m/z 262 (M+H)⁺。

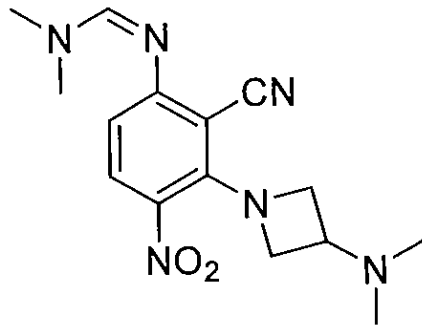
40

【0 5 8 7】

工程3：(Z)-N'-（2-シアノ-3-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-4-ニトロフェニル）-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

50

【化 1 6 1】



10

【0 5 8 8】

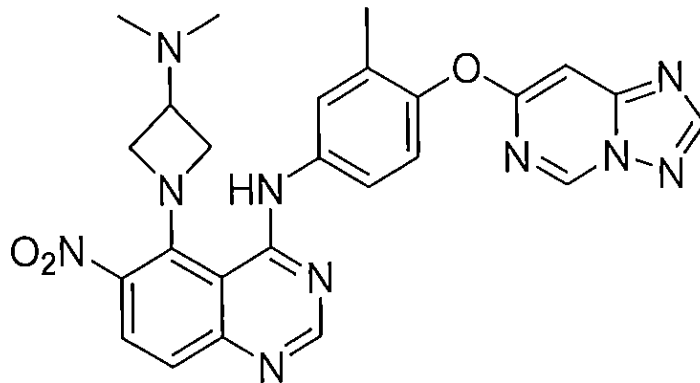
EtOH (30 mL) 中の 6-アミノ-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-3-ニトロベンズニトリル (300 mg、1.1 mmol) 及び DMF-DM A (3 mL) の混合物を 80 °C で 4 時間にわたって攪拌した。冷却後、この粗混合物を乾燥するまで蒸発処理して所望の生成物 (310 mg) を黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS: m/z 317 ($M+H$)⁺。

【0 5 8 9】

工程 4: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン

20

【化 1 6 2】



30

【0 5 9 0】

室温で攪拌されている HOAc (10 mL) 中の (Z)-N'-(2-シアノ-3-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-4-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (300 mg、1 mmol) の溶液に 4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (241 mg、1 mmol) を添加し、これにより生じた混合物を 50 °C で 12 時間にわたって攪拌した。その後、この粗混合物を乾燥するまで濃縮処理し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して所望の生成物 (220 mg、2 工程で 45 % の収率) を黄色の固形物として得た。MS: m/z 513 ($M+H$)⁺。

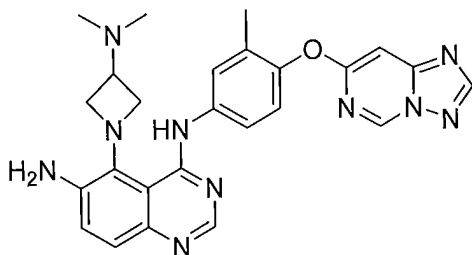
40

【0 5 9 1】

工程 5: N4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4, 6-ジアミン

50

【化 1 6 3】



10

【0 5 9 2】

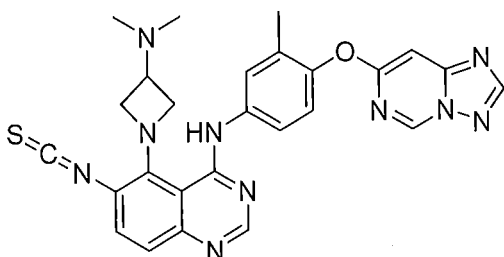
MeOH (50 mL) 中の N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (220 mg、0.4 mmol) の溶液に 10% Pd/C (20 mg) を添加した。これにより生じた混合物を H₂ 雰囲気下において室温で 12 時間にわたって攪拌した。セライトに通してこの触媒を濾過して取り除き、濾液を乾燥するまで蒸発処理して所望の生成物 (190 mg、92% の収率) 黄色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS: m/z 483 (M+H)⁺。

【0 5 9 3】

工程 6: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-イソチオシアナトキナゾリン-4-アミン

20

【化 1 6 4】



30

【0 5 9 4】

窒素下において室温で攪拌されている PhMe (10 mL) 中の N4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4, 6-ジアミン (110 mg、0.2 mmol) 及び Et₃N (41 mg、0.4 mmol) の溶液に 1, 1'-チオカルボニルビス(ピリジン-2(1H)-オン) (47 mg、0.2 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を窒素下において 2 時間にわたって 110 °C まで加熱した。冷却後、この粗混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、濾過し、そして濃縮して所望の生成物 (70 mg、59% の収率) を得た。LCMS: m/z 525 (M+H)⁺。

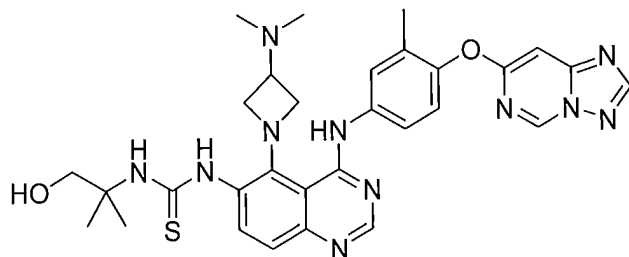
40

【0 5 9 5】

工程 7: 1-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チオウレア

50

【化 1 6 5】



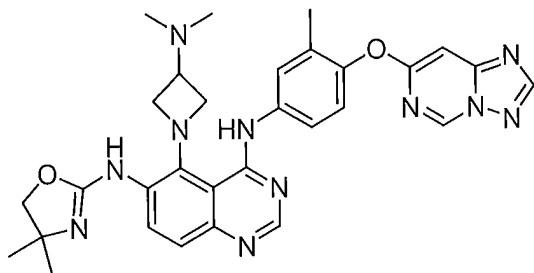
【0 5 9 6】

室温で攪拌されている 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-イソチオシアナトキナゾリン-4-アミン (70 mg、0.1 mmol) の溶液に 2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (18 mg、0.2 mmol) を添加した。これにより生じた混合物を 60 °C で 2 時間にわたって攪拌した。その後、この粗混合物を氷水中に投入し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機相を分離し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して所望の生成物 (40 mg、49% の収率) を黄色の固形物として得た。MS: m/z 614 (M+H)⁺。

【0 5 9 7】

工程 8: N4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-N6-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4, 6-ジアミン

【化 1 6 6】



【0 5 9 8】

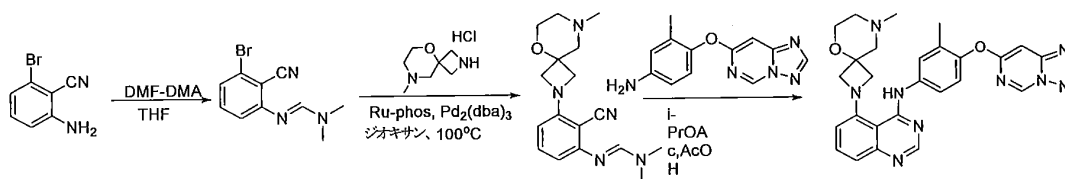
THF (3 mL) 中の 1-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チオウレア (20 mg、0.03 mmol) の溶液に TsCl (6 mg、0.03 mmol) 及び NaOH (3 mg、0.06 mmol) を添加した。この混合物を窒素下において室温で 16 時間にわたって攪拌し、その後で濾過した。この濾液を濃縮した後に残渣を分取 TLC により精製して所望の生成物 (10 mg、53% の収率) を黄色の固形物として得た。MS: 580 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 6H), 3.51 (s, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)。

【0 5 9 9】

実施例 5 5

N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (8 - メチル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - アミン

【化 1 6 7】

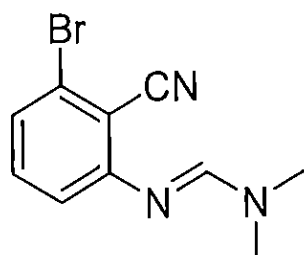


10

【 0 6 0 0 】

工程 1 : (E) - N ' - (3 - ブロモ - 2 - シアノフェニル) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド

【化 1 6 8】



20

【 0 6 0 1 】

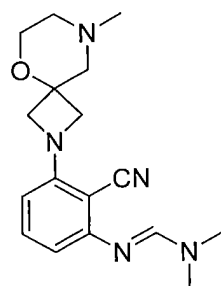
THF (1 0 m L) 中の 2 - アミノ - 6 - ブロモベンゾニトリル (2 . 0 g 、 1 0 . 2 m m o l) の溶液に DMF - DMA (1 0 m L) を添加し、この混合物を 7 0 ° C で 2 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc (1 0 m L) で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 2 : 1) により精製して所望の生成物 (2 . 0 g 、 7 8 % の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m / z : 252 / 254 (M + H)⁺。

30

【 0 6 0 2 】

工程 2 : (E) - N ' - (2 - シアノ - 3 - (8 - メチル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) フェニル) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド

【化 1 6 9】



40

【 0 6 0 3 】

1 , 4 - ジオキサン (5 m L) 中の (E) - N ' - (3 - ブロモ - 2 - シアノフェニル) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド (1 5 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 及び 8 - メチル - 5 - オキサ - 2 , 8 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン塩酸塩 (1 2 7 . 8 m g 、 0 . 9 0 m m o l) の混合物に Cs₂CO₃ (5 8 7 m g 、 1 . 8 0 m m o l) を添加し、続いて Pd₂(dba)₃ (5 4 . 9 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 及び Ru - phos (5 5 . 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を添加した。この混合物を N₂ 雰囲気下で 3 回にわたって

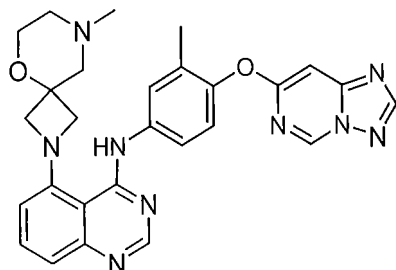
50

脱気し、そしてN₂雰囲気下において90℃で一晩にわたって撹拌した。この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、そして水及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)により精製して粗生成物(150mg、80%の収率)を黄色の油として得た。MS(ESI) m/z: 314 (M+H)⁺。

【0604】

工程3: N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン

【化170】



【0605】

i-PrOAc(3mL)及びAcOH(1mL)の中の(E)-N'-(2-シアノ-3-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド(50mg、0.16mmol)の溶液に4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン(38.7mg、0.16mmol)を添加し、この混合物を100℃で16時間にわたって撹拌した。この混合物をEtOAc(10mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液を添加することでアルカリ性にしてpHを8にした。この混合物をEtOAc(20mL×2回)で抽出し、混合された有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=80:1~20:1)により精製して所望の生成物(80.0mg、34%の収率)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z: 510 (M+H)⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.42 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92-7.92 (m, 2H), 7.75 (t, J= 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.89-3.73 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.32 (d, J= 8.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【0606】

実施例80

1-(4-(4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロプ-2-エン-1-オン

10

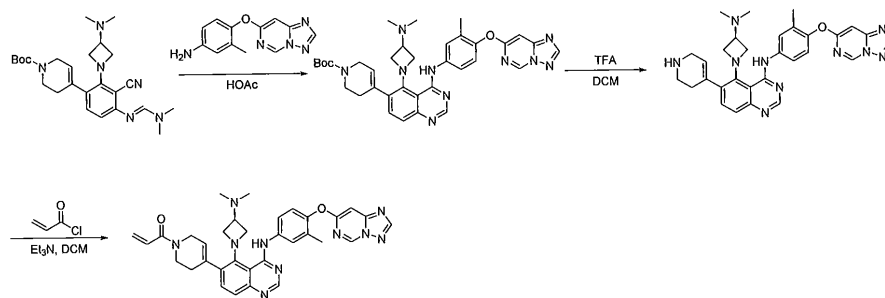
20

30

40

50

【化 1 7 1】

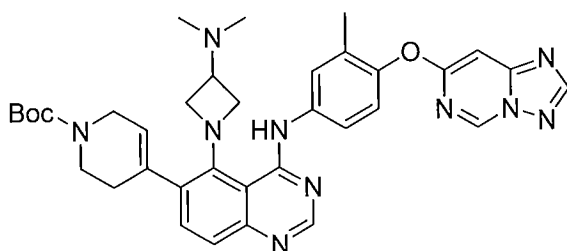


10

【0 6 0 7】

工程 1：4-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 7 2】



20

【0 6 0 8】

AcOH（5 mL）中の（E）-4-（3-シアノ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-4-（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）フェニル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル（300 mg、0.66 mmol）の溶液に4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルアニリン（240 mg、1.00 mmol）を添加し、この混合物を100℃で5時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣をEtOAc中に溶解し、そしてNaHCO₃水溶液及び塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝60：1～20：1）により精製して所望の生成物（260 mg、61%の収率）を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 649 (M+H)⁺。

30

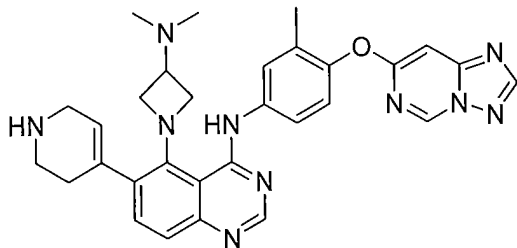
【0 6 0 9】

工程 2：N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-6-（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）キナゾリン-4-アミン

40

50

【化173】



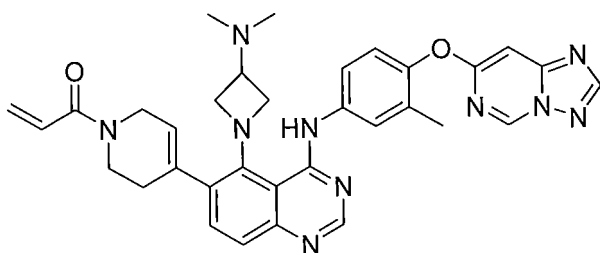
【0610】

DCM (4 mL) 中の 4-(4-(4-(4-(1,2,4) トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (260 mg, 0.40 mmol) の溶液に TFA (2 mL) を 0°C で添加し、この反応混合物を室温で 2 時間にわたって攪拌した。この混合物を乾燥するまで濃縮処理し、そして残渣を DCM (10 mL) 中に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで蒸発させて所望の生成物 (190 mg, 86% の収率) を赤色の固形物として得て、これを精製せずに直接的に次の工程に使用した。MS (ESI) m/z: 549 (M+H)⁺。

【0611】

工程 3: 1-(4-(4-(4-(4-(1,2,4) トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化174】



【0612】

DCM (5 mL) 中の N-(4-(4-(4-(4-(1,2,4) トリアゾロ [4,3-a] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キナゾリン-4-アミン (100 mg, 0.18 mmol) の溶液に TEA (55 mg, 0.55 mmol) を 0°C で添加し、続いて塩化アクリロイル (13 mg, 0.15 mmol) を滴下して添加した。この反応混合物を室温で 1 時間にわたって攪拌し、水を使用して反応を停止し、DCM (10 mL × 3 回) で抽出を行い、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで蒸発させた。残渣を分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) により精製して所望の生成物 (20.0 mg, 18% の収率) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.93-7.75 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02-6.64 (m, 2H), 6.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.81 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 6H). MS (ESI)

m/z: 603 (M+H)⁺。

【0613】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

【表10】

実施例	構造	名称	MS m/z
82		1-(5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン	603 (M+H) ⁺
83		1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン	603 (M+H) ⁺
84		1-(5-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン	603 (M+H) ⁺

10

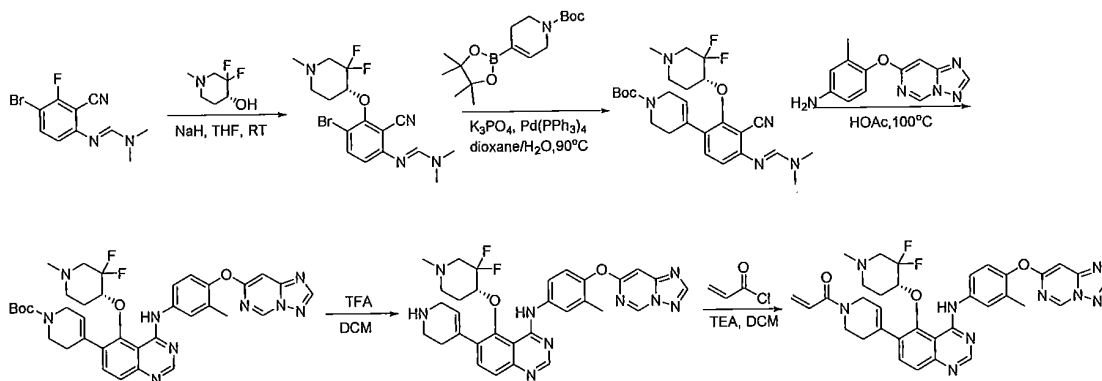
20

30

40

50

【化 1 7 5】

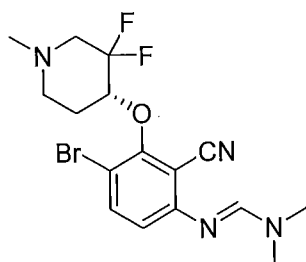


10

【0 6 1 8】

工程 1：(R, E) - N' - (4-ブromo-2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル) - N, N-ジメチルホルムイミドアミド

【化 1 7 6】



20

【0 6 1 9】

乾燥 THF (1 mL) 中の (R) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-オール (337 mg、2.2 mmol) の溶液に NaH (103 mg、2.55 mmol、鉱物油中の 60% 分散物) を 0°C で添加し、この混合物を 0°C で 30 分間にわたって攪拌した。上記混合物に (E) - N' - (4-ブromo-2-シアノ-3-フルオロフェニル) - N, N-ジメチルホルムイミドアミド (460 mg、1.7 mmol) を添加し、これにより生じた混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして EtOAc (10 mL × 2 回) で抽出した。混合された有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して所望の生成物 (524 mg、76% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺。

30

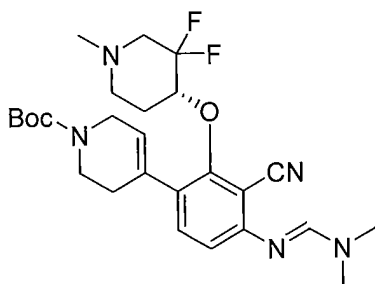
【0 6 2 0】

工程 2：(R, E) - 4 - (3-シアノ-2 - ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ) - 4 - ((ジメチルアミノ)メチレン)アミノ)フェニル) - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) - カルボン酸 tert-ブチル

40

50

【化 1 7 7】



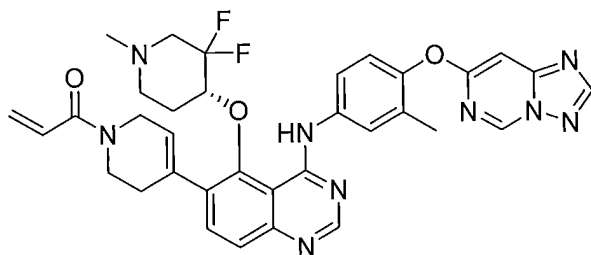
【0 6 2 1】

脱気された 1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) の中の (R, E)-N'- (4-ブromo-2-シアノ-3-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -N, N-ジメチルホルムイミドアミド (524 mg、1.3 mmol) の溶液に 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (526 mg、1.7 mmol) を添加し、続いて K_3PO_4 (555 mg、2.6 mmol) 及び $Pd(PPh_3)_4$ (151 mg、0.13 mmol) を N_2 雰囲気下において添加し、添加後にこの混合物を N_2 雰囲気下で 3 回にわたって脱気し、そして N_2 雰囲気下において 90℃ で 2 時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) により精製して所望の生成物 (611 mg、93% の収率) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺。

【0 6 2 2】

工程 3～5: (R)-1-(4-(4-((4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-イル) プロプ-2-エン-1-オン

【化 1 7 8】



【0 6 2 3】

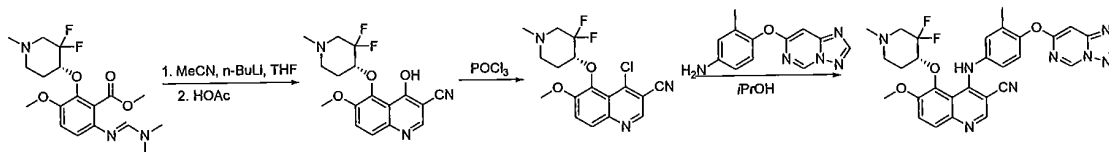
標記生成物を白色の固形物として実施例 80 と同様に調製した。¹H NMR (400 MHz, D_3OD) δ 9.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93-6.78 (m, 1H), 6.33-6.24 (m, 1H), 6.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.66-4.51 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.04-3.84 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : 654 (M+H)⁺。

【0 6 2 4】

実施例 86

(R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル

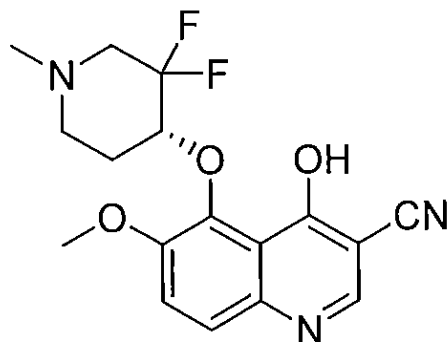
【化179】



【0625】

工程1: (R)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル

【化180】



【0626】

THF (3 mL) 中の CH_3CN (177 mg、4.3 mmol) の溶液に $n\text{-BuLi}$ (2.1 mL、3.6 mmol) を -78°C で滴下して添加し、この混合物をこの温度で20分間にわたって攪拌した。上記泥状物に THF (6 mL) 中の (R)-6-アミノ-2-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル (λ 1-オキシダニル)メタノン (600 mg、1.54 mmol) の溶液を添加し、これにより生じた混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。AcOH (0.1 mL) を添加し、この混合物をさらに1時間にわたって攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して所望の生成物 (400 mg、74% の収率) を黄色の油として得た。MS (ESI) m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0627】

工程2~3: (R)-4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル

10

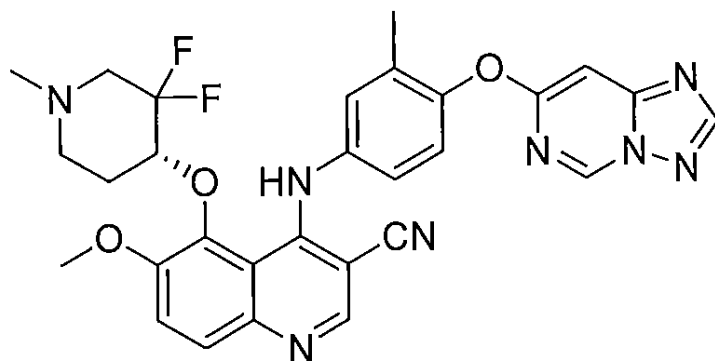
20

30

40

50

【化 1 8 1】



10

【0 6 2 8】

粗生成物を実施例 3 1 及び実施例 3 2 と同様に調製し、これをカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝30：1）により精製して標記生成物を白色の固形物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H). MS (ESI) m/z: 573 (M+H)⁺.

20

【0 6 2 9】

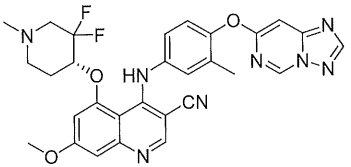
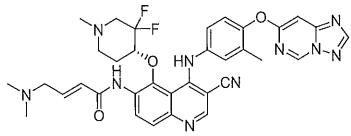
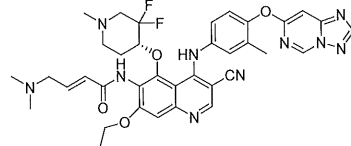
異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

30

40

50

【表 1 1】

実施 例	構造	名称	MS m/z
87		(R)-4-(4-((1,2,4-triazol-5-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino-5-((3,3-difluoro-1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-7-methoxyquinoline-3-carbonitrile	573 (M+H) ⁺
89		(R, E)-N-(4-((4-((1,2,4-triazol-5-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)-3-cyano-5-((3,3-difluoro-1-methylpiperidin-4-yl)oxy)quinolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide	669 (M+H) ⁺
90		(R, E)-N-(4-((4-((1,2,4-triazol-5-yl)oxy)-3-methylphenyl)amino)-3-cyano-5-((3,3-difluoro-1-methylpiperidin-4-yl)oxy)quinolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide	713 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

		ペリジンを4-イル) オキシ) - 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	
9 3		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolopyrimidin-7-yl)oxy)-3-methylフェニル) アミノ) - 3-シアノ-5-(((R) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キノリン-6-イル) - 3-(((R) - 1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド	695 (M+H) ⁺
9 4		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolopyrimidin-7-yl)oxy)-3-methylフェニル) アミノ) - 3-シアノ-5-(((R) - 3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) - 7-エトキシキノリン-6-イル) - 3-(((R) - 1-メチルピロリジン-2-イル) アクリルアミド	739 (M+H) ⁺

【0630】

実施例 8 7

白色の固形物。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 3H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 28.0, 11.4 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H)。

【0631】

実施例 9 2

(R, E) - N - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1

10

20

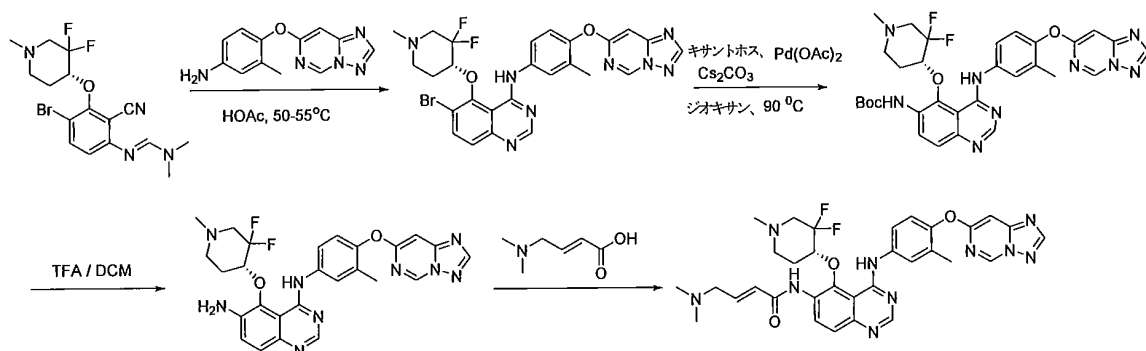
30

40

50

ーメチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) -4-(ジメチルアミノ) ブター-2-エンアミド

【化182】

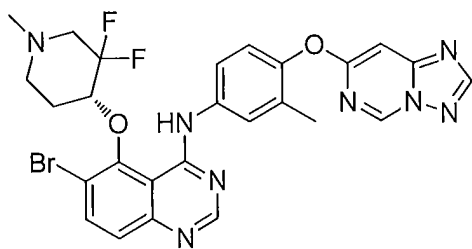


10

【0632】

工程1: (R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-ブromo-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン

【化183】



20

【0633】

AcOH (50 mL) 中の (R, E)-N'-(4-ブromo-2-シアノ-3-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (5.0 g、12.5 mmol) の溶液に 4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルアニリン (4.5 g、18.7 mmol) を添加した。この混合物を 50~55°C まで加熱し、そして 3 時間にわたって攪拌した。TLC により反応物の大半が消費されたことを示した。溶媒を陰圧下で除去し、残渣を EA (100 mL) 中に溶解した。この溶液を NaHCO₃ 溶液 (50 mL) で洗浄した。その後、有機層を陰圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/20) により精製して所望の生成物 (3.2 g、43% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 597 (M+H)⁺。

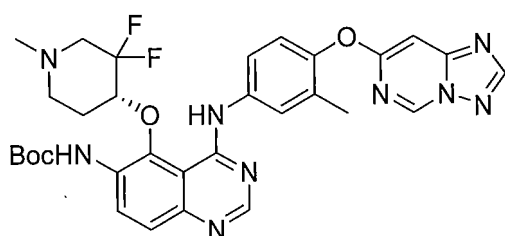
30

【0634】

工程2: (R)-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル) アミノ)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

40

【化184】



50

【0635】

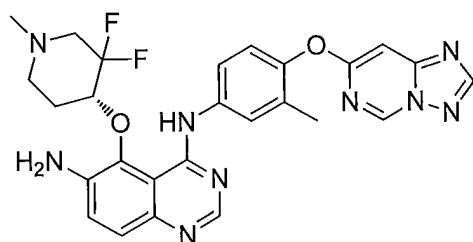
ジオキサン（60 mL）中の（R）-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-6-ブromo-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）キナゾリン-4-アミン（3.0 g、5.0 mmol）、NH₂Boc（1.18 g、10.0 mmol）、Cs₂CO₃（3.28 g、10 mmol）、キサントホス（1.74 g、3.0 mmol）、及びPd（OAc）₂（0.68 g、3.0 mmol）の混合物をN₂雰囲気下において3回にわたって脱気し、そしてN₂雰囲気下において80～90℃で2時間にわたって攪拌した。TLCにより反応物の大半が消費されたことを示した。この混合物を室温まで冷却した。固形物を濾過し、濾液をEA（100 mL）により希釈した。この濾液を水（50 mL×2）で洗浄し、無水Na₂SO₄により乾燥した。その後、溶媒を除去して所望の粗生成物（4.3 g）を固形物として得た。MS（ESI）m/z:634（M+H）⁺。

10

【0636】

工程3：（R）-N-（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）キナゾリン-4, 6-ジアミン

【化185】



20

【0637】

氷水の中のDCM（100 mL）中の粗（R）-（4-（（4-（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）キナゾリン-6-イル）カルバミン酸tert-ブチル（3.9 g）の溶液にTFA（25 mL）を添加した。この溶液を室温で2～3時間にわたって攪拌した。TLCにより反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、残渣を飽和NaHCO₃（50 mL）により希釈した。これをEA（100 mL×2回）により抽出し、そしてこの溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=50/1）により精製して所望の生成物（1.0 g、30%の収率）を黄色の固形物として得た。MS（ESI）m/z:534（M+H）⁺。

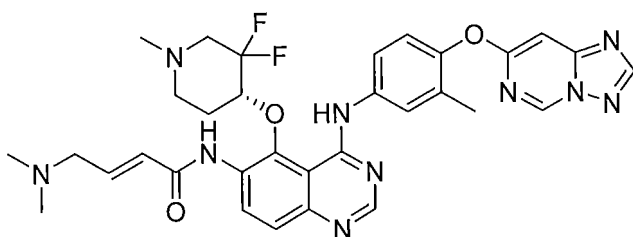
30

【0638】

工程4：（R, E）-N-（4-（（[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）アミノ）-5-（（3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）キナゾリン-6-イル）-4-（ジメチルアミノ）ブター-2-エンアミド

40

【化186】



【0639】

50

THF (3 mL) 中の 4-(ジメチルアミノ)-2-ブテン酸塩酸塩 (100 mg、0.6 mmol) の溶液に DMF (0.1 mL) 及び塩化オキサリル (76 mg、0.5 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 20℃ で 1.5 時間にわたって攪拌した。この混合物を濃縮して 4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイルクロリド (130 mg) を得た。THF (3 mL) 中の (R)-N4-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-4, 6-ジアミン (100 mg、0.19 mmol) の溶液に DIPEA (129 mg、1 mmol) 及び上記 THF (3 mL) 中の 4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイルクロリド (130 mg) の懸濁液を 0℃ で添加した。この混合物を 20℃ で 1 時間にわたって攪拌し、その後で NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を使用して反応を停止した。この混合物を EtOAc (10 mL × 2) で抽出し、水及び塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : DCM = 1 : 20) により精製して所望の生成物 (28 mg、22% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 645 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 19.5, 4.9 Hz, 2H), 6.82 (dt, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 14H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

【0640】

異なる出発物質を使用して上記の方法に従って以下の化合物を調製した。

10

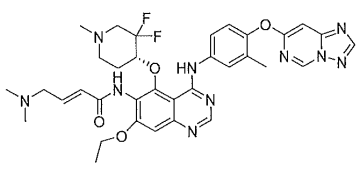
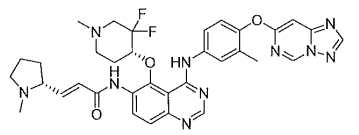
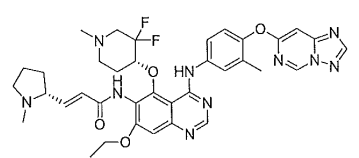
20

30

40

50

【表 1 2】

実施 例	構造	名称	MS m/z
9 1		(R, E) -N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド	689 (M+H) ⁺
9 5		(E) -N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((R)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-3-((R)-1-メチルピロリジン-2-イル)アクリルアミド	671 (M+H) ⁺
9 6		(E) -N-(4-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-5-((R)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-エトキシ	715 (M+H) ⁺

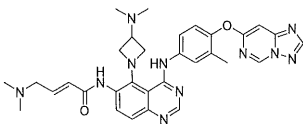
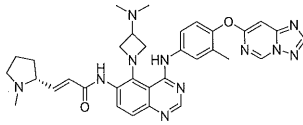
10

20

30

40

50

		キナゾリン-6-イル) - 3 - ((R) - 1 -メチルピロリジン - 2 -イル) アクリルアミド	
9 7		(E) - N - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) ア ゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルア ミノ) ブタ - 2 - エンアミド	594 (M+H) ⁺
9 8		(R , E) - N - (4 - ((4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ キシ) - 3 - メチルフェニル) ア ミノ) - 5 - (3 - (ジメチルア ミノ) アゼチジン - 1 - イル) キ ナゾリン - 6 - イル) - 3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) アクリルアミド	620 (M+H) ⁺

10

20

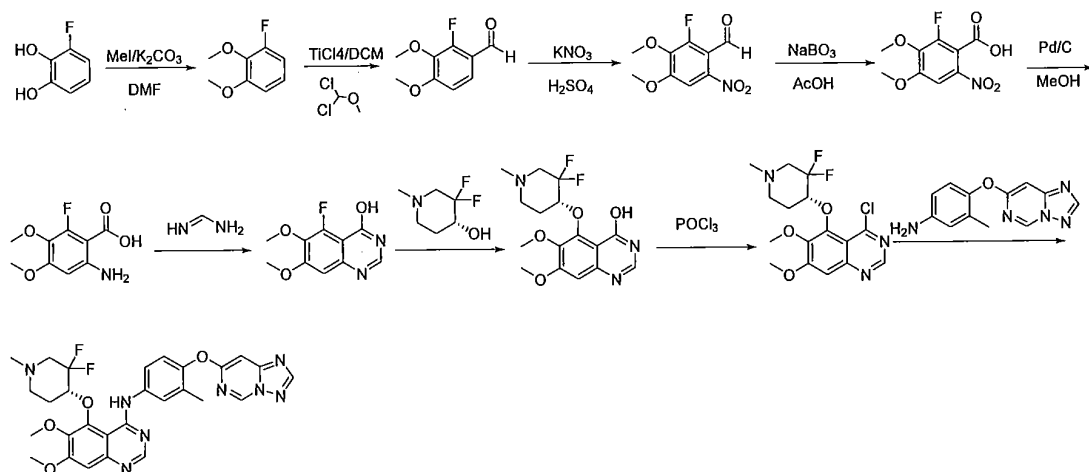
【 0 6 4 1 】

実施例 9 9

(R) - N - (4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオ
キシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン -
4 - イル) オキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - アミン

30

【 化 1 8 7 】



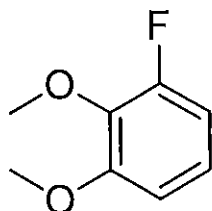
40

【 0 6 4 2 】

工程 1 : 1 - フルオロ - 2 , 3 - ジメトキシベンゼン

50

【化 188】



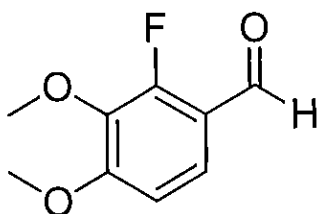
【0643】

DMF (200 mL) 中に 3-フルオロベンゼン-1,2-ジオール (20.0 g、156.1 mmol) を溶解した後に氷浴で攪拌しながらヨウ化メチル (55.4 g、390.3 mmol) 及び炭酸カリウム (54.0 g、390.3 mmol) を添加した。この混合物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。その後、水 (600 mL) を添加し、ジエチルエーテル (400 mL × 2 回) で抽出を行った。その後、混合された有機層を塩水 (400 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理して所望の生成物 (23 g、94% の収率) を明黄色の液体として得た。

【0644】

工程 2: 2-フルオロ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド

【化 189】



【0645】

窒素雰囲気下において 0℃ で無水 DCM (40 mL) 中の四塩化チタン (23.3 mL、211.2 mmol) の溶液を無水 DCM (120 mL) 中の 1-フルオロ-2,3-ジメトキシベンゼン (20.0 g、128.1 mmol) の溶液に 30 分間にわたって滴下して添加した。これにより生じた溶液に無水 DCM (20 mL) 中のジクロロメチルメチルエーテル (12.8 mL、140.8 mmol) の溶液を 15 分間にわたって滴下して添加するとこの反応混合物が赤色に変化した。攪拌を 0℃ で 30 分間にわたって継続した後にこの反応溶液を室温まで温めた。さらに 5 時間にわたって攪拌した後にこの反応混合物を 200 g の砕氷上に投入した。有機層を分離し、そして水相を DCM で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1) により精製して所望の生成物 (16.05 g、70% の収率) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 185 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0646】

工程 3: 2-フルオロ-3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド

10

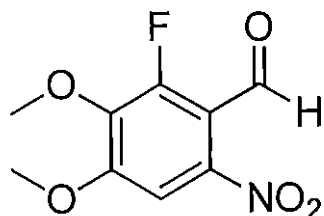
20

30

40

50

【化190】



【0647】

10

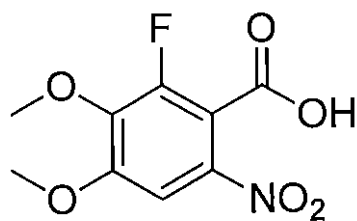
硝酸カリウム（2.8 g、27.4 mmol）を濃硫酸（30 mL、562.9 mmol）中の2-フルオロ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド（4.2 g、22.8 mmol）に0℃で滴下して添加した。これにより生じた溶液を室温で18時間にわたって攪拌した。この反応混合物を氷水中に投入した。沈殿物を濾過により収集し、氷水（75 mL）で洗浄し、そして真空乾燥して標記化合物（3.2 g、61%の収率）を茶色の固形物として得た。MS (ESI) m/z : 230 ($M+H$)⁺。

【0648】

工程4：2-フルオロ-3,4-ジメトキシ-6-ニトロ安息香酸

【化191】

20



【0649】

過ホウ酸ナトリウム（4.3 g、27.9 mmol）を酢酸（45 mL）中の2-フルオロ-3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンズアルデヒド（3.2 g、14.0 mmol）に2分間にわたって少しずつ添加した。これにより生じた混合物を50℃で2日間にわたって攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発処理し、残渣をDCM（200 mL）中に溶解し、そして水（200 mL × 2回）で連続して洗浄した。水層を分離し、凍結し、そして凍結乾燥して標記化合物（3.0 g、85%の収率）を黄色の固形物として得た。

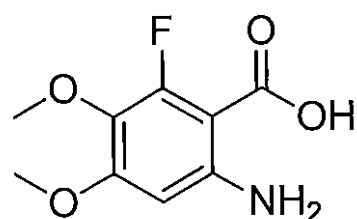
30

【0650】

工程5：6-アミノ-2-フルオロ-3,4-ジメトキシ安息香酸

【化192】

40



【0651】

Pd/C（0.3 g、炭素上に5%）をMeOH（30 mL）中の2-フルオロ-3,4-ジメトキシ-6-ニトロ安息香酸（3.0 g、12.2 mmol）に添加した。この反応混合物をH₂雰囲気下（1気圧）において室温で15時間にわたって攪拌した。この

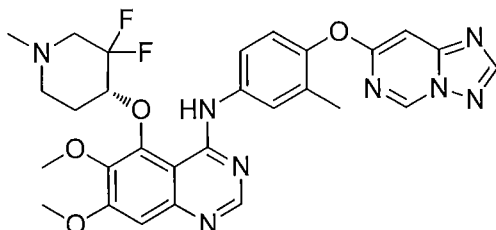
50

反応混合物を濾過し、そして乾燥するまで濃縮処理した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）により精製して所望の生成物（2.2 g、83%の収率）を固形物として得た。

【0652】

工程6～9：（R）-N-（4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-5-（（3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル）オキシ）-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン

【化193】



10

【0653】

粗生成物を実施例31及び実施例32と同様に調製し、これをカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH＝30/1）により精製して所望の生成物（80 mg、74%の収率）を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z: 579 (M+H)⁺。

20

【0654】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (s, 1H), 9.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.87 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.22 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 2H)。

【0655】

実施例100

バイオアッセイ

アッセイa) BT474細胞アッセイ（HER2阻害）

30

BT474細胞においてリン酸化HER2の阻害を酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）により判定した。BT474細胞株をATCCから（カタログ番号HTB-20）購入した。ヒトリン酸化Erbb2 ELISAキットをR&Dシステムズ社から（カタログ番号DYC1768）購入した。

【0656】

1日目

細胞が70～90%の集密に達したところでこれらの細胞をトリプシン処理し、そして再懸濁した。384ウェルプレートにウェル当たり5000細胞を播種した。このプレートを24時間にわたって5%のCO₂と共に37℃でインキュベートした。ELISAプレートを2 μg/mlの捕捉抗体で覆い、このプレートを4℃で一晩にわたってインキュベートした。

40

【0657】

2日目

ソースプレートからEchoにより25 nLの化合物を投与し、この384ウェルプレートを37℃で2時間にわたってインキュベートした。各ウェルに30 μLの溶解緩衝液を添加し、この384ウェルプレートを4℃で30分間にわたって穏やかに振盪した。前記ELISAプレートを洗浄し、ブロッキングし、そして室温で1～2時間にわたってインキュベートした。このブロック済みのELISAプレートを洗浄し、そして前記384ウェルプレートからこのELISAプレートに20 μLの細胞溶解液を移し、このプレートを4℃で一晩にわたってインキュベートした。

50

【0658】

3日目

前記ELISAプレートを3回洗浄した。検出抗体（PBS中の1%BSA溶液に1：2000の割合で希釈）を25μl／ウェルの割合で添加した。検出抗体と共に2時間にわたってインキュベートした後にこのELISAプレートを3回洗浄し、25μl／ウェルの割合でTMB基質を添加し、10～15分間にわたってインキュベートした後に停止溶液を添加した。停止溶液の添加から30分以内に450nmと570nmの吸光度を読んだ。

【0659】

実施例1～実施例68で合成された前記化合物が上記のBT474細胞アッセイにおいて試験されている。幾つかの例となる化合物についてIC₅₀の結果が表1に提示されている。結果が示されていないその他の実施例の化合物については全てが1000nM以下のIC₅₀という結果である。幾つかではIC₅₀の結果が300nM以下であり、幾つかでは200nM以下、又は100nM以下であり、50nM以下という結果すらある。

【0660】

アッセイb) NCI H838細胞アッセイ (wt-EGFR阻害)

NCI H838細胞 (ATCC, カタログ番号CRL-5844) においてリン酸化wt-EGFRの阻害を酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) により判定した。ヒトPhospho-EGFR DuoSet IC ELISAキットをR&Dシステムズ社から (カタログ番号DYC1095) 購入した。

【0661】

1日目

細胞が70～90%の集密に達したところでこれらの細胞をトリプシン処理し、そして再懸濁した。384ウェルプレートにウェル当たり5000細胞を播種した。このプレートを24時間にわたって5%のCO₂と共に37℃でインキュベートした。

【0662】

2日目

細胞培養培地を40μLのFBS非含有RPMI 1640と置き換えた。2時間にわたる飢餓状態の後、ソースプレートからEchoにより40nLの化合物をこの384ウェルプレートに投与し、そしてこの384ウェルプレートを2時間にわたって5%のCO₂と共に37℃でインキュベートした。化合物と共に2時間にわたってインキュベートした後にEGF (終濃度: 100ng/ml) をこのプレートに添加し、これを5～10分間にわたって5%のCO₂と共に37℃でインキュベートした。このプレートから培地を捨て、30μl／ウェルの割合で溶解緩衝液をこのプレートに添加し、これを10分間にわたって4℃でインキュベートした。これらの細胞溶解液は細胞プレート中において-80℃で保存可能であるが、使用開始とアッセイの継続の前に少なくとも30分間にわたって室温で融解されなければならない。384ウェルUltraCruz (登録商標) ELISAプレートを25μl／ウェルの割合で分注してELISAプレートをPBSにより4μg/mlに希釈された捕捉抗体で覆い、このプレートを4℃で一晩にわたってインキュベートした。

【0663】

3日目

前記プレートを100μl／ウェルの割合の洗浄緩衝液で3回洗浄した後にウェル当たり75μlのブロック緩衝液を添加してこのプレートをブロッキングし、そして室温で3時間にわたってインキュベートした。このプレートを100μl／ウェルの割合の洗浄緩衝液で3回洗浄した後に20μlの細胞溶解液をこのブロック済みのELISAプレートに移し、このプレートを室温で2時間にわたってインキュベートした。このプレートを100μl／ウェルの割合の洗浄緩衝液で3回洗浄した後に25μl／ウェルの割合で検出抗体 (アッセイ緩衝液中に1：900の割合で希釈) をこのプレートに添加し、これを光から保護して2時間にわたってインキュベートした。3回洗浄した後に25μl／ウェル

の割合でTMB基質をこのELISAプレートに添加し、これを光から保護して約10～15分間にわたってインキュベートした後に25μl／ウェルの割合で停止溶液を添加した。30分以内に450nmと570nmの吸光度を読んだ。

【0664】

アッセイa) 及びアッセイb) における本開示の例となる化合物の結果が表1に示されている。表1から本開示の化合物はHER2を良好に阻害するだけでなく、wt-EGFRよりもHER2に対して非常に選択的であることも見出すことができる。結果が示されていないその他の実施例の化合物については全てが1000nM以下のIC₅₀をHER2に対して有している。これらの化合物のうちにはHER2に対するIC₅₀が500nM以下であるものもあり、400nM以下、300nM以下、200nM以下、100nM以下、50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、又は10nM以下のものもあり、5nM以下のものさえある。加えて、結果が示されていないこれらの実施例の化合物のうちにはwt-EGFRに対するIC₅₀が0.5μM超のものもあり、1μM超、2μM超、3μM超、4μM超、6μM超、又は8μM超のものもあり、10μM超のものすらある。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 : アッセイ a) ~アッセイ b) における例となる
化合物のHER2阻害及びwt-EGFR阻害のデータ

実施例	BT474 IC ₅₀ (nM)	H838 IC ₅₀ (μM)
1	9.2	2.8
2	27	該当無し
3	31	0.33
4	105	>10
5	82	該当無し
1 1	13	6.7
1 2	26	0.18
1 7	35	該当無し
1 8	48	該当無し
2 1	15	該当無し
2 2	21	該当無し
2 9	9.3	該当無し
3 0	20	該当無し
3 1	9.5	12
3 2	16	4.8
3 3	8	0.40
3 4	18	6.3
3 5	16	1.28
3 6	11	0.44
3 7	12	>10
3 8	37	>10
3 9	94	>10
4 0	63	>10
4 1	35	2.26
4 2	58	>10

10

20

30

40

50

4 3	24	2.03
4 4	5	0.234
4 5	2.5	6.6
4 6	7.3	0.215
4 7	4.1	4.54
4 8	6.7	0.364
5 1	176	0.183
5 2	182	0.80
5 4	190	>10
5 5	912	>10
6 7	17	該当無し
6 8	6.4	該当無し
7 2	51	該当無し
7 3	145	該当無し
7 4	9.9	該当無し
7 5	13	該当無し
7 6	11	該当無し
7 7	14	該当無し
7 8	11	該当無し
7 9	9.8	該当無し
8 0	390	該当無し
8 1	225	該当無し
8 2	179	該当無し
8 4	207	該当無し
8 6	208	該当無し
9 2	267	該当無し
9 5	48	該当無し
9 9	170	該当無し

10

20

30

40

【0665】

実施例101

DMPK阻害試験及びhERG阻害試験

以下のアッセイ、すなわちc) MDCK-MDR1 Pgp試験、d) Caco-2 BCRP試験、e) 脳透過性(脳Kp)についてのマウスSOA試験、及びf) hERG阻害試験を用いて本開示の化合物並びに参照化合物1(2-クロロ-N⁴-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-イル)-N¹-(ピリジン-2-イルメチル)ベンゼン-1,4-ジアミン)、参照化合物2(ネラチニブ)、及び参照化合物3(ARRY-380、N⁴-(4-([1,2,4] トリアゾロ [1,5-a]

50

ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-N6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン)についてDMPK阻害試験及びhERG阻害試験を実施した。

【0666】

アッセイc) : MDCK-MDR1 Pgp試験

P-糖タンパク質(Pgp)が介在する排出輸送をMDCK-MDR1細胞により評価した。被験化合物及び対照化合物の終濃度は1 µMであった。マルチウェル・インサートプレートで37℃2時間にわたってインキュベートした。

【0667】

アッセイd) : Caco-2 BCRP試験

Caco-2細胞を使用してBCRPが介在する排出輸送を試験した。BCRPの強力な阻害剤であるノボピオシンを30 µMの終濃度で頂端区画と基底外側区画の両方に添加し、ノボピオシンが存在する状態と存在しない状態でBCRPによる薬物輸送速度を決定した。被験化合物及び対照化合物の終濃度は1 µMであった。マルチウェル・インサートプレートで37℃2時間にわたってインキュベートした。排出率(−阻害剤／＋阻害剤)が2を超えたものがBCRP基質と考えられる。

【0668】

アッセイe) 脳透過性についてのマウスSOA試験

脱イオン水中の1%メチルセルロース(MC)の懸濁液製剤を使用して10 mg/kgの用量で6匹のオス非絶食BALB/cマウス(6~8週齢、20~25 g)に経口投与を行った。脳試料と血液試料を投与から0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、7時間後に採取した。これらの血液試料を4000 g及び4℃で5分間にわたって遠心分離することで血漿を得た。4倍の体積のリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)を添加したのちに脳組織をホモジェナイズした。血漿及び脳の中の前記化合物の定量をLC-MS/MSにより行った。脳組織及び血漿で0時間から7時間まで曲線下面積(AUC)を決定した。

【0669】

次の等式を使用して総血漿対脳濃度比率 K_p を決定した。

脳 K_p = 脳のAUC_{0~7時間} / 血漿のAUC_{0~7時間}

【0670】

次の等式を使用して血漿対脳非結合率を決定した。

脳 $K_{p,uu}$ = $K_p \times (f_u, \text{脳}) / (f_u, \text{血漿})$

【0671】

それぞれ血漿及び脳ホモジェネートをすることによりインビトロ平衡透析から非結合分率(f_u , 血漿)及び非結合分率(f_u , 脳)を得た。

【0672】

アッセイf) : hERG阻害

hERGチャネルを安定的に発現しているHEK293細胞株において手動パッチクランプによりhERGチャネルの阻害を実施した。

【0673】

実施例1~実施例99において合成された前記化合物がDMPK阻害試験及びhERG阻害試験の上記アッセイc)~アッセイf)において試験されている。アッセイa)、アッセイb)、アッセイc)、及びアッセイd)における実施例17、実施例31、及び実施例45の例となる化合物並びに参照化合物1~参照化合物3の結果が表3に示されている。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 3 : アッセイ a) ~ アッセイ d) における実施例 3 1、実施例 3 3、
及び実施例 3 6 の例となる化合物並びに参照化合物 1 ~ 参照化合物 3 の結果

	参照 化合物 1	参照 化合物 2	参照 化合物 3	実施例 3 1	実施例 3 3	実施例 3 6
P g p E R	0.57	>18.6	23.8	1.3	0.6	0.81
B C R P E R	1.1	1.4	2.1	0.68	1.3	1.8
マウス K _{p u, u}	未決	計算でき ないほど 低い	計算でき ないほど 低い	0.26	0.24	0.19
h E R G (I C ₅₀)	<2 μM	>10 μM	>10 μM	18 μM	13.3 μM	>10 μM

10

【0 6 7 4】

表 3 から参照化合物 1 は I C₅₀ < 2 μM の強力な h E R G 阻害剤であることが示されている。対照的に、実施例 3 1、実施例 3 3、及び実施例 3 6 の化合物は h E R G に対する傾向を示していない。さらに、参照化合物 2 及び参照化合物 3 は強力な P g p 基質であり、インビボでは非脳透過性であり、計算できないほど K_{p u, u} が低い。対照的に、実施例 3 1、実施例 3 3、及び実施例 3 6 の化合物は P g p 基質でも B C R P 基質でもなく、脳透過性であることがマウス S O A 試験においてさらに確認されている。

20

【0 6 7 5】

結果が示されていないその他の実施例の化合物については全てが脳透過可能であることが予期されており、P g p 基質でも B C R P 基質でもなく、h E R G 阻害剤でもない。これらの実施例の化合物のうちには P g p E R、B C R P E R、マウス K_{p u, u}、及び h E R G の結果が実施例 3 1、実施例 3 3、及び実施例 3 6 の例となる前記化合物の結果と同等であるものもあり、わずかに良好であるものすらある。

30

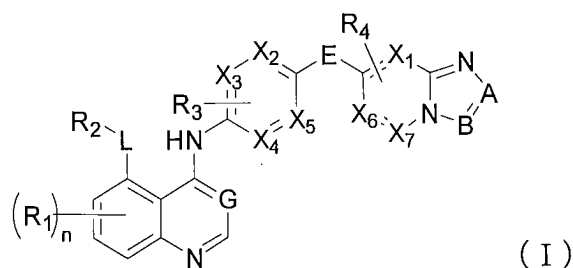
【0 6 7 6】

これまでの説明は本開示の原理の単なる例示として考えられる。さらに、当業者には多数の改変と変更が容易に明らかになるため、上記のように示されている構成と過程に本発明を限定することは望まれていない。したがって、全ての適切な改変物及び等価物が、以下の特許請求の範囲によって規定されるような本発明の範囲内にあると考えてよい。

本発明は以下の通りである。

【1】式 (I) の化合物：

【化 1 9 4】



40

又は薬学的に許容可能なその塩

(式中

G は C (R₅) 又は N であり、

50

AはCH又はNであり、

BはCH又はNであり、

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、及びX₇は、X₆とX₇がそれぞれCHではないこと、又はNではないことを条件としてそれぞれ独立してCH又はNであり、

EはO、NH、又はSであり、

LはO、S、及びN(R₆)からなる群より選択され、

R₁はそれぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、N(R₇)(R₈)、及びO(R₉)からなる群より独立して選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

10

R₂はアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₆は水素又はアルキルであり、又は

20

LがN(R₆)であるときにR₂及びR₆はそれらに結合している窒素原子と一緒に becoming 場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記3～10員のヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₃及びR₄は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びアルコキシルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、

R₅は水素、ハロゲン、及びシアノからなる群より選択され、

30

R₇及びR₈は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、アルキルアミノ、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに場合によってはアルキル、アリール、及びヘテロアリールによって置換されていてもよい飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

40

R₇及びR₈はそれらに結合している原子と一緒に becoming 場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

50

R₉はアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、アシル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₀及びR₁₁は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は

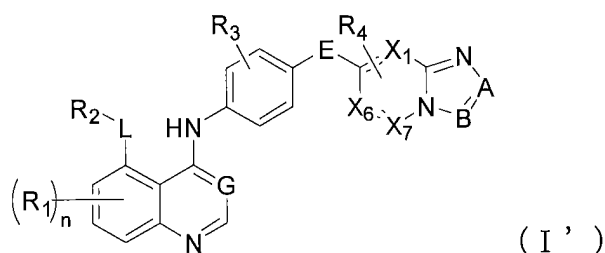
R₁₀及びR₁₁はそれらに結合している原子と一緒にあって場合によってはN、O、S、SO、SO₂、及びNR₁₂から選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記ヘテロシクリル環は場合によってはオキソ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アジド、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

R₁₂は水素、アルキル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルは場合によってはハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、飽和及び部分不飽和ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクリルアルキルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、

nが0、1、又は2である）。

〔2〕前記化合物の式が

〔化195〕



である、上記〔1〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔3〕X₁がCHである、上記〔1〕又は〔2〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔4〕X₂、X₃、X₄、及びX₅のうちの1つがNである、上記〔1〕に記載の化合物又

は薬学的に許容可能なその塩。

〔5〕 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のうちの2つがNである、上記〔1〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔6〕 X_6 がNであり、 X_7 がCHである、上記〔1〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔7〕 X_6 がCHであり、 X_7 がNである、上記〔1〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔8〕GがNである、上記〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔9〕AがCHであり、BがNである、上記〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔10〕EがOである、上記〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔11〕 R_1 が水素、N(R_7)(R_8)、O(R_9)、又は場合によってはアシルによって置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルから選択される、上記〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔12〕LがN(R_6)であり、且つ、 R_2 及び R_6 がそれらに結合している窒素原子と一緒にあって場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい3～10員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記3～10員のヘテロシクリル環が場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい、上記〔1〕～〔11〕のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔13〕 R_2 及び R_6 がそれらに結合している窒素原子と一緒にあって場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環が場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R_{10})(R_{11})からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい、上記〔12〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔14〕 R_2 及び R_6 がそれらに結合している窒素原子と一緒にあって：

10

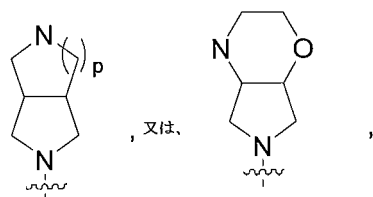
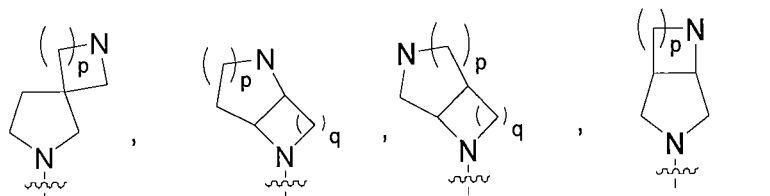
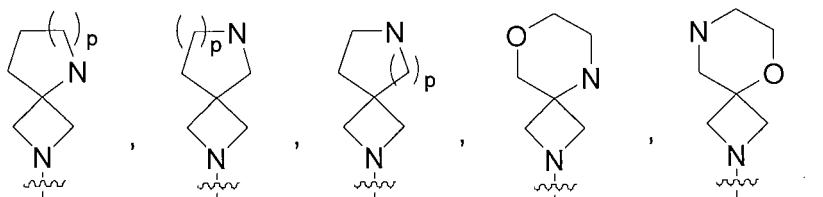
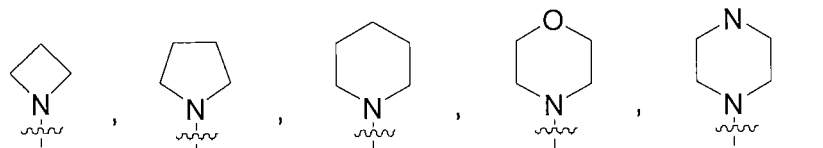
20

30

40

50

【化 1 9 6】



10

20

を形成し、これらのうちのいずれもそれぞれ場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、並びに $N(R_{10})(R_{11})$ からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、 p が1、2、又は3であり、且つ、 q が1、2、又は3である、上記【12】又は【13】に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

30

【15】 L がOであり、且つ、 R_2 が飽和又は部分不飽和シクロアルキル及び飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルから選択され、前記シクロアルキル及びヘテロシクリルが場合によってはハロゲン、アルキル、及び $N(R_{10})(R_{11})$ からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい、上記【1】～【11】のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【16】 R_2 が $C_{4\sim6}$ 飽和シクロアルキル又は5～6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記 $C_{4\sim6}$ 飽和シクロアルキル及び5～6員の飽和ヘテロシクリルが場合によってはハロゲン、アルキル、及び $N(R_{10})(R_{11})$ からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい、上記【15】に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

40

【17】 R_3 がハロゲン又はアルキルから選択される、上記【1】～【16】のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【18】 R_4 が水素である、上記【1】～【17】のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

【19】 G がNであり、

A がCHであり、

B がNであり、

X_1 がCHであり、

X_6 がNであり、

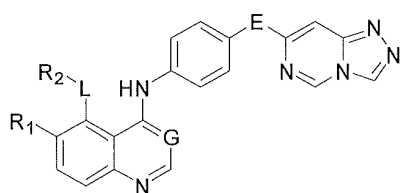
50

X₇がCHであり、
EがOであり、
LがO又はN(R₆)から選択され、
R₁がO(R₉)、N(R₇)(R₈)、又は場合によってはアシルによって置換されていてもよい部分不飽和ヘテロシクリルであり、
R₂がC₄~6飽和シクロアルキル又は5~6員の飽和ヘテロシクリルから選択され、前記C₄~6飽和シクロアルキル及び5~6員の飽和ヘテロシクリルが場合によってはハロゲン、アルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、又は
R₂及びR₆がそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4~9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4~9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、
R₃がハロゲン又はアルキルから選択され、
R₄及びR₅が水素であり、
R₇及びR₈が水素、アシル、又は飽和若しくは部分不飽和ヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択され、前記アシル及びヘテロシクリルは場合によってはアルキル、アルキルアミノ、並びに飽和及び部分不飽和ヘテロシクリルから選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、
R₉がアルキル、アシル、C₃~7飽和又は部分不飽和シクロアルキル、及び4~6員の飽和又は部分不飽和ヘテロシクリルからなる群より選択され、前記アルキル、アシル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは場合によってはハロゲン、アルキル、アシル、及びアルコキシルから独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよく、
R₁₀及びR₁₁がアルキルであり、且つ
nが1である、

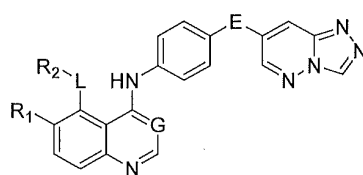
上記「1」又は「2」に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

「20」前記化合物が下記：

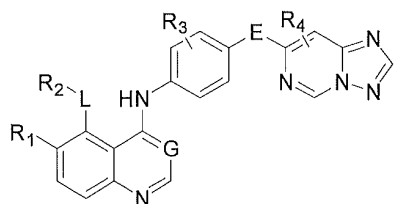
【化197】



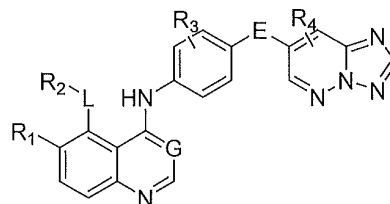
(IVa)、



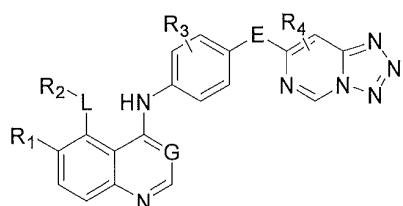
(IVd)、



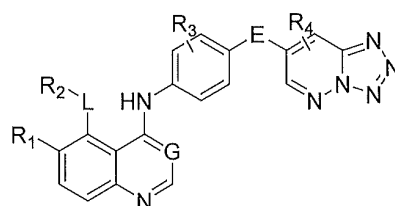
(IVb)、



(IVe)、



(IVc)、



(IVf)

及び

からなる群より選択される式を有する、上記「1」又は「2」に記載の化合物又は薬学的

に許容可能なその塩。

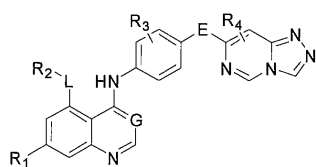
〔21〕 LがN(R₆)であり、

R₁がハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、飽和又は部分不飽和シクロアルキル、飽和又は部分不飽和ヘテロシクリル、アリアル、N(R₇)(R₈)、及びO(R₉)からなる群より選択され、且つ

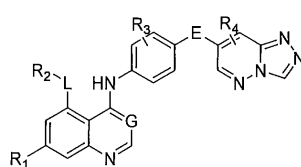
R₂及びR₆がそれらに結合している窒素原子と一緒に場合によってはN、O、及びSから選択される1個以上の追加のヘテロ原子を含有していてもよい4～9員の飽和ヘテロシクリル環を形成し、前記4～9員の飽和ヘテロシクリル環は場合によってはハロゲン、アルキル、ハロアルキル、飽和及び部分不飽和シクロアルキル、及びN(R₁₀)(R₁₁)からなる群より独立して選択される1つ以上の基によって置換されていてもよい、上記〔20〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔22〕 前記化合物が下記：

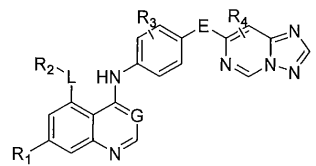
【化198】



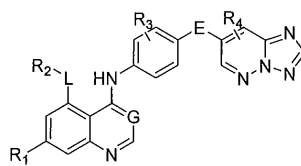
(V a)、



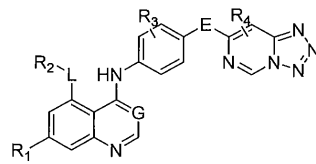
(V d)、



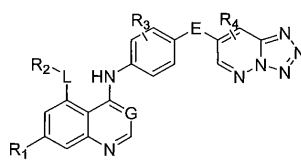
(V b)、



(V e)、



(V c)、



(V f)

及び

からなる群より選択される式を有する、上記〔1〕又は〔2〕に記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

〔23〕 前記化合物が

N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R)-N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-モルホリノキナゾリン-4-アミン、

N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1-メチルピロリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン、

N-(4-(〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-c〕ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン、

10

20

30

40

50

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) シクロブトキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 - (ジメチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - メトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - エトキシキナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 6 - (2 - フルオロエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ((1 S, 5 S) - 2 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((1 R, 5 R) - 2 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

シス - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

トランス - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン、

(R) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

(S) - N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) キナゾリン - 5 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((1 S, 5 S) - 2 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((1 R, 5 R) - 2 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 - ((R) - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- (((S) -3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4-アミン、

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((1S,5S)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン、

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((1R,5R)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン、

N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-イソプロポキシ-5-((1S, 5S)-2-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3, 2, 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル) - 6 - イソプロポキシ - 5 - ((1 R, 5 R) - 2 - メチル - 2, 6 - ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル) キナゾリン - 4 - アミン、

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-シクロプロポキシ-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン、

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-イソプロポキシキナゾリン-4-アミン、

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-クロロフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N-(4-(1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3,3-ジフルオロ-1-(メチル-d3)ピペリジン-4-イル)オキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、

(S)-N-(4-([1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-6-(メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、

N - (4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 7 - イルオキシ) -

10

20

30

40

50

3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(8-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(5-メチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6(2H)-イル)キナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(7-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(1S,5S)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(1R,5R)-2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(8-フルオロ-5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-6-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-6-メトキシ-5-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、
 (S)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 (R)-N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-5-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン、
 N-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-7-メトキシ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン、
 N4-(4-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)-N6-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-5-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4,6

10

20

30

40

50

ージアミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5]
] ノナン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6- (メトキシ-d 3) -5- ((1 S, 5 S) -2-メチル-
2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6- (メトキシ-d 3) -5- ((1 R, 5 R) -2-メチル-
2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ
[3. 4] オクタン-2-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ
[3. 4] オクタン-2-イル) -6- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジアザスピロ
[3. 4] オクタン-2-イル) -6- (メトキシ-d 3) キナゾリン-4-アミン、

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオ
キシ) -3-メチルフェニル) -5- (7, 7-ジフルオロ-5-メチル-2, 5-ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -6- ((テトラヒドロフラン-3-イル) オ
キシ) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ [3.
2. 0] ヘプタン-2-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (5-メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4-
c] ピロール-2 (1 H) -イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (4-メチルオクタヒドロ-1 H-ピロロ [3,
2- b] ピリジン-1-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 7-ジアザビシクロ [4.
2. 0] オクタン-7-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3.
2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (2-シクロプロピル-2, 6-ジアザビシクロ [3. 2.
0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシ
クロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1 S, 5 S) -2- (メチル-d 3) -
2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5- c] ピリミジン-7-イルオキシ) -
3-メチルフェニル) -5- ((1 S, 5 S) -2- (2-フルオロエチル) -2, 6-
ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) -6-メトキシキナゾリン-4-ア

10

20

30

40

50

ミン、

N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -6-メトキシ-5- ((1S, 5S) -2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル) キナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(S) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1- (メチル-d3) ピペリジン-4-イル) オキシ) -6- (メトキシ-d3) キナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

(R) -N- (4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) -5- ((1-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イル) オキシ) -6-メトキシキナゾリン-4-アミン、

1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン、

(R) -1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- ((3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) キナゾリン-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1- (5- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1- (4- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1- (5- (4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イルオキシ) -3-メチルフェニル) アミノ) -5- (3- (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル) キナゾリン-7-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) プロプ-2-エン-1-オン、

1- (4- ((4- ((4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7

10

20

30

40

50

－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－(3－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル)キナゾリン－6－イル)オキシ)ピペリジン－1－イル)プロプ－2－エン－1－オン、

(R)－4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－6－メトキシキノリン－3－カルボニトリル、

(R)－4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－7－メトキシキノリン－3－カルボニトリル、

4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((R)－3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)キナゾリン－6－イル 2, 4－ジメチルピペラジン－1－カルボキシラート、

(R, E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－3－シアノ－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)キノリン－6－イル)－4－(ジメチルアミノ)ブタ－2－エンアミド、

(R, E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－3－シアノ－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－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、

(R, E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－7－エトキシキナゾリン－6－イル)－4－(ジメチルアミノ)ブタ－2－エンアミド、

(R, E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)キナゾリン－6－イル)－4－(ジメチルアミノ)ブタ－2－エンアミド、

(E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－3－シアノ－5－((R)－3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)キノリン－6－イル)－3－((R)－1－メチルピロリジン－2－イル)アクリルアミド、

(E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－3－シアノ－5－((R)－3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－7－エトキシキノリン－6－イル)－3－((R)－1－メチルピロリジン－2－イル)アクリルアミド、

(E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((R)－3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)キナゾリン－6－イル)－3－((R)－1－メチルピロリジン－2－イル)アクリルアミド、

(E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－((R)－3, 3－ジフルオロ－1－メチルピペリジン－4－イル)オキシ)－7－エトキシキナゾリン－6－イル)－3－((R)－1－メチルピロリジン－2－イル)アクリルアミド、

(E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン－7－イルオキシ)－3－メチルフェニル)アミノ)－5－(3－(ジメチルアミノ)アゼチジン－1－イル)キナゾリン－6－イル)－4－(ジメチルアミノ)ブタ－2－エンアミド、

(R, E)－N－(4－((4－([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－c] ピリミジン

10

20

30

40

50

－ 7－イルオキシ）－ 3－メチルフェニル）アミノ）－ 5－（ 3－（ジメチルアミノ）アゼチジン－ 1－イル）キナゾリン－ 6－イル）－ 3－（ 1－メチルピロリジン－ 2－イル）アクリルアミド、及び

（ R ）－ N－（ 4－（ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5－ c] ピリミジン－ 7－イルオキシ）－ 3－メチルフェニル）－ 5－（（ 3, 3－ジフルオロ－ 1－メチルピペリジン－ 4－イル）オキシ）－ 6, 7－ジメトキシキナゾリン－ 4－アミン

からなる群より選択される、上記 [1] ～ [2 2] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

[2 4] 上記 [1] ～ [2 3] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩及び少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

[2 5] 血液脳関門（ B B B ）移行を促進するための薬剤を含まない、上記 [2 4] に記載の医薬組成物。

[2 6] 必要な対象において H E R 2 関連性疾患又は症状を治療する方法であって、上記 [1] ～ [2 3] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の治療有効量を前記対象に投与することを含んでなる、前記方法。

[2 7] 前記 H E R 2 関連性疾患又は症状が乳癌、胃癌、 m C R C、 N S C L C、又はそれらの転移などの癌である、上記 [2 6] に記載の方法。

[2 8] 前記転移が脳内の転移である、上記 [2 7] に記載の方法。

[2 9] 前記化合物又は薬学的に許容可能なその塩が、血液脳関門（ B B B ）移行を促進するための薬剤が存在しない状態で血液脳関門（ B B B ）移行可能である、上記 [2 8] に記載の方法。

[3 0] H E R 2 関連性疾患又は症状の治療に使用するための、上記 [1] ～ [2 3] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

[3 1] H E R 2 関連性疾患又は症状の治療用医薬品の製造における上記 [1] ～ [2 3] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩の使用。

[3 2] H E R 2 関連性疾患又は症状の治療に使用するための上記 [1] ～ [2 3] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能なその塩であって、前記化合物がカペシタビンなどの 1 種類以上の化学療法剤、 T－ D M 1、放射線療法、及び抗 H E R 2 抗体と同時に、別々に、又は連続して投与される、前記化合物又は薬学的に許容可能なその塩。

[0 6 7 7]

本明細書及び以下の特許請求の範囲において使用される場合、「含んでなる（ c o m p r i s e ）」、「含んでなる（ c o m p r i s i n g ）」、「含む（ i n c l u d e ）」、「含む（ i n c l u d i n g ）」、及び「含む（ i n c l u d e s ）」という言葉には言及された特徴、整数、構成要素、又は工程の存在を明示することが意図されているが、それらの言葉は 1 つ以上の他の特徴、整数、構成要素、工程、又はそれらの群の存在又は追加を除外するものではない。

10

20

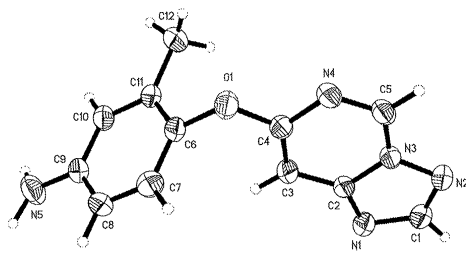
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
			C 0 7 D	519/00	3 0 1
			C 0 7 D	519/00	3 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

前置審査

ユー、1、シー1-302

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献

特表2009-515988(JP, A)

特表2005-515176(JP, A)

国際公開第2017/148391(WO, A1)

国際公開第2008/072634(WO, A1)

国際公開第2018/055023(WO, A1)

国際公開第2019/042409(WO, A1)

国際公開第2019/120213(WO, A1)

国際公開第2019/214651(WO, A1)

国際公開第2019/214634(WO, A1)

C.G.WERMUTH編,『最新創薬化学 上巻』,株式会社テクノミック,1998年08月15日,235-271頁,13章 等価置換に基づく分子の変換

野崎正勝 等,創薬化学,第1版,株式会社化学同人,1995年,p.98-99

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)