

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号  
特許第6496301号  
(P6496301)

(45) 発行日 平成31年4月3日(2019.4.3)

(24) 登録日 平成31年3月15日(2019.3.15)

(51) Int.Cl.

F I

CO7D 239/94 (2006.01)

CO7D 403/04 (2006.01)

CO7D 401/04 (2006.01)

CO7D 471/04 (2006.01)

CO7D 401/12 (2006.01)

CO7D 239/94 C S P

CO7D 403/04

CO7D 401/04

CO7D 471/04 1 O 4 Z

CO7D 471/04 1 1 7 Z

請求項の数 33 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-507671 (P2016-507671)	(73) 特許権者	515282049
(86) (22) 出願日	平成26年4月11日 (2014.4.11)		アサナ・バイオサイエンシズ, リミテッド
(65) 公表番号	特表2016-519685 (P2016-519685A)		・ライアビリティ・カンパニー
(43) 公表日	平成28年7月7日 (2016.7.7)		アメリカ合衆国ニュージャージー州088
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/033727		07-2863, ブリッジウォーター, ク
(87) 国際公開番号	W02014/169167		ロッシング・ブルヴァード 400, サ
(87) 国際公開日	平成26年10月16日 (2014.10.16)		ード・フロア
審査請求日	平成29年4月10日 (2017.4.10)	(74) 代理人	100099623
(31) 優先権主張番号	61/811, 408		弁理士 奥山 尚一
(32) 優先日	平成25年4月12日 (2013.4.12)	(74) 代理人	100096769
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文

最終頁に続く

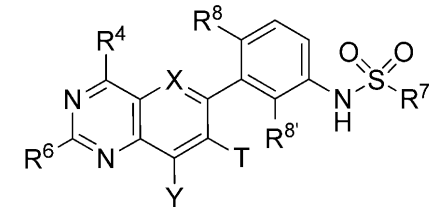
(54) 【発明の名称】 RAS/RAF/MEK/ERK経路およびPI3K/AKT/PTEN/MTOR経路の二重阻害剤としてのキナゾリンおよびアザキナゾリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(Ⅰ)：

【化1】



(式中、

Xは、CHまたはNであり、  
Yは、H、場合により置換したC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1</sup>またはNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>であり、  
Tは、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシであり、  
R<sup>1</sup>は、場合により置換したC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)OH、場合により置換した(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)OC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換したC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)NH<sub>2</sub>、場合により置換した(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)CO<sub>2</sub>H、または場合により置換した(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)CONH<sub>2</sub>であり、

$R^2$  および  $R^3$  は連結して、場合により置換したヘテロ環を形成し、

$R^4$  は、場合により置換したモルホリンであり、

$R^6$  は、場合により置換したアリールまたは場合により置換したヘテロアリールであり、

$R^7$  は、アリール、非置換の  $C_2 \sim C_6$  アルキル、置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはヘテロアリールであり、

$R^8$  は、H またはハロゲンであり、

$R^{8'}$  は、ハロゲンである。) )

で表される化合物。

【請求項 2】

10

$R^4$  が、モルホリンである、請求項 1 に記載の化合物。

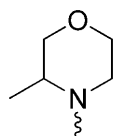
【請求項 3】

$R^4$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換したモルホリンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^4$  が、

【化 2】



20

である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^7$  が、場合により置換したアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

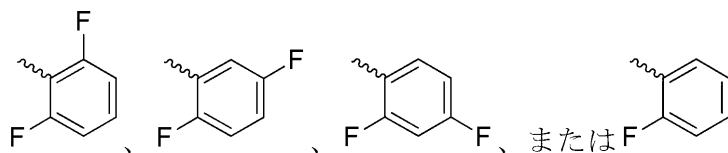
$R^7$  が、1 つまたは複数のハロゲンで置換したフェニルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

30

$R^7$  が、

【化 3】



である、請求項 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

$R^7$  が、場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

$R^7$  が、1 種または複数の F で場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^7$  が、i - プロピル、i - ブチル、n - プロピル、エチル、n - ブチル、 $CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、または  $CH_2CH_2CF_3$  である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^7$  が、場合により置換したヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

50

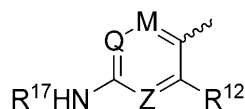
## 【請求項 1 2】

R<sup>7</sup> が、チオフェンである、請求項 1 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

R<sup>6</sup> が、

## 【化 4】



10

(式中、

Mは、NまたはC R<sup>10</sup>であり、

Qは、NまたはC R<sup>13</sup>であり、

Zは、NまたはC R<sup>14</sup>であり、

R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、CNまたはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>12</sup>～R<sup>14</sup>は、独立して、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、またはCF<sub>3</sub>であり、

R<sup>17</sup>は、C(O)NHR<sup>9</sup>、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-NH<sub>2</sub>もしくは(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-OH、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、CO(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)またはSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)であるか、または

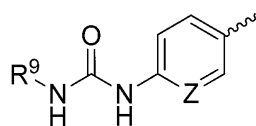
R<sup>13</sup>とR<sup>17</sup>もしくはR<sup>14</sup>とR<sup>17</sup>は連結して、場合により不飽和の環を形成し、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリアルである。)である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

R<sup>6</sup> が、

## 【化 5】



30

(式中、

Zは、CHまたはNであり、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリアルである)である、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

R<sup>9</sup> が、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、またはピリジン-4-イルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

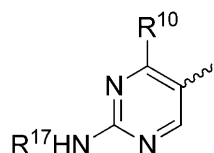
R<sup>6</sup> が、場合により置換したピリミジン、場合により置換したピリジン、場合により置換したピロール[2,3-b]ピリジン、場合により置換したインダゾール、または場合により置換したベンゾイミダゾールである、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

R<sup>6</sup> が、

40

## 【化 6】



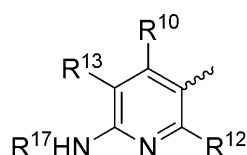
( 式中、

 $R^{10}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $CF_3$  であり、 $R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  または ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - OH である。) である、請求項 13 に記載の化合物。 10

## 【請求項 18】

 $R^6$  が、

## 【化 7】



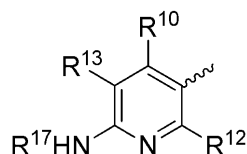
( 式中、

 $R^{10}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、CN または  $CF_3$  であり、 $R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  もしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - OH であるか、または $R^{13}$  と  $R^{17}$  は連結して、場合により不飽和の 5 員環を形成する。) である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

 $R^6$  が、

## 【化 8】



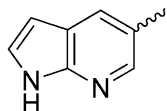
( 式中、

 $R^{10}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロゲン、CN または  $CF_3$  であり、 $R^{12}$  は、H またはハロゲンであり、 $R^{13}$  は、H、ハロゲンまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 40 $R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  もしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - OH であるか、または $R^{13}$  と  $R^{17}$  は連結して、場合により不飽和の 5 員環を形成する。) である、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

 $R^6$  が、

## 【化 9】

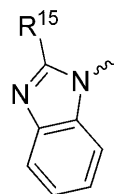


である、請求項 19 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R^6$  が、

## 【化 10】

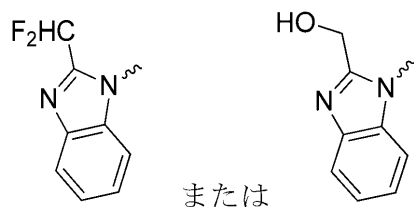


(式中、 $R^{15}$  は、 $C_1 \sim C_6$  フルオロアルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルである。)である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R^6$  が、

## 【化 11】

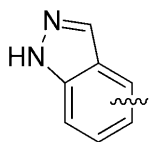


である、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R^6$  が、

## 【化 12】

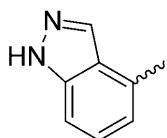


であり、任意選択の炭素原子に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$R^6$  が、

## 【化 13】



である、請求項 23 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

前記化合物が、以下の化合物：

10

20

30

40

50

2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - アミノエチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

10

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4, 8 - ジモルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

20

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

30

2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ウレイド ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

50

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) エタンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

10

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

20

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ;

30

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 4 - ( 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) ウレイド ) フェニル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 -

50

フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ  
キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホ  
ンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ  
キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - ( 3 - メチルウ  
レイド ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロ  
パン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロ  
パン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 -  
メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオ  
ロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 -  
メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオ  
ロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 -  
( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フル  
オロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル  
モルホリノ ) - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6  
- イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 -  
( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フル  
オロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6  
- イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリ  
ノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンア  
ミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4  
- モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホン  
アミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 6  
- ( プロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン  
- 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - ( メチルアミノ  
) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン -  
1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ  
) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン  
- 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - モルホリノ  
キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホ  
ンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロペンチルオキシ )  
- 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロ  
パン - 1 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50



N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 8 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

2 - ( ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - イル ) オキシ ) 酢酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;

2 - ( ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - イル ) オキシ ) アセトアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジモルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノ - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロ

10

20

30

40

50

パン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノ - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

10

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

20

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

30

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 ,

50

2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼン スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼン スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼン スルホンアミド;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼン スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

10

20

30

40

50

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ)ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ)ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( ( 3 - ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 3 - ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 2 - ( プロピルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 6 - ( プロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル)ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - エチル - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホ

10

20

30

40

50

ンアミド；

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( エチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - ( エチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 5 - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド；

N - ( 4 - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) フェニル ) アセトアミド；

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド；

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド；

( R ) - 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 -

10

20

30

40

50

( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フル  
オロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 8 - エトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イ  
ル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル )  
- 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニ  
ル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン  
- 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3  
- メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフ  
ェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - ( 2 - フルオロ  
エトキシ ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェ  
ニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2  
- フルオロエトキシ ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 -  
フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - アミノピラジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3  
- メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオ  
ロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

および

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - シアノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メト  
キシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル )  
- 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 2 6】

前記化合物が、酸または塩基の塩である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合  
物。

#### 【請求項 2 7】

前記酸の塩が、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、  
マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭水素酸、リン酸、硝  
酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエン  
スルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびカンファースルホン酸の各塩からなる群から選  
択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

#### 【請求項 2 8】

前記塩基の塩が、ナトリウム、リチウム、カリウム、モノメチルアンモニウム、ジメチ  
ルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モノエチルアンモニウム、ジエチルアンモニ  
ウム、トリエチルアンモニウム、モノプロピルアンモニウム、ジプロピルアンモニウム、ト  
リプロピルアンモニウム、エチルジメチルアンモニウム、ベンジルジメチルアンモニウム  
、シクロヘキシルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ピペ  
リジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム、ピペラジニウム、1 - メチルピペリジニ  
ウム、4 - エチルモルホリニウム、1 - イソプロピルピロリジニウム、1 , 4 - ジメチル  
ピペラジニウム、1 - n - ブチルピペリジニウム、2 - メチルピペリジニウム、1 - エチ  
ル - 2 - メチルピペリジニウム、モノ - 、ジ - およびトリエタノールアンモニウム、エチ  
ルジエタノールアンモニウム、n - ブチルモノエタノールアンモニウム、トリス ( ヒドロ  
キシメチル ) メチルアンモニウム、およびフェニルモノエタノールアンモニウムの各塩か  
らなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の化合物。

#### 【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む組  
成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 30】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物を含むキット。

## 【請求項 31】

化学療法剤をさらに含む、請求項 30 に記載のキット。

## 【請求項 32】

請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含有するがん治療用組成物。

## 【請求項 33】

前記がんが、前立腺、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、陰、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎のがん、または白血病もしくはリンパ腫である、請求項 32 に記載のがん治療用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2013年4月12日に出願した、表題「キナゾリンおよびアザキナゾリン (QUINAZOLINES AND AZAQUINAZOLINES)」の米国仮出願第 61 / 811, 408 号明細書に関連し、この優先権を主張する。

## 【背景技術】

## 【0002】

がんの分子機構の理解についての近年の進歩は、重要なシグナル伝達経路を標的とする制癌性の治療剤の発見および開発をもたらした。これらの薬剤は通常、従来の細胞毒性剤と比較して、より少ない毒性で患者により大きな治療的な有用性を提供する。しかしながら、患者の多くは、標的とする治療剤に対する獲得耐性によって、がんが再発するという避けられない現実に直面することとなる。このような獲得耐性に対して、先手を打つ、または対処する重大な医学的な必要性が未だに満たされずに存在している。

## 【0003】

2つの経路、RAS / RAF / MEK / ERK および PI3K / AKT / PTEN / mTOR は、腫瘍の開始および進行にて重要な役割を果たしている。最近になって、これら2つの経路を標的とする新規薬剤を発見および開発するための活動が活発になされてきた。RAS / RAF / MEK / ERK 経路は、細胞増殖および血管形成の増加をもたらす RAS、RAF または MEK 遺伝子の遺伝子突然変異を介して調節不全となることが知られている。これらの突然変異は、広範囲の亜種腫瘍にて見出されている。これらのターゲットのいずれかを阻害することは、前臨床モデルまたはヒトのいずれかにおける腫瘍の増殖を効果的に阻害することが判明した。最近になって、これらのターゲット、RAF キナーゼのうちの1種を選択的に阻害するいくつかの化合物が発見されている。RAF キナーゼの阻害剤として、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、XL - 281、LGX - 818、CEP - 32496 および ARQ - 736 が挙げられる。ベムラフェニブは現在、転移性黒色腫の患者を処置するための FDA 承認薬物である。MEK - 162、セルメチニブ、レファメチニブ、E - 6201、ピマセルチブ、WX - 554 および GDC - 0973 を含む他の化合物は臨床開発の様々な段階にある。RAS タンパク質を標的とするいくつかの化合物が特定されてきたにもかかわらず、これまで FDA に承認されたものはない。

## 【0004】

RAS 経路と同様に、PI3K / AKT / mTOR 経路もまた、腫瘍にて、より具体的には腫瘍の細胞生存および増殖の促進にて重要な役割を果たすものである。この経路は、PI3K、AKT および PTEN 遺伝子における遺伝子変化を介して調節不全となる。この経路内のいくつかのタンパク質は、開発努力の対象となり、PI3K、AKT および mTOR タンパク質に対する多くの阻害剤の特定へと繋がり、これらの阻害剤のいくつか (例えば、テムシロリムスおよびエベロリムスなど) は、様々な適応症に対して FDA より承認されている。PI3K 阻害剤である GDC - 0941、PX - 866、XL - 14

10

20

30

40

50

7、BKM-120、およびBAY80-6946、mTOR阻害剤であるデフォロリムス、OSI-027およびAZD8055、PI3K/mTOR二重阻害剤であるBEZ-235、XL-765、GDC-0980、GSK-2126458、PKI-587、およびPF-04691502およびAKT阻害剤であるMK-206、GDC-0068、GSK2636771、アフレセルチブ、リゴサチブおよびCLR-1401を含む、PI3K経路の他の阻害剤は臨床開発の様々な段階にある。

#### 【0005】

ヒトにおけるいくつかの最初の結果は前途有望ではあったが、上述された化合物のうちのいくつかは、標的とするがん細胞の代替的な経路の活性化により付与された獲得耐性により、持続性のある応答を提供できない。例えば、テムシロリムス等の薬剤によるPI3K経路の阻害は、それに続いてRAS経路の活性化をもたらし、その結果、この薬剤に应答しない腫瘍が生じる。逆に、RAS経路の阻害はPI3K経路の活性化をもたらず。前臨床データは、両方の経路を同時に組み合わせ阻害することにより、腫瘍の増殖抑制により大きなおよびより持続性のある効力が得られることを実証した。これらの知見は、単一の経路阻害剤に対する臨床的獲得耐性を克服するための組合せ治療に対する必要性を明確に示している。それぞれがこれら2つの経路のうちの1つを阻害する2種の薬剤の異なる組合せを用いたいくつかの試験がすでに開始されている。最も進行した組合せの試験は、AZD6244(MEK阻害剤)およびMK2206(AKT阻害剤)により、第II相にある。しかしながら、このように2種の異なる薬剤を組み合わせることによって、さらなる毒性やより高い費用という重大な欠点が生じる可能性がある。

#### 【0006】

このように、両方の経路に対する二重阻害活性を有する化合物を特定する医学的な必要性が、未だ満たされずに存在している。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0007】

【図1】本明細書に記載された化合物による、マウス異種移植片のRKO腫瘍細胞の溶解物(mouse xenograft RKO tumor cell lysates)中のpERK、pS6RP、pAKT-S473およびpAKT-T308の阻害を示すウエスタンブロットである。

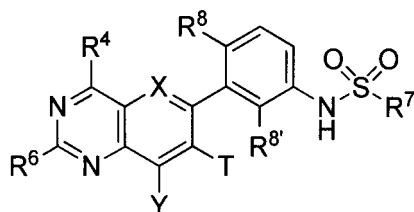
#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本発明は、式(I)の化合物(式中、X、Y、T、R<sup>4</sup>、およびR<sup>6</sup>~R<sup>8</sup>は本明細書で定義する。)、式(I)の化合物を含有する組成物、および式(I)の化合物を含有するキットを提供する。

#### 【0009】

#### 【化1】



#### 【0010】

また、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTORを共調節する(co-regulating)ための方法であって、化合物の治療有効量を患者に投与することを含む方法も提供される。一実施の形態では、共調節は、RAS/RAF/MEK/ERK経路を阻害することを含む。別の実施の形態では、共調節は、PI3K/AKT/PTEN/mTOR経路を阻害することを含む。さらなる実施の形態では、共調節は、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路を阻害することを含む。



## 【 0 0 1 1 】

さらに、RAS / RAF / MEK / ERKおよびPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路を阻害することにより、処置可能な症状を処置するための方法が提供される。この方法は、式( I )の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む。

## 【 0 0 1 2 】

さらに、RAS / RAF / MEK / ERKおよびPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路の調節不全から結果として生じる異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置するための方法が提供される。本方法は、式( I )の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む。一実施の形態では疾患はがんである。

## 【 0 0 1 3 】

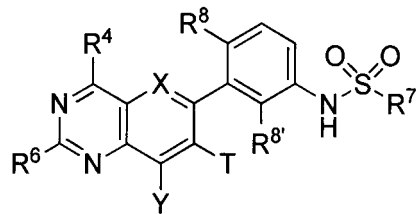
以下に本発明の実施の形態を説明する。本発明に係る他の態様および利点は以下の説明から容易に明らかとなろう。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 4 】

本発明は、RAS / RAF / MEK / ERKとPI3K / AKT / PTEN / mTORとの両方の経路を阻害する化合物を提供する。一実施の形態では、化合物はB - RAFおよびmTORを標的とする。別の実施の形態では、化合物はB - RAFおよびPI3Kを標的とする。さらなる実施の形態では、化合物はB - RAF、mTORおよびPI3Kを標的とする。本明細書にて、このような有用な化合物は、下記式( I )：

## 【 化 2 】



により包含される。

## 【 0 0 1 5 】

このような構造にて、XはCHまたはNであり、YはH、場合により置換したC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1</sup>またはNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>であり、TはHまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシである。

## 【 0 0 1 6 】

R<sup>1</sup>は、場合により置換したC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)OH、場合により置換した(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)OC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換したC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)NH<sub>2</sub>、場合により置換した(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)CO<sub>2</sub>H、または場合により置換した(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)CONH<sub>2</sub>である。

## 【 0 0 1 7 】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は連結して、場合により置換したヘテロ環を形成する。

## 【 0 0 1 8 】

R<sup>4</sup>は場合により置換したモルホリンである。一実施の形態では、R<sup>4</sup>はモルホリンである。別の実施の形態では、R<sup>4</sup>は置換モルホリンである。さらなる実施の形態では、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルで置換したモルホリンである。さらに別の実施の形態では、R<sup>4</sup>は、

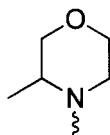
10

20

30

40

## 【化 3】



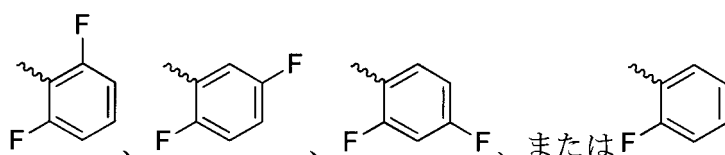
である。

## 【0019】

$R^7$  は、場合により置換したアリール、場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または場合により置換したヘテロアリールであり、 $R^8$  は H またはハロゲンであり、 $R^{8'}$  はハロゲンである。一実施の形態では、 $R^7$  は場合により置換したアリールである。別の実施の形態では、 $R^7$  は 1 つまたは複数のハロゲンで置換したフェニルである。さらなる実施の形態では、 $R^7$  は、

10

## 【化 4】



である。

20

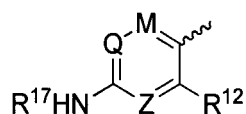
さらなる別の実施の形態では、 $R^7$  は場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。またさらなる実施の形態では、 $R^7$  は 1 個または複数の F で場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。別の実施の形態では、 $R^7$  は *i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-プロピル、エチル、*n*-ブチル、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、または  $CH_2CH_2CF_3$  である。またさらなる実施の形態では、 $R^7$  は場合により置換したヘテロアリールである。別の実施の形態では、 $R^7$  はチオフエンである。

## 【0020】

前記式 (I) にて  $R^6$  は、場合により置換したアリールまたは場合により置換したヘテロアリールである。一実施の形態では、 $R^6$  は、

## 【化 5】

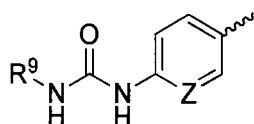
30



(式中、M は N または  $CR^{10}$  であり、Q は N または  $CR^{13}$  であり、Z は N または  $CR^{14}$  であり、 $R^{10}$  は H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロゲン、CN または  $CF_3$  であり、 $R^{12} \sim R^{14}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $CF_3$  であり、 $R^{17}$  は、 $NHC(O)NHN R^9$ 、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$ 、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - OH、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) - O - ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、CO ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) もしくは  $SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であるか、または  $R^{13}$  および  $R^{17}$  もしくは  $R^{14}$  および  $R^{17}$  が連結して、場合により不飽和の環を形成し、 $R^9$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールである。) である。別の実施の形態では、 $R^6$  は、

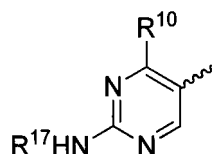
40

## 【化 6】



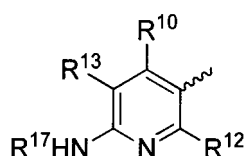
50

(式中、ZはCHまたはNであり、 $R^9$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールである。)である。 $R^9$ は、中でも $CH_3$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、またはピリジン-4-イルであってよい。さらなる実施の形態では、 $R^6$ は、場合により置換したピリミジン、場合により置換したピリジン、場合により置換したピロール[2,3-b]ピリジン、場合により置換したインダゾールまたは場合により置換したベンゾイミダゾールである。さらなる別の実施の形態では、 $R^6$ は、  
【化7】



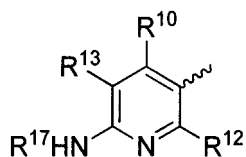
10

(式中、 $R^{10}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはトリフルオロメチルであり、 $R^{17}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-NH<sub>2</sub>または( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-OHである。)である。またさらなる実施の形態では、 $R^6$ は、  
【化8】



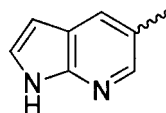
20

(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、CNまたは $CF_3$ であり、 $R^{17}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-NH<sub>2</sub>もしくは( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-OHであるか、または $R^{13}$ および $R^{17}$ は連結して、場合により不飽和の環を形成する。)である。別の実施の形態では、 $R^6$ は、  
【化9】



30

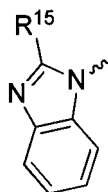
(式中、 $R^{10}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、CNまたは $CF_3$ であり、 $R^{12}$ は、Hまたはハロゲンであり、 $R^{13}$ は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $R^{17}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-NH<sub>2</sub>もしくは( $C_1 \sim C_6$ アルキル)-OHであるか、または $R^{13}$ および $R^{17}$ は連結して、場合により不飽和の5員環を形成する。)である。またさらなる実施の形態では、 $R^6$ は、  
【化10】



40

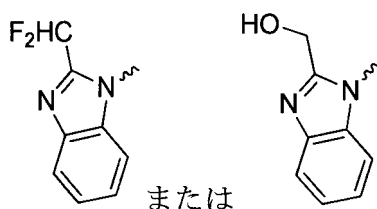
である。またさらなる実施の形態では、 $R^6$ は、

## 【化 1 1】



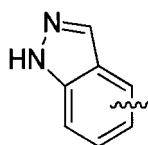
(式中、 $R^{15}$  は  $C_1 \sim C_6$  フルオロアルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルである。)。別の実施の形態では、 $R^6$  は、

## 【化 1 2】



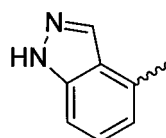
である。またさらなる実施の形態では、 $R^6$  は、

## 【化 1 3】



であり、任意選択的に炭素原子を介して結合している。さらに別の実施の形態では、 $R^6$  は、

## 【化 1 4】



である。

## 【0021】

主な「薬学的に許容される塩(pharmaceutically acceptable salts)」として、これらに限定されないが、水溶性および水不溶性の塩が挙げられる。一実施の形態では、薬学的に許容される塩は、塩基の塩である。塩は、例えば、ナトリウム、リチウム、またはカリウムなどのアルカリ金属塩の塩基、および有機塩基、例えば、アンモニウム、モノ -、ジ -、およびトリメチルアンモニウム、モノ -、ジ - およびトリエチルアンモニウム、モノ -、ジ - およびトリプロピル - アンモニウム、エチル - ジメチルアンモニウム、ベンジルジメチルアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ベンジル - アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ピペリジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム、ピペラジニウム、1 - メチルピペリジニウム、4 - エチルモルホリニウム、1 - イソ - プロピル - ピロリジニウム、1, 4 - ジメチルピペラジニウム、1 - n - ブチルピペリジニウム、2 - メチル - ピペリジニウム、1 - エチル - 2 - メチルピペリジニウム、モノ -、ジ - およびトリエタノールアンモニウム、エチルジエタノールアンモニウム、n - ブチルモノエタノールアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)メチル - アンモニウム、フェニルモノ - エタノール - アンモニウムなどから選択される塩基の塩であってよい。

## 【0022】

別の実施の形態では、塩は酸の塩である。塩は、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、

クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびカンファースルホン酸の中から選択される酸の塩であってよい。場合により、本発明に係る組成物は、本発明に係る化合物の薬学的に許容される塩と遊離塩基の形態との両方を含有してもよい。

#### 【0023】

さらなる実施の形態では、本発明に係る化合物は溶媒和物であってよい。本明細書にて、溶媒和物は、化合物の生理学的活性または毒性を有意に変化させることはなく、よって、本発明に係る非溶媒和物の化合物と薬理学的な同等物として機能できる。本明細書にて「溶媒和物(solvate)」は、本発明に係る化合物の、溶媒分子との組合せ、物理的な結合および/または溶媒和である。この物理的な結合は、水素結合を含む、異なる程度のイオン結合および共有結合を含む。ある特定の場合には、溶媒和物は、例えば、1種または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合などに単離できる。このように「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物との両方を包含するものである。

#### 【0024】

本発明に係るいくつかの化合物は、1種または複数のキラル中心を保有するものである。本発明は、このような化合物のそれぞれ別のエナンチオマーならびにエナンチオマー混合物を含む。本発明に係る化合物中に複数のキラル中心が存在する場合、本発明は、化合物内のキラル中心のそれぞれ可能な組合せ、ならびにこれらのすべての可能なエナンチオマーの混合物を含む。特定の立体的な配置または異性体の形態を具体的に示さない限り、すべてのキラルな、ジアステレオマー、およびラセミ体の構造を意図している。例えば、ラセミ体の分割により、または光学活性のある出発物質からの合成などにより、光学活性形態を調製する方法は当技術分野にて周知である。

#### 【0025】

以下に示す定義は、本明細書に記載する化合物に関連して使用されるものである。一般的に、所定の基の中に存在する炭素原子の数については「 $C_x \sim C_y$ 」(式中、 $x$ および $y$ は、それぞれ下限と上限である。)と明示する。本明細書で定義する炭素数は、炭素骨格および炭素分枝を指すが、アルコキシ置換等の置換基の炭素原子は含まない。別途示されていない限り、本明細書で明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分の左から右へ命名し、その後は、隣接する官能基の結合点に向けて命名することによって決定される。本明細書にて「場合により置換した」とは、場合により置換した基の少なくとも1個の水素原子が置き換えられていることを意味している。

#### 【0026】

「アルキル」とは、直鎖もしくは分枝であってよい炭化水素鎖、または環式アルキル基からなるもしくはこれを含有する炭化水素基を指す。一実施の形態では、アルキルは、1～6個の(端数を含む)炭素原子またはその間の整数もしくは範囲(2、3、4、または5)を含有する。別の実施の形態では、アルキルは1～5個の(端数を含む)炭素原子またはその間の範囲を含有する。さらなる実施の形態では、アルキルは1～4個の(端数を含む)炭素原子を含有する。さらに別の実施の形態では、アルキルは1～3個の(端数を含む)炭素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、アルキルは1または2個の炭素原子を含有する。炭化水素鎖であるアルキル基の例として、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられ、これらの例のすべての異性体が想定される。環式アルキル基からなるまたはこれらを含むアルキル基の例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、3,3-ジメチルシクロブチル、(シクロプロピル)メチル、および(シクロペンチル)メチルが挙げられる。アルキルは、非置換であるか、または制限なしで、ハロゲン、OH、 $NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、CN、C

$C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、アリーール、ヘテロアリーール、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $OC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、場合により置換ヘテロ環、および $NO_2$ を含む1種もしくは複数の基で置換できる。一実施の形態では、置換アルキルは $CH_2OH$ である。

#### 【0027】

「アルコキシ」は、(アルキル)Oを指し、このアルキルは、場合により置換されており、上で定義されている。一実施の形態では、アルコキシは、1～6個の(端数を含む)炭素原子またはその間の整数もしくは範囲(2、3、4、または5)を含有する。別の実施の形態では、アルコキシは、1～5個の(端数を含む)炭素原子またはその間の範囲を含有する。さらなる実施の形態では、アルコキシは、1～4個の(端数を含む)炭素原子を含有する。さらに別の実施の形態では、アルコキシは、1～3個の(端数を含む)炭素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、アルコキシは、1または2個の炭素原子を含有する。アルコキシの例として、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが挙げられる。アルコキシ基のアルキル基は、非置換であるか、または「アルキル」に対して上で定義された通り置換できる。

#### 【0028】

「ヒドロキシアルキル」は(アルキル)OHを指し、このアルキルは場合により置換されており、上で定義されている。ヒドロキシアルキルのOH部分は、任意選択的に炭素原子、例えば、炭化水素アルキル鎖の内部の炭素原子または末端炭素原子のうちの任意選択的に1個に結合していてもよい。一実施の形態では、ヒドロキシアルキルは、1～6個の(端数を含む)炭素原子またはその間の整数もしくは範囲(2、3、4、または5)を含有する。別の実施の形態では、ヒドロキシアルキルは、1～5個の(端数を含む)炭素原子またはその間の範囲を含有する。さらなる実施の形態では、ヒドロキシアルキルは、1～4個の(端数を含む)炭素原子を含有する。さらに別の実施の形態では、ヒドロキシアルキルは、1～3個の(端数を含む)炭素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、ヒドロキシアルキルは、1または2個の炭素原子を含有する。ヒドロキシアルキルの例として、これらに限定するものではないが、 $CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $CH(OH)CH_2CH_3$ 、 $C(OH)(CH_3)_2$ 、(2-ヒドロキシ)-シクロペンチル、(3-ヒドロキシ)-シクロブチル等が挙げられる。

#### 【0029】

「アリーール」は、炭素原子を含有する芳香族炭化水素基を指す。一実施の形態では、アリーールは6～10個の炭素原子を含有し、フェニルであるか、または芳香族もしくは部分的に芳香族の二環式基である。さらなる実施の形態では、アリーールはフェニル基である。別の実施の形態では、アリーールはナフチル(例えば、 $-$ ナフチルまたは $-$ ナフチルなど)、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、またはインダニルである。アリーール基は、非置換であるか、または制限なしで、ハロゲン、OH、 $NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、CN、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、アリーール、ヘテロアリーール、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $OC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、および $NO_2$ を含めた1種もしくは複数の基で置換できる。一実施の形態では、アリーールは、1つもしくは複数のハロゲン、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキルアミノ}$ 、OH置換の $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $NHSO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ で置換した。別の実施の形態では、アリーールは、1つのハロゲン、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキルアミノ}$ 、OH置換の $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SO_2CH_3$

、 $\text{NHCOCH}_3$ 、または $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ で置換した。さらなる実施の形態では、アリアルは、1つのハロゲン、OH、CN、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_3$ 、または $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ で置換した。

【0030】

「ハロゲン」は、F、Cl、BrおよびIを指す。

【0031】

「ヘテロ原子」は、硫黄、窒素、または酸素原子を指す。

【0032】

「ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含有する、単環式の芳香族の5または6員の環を指す。一実施の形態では、ヘテロアリアルは、1～5個の（端数を含む）炭素原子またはその間の整数もしくは範囲（2、3、または4）を含有する。さらなる実施の形態では、ヘテロアリアルは、2～5個の（端数を含む）炭素原子を含有する。別の実施の形態では、ヘテロアリアルは、3～5個の（端数を含む）炭素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、ヘテロアリアルは、4または5個の炭素原子を含有する。「ヘテロアリアル」はまた、ちょうど記載されたようなヘテロアリアル基が少なくとも他の1つの環式部分に縮合している二環式芳香族環系を指す。一実施の形態では、フェニル基は5または6員の単環式のヘテロアリアルに縮合して、二環式ヘテロアリアルを形成する。別の実施の形態では、環式アルキルは単環式ヘテロアリアルに縮合して、二環式ヘテロアリアルを形成する。またさらなる実施の形態では、二環式ヘテロアリアルは、5または6員の単環式ヘテロアリアルに縮合したピリジンである。別の実施の形態では、二環式ヘテロアリアルは、5または6員の単環式ヘテロアリアルに縮合したピリミジンである。またさらなる実施の形態では、二環式ヘテロアリアルは、5または6員の単環式ヘテロアリアルに縮合したピリダジンである。さらなる別の実施の形態では、ヘテロアリアル環は、環内に1または2個の窒素原子を有する。さらなる実施の形態では、ヘテロアリアル環は、1個の窒素原子および1個の酸素原子を有する。さらに別の実施の形態では、ヘテロアリアル環は、1個の窒素原子および1個の硫黄原子を有する。ヘテロアリアル基として、限定されないが、例えば、フラン、チオフェン、インドール、アザインドール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、インダゾール、キナゾリン、キノリン、およびイソキノリンが挙げられる。ヘテロアリアルは、非置換であるか、または、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、OH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3 \text{アルキル})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、CN、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、アリアル、ヘテロアリアル、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ヒドロキシアルキル})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}[-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2]$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}[-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})]$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})[-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})_2]$ および $\text{NO}_2$ を含む1種もしくは複数の基で置換されていてもよい。一実施の形態では、ヘテロアリアルは、1つもしくは複数のハロゲン、OH、CN、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、OH置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $\text{NHCOCH}_3$ 、または $\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{アルキル})$ で置換した。別の実施の形態では、ヘテロアリアルは、1つのハロゲン、OH、CN、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOCH}_3$ 、または $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ で置換した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 3 】

「ヘテロ環」は、少なくとも1個の環原子がヘテロ原子である単環式または二環式の基を指す。ヘテロ環は、飽和していても、または部分的に飽和してもよい。一実施の形態では、ヘテロ環は3～7個の(端数を含む)炭素原子またはその間の整数もしくは範囲(4、5、または6)を含有する。さらなる実施の形態では、ヘテロ環は4～7個の(端数を含む)炭素原子を含有する。別の実施の形態では、ヘテロ環は、4～6個の(端数を含む)炭素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、ヘテロ環は、5または6個の(端数を含む)炭素原子を含有する。ヘテロ環として、限定されないが、例えば、アジリジン、オキシラン、チラン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリン、ピロリジン、アゼパン、ジヒドロフラン、THF、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジチオラン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、テトラヒドロピラン、ピラン、チアン、チイン、ピペラジン、ホモピペラジン、オキサジン、アゼカン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-2-イル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン、3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン、6-オキサ-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン、7-オキサ-2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン、2,7-ジオキサ-5-アザピシクロ[2.2.2]オクタン、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.2]オクタン、3,6-ジオキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン、3-オキサ-6-アザピシクロ[3.1.1]ヘプタン、3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、5,7-ジオキサ-2-アザピシクロ[2.2.2]オクタン、6,8-ジオキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン、6-オキサ-3-アザピシクロ[3.1.1]ヘプタン、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、6-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル、8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3-オキサ-7,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、9-オキサ-3-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル、3-オキサ-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、3,7-ジオキサ-9-アザピシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル、チアジン、ジチアン、およびジオキササンが挙げられる。別の実施の形態では、ヘテロ環は、1または2個の窒素原子を含有する。さらなる実施の形態では、ヘテロ環は、1または2個の窒素原子および3～6個の炭素原子を含有する。さらに別の実施の形態では、ヘテロ環は、1または2個の窒素原子、3～6個の炭素原子、および1個の酸素原子を含有する。またさらなる実施の形態では、ヘテロ環はモルホリンである。一実施の形態では、ヘテロ環はモルホリンであり、1つまたは複数の $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換した。別の実施の形態では、ヘテロ環はモルホリンであり、ヘテロ環の2個の炭素が連結して、4または5員環を形成する。ヘテロ環は、非置換であるか、または、制限なしで、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 $NH_2$ 、 $N(C_1 \sim C_3 \text{アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $NHC(O)H$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、アリール、ヘテロアリール、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $OC(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $NH(C_1 \sim C_6 \text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ヒドロキシアルキル})_2$ 、 $C(O)NH[-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2]$ 、 $C(O)NH[-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})]$ 、 $C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})[-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2]$ および $NO_2$ を含む1種もしくは複数の基で置換されていてもよい。一実施の形態では、ヘテロ環は、1つもしくは複数のハロゲン、OH、CN、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、O

10

20

30

40

50



H置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $OCF_3$ 、 $SO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $NHCOCH_3$ 、または $NHSO_2$  ( $C_1 \sim C_6$ アルキル)で置換した。別の実施の形態では、ヘテロ環は、1個のF、OH、CN、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CH_2OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $SO_2CH_3$ 、 $NHCOCH_3$ 、または $NHSO_2CH_3$ で置換した。

#### 【0034】

「場合により置換した $CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 」は、水素原子の1または2個がOH、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、ハロゲン、アルコキシ、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、またはCNで置き換えられている、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を指す。

10

#### 【0035】

「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の水素原子のうちの1種または複数がF、Cl、Br、またはIで置き換えられている、上で定義されたような $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指す。各置換は、独立して、F、Cl、Br、またはIから選択できる。 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基として、これらに限定されないが、 $CH_2F$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 等が挙げられる。

#### 【0036】

「アルキルスルホニル」は、 $SO_2$ 部分を介して結合している(アルキル) $SO_2$

20

#### 【化15】

~~~~~

基を指す。アルキル基は上に記載するように定義され、場合により置換した。アルキルスルホニルの例として、これらに限定されないが、 $CH_3SO_2$ 、 $CH_3CH_2CH_2SO_2$ 、 $CH_3CH(CH_3)SO_2$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2SO_2$ 、 $CH_3CH(CH_3)CH_2SO_2$ 、 $(CH_3)_3CSO_2$ 等が挙げられる。

#### 【0037】

「アルキルアミノ」は、NHまたはN基を指し、前記基の窒素原子は、1または2つのアルキル置換基(アルキルは上で定義された通りである)に独立して結合している。アルキルアミノは、基の窒素原子を介して結合している。一実施の形態では、アルキルアミノは、(アルキル)NH

30

#### 【化16】

~~~~~

基を指す。別の実施の形態では、アルキルアミノは、(アルキル)(アルキル)N

#### 【化17】

~~~~~

基、すなわち「ジアルキルアミノ」を指す。窒素原子が2つのアルキルに結合している場合、各アルキル基は独立して選択されてもよい。別の実施の形態では、窒素原子上の2つのアルキル基が、これらが結合している窒素と一緒にあって、3~7員の窒素含有ヘテロ環を形成してもよく、このヘテロ環の炭素原子の2個までは、N(H)、N( $C_1 \sim C_6$ アルキル)、N(アリール)、N(ヘテロアリール)、O、S、S(O)、またはS(O)<sub>2</sub>で置き換えることができる。アルキルアミノの例として、これらに限定されないが $CH_3NH$ 、 $CH_3CH_2NH$ 、 $CH_3CH_2CH_2NH$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2NH$ 、 $(CH_3)_2CHNH$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2NH$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)NH$ 、 $(CH_3)_3CNH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH(CH_3)_2)(CH_3)$ 等が挙げられる。

40

#### 【0038】

「アミノアルキル」は、 $NH_2$ 置換基を有するアルキル基を指す。アミノアルキルは、基の1個の炭素原子を介して結合している。すなわち、アルキルアミノは、 $NH_2$ (アルキル)

50

## 【化 1 8】

基を指す。アミノアルキルとして、これらに限定されないが、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  等が挙げられる。

## 【0039】

「アルキルカルボニルアミノ」は、窒素原子を介して結合している（アルキル） $\text{C}(\text{O})\text{NH}$

## 【化 1 9】

基を指す。アルキル基は、上に記載するように定義され、場合により置換した。アルキルカルボニルアミノの例として、これらに限定されないが、 $\text{CH}_3\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}$  等が挙げられる。

## 【0040】

「アルキルスルホニルアミノ」は、窒素原子を介して結合している（アルキル） $\text{SO}_2\text{NH}$

## 【化 2 0】

基を指す。アルキル基は、上に記載するように定義され、場合により置換した。アルキルスルホニルアミノの例として、これらに限定されないが  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{NH}$  等が挙げられる。

## 【0041】

「アルキルアミノカルボニル」は、カルボニル部分を介して結合している、（アルキル） $\text{NHC}(\text{O})$

## 【化 2 1】

基を指す。アルキル基は、上に記載するように定義され、場合により置換した。アルキルアミノカルボニルの例として、これらに限定されないが、 $\text{CH}_3\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}$  等が挙げられる。

## 【0042】

「患者」または「対象」は哺乳動物、例えば、ヒトまたは獣医学的な患者もしくは対象、例えばマウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタであり、または非ヒト霊長類、例えば、サル、チンパンジー、ヒヒもしくはゴリラなどである。

## 【0043】

「処置する (treating)」または「処置 (treatment)」は、緩和的な看護を含めた疾患または障害の 1 種または複数の症状を回復させる目的のために、本発明に係る化合物を対象に投与することを包含することを意図する。「治療有効量」は、処置を実行する活性化合物の最小量を指す。

## 【0044】

以下の略語は、本明細書にて示された定義を有する：ACN はアセトニトリル；conc. は濃縮；DMSO はジメチルスルホキシド；DCM はジクロロメタン；DIPEA はジイソプロピルエチルアミン；DMF は N, N - ジメチルホルムアミド；dppf は 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン；EDTA はエチレンジアミン四酢酸；EGTA はエチレングリコール四酢酸；ELISA は酵素結合免疫吸着法；ESI はエレクトロスプレーイオン化；EI は電子衝撃イオン化；HEPES は (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン - エタンスルホン酸；HPLC は高速液体クロマトグラフィー；Hz はヘルツ；KOAc は酢酸カリウム；LC は液体クロマトグラフィー；MS は質

10

20

30

40

50

量分析；MeOHはメタノール；MHzはメガヘルツ；mMはミリモル；mLはミリリットル；minは分；molはモル；M<sup>+</sup>は分子イオン；[M+H]<sup>+</sup>はプロトン化された分子イオン；Nは規定度；NMRは核磁気共鳴；PIP2は5-ビスホスフェート；PBSはリン酸緩衝生理食塩水；PHはプレクストリン相溶性；PPh<sub>3</sub>はトリフェニルホスフィン；psiはポンド毎平方インチ；PPMは百万分率；rtは室温；TLCは薄層クロマトグラフィー；TEAはトリエチルアミン；THFはテトラヒドロフラン；およびXTTはナトリウム2,3,-ビス(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-5-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-2H-テトラゾリウム分子内塩である。

【0045】

「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、および「含んでいる(comprising)」という単語は、端数を含まないというよりむしろ端数を含むように解釈される。「なる(consist)」、「なっている(consisting)」、およびその変化形の単語は、端数を含むというよりむしろ端数を含まないように解釈される。

10

【0046】

本明細書にて「約(about)」は、特に明記しない限り、所定の基準から10%のばらつきを意味する。

【0047】

式(I)の化合物を作製するのに有用な方法は、以下の実施例および一般的スキーム1~16に記述されている。当業者であれば、スキーム1~16を適合させることによって、式(I)の他の化合物および本発明による式(I)の化合物の薬学的に許容される塩を生成できることを認識され得る。

20

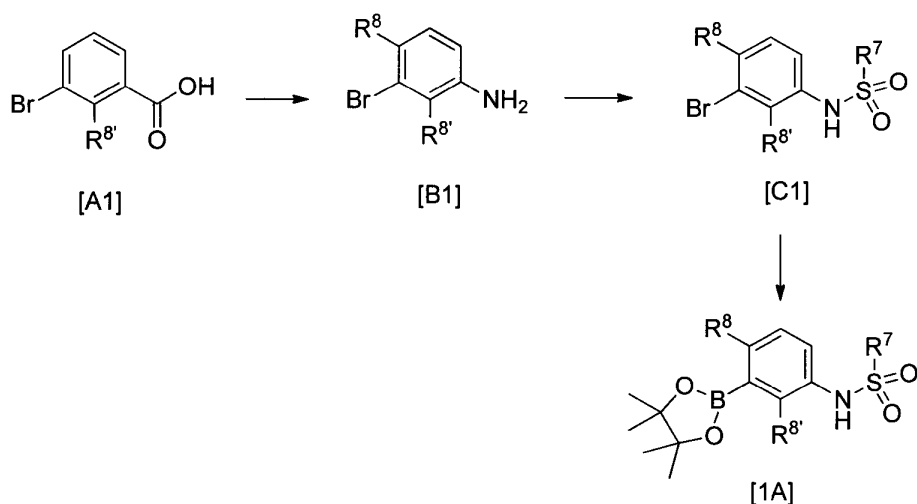
【0048】

以下に示す方法は、式(I)の化合物の合成の概要を示している。以下の実施例は、本発明に係るある特定の実施の形態を例示するために提示されているが、本発明に係る範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

【0049】

【化22】

スキーム1



30

40

スキーム1では、ボロン酸ピナコールエステル中間体[1A]の合成を示す。一実施の形態では、プロモ置換安息香酸[A1]を対応するアニリン[B1]に変換する。一実施の形態では、安息香酸をジフェニルホスホリルアジド(DPPA)と反応させる。次いで、アニリンを対応するスルホンアミド[C1]に変換させてもよい。一実施の形態では、アニリンを塩化スルホンと反応させる。別の実施の形態では、反応は、ピリジン等の塩基の存在下で実施する。次いで、スルホンアミドをジボロン試薬と反応させることにより、中間体ボロン酸ピナコールエステル[1A]を形成してもよい。一実施の形態では、ス

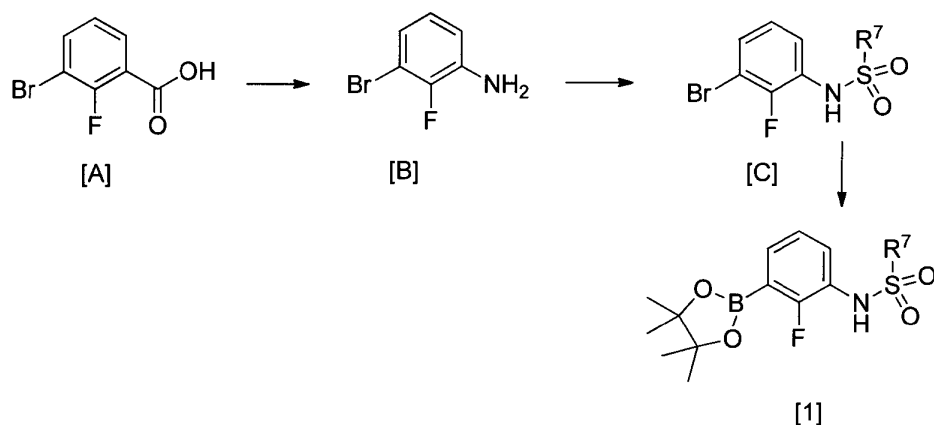
50

ルホンアミドをビス（ピナコラト）ジボロンと反応させる。

【 0 0 5 0 】

【 化 2 3 】

スキーム1A



10

【 0 0 5 1 】

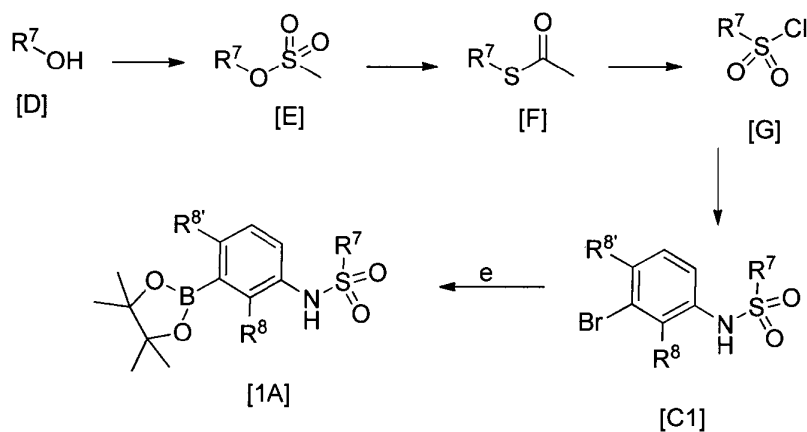
スキーム1Aでは、ボロン酸ピナコールエステル中間体[1]の合成を示す。DPPAを使用して、3-ブromo-2-フルオロ安息香酸を対応するアニリン[B]に変換する。次いで、ジクロロメタン中塩化スルホニルおよびピリジンを使用して、アニリンを対応するスルホンアミドに変換する。スルホンアミドをビス（ピナコラト）ジボロンと反応させることによって、中間体ボロン酸ピナコールエステル[1]を形成した。

20

【 0 0 5 2 】

【 化 2 4 】

スキーム2



30

40

【 0 0 5 3 】

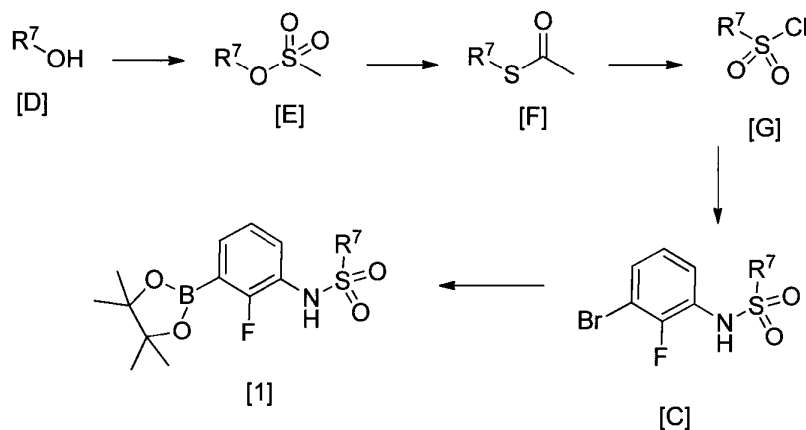
スキーム2では、中間体[1A]の調製のための第2の経路を示す。この経路では、アルコール $R^7OH$  [D]を塩化スルホニルと反応させて、スルホン酸エステル[E]を得た。次いで、スルホン酸エステル[E]を対応するエタンチオエート[F]に変換した。一実施の形態では、チオ酢酸カリウムを使用して反応を実施した。次いでこのエタンチオエート[F]を $R^7SO_2Cl$  [G]に酸化した。一実施の形態では、塩素ガスを使用して酸化を実施した。アニリン[B]（スキーム1に記載する）を使用して、スルホンアミド[C1]への変換を達成した。スキーム1に記載するような中間体ボロン酸ピナコールエステル[1A]が形成された。

【 0 0 5 4 】

50

【化 2 5】

スキーム2A



10

【0055】

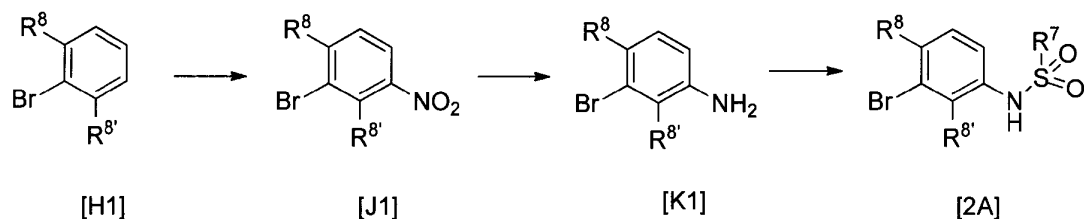
スキーム2Aでは、中間体[1]の調製のための第2の経路を示す。この経路では、アルコール $\text{R}^7\text{OH}$  [D]を塩化スルホニルと反応させて、スルホン酸エステルを得た。次いで、スルホン酸エステル[E]を対応するエタンチオエート[F]に変換した。一実施の形態では、チオ酢酸カリウムを使用してこの反応を実施した。次いで、このエタンチオエート[F]を $\text{R}^3\text{SO}_2\text{Cl}$ に酸化させた。一実施の形態では、塩素ガスを使用して酸化を実施した。アニリン[B] (スキーム1に記載する)を使用して、スルホンアミド[C]への変換を達成した。一実施の形態では、ピリジンおよびDMA Pなどの塩基の存在下で反応を実施した。スキーム1Aに記載するように中間体ボロン酸ピナコールエステル[1]が形成された。

20

【0056】

【化 2 6】

スキーム3



30

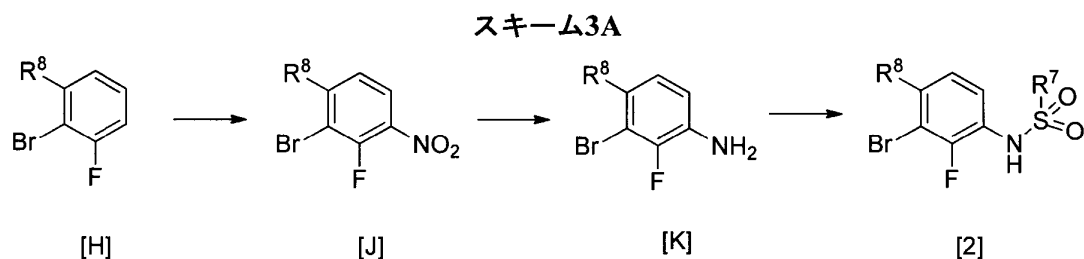
【0057】

スキーム3では、ボロン酸ピナコールエステル中間体[2A]の合成を示す。置換プロモベンゼン[H1]を対応するニトロ化合物[J1]に変換する。一実施の形態では、硫酸中硝酸を使用して、ニトロ化合物を調製する。次いで、ニトロ化合物を対応するアニリン[K1]に還元する。一実施の形態では、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を使用して還元を実施する。次いで、スキーム1に記載するように、 $\text{R}^7\text{SO}_2\text{Cl}$ を使用してアニリン[K1]を対応するスルホンアミド中間体[2A]に変換する。一実施の形態では、DMA Pおよびピリジンなどの塩基中で反応を実施する。

40

【0058】

## 【化27】



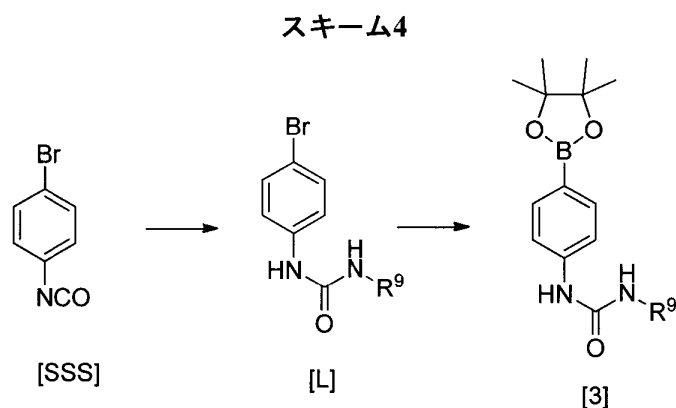
## 【0059】

10

スキーム3Aでは、ボロン酸ピナコールエステル中間体[2]の合成を示す。硫酸中ニトロ化混合物を使用して、置換ブロモフルオロベンゼン[H]を対応するニトロ化合物[J]に変換する。次いで、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を使用して、ニトロ化合物[J]を対応するアニリン[K]に還元する。次いで、 $\text{R}^7\text{SO}_2\text{Cl}$ 、DMA Pおよびピリジンを使用して、アニリンを対応するスルホンアミド中間体[2]に変換する。

## 【0060】

## 【化28】



20

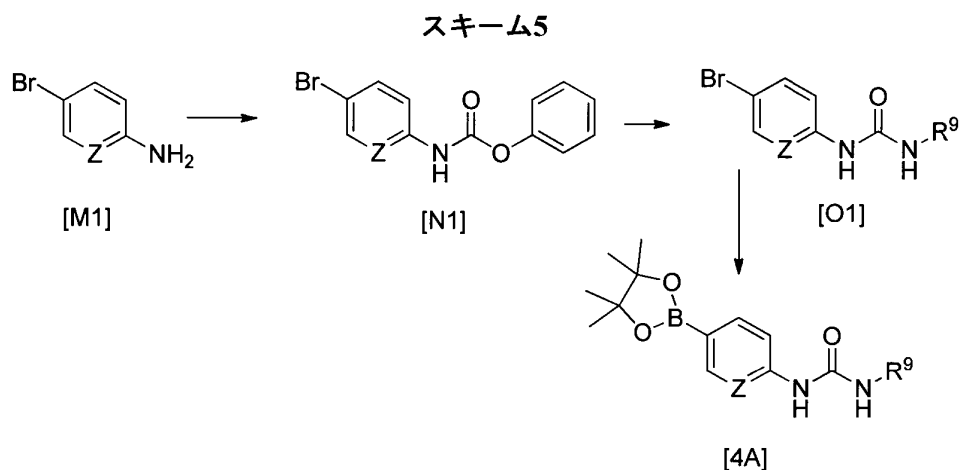
## 【0061】

30

スキーム4では、ボロン酸ピナコールエステル中間体[3]の合成のための方法を示す。この経路では、4-ブロモフェニルイソシアネート[SSS]を $\text{R}^9\text{NH}_2$ と反応させて対応するウレア[L]を形成した。次いで、ウレア[L]をビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて、中間体ボロン酸ピナコールエステル[3]を形成した。

## 【0062】

## 【化29】



40

50

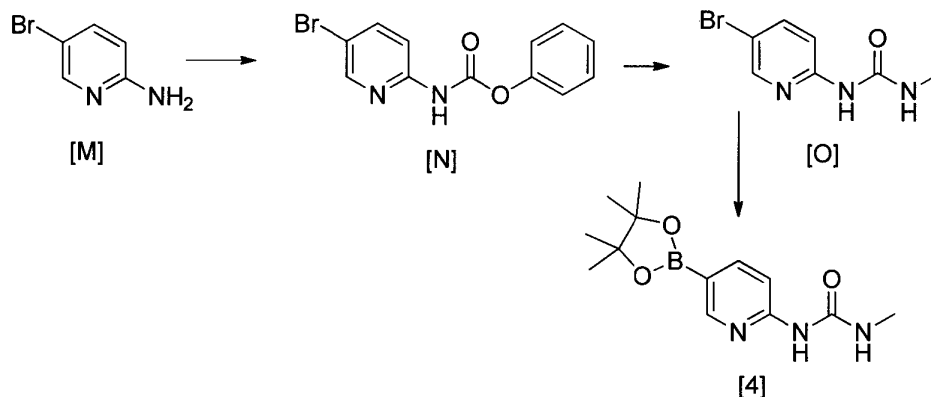
## 【 0 0 6 3 】

スキーム 5 A では、中間体 [ 4 A ] の調製を示す。より具体的には、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で化合物 [ M 1 ] をフェニルクロロホルメートと反応させた。生成した化合物 [ N 1 ] を封管内で高温に加熱した。次いで、ウレア化合物 [ O 1 ] をビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて、中間体化合物 [ 4 A ] を得た。

## 【 0 0 6 4 】

## 【 化 3 0 】

スキーム5A



10

20

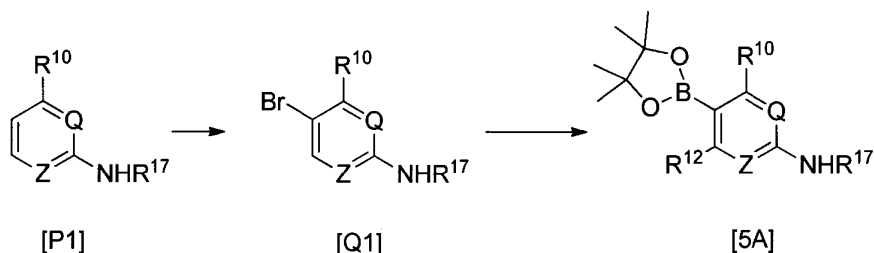
## 【 0 0 6 5 】

スキーム 5 A では、中間体 [ 4 ] の調製を示す。より具体的には、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で 5 - プロモピリジン - 2 - アミンをフェニルクロロホルメートと反応させた。生成したフェニル(5 - プロモピリジン - 2 - イル)カルバメート、メチルアミンを封管内で高温に加熱した。次いで、1 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルウレアをビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて、中間体化合物 [ 4 ] を得た。

## 【 0 0 6 6 】

## 【 化 3 1 】

スキーム6



30

## 【 0 0 6 7 】

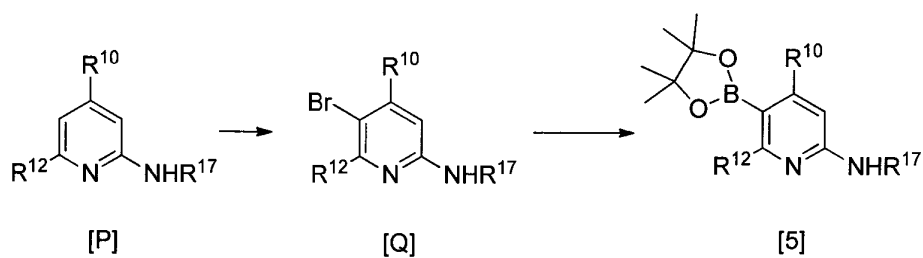
スキーム 6 では、ボロン酸ピナコールエステル中間体 [ 5 A ] の合成を示す。一実施の形態では、化合物 [ P 1 ] を 5 - プロモ化合物 [ Q 1 ] へと臭素化した。一実施の形態では、N - プロモスクシンイミドを使用して臭素化を実施した。次いで、5 - プロモ化合物 [ Q 1 ] を対応するボロン酸ピナコールエステル中間体 [ 5 A ] に変換した。一実施の形態では、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して反応を実施した。

40

## 【 0 0 6 8 】

## 【化 3 2】

## スキーム6A



10

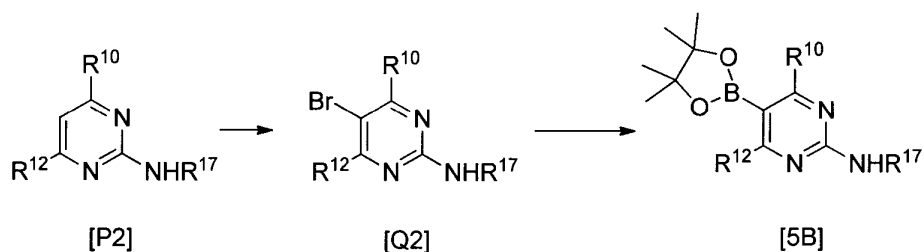
## 【0069】

スキーム6Aでは、ボロン酸ピナコールエステル中間体[5]の合成を示す。一実施の形態では、化合物[P]を5-ブロモ化合物[Q]に臭素化した。一実施の形態では、N-プロモスクシンイミドを使用して臭素化を実施した。次いで、5-ブロモ化合物[Q]を対応するボロン酸ピナコールエステル中間体[5]に変換した。一実施の形態では、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して反応を実施した。

## 【0070】

## 【化 3 3】

## スキーム6B



20

## 【0071】

スキーム6Bでは、ボロン酸ピナコールエステル中間体[5B]の合成を示す。一実施の形態では、化合物[P2]を5-ブロモ化合物[Q2]に臭素化した。一実施の形態では、N-プロモスクシンイミドを使用して臭素化を実施した。次いで、5-ブロモ化合物[Q2]を対応するボロン酸ピナコールエステル中間体[5B]に変換した。一実施の形態では、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して反応を実施した。

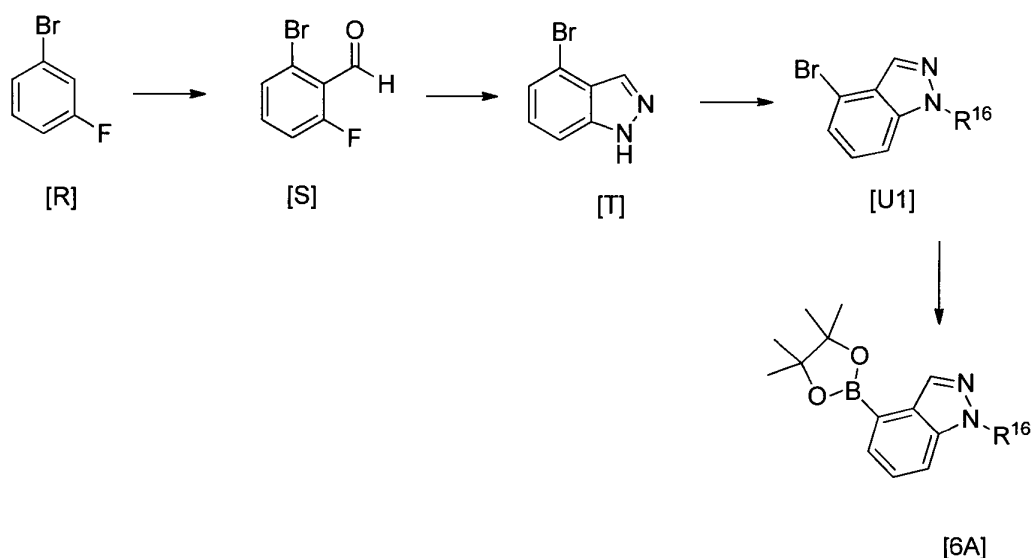
30

## 【0072】



## 【化 3 4】

スキーム7



10

## 【0073】

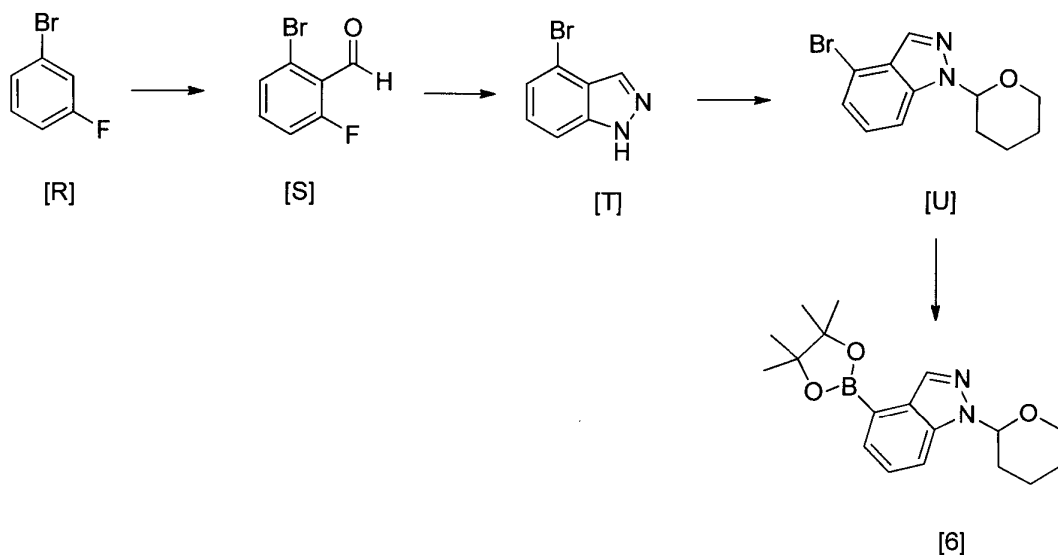
スキーム7では、中間体[6A]の調製のための経路を示す。この経路では、3-フル  
 オロブロモベンゼンに対応するホルミル化合物[S]に変換した。一実施の形態では、ジ  
 イソプロピルアミンおよびn-ブチルリチウムを使用して変換を実施した。次いで、ホル  
 ミル化合物[S]をヒドラジン水和物と反応させて、プロモインダゾール[T]を形成し  
 た。次いで、化合物[T]をR<sup>16</sup>保護する。一実施の形態では、3,4-ジヒドロ-2  
 H-ピランを使用して保護を実施した。次いで、化合物[U1]をビス(ピナコラト)ジ  
 ボロンと反応させることによって、中間体ボロン酸ピナコールエステル[6A]を形成し  
 た。

20

## 【0074】

## 【化 3 5】

スキーム7A



30

40

## 【0075】

スキーム7Aでは、中間体[6]の調製のための経路を示す。この経路では、3-フル  
 オロブロモベンゼンに対応するホルミル化合物[S]に変換した。一実施の形態では、ジ  
 イソプロピルアミンおよびn-ブチルリチウムを使用して変換を実施した。次いで、ホル

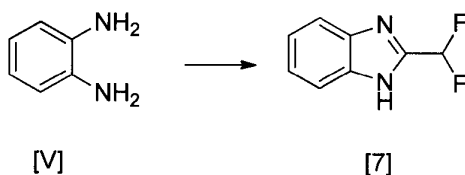
50

ミル化合物 [ S ] をヒドラジン水和物と反応させてプロモインダゾール [ T ] を形成した。3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピランを使用して、化合物 [ T ] をテトラヒドロピランで保護した。次いで、化合物 [ U ] をビス ( ピナコラト ) ジボロンと反応させることによって、中間体ボロン酸ピナコールエステル [ 6 ] を形成した。

【 0 0 7 6 】

【 化 3 6 】

スキーム8



10

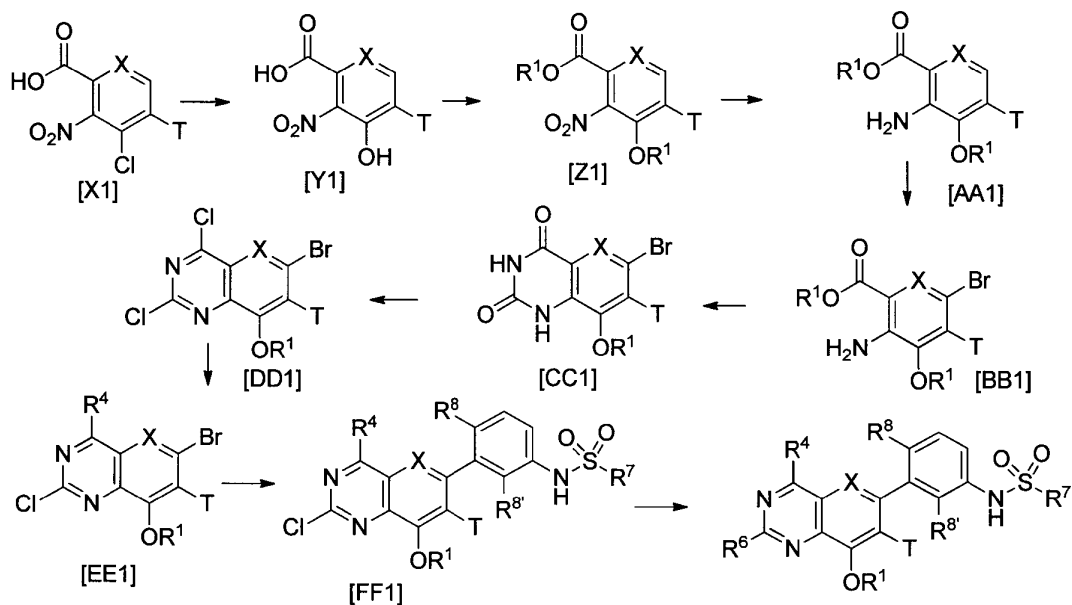
【 0 0 7 7 】

スキーム 8 では、ジフルロメチルベンゾイミダゾール中間体 [ 7 ] の調製を示す。この経路では、ジフルオロ酢酸を使用して、o - フェニレンジアミン [ V ] をジフルオロメチルベンゾイミダゾール中間体 [ 7 ] に変換した。

【 0 0 7 8 】

【 化 3 7 】

スキーム9



20

30

【 0 0 7 9 】

スキーム 9 では、式 ( I ) により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、強塩基を使用して化合物 [ X 1 ] を化合物 [ Y 1 ] に変換した。一実施の形態では、強塩基は水酸化カリウムである。次いで、化合物 [ Y 1 ] を R<sup>1</sup> 置換した。一実施の形態では、R<sup>1</sup> 置換はアルキル化剤を使用して実施した。次いで、生成した化合物 [ Z 1 ] を対応するアニリン [ A A 1 ] に還元した。次いで、化合物 [ A A 1 ] を臭素化して、対応するプロモ化合物 [ B B 1 ] を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ウレアを使用して、プロモ化合物 [ B B 1 ] を対応するキナゾリンジオン [ C C 1 ] に変換した。次いで、キナゾリンジオンを 2 位および 4 位にて塩素化することによって、化合物 [ D D 1 ] を得た。一実施の形態では、P O C l<sub>3</sub> 等の塩素化剤を使用して塩素化を実施した。次いで、モルホリンとの反応により、キナゾリン [ D D 1 ] の 4 位を置換した。次いで、キナゾリン化合物 [ E E 1 ] の 6 位を中間体 [ 1 A ] とカップリング

40

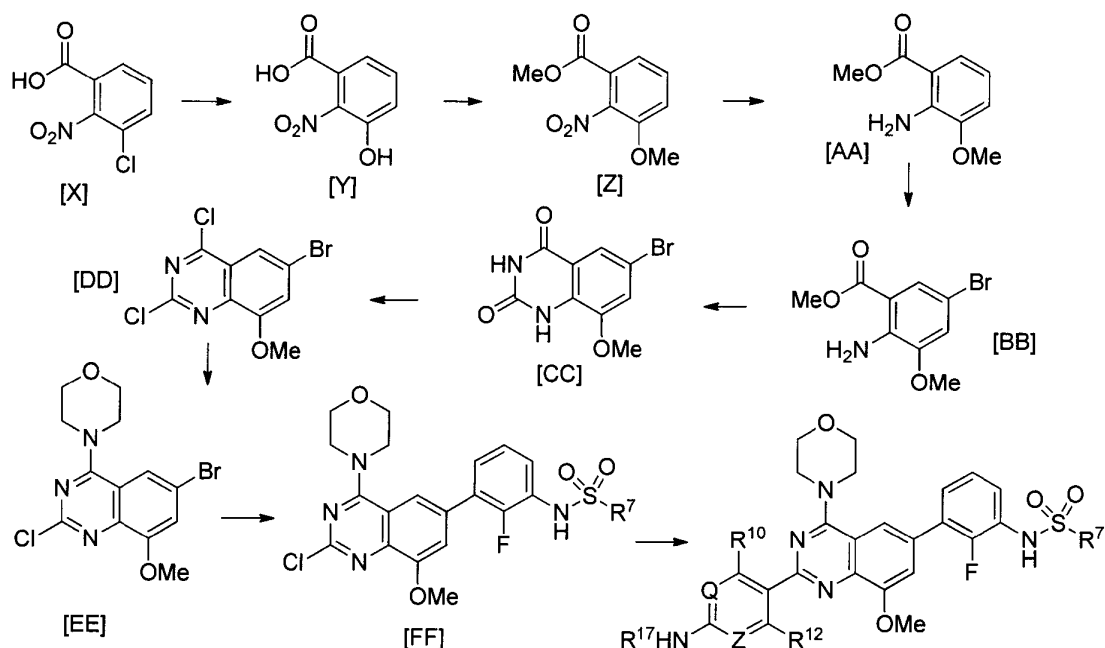
50

した。最後に、表題の化合物を  $R^6$  置換した。一実施の形態では、中間体 [ 3 ]、[ 4 A ]、[ 5 A ]、[ 5 B ] または [ 6 A ] のうちの任意選択的に 1 つを使用して反応を実施した。

【 0 0 8 0 】

【 化 3 8 】

### スキーム9A

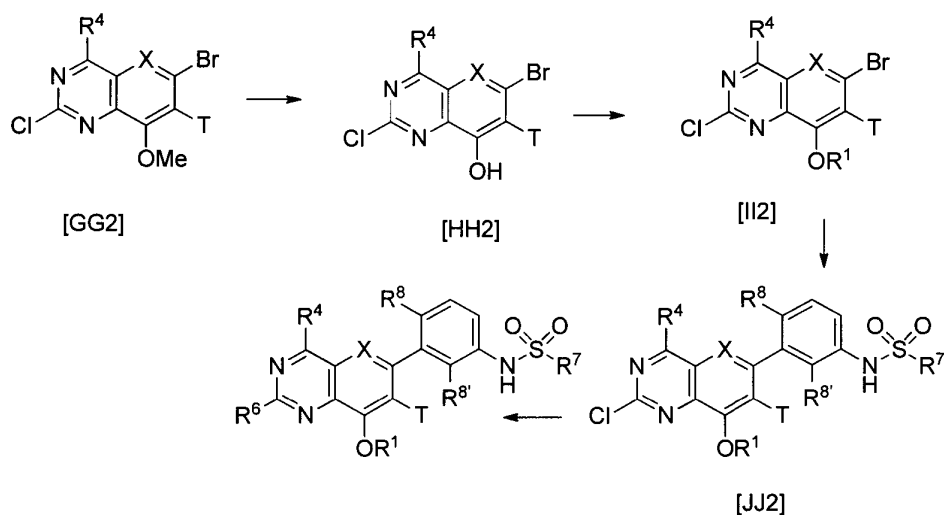


【 0 0 8 1 】

スキーム 9 A では、構造式 ( I ) により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、水酸化カリウム等の強塩基を使用して、3 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 [ X ] を対応する 3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸 [ Y ] に変換した。次いで、ヨウ化メチル等のアルキル化剤を用いて、生成した酸をアルキル化した。次いで、生成したジメチル化合物 [ Z ] を対応するアニリン [ A A ] に還元した。一実施の形態では、Pd / C および水素ガスを使用して、還元を実施した。次いで、アニリンを臭素化して、対応するプロモ化合物 [ B B ] を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ウレアを使用してプロモ化合物 [ B B ] を対応するキナゾリンジオン [ C C ] に変換した。次いで、2 位および 4 位にてキナゾリンジオンを塩素化した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub> 等の塩素化剤を使用して塩素化を実施した。次いで、モルホリンとの反応により、キナゾリン [ D D ] の 4 位を置換した。次いで、キナゾリン [ E E ] の 6 位を中間体 [ 1 ] とカップリングした。最後に、化合物 [ F F ] を中間体 [ 3 ]、[ 4 ]、[ 5 ]、または [ 6 ] と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【 0 0 8 2 】

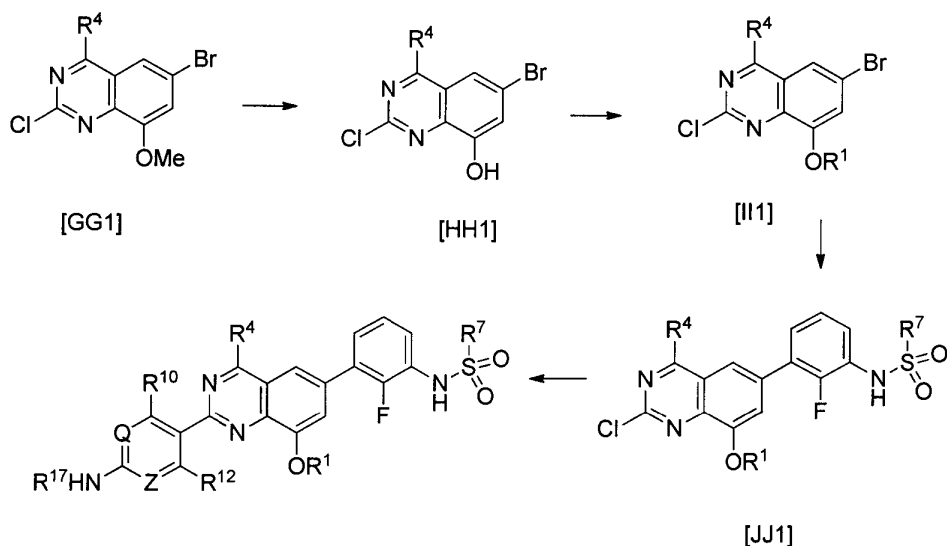
## スキーム10



スキーム 10 では、式 (I) により包含される化合物の合成を示す。このスキームでは、化合物 [GG2] をフェノール化合物 [HH2] に変換した。一実施の形態では、三臭化ホウ素を使用して反応を実施した。次いで、フェノール化合物 [HH2] を OH 基にて R<sup>1</sup> 置換した。一実施の形態では、R<sup>1</sup> ハロゲン化アルキルを使用して置換を実施した。次いで、化合物 [II2] の 6 位を置換して化合物 [JJ2] を形成した。最後に、化合物 [JJ2] を R<sup>6</sup> 置換することによって表題の化合物を形成した。

【化 4 0】

## スキーム10A



スキーム 10 A では、式 (I) により包含される化合物の合成を示す。このスキームでは、化合物 [GG1] をフェノール化合物 [HH1] に変換した。一実施の形態では、三臭化ホウ素を使用して反応を実施する。次いで、フェノール化合物 [HH1] を OH 基にて R<sup>1</sup> 置換した。一実施の形態では、R<sup>1</sup> ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化を実施した。次いで、化合物 [II1] の 6 位を中間体 [1] とカップリングして (スキーム 1 A に記載する)、化合物 [JJ1] を形成した。最後に、化合物 [JJ1] を中間体 [

50

【 0 0 8 6 】

【化 4 1】

$\text{R}^1 = \text{アルキルまたは置換されているアルキル}$

$R^1$  = アルキルまたは置換されているアルキル

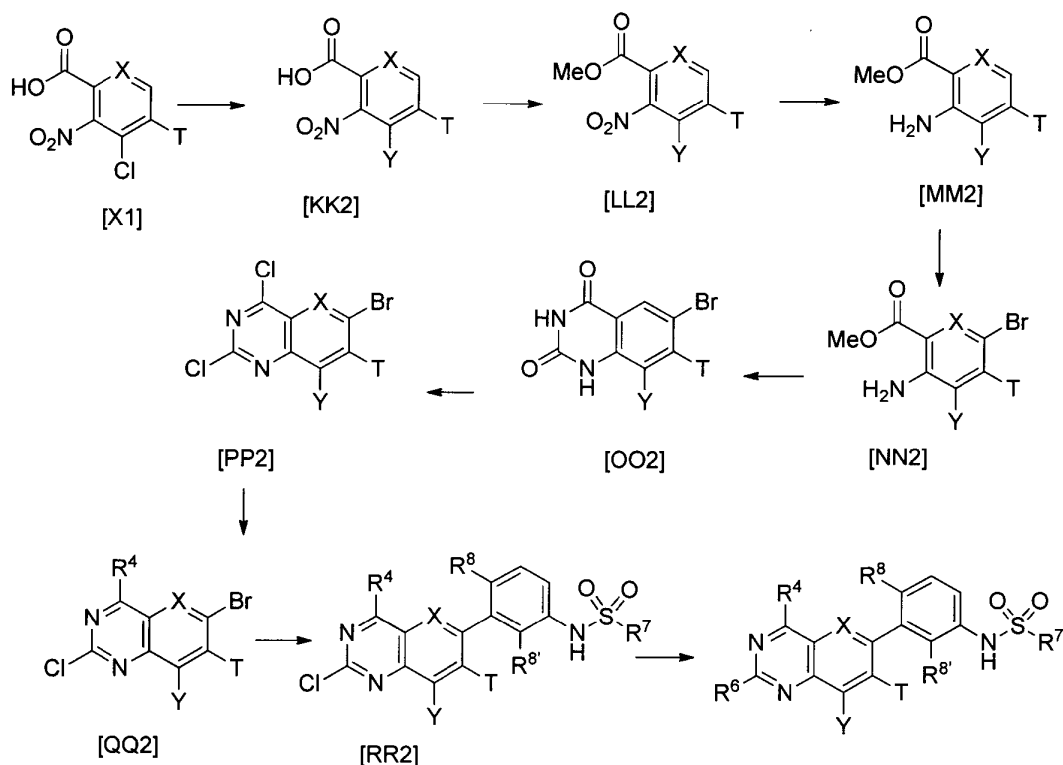
【 0 0 8 7 】

スキーム 10 B では、式 (I) により包含される化合物の合成を示す。このスキームでは、化合物 [GG] をフェノール化合物 [HH] に変換した。一実施の形態では、三臭化ホウ素を使用して、反応を実施する。次いで、R<sup>1</sup> ハロゲン化アルキルを使用して、フェノール化合物 [HH] を化合物 [II] に変換した。次いで、化合物 [II] の 6 位を中間体 [1] とカップリングして、化合物 [JJ] を形成した。最後に、化合物 [JJ] を中間体 [5B] と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【 0 0 8 8 】

## 【化 4 2】

スキーム11



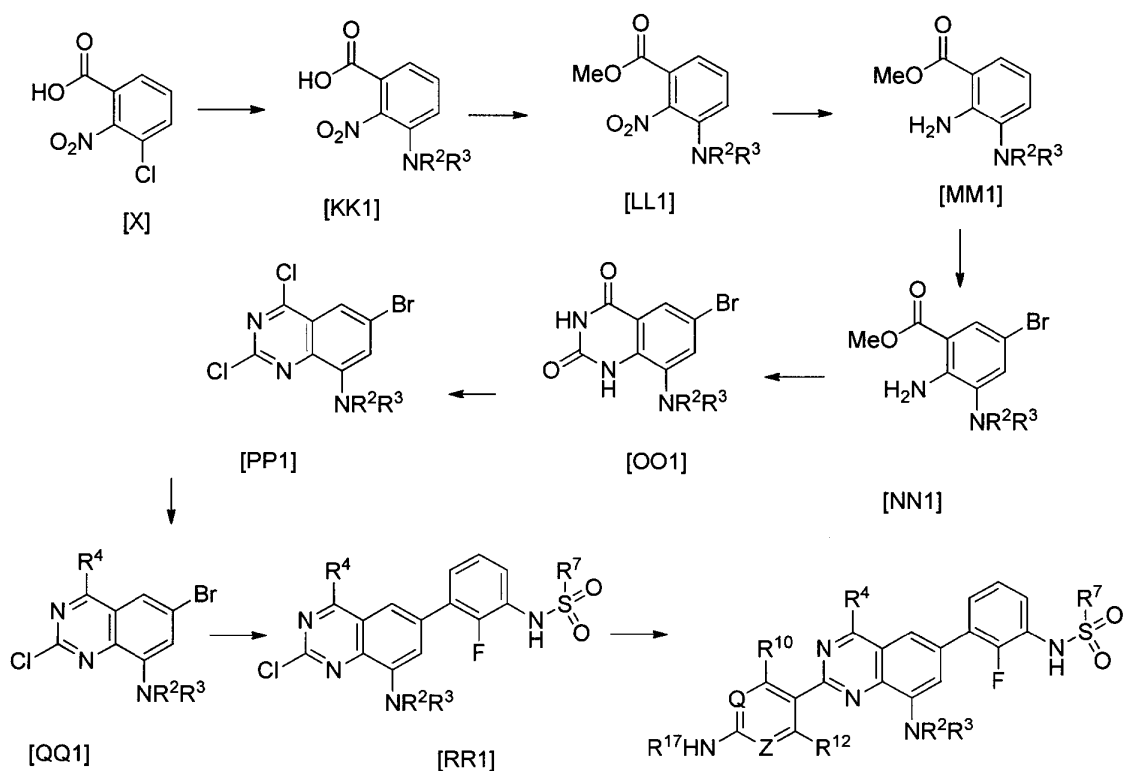
## 【0089】

スキーム11では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物[X1]中のクロロ基をNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基と置き換えた。一実施の形態では、NHR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>を使用して反応を実施した。別の実施の形態では、モルホリンを使用して反応を実施した。次いで、化合物[KK2]の酸性基をアルキル化して、アルキルエステルを形成した。一実施の形態では、ヨウ化メチルを使用してアルキル化を実施した。次いで、メチルエステル[LL2]をアニリン[MM2]に還元した。一実施の形態では、Pd/Cおよび水素ガスを使用して還元を実施した。次いで、アニリン化合物[MM2]を臭素化して、プロモ化合物[NN2]を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ウレアを使用してプロモ化合物[NN2]をキナゾリンジオン[OO2]に変換した。次いで、キナゾリンジオン[OO2]を2位および4位で塩素化して化合物[PP2]を形成した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub>を使用して塩素化を実施した。次いで、場合により置換したモルホリン(R<sup>4</sup>)との反応により、キナゾリン[PP2]の4位を置換することによって、化合物[QQ2]を生成した。次いで、化合物[QQ2]の6位を置換することによって、化合物[RR2]を形成した。最後に、化合物[RR2]をR<sup>6</sup>置換することにより表題の化合物を形成した。

## 【0090】

## 【化 4 3】

スキーム11A



## 【0091】

スキーム11Aでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物[X]中のクロロ基をNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>基で置き換えた。一実施の形態では、NHR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>を使用して反応を実施した。別の実施の形態では、モルホリンを使用して反応を実施した。次いで、化合物[KK1]の酸性基をアルキル化してアルキルエステル[LL1]を形成した。一実施の形態では、ヨウ化メチルを使用してアルキル化を実施した。次いで、メチルエステルをアニリン[MM1]に還元した。一実施の形態では、Pd/Cおよび水素ガスを使用して還元を実施した。次いで、アニリン化合物[MM1]を臭素化してブロモ化合物[NN1]を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ウレアを使用してブロモ化合物[NN1]をキナゾリンジオン[OO1]に変換した。次いで、キナゾリンジオン[OO1]を2位および4位で塩素化して化合物[PP1]を形成した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub>を使用して塩素化を実施した。次いで、場合により置換したモルホリン(R<sup>4</sup>)との反応により、キナゾリン[PP1]の4位を置換することによって、化合物[QQ1]を生成した。次いで、化合物[QQ1]の6位を中間体[1]とカップリングすることによって、化合物[RR1]を形成した。最後に、化合物[RR1]を中間体[5A]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

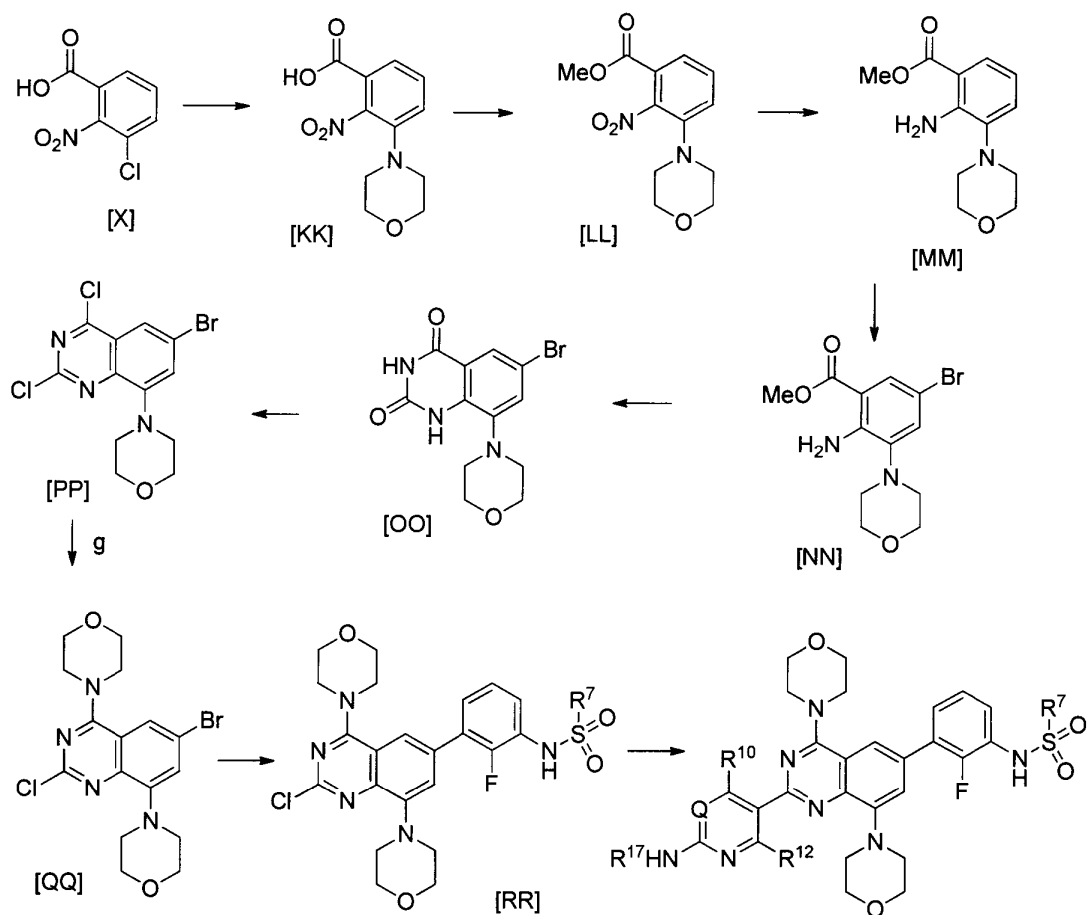
30

40

## 【0092】

## 【化 4 4】

スキーム11B



10

20

## 【0093】

スキーム11Bでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、モルホリンを使用して、3-クロロ-2-ニトロ安息香酸[X]を対応する3-モルホリノ化合物[KK]に変換した。次いで、モルホリン化合物[KK]をヨウ化メチルでアルキル化して、メチルエステル[LL]を形成した。次いで、メチルエステルをアニリン[MM]に還元した。一実施の形態では、Pd/Cおよび水素ガスを使用して還元を実施した。次いで、アニリン化合物[MM]を臭素化してプロモ化合物[NN]を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ウレアを使用してプロモ化合物[NN]をキナゾリンジオン[OO]に変換した。次いで、キナゾリンジオン[OO]を2位および4位で塩素化して化合物[PP]を形成した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub>を使用して塩素化を実施した。次いで、モルホリンとの反応によりキナゾリン[PP]の4位を置換することによって、化合物[QQ]を生成した。次いで、化合物[QQ]の6位を中間体[1]とカップリングすることによって、化合物[RR]を形成した。最後に、化合物[RR]を中間体[5A]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

30

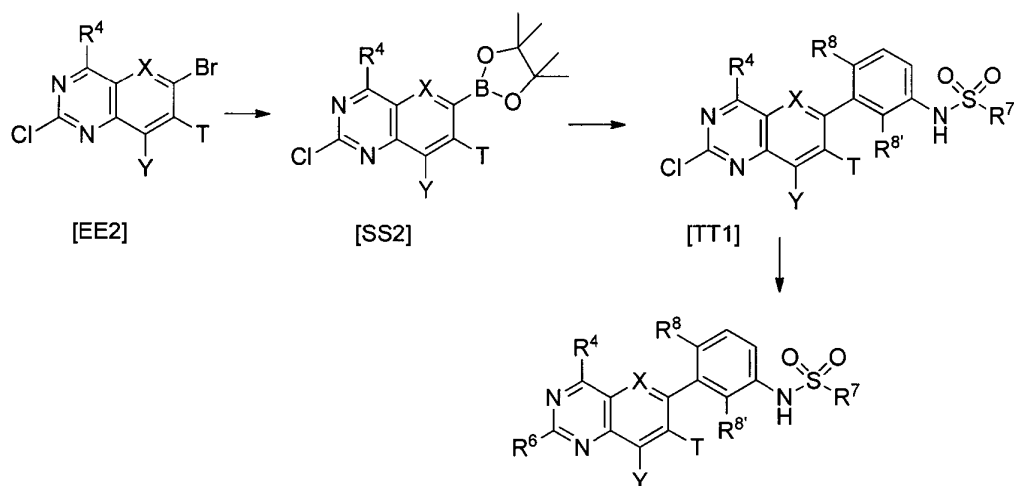
40

## 【0094】



## 【化 4 5】

## スキーム12



10

## 【0095】

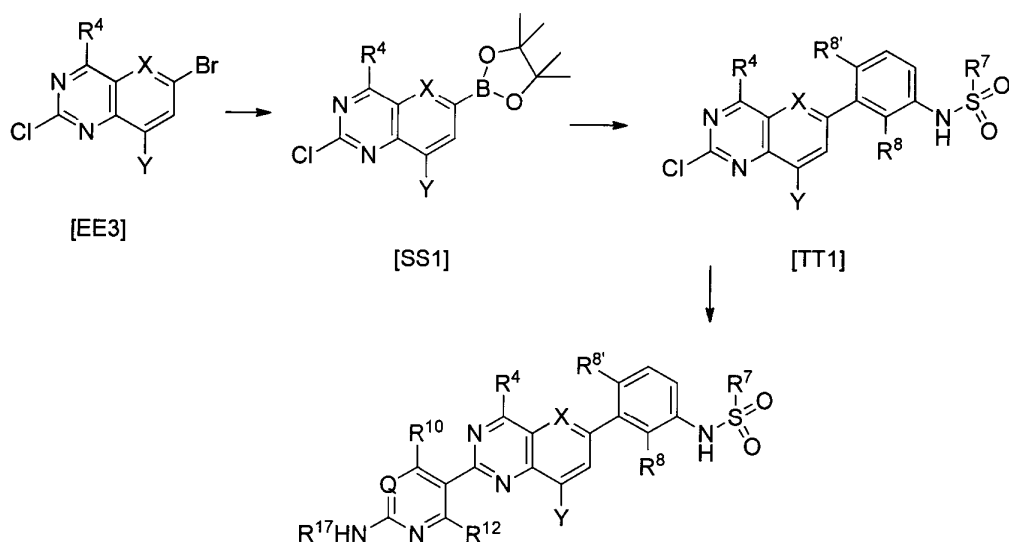
スキーム12では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して、化合物[EE2]を対応するボロン酸ピナコールエステル[SS2]に変換した。次いで、ボロン酸ピナコールエステル[SS2]を置換することによって、化合物[TT1]を生成した。最後に、化合物[TT1]のR<sup>6</sup>置換によって表題生成物を得た。

20

## 【0096】

## 【化 4 6】

## スキーム12A



30

40

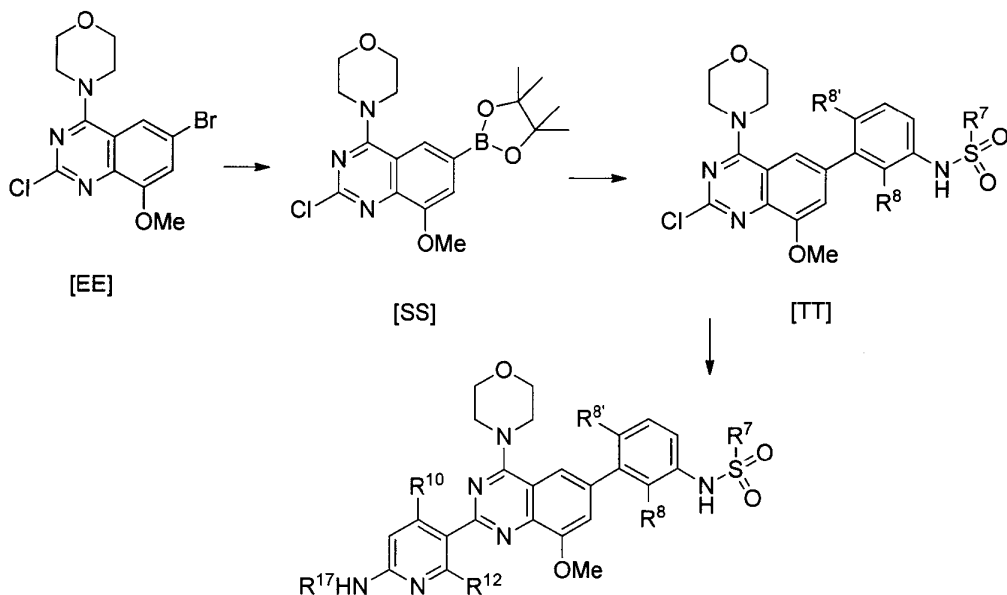
## 【0097】

スキーム12Aでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して、化合物[EE3]を対応するボロン酸ピナコールエステル[SS1]に変換した。次いで、ボロン酸ピナコールエステル[SS1]を中間体[2]とカップリングすることによって、化合物[TT1]を生成した。最後に、化合物[TT1]の中間体[5A]との反応により、表題生成物を得た。

## 【0098】

## 【化 4 7】

## スキーム12B



10

## 【0099】

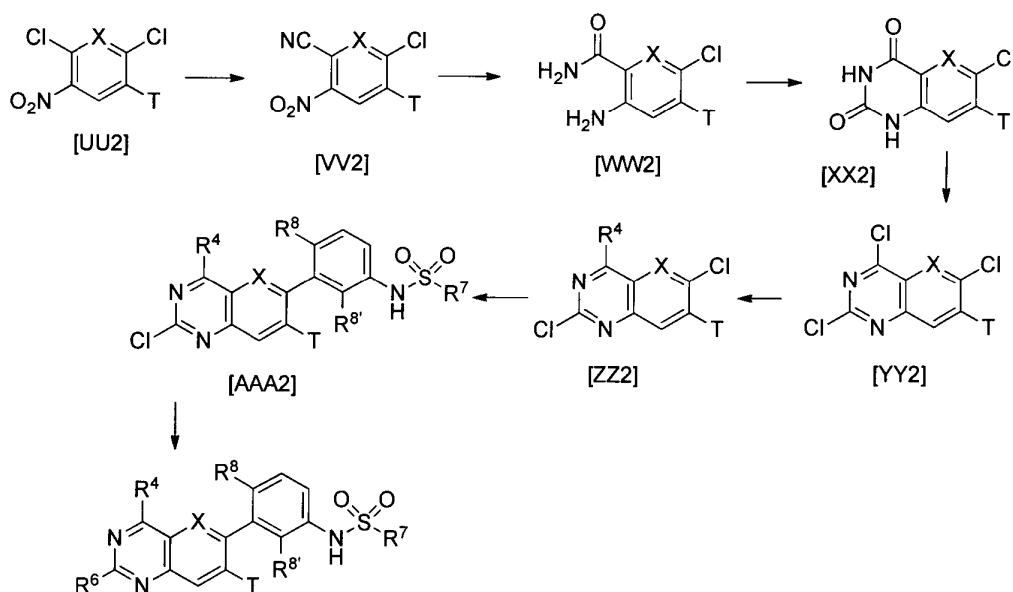
20

スキーム12Bでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。このスキームでは、ビス(ピナコラト)ジボロンを使用して、モルホリン化合物[EE]を対応するボロン酸ピナコールエステル[SS]に変換した。次いで、ボロン酸ピナコールエステル[SS]を中間体[2]とカップリングすることによって、化合物[TT]を生成した。最後に、化合物[TT]の中間体[5]との反応により、表題生成物を得た。

## 【0100】

## 【化 4 8】

## スキーム13



30

40

## 【0101】

スキーム13では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、CuCNを使用して化合物[UU2]を化合物[VV2]に変換した。次いで、シアノ化合物を還元することによって、化合物[WW2]を生成した。一実施の形態では、塩化第一スズ二水和物を使用して還元を実施した。化合物[WW2]を化合物[XX2]に環化

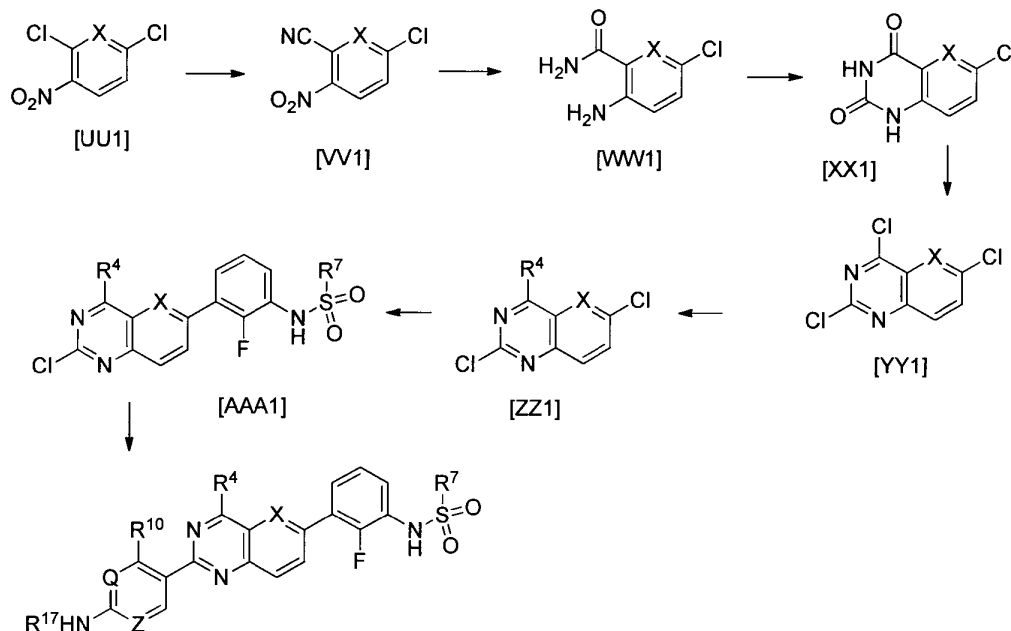
50

した。一実施の形態では、トリホスゲンを使用して環化を実施した。次いで、化合物 [ X X 2 ] を 2 位および 4 位で塩素化することによって、対応するトリクロロ化合物 [ Y Y 2 ] を形成した。一実施の形態では、P O C l <sub>3</sub> 等の塩素化剤を使用して塩素化を実施した。次いで、化合物 [ Y Y 2 ] の 4 位を R <sup>4</sup> 置換した。一実施の形態では、モルホリンを使用して R <sup>4</sup> 置換を実施した。次いで、化合物 [ Z Z 2 ] の 6 位を置換することによって、化合物 [ A A A 2 ] を形成した。最後に、化合物 [ A A A 2 ] を R <sup>6</sup> 置換することによって表題の化合物を形成した。

【 0 1 0 2 】

【 化 4 9 】

スキーム13A



【 0 1 0 3 】

スキーム 1 3 A では、式 ( I ) により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、C u C N を使用して、化合物 [ U U 1 ] を化合物 [ V V 1 ] に変換した。次いで、シアノ化合物 [ V V 1 ] を還元することによって、化合物 [ W W 1 ] を生成した。一実施の形態では、塩化第一スズ二水和物を使用して還元を実施した。ピコリンアミド化合物 [ W W 1 ] を 5 - アザキナゾリンジオン [ X X 1 ] に環化した。一実施の形態では、トリホスゲンを使用して環化を実施した。次いで、2 位および 4 位で化合物 [ X X 1 ] を塩素化して、P O C l <sub>3</sub> 等の塩素化剤を使用して、対応するトリクロロ化合物 [ Y Y 1 ] を形成した。次いで、アザキナゾリン [ Y Y 1 ] の 4 位を R <sup>4</sup> 置換した。次いで、生成した化合物 [ Z Z 1 ] の 6 位を中間体 [ 1 ] とカップリングすることによって、化合物 [ A A A 1 ] を形成した。最後に、化合物 [ A A A 1 ] を中間体 [ 5 A ] または [ 6 ] と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【 0 1 0 4 】

10

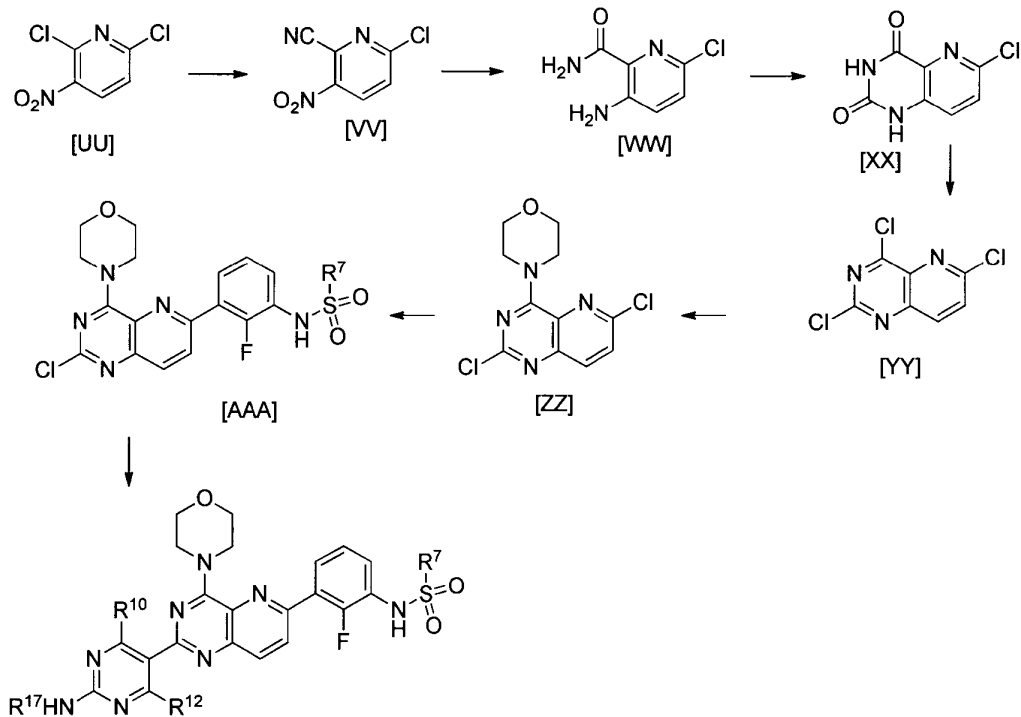
20

30

40

【化50】

スキーム13B



【0105】

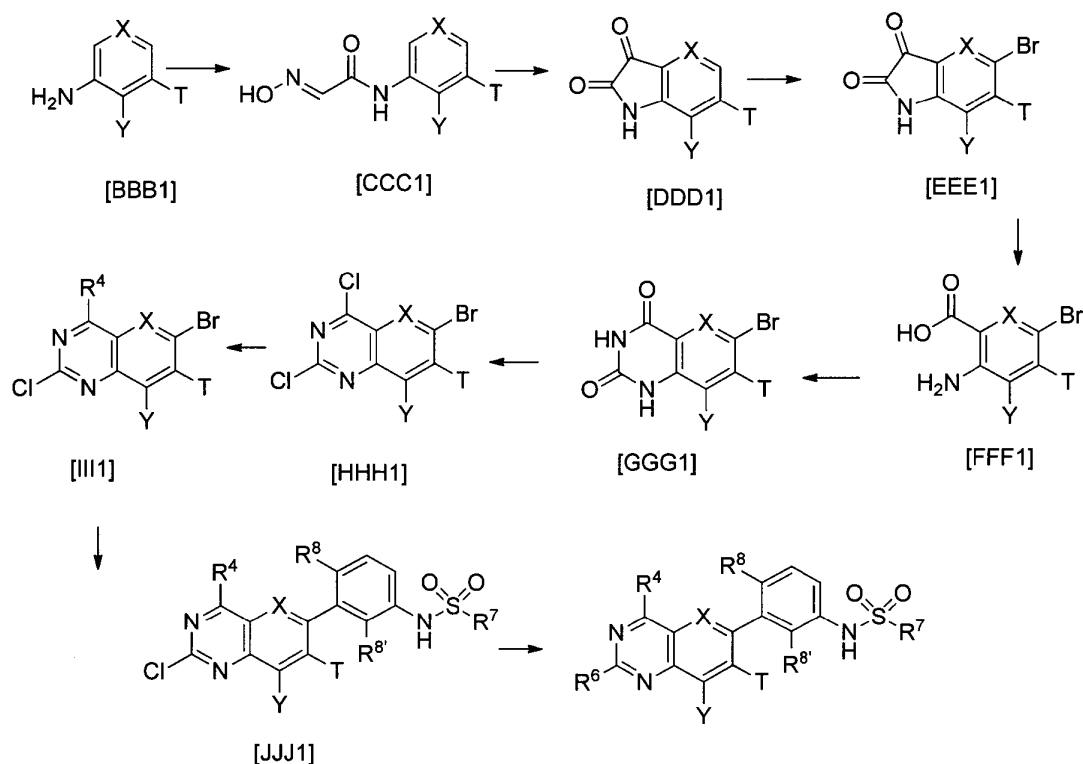
スキーム13Bでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、CuCNを使用して、2,6-ジクロロ3-ニトロピリジン[UU]を6-クロロ-3-ニトロピコリノニトリル[VV]に変換した。次いで、シアノ化合物[VV]を還元して、3-アミノ-6-クロロピコリンアミド[WW]を生成した。一実施の形態では、塩化第一スズ二水和物を使用して還元を実施した。ピコリンアミド化合物[WW]を5-アザキナゾリンジオン[XX]に環化した。一実施の形態では、トリホスゲンを使用して環化を実施した。次いで、POCl<sub>3</sub>等の塩素化剤を使用して5-アザキナゾリンジオン[XX]を2位および4位で塩素化することによって、対応するトリクロロ化合物[YY]を形成した。次いで、モルホリンを使用してアザキナゾリン[YY]の4位をモルホリンで置換した。次いで、生成した化合物[ZZ]の6位を中間体[1]とカップリングすることによって、化合物[AAA]を形成した。最後に、化合物[AAA]を中間体[5B]または[6]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【0106】

30

【化 5 1】

スキーム14



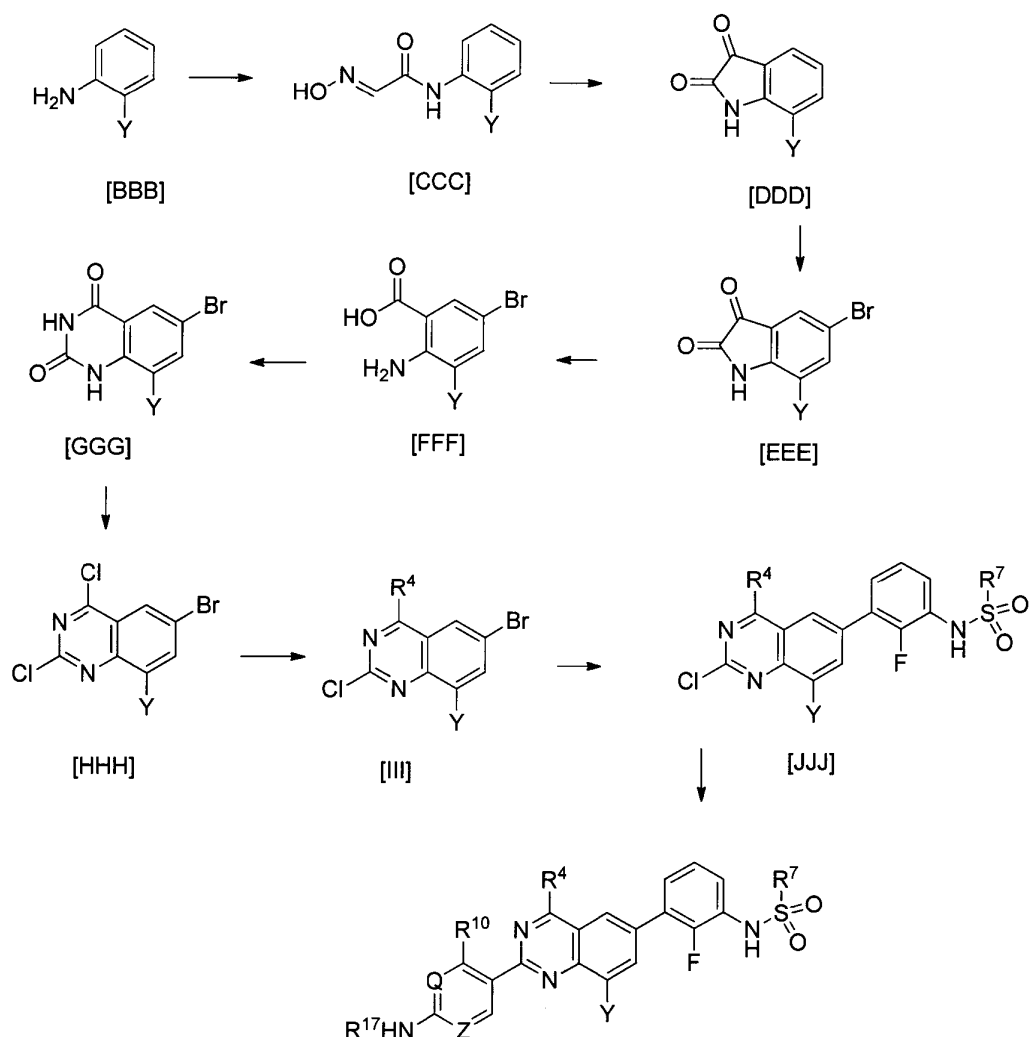
【0107】

スキーム14では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物[BBB1]を対応するヒドロキシイミノ[CCC1]に変換した。一実施の形態では、抱水クロラルおよびNH<sub>2</sub>OH・HClを使用してこの反応を実施した。ヒドロキシイミノ化合物[CCC1]の強酸との反応は、環式イサチン[DDD1]の調製をもたらした。一実施の形態では、強酸はH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>であった。イサチン化合物[DDD1]を臭素化して化合物[EEE1]を生成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、ブロモ化合物[EEE1]のイサチン環を分割した。一実施の形態では、水性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>およびNaOHを使用してこの反応を実施した。ウレアを使用して生成したアミノ安息香酸[FFF1]をキナゾリンジオン[GGG1]に変換した。次いで、キナゾリンジオン[GGG1]を2位および4位で塩素化して化合物[HHH1]を形成した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub>を使用して塩素化を実施した。次いで、キナゾリン[HHH1]の4位をR<sup>4</sup>置換することによって、化合物[III1]を生成した。化合物[III1]の6位を置換することによって、化合物[JJJ1]を形成した。最後に、化合物[JJJ1]をR<sup>6</sup>置換することによって、表題の化合物を形成した。

【0108】

【化 5 2】

スキーム14A



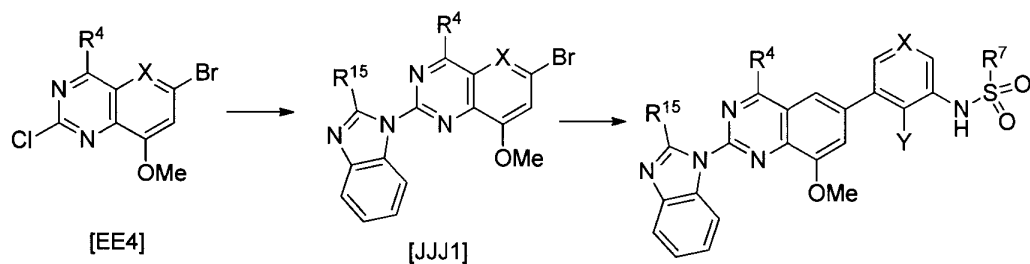
【0109】

スキーム14Aでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、抱水クロラルおよび $NH_2OH \cdot HCl$ を使用して化合物[BBB]を対応するヒドロキシイミノ[CCC]に変換した。ヒドロキシイミノ化合物[CCC]の強酸との反応は環式イサチン[DDD]の調製をもたらした。一実施の形態では、強酸は $H_2SO_4$ であった。イサチン化合物[DDD]を臭素化して化合物[EEE]を生成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、水性 $H_2O_2$ および $NaOH$ を使用して、プロモ化合物[EEE]のイサチン環を分割した。ウレアを使用して、生成したアミノ安息香酸[FFF]をキナゾリンジオン[GGG]に変換した。次いで、 $POCl_3$ 等の塩素化剤を使用して、キナゾリンジオン[GGG]を2位および4位で塩素化することによって、化合物[HHH]を形成した。次いで、キナゾリン[III]の4位を $R^4$ 置換することによって、化合物[III]を生成した。次いで、化合物[III]の6位を中間体[1]とカップリングすることによって、化合物[JJJ]を形成した。最後に、化合物[JJJ]を中間体[5A]または[6]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【0110】

【化53】

スキーム15



10

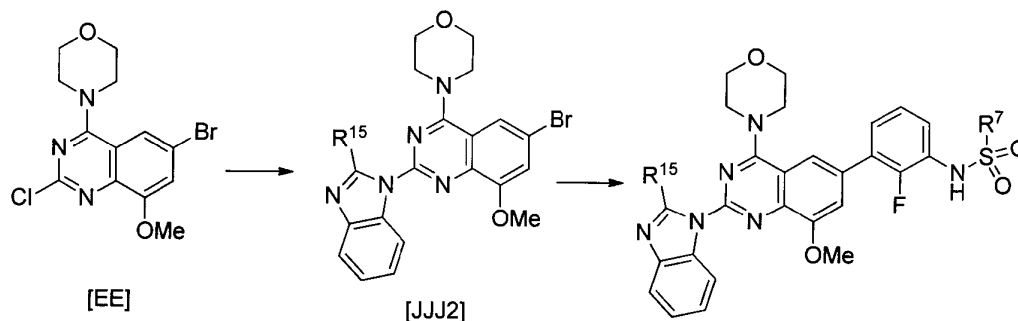
【0111】

スキーム15では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物[EE4]を中間体[7]または[8]とカップリングさせて、化合物[JJJ1]を形成した。最後に、化合物[JJJ1]を中間体[1]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【0112】

【化54】

スキーム15A



20

【0113】

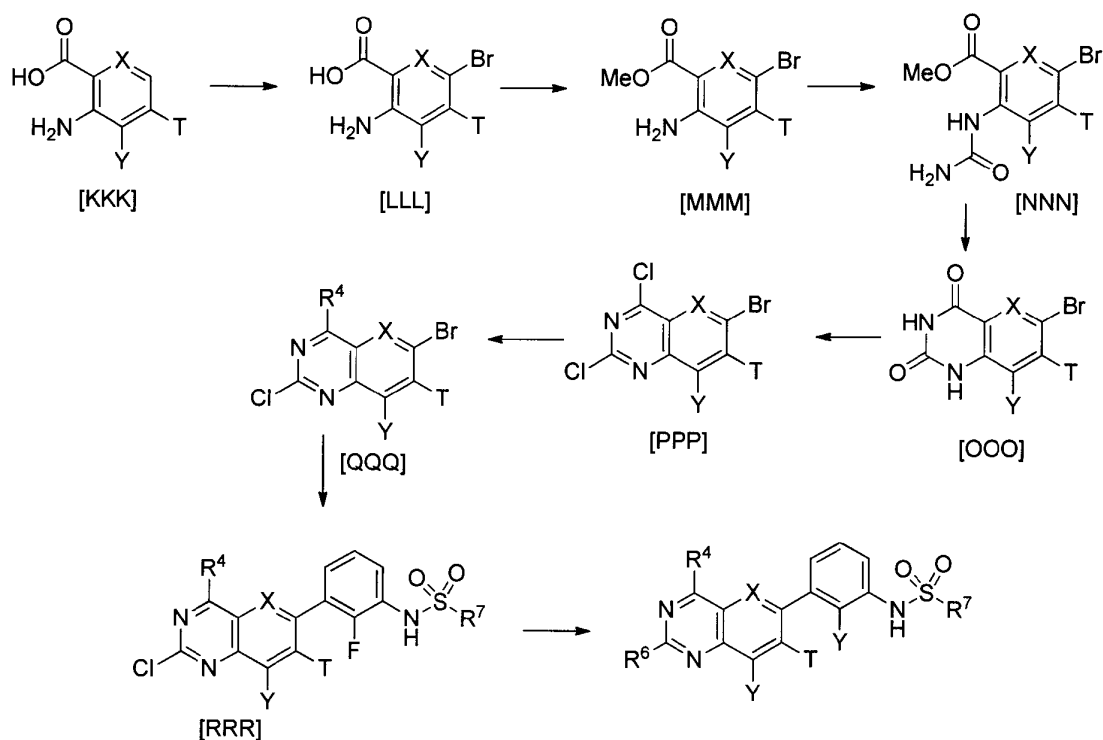
スキーム15Aでは、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物[EE]を中間体[7]または[8]とカップリングさせて、化合物[JJJ2]を形成した。最後に、化合物[JJJ2]を中間体[1]と反応させることによって、表題の化合物を形成した。

【0114】

30

【化 5 5】

スキーム16



【0115】

スキーム16では、式(I)により包含される化合物の合成を示す。より具体的には、化合物 [KKK] を臭素化することによって、プロモ化合物 [LLL] を形成した。一実施の形態では、臭素を使用して臭素化を実施した。次いで、プロモ化合物 [LLL] をメチル化することによって、メチルエステル [MMM] を形成した。一実施の形態では、ヨウ化メチルを使用してメチル化を実施した。次いで、シアン酸カリウムとの反応によりメチルエステル [MMM] をウレア化合物 [NNN] に変換した。次いで、強塩基を用いた処理によりウレア化合物 [NNN] をキナゾリンジオン [OOO] に変換した。一実施の形態では、強塩基は水酸化ナトリウムである。次いで、キナゾリンジオン [OOO] を2位および4位で塩素化することによって、化合物 [PPP] を形成した。一実施の形態では、POCl<sub>3</sub> を使用して塩素化を実施した。次いで、場合により置換したモルホリン (R<sup>4</sup>) との反応によりキナゾリン [PPP] の4位を置換することによって、化合物 [QQQ] を生成した。次いで、化合物 [QQQ] の6位を置換することによって、化合物 [RRR] を形成した。最後に、化合物 [RRR] を R<sup>6</sup> 置換することによって表題の化合物を形成した。

【0116】

本明細書にて有用となる医薬組成物は、薬学的に許容される担体の中に、場合により他の薬学的に不活性なまたは不活性成分と共に式(I)の化合物を含有する。別の実施の形態では、式(I)の化合物は単一の組成で存在する。さらなる実施の形態では、式(I)の化合物を、1種または複数の添加剤および/または以下に記載するような他の治療剤と組み合わせることができる。

【0117】

本発明に係る医薬組成物は、対象にてRAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路のうち的一方または両方を調整するのに有効である式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の量を含む。より具体的には、治療効果を達成するための式(I)の化合物の投薬は、製剤、患者の年齢、体重および性別ならびに送達経路に依存することになる。処置および式(I)の化合物の投薬は単位剤形で施さ



れ、投与されてもよく、当業者が相対的レベルの活性を反映するように単位剤形を適宜調整することも想定される。利用する特定の投薬量（および1日当たり投与される回数）についての決定は、普通の熟練した医師の判断力の範囲内であり、所望の治療効果を得るための特定の状況に合わせて投薬量を滴定することにより変化させることができる。一実施の形態では、治療有効量は約  $0.01 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$  体重である。別の実施の形態では、治療有効量は約  $5 \text{ g/kg}$  未満、約  $500 \text{ mg/kg}$ 、約  $400 \text{ mg/kg}$ 、約  $300 \text{ mg/kg}$ 、約  $200 \text{ mg/kg}$ 、約  $100 \text{ mg/kg}$ 、約  $50 \text{ mg/kg}$ 、約  $25 \text{ mg/kg}$ 、約  $10 \text{ mg/kg}$ 、約  $1 \text{ mg/kg}$ 、約  $0.5 \text{ mg/kg}$ 、約  $0.25 \text{ mg/kg}$ 、約  $0.1 \text{ mg/kg}$ 、約  $100 \mu\text{g/kg}$ 、約  $75 \mu\text{g/kg}$ 、約  $50 \mu\text{g/kg}$ 、約  $25 \mu\text{g/kg}$ 、約  $10 \mu\text{g/kg}$ 、または約  $1 \mu\text{g/kg}$  である。しかしながら、式（I）の化合物の治療有効量は、担当医師により決定でき、処置する症状、投与する化合物、送達経路、患者の年齢、体重、症状の重症度および患者の応答パターンに依存し得る。

#### 【0118】

治療有効量は、定期的なスケジュール、すなわち、日、週、月、もしくは年ベースで、または投与の日、週、月などが異なる不規則なスケジュールで提供されてもよい。代替的に、投与する治療有効量が異なってもよい。一実施の形態では、初回用量に対する治療有効量は、それに続く1回または複数回の用量に対する治療有効量よりも高い。別の実施の形態では、初回用量に対する治療有効量は、それに続く1回または複数回の用量に対する治療有効量よりも低い。同等の投薬を、これらに限定されないが、約2時間おき、約6時間おき、約8時間おき、約12時間おき、約24時間おき、約36時間おき、約48時間おき、約72時間おき、約毎週、約2週間おき、約3週間おき、約毎月、および約2カ月おきを含めた様々な時間枠にわたり投与できる。治療の完全なコースに対応する投薬の数および頻度は医療従事者の判断に従い決定されることになる。本明細書に記載する治療有効量は、付与された時間枠の間に投与された総量を指す。すなわち、2種以上の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩が投与された場合、治療有効量は投与された総量に対応する。

#### 【0119】

式（I）の化合物を含有する医薬組成物は純正として製剤化されてもよいし、または投与のための1種もしくは複数の薬学的担体と共に製剤化されてもよい。薬学的担体（複数可）の量は、式（I）の化合物溶解性および化学的性質、選択された投与経路および標準的な薬理学的慣習により決定される。薬学的担体（複数可）は固体でも、または液体でもよく、固体担体と液体担体の両方を取り込むことができる。様々な適切な液体担体は公知であり、当業者であれば容易に選択できる。このような担体として、例えば、DMSO、生理食塩水、緩衝生理食塩水、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、およびこれらの混合物を挙げることができる。同様に、様々な固体担体および添加剤が当業者に公知である。式（I）の化合物は、選択された特定の状態を考慮に入れて、任意選択的に経路により投与できる。式（I）の化合物は、中でも経口的に、注入、吸入（経口的に、鼻腔内におよび気管内を含む）により、眼、経皮、血管内、皮下、筋肉内、舌下、脳内、硬膜外、直腸、および経腔により送達できる。

#### 【0120】

式（I）の化合物は単独で投与できるが、式（I）の化合物はまた、生理学的に適合性のある1種または複数の薬学的担体の存在下で投与することもできる。担体は乾燥形態または液体形態であってよく、薬学的に許容されなければならない。液体医薬組成物は通常無菌溶液または懸濁液である。液体担体が非経口投与に対して利用された場合、液体担体は無菌の液体であることが望ましい。液体担体は通常、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ剤、およびエリキシルを調製するのに利用される。一実施の形態では、式（I）の化合物は液体担体に溶解されている。別の実施の形態では、式（I）の化合物は、液体担体中に懸濁されている。製剤の当業者であれば、投与経路に応じて適切な液体担体を選択できる。代替的に、式（I）の化合物を固体担体内で製剤化してもよい。一実施の形態で

は、組成物を圧縮して、単位用量形態、すなわち、錠剤またはカプレット剤にすることができる。別の実施の形態では、組成物は、単位用量形態、すなわち、カプセル剤に添加することもできる。さらなる実施の形態では、組成物は散剤としての投与用に製剤化することもできる。固体担体は様々な機能を実施することができ、すなわち、以下に記載する添加剤の2種またはそれ以上の機能を実施できる。例えば、固体担体はまた、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、摺滑剤、圧縮補助剤、結合剤、崩壊剤、または封入物質として作用することもできる。

#### 【0121】

組成物はまた、適当な量の式(I)の化合物を含有するように細分することもできる。例えば、単位投薬を、パケット化した散剤、液体を含有するバイアル、アンプル、充填済みシリンジまたはサシェ剤などの包装された組成物にすることもできる。

10

#### 【0122】

1種または複数の式(I)の化合物と組み合わせることができる添加剤の例として、制限なしで、アジュバント、抗酸化剤、結合剤、緩衝液、コーティング、着色剤、圧縮補助剤、賦形剤、崩壊剤、乳化剤、皮膚軟化剤、封入物質、充填剤、香味剤、摺滑剤、造粒剤、滑沢剤、金属キレート化剤、浸透圧調節剤、pH調整剤、保存剤、可溶化剤、吸着剤、安定剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁剤、シロップ剤、粘稠化剤、または粘性調節剤が挙げられる。例えば、本明細書に参照により援用されている、“Handbook of Pharmaceutical Excipients”、5<sup>th</sup> Edition、Eds.: Rowe, Sheskey, and Owen、Apha Publications (Washington, DC)、December 14、2005に記載するが添加剤を参照されたい。

20

#### 【0123】

一実施の形態では、組成物は吸入剤として利用できる。この投与経路に対して、組成物は、式(I)の化合物および噴霧の噴霧ポンプによる、または吹送法のためのドライパウダーによる送達のためのビヒクルを使用して流体の単位用量として調製することもできる。

#### 【0124】

別の実施の形態では、組成物はエアゾール剤として、すなわち、経口または鼻腔内用として利用できる。この投与経路に対して、組成物は、気体または液化性噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、二酸化炭素、窒素、プロパン等と一緒に、加圧したエアゾール剤容器内での使用のために製剤化される。1つまたは複数の作動で、ある定量が送達されるものもまた提供される。

30

#### 【0125】

別の実施の形態では、組成物は、持続した送達装置により投与され得る。本明細書にて「徐放」とは、遅延した、またはそうでなければ制御された式(I)の化合物の送達を指す。当業者は適切な徐放装置を承知している。このような徐放装置における使用のために、式(I)の化合物は、本明細書にて記載するように製剤化される。

#### 【0126】

組成物および式(I)の化合物における使用のために上に記載する構成要素に加えて、本明細書に記載する組成物およびキットは、例えば、固形腫瘍、および「液体」または非固形腫瘍のがん(例えば、リンパ腫)を含めて、腫瘍によって特徴付けられるがんを含むがんを処置するために使用される1種または複数の薬品または治療剤を含有し得る。一実施の形態では、薬品は化学療法の薬剤である。化学療法剤の例として、参照により本明細書に援用されている“Physician's Desk Reference”、64<sup>th</sup> Edition、Thomson Reuters、2010にて列挙されているものが挙げられる。追加の薬品(複数可)または治療剤の治療有効量は当業者には周知である。しかし、送達される他の薬品の量を決定することは十分担当医の範囲内である。

40

#### 【0127】

式(I)の化合物および/または他の薬品(複数可)または治療剤(複数可)が単一の

50

組成物内で投与されてもよい。しかし、本発明はこれに限定されない。他の実施の形態では、式(Ⅰ)の化合物は、式(Ⅰ)の他の化合物による1種または複数の別の製剤、化学療法剤、または所望される他の薬剤の形態で投与されてもよい。

【0128】

本明細書に記載する式(Ⅰ)の化合物または組成物を含有する医薬製剤のキットまたはパッケージもまた本明細書で提供される。キットは、単一の製剤または製剤の組合せが、それぞれ所望の時間に服用するように指示されるように構成できる。

【0129】

キットは、所望の送達経路のために製剤化した式(Ⅰ)の化合物を有する包装または容器を含有することが適切である。キットは、投薬についての使用説明書および活性剤に関して添付文書を含有するのが適切である。場合により、キットは、例えば、試薬、ウェルプレート、容器、マーカーまたはラベルなどを含めて、そのようなアッセイを実施するための、製品および材料の循環レベルをモニタリングするための使用説明書をさらに含有することもできる。このようなキットは、所望の適応症の処置に対して適切な方式で容易に包装される。例えば、キットは噴霧ポンプまたは他の送達装置を使用するための指示書を含有してもよい。このようなキット中に含まれる他の適切な構成要素は、所望の適応症および送達経路を考慮すれば当業者には容易に明らかとなる。

【0130】

本明細書に記載する式(Ⅰ)の化合物または組成物は、単回用量または継続的もしくは周期的な不連続な投与のためのものであってよい。継続的な投与に対して、パッケージまたはキットは、各投薬単位内の式(Ⅰ)の化合物(例えば、溶液、ローション剤、錠剤、丸剤、または上に記載する他の単位またはドラッグデリバリーで利用される)と、場合により、既定の長さの時間の間、毎日、毎週、もしくは毎月、または規定された通りに、用量を投与するための使用説明書とを含むことができる。式(Ⅰ)の化合物が不連続な形式で定期的を送達される場合、パッケージまたはキットは、式(Ⅰ)の化合物が供給されない期間の間、プラセボを含むことができる。組成物の濃度、組成物の構成要素の濃度、または組成物内の式(Ⅰ)の化合物もしくは薬剤の相対比が時間の経過と共に異なることが所望される場合、パッケージまたはキットは所望のばらつきを提供する一連の投薬単位を含有してもよい。

【0131】

周期的な経口使用のために医薬品を分配するためのいくつかのパッケージまたはキットが当技術分野で公知である。一実施の形態では、包装は、各期間に対して指標を有する。別の実施の形態では、包装は標識されたブリスター包装、ダイアルディスペンサーパッケージ、またはピンである。

【0132】

キットの包装手段それ自体を、吸入器、シリンジ、ピペット、目薬容器、または他のこのような装置などによる投与に対して適合させることができ、これらから製剤を、肺等の身体の患部に適用し、対象に注射し、またはキットの他の構成要素に適用および混合させることもできる。

【0133】

これらのキットの組成物はまた、乾燥形態または凍結乾燥形態で提供されてもよい。試薬または構成要素が乾燥形態として提供される場合、再構成は一般的に適切な溶媒の添加により行わる。溶媒はまた別の包装で提供されてもよいことが想定される。

【0134】

本発明に係るキットはまた通常、商業ベースでの販売のための密接な閉じ込め状態でバイアルを含有する手段、例えば、中に所望のバイアルが保持されている射出成形または、ブロー成形したプラスチック容器を含むことになる。包装の数またはタイプに関係なくおよび上で論じたように、キットはまた、動物体内への組成物の注入/投与または配置を補助するための別の機器を含む、またはこれと共に包装することもできる。このような機器は、吸入器、シリンジ、ピペット、鉗子、計量スプーン、目薬容器または任意選択的にこ

10

20

30

40

50

のような医学的に承認された送達手段であってよい。

【0135】

一実施の形態では、キットが提供され、式(I)の化合物を含有する。式(I)の化合物は、上に記載する1種または複数の担体または添加剤の存在下であっても、なくてもよい。キットは、RAS/RAF/MEK/ERKとPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路のうち的一方または両方の異常調節によって特徴付けられる疾患を有する対象に、薬品および式(I)の化合物を投与するための使用説明書の場合により含有してもよい。

【0136】

さらなる実施の形態では、キットは、第2の投薬単位内の式(I)の化合物と、第3の投薬単位内の上に記載する1種または複数の担体または添加剤を提供および含有する。キットは、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路のうち的一方または両方の異常調節によって特徴付けられる疾患を有する対象に、薬品および式(I)の化合物を投与するための使用説明書の場合により含有してもよい。

【0137】

本明細書にて示す化合物は、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路のうちの1つまたは複数に関連する症状を調整するのに有用である。一実施の形態では、このような疾患は異常な細胞増殖に関連する。「異常な細胞増殖(abnormal cellular proliferation)」は、哺乳動物の体内に自然に存在する細胞の無制限な増殖を指す。一実施の形態では、異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患は、前立腺、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、陰茎、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚のがんまたは白血病もしくはリンパ腫を含むがんである。一実施の形態では、異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患は前立腺がんである。別の実施の形態では、異常な細胞増殖は少なくとも1種の固形腫瘍に関連する。

【0138】

さらなる実施の形態では、式(I)の化合物はPI3K活性を調節する。式(I)の化合物は、PI3K( )の4種のアイソフォームの少なくとも1種またはこれらの組合せを阻害する能力を有する。

【0139】

本明細書にて「選択性(selectivity)」は、PI3Kの1つまたは複数のアイソフォームに対する活性について使用する場合、PI3Kのアイソフォームに対して異なる活性を示す化合物を指す。PI3Kアイソフォーム選択性を示す化合物は、アイソフォームのうちの1種、2種、または3種により高い阻害を示す。一実施の形態では、これらのアイソフォームのうちの1種、2種、または3種を選択的に調節する化合物は、他のアイソフォームに対していかなる活性も示さない、または実質的に示さない。例えば、化合物は、およびPI3Kアイソフォームに対する選択性を示すことができる。また、本明細書に記載する他の化合物はPI3K、PI3K、およびPI3Kに対する選択性を有することができる。本明細書に記載するさらに他の化合物は、PI3KおよびPI3Kに対する選択性を有することができる。そしてさらに他の化合物は、単一のアイソフォーム、例えば、またはのみに対して選択性を有することができる。

【0140】

アイソフォームに対する活性に関連する化合物は、例えば、乳がんおよび胃がん、結腸直腸の腫瘍、グリア芽細胞腫、および前立腺がん、ならびに肺がんを含めて、このPI3Kアイソフォームに関連する症状の処置に特によく適していてもよい。

【0141】

別の実施の形態では、式(I)の化合物のいくつかは、PI3K-アイソフォームの経路を調節する。またさらなる実施の形態では、式(I)の化合物は、PI3K-アイソフォームの経路を調節する。さらに別の実施の形態では、式(I)の化合物は、PI3K-アイソフォームの経路を調節する。

## 【0142】

PI3K - およびPI3K - アイソフォームを阻害する化合物の能力は、急性および慢性の炎症性障害を処置する能力と共に記載する。例えば、RC Camps、et al、Nat Rev Immunol、2007、Mar 7(3):191-201を参照されたい。他の炎症性障害は、より具体的には、好中球に関連する炎症を含む、PI3Kデルタアイソフォームに関連している。炎症性関節炎における炎症を減少させる化合物の能力を試験するためのモデルは、例えば、Camps、et al、Nature Med、2005、11、936-943に記載するように公知である。Camps et al(2005)はまた、腹膜炎における炎症を減少させる化合物の能力を評価するのに有用なモデルについて記載している。化合物が炎症を減少させる、および/または心筋梗塞後の治癒を改善させる能力を試験するためのモデルが、Siragusa、et al、Circ Res、(2010)、106、757-768により記載する。プレオマイシン誘発性肺線維症を予防する化合物の能力を試験するためのモデルは、Wei、et al、Biochem Biophys Res Comm、2010、397:311-317およびBrent、et al、Toxicology、2000、147:1-13に記載する。

10

## 【0143】

「調節(regulation)」またはその変化形は、本明細書にて、生物学的経路の1つまたは複数の構成要素を阻害する式(I)の化合物の能力を指す。一実施の形態では、「調節」はmTOR活性の阻害を指す。別の実施の形態では、「調節」は、PI3K活性の1種または複数のアイソフォームの阻害を指す。調節は上で定義されたように選択的であってよい。さらなる実施の形態では、「調節」はRAS活性の阻害を指す。さらに別の実施の形態では、「調節」はRAF活性の阻害を指す。またさらなる実施の形態では、「調節」はMEK活性の阻害を指す。別の実施の形態では、「調節」はERK活性の阻害を指す。さらなる実施の形態では、「調節」はAKT活性の阻害を指す。さらなる実施の形態では、「調節」はS6RPまたはS6K活性の阻害を指す。さらなる実施の形態では、調節は直前の経路の2つまたはそれ以上の阻害を指す。さらに別の実施の形態では、調節はRAS/RAF/MEK/ERK経路の阻害を含む。さらなる実施の形態では、調節はPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路の阻害を含む。さらに別の実施の形態では、調節は、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路の阻害を含む。

20

30

## 【0144】

式(I)の化合物の有用性は、例えば、以下に記載するインビトロの腫瘍細胞増殖アッセイにおけるこれらの活性により例示できる。式(I)の化合物は、RAS/RAF/MEK/ERKおよび/またはPI3K/AKT/PTEN/mTOR阻害活性を示し、したがってこれらの別の経路のいずれか1つがある役割を果たす異常な細胞増殖を阻害するために利用できる。したがって、式(I)の化合物は、RAS/RAF/MEK/ERKおよび/またはPI3K/AKT/PTEN/mTORの異常調節の異常な細胞増殖作用に関連する障害、例えばがんの処置に有効である。当業者であれば、インビトロの腫瘍細胞増殖アッセイにおける活性と、臨床現場での抗腫瘍活性との間には確立したリンクが存在することを認識できよう。例えば、様々な医薬品、例えば、タキソール(Silvestrini、Stem Cells、1993、11(6):528-535)、タキソテル(Bissery、Anti Cancer Drugs、1995、6(3):330)およびトポイソメラーゼ阻害剤(Edelman、Cancer Chemother Pharmacol、1996、37(5):385-39)の治療的有用性は、インビトロの腫瘍増殖アッセイを使用することにより実証されている。

40

## 【0145】

一実施の形態では、RAS/RAF/MEK/ERKおよび/またはPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路を調節するための方法が提供され、これは、式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

50

## 【0146】

さらなる実施の形態では、RAS / RAF / MEK / ERKおよびPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路を共調節するための方法が提供され、これは、式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0147】

別の望ましい実施の形態では、調節不全のRAS / RAF / MEK / ERKおよび/またはPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路から生じた異常な細胞の増殖によって特徴付けられる疾患を処置するための方法が提供され、これは、式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0148】

さらに望ましい実施の形態では、RAS / RAF / MEK / ERKおよび/またはPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路を阻害することにより処置可能な症状を処置するための方法が提供され、これは、式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【0149】

本明細書にて化合物の治療有効量とは、がんの処置のために使用される場合、体液(例えば、血液、末梢細胞またはリンパ液)中のがん細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを減少させ、転移を阻害し、腫瘍増殖を阻害し、および/またはがんの1種もしくは複数の症状を回復できる量である。がん療法について、効力は、例えば、病状悪化までの時間を評価し、および/または応答速度を判定することによって測定できる。

## 【0150】

本明細書にて化合物の治療有効量は、炎症性障害の処置のために使用される場合、炎症性応答の重症度もしくは期間の開始を遅延させ、または炎症性応答の重症度もしくは期間を減少させることができるか、あるいは炎症性応答の1種もしくは複数の症状を緩和できる量である。炎症性障害の処置について、効力は、炎症の生理学的徴候(例えば、赤み、腫脹、熱、機能喪失)の減少により、または炎症に関連する細胞(例えば、単球、マクロファージおよび他の単核細胞)もしくは分子(例えば、炎症誘発性サイトカイン)のレベルの変化を測定することによって測定できる。

## 【0151】

RAS / RAF / MEK / ERKおよび/またはPI3K / AKT / PTEN / mTOR経路は、各経路の異なるメンバーの中の特定の突然変異により、様々ながんの中で調節不全となることが知られている。例えば、RAS / RAF / MEK / ERK経路では、RASタンパク質は多くの場合、残基12、13および61にて変異する(例えば、Pri o, et al, Cancer Research (2012) 72(10): 2457 - 2467を参照されたい)。しかしその一方で、B - RAFはアミノ酸位600のみで変異する。RAS遺伝子突然変異は、当技術分野で公知の方法、例えば、Sarkar, et al (Diagn Mol Pathol. (1995) 4(4): 266 - 73)に記載する方法を使用して腫瘍試料内に容易に検出され、その一方で、B - RAF突然変異は、Roche (Cobas (登録商標) 4800 BRAFV600 Mutation Test) から入手可能なFDA承認キットを用いて検出できる。PI3K / AKT / PTEN / mTOR経路では、PI3K - アルファアイソザイム、PTEN、およびあまり多くはないが、AKTが多種多様な固形腫瘍にて変異する。PI3K - アルファサブユニットは一般的に残基542、545および1047にて変異する(例えば、Karakas, et al, British J. Cancer (2006), 94: 455 - 459を参照されたい)。同様に、突然変異は、広範囲の固形腫瘍のPTEN腫瘍サプレッサー遺伝子にて特定されている。大部分のPTEN突然変異は、フレーム - シフトまたはナンセンス突然変異のいずれかを介してPTEN活性を損失する。乳がん腫瘍の約3%は、位置17におけるAKTタンパク質の突然変異を示している(Yi, et al, Oncotarget (2013) 4(1), 29 - 34)。

## 【0152】

処置開始前に本発明に係る化合物での処置に対してプラスに応答する哺乳動物の対象、例えば、ヒト患者を特定すること（本明細書ではまた「既定するまたは選択する」とも呼ばれる）は、上記で論じたRAS、B-RAF、PI3K-アイソザイム（または、本明細書にて記載するような、選択された別のPI3Kアイソザイムまたはこれらの組合せ）、PTENまたはAKT突然変異のうちの1種または複数を検出するためにがん患者からの試料をアッセイすることによって達成できる。

#### 【0153】

適切な試料は、多数の対象から入手することができ、例えば、組織試料、細胞、細胞外物質、血中またはリンパ液中に循環しているがん細胞を含み得る。これらの試料は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物由来のものであってよい。組織試料は、任意選択的に臓器（疾患状態のこのような臓器を含む）、血液循環系、および任意選択的に循環腫瘍細胞由来のものであってよい。腫瘍生検等の組織試料は公知の手順を使用して入手できる。組織検体はまた、異種移植片腫瘍試料、例えば、薬物用量または毒性学研究における動物からのものも含み得る。

#### 【0154】

例えば、B-RAF突然変異およびmTOR突然変異の存在について、B-RAF突然変異およびPI3K突然変異について、またはB-RAF突然変異、mTORおよびPI3K経路突然変異について患者を試験できる。上で論じたように、これらの突然変異は、インサイチュでの蛍光ハイブリダイゼーション、所与の遺伝子の関連する部分のPCRベースの配列、制限断片長多型解析、または所与の遺伝子生成物（例えば、タンパク質またはRNA）の発現レベルのモニタリングを含む、当技術分野で公知の任意選択的に適切な技法を使用して検出できる。B-RAF、mTORおよびPI3K突然変異はまた、RAS/RAF/MEK/ERKおよび/またはPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路におけるバイオマーカーの活性を測定することによって検出できる。したがって、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路を阻害することにより処置可能な症状を処置するための方法であって、B-RAF、PI3Kおよび/またはPTEN突然変異を有する患者を選択するステップと、式(I)の少なくとも1種の化合物の治療有効量を投与するステップとを含む方法が提供される。

#### 【0155】

本発明に係る化合物は、RAS/RAF/MEK/ERKおよびPI3K/AKT/PTEN/mTOR経路における様々な標的タンパク質に対する阻害の異なるプロファイルを示している。1つのプロファイルでは、本発明に係る化合物はB-RAFおよびmTORを阻害できる。別のプロファイルでは、本発明に係る化合物は、B-RAFおよび1種または複数のPI3Kアイソフォームを阻害できる。さらに別のプロファイルでは、本発明に係る化合物は、B-RAF、mTORおよび1種または複数のPI3Kアイソフォームを阻害できる。したがって、ある特定のタンパク質バイオマーカーの活性を使用して、患者に1度投与された式(I)の化合物の効力をモニターすることができる。例えば、B-RAFおよびmTOR阻害剤として二重活性を有する式(I)の化合物は、pERKおよびpS6RPまたはpS6Kの活性の減少を引き起こすことになる。本発明に係る化合物の効力を示す適切なバイオマーカーの組合せを表1に示す。

#### 【0156】

【表 1】

表1

| 式(I)の化合物の<br>活性プロファイル      | バイオマーカーの組合せ                       |
|----------------------------|-----------------------------------|
| B-RAF + mTOR 阻害剤           | pERK および(pS6RP または pS6K)          |
| B-RAF + PI3K 阻害剤           | pERK および pAKT                     |
| B-RAF + mTOR + PI3K<br>阻害剤 | pERK, (pS6RP または pS6K)および<br>pAKT |

10

## 【 0 1 5 7 】

これらのバイオマーカーのうちの1種または組合せの活性の減少を示すこと（例えば、表1に示す通り）は、例えば、患者における腫瘍増殖抑制の効力に対する代理として使用できる。したがって、式（I）の化合物の効力をモニタリングする方法、またはRAS / RAF / MEK / ERK および PI3K / AKT / PTEN / mTOR 経路を阻害することによって処置可能な症状を処置するための方法であって、式（I）の化合物の少なくとも1種を患者に投与するステップと、pERK、（pS6RP または pS6K）またはpAKT（例えば、pAKT - S473 および / または pAKT - T308）またはこれらの組合せの活性を評価するステップと、pERK（pS6RP または pS6K）またはpAKTまたはこれらの組合せの活性が、未処置の患者の活性レベルと比較して、既定の活性レベルに減少するまで投与する化合物の量を調整するステップとを含む方法が提供される。例えば、pERKの活性は、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、または少なくとも約99%減少させることができる。別の例では、pERKの活性は約80%～約100%減少させることができる。（pS6RP または pS6K）またはpAKTの活性は、例えば、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%減少させることができる。別の例では、（pS6RP または pS6K）またはpAKTの活性は、約50%～約100%減少させることができる。これらのpERK（pS6RP または pS6K）、またはpAKT活性減少プロファイルのいずれか1つを有し、他のバイオマーカーの減少がない、最小である、またはより低いことによって特徴付けられる化合物も依然として利用できる。しかし、これらのバイオマーカーのうちの2つ、またはこれらのバイオマーカーのうちの3つすべてにて活性減少プロファイルを有する化合物は、本明細書に記載する使用に対して特によく適している。

20

30

## 【 0 1 5 8 】

本明細書にて「pAKT活性プロファイル」とは、所与の試料中の非活性化または非リン酸化AKTレベル(level of non-activated or non-phosphorylated AKT)と比較した、AKTの活性化またはリン酸化（「pAKT」）レベルを指す。一例では、試料は固形腫瘍細胞または組織である。別の例では、試料は非固形腫瘍がん細胞または組織である。pAKT活性プロファイルは、比率（例えば、式（I）の化合物で処置したがん細胞中のpAKTの量を式（I）化合物で処置しなかった同じ種類のがん細胞中のリン酸化AKTの量で割ったもの）により表現できる。pAKT活性プロファイルの典型的な測定にて、各処置済みまたは患者の試料および未処置の対照試料を、同じ試料中の全AKT（すなわち、リン酸化AKTプラス非リン酸化AKT）に対して正規化する。次いで、各処置済みまたは患者の試料中のpAKTの正規化した量を、未処置の対照試料中のpAKTの量で割り、この数に100を掛けることによって、所与の試料に対してpAKT活性に残存するパーセントを得る。次いで、残存するパーセントを100から引いて、pAKT活性の減少のパーセントを得ることができる。pAKT活性プロファイルはまた、AKTのリン酸

40

50



化した下流ターゲットの量を測定することによって、経路の活性化レベルにより表現することもできる。「減少した p A K T 活性プロファイル」とは、ベースライン値より低い試料中の全 A K T の活性化またはリン酸化レベルを指す。このようなベースライン値は、単一の細胞型の基礎レベルに基づき決定できる。代替的に、ベースライン値は、試料細胞の所与の集団における p A K T の平均または中間レベルに基づいてもよい。1つの例では、本明細書で使用する p A K T 活性プロファイルに対して、これは、本発明に係る化合物で未処置の患者からの腫瘍細胞の p A K T 活性プロファイルに基づく平均値を指す。

#### 【 0 1 5 9 】

本明細書にて「p E R K 活性プロファイル」とは、所与の試料中の非活性化または非リン酸化 E R K のレベルに対する、E R K の活性化またはリン酸化（「p E R K」）レベルを指す。1つの例では、試料は固形腫瘍細胞もしくは組織であるか、または非固形の腫瘍がん細胞もしくは組織である。p E R K 活性プロファイルは、比率（例えば、式（I）の化合物で処置したがん細胞中の p E R K の量を、式（I）の化合物で処置していない同じ種類のがん性細胞中の非リン酸化 E R K の量で割ったもの）により表現できる。p E R K 活性プロファイルの典型的測定にて、各処置済みまたは患者の試料および未処置の対照試料を、全 E R K（すなわち、リン酸化 E R K プラス非リン酸化 E R K）に対して正規化する。次いで、各処置済みまたは患者の試料中の p E R K の正規化した量を、未処置の対照試料中の p E R K の量で割り、この数に 100 を掛けることによって、所与の試料に対して p E R K 活性に残存するパーセントを得る。次いで、残存するパーセントを 100 から引いて、p E R K 活性の減少のパーセントを得ることができる。p E R K 活性プロファイルはまた、E R K のリン酸化した下流ターゲットの量を測定することによって、経路の活性化レベルにより表現することもできる。「減少した p E R K 活性プロファイル」とは、ベースライン値より低い試料中の全 E R K の活性化またはリン酸化レベルを指す。このようなベースライン値は、単一の細胞型の基礎レベルに基づき決定できる。代替的に、ベースライン値は、試料細胞の所与の集団における p E R K の平均または中間レベルに基づいてもよい。1つの例では、本明細書で使用する p E R K 活性プロファイルに対して、これは、本発明に係る化合物で未処置の患者からの腫瘍細胞の p E R K 活性プロファイルに基づく平均値を指す。

#### 【 0 1 6 0 】

式（I）の化合物の効力を判定するために測定するタンパク質の1種は、ホスホ - S 6 リボソームのタンパク質（p S 6 R P）である。代替的に、p S 6 K 活性を判定するために、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ p S 6 K（代替のアイソフォーム P 7 0<sup>S 6 K</sup>または P 8 5<sup>S 6 K</sup>をコードする）を測定する。本明細書にて、「p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイル」とは、所与の試料中の非活性化または非リン酸化 S 6 R P または S 6 K のレベルに対する、S 6 R P または S 6 K の活性化またはリン酸化（「p S 6 R P または p S 6 K」）のレベルを指す。1つの例では、試料は固形腫瘍細胞もしくは組織または非固形腫瘍がん細胞もしくは組織である。p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイルは、比率（例えば、式（I）の化合物で処置したがん細胞中の p S 6 R P または p S 6 K の量を式（I）の化合物で処置していない同じ種類のがん性細胞中の非リン酸化 S 6 R P または S 6 K の量で割ったもの）により表現できる。p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイルの典型的な測定にて、各処置済みまたは患者の試料および未処置の対照試料を、全 S 6 R P または S 6 K（すなわち、リン酸化 S 6 R P または S 6 K プラス非リン酸化 S 6 R P または S 6 K）に対して正規化する。次いで、各処置済みまたは患者の試料中の p S 6 R P または p S 6 K の正規化した量を、未処置の対照試料中の p S 6 R P または p S 6 K の量で割り、この数に 100 を掛けることによって、所与の処置済みまたは患者の試料に対して p S 6 R P または p S 6 K 活性に残存するパーセントを得る。次いで、残存するパーセントを 100 から引いて、p S 6 R P または p S 6 K 活性の減少のパーセントを得ることができる。p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイルはまた、S 6 R P または S 6 K のリン酸化した下流ターゲットの量を測定することによって、経路の活性化レベルにより表現することもできる。例えば、S 6 R P は、S 6 K の下流であり、S 6 R P

のリン酸化レベルを p S 6 K 活性の尺度として使用できる。「減少した p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイル」とは、ベースライン値より低い試料中の全 p S 6 R P または p S 6 K の活性化またはリン酸化レベルを指す。このようなベースライン値は、単一の細胞型の基礎レベルに基づき決定できる。代替的に、ベースライン値は、試料細胞の所与の集団における p S 6 R P または p S 6 K の平均または中間レベルに基づいてもよい。1つの例では、本明細書で使用する p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイルに対して、これは、本発明に係る化合物で未処置の患者からのがん細胞の p S 6 R P または p S 6 K 活性プロファイルに基づく平均値を指す。

#### 【0161】

これらのバイオマーカーの減少した活性を示すための任意選択的に適切な技法；例えば、従来のウエスタンブロットアッセイによる（例えば、AKT Western Blot Assay Kits (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) を参照されたい）、または以下の実施例 90 に示すような In-Cell Western (ICW) アッセイを用いたタンパク質の検出を発明の方法にて使用できる。Falchhook, et al, Lancet (2012), 379: 1893-1901 に記載する技法もまた参照されたい。さらに、試料中の AKT 活性化のレベルおよび p AKT の量を測定するための方法は公知である。例えば、免疫沈降アッセイ、例えば、AKT Activity Assay Kits (abcam (登録商標), San Francisco, CA)、化学発光免疫吸着法 (Cicenas, et al, Breast Can Res., 7(4): R394 (2005)、または AlphaScreen SureFire Akt1 (p-Thr308) Assay Kit (Perkin-Elmer, Waltham, MA) を使用できる。他の市販のアッセイキットとして、iHistochem (San Diego, CA) の p S 6 R P キットおよび p ERK アッセイキット (MesoScale, CA) が挙げられる。また他の技法またはキットが当業者には容易に明らかとなる。

#### 【0162】

RAS / RAF / MEK / ERK および PI3K / AKT / PTEN / mTOR 経路を阻害することによって処置可能な症状を処置するための方法であって、1種または複数の式 (I) の化合物の初回投薬量を患者に投与するステップと、化合物の投与後、患者からの試料をアッセイして、p ERK、p S 6 R P または p S 6 K または p AKT またはこれらの組合せの活性レベルが、未処置の患者における活性と比較して、既定の活性レベルだけ減少したかどうか判定するステップと、1種または複数の式 (I) の化合物の第2回目の投薬量を患者に投与するステップと、を含む。初回および第2回目の投薬量は同じであってもよく、約 0.01 mg / kg ~ 500 mg / kg 体重の範囲であってもよい。代替的に、この範囲内で、初回および第2回目の投薬は上昇する用量であっても、または下降する用量であってもよい。例えば、第2回目の投薬量は初回の投薬量より高くてもよい（すなわち、上昇する）。代替的に、第2回目の投薬量は、初回の投薬量より低くてもよく（すなわち、下降する用量）、より低い約 0.01 mg / kg ~ 約 0.1 mg であり、第2回目の投薬量はより高い用量、約 1 mg / kg、約 0.5 mg / kg、約 0.25 mg / kg、約 0.1 mg / kg、約 100 μg / kg、約 75 μg / kg、約 50 μg / kg、約 25 μg / kg、約 10 μg / kg、または約 1 μg / kg であってもよい。

#### 【0163】

本明細書にて「未処置の患者」とは、1種または複数の式 (I) の化合物を治療有効量で投与していない患者を指す。

#### 【0164】

式 (I) の化合物の効力をモニタリングするための方法であって、少なくとも1種の式 (I) の化合物の初回投薬量を患者に投与するステップと、化合物の投与後、患者からの試料をアッセイして、p ERK、p S 6 R P または p S 6 K または p AKT またはこれらの組合せの活性レベルが、未処置の患者における活性と比較して、既定の活性レベルだけ減少したかどうか判定するステップと、化合物の第2回目の投薬量を投与するステップと

を含む方法もまた本明細書に記載する。

【0165】

治療の効力をモニタリングする場合、患者から入手した試料は、例えば、全血または血液製剤（例えば、血漿、末梢血）、リンパ液、または組織試料を含む様々な試料を含むことができ、選択できる。

【0166】

本明細書に記載する方法は、所望する場合、個人の必要性に応じて、用量を上向き、下向きに調整すること、または用量を平坦に保つ（変化していない）ことを可能にすることによって、治療を個々の対象の必要性に応じてカスタマイズすることを可能にする。したがって、患者からの試料をアッセイした後、初回の投薬および第2回目の投薬は、必要に応じて、上昇する用量、平坦な用量、または下降する用量であってよい。

10

【0167】

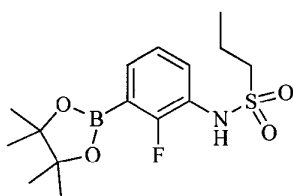
以下に実施例を例示する。なお、実施例の記載は本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0168】

[調製1]：N - (2 - フルオロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

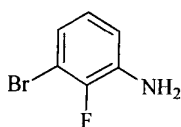
【化56】



20

<ステップ1>：3 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン

【化57】



30

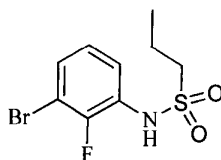
3 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸（10 g、0.04566 mol）のN, N - ジメチルホルムアミド（80 mL）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（19 mL、0.13669 mol）およびジフェニルホスホリルアジド（14.8 mL、0.05378 mol）を0℃で逐次的に滴下添加した。反応混合物を0℃で2 h撹拌した。水（27 mL）を添加し、反応混合物を80℃で2 h加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（200 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（3 × 150 mL）で抽出した。合わせた有機層を冷水（2 × 200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発した。得た残渣をヘキサン（100 mL）で処理し、濾過し、濾過ケーキをヘキサンので洗浄した（2 × 100 mL）。濾液を減圧下で蒸発させることにより、茶色の液体として、表題の化合物（title compound）（4.3 g、50%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 6.82-6.70（m, 3H），5.43（brs, 2H）；ESI-MS：計算した質量：188.96；観察された質量：188.10 [M-H]<sup>-</sup>。

40

【0169】

<ステップ2>：N - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 5 8】

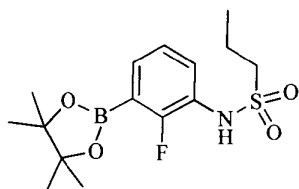


3 - ブロモ - 2 - フルオロアニリン ( 1 . 8 g、0 . 0 0 9 5 2 モル ) の D C M ( 1 8 m L ) 中撹拌溶液に、ピリジン ( 1 . 3 5 m L、0 . 0 1 7 モル ) およびプロパン塩化スルホニル ( 1 . 5 7 m L、0 . 0 1 7 モル ) を室温で滴下添加した。反応混合物を同じ温度で一晩撹拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、ジクロロメタン ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を 1 N H C l ( 2 5 m L )、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過した。濾液を減圧下で蒸発した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル ; ヘキサン中 2 % E t O A c ) を使用して粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 7 0 0 m g、2 5 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.85 ( s, 1H ), 7.52 ( t, J=8.4Hz, 1H ), 7.42 ( t, J=8.4Hz, 1H ), 7.14 ( t, J=8.40Hz, 1H ), 3.32-3.10 ( m, 2H ), 1.76-1.70 ( m, 2H ), 0.97 ( t, J=7.2Hz, 3H ); ESI-MS: 計算した質量: 294.96; 観察された質量: 296.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 7 0 】

<ステップ 3> : N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 5 9】

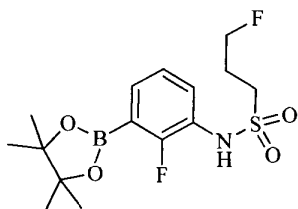


1 0 0 m L の丸底フラスコに、N - ( 3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 6 5 g、0 . 0 0 2 2 モル )、トルエン ( 2 0 m L )、酢酸カリウム ( 0 . 6 4 g、0 . 0 0 6 6 モル ) およびビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 0 . 8 3 g、0 . 0 0 3 3 モル ) を充填した。反応混合物を窒素で 1 5 m i n 脱気した。この混合物に、P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> . D C M ( 8 9 m g、0 . 0 0 0 1 1 モル ) を添加し、混合物を窒素で再び 5 m i n 脱気した。反応混合物を 1 0 0 で一晩撹拌した。セライト ( 登録商標 ) 試薬を介して反応混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル ( 5 0 m L ) で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発した。得られた残渣を n - ヘキサン ( 5 0 m L ) で洗浄し、真空下で乾燥することにより、固体として表題の化合物を得た。粗生成物を、次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.59 ( brs, 1H ), 7.53 ( t, J=8.0Hz, 1H ), 7.44 ( t, J=7.2Hz, 1H ), 7.18 ( t, J=8.0Hz, 1H ), 3.06 ( t, J=7.6Hz, 2H ), 1.78-1.68 ( m, 2H ), 1.30 ( s, 12H ), 0.96 ( t, J=8.0Hz, 3H ); ESI-MS: 計算した質量: 343.14; 観察された質量: 342.20 [M-H]<sup>-</sup>。

## 【 0 1 7 1 】

[ 調製 2 ] : 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

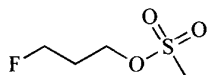
## 【化 6 0】



<ステップ 1> : 3 - メタンスルホン酸フルオロプロピル

## 【化 6 1】

10



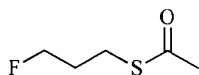
3 - フルオロプロパノール (15 g、0.19208 モル) のジクロロメタン (210 mL) 中撹拌溶液に、トリエチルアミン (32 mL、0.2302 モル) を滴下添加し、これをメタンスルホニルクロリド (16.3 mL、0.21068 モル) を 0 でさらに滴下添加し、反応混合物を 0 で 3 h 撹拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、DCM (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を重曹飽和溶液で洗浄し、これをブライン溶液でさらに洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過した。濾液を蒸発し、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 30 % EtOAc) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 (20 g、66 %) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.60 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.48 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.29 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.12-2.0 (m, 2H)。

20

## 【0172】

<ステップ 2> : (3 - フルオロプロピル) エタンチオエート

## 【化 6 2】



30

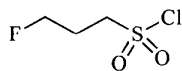
3 - メタンスルホン酸フルオロプロピル (20 g、0.12807 モル) のジメチルスルホキシド (200 mL) 中撹拌溶液に、チオ酢酸カリウム (17.5 g、0.15323 モル) を室温で添加し、反応混合物を室温で 12 h 撹拌した。水 (300 mL) を添加し、反応混合物をジエチルエーテル (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過した。濾液を減圧下で蒸発することにより、表題の化合物 (15 g、86 %) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.52 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 2.91 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H)。

## 【0173】

40

<ステップ 3> : 3 - フルオロプロパン - 1 - 塩化スルホニル

## 【化 6 3】



DCM と水 (150 mL) とで 1 : 1 の混合物中の (3 - フルオロプロピル) エタンチオエート (15 g) の撹拌溶液に、-20 で 3 h の間 (水色が緑色に変化するまで) 塩素ガスを通した。塩素ガス流を停止し、反応混合物を -20 でさらに 2 h 維持した。反応の完了を TLC で確認した後、反応混合物を DCM (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を 10 % 亜硫酸水素ナトリウム溶液 (2 × 200 mL) で洗浄し、これをブ

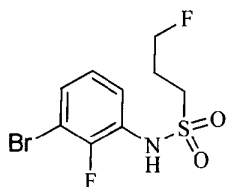
50

ライン溶液でさらに洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過した。濾液を減圧下で蒸発することにより、表題の化合物を生成した (1.3 g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 4.58 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.46 (t, J=5.6Hz, 1H), 2.70 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H)。

【0174】

<ステップ4>: N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化64】



10

3-ブロモ-2-フルオロアニリン (3 g, 0.0158 mol) のジクロロメタン (300 mL) 中撹拌溶液に、ピリジン (12.53 mL, 0.158 mol) および 3-フルオロプロパン-1-塩化スルホニル (7.64 mL, 0.047 mol) を 0 で滴下添加した。生成した混合物に、0 で DMA P (0.387 g, 0.00317 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水 (500 mL) を添加し、反応混合物を D C M (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 N H C l (50 mL) で洗浄し、これをブラインでさらに洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、次いで濾過した。濾液を減圧下で蒸発し、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 10% E t O A c) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 (3.4 g, 69%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.99 (s, 1H), 7.54 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.61 (t, J=3.2Hz, 1H), 4.49 (t, J=4.0Hz, 1H), 3.25 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H); ESI-MS: 計算した質量: 312.96; 観察された質量: 314.0 [M+H]<sup>+</sup>。

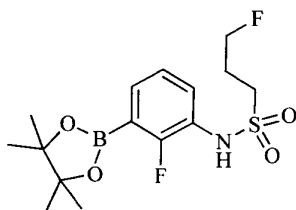
20

【0175】

<ステップ5>: 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

30

【化65】



40

250 mL の丸底フラスコに、N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド (3.4 g, 0.0108 mol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.13 g, 0.0162 mol) 酢酸カリウム (3.19 g, 0.032 mol) およびトルエン (90 mL) を充填した。反応混合物を窒素で 15 min 脱気した。混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>・DCM (883 mg, 0.00108 mol) を添加し、混合物を窒素で再び 10 min 脱気し、100 で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) 試薬を介して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (500 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣を n-ヘキサン (2 x 50 mL) で洗浄した。残渣を真空下で乾燥することにより、表題の化合物 (4 g, 粗製) を生成した。さらにいかなる精製もなしに、次のステップで粗生成物を使用した。ESI-MS: 計

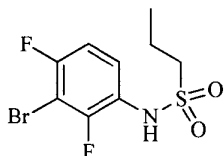
50

算した質量：361.13；観察された質量：360.2[M-H]<sup>-</sup>。

【0176】

〔調製3〕：N-(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

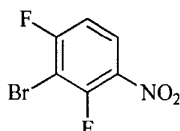
【化66】



10

<ステップ1>：2-ブロモ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン

【化67】



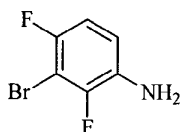
濃縮HNO<sub>3</sub>（6 mL、0.143モル）と濃縮H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（6 mL、0.111モル）の混合物を、2-ブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン（10 g、0.057モル）の濃縮H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（30 mL、0.56モル）中撹拌溶液に0 で滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で2 h撹拌した。次いで反応混合物を水酸化ナトリウム飽和溶液でpH 7に中和し、酢酸エチルで抽出した（2 × 250 mL）。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、蒸発することにより、表題の化合物を得た（8.75 g、71%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 8.15-8.10 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H); ESI-MS: 計算した質量：236.92; 観察された質量：235.90 [M-H]<sup>-</sup>。

20

【0177】

<ステップ2>：3-ブロモ-2,4-ジフルオロアニリン

【化68】



30

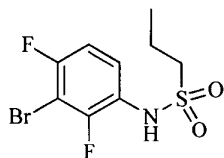
2-ブロモ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン（8.5 g、0.035モル）、濃縮HCl（24 mL、0.789モル）、SnCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O（24.3 g、0.107モル）および少量のジエチルエーテル（10 mL）の混合物を、油浴内にて60で40 min加熱した。次いで反応混合物を冷却し、水酸化ナトリウム飽和溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した（2 × 250 mL）。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発することにより、固体として表題の化合物（9.51 g、粗製）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 6.95 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.27 (brs, 2H); ESI-MS: 計算した質量：206.95; 観察された質量：206.0 [M-H]<sup>-</sup>。

40

【0178】

<ステップ3>：N-(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

## 【化 6 9】

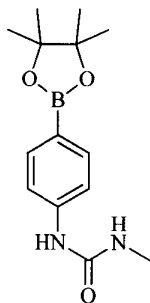


3 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロアニリン ( 1 . 9 3 g 、 0 . 0 0 9 3 モル ) のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中撹拌溶液に、ピリジン ( 1 . 5 m L 、 0 . 0 1 8 6 モル ) 、プロパン - 1 - 塩化スルホニル ( 1 . 9 8 g 、 0 . 0 1 3 9 モル ) およびDMA P ( 1 1 3 m g 、 0 . 0 0 0 9 モル ) を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水 ( 2 0 m L ) を添加し、反応混合物をジクロロメタン ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を 1 N H C l ( 2 0 m L ) で洗浄し、次いでブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発して、カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 1 0 % E t O A c ) を使用して粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 2 . 5 g 、 8 6 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.81 ( s , 1H ) , 7.49-7.43 ( m , 1H ) , 7.28-7.23 ( m , 1H ) , 3.11-3.07 ( m , 2H ) , 1.78-1.69 ( m , 2H ) , 0.97 ( t , J=7.2Hz , 3H ) 。

## 【 0 1 7 9】

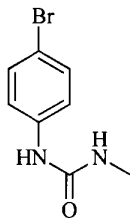
[ 調製 4 ] : 1 - メチル - 3 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ウレア

## 【化 7 0】



< ステップ 1 > : 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - メチルウレア

## 【化 7 1】



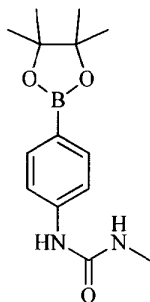
4 - ブロモフェニルイソシアネート ( 3 g 、 0 . 0 1 5 1 5 モル ) のアセトニトリル ( 4 0 m L ) 中撹拌溶液に、飽和水性メチルアミン ( 6 0 m L ) を室温で滴下添加し、撹拌を室温で 1 0 m i n 継続した。白色の固体を分離し、これを濾過し、ヘキサン ( 3 0 m L ) で洗浄し、真空中で乾燥することにより、表題の化合物 ( 4 . 1 g ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.62 ( s , 1H ) , 7.36 ( s , 4H ) , 6.03-6.02 ( m , 1H ) , 2.62 ( d , J=4.8Hz , 3H ) ; ESI-MS : 計算した質量 : 227.99 ; 観察された質量 : 229.0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0 1 8 0】

< ステップ 2 > : 1 - メチル - 3 - ( 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 ) フェニル ) ウレア



## 【化 7 2】



10

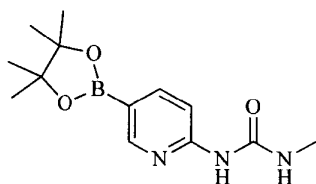
250 mL の丸底フラスコに、1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 3 - メチルウレア ( 4 g、0.01789 モル )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 5.9 g、0.02323 モル )、KOAc ( 5.2 g、0.05306 モル ) およびトルエン ( 70 mL ) を充填した。反応混合物を窒素で 15 min 脱気し、混合物に Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · DCM ( 430 mg、0.00052 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 5 min 脱気し、100 で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライト ( 登録商標 ) 試薬を介して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル ( 2 × 50 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 メッシュシリカゲル、DCM 中 2 % MeOH ) を使用して粗残渣を精製することにより、表題の化合物 ( 2 g、40 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.63 ( s, 1H ), 7.51 ( d, J=8.8Hz, 2H ), 7.39 ( d, J=8.4Hz, 2H ), 6.05 ( d, J=4.4Hz, 1H ), 2.63 ( d, J=4.4Hz, 3H ), 1.26 ( s, 12H ); ESI-MS: 計算した質量: 276.16; 観察された質量: 277.20 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 1 8 1】

[ 調製 5 ] : 1 - メチル - 3 - ( 5 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) ウレア

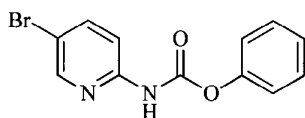
## 【化 7 3】



30

< ステップ 1 > : フェニル ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) カルバメート

## 【化 7 4】



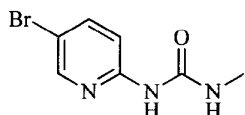
40

5 - ブロモピリジン - 2 - アミン ( 1 g、0.00578 モル ) のジクロロメタン ( 40 mL ) 中撹拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 2 mL、0.01156 モル ) およびフェニルクロロホルメート ( 0.87 mL、0.00693 モル ) を 0 で逐次的に滴下添加し、撹拌を室温で 2 h 継続した。水 ( 10 mL ) を反応混合物に添加し、得た固体を濾過し、乾燥することにより、表題の化合物 ( 1 g、59 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 10.93 ( brs, 1H ), 8.45 ( brs, 1H ), 8.02 ( d, J=8.80Hz, 1H ), 7.80 ( d, J=8.80, 1H ), 7.46-7.42 ( m, 2H ), 7.30-7.22 ( m, 3H )。

## 【 0 1 8 2】

< ステップ 2 > : 1 - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 3 - メチルウレア

## 【化 7 5】



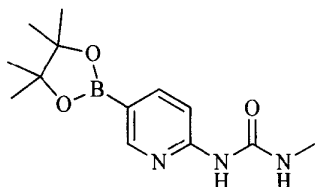
封管にフェニル（5 - ブロモピリジン - 2 - イル）カルバメート（1 g、0.00341 モル）および THF（17 mL、0.0341 モル）2 M メチルアミンを充填した。反応混合物を 100 で 5 h 撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン（50 mL）中に溶解し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム溶液（10 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発することにより、表題の化合物（650 mg、82%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）: 9.32 (brs, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J'=8.80Hz, J''=2.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 2.70 (d, J=4.4Hz, 3H); LC-MS: 計算した質量: 228.99; 観察された質量: 230.10 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0183】

<ステップ 3>: 1 - メチル - 3 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ウレア

## 【化 7 6】



20

100 mL の丸底フラスコに 1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルウレア（650 mg、0.0028 モル）、KOAc（830 mg、0.00846 モル）、ビス（ピナコラト）ジボロン（930 mg、0.0036 モル）およびトルエン（15 mL）を充填した。反応混合物を窒素で 10 min 脱気した。これに、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM（231 mg、0.00028 モル）を添加し、窒素で再び 10 min 脱気し、100 で 16 h 撹拌した。セライト（登録商標）試薬を介して反応混合物を濾過し、EtOAc（100 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を n - ヘキサン（30 mL）で洗浄することによって、表題の化合物（300 mg、38%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）: 9.43 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (dd, J'=8.40Hz, J''=2.0Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.40Hz, 1H), 2.72 (d, J=4.40Hz, 3H), 1.35 (s, 12H)。

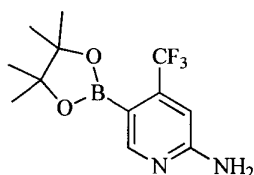
30

## 【0184】

[調製 6]: 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン

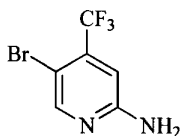
40

## 【化 7 7】



<ステップ 1>: 5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン

## 【化 78】



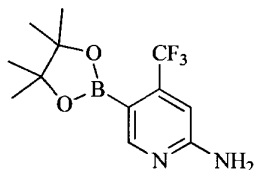
4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2アミン (2.5 g、0.01542 モル) のジクロロメタン (250 mL) 中撹拌溶液に、N - プロモスクシンイミド (2.74 g、0.01542 モル) を暗状態で、室温で少しずつ添加し、撹拌を室温で 6 h 継続した。反応混合物を 1 N NaOH 溶液 (20 mL) で希釈し、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発することにより、表題の化合物 (3.2 g、86%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.73 (brs, 2H); ESI-MS: 計算した質量: 239.95; 観察された質量: 239.10 [M-H]<sup>-</sup>。

10

## 【0185】

<ステップ 2>: 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン

## 【化 79】



20

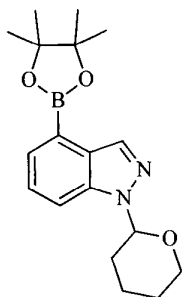
250 mL の丸底フラスコに 5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン (3.2 g、0.013 モル)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.74 g、0.0186 モル)、KOAc (5.22 g、0.053 モル) および 1, 4 - ジオキサン (100 mL) を充填した。反応混合物を窒素で 15 min 脱気し、混合物に Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> · DCM (544 mg、0.00066 モル) を添加した。生成した混合物を窒素で再び 10 min 脱気し、撹拌を 100 で一晩継続した。反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) 試薬を介して濾過し、濾過ケーキを EtOAc (300 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発することにより、表題の化合物 (5 g、粗製) を生成した。粗生成物を次のステップでさらなる精製なしに使用した。ESI-MS: 計算した質量: 288.13; 観察された質量: 289.0[M+N]<sup>+</sup>。

30

## 【0186】

[調製 7]: 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール

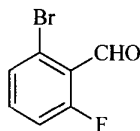
## 【化 80】



40

<ステップ 1>: 2 - ブロモ - 6 - フルオロベンズアルデヒド

## 【化 8 1】

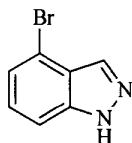


ジイソプロピルアミン (1.4 mL、0.00571 モル) の乾燥テトラヒドロフラン (7.2 mL) 中撹拌溶液に、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M) (3.56 mL、0.00571 モル) を 0 で滴下添加し、撹拌を 0 で 15 min 継続した。反応混合物を - 78 に冷却し、1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼン (1 g、0.00571 モル) を 10 min にわたり添加した。 - 78 で 1 h 撹拌後、無水 N, N - ジメチルホルムアミド (7.2 mL) を 5 min にわたり滴下添加し、生成した混合物を - 78 でもう 20 min 撹拌した。酢酸 (0.6 mL) を添加し、これに続いて水 (15 mL) を添加することにより反応をクエンチし、混合物を室温に温めた。混合物を酢酸エチルで抽出し (2 x 20 mL)、合わせた有機層を水で洗浄し (2 x 10 mL)、これに続いてブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を真空下で蒸発することにより、薄黄色の固体として表題の化合物 (850 mg、73%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.21 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H). ESI-MS: 計算した質量: 201.94; 観察された質量: 202.0 [M]<sup>+</sup>。

## 【0187】

<ステップ 2> : 4 - ブロモ - 1 H - インダゾール

## 【化 8 2】

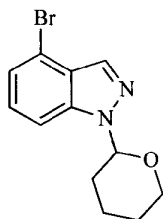


2 - ブロモ - 6 - フルオロベンズアルデヒド (850 mg、0.004 モル) の DMSO (1 mL) 中撹拌溶液に、ヒドラジン水和物 (4.5 mL) を室温で添加し、生成した混合物を 80 で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (2 x 100 mL)。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発することにより、黄色の固体として表題の化合物 (700 mg、84%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.44 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.6 Hz, 1H); ESI-MS: 計算した質量: 195.96; 観察された質量: 197.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0188】

<ステップ 3> : 4 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

## 【化 8 3】

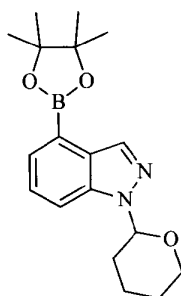


4 - ブロモ - 1 H - インダゾール (700 mg、0.003645 モル) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中撹拌溶液に、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (0.4 mL、0.004375 モル) およびパラトルエンスルホン酸 (1.04 g、0.00

5467モル)を添加した。反応混合物を70℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(2×50 mL)。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、ヘキサン中15% EtOAc)を使用して粗生成物を精製することにより、表題の化合物(550 mg、53%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.40Hz, 1H), 5.80 (dd, J'=9.6Hz, J''=2.80Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H)。

【0189】

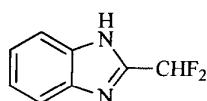
<ステップ4>: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール  
【化84】



50 mLの丸底フラスコに、4-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(550 mg、0.001956モル)、KOAc(575 mg、0.00586モル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(645 mg、0.002543モル)および1,4-ジオキサン(10 mL)を充填した。反応混合物を窒素で20 min脱気し、反応混合物にPd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(159 mg、0.00019モル)を添加した。生成した混合物を窒素で再び10 min脱気し、100℃で一晩攪拌した。セライト(登録商標)試薬を介して反応混合物を濾過し、酢酸エチル(30 mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、ヘキサン中20% EtOAc)を使用して、粗生成物を精製することにより、液体として表題の化合物(590 mg、91%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.43 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.86 (dd, J'=9.20Hz, J''=2.4Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 12H); ESI-MS: 計算した質量: 328.20; 観察された質量: 329.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0190】

[調製8]: 2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール  
【化85】



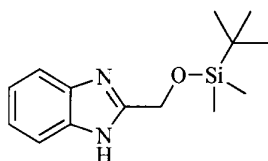
O-フェニレンジアミン(1 g、0.00925モル)の4N HCl(10 mL)中攪拌溶液に、ジフルオロ酢酸(0.977 g、0.01018モル)を添加し、生成した混合物を2 h加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、炭酸ナトリウムで中和し、得た固体を濾取し、水で洗浄し(30 mL)、次いで真空下で乾燥することにより、表題の化合物(1 g、64%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.64 (brs, 1H), 7.82

-7.57 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J'=6.0\text{Hz}$ ,  $J''=3.20\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (t,  $J=53.6\text{Hz}$ , 1H); ESI-MS: 計算した質量: 168.05; 観察された質量: 169.0  $[M+H]^+$ 。

【0191】

[調製9]: 2 - ( ( ( T e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール

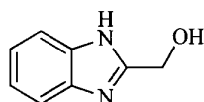
【化86】



10

<ステップ1>: ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) メタノール

【化87】



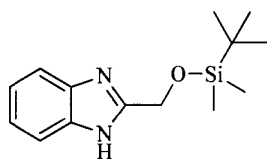
O - フェニレンジアミン ( 5 g、0.046 モル ) の 4 N H C l ( 50 m L ) 中 攪拌 溶液に、2 - ヒドロキシ酢酸 ( 4.2 g、0.0555 モル ) を添加し、攪拌を 100 で 3 h 継続した。反応混合物を室温に冷却し、重曹飽和溶液で中和し、得た固体を濾取し、乾燥することにより、表題の化合物 ( 3.5 g、73% ) を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.28 (brs, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.12 (d,  $J=4.80\text{Hz}$ , 2H), 5.66 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H)。

20

【0192】

<ステップ2>: 2 - ( ( ( T e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール

【化88】



30

( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) メタノール ( 2 g、0.0135 モル ) のピリジン ( 30 m L ) 中 攪拌 溶液に、t e r t - ブチルジメチルシリルクロリド ( 3.46 g、0.02296 モル ) を室温で添加し、攪拌を室温で 4 h 継続した。ピリジンを真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン ( 50 m L ) 中に溶解させた。有機層を飽和した炭酸水素ナトリウムおよびブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 メッシュ シリカゲル、ヘキサン中 20% E t O A c ) を使用して粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 3.1 g、87% ) を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.23 (brs, 1H), 7.51 (brs, 2H), 7.15 (dd,  $J'=6.0\text{Hz}$ ,  $J''=2.80\text{Hz}$ , 2H), 4.85 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); ESI-MS: 計算した質量: 262.15; 観察された質量: 263.20  $[M+H]^+$ 。

40

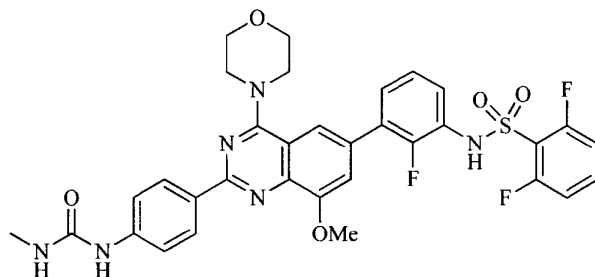
【0193】

[実施例1]

2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド

50

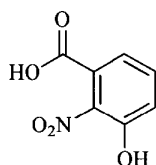
## 【化 8 9】



10

<ステップ 1> : 3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸

## 【化 9 0】



3 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 30 g、0.148 モル ) を、水酸化カリウム水溶液 ( 240 g、4.277 モル、300 mL の  $H_2O$  中 ) に室温で溶解し、次いで 110 で 12 h 加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、0 にて、conc. HCl で pH 2 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した (  $2 \times 500$  mL )。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発することにより、表題の化合物 ( 27 g、99% ) を生成した。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):

20

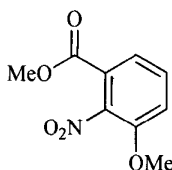
13.8 (brs, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.47 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J'=8.0$ Hz,  $J''=1.6$ Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J'=7.6$ Hz,  $J''=0.8$ Hz, 1H); ESI-MS: 計算した質量: 183.02; 観察された質量: 182.10  $[M-H]^-$ 。

## 【0194】

<ステップ 2> : メチル 3 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート

## 【化 9 1】

30



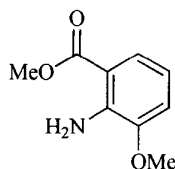
3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 27 g、0.147 モル ) および炭酸カリウム ( 81.3 g、0.589 モル ) の  $N,N$  - ジメチルホルムアミド ( 270 mL ) 中撹拌懸濁液に、ヨウ化メチル ( 36.87 mL、0.589 モル ) を 0 で滴下添加した。添加完了後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物への氷冷水の添加後、分離した固体を濾取し、乾燥することにより、表題の化合物 ( 27 g、86% ) を生成した。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J'=7.2$ Hz,  $J''=1.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 211.05; 観察された質量: 212.10  $[M+H]^+$ 。

40

## 【0195】

<ステップ 3> : メチル 2 - アミノ - 3 - メトキシベンゾエート

## 【化 9 2】

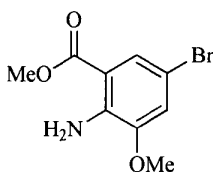


メタノール（500 mL）中のメチル 3 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート（27 g、0.127 モル）と 10 % Pd - C（13 g）の混合物を、Parr 水素化装置内で、60 PSI で、室温で 2 h 撹拌した。反応の完了を TLC で確認後、セライト（登録商標）試薬を介して反応混合物を濾過し、セライト（登録商標）試薬を酢酸エチル（2 L）中 20 % MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得た固体を高真空下で乾燥することにより、表題の化合物（22 g、95 %）を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.33 (dd, J'=8.4Hz, J''=1.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J'=7.6Hz, J''=0.8Hz, 1H), 6.52 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.32 (brs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 181.07; 観察された質量: 182.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0196】

<ステップ 4> : メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾエート

## 【化 9 3】

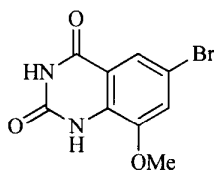


メチル 2 - アミノ - 3 - メトキシベンゾエート（22 g、0.121 モル）の酢酸（220 mL）中撹拌溶液に、臭素（7.5 mL、0.145 モル）を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で 1 h 撹拌した。完了後、反応混合物を 1 L の冷水に注ぎ入れ、室温で 30 min 撹拌し、酢酸エチルで抽出した（2 × 500 mL）。合わせた有機層を重曹飽和溶液（2 × 1 L）で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（100 ~ 200 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 10 % EtOAc）を使用して、粗生成物を精製することにより、白色の固体として表題の化合物（20 g、63 % 収率）を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.47 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 258.98; 観察された質量: 260.10 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0197】

<ステップ 5> : 6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

## 【化 9 4】



ウレア（46 g、0.768 モル）とメチル 2 - アミノ - 6 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾエート（20 g、0.076 モル）の混合物を 180 で 6 h 加熱した。反応の完了を TLC で確認後、反応混合物を 60 に冷却させ、250 mL の水を添加した。水性の反応混合物を 60 で 30 min 撹拌し、固体を濾取し、真空下で乾燥した。得た固体化合物（20 g、86 %）は、さらにいかなる精製なしに次のステップに取り入れた。<sup>1</sup>H N

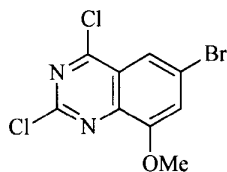


MR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.43 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H), 7.53 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 269.96; 観察された質量: 269.0  $[M-H]^-$ 。

【 0 1 9 8 】

<ステップ6>: 6 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 8 - メトキシキナゾリン

【化95】



10

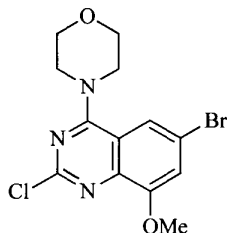
6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 2 0 g 、 0 . 0 7 4 モル ) のオキシ塩化リン (  $POCl_3$  ) ( 2 0 0 mL ) 中撹拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 . 7 mL 、 0 . 0 5 9 モル ) および  $N,N$  - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) を逐次的に滴下添加した。反応混合物を 1 3 0 で一晩維持した。 $POCl_3$  を蒸留で除去し、粗残渣をトルエンで 2 回共沸混合した。生成した粗生成物を氷冷水 ( 1 L ) に注ぎ入れ、室温で 1 h 撹拌した。沈殿した黄色の固体を濾取し、真空下で乾燥することにより、表題の化合物 ( 1 8 g 、 7 8 % ) を生成した。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.92 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 305.90; 観察された質量: 307.00  $[M+H]^+$ 。

20

【 0 1 9 9 】

<ステップ7>: 4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン

【化96】



30

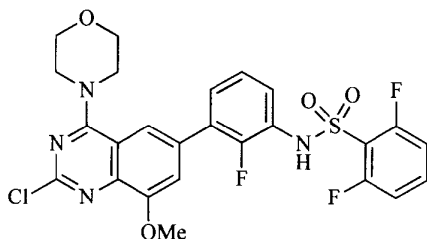
6 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 8 - メトキシキナゾリン ( 1 8 g 、 0 . 0 5 8 モル ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 3 0 mL 、 0 . 1 7 4 モル ) のジクロロメタン ( 1 8 0 mL ) 中撹拌溶液に、モルホリン ( 5 . 1 mL 、 0 . 0 5 8 モル ) を 0 でゆっくりと滴下添加した。添加完了後、TLC分析が出発物質の完全な消費を示すまで ( 0 で 1 0 min ) 反応混合物を撹拌した。反応混合物を水 ( 2 5 0 mL ) で希釈し、ジクロロメタン (  $2 \times 5 0 0$  mL ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 3 0 % EtOAc ) を使用して、粗生成物を精製することにより、黄色の固体として表題の化合物 ( 1 2 g 、 5 7 % ) を生成した。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.63 (d,  $J=1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 8H); ESI-MS: 計算した質量: 356.99; 観察された質量: 358.0  $[M+H]^+$ 。

40

【 0 2 0 0 】

<ステップ8>:  $N$  - ( 3 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド

## 【化 97】

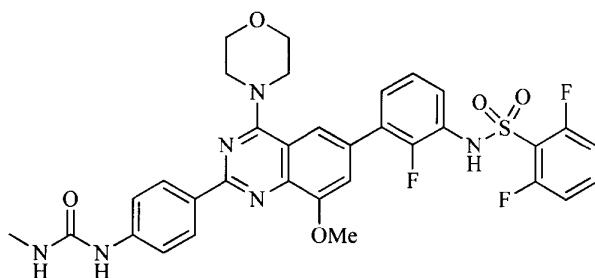


100 mL の丸底フラスコに、4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 250 mg、0.7 mmol )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 8 mL )、水 ( 2 mL )、2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 375 mg、0.9 mmol ) および炭酸ナトリウム ( 150 mg、1.4 mmol ) を添加した。反応混合物を窒素で 10 min 脱気した。この混合物に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ( 48 mg、0.07 mmol ) を添加し、生成した混合物を再び 5 min 脱気した。反応混合物を 80 ° で 3 h 撹拌した。水 ( 50 mL ) を反応混合物に添加し、これに続いて酢酸エチル ( 2 × 100 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 メッシュシリカゲル、DCM 中 2 % MeOH ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 175 mg、44 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 10.9 ( s, 1H ), 7.77-7.70 ( m, 1H ), 7.55 ( t, J=7.6 Hz, 1H ), 7.49 ( s, 1H ), 7.37-7.25 ( m, 5H ), 3.94 ( s, 3H ), 3.81-3.73 ( m, 8H ); ESI-MS: 計算した質量: 564.08; 観察された質量: 565.20 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0201】

< ステップ 9 > : 2, 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド

## 【化 98】



100 mL の丸底フラスコに、N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ( 175 mg、0.31 mmol )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 8 mL )、水 ( 2 mL )、1 - メチル - 3 - ( 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 ) フェニル ) ウレア ( 130 mg、0.46 mmol ) および炭酸ナトリウム ( 131 mg、1.24 mmol ) を添加した。反応混合物を窒素で 10 min 脱気した。この混合物に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ( 21 mg、0.03 mmol ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 5 min 脱気した。反応混合物を 80 ° で一晩撹拌した。水 ( 50 mL ) を反応混合物に添加し、これに続いて酢酸エチル ( 2 × 100 mL ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 メッシュシリカゲル、DCM 中 3 % MeOH ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合

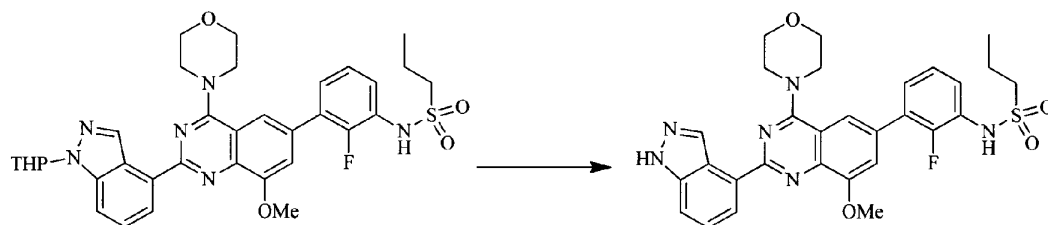
物 ( 80 mg、38% ) を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 8H), 2.66 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 3H); ESI-MS: 計算した質量: 678.19; 観察された質量: 679.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0202】

[実施例2]

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化99】



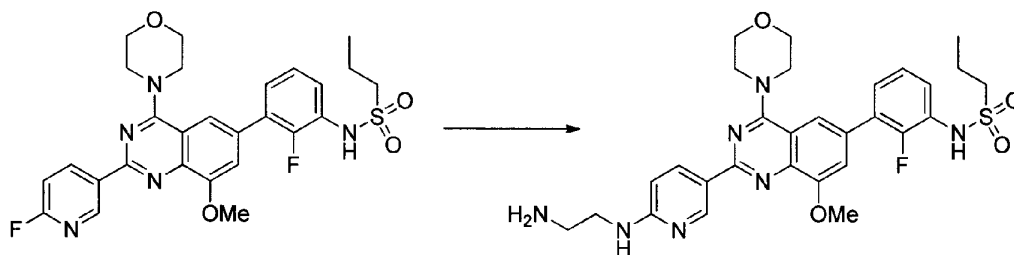
N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 200 mg、0.312 mmol ) のジクロロメタン ( 3 mL ) 中撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 3 mL ) を室温で滴下添加し、反応混合物を室温で 1 h 撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を重曹飽和溶液で中和し、次いで酢酸エチルで抽出した (  $3 \times 50\text{ mL}$  )。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。分取 HPLC を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 26 mg、14% ) を生成した。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 13.21 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.34 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 8H), 3.19-3.15 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 576.20; 観察された質量: 577.40  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0203】

[実施例3]

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - アミノエチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリジン [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化100】



N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 190 mg ) とエチレンジアミン ( 1.9 mL ) の混合物を封管内で、70 で 1 h 加熱した。反応の完了を TLC で確認後、反応混合物を直接減圧下で蒸発させた。分取 HPLC

を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物（70 mg、34%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.10 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.39 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80-3.77 (m, 8H), 2.96 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.78-2.61 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 595.24; 観察された質量: 596.2 [M+H]<sup>+</sup>。

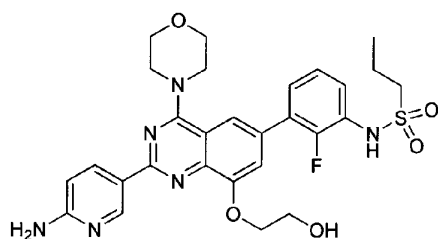
【0204】

[実施例4]

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

10

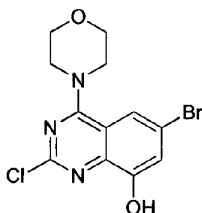
【化101】



20

<ステップ1>: 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - オール

【化102】



4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 2 g、0.0056 mol ) のジクロロメタン ( 40 mL ) 中撹拌溶液に、三臭化ホウ素 ( 8.42 g、0.033 mol ) を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で 16 h 撹拌し、氷冷水に注ぎ入れた。生成した混合物を重曹飽和溶液で pH 7 に中和し、ジクロロメタン ( 2 x 100 mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発することにより、表題の化合物 ( 800 mg、粗製 ) を生成した。この生成物を次のステップでさらなる精製なしに使用した。ESI-MS: 計算した質量: 342.97; 観察された質量: 342.10 [M-H]<sup>-</sup>。

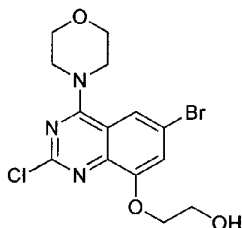
30

【0205】

<ステップ2>: 2 - ( ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - イル ) オキシ ) エタノール

40

【化103】



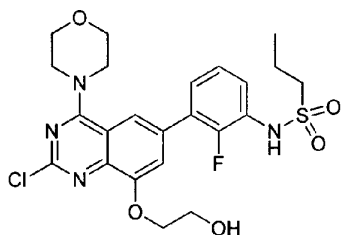
6 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - オール ( 0.8 g、0.0023 mol ) および炭酸カリウム ( 1.12 g、0.0081 mol ) の N, N - ジメチル

50

ホルムアミド (15 mL) 中攪拌懸濁液に、2-ブロモエタノール (0.43 g、0.0034 mol) を室温で添加した。反応温度を 80 に増加し、攪拌をもう 18 h 継続した。水 (50 mL) を反応混合物に添加し、これに続いて酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル; DCM 中 2% MeOH) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 (200 mg、22%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.64 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.68Hz, 1H), 4.98 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.18 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.82-3.74 (m, 10H); ESI-MS: 計算した質量: 387.0; 観察された質量: 388.20 [M+H]<sup>+</sup>。

【0206】

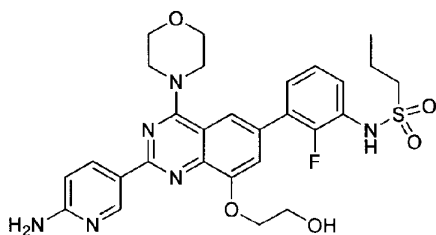
<ステップ3>: N-(3-(2-クロロ-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド  
【化104】



25 mL の DMF および H<sub>2</sub>O (4:1 混合物) 中の 2-((6-ブロモ-2-クロロ-4-モルホリノキナゾリン-8-イル)オキシ)エタノール (0.2 g、0.000516 mol)、N-(2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド (0.21 g、0.00062 mol) および炭酸ナトリウム (0.1 g、0.001 mol) 攪拌混合物を窒素で 15 min 脱気した。この混合物に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36 mg、0.000051 mol) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 10 min 脱気した。反応混合物を 80 で 1 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) を添加し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 50 mL)。有機層を合わせて、水で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル; DCM 中 2% MeOH) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 (180 mg、66%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.47 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.93 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.31 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.92-3.76 (m, 10H), 3.17-3.10 (m, 2H), 1.8-1.74 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 524.13; 観察された質量: 525.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0207】

<ステップ4>: N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド  
【化105】



N-(3-(2-クロロ-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド (0.18 g、

0.00034モル)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(98mg、0.00044モル)および炭酸ナトリウム(0.14g、0.0013モル)のDMFおよびH<sub>2</sub>O(4:1混合物)(25mL)中攪拌混合物を窒素で15min脱気した。この混合物に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(24mg、0.000034モル)を添加し、生成した混合物を窒素で再び10min脱気した。反応混合物を80℃で1h攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)を添加し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した(3×50mL)。有機層を合わせ、水で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。分取HPLCを使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物(8mg、4%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.72 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.4 (dd, J'=8.8Hz, J''=2.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.98 (t, J=4.4Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.88-3.77 (m, 10H), 3.16 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.05 (t, J=6.8Hz, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 582.21; 観察された質量: 583.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

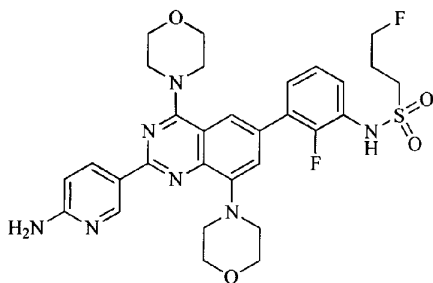
【0208】

[実施例5]

N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4,8-ジモルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド

20

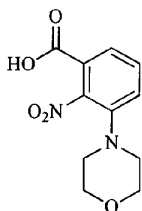
【化106】



<ステップ1>: 3-モルホリノ-2-ニトロ安息香酸

30

【化107】



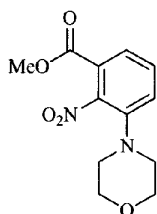
3-クロロ2-ニトロ安息香酸(5g、0.024モル)とモルホリン(40mL)の攪拌混合物を130℃で48h加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(150mL)を添加し、生成した混合物を1N塩酸でpH2に酸性化した。1h後に分離した固体を濾取し、真空中で乾燥することにより、表題の化合物(6.2g、98%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.9 (brs, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 4H), 2.90-2.88 (m, 4H); ESI-MS: 計算した質量: 252.07; 観察された質量: 251.0 [M-H]<sup>-</sup>。

40

【0209】

<ステップ2>: メチル3-モルホリノ-2-ニトロベンゾエート

## 【化 1 0 8】



3 - モルホリノ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 6 . 2 g 、 0 . 0 2 4 モル ) および炭酸カリウム ( 6 . 7 8 g 、 0 . 0 4 9 モル ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 2 m L ) 中撹拌懸濁液に、ヨウ化メチル ( 6 . 9 8 g 、 0 . 0 4 9 モル ) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 3 h 撹拌した。氷冷水 ( 3 0 0 m L ) を添加し、生成した混合物を室温で 3 0 m i n 撹拌した。分離した固体を濾取し、真空中で乾燥することにより、表題の化合物 ( 5 . 6 g 、 8 5 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.86 ( dd, J'=7.6Hz, J''=1.6Hz, 1H ), 7.79 ( dd, J'=7.6Hz, J''=1.6Hz, 1H ), 7.71 ( t, J=8.4Hz, 1H ), 3.83 ( s, 3 H ), 3.65-3.63 ( m, 4H ), 2.91-2.89 ( m, 4H ) 。

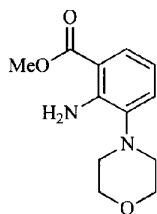
10

## 【 0 2 1 0 】

< ステップ 3 > : メチル 2 - アミノ - 3 - モルホリノベンゾエート

## 【化 1 0 9】

20



5 6 m L のメタノール中のメチル 3 - モルホリノ - 2 - ニトロベンゾエート ( 5 . 6 g ) と 1 0 % P d - C ( 1 . 5 g ) の混合物を P a r r 水素化装置内で 6 0 P S I の水素圧で 2 h 撹拌した。反応の完了を T L C で確認後、反応混合物をセライト ( 登録商標 ) 試薬を介して濾過し、セライト ( 登録商標 ) 試薬をメタノール ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得た固体を高真空下で乾燥することにより、表題の化合物 ( 4 . 5 g 、 9 7 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.52 ( d, J=6.8Hz, 1H ), 7.17 ( d, J=6.8Hz, 1H ), 6.56 ( t, J=7.68Hz, 1H ), 6.4 ( brs, 2H ), 3.79-3.75 ( m, 7H ), 2.78-2.76 ( m, 4H ); ESI-MS: 計算した質量: 236.12; 観察された質量: 237.10 [M+H]<sup>+</sup> 。

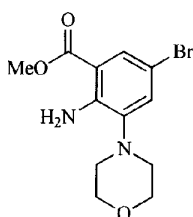
30

## 【 0 2 1 1 】

< ステップ 4 > : メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - モルホリノベンゾエート

## 【化 1 1 0】

40



メチル 2 - アミノ - 3 - モルホリノベンゾエート ( 4 . 5 g 、 0 . 0 2 0 4 4 モル ) の酢酸 ( 4 5 m L ) 撹拌溶液に、臭素 ( 3 . 9 2 g 、 0 . 0 2 4 モル ) を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で 1 h 撹拌した。反応完了後、反応混合物を 1 L の冷水に注ぎ入れ、生成した混合物を室温で 3 0 m i n 撹拌し、次いで酢酸エチルで抽出した ( 2 × 5 0 0

50

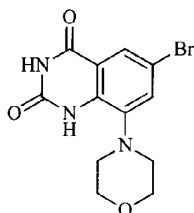
m L)。合わせた有機層を重曹飽和溶液で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、ヘキサン中20% EtOAc）を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物（4.4 g、68%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 7.61 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 3.80-3.75 (m, 7H), 2.80-2.78 (m, 4H); ESI-MS: 計算した質量: 314.03; 観察された質量: 313.20 [M-H]<sup>-</sup>。

【0212】

<ステップ5>: 6 - ブロモ - 8 - モルホリノキナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

10

【化111】



ウレア（8.4 g、0.14モル）とメチル2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - モルホリノベンゾエート（4.4 g、0.014モル）の混合物を200 で3 h加熱した。反応の完了をTLCで確認後、反応混合物を60 に冷却させ、100 mLの水を添加した。水性の反応混合物を100 で15 min攪拌し、固体を濾取し、真空下で乾燥した。得た固体化合物（4 g、86%）をさらなる精製なしに次のステップに取り入れた。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 4H), 2.84-2.82 (m, 4H); ESI-MS: 計算した質量: 325.01; 観察された質量: 324.0 [M-H]<sup>-</sup>。

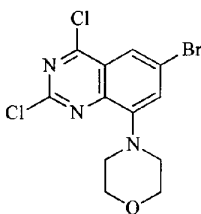
20

【0213】

<ステップ6>: 4 - (6 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロキナゾリン - 8 - イル) モルホリン

30

【化112】



6 - ブロモ - 8 - モルホリノキナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンのオキシ塩化リン（POCl<sub>3</sub>）（100 mL）中攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン（1.41 g、0.0109モル）およびN, N - ジメチルホルムアミド（2.5 mL）を逐次的に滴下添加した。反応混合物を130 で一晩維持した。過剰のPOCl<sub>3</sub>を蒸留により除去し、粗残渣をトルエン（2 × 100 mL）と共沸混合した。生成した粗生成物を氷冷水に注ぎ入れ、沈殿した固体を濾取し、真空下で乾燥することにより、表題の化合物（4.4 g）を生成し、これを、次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 7.93 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 4H)。

40

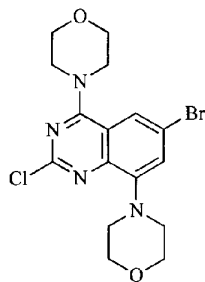
【0214】

<ステップ7>: 4, 4' - (6 - ブロモ - 2 - クロロキナゾリン - 4, 8 - ジイル) ジモルホリン

50



## 【化 1 1 3】



10

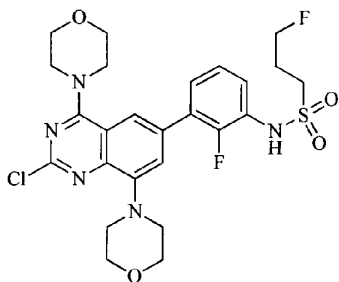
4 - ( 6 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロキナゾリン - 8 - イル ) モルホリン ( 4 . 4 g 、 0 . 0 1 2 モル ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 7 1 g 、 0 . 0 3 6 モル ) のジクロロメタン ( 1 3 0 m L ) 中撹拌溶液に、モルホリン ( 1 . 0 6 2 g 、 0 . 0 1 2 モル ) を 0 でゆっくりと滴下添加した。添加完了後、反応混合物を 0 で 3 0 m i n 撹拌した。反応混合物を水 ( 2 0 0 m L ) で希釈し、ジクロロメタン ( 2 × 5 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 2 0 % E t O A c ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 3 . 2 g 、 6 4 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 6 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 2 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 7 3 ( m , 1 2 H ) , 3 . 3 1 - 3 . 2 8 ( m , 4 H ) ; E S I - M S : 計算した質量 : 4 1 2 . 0 3 ; 観察された質量 : 4 1 3 . 2 0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

20

## 【 0 2 1 5 】

< ステップ 8 > : 4 , 4 ' - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロキナゾリン - 4 , 8 - ジイル ) ジモルホリン

## 【化 1 1 4】



30

3 0 m L の D M F および H <sub>2</sub> O ( 4 : 1 混合物 ) 中の 4 , 4 ' - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロキナゾリン - 4 , 8 - ジイル ) ジモルホリン ( 0 . 6 g 、 0 . 0 0 1 4 モル ) 、 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 7 8 8 g 、 0 . 0 0 2 1 8 モル ) と炭酸ナトリウム ( 0 . 3 0 8 g 、 0 . 0 0 2 9 モル ) の撹拌混合物を窒素で 1 5 m i n 脱気した。この混合物に、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 3 m g 、 0 . 0 0 0 1 4 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 1 0 m i n 脱気した。反応混合物を 8 0 で 1 h 撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 1 0 0 m L ) を添加し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 2 0 0 m L ) 。有機層を合わせ、水で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル ; ヘキサン中 5 0 % E t O A c ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 1 5 0 m g 、 1 8 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 9 . 8 6 ( b r s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 4 5 ( t , J = 6 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( t , J = 8 . 0 H z , 2 H ) , 6 . 6 2 ( t , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 5 ( t , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 7 6 ( m , 1 2 H ) , 3 . 3 1 - 3 . 2 7 ( m , 4 H ) , 3 . 3 1 - 3 . 3 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 7 - 2 . 1 0 ( m , 2 H ) ; E S I - M S : 計算した質量 : 5 6 7 . 1 5 ; 観察された質量 : 5 6 6 . 3 0 [ M - H ] <sup>-</sup> 。

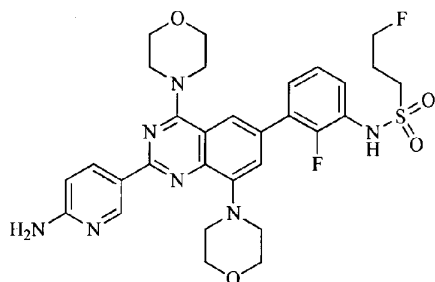
40

50

## 【 0 2 1 6 】

<ステップ 9> : 4 , 4 ' - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロキナゾリン - 4 , 8 - ジイル ) ジ  
 モルホリン

## 【 化 1 1 5 】



10

25 mL の DMF および  $H_2O$  (4 : 1 混合物) 中の N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 8 -  
 - ジモルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパ  
 ン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 15 g 、 0 . 00026 モル ) 、 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 -  
 テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 75  
 mg 、 0 . 00034 モル ) および炭酸ナトリウム ( 0 . 112 g 、 0 . 0010 モル )  
 攪拌混合物を窒素で 15 min 脱気した。この混合物に、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  ( 1  
 8 mg 、 0 . 000026 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 10 min 脱気  
 した。反応混合物を 80 ° で 1 h 攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 ( 50 mL )  
 を添加し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した ( 3 × 50 mL ) 。有機層を合わせ、  
 水で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC を使  
 用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 30 mg 、 18 % ) を生成した。  
 $^1H$  NMR ( 400MHz, DMSO- $d_6$  ) : 9.85 ( brs, 1H ) , 9.02 ( d, J=6.8Hz, 1H ) , 8.33 ( dd,  
 J'=8.8Hz, J''=2.4Hz, 1H ) , 7.6 ( s, 1H ) , 7.52 ( t, J=7.2Hz, 1H ) , 7.43 ( t, J=6.0Hz, 1  
 H ) , 7.3 ( t, J=8.4Hz, 1H ) , 7.2 ( s, 1H ) , 6.54 ( d, J=8.4Hz, 1H ) , 6.44 ( brs, 2H ) , 4.  
 62 ( t, J=6.0Hz, 1H ) , 4.50 ( t, J=5.6Hz, 1H ) , 3.9 ( brs, 4H ) , 3.81-3.77 ( m, 8H ) , 3.  
 50-3.40 ( m, 4H ) , 3.33-3.20 ( m, 2H ) , 2.21-2.09 ( m, 2H ) ; ESI-MS : 計算した質量 : 625  
 .23 ; 観察された質量 : 626.4  $[M+H]^+$  。

20

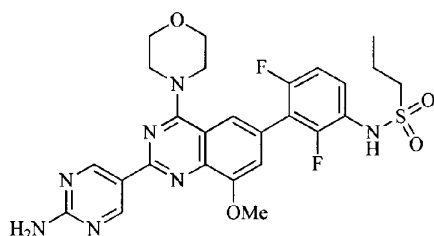
30

## 【 0 2 1 7 】

## [ 実施例 6 ]

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ  
 キナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

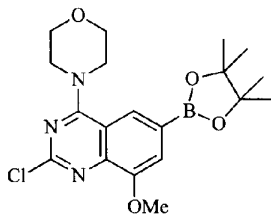
## 【 化 1 1 6 】



40

<ステップ 1> : 4 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチ  
 ル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ) モルホリン

## 【化 1 1 7】



250 mL の丸底フラスコに 4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 2 g ; 0 . 0056 モル )、トルエン ( 150 mL )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 1 . 7 g、0 . 0067 モル ) および KOAc ( 1 . 09 g、0 . 011 モル ) を充填した。反応混合物を窒素で 15 min 脱気した。この混合物に、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · DCM ( 228 mg、0 . 00028 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 10 min 脱気した。反応混合物を 80 ° で 3 h 撹拌した。反応混合物を、セライト ( 登録商標 ) 試薬を介して濾過し、セライト ( 登録商標 ) 試薬をトルエン ( 200 mL ) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をヘキサン ( 200 mL ) で洗浄することによって、固体として表題の化合物 ( 2 g、88 % ) を得た。粗生成物を次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.8 ( s, 1H ) , 7.36 ( s, 1H ) , 3.93 ( s, 3H ) , 3.87-3.73 ( m, 8H ) , 1.32 ( s, 12H ) ; ESI-MS: 計算した質量: 405.16; 観察された質量: 406.20 [M+H]<sup>+</sup>。

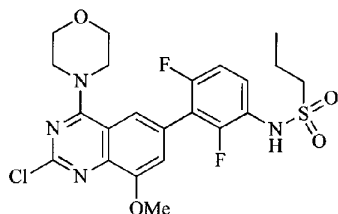
10

20

## 【 0 2 1 8】

<ステップ 2> : N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 1 1 8】



100 mL の丸底フラスコに N - ( 3 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 65 g、0 . 002 モル )、4 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 0 . 83 g、0 . 002 モル )、DME ( 20 mL ) および 2 M の水性炭酸ナトリウム ( 2 mL の水中 0 . 438 g ) を充填した。反応混合物を窒素で 15 min 脱気した。この混合物に、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> · DCM ( 169 mg、0 . 0002 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 10 min 脱気した。反応混合物を 90 ° で 2 h 撹拌した。反応混合物を水 ( 75 mL ) で希釈し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 250 mL )。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー ( 230 ~ 400 メッシュシリカゲル ; DCM 中 1 % MeOH ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 200 mg、18 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.70 ( brs, 1H ) , 7.62 ( s, 1H ) , 7.50-7.47 ( m, 1H ) , 7.39 ( s, 1H ) , 7.27 ( t, J=8.4Hz, 1H ) , 3.93 ( s, 3H ) , 3.80-3.74 ( m, 8H ) , 3.15-3.12 ( m, 2H ) , 1.79-1.74 ( m, 2H ) , 0.98 ( t, J=7.2Hz, 3H ) ; ESI-MS: 計算した質量: 512.10; 観察された質量: 513.20 [M+H]<sup>+</sup>。

30

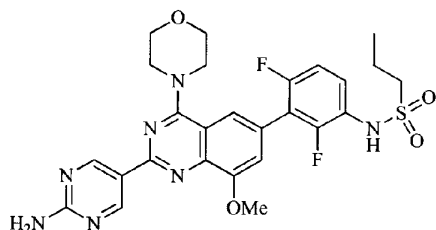
40

## 【 0 2 1 9】

<ステップ 3> : N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ

50

- 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1  
- スルホンアミド  
【化 1 1 9】



10

50 mL の丸底フラスコに、N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ  
キナゾリン - 6 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド  
( 0 . 1 g、0 . 0 0 0 1 9 モル)、5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2  
- ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ( 0 . 0 6 3 g、0 . 0 0 0 2  
8 モル)、炭酸ナトリウム ( 0 . 0 6 0 g、0 . 0 0 0 5 6 モル)、N , N - ジメチルホル  
ムアミド ( 4 mL ) および水 ( 1 mL ) を充填した。反応混合物を窒素で 1 0 m i n 脱  
気した。この混合物に、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 0 1 3 g、0 . 0 0 0 0 1 9 モ  
ル) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 5 m i n 脱気した。反応混合物を 8 0  
で 1  
6 h 攪拌した。反応混合物を、セライト ( 登録商標 ) 試薬に通し、セライト ( 登録商標 )  
試薬を酢酸エチル ( 5 0 mL ) で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグ  
ラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル ; D C M 中 3 % M e O H ) を使用して、粗  
生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 3 5 m g、3 1 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.69 (brs, 1H), 9.19 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1  
H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (brs, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.78  
(m, 8H), 3.16-3.12 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H); ESI-MS:  
計算した質量: 571.18; 観察された質量: 570.2 [M-H]<sup>+</sup>。

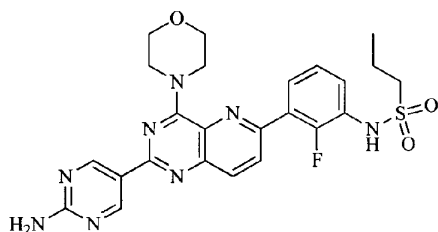
20

【 0 2 2 0】

[ 実施例 7 ]

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2  
- d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド  
【化 1 2 0】

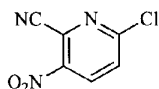
30



40

< ステップ 1 > : 6 - クロロ - 3 - ニトロピコリノニトリル

【化 1 2 1】



NMP ( 1 0 0 mL ) 中の 2 , 6 - ジクロロ 3 - ニトロピリジン ( 1 0 g、0 . 0 5 1  
8 モル) の攪拌混合物に、C u C N ( 9 . 7 g、0 . 1 0 8 3 モル) を添加し、反応混合  
物を 1 8 0 で 1 h 加熱した。反応混合物を室温に冷却し、暗褐色の混合物を氷冷水 ( 3  
0 0 mL ) に注ぎ入れ、セライト ( 登録商標 ) 試薬を介して濾過した。固体を D C M 中 1

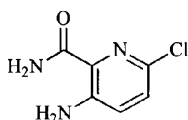
50

0%メタノール(4×250mL)で抽出し、水層をEtOAc(3×500mL)で抽出した。プールした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル;ヘキサン中10%EtOAc)を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物(3.5g、36%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.6 1H)。

【0221】

<ステップ2>: 3-アミノ-6-クロロピコリンアミド

【化122】



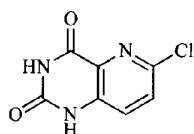
10

エタノール(40mL)中の6-クロロ-3-ニトロピコリノニトリル(3g、0.01639mol)の攪拌混合物に、塩化第一スズ二水和物(14.7g、0.06515mol)を室温で添加し、次いで生成した混合物を90℃で2h加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルで希釈し、重曹飽和溶液で中和し、2M水酸化ナトリウム溶液でpHを8~9に調節した。生成した混合物をセライト(登録商標)試薬に通し、水層を酢酸エチルで抽出した(2×250mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発することにより、表題の化合物(2.2g、78%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.70 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.0 (brs, 2H); ESI-MS: 計算した質量: 171.02; 観察された質量: 170.2. [M-H]<sup>-</sup>。

【0222】

<ステップ3>: 6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化123】



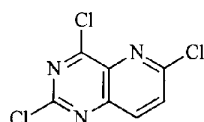
20

1,4-ジオキサソ(90mL)中の3-アミノ-6-クロロピコリンアミド(2.8g、0.0163mol)の攪拌混合物に、トリホスゲン(4.85g、0.0163mol)を室温で添加した。反応混合物を100℃で1.5h加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(1L)を添加し、固体を濾取した。固体を酢酸エチルで洗浄することによって、表題の化合物(2.3g、72%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.61 (brs, 1H), 11.36 (brs, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H); ESI-MS: 計算した質量: 197.0; 観察された質量: 196.10 [M-H]<sup>-</sup>。

【0223】

<ステップ4>: 2,4,6-トリクロロピリド[3,2-d]ピリミジン

【化124】



30

6-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2.3g、0.0116mol)のオキシ塩化リン(30mL)中攪拌懸濁液に、ジイソプロピル

40

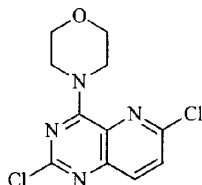
50

エチルアミン ( 2 . 5 3 g、0 . 0 1 9 5 モル ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m L ) を室温で添加した。添加完了後、反応混合物を 1 3 0 で 2 0 h 撹拌した。過剰のオキシ塩化リンを蒸留により除去し、残渣をトルエンと共沸混合した。得た暗色の粘性固体を次のステップでさらなる精製なしに使用した ( 2 . 7 1 g 粗製 )。

【 0 2 2 4 】

<ステップ 5> : 4 - ( 2 , 6 - ジクロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モルホリン

【 化 1 2 5 】



10

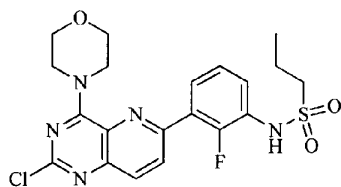
2 , 4 , 6 - トリクロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 2 . 7 1 g、0 . 0 1 1 6 モル ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 4 9 g、0 . 0 3 4 8 モル ) のジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中撹拌溶液に、モルホリン ( 1 . 0 1 g、0 . 0 1 1 6 モル ) を 0 で滴下添加した。反応混合物を 0 で 3 0 m i n 撹拌した。水 ( 1 0 0 m L ) を添加し、反応混合物をジクロロメタン ( 2 × 2 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル ; ヘキサン中 1 0 % E t O A c ) を使用して粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 2 . 2 g、6 6 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.12 ( d, J=8.8Hz, 1H ), 7.90 ( d, J=8.8Hz, 1H ), 4.94-4.90 ( brs, 4H ), 3.78-3.77 ( m, 4H ); ESI-MS: 計算した質量: 284.02; 観察された質量: 285.10 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【 0 2 2 5 】

<ステップ 6> : N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 化 1 2 6 】



30

4 - ( 2 , 6 - ジクロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モルホリン ( 0 . 5 g、0 . 0 0 1 7 6 モル ) および N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 6 g、0 . 0 0 1 7 5 モル ) のアセトニトリル ( 2 0 m L ) 中撹拌溶液に、炭酸カリウム ( 2 . 5 m L の水中 4 8 6 m g、0 . 0 0 3 5 モル ) 水溶液を添加した。反応混合物を窒素で 1 5 m i n 脱気した。この混合物に、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 6 0 m g、0 . 0 0 0 0 5 1 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 1 0 m i n 脱気した。反応混合物を室温で 3 0 m i n 撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル ; D C M 中 1 . 5 % M e O H ) を使用して、残渣を精製することにより、表題の化合物 ( 3 5 0 m g、4 2 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.80 ( brs, 1H ), 8.20-8.14 ( m, 2H ), 7.68 ( t, J=6.8Hz, 1H ), 7.56-7.52 ( m, 1H ), 7.35 ( t, J=8.0Hz, 1H ), 5.35-4.60 ( brm, 2H ), 4.40-3.90 ( brm, 2H ), 3.81-3.79 ( m, 4H ), 3.16-3.13 ( m, 2H ), 1.80-1.72 ( m, 2H ), 0.98 ( t, J=8.0Hz, 3H )

40

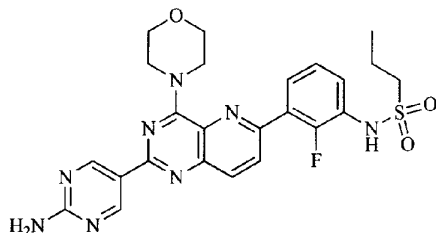
50

); ESI-MS: 計算した質量: 465.10; 観察された質量: 466.20  $[M+H]^+$ 。

【0226】

<ステップ7>: N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化127】



10

N-(3-(2-クロロ-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド(0.175 g、0.000376 mol)および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(0.20 g、0.000936 mol)のDMF(8 mL)中撹拌溶液に、炭酸ナトリウム(2 mLの水中0.159 g、0.0015 mol)水溶液を室温で添加した。反応混合物を窒素で15 min脱気した。この混合物に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(26 mg、0.000037 mol)を添加し、生成した混合物を窒素で10 min脱気した。反応混合物を80 °Cで1.5 h加熱した。反応混合物をセライト(登録商標)試薬に通し、セライト(登録商標)試薬を酢酸エチル(100 mL)で洗浄した。有機層を水(2×50 mL)で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ; DCM中7% MeOH)を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物(6 mg、3%)を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.80 (brs, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.69 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.19 (brs, 2H), 4.65-4.40 (brm, 4H), 3.83 (brs, 4H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, J=6.4Hz, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 524.18; 観察された質量: 523.4  $[M-H]^+$ 。

20

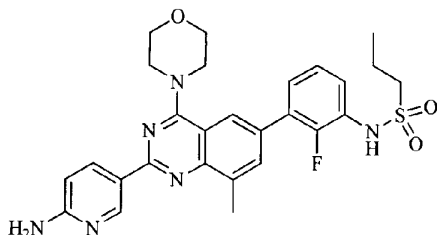
30

【0227】

【実施例8】

N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メチル-4-モルホリノキノゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

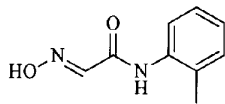
【化128】



40

<ステップ1>: (E)-2-(ヒドロキシイミノ)-N-(o-トリル)アセトアミド

## 【化 1 2 9】



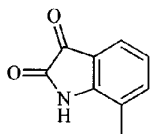
2 L の三口丸底フラスコに、抱水クロラール (39.9 g、0.241 モル)、無水硫酸ナトリウム (312.2 g、1.75 モル) および水 (880 mL) を充填した。溶液を攪拌し、混合物が透明になるまで 40 で加熱した。この混合物に、o - トルイジン (23.4 g、0.219 モル) を 135 mL の水および 19 mL の塩酸に溶解) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (50.2 g、0.723 モル) を添加した。生成した溶液を 100 で 1.5 h 加熱し、次いで室温に冷却した。室温で 16 h 静置させた後、生成物を溶液から沈殿させた。固体を濾取し、乾燥することにより、表題の化合物 (27 g、69 %) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.17 (s, 1H), 9.48 (brs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.60Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 178.07; 観察された質量: 177.30 [M-H]<sup>-</sup>。

10

## 【0 2 2 8】

<ステップ 2> : 7 - メチルインドリン - 2 , 3 - ジオン

## 【化 1 3 0】



20

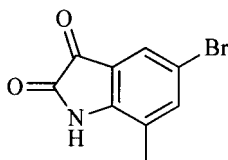
予熱した (50 ) 濃硫酸 (93.39 mL) 溶液を、高速で攪拌しながら、反応温度を 60 ~ 70 の間に保ちつつ、2 - (ヒドロキシイミノ) - N - (o - トリル) アセトアミド (27 g、0.151 モル) にゆっくりと添加した。添加が完了したら、反応混合物を 80 に加熱し、20 min 攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却させておき、クラッシュアイス (800 g) 上に注入した。粗製の錆色の沈殿物が形成され、これを酢酸エチル (2 x 300 mL) で抽出し、これに続いてジクロロメタン中 10 % メタノールで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発することにより、オレンジ色の固体として、表題の化合物 (7 g、28 %) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.08 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.98 (t, J=7.6Hz, 1H), 2.19 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 161.05; 観察された質量: 160.10 [M-H]<sup>-</sup>。

30

## 【0 2 2 9】

<ステップ 3> : 5 - ブロモ - 7 - メチルインドリン - 2 , 3 - ジオン

## 【化 1 3 1】



40

7 - メチルインドリン - 2 , 3 - ジオン (7 g、0.043 モル) のクロロホルム (700 mL) 中攪拌混合物に、臭素 (2.8 mL、0.053 モル) のクロロホルム (100 mL) 中溶液を室温で 15 min にわたり滴下添加した。反応混合物を 80 で 24 h 加熱し、次いで 0 に冷却し、これによって、赤色の固体として生成物の沈殿が生じた。固体を吸引濾過で収集し、真空下で乾燥することにより、表題の化合物 (8 g、77 %) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.20 (s, 1H), 7.64 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.18 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 238.96; 観察された質量: 238.30 [M-H]<sup>-</sup>。

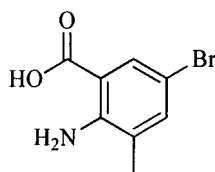
50



## 【 0 2 3 0 】

&lt;ステップ4&gt; : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸

## 【化132】

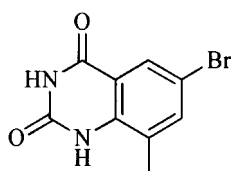


5 - ブロモ - 7 - メチルインドリン - 2 , 3 - ジオン ( 8 g 、 0 . 0 3 3 モル ) 、 塩化ナトリウム ( 4 . 5 g 、 0 . 0 9 モル ) および水酸化ナトリウム ( 3 . 6 g 、 0 . 0 9 モル ) の混合物を、攪拌しながら水 ( 9 6 m L ) に溶解することによって、黄色の溶液を得た。反応混合物を 0 に冷却し、この混合物に 3 0 % 過酸化水素 ( 7 m L ) および水酸化ナトリウム ( 6 . 2 7 g ) の水溶液 ( 8 3 m L ) をゆっくりと添加した。反応混合物を 0 でもう 1 . 5 h 攪拌し、次いで氷酢酸でクエンチすることによって、黄褐色の沈殿物を得た。固体を濾過し、冷水で十分に洗浄し、真空下で乾燥することにより、表題の化合物 ( 5 . 8 g 、 7 5 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.69 ( d, J=2.4Hz, 1 H ), 7.26 ( s, 1H ), 2.0 ( s, 3H ); ESI-MS: 計算した質量: 228.97; 観察された質量: 228.10 [M-H]<sup>-</sup>。

## 【 0 2 3 1 】

&lt;ステップ5&gt; : 6 - ブロモ - 8 - メチルキナゾリン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン

## 【化133】

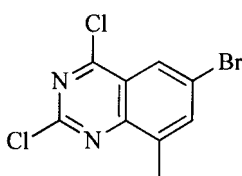


ウレア ( 1 5 . 2 8 g 、 0 . 2 5 4 モル ) と 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸 ( 7 . 6 g 、 0 . 0 3 1 モル ) の混合物を 1 8 0 で 4 h 加熱した。反応の完了を T L C で確認後、反応混合物を 8 0 に冷却させ、水 ( 2 0 0 m L ) を添加した。水性の反応混合物を 8 0 で 3 0 m i n 攪拌し、沈殿物を濾取した。得た固体化合物 ( 8 . 4 g 、 わずかに不純 ) をさらなる精製なしに次のステップに取り入れた。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.82 ( d, J=2.0Hz, 1H ), 7.68 ( d, J=1.6Hz, 1H ), 2.33 ( s, 3H ); ESI-MS: 計算した質量: 253.97; 観察された質量: 255.20 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 3 2 】

&lt;ステップ6&gt; : 6 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 8 - メチルキナゾリン

## 【化134】



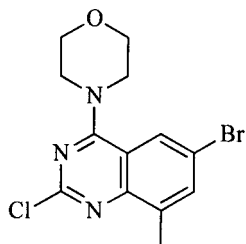
6 - ブロモ - 8 - メチルキナゾリン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( 9 . 4 g 、 0 . 0 3 7 モル ) のオキシ塩化リン ( 8 4 m L ) 中攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 1 4 m L 、 0 . 0 3 7 モル ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 3 m L ) を室温で滴下添加した。反応混合物を 1 3 0 で 2 4 h 加熱した。過剰のオキシ塩化リンを蒸留で除去し、残渣をトルエンと共沸混合した。反応混合物を室温に冷却し、水の中に注ぎ入れ ( 1 5 0 m L ) 、 3 0 m i n 攪拌した。分離した固体を濾取し、真空下で乾燥

することにより、表題の化合物（8.8 g、92%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）: 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

【0233】

<ステップ7>: 4-(6-ブロモ-2-クロロ-8-メチルキナゾリン-4-イル)モルホリン

【化135】



10

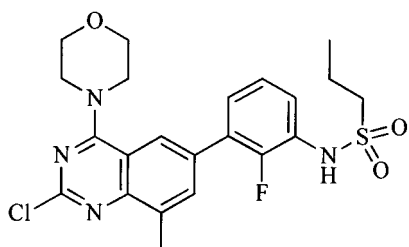
6-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-メチルキナゾリン（8.8 g、0.030モル）のジクロロメタン（300 mL）中撹拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（10 mL、0.06モル）およびモルホリン（2.7 mL、0.03モル）を0 で添加し、次いで反応混合物を0 で30 min撹拌した。水（100 mL）を添加し、セライト（登録商標）試薬を介して、反応混合物を濾過し、セライト（登録商標）試薬をジクロロメタン（200 mL）で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタン（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（60～120メッシュシリカゲル；ヘキサン中20% EtOAc）を使用して、粗生成物を精製することにより、黄色の固体として表題の化合物（9 g、87%）を生成した。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）: 7.97 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 8H), 2.53 (s, 3H)。

20

【0234】

<ステップ8>: N-(3-(2-クロロ-8-メチル-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化136】



30

50 mLの丸底フラスコに、4-(6-ブロモ-2-クロロ-8-メチルキナゾリン-4-イル)モルホリン（0.3 g、0.000879モル）、N-(2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド（0.36 g、0.00105モル）、炭酸ナトリウム（2 mL水中0.184 g、0.00174モル）およびDMF（8 mL）を充填した。反応混合物を窒素で15 min脱気した。この混合物に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（60 mg、0.000879モル）を添加し、生成した混合物を再び窒素で10 min脱気させた。反応混合物を80 で12 h撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（40 mL）で希釈し、セライト（登録商標）試薬を介して濾過し、セライト（登録商標）試薬を酢酸エチル（100 mL）で洗浄した。有機層を冷水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（230～400メッシュシリカゲル；DCM中1% MeOH）を使用して、粗生成物を精製することにより、

40

50

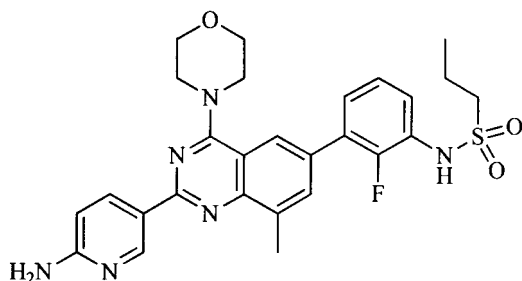
より、表題の化合物 ( 2 0 0 m g 、 4 7 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.73 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.30 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 8H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 0.85 (t, J=6.4Hz, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 478.12; 観察された質量: 479.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 2 3 5 】

<ステップ9>: N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 1 3 7 】

10



5 0 m L の丸底フラスコに、N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 2 g 、 0 . 0 0 0 4 0 モル ) 、 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 1 8 g 、 0 . 0 0 0 8 モル ) 、 水性炭酸ナトリウム ( 水 2 m L 中 0 . 1 6 9 g 、 0 . 0 0 1 6 モル ) および D M F ( 8 m L ) を充填した。反応混合物を窒素で 1 5 m i n 脱気した。この混合物に、P d ( P P h <sub>3</sub> )<sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 8 m g 、 0 . 0 0 0 0 4 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で 1 0 m i n 脱気した。反応混合物を 8 0 ° で 1 2 h 撹拌した。セライト ( 登録商標 ) 試薬を介して、反応混合物を濾過し、セライト ( 登録商標 ) 試薬を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を冷水 ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 H P L C を使用して粗生成物を生成することにより、表題の化合物 ( 1 3 m g 、 6 % ) 粗生成物を精製した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.70 (brs, 1H), 9.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.42 (dd, J'=8.8Hz, J''=1.6Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 3.81-3.79 (m, 8H), 3.14 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.4Hz, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 536.2; 観察された質量: 537.1 [M+H]<sup>+</sup>。

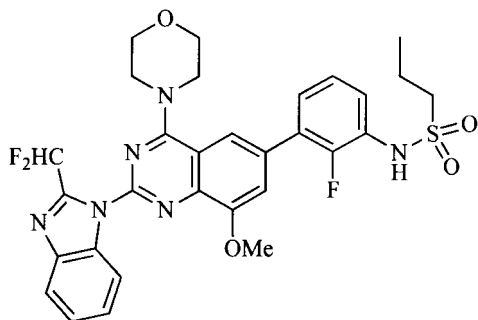
【 0 2 3 6 】

[ 実施例 9 ]

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

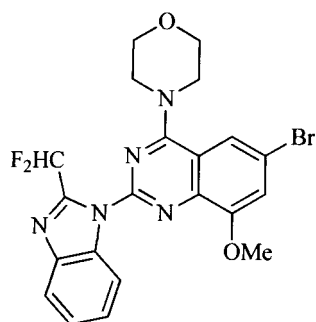
40

## 【化 1 3 8】



10

<ステップ 1> : 4 - ( 6 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン  
【化 1 3 9】



20

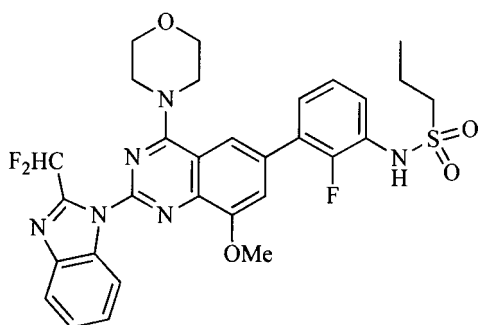
N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 中の 4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 3 0 0 m g 、 0 . 0 0 0 8 4 モル ) および炭酸カリウム ( 3 4 8 m g 、 0 . 0 0 2 5 1 モル ) の攪拌混合物に、 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール ( 1 6 9 m g 、 0 . 0 0 1 モル ) を室温で添加した。反応混合物を 8 0 で 1 6 h 加熱した。反応混合物を氷冷水 ( 1 0 0 m l ) に添加した。分離した固体を濾取し、ヘキサン中 5 % E t O A c で洗浄し、真空下で乾燥することにより、白色の固体として表題の化合物 ( 2 3 0 m g 、 5 6 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.67 ( d, J=8.40Hz, 1H ), 7.96 ( t, J=53.2Hz, 1H ), 7.87 ( d, J=8.0Hz, 1H ), 7.73 ( d, J=2.0Hz, 1H ), 7.54 ( d, J=2.0Hz, 1H ), 7.53-7.43 ( m, 2H ), 4.05 ( s, 3H ), 3.94-3.83 ( m, 8H ); ESI-MS: 計算した質量: 489.06; 観察された質量: 490.20 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 2 3 7 】

<ステップ 2> : N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 1 4 0】



10

50 mL の丸底フラスコに、4 - ( 6 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 0 . 1 2 g 、 0 . 0 0 0 2 4 5 モル ) 、 N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 1 2 6 g 、 0 . 0 0 0 3 6 7 モル ) 、 炭酸ナトリウム ( 0 . 0 7 7 g 、 0 . 0 0 0 7 2 6 モル ) および 1 0 mL の DMF と水の混合物 ( 4 : 1 ) を充填した。反応混合物を窒素で 1 5 min 脱気した。この混合物に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ( 1 7 mg 、 0 . 0 0 0 2 モル ) を添加し、生成した混合物を窒素で再び 1 0 min 脱気した。反応混合物を 8 0 ° で 2 時間加熱した。水 ( 5 0 mL ) を添加し、生成した混合物を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 5 0 mL ) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィー ( 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュシリカゲル ; DCM 中 2 % MeOH ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 4 6 mg 、 3 0 % ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DM SO-d<sub>6</sub> ) : 9.75 ( brs , 1H ) , 8.72 ( d , J=8.4 Hz , 1H ) , 8.02 ( s , 1H ) , 7.88 ( d , J=8.0 Hz , 1H ) , 7.59 ( s , 1H ) , 7.57-7.44 ( m , 5H ) , 7.34 ( t , J=7.6 Hz , 1H ) , 4.09 ( s , 3H ) , 3.9 3-3.85 ( m , 8H ) , 3.17 ( t , J=7.6 Hz , 2H ) , 1.82-1.76 ( m , 2H ) , 1.09 ( t , J=7.6 Hz , 3H ) ; ESI-MS : 計算した質量 : 626.19 ; 観察された質量 : 625.4 [ M-H ]<sup>-</sup> 。

20

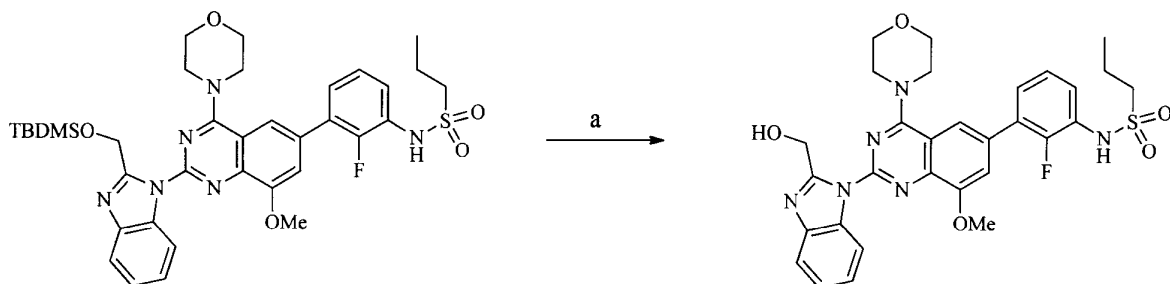
## 【 0 2 3 8 】

30

## [ 実施例 1 0 ]

( TBDMS 脱保護 ) : N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 1 4 1】



40

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 0 . 2 g 、 0 . 0 0 0 2 7 7 モル ) のジクロロメタン ( 1 0 mL ) 中撹拌溶液に、フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム ( THF 中 1 M 溶液、0 . 1 8 g 、 0 . 0 0 0 6 8 9 モル ) を室温で添加し、撹拌を 1 6 h 継続した。反応混合物を水 ( 5 0 mL ) で希釈し、重曹飽和溶液で中和

50

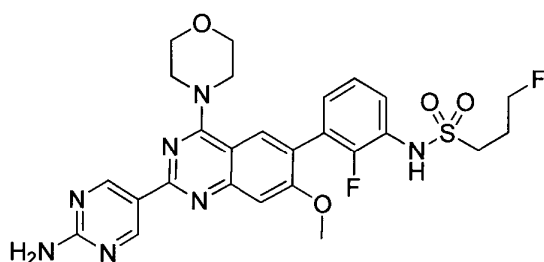
し、ジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 (17 mg、10%) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.75 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.01 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.96 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96-3.95 (m, 4H), 3.88-3.87 (m, 4H), 3.15 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.0 (t, J=7.6Hz, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 606.2; 観察された質量: 605.30 [M-H]<sup>-</sup>。

【0239】

[実施例 11]

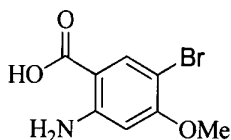
N - (3 - (2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

【化 142】



<ステップ 1>: 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシ安息香酸

【化 143】

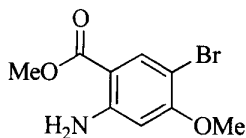


2 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸 (5 g、0.029 モル) の酢酸 (100 mL) 中 攪拌懸濁液に、臭素 (1.23 mL、0.023 モル) を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で 8 h 攪拌した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し (30 mL)、真空下で乾燥することにより、白色の固体として生成物を生成した (6.3 g、86%)。LC-MS データによると、この固体は 14% の出発物質、22% のジブロモ副生成物および 61% の所望の化合物を含有する。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); ESI-MS: 計算した質量: 244.97; 観察された質量 LC-MS: 246.0 [M+H]<sup>+</sup> RT: 2.07 分。

【0240】

<ステップ 2>: メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシベンゾエート

【化 144】



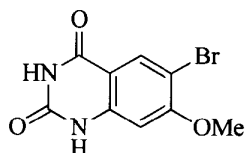
2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシ安息香酸 (6.3 g、0.025 モル) および炭酸カリウム (7.06 g、0.051 モル) の N, N - ジメチルホルムアミド (63 mL) 中 攪拌懸濁液に、ヨウ化メチル (5.45 g、0.038 モル) を 0 で滴下添加し

た。添加完了後、反応混合物を室温で1 h 攪拌した。混合物を氷冷水 (500 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (2 × 200 mL)。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、これに続いてブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 20 % EtOAc) を使用して、粗生成物を精製することにより、白色の固体として表題の化合物 (5.5 g、83 % 収率) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.78 (s, 1H), 6.85 (brs, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). ESI-MS: 計算した質量: 258.98; 観察された質量: 258.3 [M-H]<sup>-</sup>。

【0241】

<ステップ3>: 6 - ブロモ - 7 - メトキシキナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン  
【化145】

10



メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシベンゾエート (5.5 g、0.021 モル) の酢酸 (25 mL) 中攪拌懸濁液に、シアン酸カリウム (7.49 g、0.10 モル) の 0.1 M 水溶液を室温で滴下添加した。反応混合物を 50 で 24 h 攪拌した。分離した固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、これに続いてヘキサン中 10 % EtOAc (50 mL) で洗浄し、真空下で乾燥することにより、対応するウレアを生成した。

20

【0242】

上記ウレアのメタノール (20 mL) 中攪拌懸濁液に、2 N 水酸化ナトリウム (10 mL) を添加した。反応混合物を 90 で 1 h 攪拌した。混合物を室温に冷却し、3 M 塩酸で pH 3 に酸性化した。得た固体を濾過し、真空下で乾燥することにより、白色の固体として表題の化合物 (3.5 g、61 % 収率) を生成した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

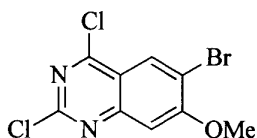
11.29 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)。

【0243】

<ステップ4>: 6 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロ - 7 - メトキシキナゾリン

30

【化146】



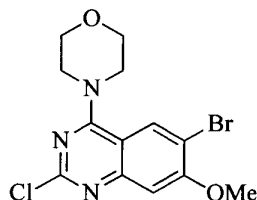
6 - ブロモ - 7 - メトキシキナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (1.7 g、0.006 モル) のオキシ塩化リン (25.5 mL; POCl<sub>3</sub>) 中攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.7 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.85 mL) を逐次的に添加した。反応混合物を 130 で 8 h 維持した。POCl<sub>3</sub> を蒸留により除去し、粗残渣をトルエンで 2 回共沸混合することによって、表題の化合物 (1.7 g、粗製) を生成した。この化合物を、さらにいかなる精製なしに次のステップで使用した。

40

【0244】

<ステップ5>: 4 - (6 - ブロモ - 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 4, 4a - ジヒドロキナゾリン - 4 - イル) モルホリン

## 【化 1 4 7】

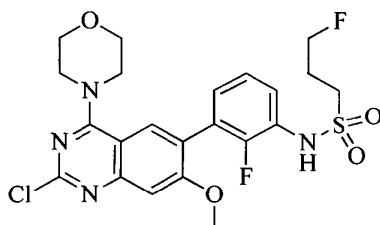


6 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 7 - メトキシキナゾリン ( 1 . 7 g 、 0 . 0 0 5 モル ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 6 2 m L 、 0 . 0 2 2 モル ) のジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中攪拌溶液に、モルホリン ( 0 . 4 8 m L 、 0 . 0 0 5 モル ) を 0 で ゆっくりと添加した。添加完了後、反応混合物を 0 で 3 0 m i n 攪拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、ジクロロメタン ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 3 0 % E t O A c ) を使用して、粗生成物を精製することにより、オフホワイト色の固体として表題の化合物 ( 8 5 0 m g 、 4 3 % 収率 ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.19 ( s , 1H ) , 7.29 ( s , 1H ) , 3.99 ( s , 3H ) , 3.83-3.74 ( m , 8H ) ; ESI-MS : 計算した質量 : 356.99 ; 観察された質量 : 358.20 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 4 5 】

<ステップ 6> : N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

## 【化 1 4 8】



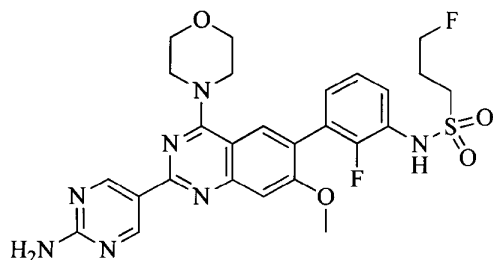
1 0 0 m L の丸底フラスコに、4 - ( 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 a - ジヒドロキナゾリン - 4 - イル ) モルホリン ( 1 g 、 0 . 0 0 2 7 モル ) 、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) 、 水 ( 5 m L ) 、 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( 2 . 0 1 g 、 0 . 0 0 5 5 モル ) および炭酸ナトリウム ( 5 8 9 m g 、 0 . 0 0 5 モル ) を添加した。反応混合物を窒素で 1 0 m i n 脱気した。この混合物に、Pd ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 9 5 m g 、 0 . 0 0 0 2 モル ) を添加し、生成した混合物を再び 5 m i n 脱気した。反応混合物を 8 0 で 1 h 攪拌した。水 ( 5 0 m L ) を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した ( 2 × 1 0 0 m L ) 。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 3 0 % E t O A c ) を使用して、粗生成物を精製することにより、表題の化合物 ( 8 0 0 m g 、 5 7 % 収率 ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.83 ( brs , 1H ) , 7.93 ( s , 1H ) , 7.45 ( t , J=8.0Hz , 1H ) , 7.34 ( t , J=6.4Hz , 1H ) , 7.30 ( s , 1H ) , 7.28-7.24 ( m , 1H ) , 4.61 ( t , J=6.0Hz , 1H ) , 4.49 ( t , J=6.0Hz , 1H ) , 3.93 ( s , 3H ) , 3.88-3.72 ( m , 8H ) , 3.24-3.19 ( m , 2H ) , 2.18-2.01 ( m , 2H ) ; ESI-MS : 計算した質量 : 512.1 ; 観察された質量 : 511.3 [M-H]<sup>-</sup>。

## 【 0 2 4 6 】

<ステップ 7> : N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 7 - メトキシ



- 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロ  
 パン - 1 - スルホンアミド  
 【化 1 4 9】



10

100 mL の丸底フラスコに、N - ( 3 - ( 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 - モルホリ  
 ノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スル  
 ホンアミド ( 200 mg、0.0003 モル)、N, N - ジメチルホルムアミド ( 10 m  
 L)、水 ( 2 mL)、5 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロ  
 ラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ( 172 mg、0.0007 モル) および炭酸  
 ナトリウム ( 164 mg、0.0015 モル) を添加した。反応混合物を窒素で 10 min  
 脱気した。この混合物に、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> ( 27 mg、0.00003 モル)  
 を添加し、生成した混合物を再び 5 min 脱気した。反応混合物を 80 °C で 1 h 攪拌し  
 た。水 ( 50 mL ) を添加し、反応混合物を EtOAc 中 10 % MeOH ( 2 × 50 mL )  
 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧  
 下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 100 ~ 200 メッシュシリカゲル、DCM  
 中 4 % MeOH ) を使用して、粗生成物を精製することにより、所望の生成物を純度 85  
 % で得た。分取 HPLC を使用してこの生成物を再び精製することにより、オフホワイト  
 色の固体として表題の化合物 ( 62 mg、28 % 収率 ) を生成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DM  
 SO-d<sub>6</sub> ) : 9.84 ( s, 1H ), 9.20 ( s, 2H ), 7.81 ( s, 1H ), 7.44 ( t, J=7.6 Hz, 1H ), 7.37  
 -7.34 ( m, 2H ), 7.27 ( t, J=8.0 Hz, 1H ), 7.19 ( brs, 2H ), 4.61 ( t, J=6.0 Hz, 1H ), 4.4  
 9 ( t, J=6.0 Hz, 1H ), 3.91 ( s, 3H ), 3.78-3.68 ( m, 8H ), 3.23-3.22 ( m, 2H ), 2.17-2.1  
 0 ( m, 2H ); 計算した質量: 571.18; 観察された質量: 572.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【 0 2 4 7 】

30

実施例 1 ~ 120 に対する ESI - MS 特徴付けデータを下記表 2 にて示す。

【 0 2 4 8 】

【表 2 A】

表2

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                      | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 1   |    | 2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド   | 679.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 2   |    | N-(3-(2-(1H-インダゾール-4-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド             | 577.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 3   |    | N-(3-(2-(6-((2-アミノエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 596.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 4   |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド    | 583.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |

10

20

【表 2 B】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                              | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 5   |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4,8-ジメチルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                 | 626.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 6   |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                | 570.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |
| 7   |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-メチルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                | 523.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 8   |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メチル-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                     | 537.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 14   |
| 9   |    | N-(3-(2-(2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-メトキシ-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 625.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 15   |
| 10  |    | N-(2-フルオロ-3-(2-(2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-メトキシ-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 605.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 15   |
| 11  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メトキシ-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド            | 572.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 16   |
| 12  |    | 2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-3-(2-(4-(3-(2-ヒドロキシエチル)ウレイド)フェニル)-8-メトキシ-4-メチルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド | 707.50<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |

【表 2 C】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                         | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 13  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド        | 622.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 14  |    | N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド             | 609.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 15  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド               | 554.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 16  |    | 2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド | 647.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 17  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                | 551.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 18  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-2-フルオロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド         | 571.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 19  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド         | 623.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 20  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-1-スルホンアミド         | 568.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 21  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)エタンスルホンアミド                   | 538.30<br>[M-H]              | 9    |

10

20

30

40

【表 2 D】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                        | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 22  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド       | 622.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 23  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ブタン-1-スルホンアミド               | 566.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 24  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド       | 622.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 25  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 621.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 26  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド         | 567.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 27  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 570.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 28  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド        | 623.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 29  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド           | 603.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 30  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 571.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |

10

20

30

40

【表 2 E】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                               | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 31  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド         | 605.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 32  |    | 3-フルオロ-N-(2-(3-(8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド              | 627.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 33  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-2-スルホンアミド                      | 551.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 34  |    | N-(2-(3-(8-メトキシ-4-モルホリノ-2-(4-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)フェニル)キナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド               | 672.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 35  |    | N-(3-(2-(2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 586.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 36  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 639.0<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 9    |
| 37  |    | N-(3-(2-(1H-インダゾール-4-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド               | 595.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 38  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)チオフェン-2-スルホンアミド                     | 593.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |

10

20

30

40

【表 2 F】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                    | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 39  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(6-(3-メチルウレイド)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド            | 628.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 40  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド            | 595.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 41  |    | (S)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド         | 586.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 42  |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド         | 585.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 43  |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 586.40<br>[M+H]              | 9    |
| 44  |    | (R)-3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 607.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 45  |    | (S)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 586.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 46  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                           | 541.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |

10

20

30

40

【表 2 G】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                         | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 47  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド           | 604.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 9    |
| 48  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド          | 587.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 49  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-4-モルホリノ-2-(6-(プロピルアミノ)ピリジン-3-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド   | 613.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 50  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド    | 585.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 51  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド   | 586.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 52  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-エトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド         | 585.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 53  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(シクロペンチルオキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 625.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 54  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-エトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 584.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 10   |

10

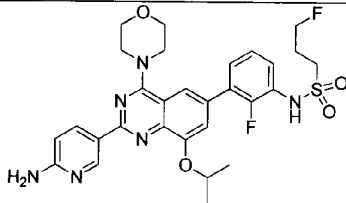
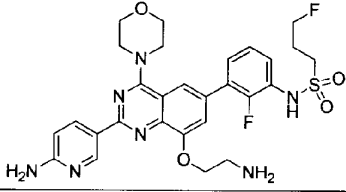
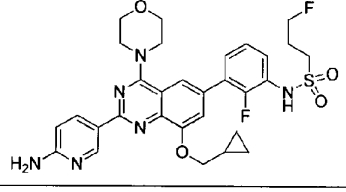
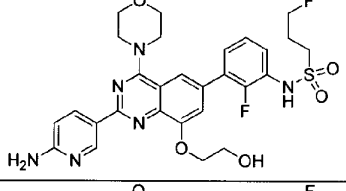
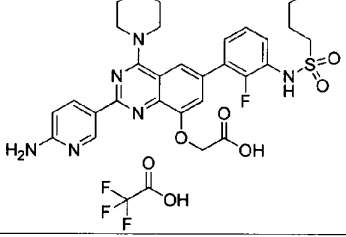
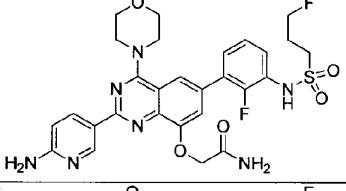
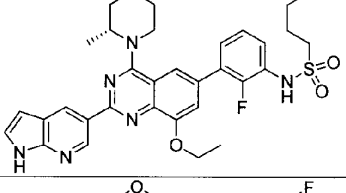
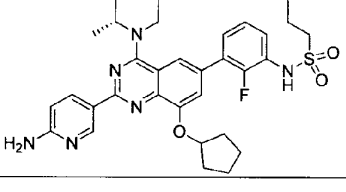
20

30

40



【表 2 H】

| 実施例 | 構造                                                                                  | 構造名                                                                                                    | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 55  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-イソプロポキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                 | 599.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 56  |    | N-(3-(8-(2-アミノエトキシ)-2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド             | 600.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 57  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(シクロプロピルメトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド           | 611.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 58  |   | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド           | 601.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 59  |  | 2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-6-(2-フルオロ-3-(3-フルオロプロピルスルホンアミド)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 2,2,2-トリフルオロアセテート  | 615.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 60  |  | 2-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-6-(2-フルオロ-3-(3-フルオロプロピルスルホンアミド)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-8-イル)オキシ)アセトアミド                | 614.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 61  |  | (R)-N-(3-(8-エトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 623.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 62  |  | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(シクロペンチルオキシ)-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 639.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |

【表 2 I】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 63  |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-イソプロポキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド  | 613.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 64  |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-イソプロポキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 614.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 65  |    | (S)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-エトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド     | 599.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 66  |    | (S)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-エトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド    | 600.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 67  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-(2-メトキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 615.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 68  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-(2-メトキシエトキシ)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 616.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 69  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4,8-ジモルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                   | 627.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 70  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノ-8-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 610.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |

10

20

30

40

【表 2 J】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                    | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 71  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-モルホリノ-8-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド           | 611.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 72  |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)-8-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 640.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 73  |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)-8-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 641.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 74  |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)-8-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 624.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 11   |
| 75  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                        | 571.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 76  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド                | 640.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |
| 77  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド                 | 641.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 78  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド                 | 639.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |

10

20

30

40

【表 2 K】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                  | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 79  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド               | 589.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 80  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                   | 585.20<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |
| 81  |    | N-(3-(2-(1H-インダゾール-4-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド               | 613.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 82  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド              | 588.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |
| 83  |    | N-(2,4-ジフルオロ-3-(8-メトキシ-4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-6-イル)フェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 613.10<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 84  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 657.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 12   |
| 85  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド            | 603.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 12   |
| 86  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド                      | 524.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |

10

20

30

40

【表 2 L】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                  | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 87  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド              | 541.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 88  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド               | 540.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 89  |    | N-(3-(2-(1H-インダゾール-4-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド               | 564.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 90  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド         | 556.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 91  |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド       | 564.40<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 92  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド               | 594.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 93  |    | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド              | 595.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 94  |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 610.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |

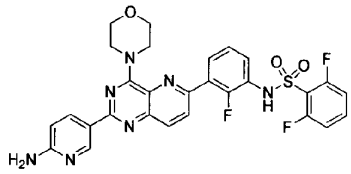
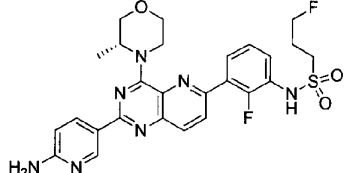
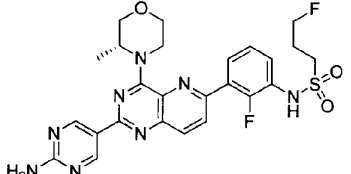
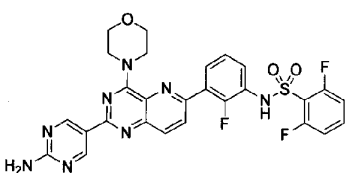
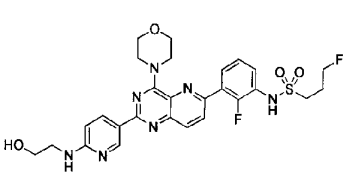
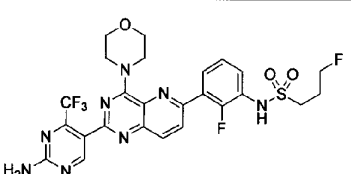
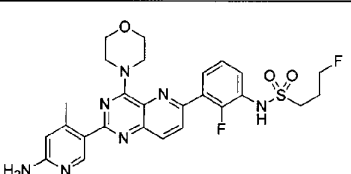
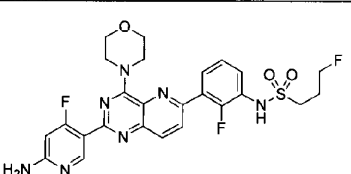
10

20

30

40

【表 2 M】

| 実施例 | 構造                                                                                  | 構造名                                                                                                     | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 95  |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド                  | 594.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 96  |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 556.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 97  |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド      | 557.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 98  |   | N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド                 | 595.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 99  |  | 3-フルオロ-N-(2-(2-フルオロ-3-(2-(6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 586.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 100 |  | N-(3-(2-(2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド   | 611.40<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 101 |  | N-(3-(2-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド            | 554.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 102 |  | N-(3-(2-(6-アミノ-4-フルオロピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド           | 560.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |

10

20

30

40

【表 2 N】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                             | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 103 |    | N-(3-(2-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                    | 576.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 104 |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド            | 660.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 13   |
| 105 |    | N-(3-(2-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                   | 560.20<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 106 |    | N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド            | 662.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 107 |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 624.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 108 |    | (S)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 624.50<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 109 |    | N-(3-(2-(2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド                   | 557.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 110 |    | 3-フルオロ-N-(2-(2-フルオロ-3-(2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド          | 601.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |

10

20

30

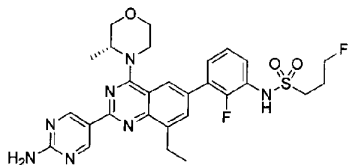
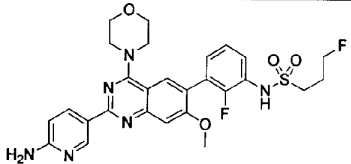
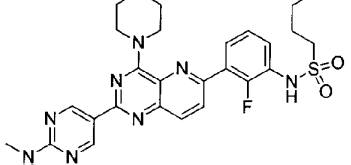
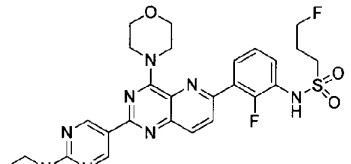
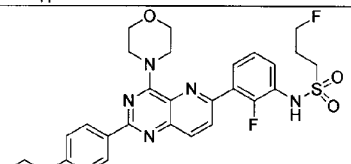
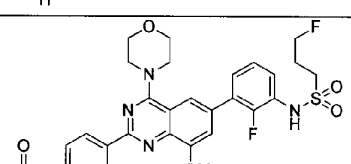
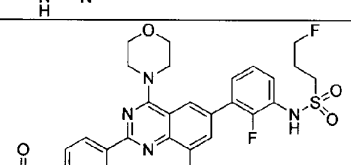
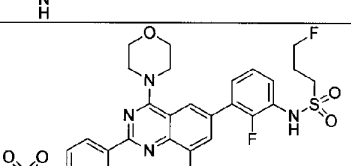
40

【表 20】

40



【表 2 P】

| 実施例 | 構造                                                                                  | 構造名                                                                                             | 質量<br>(ESI-MS)               | スキーム |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------|
| 119 |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-8-エチル-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド  | 584.30<br>[M+H] <sup>+</sup> | 14   |
| 120 |    | N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-7-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド             | 569.30<br>[M-H] <sup>-</sup> | 16   |
| 121 |    | 3-フルオロ-N-(2-(2-フルオロ-3-(2-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド | 557.3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 13   |
| 122 |   | N-(3-(2-(2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド    | 569.4<br>[M-H] <sup>-</sup>  | 13   |
| 123 |  | N-(3-(2-(6-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド     | 570.4<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 13   |
| 124 |  | N-(5-(6-(2-フルオロ-3-(3-フルオロプロピルスルホンアミド)フェニル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド            | 613.3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 9    |
| 125 |  | N-(4-(6-(2-フルオロ-3-(3-フルオロプロピルスルホンアミド)フェニル)-8-メトキシ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)フェニル)アセトアミド                 | 612.3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 9    |
| 126 |  | 3-フルオロ-N-(2-(2-フルオロ-3-(8-メトキシ-2-(4-(メチルスルホンアミド)フェニル)-4-モルホリノキナゾリン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド      | 646.4<br>[M-H] <sup>-</sup>  | 9    |

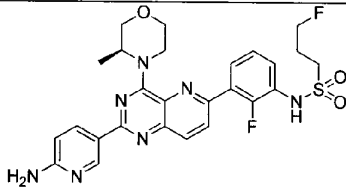
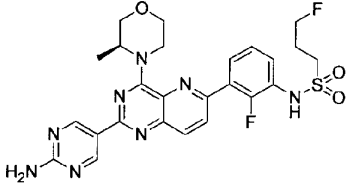
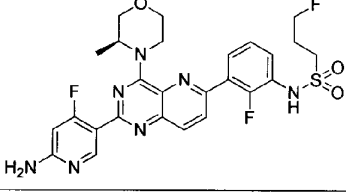
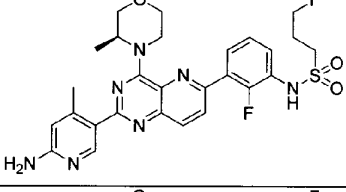
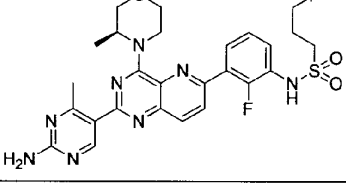
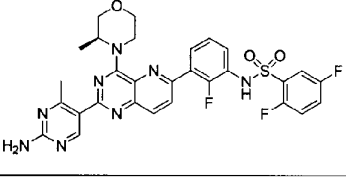
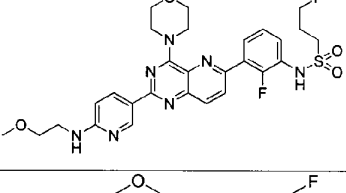
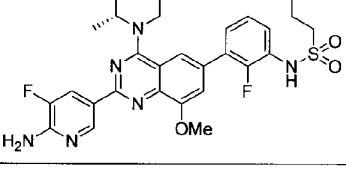
10

20

30

40

【表 2 Q】

| 実施例 | 構造                                                                                  | 構造名                                                                                                      | 質量<br>(ESI-MS)              | スキーム |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|
| 127 |    | (S)-N-(3-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド        | 556.6<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 128 |    | (S)-N-(3-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 557.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 129 |    | (S)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 574.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 130 |   | (S)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド  | 570.2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 131 |  | (S)-N-(3-(2-(2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 571.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 132 |  | (S)-N-(3-(2-(2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル)-4-(3-メチルモルホリノ)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド | 623.1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 133 |  | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-(2-(6-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-モルホリノピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド      | 600.2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 134 |  | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド    | 603.1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |

10

20

30

40

【表 2 R】

| 実施例 | 構造 | 構造名                                                                                                                                   | 質量<br>(ESI-MS)              | スキーム |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|
| 135 |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-フル<br>オロピリジン-3-イル)-8-メト<br>キシ-4-(3-メチルモルホリノ)<br>キナゾリン-6-イル)-2-フルオ<br>ロフェニル)-3-フルオロプロ<br>パン-1-スルホンアミド             | 603.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 136 |    | (R)-3-フルオロ-N-(2-フルオロ<br>-3-(8-メトキシ-2-(2-(メチルア<br>ミノ)ピリミジン-5-イル)-4-(3-<br>メチルモルホリノ)キナゾリン<br>-6-イル)フェニル)プロパン-<br>1-スルホンアミド              | 600.1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 137 |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミ<br>ジン-5-イル)-8-エトキシ-4-(3-<br>メチルモルホリノ)キナゾリン<br>-6-イル)-2-フルオロフェニル<br>)-3-フルオロプロパン-1-ス<br>ルホンアミド                   | 600.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 138 |    | (R)-N-(3-(8-エトキシ-2-(2-(メ<br>チルアミノ)ピリミジン-5-イル<br>)-4-(3-メチルモルホリノ)キ<br>ナゾリン-6-イル)-2-フルオロ<br>フェニル)-3-フルオロプロパ<br>ン-1-スルホンアミド              | 614.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 139 |    | 3-フルオロ-N-(2-フルオロ-3-<br>(2-(4-(3-メチルウレイド)フェ<br>ニル)-4-モルホリノピリド<br>[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フ<br>ェニル)プロパン-1-スルホン<br>アミド                         | 598.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 140 |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-フル<br>オロピリジン-3-イル)-4-(3-メ<br>チルモルホリノ)ピリド[3,2-d]<br>ピリミジン-6-イル)-2-フルオ<br>ロフェニル)-3-フルオロプロ<br>パン-1-スルホンアミド          | 574.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 13   |
| 141 |    | (R)-N-(3-(2-(2-アミノピリミ<br>ジン-5-イル)-8-(2-フルオロエ<br>トキシ)-4-(3-メチルモルホリ<br>ノ)キナゾリン-6-イル)-2-フル<br>オロフェニル)-3-フルオロプロ<br>パン-1-スルホンアミド           | 618.2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |
| 142 |    | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-5-フル<br>オロピリジン-3-イル)-8-(2-フル<br>オロエトキシ)-4-(3-メチル<br>モルホリノ)キナゾリン-6-イル<br>)-2-フルオロフェニル)-3-フル<br>オロプロパン-1-スルホンア<br>ミド | 635.3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 10   |

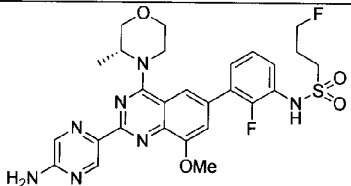
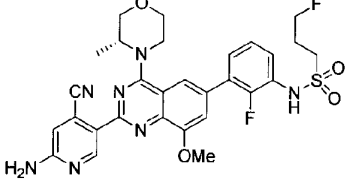
10

20

30

40

【表 2 S】

| 実施例 | 構造                                                                                | 構造名                                                                                                  | 質量<br>(ESI-MS)              | スキーム |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|
| 143 |  | (R)-N-(3-(2-(5-アミノピラジン-2-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド       | 586.4<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |
| 144 |  | (R)-N-(3-(2-(6-アミノ-4-シアノピリジン-3-イル)-8-メトキシ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド | 610.1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 9    |

10

## 【0249】

## [ 実施例 145 ]

< A・B - RAF<sub>V600E</sub> 放射分析アッセイ >

BRAF 酵素 (カタログ No. 14-557、Millipore、USA) および基質として MEK-K97M タンパク質 (カタログ No. 0785-0000-1、ProqQinase GmbH、Germany) を使用して、放射分析アッセイを介して B - RAF<sub>V600E</sub> に対する化合物阻害 (compound inhibition) を判定した。B - RAF キナーゼは、ガンマ ATP (PLC-101、Jonaki、CCMB、Hyderabad)、非標識 ATP および Mg<sup>2+</sup> の存在下で MEK タンパク質のリン酸化を触媒する (catalyze)。

20

## 【0250】

リン酸化したタンパク質生成物をシンチレーションカウンター Topcount (登録商標) 機器 (Perkin Elmer) で検出した。このアッセイは Yeh ら (2007、Clinical Cancer Research; 13、1576-1583) により以前報告された方法から適応されたものである。アッセイは、放射標識した ATP のガンマ位から MEK1-KD への 32P の B - RAF 媒介性転移を測定する。標識したリン酸化タンパク質を MicroBeta (登録商標) Trilux Counter (Perkin Elmer) で測定した。アッセイは、B - RAF 酵素の阻害剤であることが報告されている対照化合物 RAF1 キナーゼ阻害剤 I および ZM336372 阻害剤を用いて確認した (Lackey、2000、Medicinal Chemistry Letters; 10(3): 223-226; Kupcho、"Fluorescent High throughput kinase cascade assays for inhibitor characterization、RAF-MEK-ERK pathway、www.invitrogen.com、および Hall-Jackson、1999、Chemical Biology; 6(8): 559-568)。B - RAF 酵素混合物 (13 μL) を 1% DMSO 中に 2 μL の NCE を含有する化合物のウェルに添加し、300 rpm で振盪するインキュベーター上で、rt にて 45 min インキュベートした。MEK-K97M (0.5 μg) および最終濃度 5 μM までの非標識 ATP、ならびに 10 μL の量の標識 ATP 0.1 μCi を各ウェルに添加し、300 rpm で振盪するインキュベーター上で、rt で 2 h インキュベートした。ATP (1 mM: 495 μL の 1 N HCl および 5 μL の 100 mM ATP) を含有する 8 N HCl (13 μL) の添加により反応を停止させた。次いで、アリコート (30 μL) を 2 cm × 2 cm の P81 紙の中心に移した。P81 紙を 8 × 5 min、それぞれオルトリン酸 (0.5%) で洗浄した。P81 紙をアセトンで 5 min、2 回洗浄した。アッセイの正方形を 37 °C で 15 min 乾燥した。P81 紙を Optiplate (商標) (

30

40

50

Perkin Elmer)に移し、Topcount(登録商標)カウンター(Perkin Elmer)で計数した。データを化合物濃度に対してプロットすることにより、用量反応曲線を生成し、シグモイドの用量反応曲線フィットGraphPadPrism(登録商標)v5ソフトウェアを使用してIC<sub>50</sub>値を判定した。

#### 【0251】

##### <B.mTORキナーゼTR-FRETアッセイ>

基質としてULight-p70S6K(Thr389)ペプチドを使用して、均質なTR-FRETアッセイによりmTORキナーゼに対する化合物阻害を判定した。mTOR酵素(Millipore、US; 5 µg)をアッセイに使用した。反応物緩衝液はHEPES(50 mM、pH 7.5)、EGTA(1 mM)、およびMnCl<sub>2</sub>(3 mM)であった。試験化合物を、mTORと共に30 min予備インキュベートし、これに続いて50 nM ULight-p70S6K(Thr389)ペプチドをATP(20 µM)と共に予備インキュベートした。

10

#### 【0252】

反応混合物を30 minインキュベートした後、Eu-標識した抗ホスホ基質抗体(1 nM、Perkin Elmer、USA)を添加した。340 nmでの励起の際に615および665 nmでの蛍光発光を測定した。化合物希釈を100% DMSO中に行い、これに続いて緩衝液希釈を行った。キナーゼ反応物をrtで1 hインキュベートし、これに続いて、基質-ATPミックスを添加し、rtで1 hインキュベートした。EDTAの添加により反応を終結し、これに続いて検出ミックス(detection mix)を添加した。シグモイドの用量反応曲線フィット、GraphPadPrism(登録商標)v5ソフトウェアを使用して、IC<sub>50</sub>値を判定した。

20

#### 【0253】

##### <C.PI3キナーゼアルファTR-FRETアッセイ>

PI3K アッセイキット(Millipore、US、カタログ#33-016)を使用して、均質なTR-FRETアッセイにてPI3K に対する化合物阻害を判定した。PI3キナーゼは、ATPおよびMg<sup>2+</sup>の存在下で、ホスファチジルイノシトール、5-ビスホスフェート(PIP<sub>2</sub>)のホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリスリン酸(PIP<sub>3</sub>)へのリン酸化を触媒するものである。PIP<sub>3</sub>生成物は、ユウロピウム標識した抗GSTモノクローナル抗体、GSTタグを付けたプレクストリン相同性(PH)ドメイン、ビオチン化PIP<sub>3</sub>およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン(APC)からなるエネルギー移動複合体からのビオチン-PIP<sub>3</sub>の置き換えにより検出する。複合体内のユウロピウムの励起はAPCへのエネルギー移動および665 nmでの蛍光発光をもたらす。

30

#### 【0254】

試験する化合物をDMSOに溶解し、0.5 µLの量で384-ウェルプレートに直接分配した。P110/P85a/PIP<sub>2</sub>混合物(14.5 µL)を化合物のウェルに添加し、30 minインキュベートし、rtで60 minインキュベートした(incubated for 30 min at rt for 60 min)。P110/P85aがSF9細胞中に発現し、社内で精製した。5 ngのP110/P85aをアッセイに使用した。ATPの添加によりキナーゼ反応を開始した。PIP<sub>2</sub>とATPの両方のアッセイ濃度は40 µMであった。反応混合物を30 minインキュベートし、停止ミックスおよび検出ミックスの添加により反応を終結した。Victor V5蛍光光度計(Perkin Elmer、US)で、340 nmでの励起の際に615および665 nmで蛍光を測定した。キナーゼ活性に比例する、665の615 nmに対する蛍光発光比を化合物濃度に対してプロットすることにより、用量反応曲線を作成し、IC<sub>50</sub>値を判定した。

40

#### 【0255】

##### <D.細胞生存度に対するXTTアッセイ>

約80%の密集度を1度達成した細胞株(A375 ATCC No. CRL-1619、A2058 ATCC No. CRL-11147およびRKO ATCC No.

50

CRL-2577、American Type Culture Collection (ATCC)、Manassas VA) をトリプシン処理し、遠心分離し、新鮮な培地内に再懸濁させた。細胞(1000~2000個/ウェル)を96-ウェルプレート内に播種し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で、37℃で一晩インキュベートした。化合物希釈物を100%DMSO中で調製し、これに続いてそれぞれの培地内で希釈した。細胞を、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で、37℃で72h、NCEで処理した。72h後、調製したばかりのXTT(1mg/ml)/PMS(25μM)溶液を添加し、37℃で2~3hインキュベートし、ELISAプレートリーダーを使用して450nmで吸光度を測定した。DMSO対照を100%に保ちながら、細胞増殖に対する化合物の阻害効果を計算し、GraphPad Prism(登録商標)v5ソフトウェアでシグモイドの用量反応曲線フィットを使用してGI<sub>50</sub>値を判定した。

10

## 【0256】

<E-In Cell Western(ICW)アッセイによるpERK、pS6RP、pAKT-S473、およびpAKT-T308の測定>

上記に提供されているようなATCCから得た細胞株A375、A2058およびRKOを増殖させ、約80%の密集度を達成した後、トリプシン処理し、遠心分離し、新鮮な培地内に再懸濁させた。細胞を96-ウェルフォーマットの黒色ウェルの底が透明なプレート(Corning)に特定された密度(20,000~50,000)で播種し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で、37℃で一晩インキュベートした。その翌日、試験化合物の化合物希釈物を100%DMSO中に調製し、これに続いてそれぞれの培地中で希釈した。5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で、37℃で3h、試験化合物の処置を実施した。3hの薬物処置後、条件付き培地を廃棄し、細胞を1度cPBS(0.1%塩化マグネシウム六水和物および0.1%無水の塩化カルシウムを含有するPBS)で洗浄し、rtで1h、cPBS中に4%パラホルムアルデヒドで固定した。固定後、cPBST(0.1%Triton(商標)X-100試薬を含有するcPBS)を使用して細胞を3回洗浄し、次いでブロッキング溶液(5%脱脂粉乳またはcPBST中で調製した5%BSA)を使用して、300rpmで振盪させながら、rtで2hブロッキングした。細胞をcPBSTで再び3回洗浄し、一次抗体ホスホ-p44/42MAPK(Erk1/2)(Thr202/204)抗体(Cell Signaling、Catalog#9101L)、ホスホS6リボソームタンパク質(Cell Signaling、Catalog#4858L)、ホスホAKT(Thr308)(Cell Signaling、Catalog#9275)またはホスホAKT(Ser473)(Cell Signaling、Catalog#4060L)と共に、それぞれのブロッキング溶液中で調製した、特定された希釈液(1:500~1:2500)中、ラッカー内にて、4℃で一晩インキュベートした。翌日、細胞を1x Delphia(登録商標)洗浄緩衝液(4x1回洗浄)で洗浄し、二次抗体(Delphia(登録商標)-Eu-N1標識した抗ウサギ抗体;PerkinElmer、Catalog#AD0105;Delphia(登録商標)アッセイ緩衝液(PerkinElmer、Catalog#1244-111)中希釈物:1:2000~1:6000)と共に暗所で、300rpmにて、rtで2hインキュベートした。次いで、細胞は、1x Delphia(登録商標)洗浄緩衝液で4回洗浄し、Wallac Delphia(登録商標)Enhancement溶液(100μL;PerkinElmer、Catalog#1244-105)と共に暗所で、300rpmにて、rtで20minインキュベートした。次いで、Victor V5 Fluorometer(Perkin Elmer、US)を使用して、340nmの励起波長を用いて615nmで、蛍光発光を読み取った。次いで、細胞を1x cPBSで1度洗浄し、cPBS中で調製した、100μLの0.5mg/mLのHoechst 33258色素と共にインキュベートし、355nm励起を用いて460nmにて読み取ることによって、補正率を評価した。

20

30

40

## 【0257】

以下の表に示すように、PLX-4032(B-RAF阻害剤)、BEZ-235(P

50

I 3 K / m T O R 阻害剤) および G D C - 0 9 4 1 ( P I 3 K 阻害剤) を、 p E R K、 p S 6 R P / p A K T ( S 4 7 3 ) および p A K T ( T 3 0 8 ) 阻害に対する標準物質とそれぞれ見なした。D M S O 対照を 0 % として、式 ( I ) の試験化合物 ( 新規化学物質 ( N C E ) ) に対する阻害 ( % ) を計算し、G r a p h P a d P r i s m ( 登録商標 ) v 5 ソフトウェアのシグモイドの用量反応曲線フィットを使用して I C <sub>50</sub> 値を判定した。

【 0 2 5 8 】

【 表 3 】

| 分析物                        | グループ         | 濃度                 | 平均読取り範囲<br>-相対蛍光単位<br>(RFU) | 阻害(%)   |
|----------------------------|--------------|--------------------|-----------------------------|---------|
| A375-pERK<br>阻害            | バックグラ<br>ウンド | 細胞なし               | 500-1000                    | -       |
|                            | 陽性対照         | 0.1% DMSO          | 50000-90000                 | 0.0     |
|                            | 標準物質         | PLX-4032(10<br>mM) | 3000-10000                  | 85%-90% |
|                            | NCE's        | 10 mM              | 2000-10000                  | 85%-90% |
| RKO-pERK<br>阻害             | バックグラ<br>ウンド | 細胞なし               | 500-1000                    | -       |
|                            | 陽性対照         | 0.1% DMSO          | 50000-90000                 | 0.0     |
|                            | 標準物質         | PLX-4032(10<br>mM) | 8000-10000                  | 75%-85% |
|                            | NCE's        | 10 mM              | 8000-10000                  | 80%-90% |
| RKO-pS6RP<br>阻害            | バックグラ<br>ウンド | 細胞なし               | 1000-2000                   | -       |
|                            | 陽性対照         | 0.1% DMSO          | 40000-80000                 | 0.0     |
|                            | 標準物質         | BEZ-235(10<br>mM)  | 4000-16000                  | 80%-90% |
|                            | NCE's        | 10 mM              | 2000-12000                  | 70%-95% |
| RKO-<br>pAKT(Ser473)<br>阻害 | バックグラ<br>ウンド | 細胞なし               | 700-1000                    | -       |
|                            | 陽性対照         | 0.1% DMSO          | 50000-60000                 | 0.0     |
|                            | 標準物質         | BEZ-235(10<br>mM)  | 5000-9000                   | 80%-90% |
|                            | NCE's        | 10 mM              | 4000-20000                  | 85%-90% |
| RKO-<br>pAKT(Thr308)<br>阻害 | バックグラ<br>ウンド | 細胞なし               | 500-5000                    | -       |
|                            | 陽性対照         | 0.1% DMSO          | 30000-80000                 | 0.0     |
|                            | 標準物質         | GDC-0941(10<br>mM) | 2000-30000                  | 55%-65% |
|                            | NCE's        | 10 mM              | 10000-30000                 | 50%-70% |

【 0 2 5 9 】

実施例 1 ~ 1 2 0 に対する B - R A F 放射分析アッセイ、 P I 3 K および m T O R T R - F R E T アッセイ、 X T T 細胞生存度アッセイおよび i n - c e l l W e s t e r n アッセイからのデータを表 3 に示す。

【 0 2 6 0 】

【表 4 A】

表3

| 実施例 | キナーゼアッセイ |               |      | A375細胞 |     | RKO細胞 |       |             |     |
|-----|----------|---------------|------|--------|-----|-------|-------|-------------|-----|
|     | B-Raf    | PI3K $\alpha$ | mTOR | pERK   | XTT | pERK  | pS6RP | pAKT (T308) | XTT |
| 1   | A        |               | A    | B      | B   | B     |       |             | C   |
| 2   | A        | B             |      | B      | B   |       |       |             |     |
| 3   | A        | B             |      | A      | C   |       |       |             |     |
| 4   | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 5   | A        |               | A    | A      | A   | A     | A     |             | B   |
| 6   | A        |               | A    | B      | B   |       |       |             |     |
| 7   | B        | A             | B    | B      | B   |       |       |             | B   |
| 8   | B        | B             |      | B      | B   |       |       |             | B   |
| 9   | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 10  | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 11  | A        | B             | A    | A      | B   |       | B     |             | B   |
| 12  | B        |               | A    | C      |     |       |       |             |     |
| 13  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 14  | B        |               | A    | B      | B   |       |       |             |     |
| 15  | B        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 16  | B        |               | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 17  | A        |               | A    | B      | B   |       |       |             |     |
| 18  | B        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 19  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 20  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 21  | B        |               | B    | B      | C   |       |       |             |     |
| 22  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 23  | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 24  | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 25  | B        | B             |      | B      |     |       |       |             |     |
| 26  | B        | B             |      | B      | B   |       |       |             |     |
| 27  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 28  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 29  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 30  | A        |               | B    | A      | B   | A     | B     |             | B   |
| 31  | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 32  | B        |               | A    | B      |     |       |       |             |     |
| 33  | B        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 34  | B        |               | A    |        |     |       |       |             |     |
| 35  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 36  | A        | B             |      | A      | B   |       |       |             | C   |
| 37  | A        | B             |      | A      | B   |       |       |             | C   |
| 38  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 39  | A        | B             | A    | A      | A   |       |       |             |     |
| 40  | A        |               | A    | A      | B   |       | B     |             |     |
| 41  | A        |               | A    | A      | B   |       |       |             |     |
| 42  | A        |               | A    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 43  | A        | B             | A    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 44  | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 45  | B        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 46  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |

10

20

30

40



【表 4 B】

| 実施例 | キナーゼアッセイ |               |      | A375細胞 |     | RKO細胞 |       |             |     |
|-----|----------|---------------|------|--------|-----|-------|-------|-------------|-----|
|     | B-Raf    | PI3K $\alpha$ | mTOR | pERK   | XTT | pERK  | pS6RP | pAKT (T308) | XTT |
| 47  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 48  | A        | B             |      |        |     |       |       |             |     |
| 49  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 50  | A        |               | A    | A      | A   |       |       |             | B   |
| 51  | A        |               | A    | A      | A   |       |       |             | B   |
| 52  | A        |               | B    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 53  | A        |               | A    | A      | A   |       |       |             | B   |
| 54  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 55  | A        |               | B    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 56  | A        | B             | A    | A      |     |       |       |             |     |
| 57  | A        |               | B    | A      |     |       |       |             |     |
| 58  | A        |               | A    | B      |     |       |       |             |     |
| 59  | B        |               | A    |        |     |       |       |             |     |
| 60  | A        |               | A    | C      | C   |       |       |             |     |
| 61  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 62  | A        |               | A    | A      | A   |       |       |             | B   |
| 63  | A        |               | A    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 64  | A        |               | B    | A      | A   |       | B     |             |     |
| 65  | A        |               | A    | A      | B   |       | B     |             | B   |
| 66  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 67  | A        |               | A    | B      |     |       | B     |             | A   |
| 68  | A        |               | A    | A      |     |       | B     |             | B   |
| 69  | A        | B             | A    | A      | A   |       |       |             |     |
| 70  | A        |               | B    | B      | A   |       |       |             |     |
| 71  | B        |               | A    | A      | B   |       |       |             |     |
| 72  | A        |               | A    |        |     |       |       |             |     |
| 73  | A        |               | A    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 74  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 75  | A        |               | A    | A      | B   |       |       |             |     |
| 76  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 77  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 78  | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             |     |
| 79  | A        | B             | A    | A      | A   |       | B     | B           | B   |
| 80  | A        |               | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 81  | A        | B             |      | A      | B   |       |       |             |     |
| 82  | A        |               | B    | A      | A   |       |       |             |     |
| 83  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 84  | A        | B             |      |        |     |       |       |             |     |
| 85  | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 86  | B        | A             | A    | B      | B   |       |       |             | B   |
| 87  | A        | A             | A    | B      | B   |       | B     | B           | B   |
| 88  | A        | A             | A    | B      | B   | B     | B     | B           | B   |
| 89  | A        | B             | B    |        |     |       |       |             |     |
| 90  | A        | B             | B    | B      | B   |       |       |             |     |
| 91  | A        | A             | A    |        |     |       |       |             |     |
| 92  | A        | A             | B    | A      | A   | B     |       | C           | C   |
| 93  | A        | A             | B    | B      | B   |       |       | C           | B   |
| 94  | A        | A             | A    | A      | B   | A     | B     | B           | B   |
| 95  | A        | B             | A    | B      | B   |       |       |             | C   |

10

20

30

40

【表 4 C】

| 実施例 | キナーゼアッセイ |               |      | A375細胞 |     | RKO細胞 |       |             |     |
|-----|----------|---------------|------|--------|-----|-------|-------|-------------|-----|
|     | B-Raf    | PI3K $\alpha$ | mTOR | pERK   | XTT | pERK  | pS6RP | pAKT (T308) | XTT |
| 96  | A        | B             | B    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 97  | A        | A             | B    | A      | B   |       | B     |             | B   |
| 98  | A        | A             | B    |        |     |       |       |             |     |
| 99  | A        | B             | A    | A      | B   | A     | B     |             | B   |
| 100 | A        | A             |      | B      | B   | A     |       | B           | B   |
| 101 | A        | A             | B    | A      | B   | B     | A     | B           | B   |
| 102 | A        | A             | A    | B      | B   | B     | B     |             | B   |
| 103 | A        | B             |      | B      |     |       |       | C           | C   |
| 104 | A        | A             |      | A      | A   | B     |       |             |     |
| 105 | A        | A             |      | B      | B   | B     |       | C           | C   |
| 106 | A        | A             | A    | C      | B   |       |       |             |     |
| 107 | A        | B             |      |        |     |       |       |             |     |
| 108 | A        | A             | B    | A      | B   | B     |       | C           | B   |
| 109 | A        | A             |      | A      | B   | B     |       | C           |     |
| 110 | A        | B             |      | A      | C   |       |       |             |     |
| 111 | A        | B             | A    | B      | B   |       |       |             |     |
| 112 | A        | B             |      |        |     |       |       |             |     |
| 113 | A        | A             | A    | A      | B   |       |       | C           | B   |
| 114 | A        |               | B    | A      | B   |       |       |             | B   |
| 115 | A        | B             | B    |        |     |       |       |             |     |
| 116 | A        | B             | B    | A      | A   |       |       |             |     |
| 117 | A        |               | A    | A      | B   |       |       |             | C   |
| 118 | A        |               | B    |        | B   |       |       |             | C   |
| 119 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 120 | A        | B             | A    | A      | B   |       |       |             |     |
| 121 | A        | A             | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 122 | A        | B             |      |        |     |       |       |             |     |
| 123 | A        |               | A    | A      |     |       |       |             |     |
| 124 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 125 | B        |               | A    | A      |     |       |       |             |     |
| 126 | B        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 127 | B        | A             | A    | B      |     |       |       |             |     |
| 128 | A        | A             | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 129 | A        | A             | A    | B      | B   |       |       |             |     |
| 130 | B        | A             | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 131 | B        | A             | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 132 | A        | A             | B    | B      |     |       |       |             |     |
| 133 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 134 | A        | C             | A    | A      | A   | A     | A     |             | B   |
| 135 | A        | C             | A    | A      | A   | A     | B     |             | B   |
| 136 | A        |               | B    |        |     | A     |       |             | B   |
| 137 | A        |               | B    | A      | B   | A     |       |             | A   |
| 138 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 139 | A        |               | A    | B      | B   | B     |       | B           | B   |
| 140 | A        |               | B    | B      | B   | A     |       |             | B   |
| 141 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 142 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 143 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |
| 144 | A        |               | B    |        |     |       |       |             |     |

A: IC<sub>50</sub> = 1-100 nMB: IC<sub>50</sub> = >100 - 1000 nMC: IC<sub>50</sub> = >1000 - 10000 nM

【 0 2 6 1 】

[ 実施例 1 4 6 ]

&lt; R A S / R A F / M E K / E R K および P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R 経路の

50

阻害をモニタリングするためのタンパク質バイオマーカー >

本明細書に記載する化合物を、培養細胞中、さらに腫瘍試料から作製した溶解物中で、インビトロでの様々なバイオマーカー (pERK、pS6RP、pS6K、pAKT-S473およびpAKT-T308) の組合せを阻害するこれらの能力について試験した。図1に代表的な結果を示す。ここでは、マウス由来の腫瘍細胞溶解物中の様々なバイオマーカーのリン酸化の低減をウエスタンブロット法により評価した。実施例89Eにて詳細に記載するように、抗体プロバイダーにより提供されたプロトコルに従って生化学物質分析を行った。図1に示す実験に対して、結腸がん細胞株RKO由来の腫瘍を持つマウスを、本発明に係る化合物にて4時間 (pERK1/2およびpS6RP分析物に対して) または8時間 (pAKT-S473およびpAKT-T308分析物に対して) 処置した。次いで腫瘍を切除し、溶解し、ウエスタンブロット法で全レベルおよびホスホタンパク質レベルについて分析した。各レーンは単一の動物由来の腫瘍からの溶解物を表し、各処置グループ当たり4匹の動物が存在した。ホスホタンパク質信号のパーセント阻害を上記の各レーンに示す。パネルA) ERKタンパク質の全レベルおよびホスホタンパク質レベル。パネルB) S6タンパク質の全レベルおよびホスホタンパク質レベル。パネルC) AKTの全レベルおよびホスホタンパク質 (S473) レベル。パネルD) AKTの全レベルおよびホスホタンパク質 (T308) レベル。所与のホスホタンパク質に対応するバンドの信号の低減は、標的タンパク質に対する化合物の阻害作用を示す。

10

【0262】

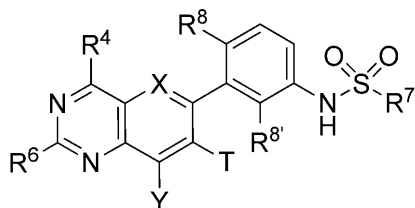
本明細書に記載のすべての刊行物は、それらを引用することにより本明細書の一部をなすものとする。本発明は特定の実施の形態を参照して記載するが、本発明に係る趣旨から逸脱することなく、修正形態を生成できることを理解されたい。このような修正形態は、特許請求の範囲内に収まることが意図されている。なお、原出願の出願当初の特許請求の範囲は以下の通りである。

20

[実施形態1]

下記式(I)：

【化14】



30

(式中、

Xは、CHまたはNであり、

Yは、H、場合により置換したC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、OR<sup>1</sup>またはNR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>であり、

Tは、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシであり、

R<sup>1</sup>は、場合により置換したC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)OH、場合により置換した(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)OC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、場合により置換したC<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、場合により置換した(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)NH<sub>2</sub>、場合により置換した(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)CO<sub>2</sub>H、または場合により置換した(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)CONH<sub>2</sub>であり、

40

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は連結して、場合により置換したヘテロ環を形成し、

R<sup>4</sup>は、場合により置換したモルホリンであり、

R<sup>6</sup>は、場合により置換したアリールまたは場合により置換したヘテロアリールであり、R<sup>7</sup>は、場合により置換したアリール、場合により置換したC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、または場合により置換したヘテロアリールであり、

R<sup>8</sup>は、Hまたはハロゲンであり、

R<sup>8'</sup>は、ハロゲンである。)で表される化合物。

50

## [ 実施形態 2 ]

$R^4$  が、モルホリンである、実施形態 1 に記載の化合物。

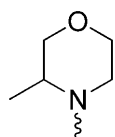
## [ 実施形態 3 ]

$R^4$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルで置換したモルホリンである、実施形態 1 に記載の化合物。

## [ 実施形態 4 ]

$R^4$  が、

## 【化 1 5】



10

である、実施形態 3 に記載の化合物。

## [ 実施形態 5 ]

$R^7$  が、場合により置換したアリールである、実施形態 1 に記載の化合物。

## [ 実施形態 6 ]

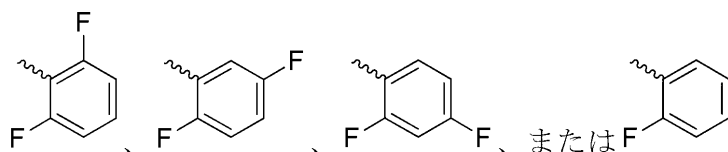
$R^7$  が、1 つまたは複数のハロゲンで置換したフェニルである、実施形態 5 に記載の化合物。

20

## [ 実施形態 7 ]

$R^7$  が、

## 【化 1 6】



30

である、実施形態 6 に記載の化合物。

## [ 実施形態 8 ]

$R^7$  が、場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

## [ 実施形態 9 ]

$R^7$  が、1 種または複数の F で場合により置換した  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、実施形態 8 に記載の化合物。

## [ 実施形態 10 ]

$R^7$  が、i - プロピル、i - ブチル、n - プロピル、エチル、n - ブチル、 $CH_2CH_2CH_2F$ 、または  $CH_2CH_2CF_3$  である、実施形態 8 に記載の化合物。

40

## [ 実施形態 11 ]

$R^7$  が、場合により置換したヘテロアリールである、実施形態 1 に記載の化合物。

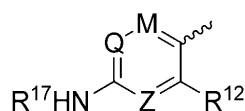
## [ 実施形態 12 ]

$R^7$  が、チオフェンである、実施形態 11 に記載の化合物。

## [ 実施形態 13 ]

$R^6$  が、

## 【化 1 7】



( 式中、

M は、N または C R<sup>10</sup> であり、

Q は、N または C R<sup>13</sup> であり、

Z は、N または C R<sup>14</sup> であり、

R<sup>10</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲン、CN または CF<sub>3</sub> であり、

R<sup>12</sup> ~ R<sup>14</sup> は、独立して、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、または CF<sub>3</sub> であり、

R<sup>17</sup> は、NHC(O)NHN R<sup>9</sup>、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - NH<sub>2</sub> もしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - OH、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) - O - (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、CO(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) または SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) であるか、または

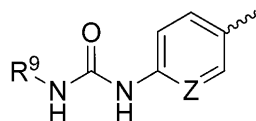
R<sup>13</sup> と R<sup>17</sup> もしくは R<sup>14</sup> と R<sup>17</sup> は連結して、場合により不飽和の環を形成し、

R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールである。) である、実施形態 1 に記載の化合物。

[ 実施形態 1 4 ]

R<sup>6</sup> が、

## 【化 1 8】



( 式中、

Z は、CH または N であり、

R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヒドロキシアルキル、またはヘテロアリールである) である、実施形態 1 3 に記載の化合物。

[ 実施形態 1 5 ]

R<sup>9</sup> が、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、またはピリジン - 4 - イルである、実施形態 1 3 に記載の化合物。

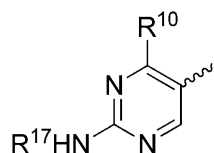
[ 実施形態 1 6 ]

R<sup>6</sup> が、場合により置換したピリミジン、場合により置換したピリジン、場合により置換したピロール [ 2 , 3 - b ] ピリジン、場合により置換したインダゾール、または場合により置換したベンゾイミダゾールである、実施形態 1 3 に記載の化合物。

[ 実施形態 1 7 ]

R<sup>6</sup> が、

## 【化 1 9】



10

20

30

40

50

(式中、

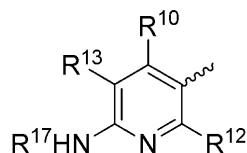
$R^{10}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $CF_3$  であり、

$R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  または ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $OH$  である。) である、実施形態 13 に記載の化合物。

[実施形態 18]

$R^6$  が、

【化 20】



10

(式中、

$R^{10}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $CN$  または  $CF_3$  であり、

$R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  もしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $OH$  であるか、または

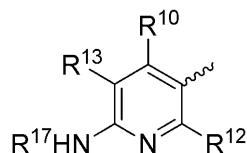
$R^{13}$  と  $R^{17}$  は連結して、場合により不飽和の 5 員環を形成する。) である、実施形態 13 に記載の化合物。

20

[実施形態 19]

$R^6$  が、

【化 21】



(式中、

$R^{10}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロゲン、 $CN$  または  $CF_3$  であり、

$R^{12}$  は、H またはハロゲンであり、

$R^{13}$  は、H、ハロゲンまたは  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $NH_2$  もしくは ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) -  $OH$  であるか、または

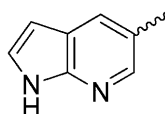
$R^{13}$  と  $R^{17}$  は連結して、場合により不飽和の 5 員環を形成する。) である、実施形態 18 に記載の化合物。

30

[実施形態 20]

$R^6$  が、

【化 22】



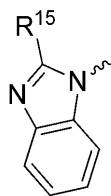
40

である、実施形態 19 に記載の化合物。

[実施形態 21]

$R^6$  が、

## 【化 2 3】



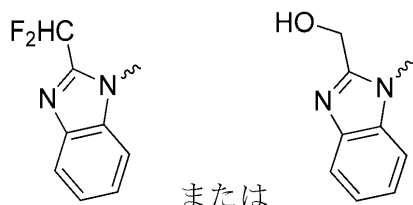
(式中、 $R^{15}$  は、 $C_1 \sim C_6$  フルオロアルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキルである。)である、実施形態 1 に記載の化合物。

10

## 【実施形態 2 2】

$R^6$  が、

## 【化 2 4】



または

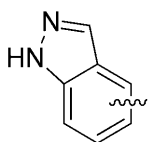
20

である、実施形態 2 1 に記載の化合物。

## 【実施形態 2 3】

$R^6$  が、

## 【化 2 5】



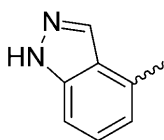
であり、任意選択の炭素原子に結合している、実施形態 1 に記載の化合物。

30

## 【実施形態 2 4】

$R^6$  が、

## 【化 2 6】



である、実施形態 2 3 に記載の化合物。

40

## 【実施形態 2 5】

前記化合物が、以下の化合物：

2, 6 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (8 - メトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルウレイド) フェニル) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド；

N - (3 - (2 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - (3 - (2 - (6 - ((2 - アミノエチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - (3 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - (2 - ヒドロキシエトキシ

50

) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 4 , 8 - ジモルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

10

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

20

2 , 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ウレイド) フェニル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド) フェニル) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

30

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

2 , 6 - ジフルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 6 - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) エタンスルホンアミド;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリ

50



ノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

10

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

20

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド)フェニル) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル)フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

30

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 4 - ( 3 - (ピリジン - 4 - イル)ウレイド)フェニル)キナゾリン - 6 - イル)フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 1H - インダゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - ( 3 - メチルウレイド)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル)フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

50

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 6 - ( プロピルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 6 - ( メチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 8 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

2 - ( ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - イル ) オキシ ) 酢酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ;

2 - ( ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 8 - イル ) オキシ ) アセトアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 2 - ( 1 H - ピロリジン [ 2 , 3 - b ] ) - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - イソプロポキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジモルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノ - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノ - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フ

10

20

30

40

50

ルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) - 8 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

10

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

20

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

30

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

40

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾール - 4 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピ

50

リド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(R) - N - (3 - (2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチルモルホリノ)ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

(S) - N - (3 - (2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチルモルホリノ)ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - ((3 - ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (2 - (6 - ((3 - ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリノ - 2 - (2 - (プロピルアミノ)ピリミジン - 5 - イル)ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (2 - (6 - (メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (2 - (6 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (4 - モルホリノ - 2 - (6 - (プロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル)ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 8 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

(R) - N - (3 - (2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - エチル - 4 - (3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

3 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - (2 - (2 - (メチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (2 - (エチルアミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - (2 - (6 - (エチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 - モルホリノピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロ

10

20

30

40

50

パン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 5 - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 4 - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロプロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 8 - メトキシ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) フェニル ) アセトアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 4 - ( メチルスルホンアミド ) フェニル ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノ - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジフルオロベンゼンスルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 6 - ( ( 2 - メトキシエチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - 3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 8 - メトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - アミノピリミジン - 5 - イル ) - 8 - エトキシ - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 8 - エトキシ - 2 - ( 2 - ( メチルアミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - ( 3 - メチルモルホリノ ) キナゾリン - 6 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

3 - フルオロ - N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - メチルウレイド ) フェニル ) - 4 - モルホリノピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

( R ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 6 - アミノ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - (

10

20

30

40

50

3 - メチルモルホリノ)ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

(R) - N - (3 - (2 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - (3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

(R) - N - (3 - (2 - (6 - アミノ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 4 - (3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

(R) - N - (3 - (2 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - (3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド; および

(R) - N - (3 - (2 - (6 - アミノ - 4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - (3 - メチルモルホリノ)キナゾリン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

からなる群から選択される実施形態 1 に記載の化合物。

#### [ 実施形態 2 6 ]

前記化合物が、酸または塩基の塩である、実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

#### [ 実施形態 2 7 ]

前記酸の塩が、酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、およびカンファースルホン酸の各塩からなる群から選択される、実施形態 2 6 に記載の化合物。

#### [ 実施形態 2 8 ]

前記塩基の塩が、ナトリウム、リチウム、カリウム、モノメチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モノエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、モノプロピルアンモニウム、ジプロピルアンモニウム、トリプロピルアンモニウム、エチルジメチルアンモニウム、ベンジルジメチルアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ピペリジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム、ピペラジニウム、1 - メチルピペリジニウム、4 - エチルモルホリニウム、1 - イソプロピルピロリジニウム、1, 4 - ジメチルピペラジニウム、1 - n - ブチルピペリジニウム、2 - メチルピペリジニウム、1 - エチル - 2 - メチルピペリジニウム、モノ - 、ジ - およびトリエタノールアンモニウム、エチルジエタノールアンモニウム、n - ブチルモノエタノールアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム、およびフェニルモノエタノールアンモニウムの各塩からなる群から選択される、実施形態 2 6 に記載の化合物。

#### [ 実施形態 2 9 ]

実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む組成物。

#### [ 実施形態 3 0 ]

実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を含むキット。

#### [ 実施形態 3 1 ]

化学療法剤をさらに含む、実施形態 3 0 に記載のキット。

#### [ 実施形態 3 2 ]

RAS / RAF / MEK / ERK および PI3K / AKT / PTEN / mTOR を共調節するための方法であって、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量で、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

#### [ 実施形態 3 3 ]

前記共調節が、前記 RAS / RAF / MEK / ERK の経路の阻害を含む、実施形態 3

10

20

30

40

50



2 に記載の方法。

[ 実施形態 3 4 ]

前記共調節が、前記 P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R の経路の阻害を含む、実施形態 3 2 に記載の方法。

[ 実施形態 3 5 ]

前記共調節が、前記 R A S / R A F / M E K / E R K の経路と前記 P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R の経路の阻害を含む、実施形態 3 2 に記載の方法。

[ 実施形態 3 6 ]

R A S / R A F / M E K / E R K 経路および P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R 経路を阻害することによって処置可能な症状を処置するための方法であって、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量でそれを必要とする患者に投与することを含む、方法。

10

[ 実施形態 3 7 ]

R A S / R A F / M E K / E R K 経路および P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R 経路の調節不全から生じる異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置するための方法であって、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量でそれを必要とする患者に投与することを含む、方法。

[ 実施形態 3 8 ]

前記疾患が、がんである、実施形態 3 7 に記載の方法。

[ 実施形態 3 9 ]

20

前記がんが、前立腺、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、脾臓、脳、中枢神経系、副腎のがんまたは白血病もしくはリンパ腫である、実施形態 3 8 に記載の方法。

[ 実施形態 4 0 ]

前記患者が、少なくとも 1 種の固形腫瘍を有する、実施形態 3 9 に記載の方法。

[ 実施形態 4 1 ]

実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物の効力をモニタリングする方法であって、実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも 1 種を初回投薬量で患者に投与するステップと、

30

前記化合物の投与後、前記患者からの試料をアッセイして、( a ) p E R K、( b ) p S 6 R P もしくは p S 6 K または ( c ) p A K T、またはこれらの組合せの活性レベルが、未処置の患者の活性と比較して、既定の活性レベルだけ減少しているかどうか判定するステップと、

前記化合物を第 2 回目の投薬量で投与するステップとを含む、方法。

[ 実施形態 4 2 ]

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K および ( b ) p S 6 R P または p S 6 K の活性を測定する、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 3 ]

40

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K および ( c ) p A K T の活性を測定する、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 4 ]

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K、( b ) p S 6 R P または p S 6 K および ( c ) p A K T の活性を測定する、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 5 ]

( a ) p E R K が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 8 0 % である、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 6 ]

( b ) p S 6 R P または p S 6 K が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 5

50

0 %である、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 7 ]

( c ) p A K T が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 5 0 %である、実施形態 4 1 に記載の方法。

[ 実施形態 4 8 ]

R A S / R A F / M E K / E R K 経路および P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R 経路を阻害することにより処置可能な症状を処置するための方法であって、

実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を初回投薬量で患者に投与するステップと、

前記化合物の投与後に患者からの試料をアッセイして、( a ) p E R K、( b ) p S 6 R P もしくは p S 6 K または ( c ) p A K T、またはこれらの組合せの活性レベルが、未処置の患者の活性と比較して、既定の活性レベルだけ減少しているかどうか判定するステップと、

10

実施形態 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物を第 2 回目の投薬量で前記患者に投与するステップとを含む、方法。

[ 実施形態 4 9 ]

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K および ( b ) p S 6 R P または p S 6 K の活性を測定する、実施形態 4 8 に記載の方法。

[ 実施形態 5 0 ]

20

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K および ( c ) p A K T の活性を測定する、実施形態 4 8 に記載の方法。

[ 実施形態 5 1 ]

前記アッセイするステップが、( a ) p E R K、( b ) p S 6 R P または p S 6 K および ( c ) p A K T の活性を測定する、実施形態 4 8 に記載の方法。

[ 実施形態 5 2 ]

( a ) p E R K が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 8 0 %である、実施形態 4 8 に記載の方法。

[ 実施形態 5 3 ]

( b ) p S 6 R P または p S 6 K が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 5 0 %である、実施形態 4 8 に記載の方法。

30

[ 実施形態 5 4 ]

( c ) p A K T が減少する前記既定の活性レベルが、少なくとも約 5 0 %である、実施形態 4 7 に記載の方法。

[ 実施形態 5 5 ]

前記症状が、がんである、実施形態 4 8 に記載の方法。

[ 実施形態 5 6 ]

前記がんが、前立腺、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、脾臓、脳、中枢神経系、副腎のがん、または白血病もしくはリンパ腫である、実施形態 5 5 に記載の方法。

40

[ 実施形態 5 7 ]

前記患者が、少なくとも 1 種の固形腫瘍を有する、実施形態 5 5 に記載の方法。

[ 実施形態 5 8 ]

R A S / R A F / M E K / E R K 経路および P I 3 K / A K T / P T E N / m T O R 経路を阻害することにより、それを必要とする患者の処置可能な症状を処置するための方法であって、

患者からの試料をアッセイして、B - R A F、P I 3 K または P T E N 突然変異またはこれらの組合せの存在を検出するステップと、

前記アッセイするステップで判定した B - R A F、P I 3 K、または P T E N 突然変異

50

を有する患者に、実施形態 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量で投与するステップと  
を含む、方法。

[ 実施形態 59 ]

前記疾患が、がんである、実施形態 58 に記載の方法。

[ 実施形態 60 ]

前記がんが、前立腺、頭部、頸部、眼、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、陰、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、脾臓、脳、中枢神経系、副腎のがんまたは白血病もしくはリンパ腫である、実施形態 59 に記載の方法。

10

[ 実施形態 61 ]

前記患者が、少なくとも 1 種の固形腫瘍を有する、実施形態 60 に記載の方法。

[ 実施形態 62 ]

前記患者が、B - R A F および m T O R 突然変異を有する、実施形態 58 に記載の方法。

[ 実施形態 63 ]

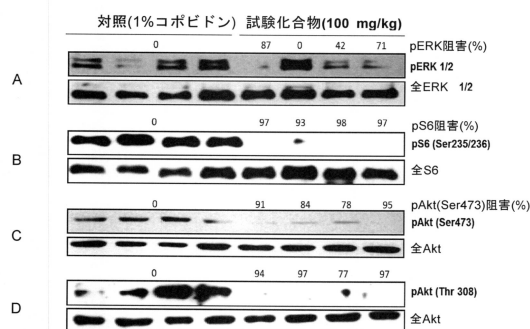
前記患者が、B - R A F および P I 3 K 突然変異を有する、実施形態 58 に記載の方法。

[ 実施形態 64 ]

前記患者が、B - R A F 突然変異、m T O R および P I 3 K 突然変異を有する、実施形態 58 に記載の方法。

20

【 図 1 】



## フロントページの続き

|                 |           |                |             |
|-----------------|-----------|----------------|-------------|
| (51)Int.Cl.     |           | F I            |             |
| C 0 7 D 409/14  | (2006.01) | C 0 7 D        | 401/12      |
| C 0 7 D 403/14  | (2006.01) | C 0 7 D        | 409/14      |
| C 0 7 D 519/00  | (2006.01) | C 0 7 D        | 403/14      |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | C 0 7 D 519/00 | 3 1 1       |
| A 6 1 K 45/00   | (2006.01) | A 6 1 K        | 31/5377     |
| A 6 1 P 43/00   | (2006.01) | A 6 1 K        | 45/00       |
| A 6 1 P 35/00   | (2006.01) | A 6 1 P        | 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 P 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P        | 43/00 1 2 1 |
|                 |           | A 6 1 P        | 43/00 1 0 5 |
|                 |           | A 6 1 P        | 35/00       |
|                 |           | A 6 1 P        | 35/02       |

- (74)代理人 100125380  
弁理士 中村 綾子
- (74)代理人 100142996  
弁理士 森本 聡二
- (74)代理人 100166268  
弁理士 田中 祐
- (74)代理人 100170379  
弁理士 徳本 浩一
- (74)代理人 100179154  
弁理士 児玉 真衣
- (74)代理人 100180231  
弁理士 水島 亜希子
- (74)代理人 100184424  
弁理士 増屋 徹
- (72)発明者 トンプソン, スコット・ケイ  
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア州 1 9 4 6 0 , フェニックスヴィル, ギルフォード・サークル  
7 5
- (72)発明者 スミス, ロジャー・エイ  
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア州 1 9 4 2 5 , チェスター・スプリングス, ベイベリー・ドライ  
ヴ 2 0 6
- (72)発明者 レディ, サンジーヴァ  
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア州 1 9 4 2 5 , チェスター・スプリングス, ファーனクロフト・  
レイン 2 1 3 7
- (72)発明者 ジョン, タイラー・エム  
アメリカ合衆国ペンシルヴァニア州 1 9 4 6 0 , フェニックスヴィル, ティパラリー・ドライヴ  
1 0 9
- (72)発明者 ニヤバナンディ, ヴィジェイ・クマール  
インド国アーンドラ・プラデーシュ州 5 0 0 0 4 9 , ハイデラバード, ミヤプール, エイチエムテ  
ィー・コロニー・ロード, クリシュナ・サイ・エンクレイヴ ナンバー 1 - 1 / 4 0 , エイチ
- (72)発明者 サブラーマンヤ, ホサハリ  
インド国カルナータカ州 5 6 0 0 7 0 , バンガロール, バナシャンカーリ・セカンド・ステージ,  
トゥウェンティーセヴンス・クロス, # 3 , テンプル・メドウズ A - 1 0 3
- (72)発明者 ボトルリ, ヴィジェイ  
インド国アーンドラ・プラデーシュ州 5 0 0 0 7 2 , ハイデラバード, クカットパリー・ハウジン  
グ・ボード・コロニー, シュリニヴァーサ・プラザ, ミグ i i 6 8 6 , F 2 0 2

- (72)発明者 パニグラヒ, スニル・クマール  
インド国オリッサ州762017, ブード・ディストリクト, カンタマル At / po
- (72)発明者 ナディバリ, プラバカーラ・ラオ  
インド国アーンドラ・プラデーシュ州500090, ランガレッディ・ディストリクト, バチュー  
パリー, ラジーヴ・ガンディ・ナガール, プロット・ナンバー 22 & 23, フラット・ナンバー  
303
- (72)発明者 セングプタ, サウミトラ  
インド国ウェスト・ベンガル州700032, コルカタ, ジャダヴプル, ピー・オー・ボックス,  
セントラル・パーク 6 / 7

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2011/101429 (WO, A1)  
特表2010-532320 (JP, A)  
特表2010-539239 (JP, A)  
特表2009-535335 (JP, A)  
特表2011-514522 (JP, A)  
国際公開第2010/037765 (WO, A2)  
国際公開第2011/097526 (WO, A1)  
国際公開第2012/118492 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus / REGISTRY (STN)