

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-512957

(P2025-512957A)

(43)公表日 令和7年4月22日(2025.4.22)

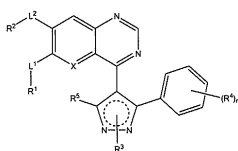
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 2 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/04			
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全583頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-559157(P2024-559157)	(71)出願人	515010246		
(86)(22)出願日	令和5年4月4日(2023.4.4)		ブループリント メディシズ コーポレイション		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月4日(2024.12.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/017384		1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス		
(87)国際公開番号	WO2023/196283		トリート 4 5		
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)	(74)代理人	100118902		
(31)優先権主張番号	63/327,631		弁理士 山本 修		
(32)優先日	令和4年4月5日(2022.4.5)	(74)代理人	100106208		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮前 徹		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100196508		
	最終頁に続く		弁理士 松尾 淳一		
		(74)代理人	100157923		
			弁理士 鶴喰 寿孝		
		(72)発明者	アハマド, オマール		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 E G F R阻害剤

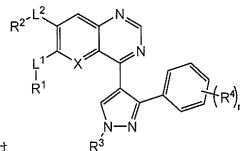
(57)【要約】

本開示は、がんを治療するために有用な、構造式 (A) もしくは (I) :

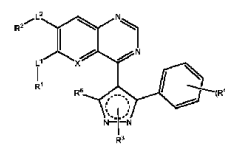
【化1】



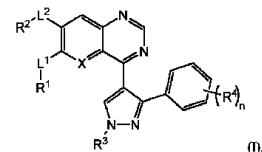
(A) もしくは



(I)



(A)



(I)

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

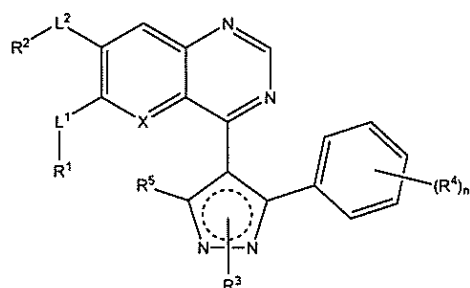
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

【化 1】



(A)

10

の化合物、

またはその薬学的に許容される塩〔式中、

 X は、 CR^x または N であり、 R^x は、 H または F であり、 L^1 は、結合、 NH 、 $-NHC(O)-*$ 、 $-NHC(O)O-*$ 、 O 、または $-OC(O)-*$ (ここで、 $-*$ は、 R^1 に結合する点を表す) であり、

20

 L^2 は、結合または O であり、 R^1 は、 H であるか、または

ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、 C_3-C_6 シクロアルキル、4~12 員ヘテロシクリル、及び 5~10 員ヘテロアリールから独立に選択される 1~4 つの基で適宜置換されている C_1-C_4 アルキル (前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1~4 つの基で適宜置換されている)、または

C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、4~12 員ヘテロシクリル、もしくは 5~12 員ヘテロアリール (R^1 によって表される前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立に選択される 1~4 つの基で適宜置換されている) であり、

30

各 R^{11} は、ハロ、重水素、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 $S(O)_2R^a$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4~12 員ヘテロシクリル、及び 5~12 員ヘテロアリール (R^{11} によって表される前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、重水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1~4 つの基で適宜置換されている) から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、

 R^2 は、

40

H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、もしくは C_2-C_4 アルキニル (これらは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1~4 つの基で適宜置換されている)、または 4~12 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1~4 つの基で適宜置換されている)、または 4~12 員ヘテロシクリルもしくは 5~12 員ヘテロアリール (R^2 によって表される前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 $C(O)R^a$ 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから選択される 1~4 つの基で適宜置換されている) であり、

 R^3 は、ピラゾール環におけるいずれかの窒素原子に結合しており、 H 、重水素、 C_1

50

—C₄アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクリル（R³によって表される前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは各々、ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、及びC₃—C₆シクロアルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）から選択され、

各R⁴は、ハロ、重水素、及びOR^aから独立に選択され、

R⁵は、H、重水素、ハロ、ならびにハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、C₃—C₆シクロアルキル、4～12員ヘテロシクリル、及び5～10員ヘテロアリアルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されているC₁—C₄アルキル（前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは各々、ハロ、重水素、及びC₁—C₄アルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）から選択され、

10

各R^aは、H、重水素、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄ハロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクリルから独立に選択され、

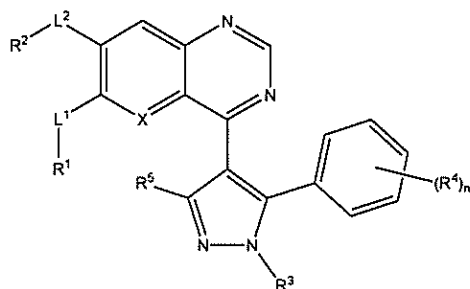
各R^bは、H、重水素、及びC₁—C₄アルキルから独立に選択され、

nは、0、1、2、3、4または5である】。

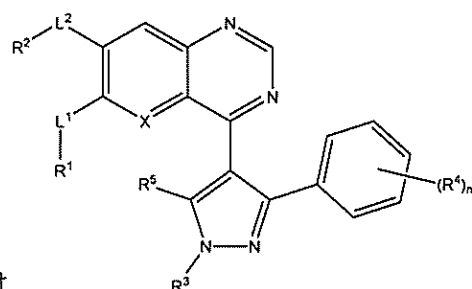
【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、式（B）もしくは（C）：

【化2】



（B）もしくは



（C）

20

の前記化合物、

30

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

L¹及びL²の各々が結合である場合、R¹はHであり、R²はHではない、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物であって、

R²は、C₁—C₄アルキル、C₃—C₈シクロアルキル、C₂—C₄アルケニル、もしくはC₂—C₄アルキニル（これらは各々、ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、ならびにハロ、重水素、及びC₁—C₄アルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている4～12員ヘテロシクリルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）、または4～12員ヘテロシクリルもしくは5～12員ヘテロアリアル（R²によって表される前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは各々、重水素、C₁—C₄アルキル、C(O)R^a、ならびにハロ、重水素、及びC₁—C₄アルキルから選択される1～4つの基で適宜置換されている4～12員ヘテロシクリルから選択される1～4つの基で適宜置換されている）である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項5】

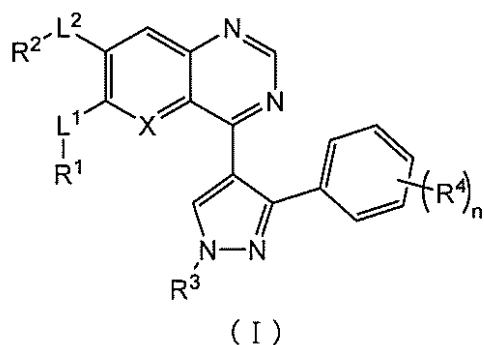
R⁵は、H、F、またはメチルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

式（I）：

50

【化 3】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩〔式中、

Xは、C R^xまたはNであり、

R^xは、HまたはFであり、

L¹は、結合、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O、または-O C(O)-*（ここで、-*は、R¹に結合する点を表す）であり、

L²は、結合またはOであり、

R¹は、Hであるか、または

20

ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、C₃-C₆シクロアルキル、4～12員ヘテロシクリル、及び5～10員ヘテロアリアルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されているC₁-C₄アルキル（前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは各々、ハロ、重水素、及びC₁-C₄アルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）、または

C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、4～12員ヘテロシクリル、もしくは5～12員ヘテロアリアル（R¹によって表される前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリアルは各々、R^{1 1}から独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）であり、

各R^{1 1}は、ハロ、重水素、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^a、NR^aR^b、S(O)₂R^a、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、4～12員ヘテロシクリル、及び5～12員ヘテロアリアル（R^{1 1}によって表される前記アルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリアルは各々、重水素、ハロ、C₁-C₄アルキル、OR^a、及びNR^aR^bから選択される1～4つの基で適宜置換されている）から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している2つのR^{1 1}が一体になって=Oを形成しており、

30

R²は、

C₁-C₄アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₄アルケニル、もしくはC₂-C₄アルキニル（これらは各々、ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、ならびにハロ、重水素、及びC₁-C₄アルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている4～12員ヘテロシクリルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）、または4～12員ヘテロシクリルもしくは5～12員ヘテロアリアル（R²によって表される前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは各々、重水素、C₁-C₄アルキル、C(O)R^a、ならびにハロ、重水素、及びC₁-C₄アルキルから選択される1～4つの基で適宜置換されている4～12員ヘテロシクリルから選択される1～4つの基で適宜置換されている）であり、

40

R³は、H、重水素、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、または4～6員ヘテロシクリル（R³によって表される前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは各々、ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、及びC₃-C₆シクロアルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている）であり、

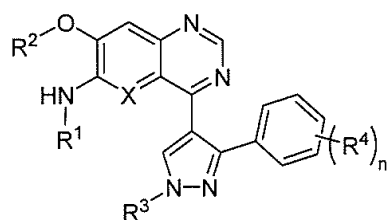
50

各 R^4 は、ハロ、重水素、及び OR^a から独立に選択され、
 各 R^a は、H、重水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクリルから独立に選択され、
 各 R^b は、H、重水素、及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択され、
 n は、0、1、2、3、4 または 5 である]。

【請求項 7】

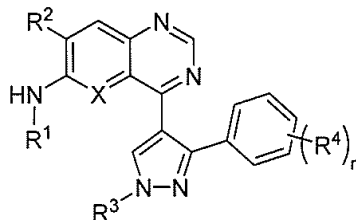
以下の構造式：

【化 4 - 1】



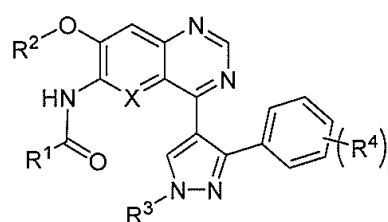
(II-1)

,



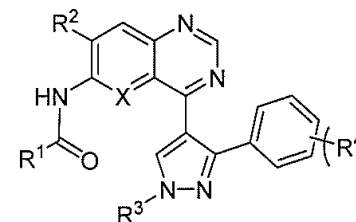
(II-2)

,



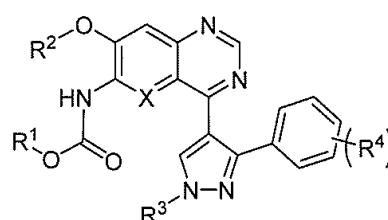
(II-3)

,



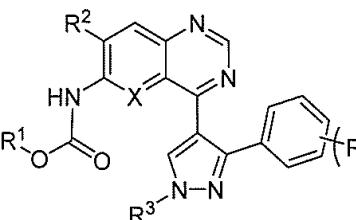
(II-4)

,



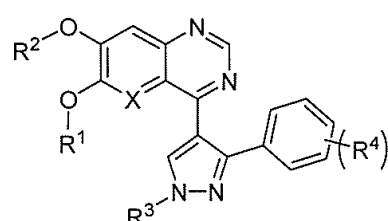
(II-5)

,



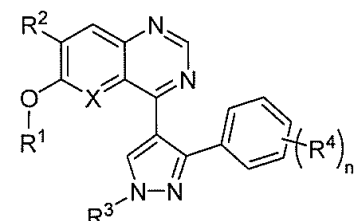
(II-6)

,



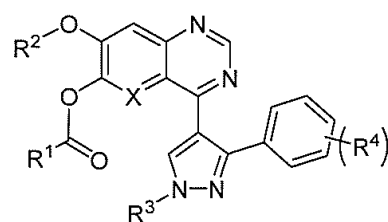
(II-7)

,



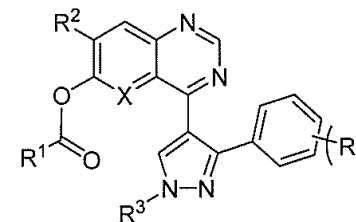
(II-8)

,



(II-9)

,



(II-10)

,

10

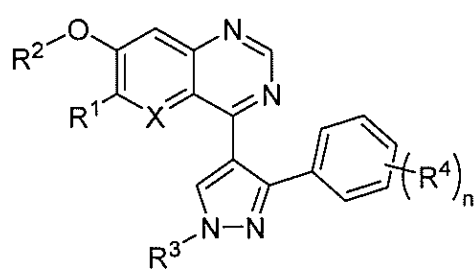
20

30

40

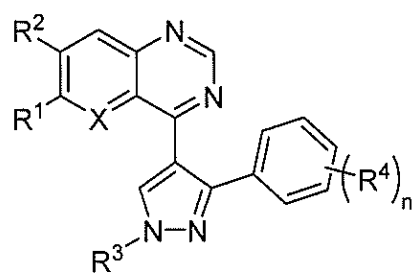
50

【化 4 - 2】



(II-11)

もしくは



(II-12)

10

のうちの 1 つによって表される、請求項 6 に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

以下の構造式：

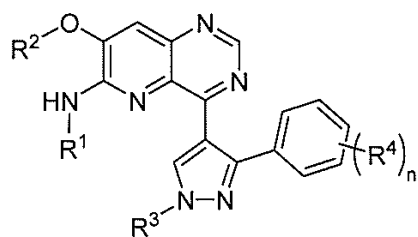
20

30

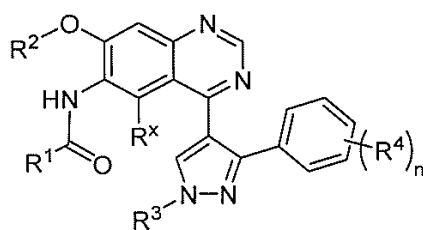
40

50

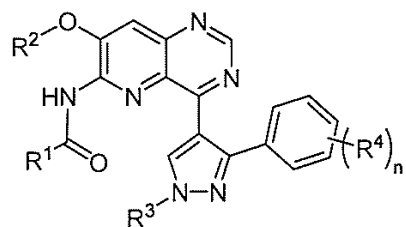
【化 5 - 1】



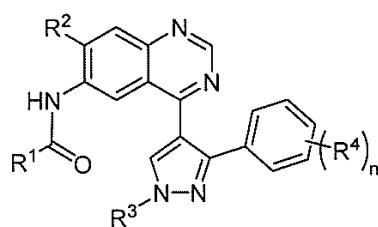
(II-1a)



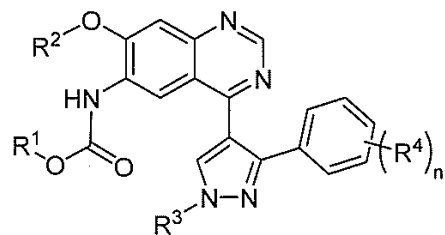
(II-3a)



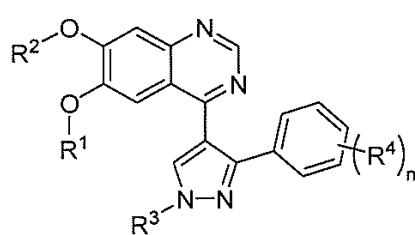
(II-3b)



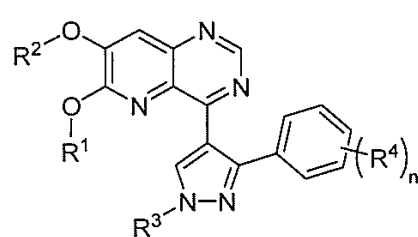
(II-4a)



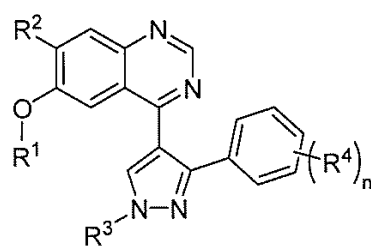
(II-5a)



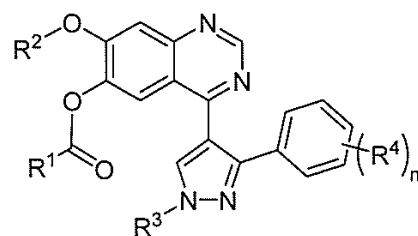
(II-7a)



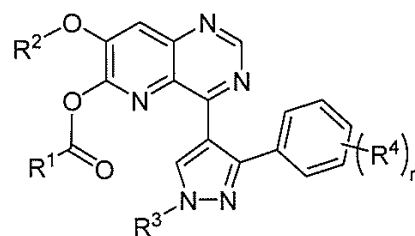
(II-7b)



(II-8a)



(II-9a)



(II-9b)

10

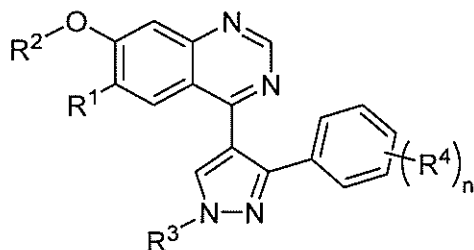
20

30

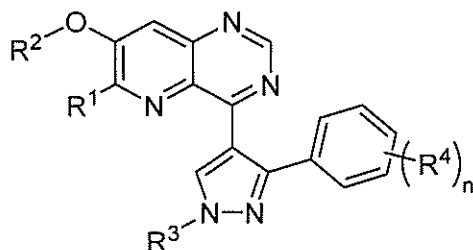
40

50

【化 5 - 2】



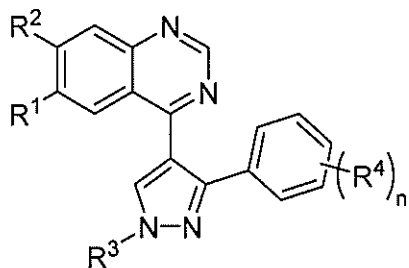
(II-11a)



、(II-11b)

もしくは

10



(II-12a)

20

のうちの1つによって表される、請求項6に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^x はHである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物であって、

R¹ は、Hであるか、または

ハロ、OR^a、NR^aR^b、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択される1～2つの基で適宜置換されているC₁～C₃アルキル（前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ及び－CH₃から独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている）、または

30

C₃～C₈シクロアルキル、フェニル、4～9員ヘテロシクリル、もしくは5～10員ヘテロアリール（R¹によって表される基における前記シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、R^{1.1}から独立に選択される1～3つの基で適宜置換されている）であり、

各R^aは、独立に、Hまたは－CH₃であり、各R^bは－CH₃である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物であって、

40

R¹ は、Hであるか、または

R¹ は、－CH₃、－CH₂CH₃、－CH₂CH₃CH₃、及び－CH(CH₃)₂（これらは各々、F、－OH、－OCH₃、－N(CH₃)₂、シクロプロピル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキセタニル、オキサゾリル、ピリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラゾリル、チアゾリル、及びトリアゾリルから選択される1～3つの基で適宜置換されており、前記ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、及びトリアゾリルは各々、F、－CH₃、もしくは－CH₂CH₃で適宜置換されている）から選択されるか、または

R¹ は、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アゼチジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、クバニル、シクロブチル、シクロブ

50

ロピル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、ジオキセパニル、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、イミダゾリジニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソチアゾリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、オキサビシクロ [3. 3] ヘプタニル、7-オキサ-4-アザスピロ [2. 5] オクタニル、オキセタニル、フェニル、ペリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びチアゾリル（これらは各々、 R^{11} から独立に選択される 1～3 つの基で適宜置換されている）から選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 12】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、 R^{11} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(R^{11})$ 、 $-CH(R^{11})_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(R^{11})-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-R^{11}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$ 、

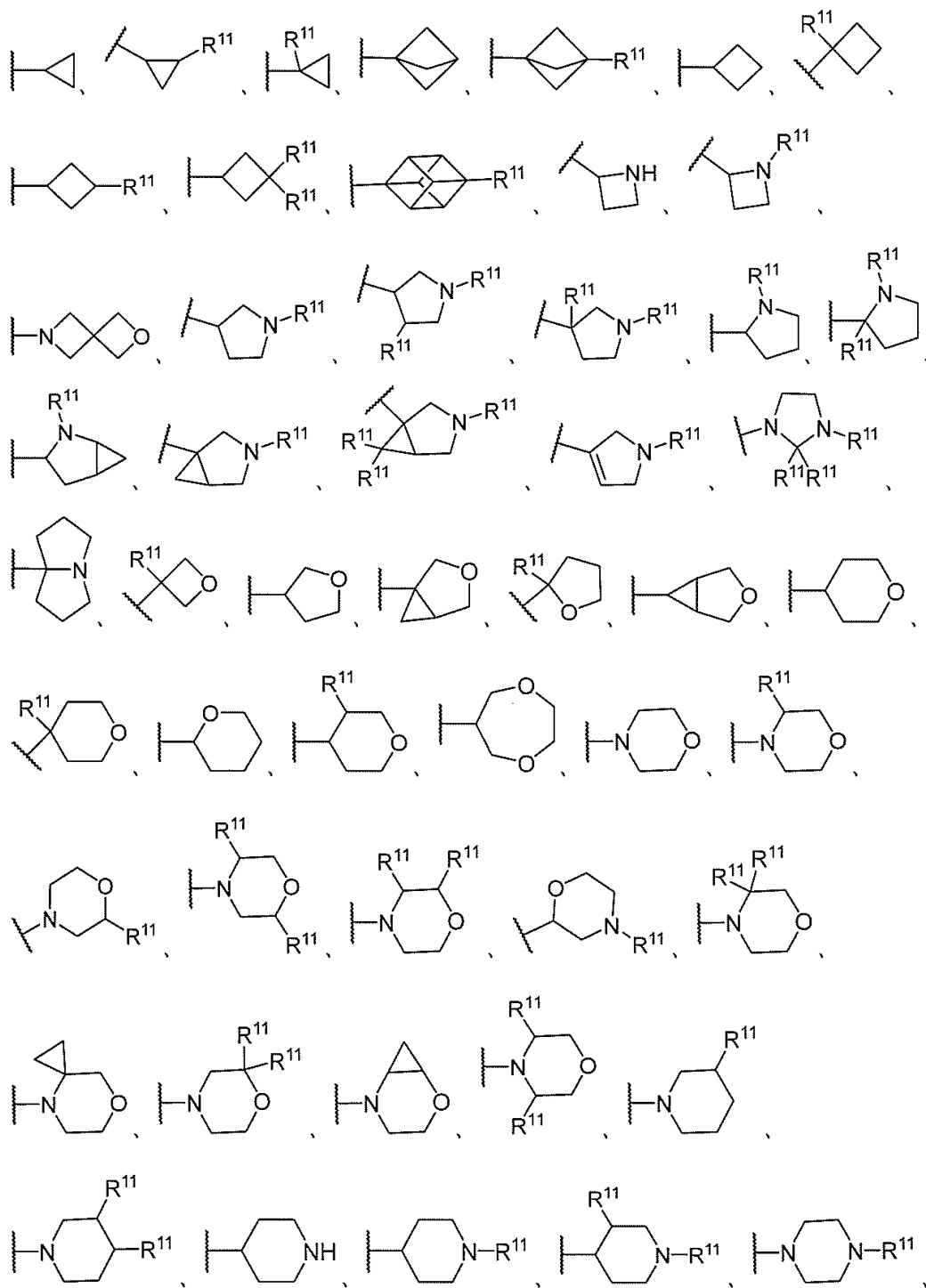
20

30

40

50

【化 6 - 1】



10

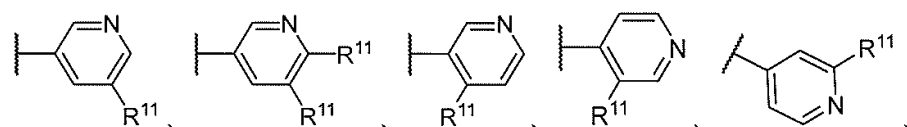
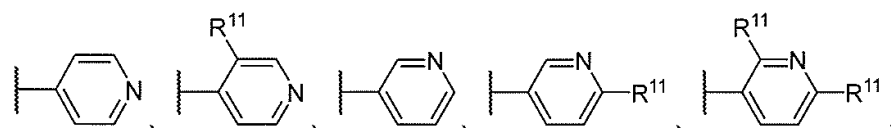
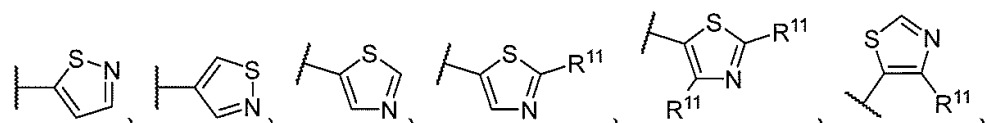
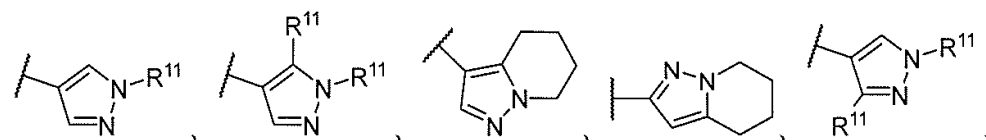
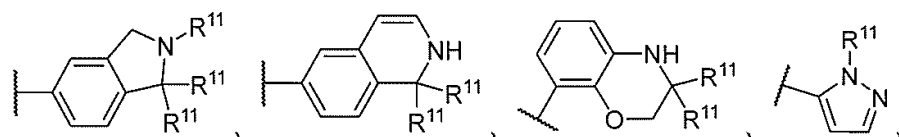
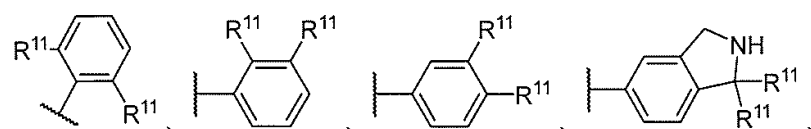
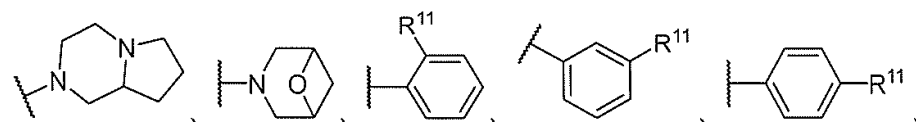
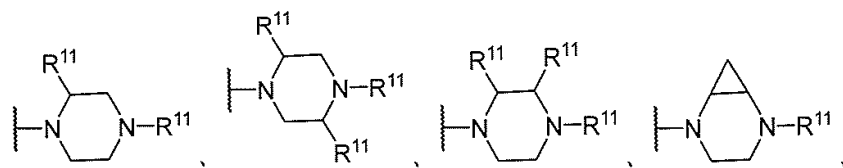
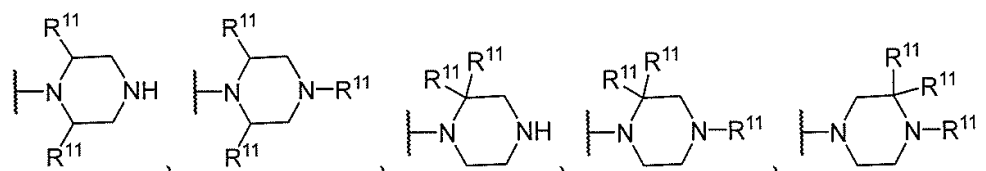
20

30

40

50

【化 6 - 2】



10

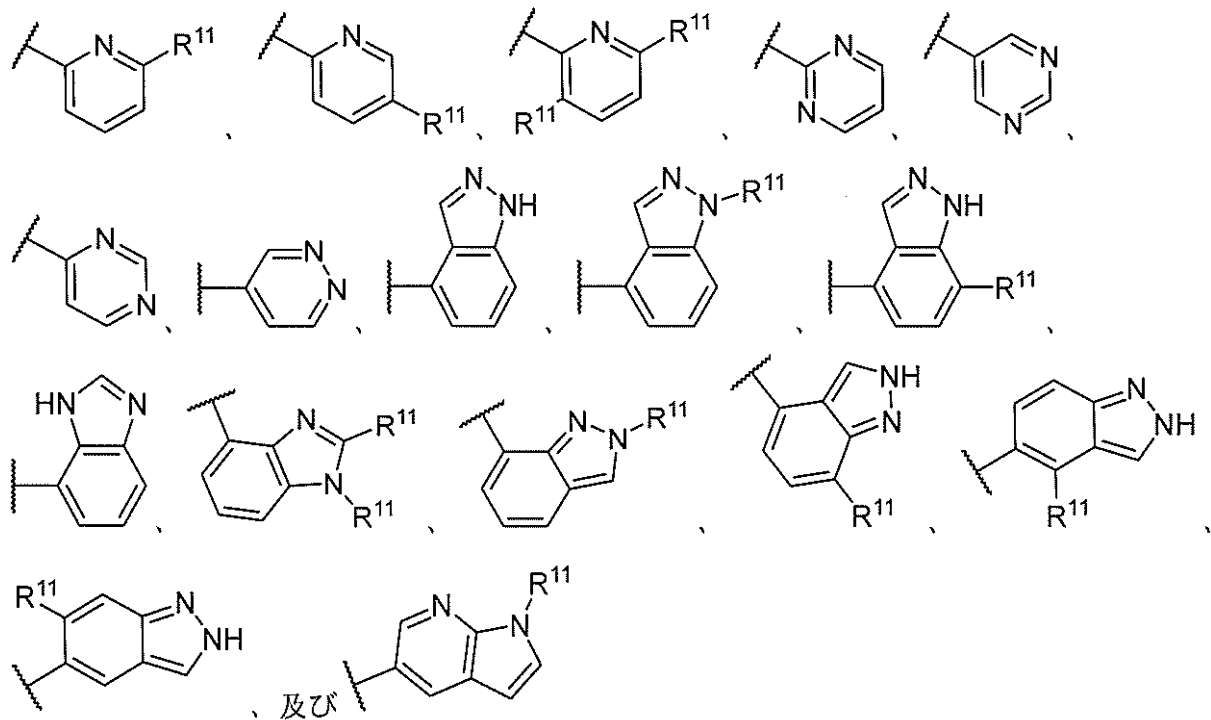
20

30

40

50

【化 6 - 3】



10

20

から選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

各 R^{11} は、ハロ、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4 ～ 12 員ヘテロシクリル、及び 5 ～ 12 員ヘテロアリール (R^{11} によって表される前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、重水素、ハロ、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1 ～ 3 つの基で適宜置換されている) から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、

30

各 R^a は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクリルから独立に選択され、

各 R^b は、 H 及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

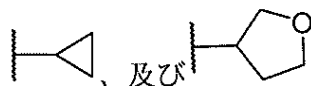
各 R^{11} は、ハロ、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 C_1-C_3 アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキセタニル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリル (R^{11} によって表される前記アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキセタニル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは各々、重水素、ハロ、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1 ～ 3 つの基で適宜置換されている) から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、

40

各 R^a は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、

50

【化 7】



から独立に選択され、

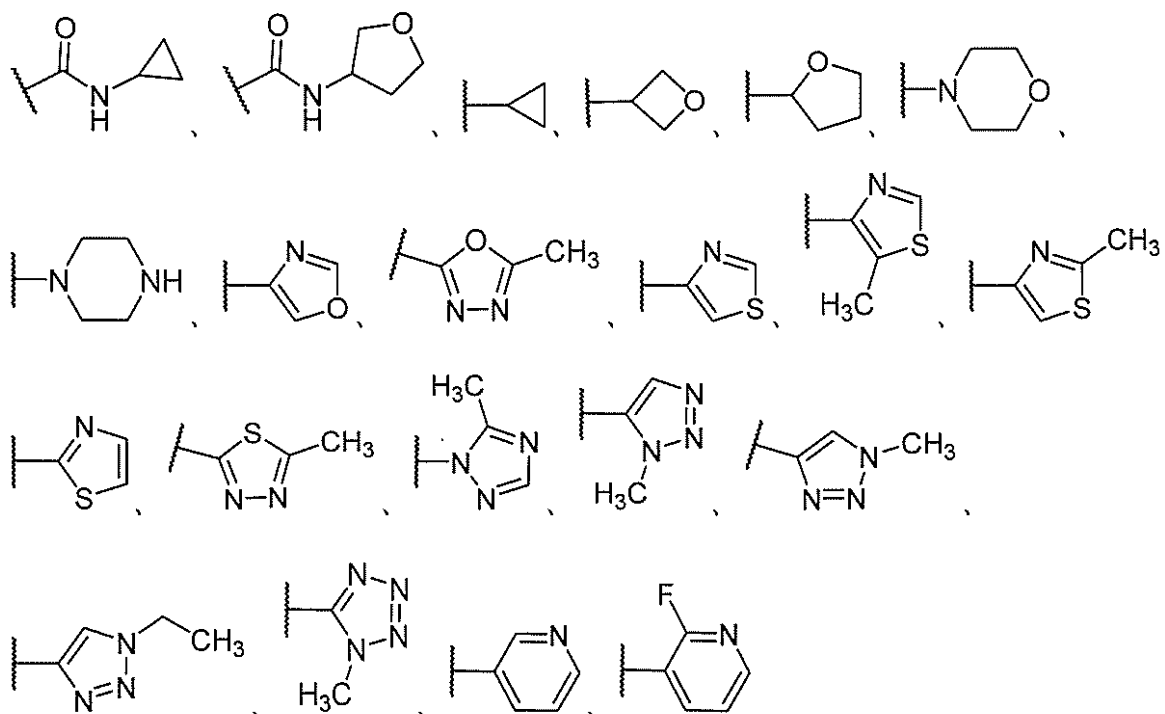
各 R^b は、独立に、H または $-CH_3$ である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 15】

各 R^{11} は、 Cl 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-OH$ 、

【化 8】



20

30

から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成している、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 16】

L^2 は O である、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^2 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、もしくは $C_2 - C_4$ アルキニル（これらは各々、ハロ、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び 4 ～ 12 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1 ～ 3 つの基で適宜置換されている）、または 4

50

～12員ヘテロシクリルもしくは5～12員ヘテロアリール（ R^2 によって表される前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、 C_1-C_4 アルキル、 $C(O)R^a$ 、ならびにハロ及び C_1-C_4 アルキルから選択される1～3つの基で適宜置換されている4～12員ヘテロシクリルから選択される1～4つの基で適宜置換されている）であり、

各 R^a は、H及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、

各 R^b は、H及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物であって、

R^2 は、 C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_5 シクロアルキル、もしくは C_3-C_4 アルキニル（これらは各々、ハロ、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び4～6員ヘテロシクリルから独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている）、または5～7員ヘテロシクリルもしくは5～6員ヘテロアリール（ R^2 によって表される基における前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、 C_1-C_2 アルキル、 $C(O)R^a$ 、及び C_1-C_2 アルキルで適宜置換されている6員ヘテロシクリルから選択される1～2つの基で適宜置換されている）であり、

各 R^a は、H及び $-CH_3$ から独立に選択され、

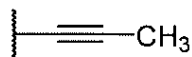
各 R^b は、 $-CH_3$ である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物であって、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、もしくは

【化9】



（これらは各々、F、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、モルホリニル、もしくはオキセタニルで適宜置換されている）であるか、または

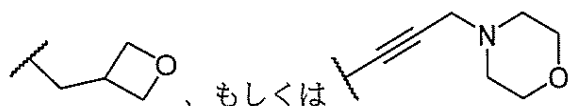
R^2 は、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、ピラゾリル、ピリミジニル、もしくはテトラヒドロフラニル（これらは各々、 C_1-C_2 アルキル、 $C(O)C_1-C_4$ アルキル、もしくは $-CH_3$ で適宜置換されているピペリジニルで適宜置換されている）である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物であって、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、

【化10】



であるか、または

R^2 は、

10

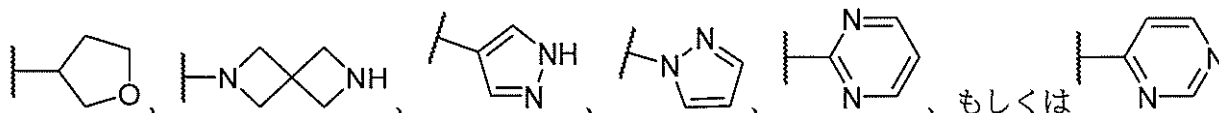
20

30

40

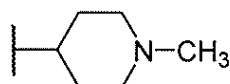
50

【化 1 1】



(これらは各々、 $-\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、もしくは

【化 1 2】



10

で適宜置換されている)である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^3 は、 H 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または 4～6 員ヘテロシクリル (R^3 によって表される前記アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び C_3-C_6 シクロアルキルから独立に選択される 1～3 つの基で適宜置換されている)であり、

20

各 R^a は、独立に、 H または C_1-C_4 アルキルであり、

各 R^b は、独立に、 H または C_1-C_4 アルキルである、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

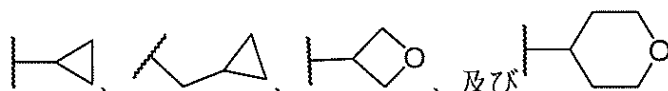
R^3 は、 H 、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピアニル、またはハロ、重水素、 OH 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、及びシクロプロピルから独立に選択される 1～3 つの基で適宜置換されている C_1-C_3 アルキルである、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

30

R^3 は、 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

【化 1 3】



から選択される、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 4】

請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

各 R^4 は、ハロまたは OR^a であり、

各 R^a は、 H 及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、

n は、0、1、2、または 3 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

n は 0 である、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

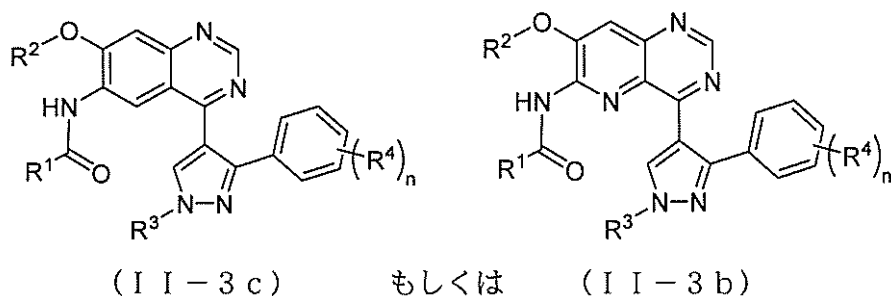
50

n は 1 または 2 であり、各 R^4 は F 及び OH から独立に選択される、請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

請求項 1 ～ 4 もしくは 6 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、以下の構造式：

【化 14】



10

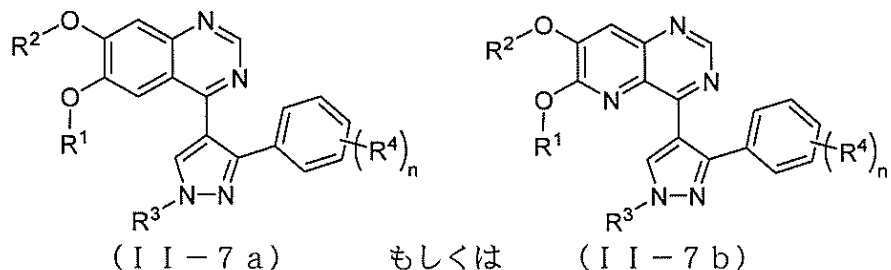
のうちの 1 つによって表される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

請求項 1 ～ 4 もしくは 6 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、以下の構造式：

20

【化 15】



30

のうちの 1 つによって表される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

請求項 27 もしくは 28 に記載の化合物であって、

R^1 は、

5 ～ 10 員ヘテロアリアルで適宜置換されている $C_1 - C_4$ アルキル（前記 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは、 $C_1 - C_2$ アルキルで適宜置換されている）、または

$C_3 - C_8$ シクロアルキル、4 ～ 12 員ヘテロシクリル、もしくは 5 ～ 12 員ヘテロアリアル（ R^1 によって表される前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリアルは各々、 R^{11} から独立に選択される 1 ～ 3 つの基で適宜置換されている）であり、

40

各 R^{11} は、ハロ、 NR^aR^b 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び 1 ～ 3 つのハロで適宜置換されている $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択され、各 R^a は、H 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択され、

R^2 及び R^3 は各々独立に $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^4 はハロであり、 n は、0、1、または 2 である、前記化合物。

【請求項 30】

請求項 27 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^1 は、

5 員ヘテロアリアルで適宜置換されている $C_1 - C_2$ アルキル（前記 5 員ヘテロアリアル

50

ルは、 $C_1 - C_2$ アルキルで適宜置換されている）、または

$C_3 - C_5$ シクロアルキル、5～7員ヘテロシクリル、もしくは5～6員ヘテロアリー
ル（ R^{11} によって表される前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリー
ルは各々、 R^{11} から独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている）であり、

各 R^{11} は、ハロ、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、及び1～3つのハロ
で適宜置換されている $C_1 - C_2$ アルキルから独立に選択され、

R^2 及び R^3 は各々独立に $C_1 - C_2$ アルキルであり、

R^4 はハロであり、

n は、0、1、または2である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

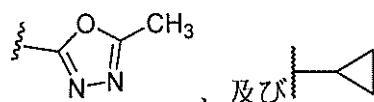
請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物であって、

R^1 は、 $-CH_3$ で適宜置換されているオキサジアゾリルで置換された $-CH_2CH_3$
であるか、または

R^1 は、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル
、シクロプロピル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ピペリジニル、ピラ
ゾリル、及びピリジニル（これらは各々、 R^{11} から独立に選択される1～2つの基で適
宜置換されている）から選択され、

各 R^{11} は、F、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、

【化16】



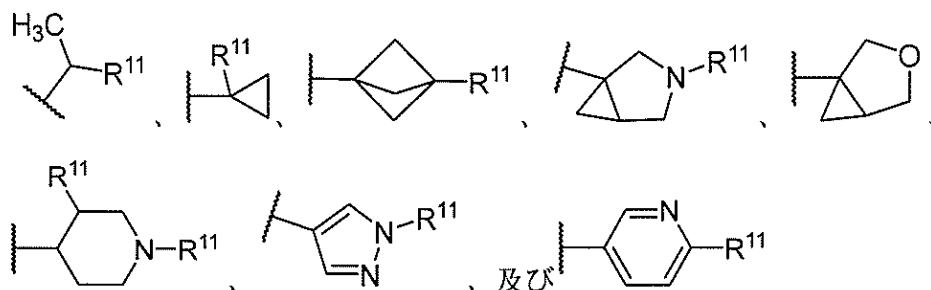
から独立に選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

請求項27～31のいずれか1項に記載の化合物であって、

R^1 は、

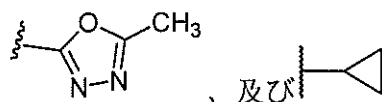
【化17】



から選択され、各 R^{11} は、

F、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、

【化18】



10

20

30

40

50

から独立に選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

請求項 2 7 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^2 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、

各 R^4 は、独立に、ハロであり、

n は、0、1、または 2 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

請求項 2 7 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R^2 は、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり、

R^3 は、 $-CH_3$ であり、

R^4 は、F であり、

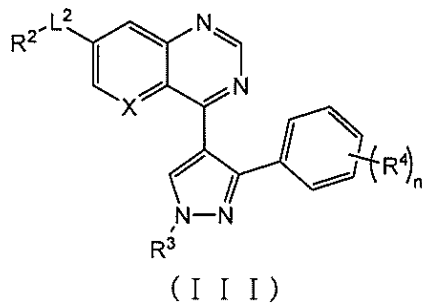
n は、0 または 1 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

請求項 6、9、及び 1 6 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

式 (I I I) :

【化 1 9】

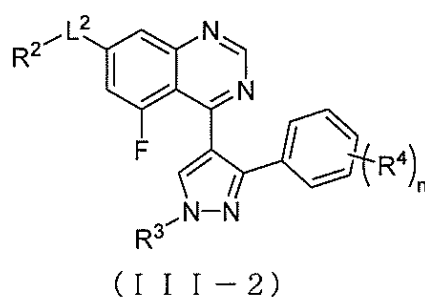
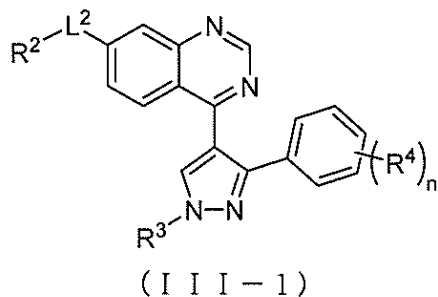


によって表される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

請求項 6 及び 1 6 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、式 (I I I - 1) もしくは (I I I - 2) :

【化 2 0】



によって表される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

L^2 は結合である、請求項 3 5 もしくは 3 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

薬学的に許容される担体と、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその

薬学的に許容される塩とを含む、医薬組成物。

【請求項 39】

がんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 38 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 40】

前記がんは、肺癌、結腸癌、尿路上皮癌、乳癌、前立腺癌、脳癌（神経膠腫）、卵巣癌、胃癌、膵臓癌、頭頸部癌、膀胱癌、または中皮腫である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記がんは、非小細胞肺癌である、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 42】

請求項 39～41 のいずれか 1 項に記載の方法であって、それを必要とする前記対象における前記がんは、転移している、前記方法。

【請求項 43】

前記がんは、上皮成長因子受容体（EGFR）L858R 変異によって特徴付けられる、請求項 39～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記がんは、上皮成長因子受容体（EGFR）エクソン 19 欠失によって特徴付けられる、請求項 39～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 45】

前記がんは、上皮成長因子受容体（EGFR）C797S 変異によってさらに特徴付けられる、請求項 39～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記がんは、上皮成長因子受容体（EGFR）T790M 変異によってさらに特徴付けられる、請求項 39～45 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

請求項 39～46 のいずれか 1 項に記載の方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量のアファチニブまたはオシメルチニブを投与することをさらに含む、前記方法。

【請求項 48】

上皮成長因子受容体（EGFR）を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、請求項 1～37 のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 38 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022 年 4 月 5 日に提出された米国仮出願第 63 / 327, 631 号からの優先権を主張する。前述の出願の内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

40

EGFR（上皮成長因子受容体）は、膜貫通タンパク質チロシンキナーゼ受容体を含む erbB 受容体ファミリーのメンバーである。EGFR は、そのリガンド（例えば、上皮成長因子（EGF））と結合することにより、細胞膜上でホモ二量体を形成したり、ファミリー内の他の受容体（例えば、erbB2、erbB3、及び erbB4）とヘテロ二量体を形成したりすることができる。これらの二量体の形成により、EGFR 細胞内の主要なチロシン残基のリン酸化が引き起こされ、それにより、細胞内の複数の下流シグナル伝達経路が活性化される。これらの細胞内シグナル伝達経路は、細胞の増殖、生存、及び抗アポトーシスにおいて重要な役割を果たす。EGFR シグナル伝達経路の障害（リガンド及び受容体の発現増加、EGFR 遺伝子の増幅及び改変（例えば、変異、欠失など）を含む）は、細胞の悪性転換を促進し、腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移、及び血管新生におい

50

て重要な役割を果たす。例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍では、EGFR遺伝子における変異及び欠失などの改変が認められる。NSCLC腫瘍で最も高頻度に見られる2つのEGFR改変は、エクソン19における短いインフレーム欠失（del19）及びエクソン21におけるシングルミスセンス変異L858Rである（Cancer Discovery 2016 6（6）601）。これらの2つの変異は、感作変異と称され、リガンド非依存性のEGFR活性化を引き起こし、EGFR変異型NSCLC（EGFR M+）における一次変異または活性化変異と称される。臨床的経験からは、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）のエルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、及びオシメルチニブによる第一選択（1L）治療を行ったEGFR M+NSCLC患者における客観的奏効率（ORR）はおおよそ60～85%であることが示されており（Lancet Oncol. 2010 Vol. 11, 121; Lancet Oncol. 2016 Vol. 17, 577; N. Engl. J. Med. 2017 Nov 18 Doi: 10.1056/NEJMoa1713137; Lancet Oncol. 2011 Vol. 12, 735）、したがって、EGFR変異型NSCLC腫瘍が生存及び増殖のために腫瘍形成性EGFR活性に依存することが示され、del19及びL858R変異EGFRが疾患の腫瘍形成要因として確立され、よってNSCLCの治療における創薬標的及びバイオマーカーが確認された。

10

【0003】

オシメルチニブは、del19及びL858R変異を有するNSCLCの治療のための第一選択（1L）の標準治療（SOC）として現在認可されている共有結合性の第3世代EGFR TKIである。その無増悪生存期間（PFS）は18.9か月であり（JC Soria et al-NEJM, 2018 Jan; 378（2）: 113-125）、第1世代TKIと比較して患者に変容をもたらすアウトカムを示す。しかし、平均10～12か月の治療の後、ほぼ全てのNSCLC患者において耐性が観察されている（Lancet Oncol. 2010 Feb; 11（2）: 121-8.、Lancet Oncol. 2016 May; 17（5）: 577-89、Lancet Oncol. 2011 Aug; 12（8）: 735-42）。さらなる第3世代TKIが第一線で使用されており（例えばラゼルチニブ）、同じ共有結合性のEGFR結合機序に依存する。最も顕著なオンターゲット耐性機序は、EGFRにおけるC797X（ここで「X」は、「S」または「G」または「N」または「Y」または「T」または「D」であり得る）の二次変異によるものであり、第一線で使用されている第3世代EGFR阻害剤で進行する患者の7%～22%において生じる（Blakeley, 2012、Kobayashi, 2005）。この二次C797S変異は、薬物と標的との親和性を低減し、それにより薬物耐性が生じ、腫瘍の再発または疾患の進行をもたらされる。結果として生じる、感作変異del19またはL858R及び耐性変異C797X（例えばC797S）を有する「二重変異型」腫瘍は、もはや第2世代及び第3世代のTKIに対する感受性を持たない。二重変異型患者を治療するための認可されている薬物は存在しない。第1世代TKI（ゲフィチニブ及びエルロチニブ）は、C797X（例えば、C797S）に対して活性を持つが、野生型EGFR阻害と関連する活性のために忍容性不良であり、血液脳関門（BBB）を通過する能力が低いために脳疾患を制御しない。

20

30

40

【0004】

二重変異型腫瘍を治療し、脳透過性があり、脳疾患を治療し、野生型EGFR阻害と関連する毒性（下痢、皮膚発疹）が低減した選択的治療剤に対し、未充足の需要が存在する。

【発明の概要】

【0005】

本出願人は、EGFRの特定の変異型の効果的な阻害剤である新規化合物を発見した（合成実施例1～454及び458～500を参照のこと）。特に、本開示の化合物は、EGFRの特定の変異型を効果的に阻害することが実証されている。本開示の化合物（本明細書では「開示された化合物」ともいう）またはその薬学的に許容される塩は、L858

50

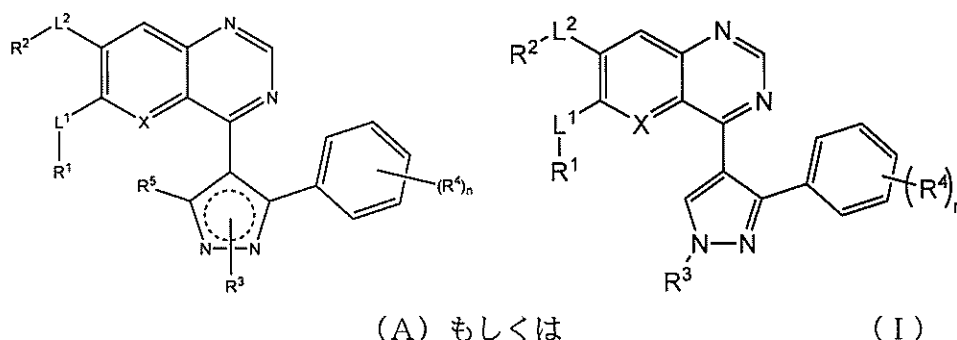
R またはエクソン 19 欠失変異及び C 7 9 7 X（例えば C 7 9 7 S）変異を含む 1 つ以上の改変を有する E G F R（以下「L R C S 変異を有する E G F R」または「二重変異型 E G F R」）を効果的に阻害し（生物学的実施例 1 を参照のこと）、様々ながん、例えば肺癌を治療するために使用され得る（生物学的実施例 2 を参照のこと）。重要なことに、開示された化合物は、選択的 E G F R 阻害剤であり、すなわち、開示された化合物は、野生型 E G F R 及びキノームに対する活性がないか、または低い。そのような選択性と関連する利点は、有効な投薬を円滑化すること、及び E G F R 介在性オンターゲット毒性を低減することを含み得る。開示された化合物のいくつかは、脳及び血液脳関門の良好な透過（例えば、P G P 流出比 5 未満）を示す。したがって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、転移性がん（軟膜疾患を含む脳転移及び他の全身転移を含む）の治療に効果的であると期待される。開示された化合物のいくつかは、ミクロソーム安定性が高いという利点も有する。また、本開示の化合物は、他の非キナーゼ標的に関連する好ましい毒性プロファイルを有し得る。

10

【0006】

1 つの態様において、本開示は、以下の構造式 (A) もしくは (I) :

【化 1】



20

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する（各変数の定義は以下に提示する）。

30

【0007】

別の態様において、本開示は、薬学的に許容される担体または希釈剤と、本明細書で開示される化合物のうち 1 つ以上またはその薬学的に許容される塩とを含む、医薬組成物（「本開示の医薬組成物」）を提供する。

【0008】

本開示は、がんを有する対象を治療する方法であって、有効量の本開示の化合物（例えば、式 (A) もしくは (I) の化合物）またはその薬学的に許容される塩あるいは本開示の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。1 つの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌である。別の実施形態では、対象のがんは、脳に転移している。別の実施形態では、対象は、非小細胞肺癌からの脳転移を有する。

40

【0009】

1 つの実施形態では、治療されるがんは、上皮成長因子受容体 (E G F R) L 8 5 8 R 変異またはエクソン 19 欠失変異を有する。別の実施形態では、治療されるがんは、上皮成長因子受容体 (E G F R) L 8 5 8 R 変異またはエクソン 19 欠失変異及び C 7 9 7 X（例えば、C 7 9 7 S）変異をさらに有し得る。別の実施形態では、前述の実施形態のいずれかにおいて治療されるがんは、肺癌、例えば非小細胞肺癌である。特定の実施形態では、がんは、脳転移または軟膜疾患を伴う非小細胞肺癌である。

【0010】

本明細書で開示される治療方法は、有効量の E G F R 阻害剤（例えば、アファチニブ及び／またはオシメルチニブ）及び M E T 阻害剤を、有効量の本開示の化合物と組み合わせ

50

て対象に投与することをさらに含む。

【0011】

本開示はまた、上皮成長因子受容体（EGFR）の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の本開示の化合物（例えば、式（A）もしくは（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩あるいは本開示の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0012】

本開示はまた、がんの治療のための医薬品を調製するための、有効量の本開示の化合物（例えば、式（A）もしくは（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩あるいは本開示の医薬組成物の使用を提供する。

10

【0013】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がんの治療に使用するための、式（A）もしくは（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは本開示の医薬組成物である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

定義

「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0015】

単独で、または、例えば「アルコキシ」などのより大きな構成成分の一部として使用される「アルキル」という用語は、飽和脂肪族の直鎖または分枝状の一価炭化水素ラジカルを意味する。別段の指定がない限り、アルキル基は典型的に1～6個の炭素原子を有し、すなわち（C₁－C₆）アルキルである。本明細書で使用される場合、「（C₁－C₆）アルキル」基は、線状または分枝状に配置された1～6個の炭素原子を有するラジカルを意味する。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルなどが挙げられる。

20

【0016】

「ハロアルキル」または「C₁－4ハロアルキル」という用語は、水素原子のうち少なくとも1つがハロ原子によって置き換えられているアルキル基を指す。C₁－4ハロアルキル基は、モノハロ－C₁－4アルキル、ジハロ－C₁－4アルキル、またはポリハロ－C₁－4アルキル（ペルハロ－C₁－4アルキルを含む）であり得る。モノハロ－C₁－4アルキルは、アルキル基内に1つのヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロを有し得る。ジハロ－C₁－4アルキル及びポリハロ－C₁－4アルキル基は、アルキル内に2つ以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。典型的には、ポリハロ－C₁－4アルキル基は、最大9、または8、または7、または6、または5、または4、または3、または2つのハロ基を含有する。C₁－4ハロアルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが挙げられる。ペルハロ－C₁－4アルキル基は、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられているC₁－4アルキル基を指す。

30

【0017】

「アルコキシ」という用語は、－O－アルキルによって表される、酸素連結原子を介して結合したアルキルラジカルを意味する。例えば、「（C₁－C₄）アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシが含まれる。

【0018】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または二環式または多環式の飽和炭化水素環系を指す。シクロアルキルは、縮合及び／または架橋した環及び／またはスピロ環式環を含み得る。縮合／架橋したシクロアルキルの非限定的な例としては、ビシクロ〔1.1.

40

50

0] ブタン、ビシクロ [2. 1. 0] ペンタン、ビシクロ [1. 1. 0] ペンタン、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [4. 2. 0] オクタン、ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタンなどが挙げられる。シクロアルキルには、スピロ環式環（例えば、2つの環が1つの環原子を共有するスピロ環式二環）も含まれる。スピロ環式シクロアルキルの非限定的な例としては、スピロ [2. 2] ペンタン、スピロ [2. 5] オクタン、スピロ [3. 5] ノナン、スピロ [3. 5] ノナン、スピロ [3. 5] ノナン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [2. 6] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [3. 6] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカンなどが挙げられる。別段の指定がない限り、シクロアルキルは3～12個の炭素原子を有する。例えば、 C_3-C_6 シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。別段の記載がない限り、「シクロアルキル」は3～6個の炭素原子を有する。

10

【0019】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、環炭素原子及び1～4つの環ヘテロ原子を有する4～12員非芳香族環系のラジカルであって、各ヘテロ原子が、窒素、第四級窒素、酸化窒素（例えば、NO）、酸素、ならびにスルホキシド及びスルホンを含む硫黄から独立に選択されるラジカル（「4～12員ヘテロシクリル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び1～4つ（典型的には1～2つ）の環ヘテロ原子を有する4～8員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される（「4～8員ヘテロシクリル」）。1つ以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、結合点は、結合価が許容する限り、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例えば、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）もしくは三環式系（「三環式ヘテロシクリル」））のいずれでもよい。多環式環系には、縮合環系、架橋環系、またはスピロ環系が含まれる。ヘテロシクリル基が多環式環系であるとき、当該環系は、少なくとも1つの非芳香族環を含む。例示的な単環式ヘテロシクリル基としては、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ペリリジニル、テトラヒドロピラニル、ペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、テトラヒドロピリジニルなどが挙げられる。ヘテロシクリル多環式環系は、フェニルまたはヘテロアリール環に縮合した非芳香族環を有する多環式環系を含め、多環式環系の1つ以上の環にヘテロ原子を含み得る。例示的な多環式複素環式基としては、2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソキノリン-1 (2H)-オニル、3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジニルなどが挙げられる。多環式環系における1つ以上の環に置換基が存在してもよい。

20

30

【0020】

「ヘテロアリール」は、環炭素原子及び1～4つの環ヘテロ原子を有する4～12員芳香族環系のラジカルであって、各ヘテロ原子が、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択されるラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環炭素原子及び1～4つの環ヘテロ原子（典型的には1～2つ）を有する5員または6員のヘテロアリールである。代表的なヘテロアリール基としては、各環がヘテロ原子を含み、芳香族である環系、例えば、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、フラニル、チオフェニルピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。

40

【0021】

架橋二環式系は、5～12個の環原子を含有する2つの非芳香族環（ヘテロシクリルま

50

たはシクロアルキル)を有し、これらは、3つ以上の環原子を共有し、2つの橋頭環原子は、少なくとも1つの原子を含有する橋によって分離されている。「架橋ヘテロシクリル」は、二環式もしくは多環式の炭化水素またはアザ架橋炭化水素基を含み、例としては、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、6-オキサ-2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、及び8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。

【0022】

縮合二環式系は、6～12個の環原子を含有する2つの環を有し、これらは、2つの隣接する環原子を共有する。縮合二環式系がヘテロシクリルであるとき、環のうち少なくとも1つは非芳香族である。縮合二環式系の例としては、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-b]ピロリル、及びヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリルが挙げられる。

10

【0023】

スピロ二環式系は、7～12個の環原子を含有する2つの非芳香族環(ヘテロシクリルまたはシクロアルキル)を有し、これらは、1つの環原子を共有する。スピロ二環式系の例としては、1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、及び1,4-ジオキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イルが挙げられる。

20

【0024】

本開示の化合物

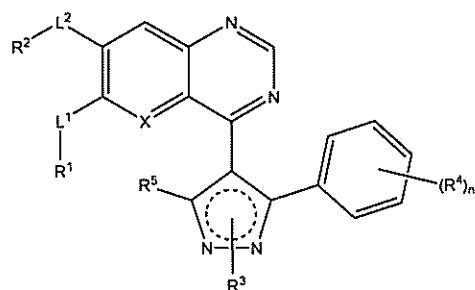
本明細書では、式(A)または(I)の概略構造を有する化合物の実施形態が開示される。これらの化合物は、L858R、Ex19del、L858RC797S及びEx19DelC797S EGF Rの選択的阻害剤である。EGF Rに非可逆的に結合するオシメルチニブのような他のEGF R阻害剤とは異なり、本開示の化合物は、非共有結合性阻害剤である。

【0025】

第1の実施形態において、本開示は、以下の構造式(A)：

30

【化2】



(A)

40

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Xは、CR^xまたはNであり、

R^xは、HまたはFであり、

L¹は、結合、NH、-NHC(O)-*、-NHC(O)O-*、O、または-O C(O)-* (ここで、-*は、R¹に結合する点を表す)であり、

L²は、結合またはOであり、

R¹は、Hであるか、または

ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、C₃-C₆シクロアルキル、4～12員ヘテロシ

50

クリル、及び 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている C_1-C_4 アルキル（ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）、または

C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、4～12 員ヘテロシクリル、もしくは 5～12 員ヘテロアリール（ R^{11} によって表されるシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）であり、

各 R^{11} は、ハロ、重水素、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 $S(O)_2R^a$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～12 員ヘテロシクリル、及び 5～12 員ヘテロアリール（ R^{11} によって表されるアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、重水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、

R^2 は、

H、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、もしくは C_2-C_4 アルキニル（これらは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）、または

4～12 員ヘテロシクリルもしくは 5～12 員ヘテロアリール（ R^2 によって表されるヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 $C(O)R^a$ 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）であり、

R^3 は、ピラゾール環におけるいずれかの窒素原子に結合しており、H、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクリル（ R^3 によって表されるアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び C_3-C_6 シクロアルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）から選択され、

各 R^4 は、ハロ、重水素、及び OR^a から独立に選択され、

R^5 は、H、重水素、ハロ、ならびにハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～12 員ヘテロシクリル、及び 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている C_1-C_4 アルキル（ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）から選択され、

各 R^a は、H、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクリルから独立に選択され、

各 R^b は、H、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、

n は、0、1、2、3、4 または 5 である。

【0026】

第 2 の実施形態において、構造式 (A) に従う化合物は、(B) 及び (C)：

10

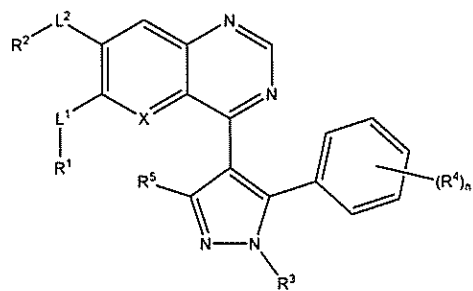
20

30

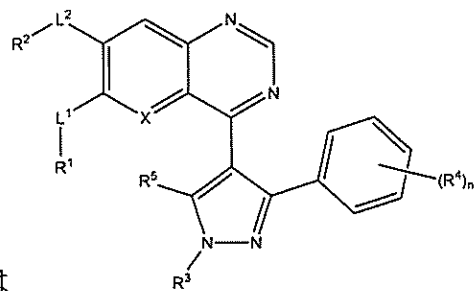
40

50

【化 3】



(B) もしくは



(C)

10

から選択される構造式によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第 1 の実施形態で定義した通りである。

【0027】

第 3 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B) もしくは (C) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^1 及び L^2 の各々が結合である場合、 R^1 は H であり、 R^2 は H ではなく、残りの変数は、第 1 の実施形態で定義した通りである。

【0028】

第 4 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B) もしくは (C) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、もしくは C_2-C_4 アルキニル（これらは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）、または 4～12 員ヘテロシクリルもしくは 5～12 員ヘテロアリール（ R^2 によって表されるヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 $C(O)R^a$ 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）であり、残りの変数は、第 1 または第 3 の実施形態で定義した通りである。

20

30

【0029】

第 5 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B) もしくは (C) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、H、F、またはメチルであり、残りの変数は、第 1、第 3、または第 4 の実施形態で定義した通りである。

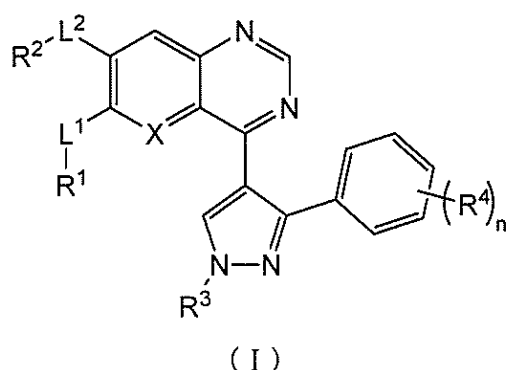
【0030】

第 6 の実施形態において、本開示は、以下の構造式 (I)：

40

50

【化 4】



10

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X は、 CR^x または N であり、

R^x は、H または F であり、

L^1 は、結合、 NH 、 $-\text{NHC}(\text{O})-*$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-*$ 、O、または $-\text{OC}(\text{O})-*$ （ここで、 $-*$ は、 R^1 に結合する点を表す）であり、

L^2 は、結合または O であり、

R^1 は、H であるか、または

ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、 C_3-C_6 シクロアルキル、4～12 員ヘテロシクリル、及び 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている C_1-C_4 アルキル（ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）、または

20

C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、4～12 員ヘテロシクリル、もしくは 5～12 員ヘテロアリール（ R^1 によって表されるシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）であり、

30

各 R^{11} は、ハロ、重水素、 OR^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 NR^aR^b 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、4～12 員ヘテロシクリル、及び 5～12 員ヘテロアリール（ R^{11} によって表されるアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、重水素、ハロ、 C_1-C_4 アルキル、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=\text{O}$ を形成しており、

R^2 は、

C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、もしくは C_2-C_4 アルキニル（これらは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）、または

40

4～12 員ヘテロシクリルもしくは 5～12 員ヘテロアリール（ R^2 によって表されるヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、ならびにハロ、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている 4～12 員ヘテロシクリルから選択される 1～4 つの基で適宜置換されている）であり、

R^3 は、H、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または 4～6 員ヘテロシクリル（ R^3 によって表されるアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリル

50

ルは各々、ハロ、重水素、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び C_3-C_6 シクロアルキルから独立に選択される1～4つの基で適宜置換されている)であり、

各 R^4 は、ハロ、重水素、及び OR^a から独立に選択され、

各 R^a は、H、重水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクリルから独立に選択され、

各 R^b は、H、重水素、及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、

n は、0、1、2、3、4、または5である。代替として、構造式(I)中の変数は、第1、第3、または第4の実施形態で定義した通りである。

【0031】

第7の実施形態において、構造式(I)に従う化合物は、構造式(II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7)、(II-8)、(II-9)、(II-10)、(II-11)、もしくは(II-12) 10
:

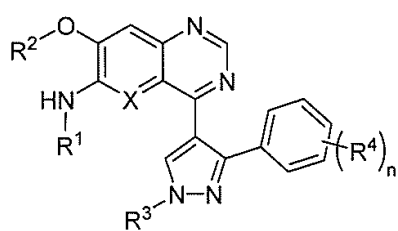
20

30

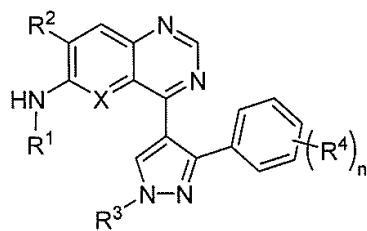
40

50

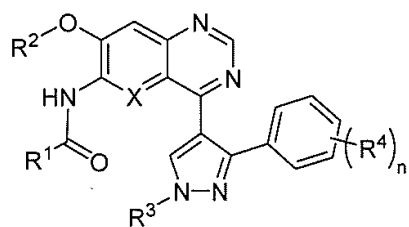
【化 5 - 1】



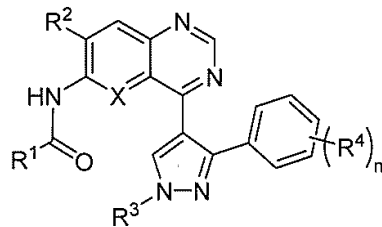
(II-1)



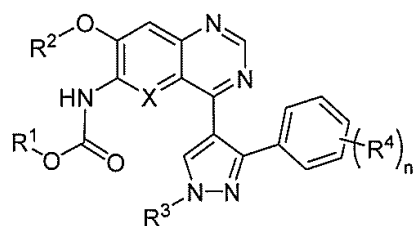
(II-2)



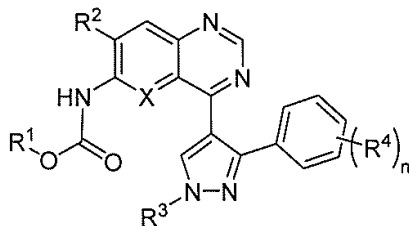
(II-3)



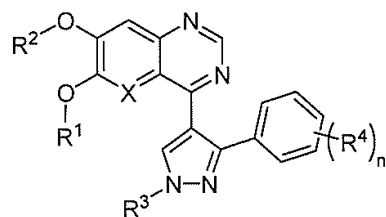
(II-4)



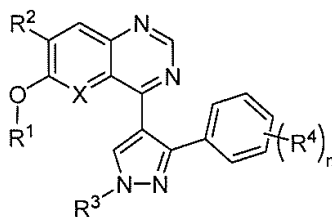
(II-5)



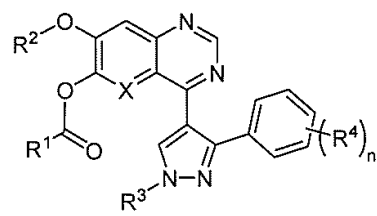
(II-6)



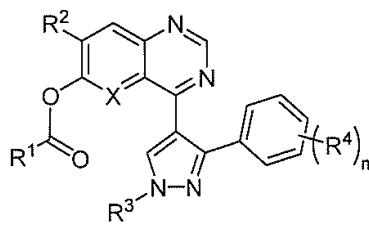
(II-7)



(II-8)



(II-9)



(II-10)

10

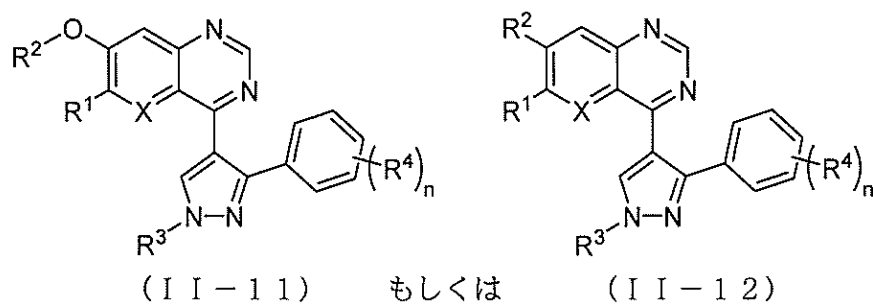
20

30

40

50

【化 5 - 2】



10

のうちの1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第1、第3、第4、または第6の実施形態で定義した通りである。

【0032】

第8の実施形態において、式(I)の化合物は、構造式(II-1a)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4a)、(II-5a)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8a)、(II-9a)、(II-9b)、(II-11a)、(II-11b)、もしくは(II-12a)：

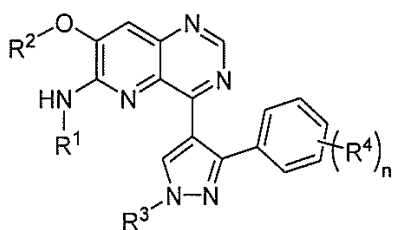
20

30

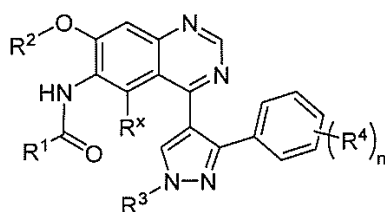
40

50

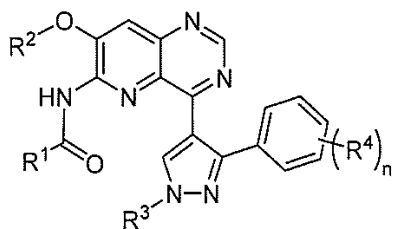
【化 6 - 1】



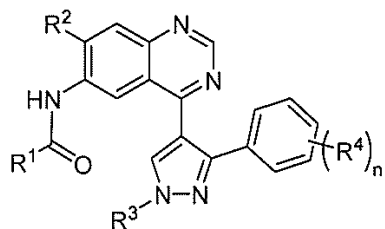
(II-1a)



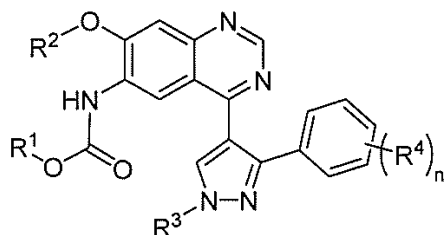
(II-3a)



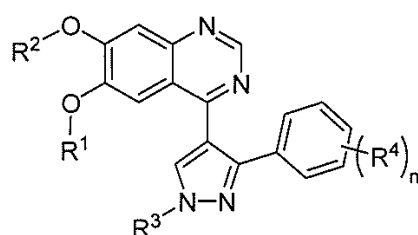
(II-3b)



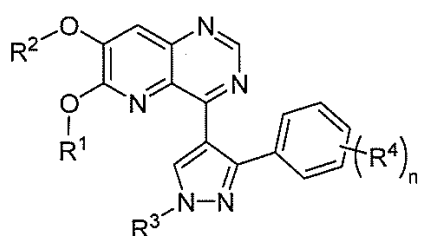
(II-4a)



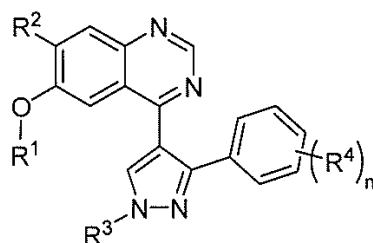
(II-5a)



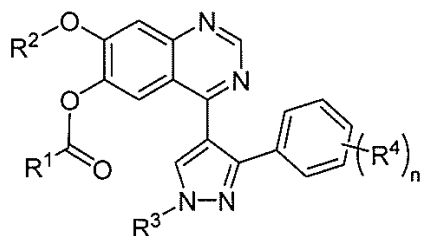
(II-7a)



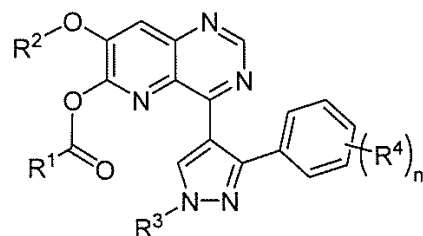
(II-7b)



(II-8a)



(II-9a)



(II-9b)

10

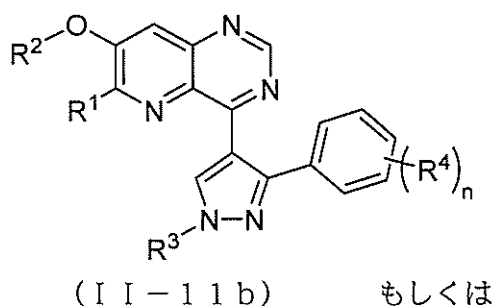
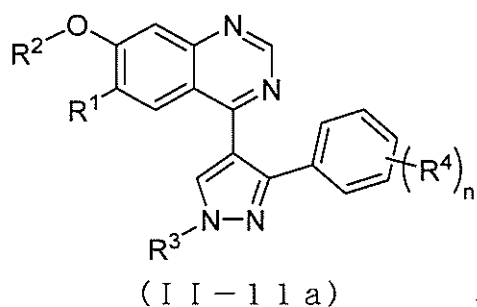
20

30

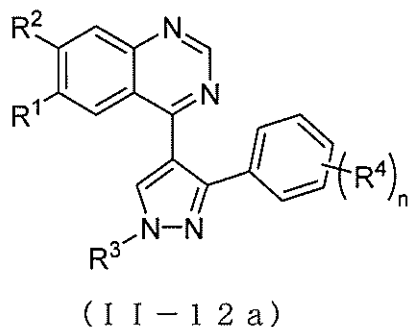
40

50

【化 6 - 2】



10



20

のうちの1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第1、第3、第4、または第6の実施形態で定義した通りである。

【0033】

第9の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^x はHであり、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、または第6の実施形態で定義した通りである。

30

【0034】

第10の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、Hであるか、またはハロ、 OR^a 、 NR^aR^b 、 C_3-C_5 シクロアルキル、4～6員ヘテロシクリル、及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている C_1-C_3 アルキル(ヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、ハロ及び $-CH_3$ から独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている)、または C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、4～9員ヘテロシクリル、もしくは5～10員ヘテロアリール(R^1 によって表される基におけるシクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立に選択される1～3つの基で適宜置換されている)であり、各 R^a は、独立に、Hまたは $-CH_3$ であり、各 R^b は $-CH_3$ であり、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、または第9の実施形態で定義した通りである。

40

【0035】

50

第 11 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、H であるか、または R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ (これらは各々、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキセタニル、オキサゾリル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアゾリル、及びトリアゾリルから選択される 1~3 つの基で適宜置換されており、ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、及びトリアゾリルは各々、F、 $-CH_3$ 、もしくは $-CH_2CH_3$ で適宜置換されている) から選択されるか、または R^1 は、アザビシクロ [3.1.0] ヘキサニル、アゼチジニル、1H-ベンゾ [d] イミダゾリル、ビシクロ [1.1.1] ペンタニル、クバニル、シクロブチル、シクロプロピル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジニル、ジオキセパニル、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、イミダゾリジニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソチアゾリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ [1,2-a] ピラジニル、オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサニル、6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、オキサビシクロ [3.3] ヘプタニル、7-オキサ-4-アザスピロ [2.5] オクタニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びチアゾリル (これらは各々、 R^{11} から独立に選択される 1~3 つの基で適宜置換されている) から選択され、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、または第 10 の実施形態で定義した通りである。

【0036】

第 12 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(R^{11})$ 、 $-CH(R^{11})_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(R^{11})-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-R^{11}$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-R^{11}$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-R^{11}$ 、

10

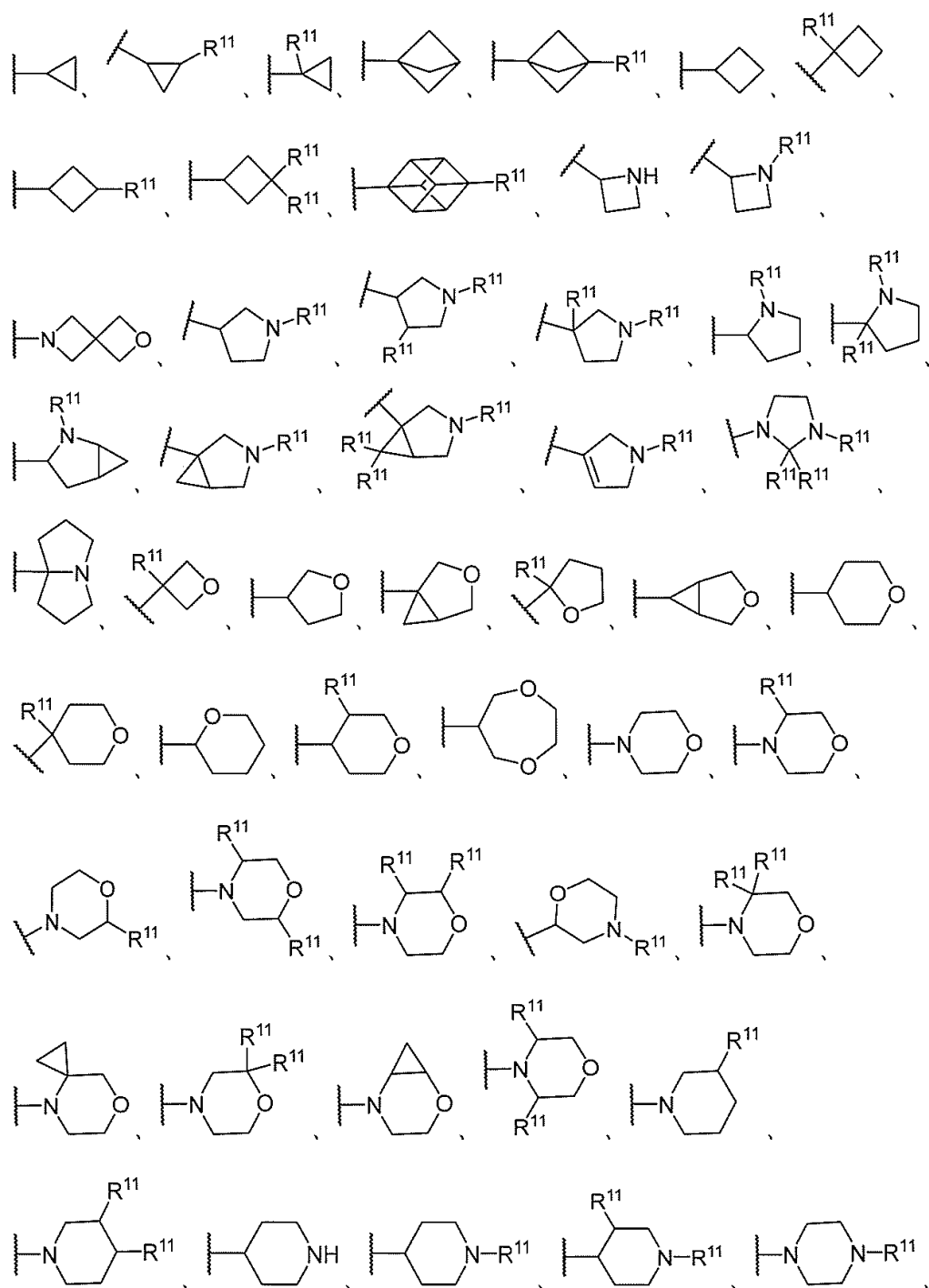
20

30

40

50

【化 7 - 1】



10

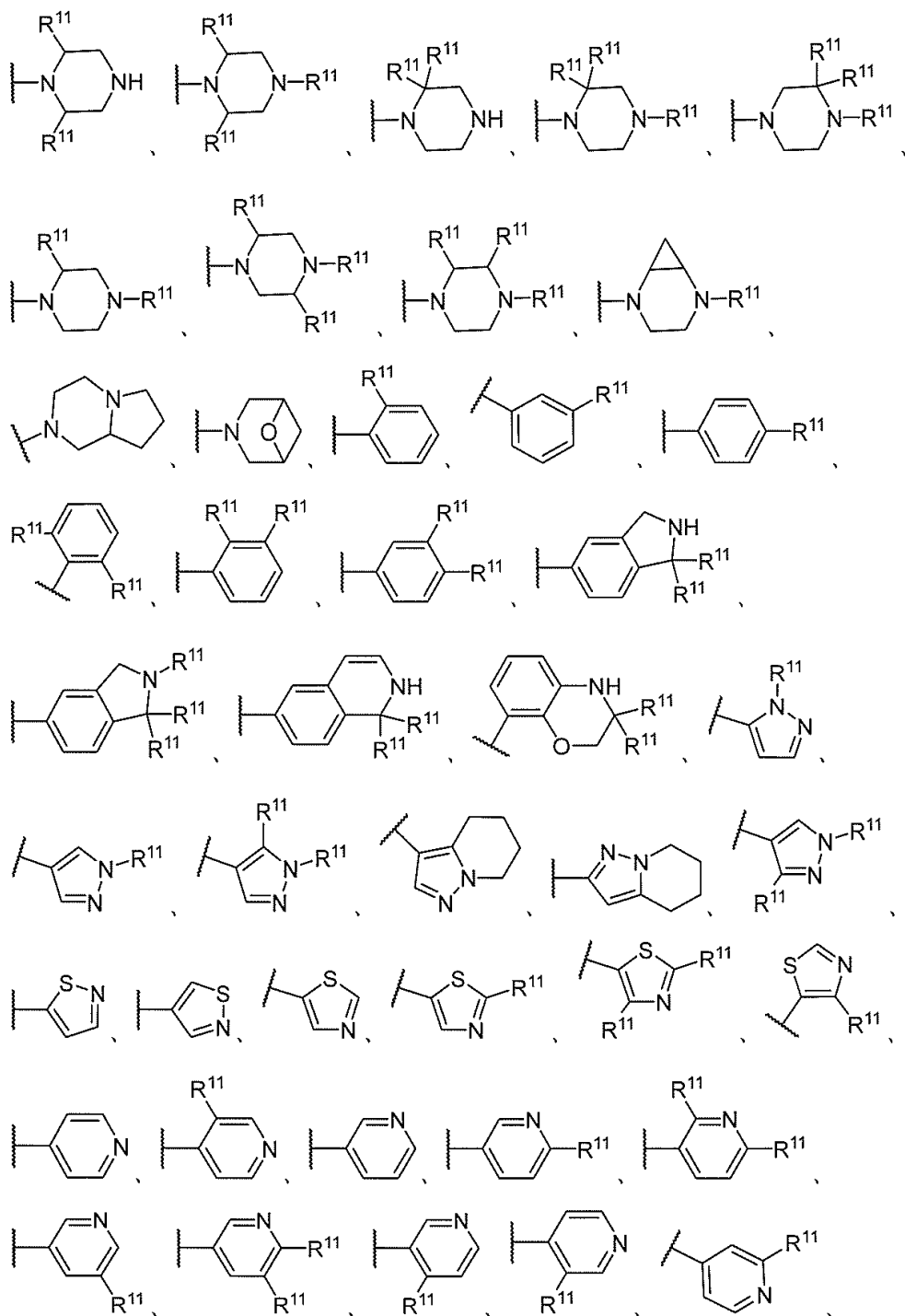
20

30

40

50

【化 7 - 2】



10

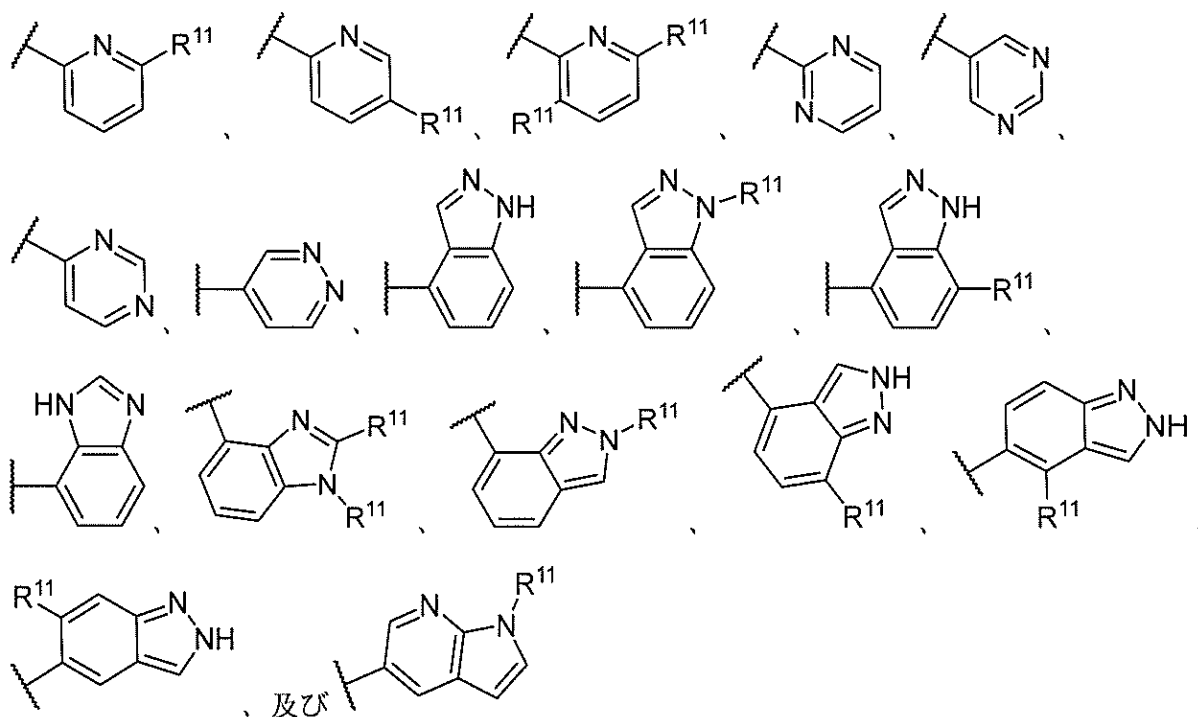
20

30

40

50

【化 7 - 3】



10

20

から選択され、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、または第 11 の実施形態で定義した通りである。

【0037】

第 13 の実施形態において、本開示は、構造式 (I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^{11} は、ハロ、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^a$ 、 R^b 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4~12 員ヘテロシクリル、及び 5~12 員ヘテロアリール (R^{11} によって表されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、重水素、ハロ、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1~3 つの基で適宜置換されている) から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、各 R^a は、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び 4~6 員ヘテロシクリルから独立に選択され、各 R^b は、H 及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、または第 12 の実施形態で定義した通りである。

30

40

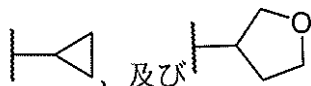
【0038】

第 14 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^{11} は、ハロ、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 C_1-C_3 アルキル

50

、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキセタニル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリル (R^{11} によって表されるアルキル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキセタニル、ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、及びチアゾリルは各々、重水素、ハロ、 OR^a 、及び NR^aR^b から選択される 1~3 つの基で適宜置換されている) から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{11} が一体になって $=O$ を形成しており、各 R^a は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、

【化 8】



から独立に選択され、各 R^b は、独立に、 H または $-CH_3$ であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、または第 13 の実施形態で定義した通りである。

【0039】

第 15 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^{11} は、 Cl 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-OH$ 、

10

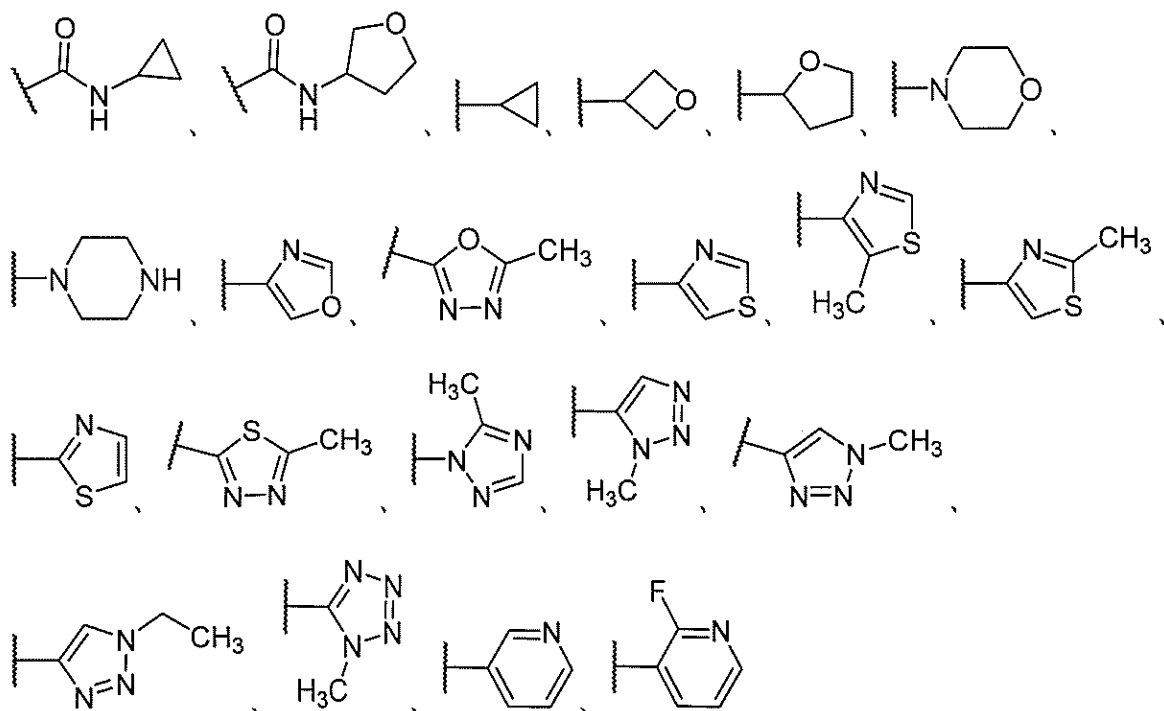
20

30

40

50

【化 9】



から独立に選択されるか、または、同じ炭素原子に結合している2つのR¹が一体になって=Oを形成しており、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、第9、第10、第11、第12、第13、または第14の実施形態で定義した通りである。

【 0 0 4 0 】

第 16 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 L^2 は 0 であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、または第 15 の実施形態で定義した通りである。

【 0 0 4 1 】

第17の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_4 アルケニル、もしくは C_2-C_4 アルキニル（これらは各々、ハロ、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び4~12員ヘテロシクリルから独立に選択される1~3つの基で適宜置換されている）、または4~12員ヘテロシクリルもしくは5~12員ヘテロアリール（ R^2 によって表されるヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、 C_1-C_4 アルキル、 $C(O)R^a$ 、ならびにハロ及び C_1-C_4 アルキルから選択される1~3つの基で適宜置換されている4~12員ヘテロシクリルから選択される1~4つの基で適宜置換されている）であり、各 R^a は、H及び C_1-C_4 アルキルから独立

に選択され、各 R^b は、H 及び $C_1 - C_4$ アルキルから独立に選択され、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、または第 16 の実施形態で定義した通りである。

【0042】

第 18 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、もしくは $C_3 - C_4$ アルキニル（これらは各々、ハロ、 OR^a 、 NR^aR^b 、及び 4～6 員ヘテロシクリルから独立に選択される 1～2 つの基で適宜置換されている）、または 5～7 員ヘテロシクリルもしくは 5～6 員ヘテロアリール（ R^2 によって表される基におけるヘテロシクリル及びヘテロアリールは各々、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C(O)R^a$ 、及び $C_1 - C_2$ アルキルで適宜置換されている 6 員ヘテロシクリルから選択される 1～2 つの基で適宜置換されている）であり、各 R^a は、H 及び $-CH_3$ から独立に選択され、各 R^b は $-CH_3$ であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、または第 17 の実施形態で定義した通りである。

10

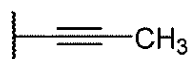
20

【0043】

第 19 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、もしくは

30

【化 10】



（これらは各々、F、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、モルホリニル、もしくはオキシタニルで適宜置換されている）であるか、または R^2 は、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、ピラゾリル、ピリミジニル、もしくはテトラヒドロフラニル（これらは各々、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、もしくは $-CH_3$ で適宜置換されている）であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、または第 18 の実施形態で定義した通りである。

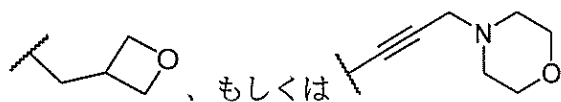
40

【0044】

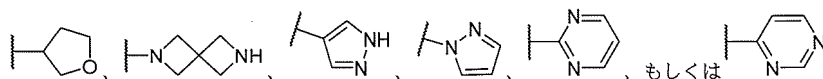
第 20 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、

50

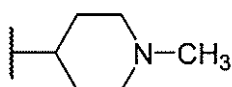
—CH₂CH₃、—CH₂CH₂—OCH₃、—CH₂CH₂—N(CH₃)₂、—CH(CH₃)₂、シクロプロピル、
【化 1 1】



であるか、または R² は、
【化 1 2】



(これらは各々、—CH₃、C(O)CH₃、もしくは
【化 1 3】



で適宜置換されている)であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、または第 19 の実施形態で定義した通りである。

【0045】

第 21 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R³ は、H、C₁—C₄ アルキル、C₃—C₆ シクロアルキル、または 4～6 員ヘテロシクリル (R³ によって表されるアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルは各々、ハロ、重水素、OR^a、NR^aR^b、及び C₃—C₆ シクロアルキルから独立に選択される 1～3 つの基で適宜置換されている)であり、各 R^a は、独立に、H または C₁—C₄ アルキルであり、各 R^b は、独立に、H または C₁—C₄ アルキルであり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、または第 20 の実施形態で定義した通りである。

【0046】

第 22 の実施形態において、本開示は、構造式 (A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは (II-12a) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R³ は、H、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピアニル、またはハロ、重水素、OH、N(CH₃)₂、及びシクロプロピルから独立に選択される 1～3 つの基で適宜置換されている C₁—C₃ アルキルであり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 9、第 10、第 11、第

10

20

30

40

50

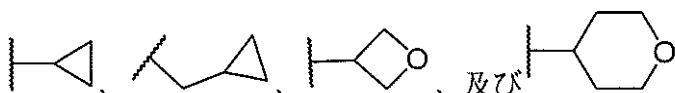
第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、または第21の実施形態で定義した通りである。

【0047】

第23の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^3 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、

10

【化14】



から選択され、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、または第22の実施形態で定義した通りである。

20

【0048】

第24の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、各 R^4 は、ハロまたは OR^a であり、各 R^a は、H及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、nは、0、1、2、または3であり、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、または第23の実施形態で定義した通りである。

30

【0049】

第25の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、nは0であり、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、または第24の実施形態で定義した通りである。

40

【0050】

第26の実施形態において、本開示は、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-12)、

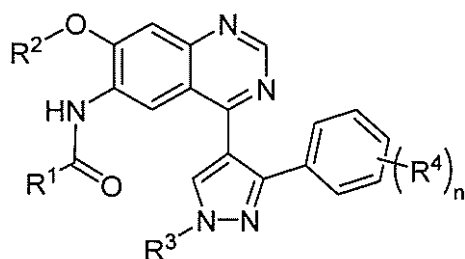
50

－11a)、(II-11b)、(II-12)、もしくは(II-12a)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 n は1または2であり、各 R^4 は、F及びOHから独立に選択され、残りの変数は、第1、第3、第4、第5、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、または第25の実施形態で定義した通りである。

【0051】

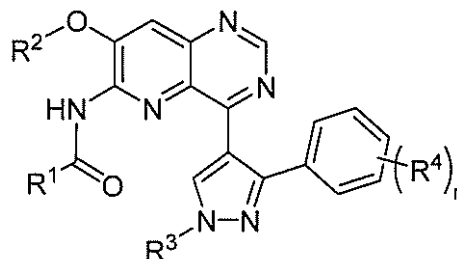
第27の実施形態において、式(I)の化合物は、構造式(II-3c)もしくは(II-3b)：

【化15】



(II-3c)

もしくは



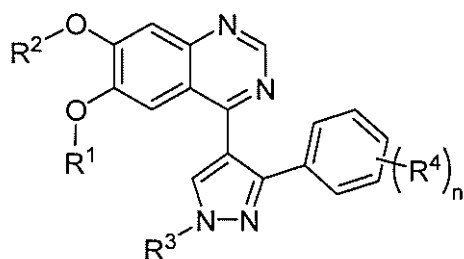
(II-3b)

のうちの1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第1、第3、第4、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、または第26の実施形態で定義した通りである。

【0052】

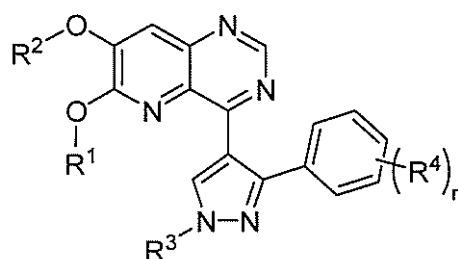
第28の実施形態において、式(I)の化合物は、構造式(II-7a)もしくは(II-7b)：

【化16】



(II-7a)

もしくは



(II-7b)

のうちの1つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第1、第3、第4、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、または第26の実施形態で定義した通りである。

【0053】

第29の実施形態において、本開示は、構造式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは(II-7b)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、5～10員ヘテロアリールで適宜置換されている C_1 ～ C_4 アルキル(5～10員ヘテロアリールは、 C_1 ～ C_2 アルキルで適宜置換されている)、または C_3 ～ C_8 シクロアルキル、4～12員ヘテロシクリル、もしくは5～12員ヘテロアリール(R^1 によって表されるシクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは

各々、 R^{11} から独立に選択される1～3つの基で適宜置換されている)であり、各 R^{11} は、ハ口、 NR^aR^b 、 C_3-C_6 シクロアルキル、及び1～3つのハ口で適宜置換されている C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、各 R^a は、H及び C_1-C_4 アルキルから独立に選択され、 R^2 及び R^3 は各々独立に C_1-C_4 アルキルであり、 R^4 はハ口であり、 n は、0、1、または2であり、残りの変数は、第1、第3、第4、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、または第26の実施形態で定義した通りである。

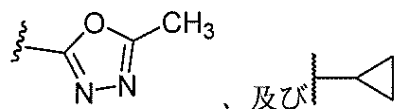
【0054】

第30の実施形態において、本開示は、構造式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは(II-7b)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、5員ヘテロアリールで適宜置換されている C_1-C_2 アルキル(5員ヘテロアリールは、 C_1-C_2 アルキルで適宜置換されている)、または C_3-C_5 シクロアルキル、5～7員ヘテロシクリル、もしくは5～6員ヘテロアリール(R^1 によって表されるシクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、 R^{11} から独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている)であり、各 R^{11} は、ハ口、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3-C_5 シクロアルキル、及び1～3つのハ口で適宜置換されている C_1-C_2 アルキルから独立に選択され、 R^2 及び R^3 は各々独立に C_1-C_2 アルキルであり、 R^4 はハ口であり、 n は、0、1、または2であり、残りの変数は、第1、第3、第4、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、または第29の実施形態で定義した通りである。

【0055】

第31の実施形態において、本開示は、構造式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは(II-7b)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、 $-CH_3$ で適宜置換されているオキサジアゾリルで置換された $-CH_2CH_3$ であるか、または R^1 は、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、シクロプロピル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ピペリジニル、ピラゾリル、及びピリジニル(これらは各々、 R^{11} から独立に選択される1～2つの基で適宜置換されている)から選択され、各 R^{11} は、F、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、

【化17】



から独立に選択され、残りの変数は、第1、第3、第4、第6、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第29、または第30の実施形態で定義した通りである。

【0056】

第32の実施形態において、本開示は、構造式(II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは(II-7b)に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、

10

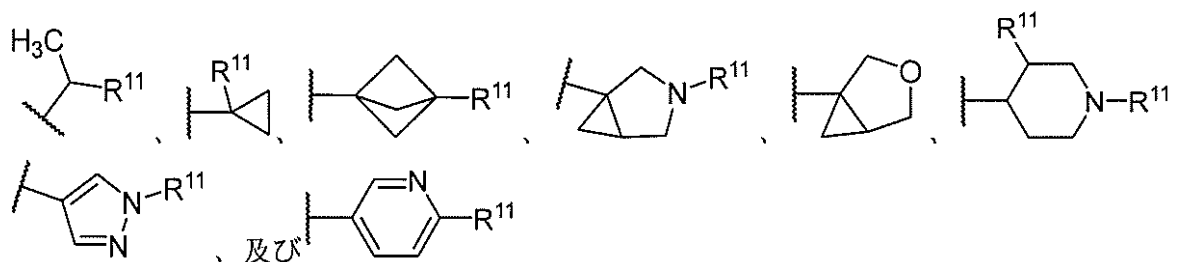
20

30

40

50

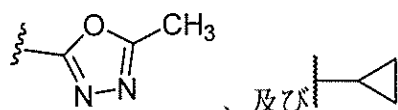
【化 1 8】



10

から選択され、各 R¹¹ は、F、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CF₃、

【化 1 9】



から独立に選択され、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 29、第 30、または第 31 の実施形態で定義した通りである。

20

【0057】

第 33 の実施形態において、本開示は、構造式 (II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは (II-7b) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R² は、C₁-C₄ アルキルであり、R³ は、C₁-C₄ アルキルであり、各 R⁴ は、独立に、ハロゲンであり、n は、0、1、または 2 であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 29、第 30、第 31、または第 32 の実施形態で定義した通りである。

30

【0058】

第 34 の実施形態において、本開示は、構造式 (II-3c)、(II-3b)、(II-7a)、もしくは (II-7b) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、R² は、-CH₃ または -CH₂CH₃ であり、R³ は、-CH₃ であり、R⁴ は、F であり、n は、0 または 1 であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 29、第 30、第 31、第 32、または第 33 の実施形態で定義した通りである。

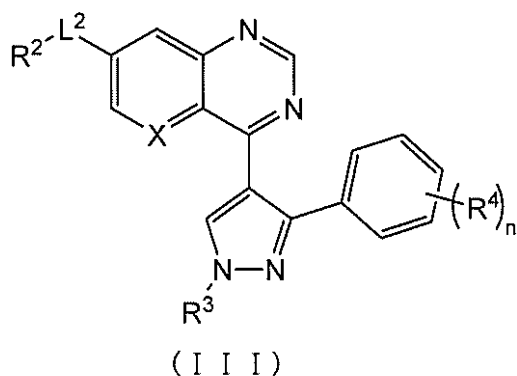
【0059】

第 35 の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造式 (III) :

40

50

【化 2 0】



10

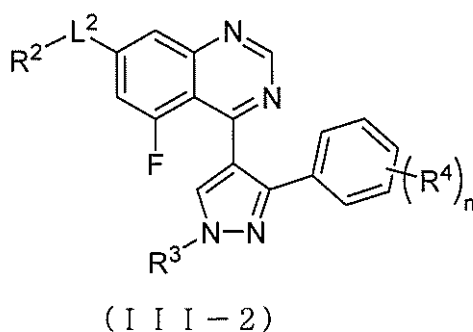
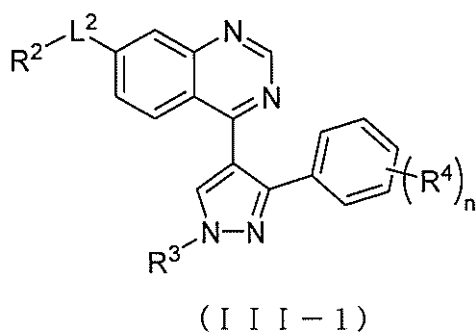
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 9、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 33、及び第 34 の実施形態で定義した通りである。

【0060】

第 36 の実施形態において、式 (I) の化合物は、以下の構造式 (I I I - 1) もしくは (I I I - 2) :

【化 2 1】

20



30

のうちの 1 つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 33、及び第 34 の実施形態で定義した通りである。

【0061】

第 37 の実施形態において、本開示は、構造式 (I I I)、(I I I - 1)、もしくは (I I I - 2) に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、L² は結合であり、残りの変数は、第 1、第 3、第 4、第 6、第 9、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 33、及び第 34 の実施形態で定義した通りである。

40

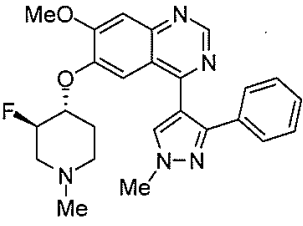
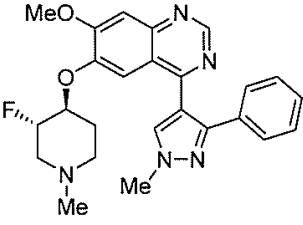
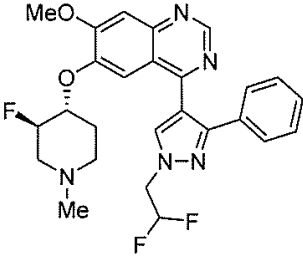
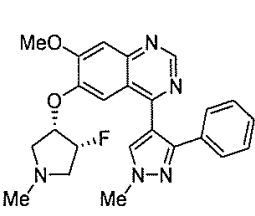
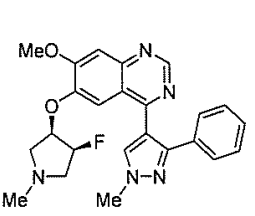
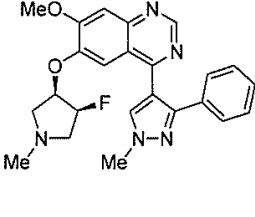
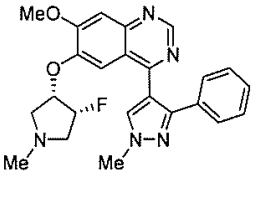
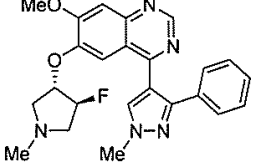
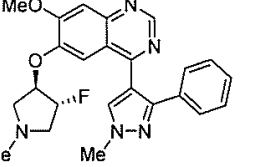
【0062】

第 38 の実施形態において、本開示の化合物は、実施例 (中性形態、薬学的に許容される塩、及び中間体を含む) 及び表 1 で開示される化合物のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩である。

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	構造
1	
2	
3	
4	 または 
5	 または 
6	 または 

10

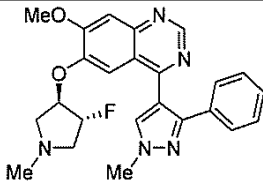
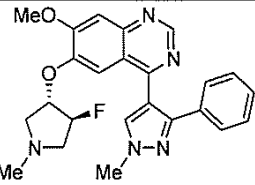
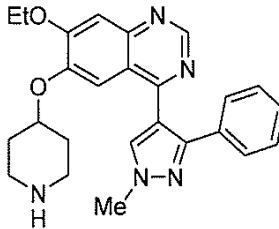
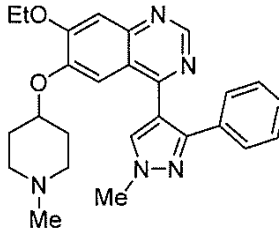
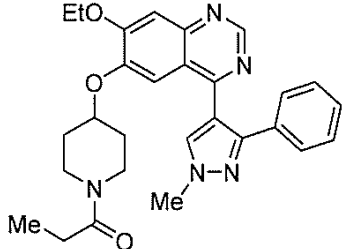
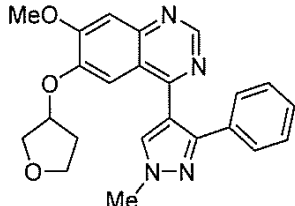
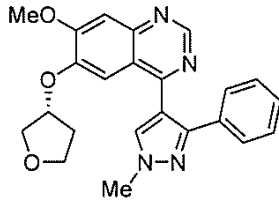
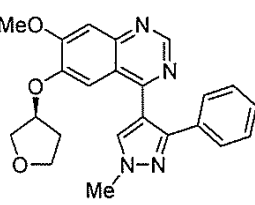
20

30

40

50

【表 1 - 2】

7	  または
8	
9	
10	
11	
12	  または

10

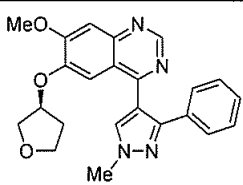
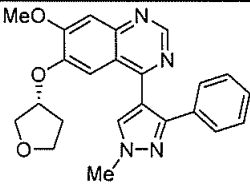
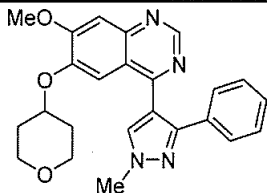
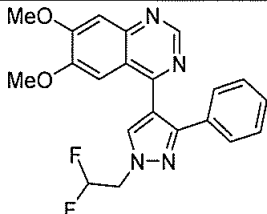
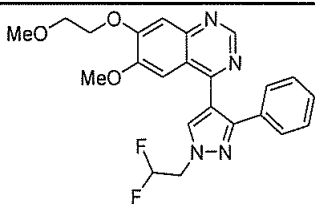
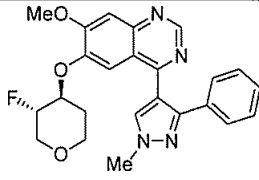
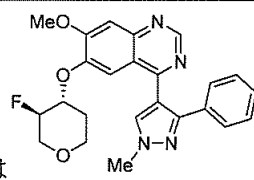
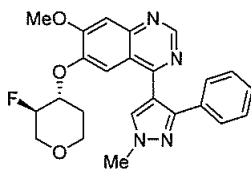
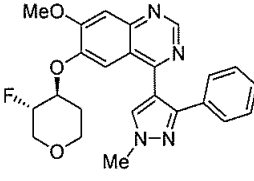
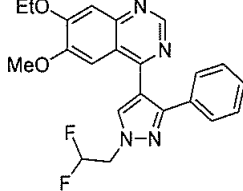
20

30

40

50

【表 1 - 3】

13	  または
14	
15	
16	
17	  または
18	  または
19	

10

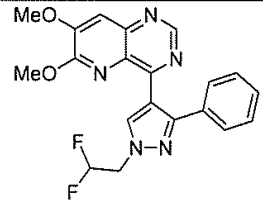
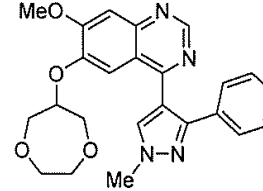
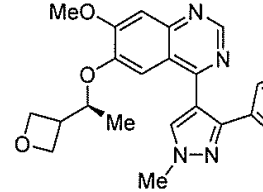
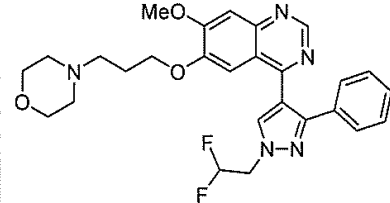
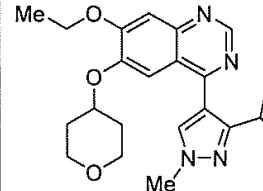
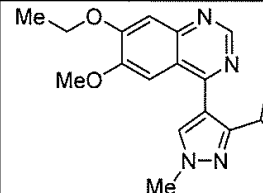
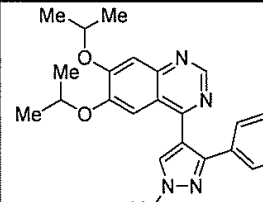
20

30

40

50

【表 1 - 4】

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

10

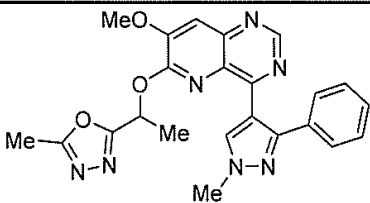
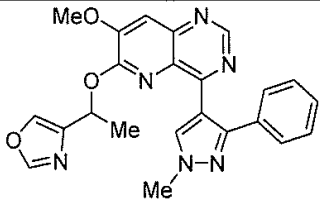
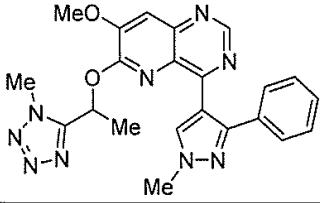
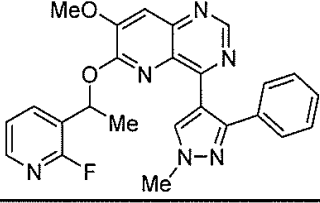
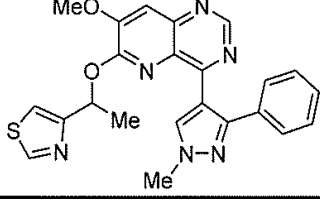
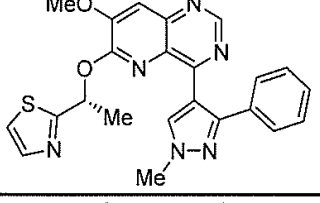
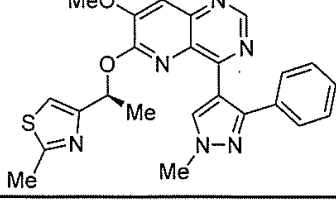
20

30

40

50

【表 1 - 5】

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

34	
35	 または
36	 または
37	 または
38	 または
39	 または
40	 または

10

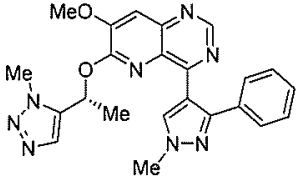
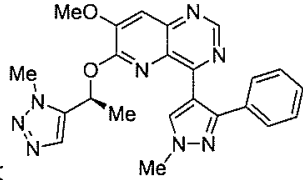
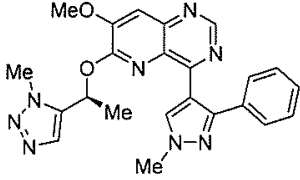
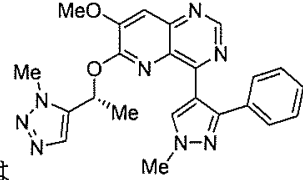
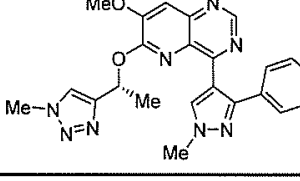
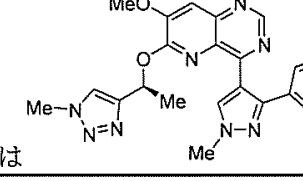
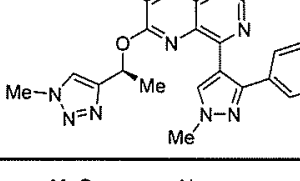
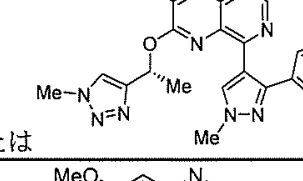
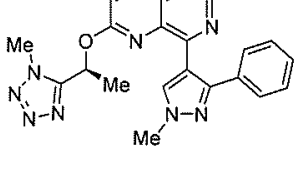
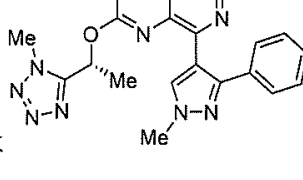
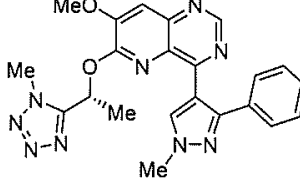
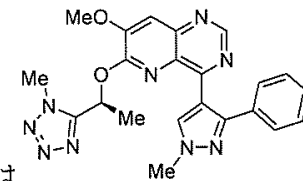
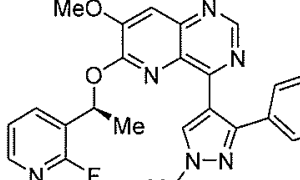
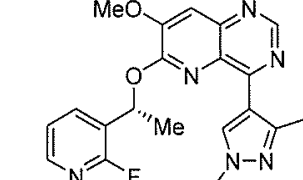
20

30

40

50

【表 1 - 7】

41	 または 
42	 または 
43	 または 
44	 または 
45	 または 
46	 または 
47	 または 

10

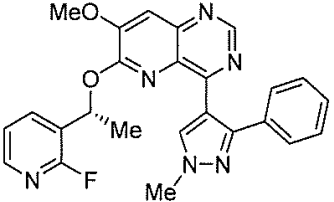
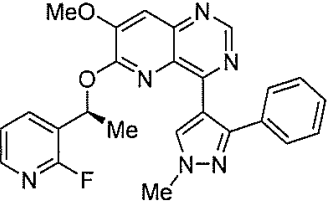
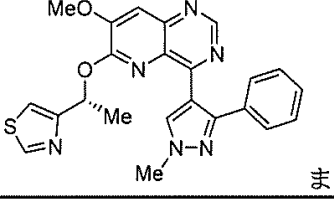
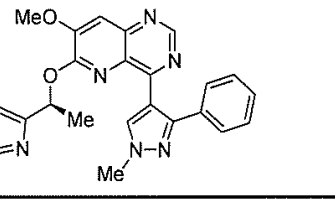
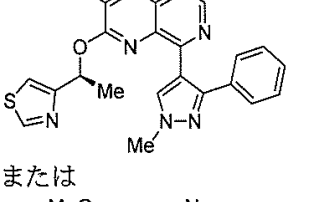
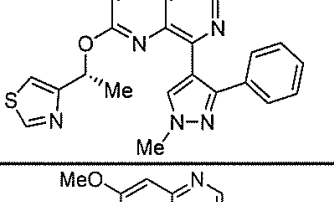
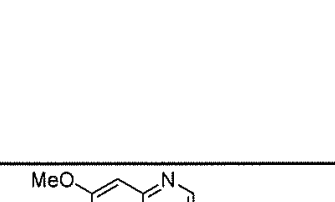
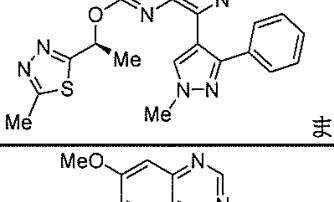
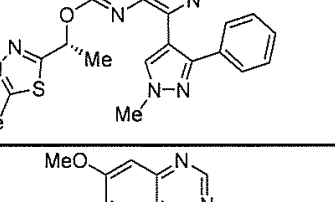
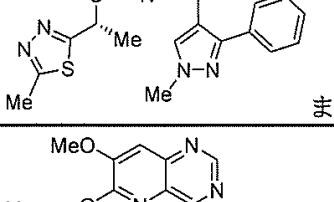
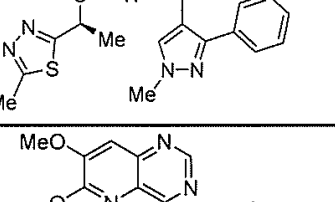
20

30

40

50

【表 1 - 8】

48	 または 
49	 または 
50	 または 
51	 または 
52	 または 
53	 または 

10

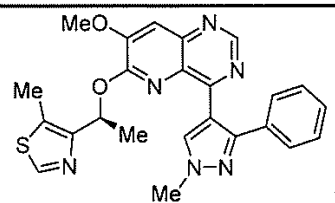
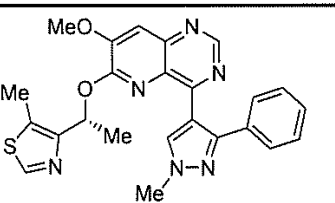
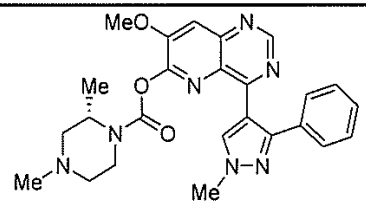
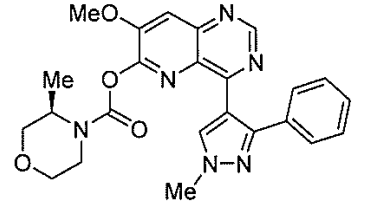
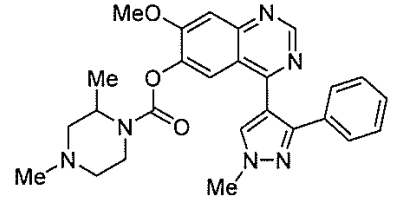
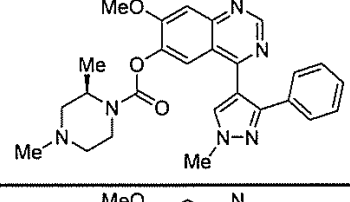
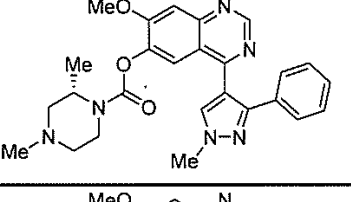
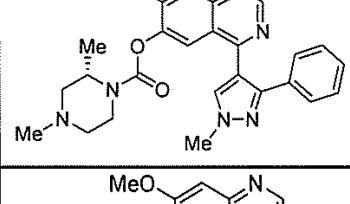
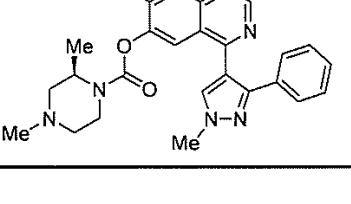
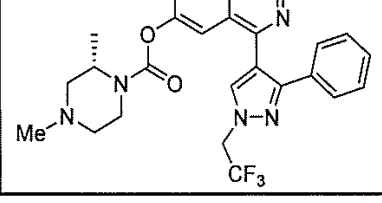
20

30

40

50

【表 1 - 9】

54	  または
55	
56	
57	
58	  または
59	  または
60	

10

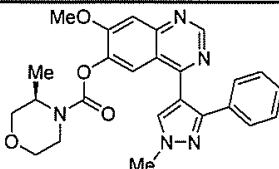
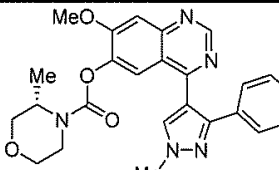
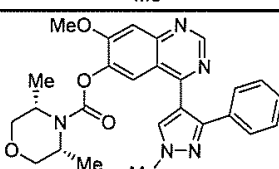
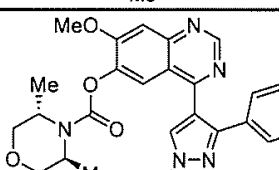
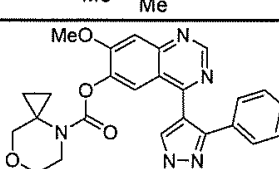
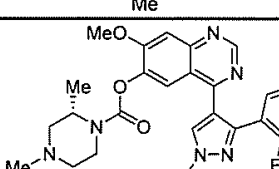
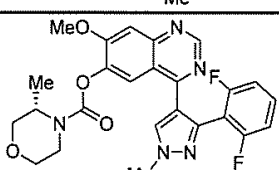
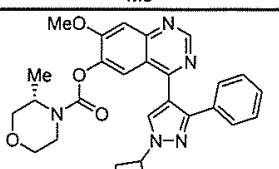
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

10

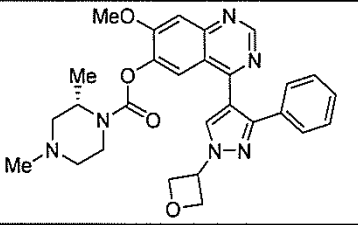
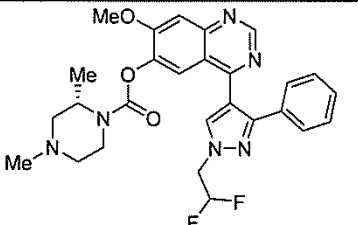
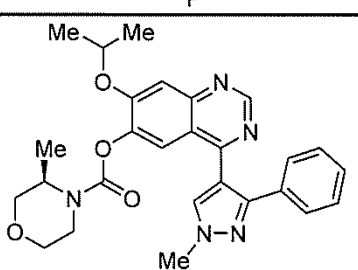
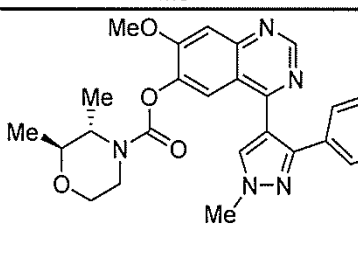
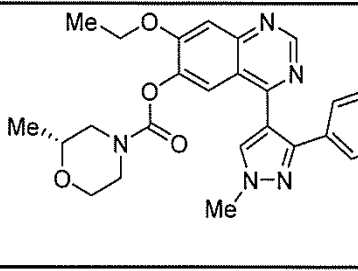
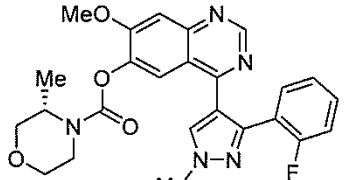
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

69	
70	
71	
72	
73	
74	

10

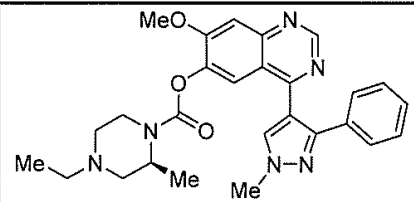
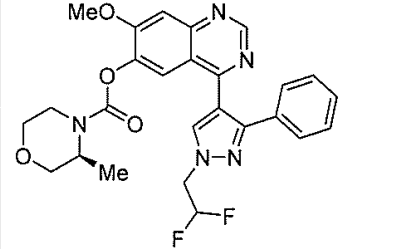
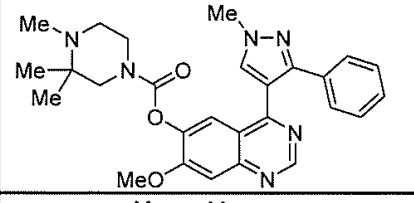
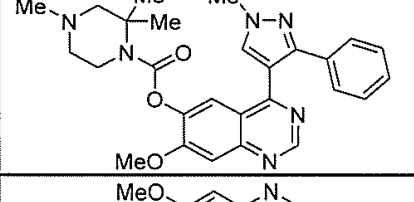
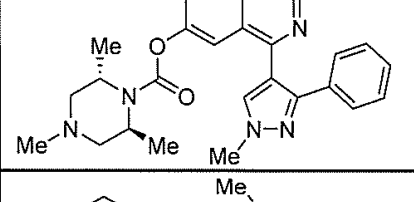
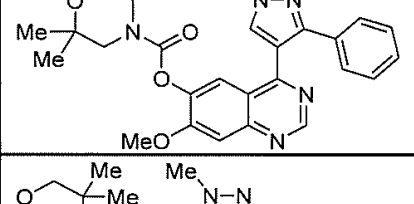
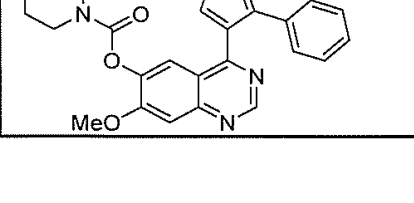
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

10

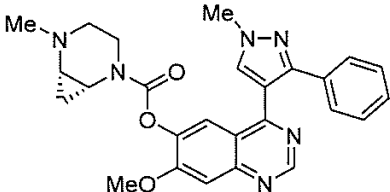
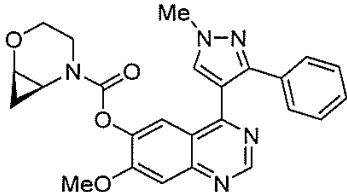
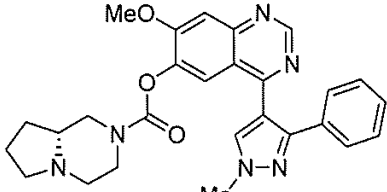
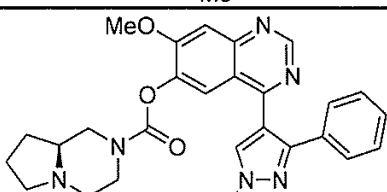
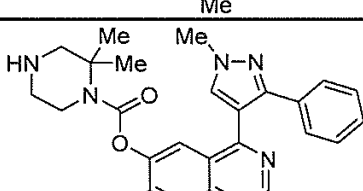
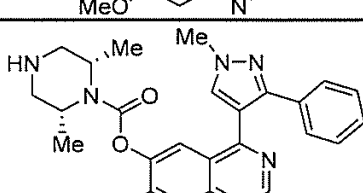
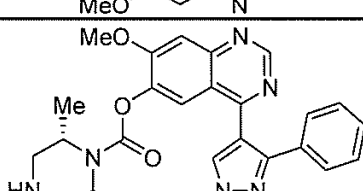
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

10

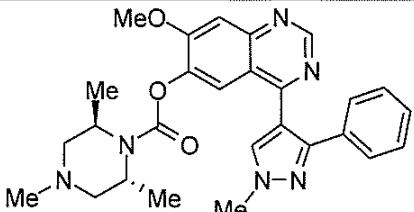
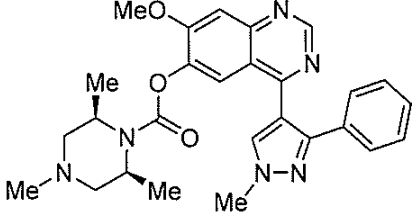
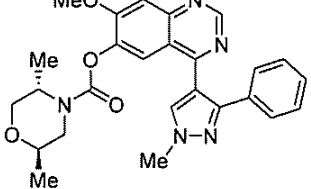
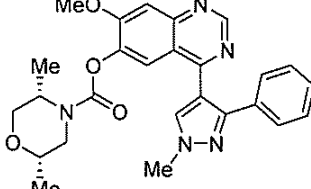
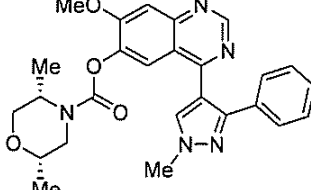
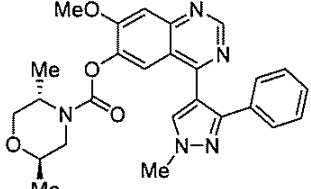
20

30

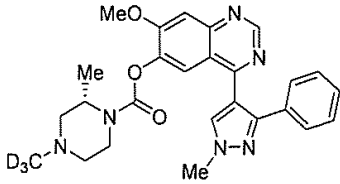
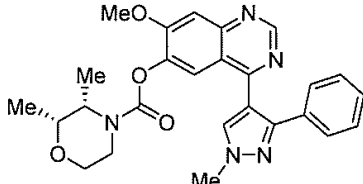
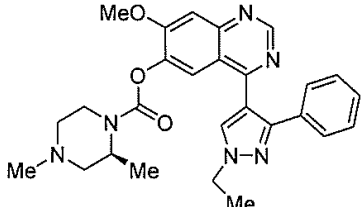
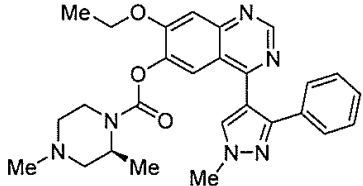
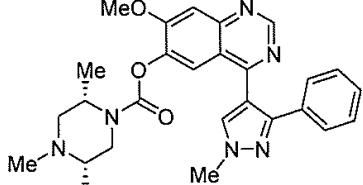
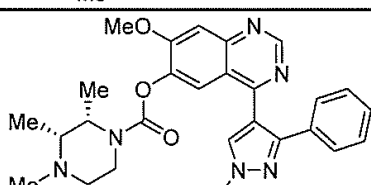
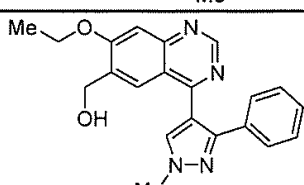
40

50

【表 1 - 1 4】

89	
90	
91	 トランスラセミ体 または  シスラセミ体
92	 シスラセミ体 または  トランスラセミ体

【表 1 - 1 5】

93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

100	
101	 または
102	 または
103	 または
104	 または
105	 または
106	 または

10

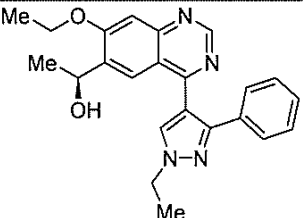
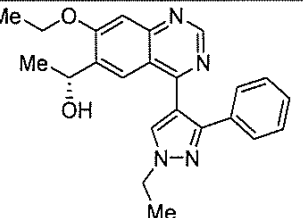
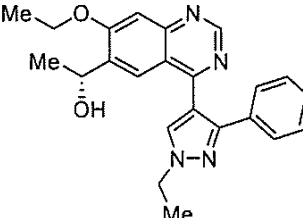
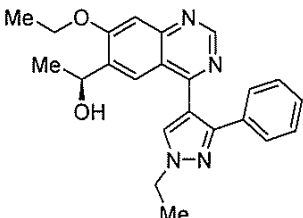
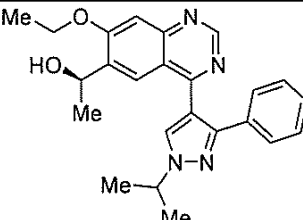
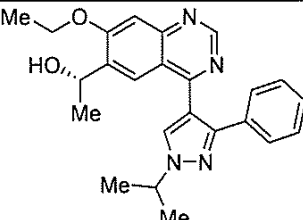
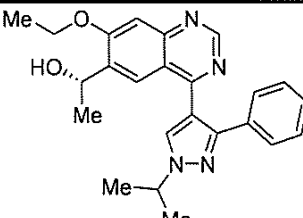
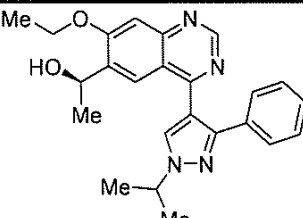
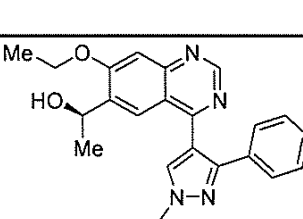
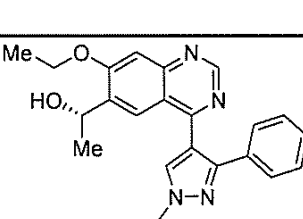
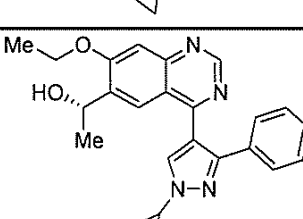
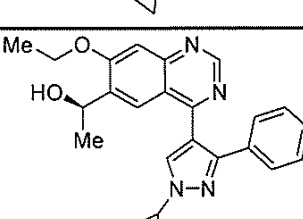
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

107	 または 
108	 または 
109	 または 
110	 または 
111	 または 
112	 または 

10

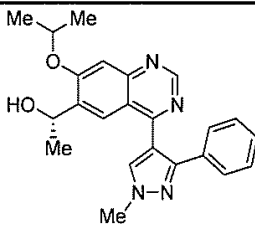
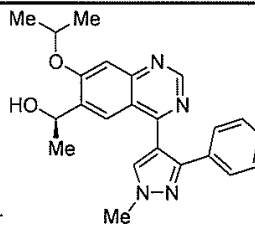
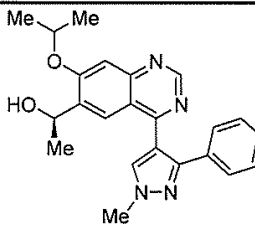
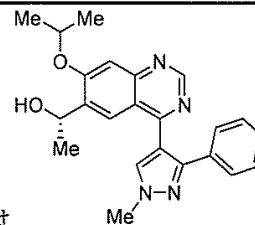
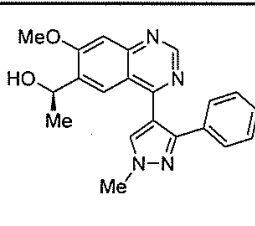
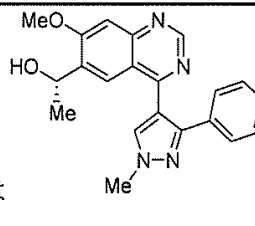
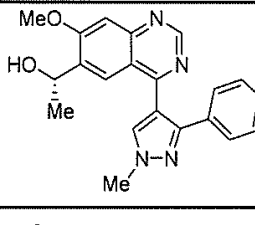
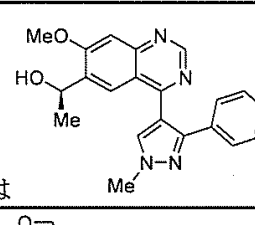
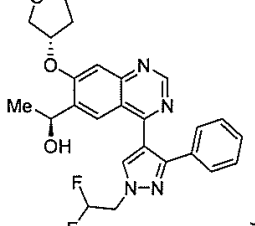
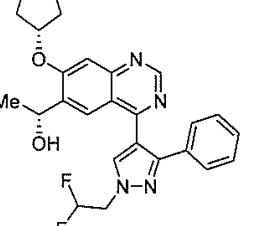
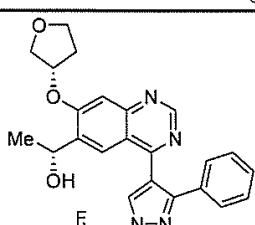
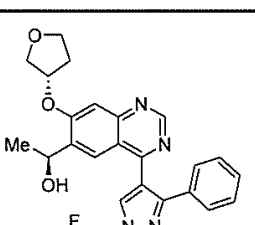
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

113	 または 
114	 または 
115	 または 
116	 または 
117	 または 
118	 または 

10

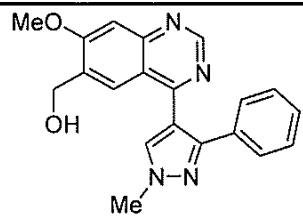
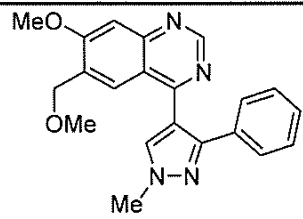
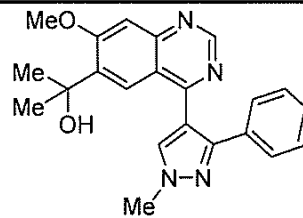
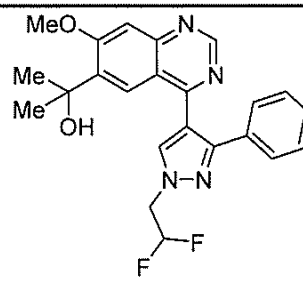
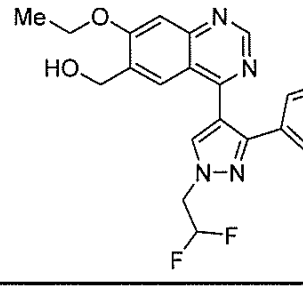
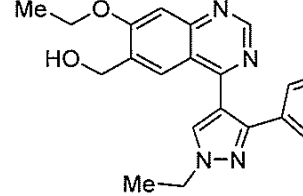
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

119	
120	
121	
122	
123	
124	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

125	
126	
127	
128	
129	または
130	または
131	

10

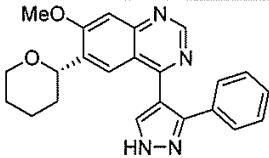
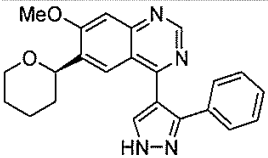
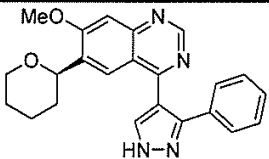
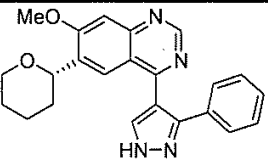
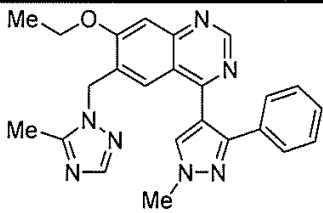
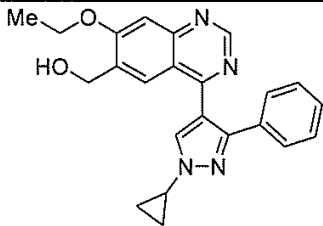
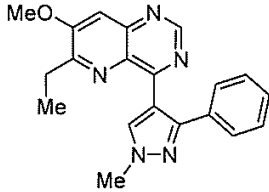
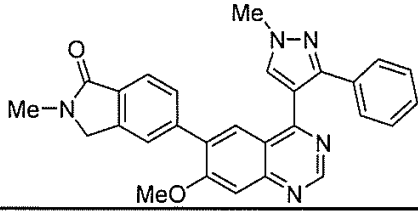
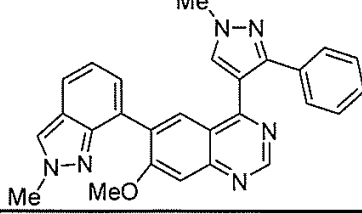
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

132	  または
133	  または
134	
135	
136	
137	
138	

10

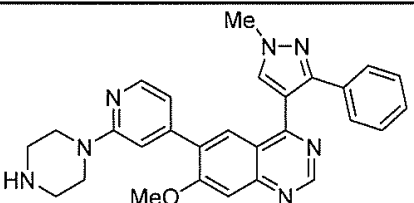
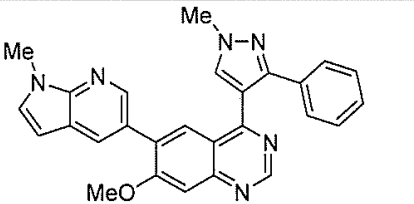
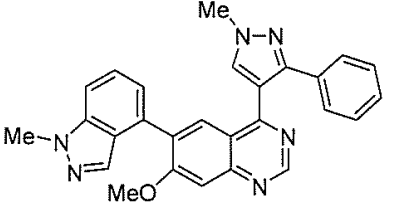
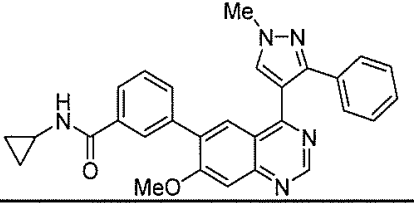
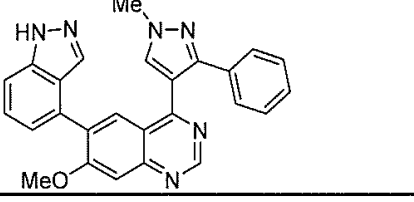
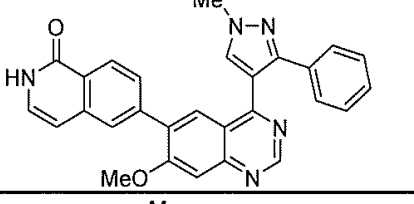
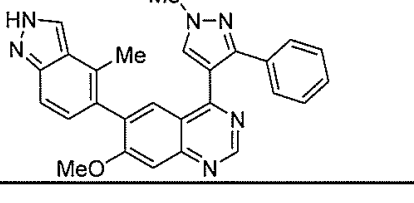
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

10

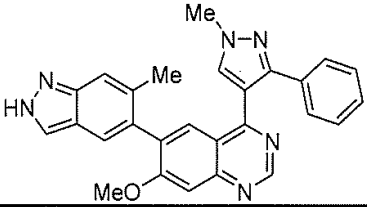
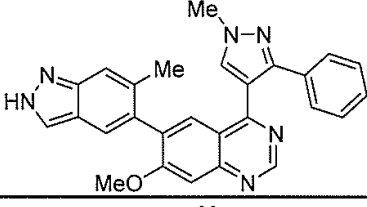
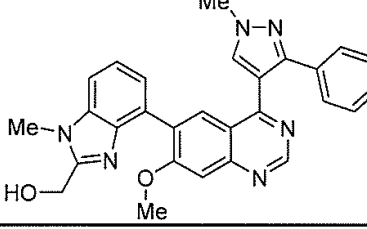
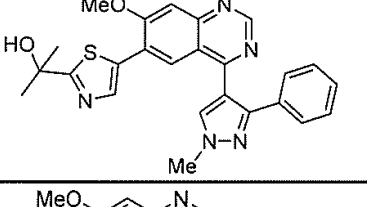
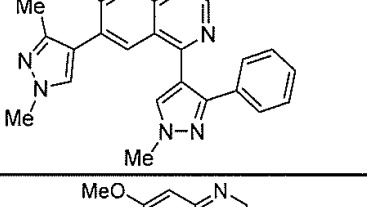
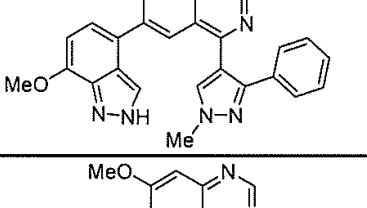
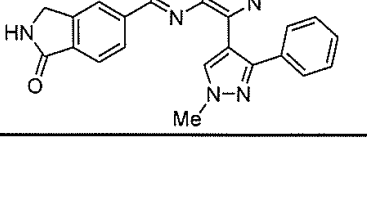
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

10

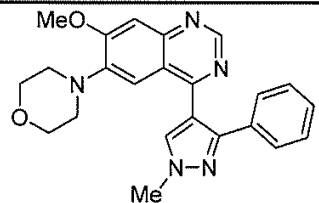
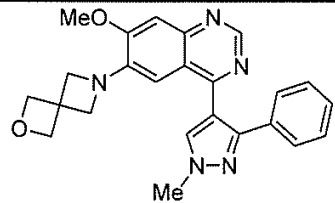
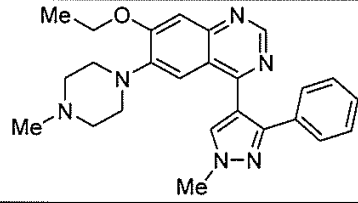
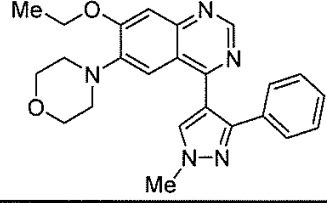
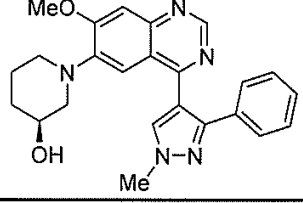
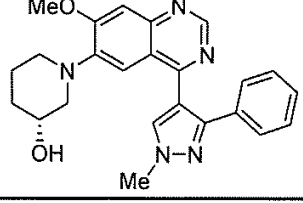
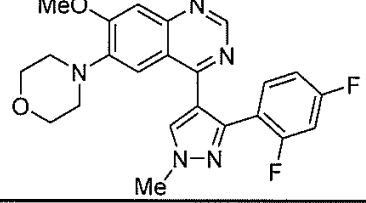
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

167	
168	
169	
170	
171	
172	 または
173	 または

10

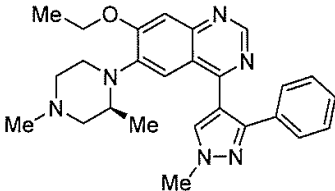
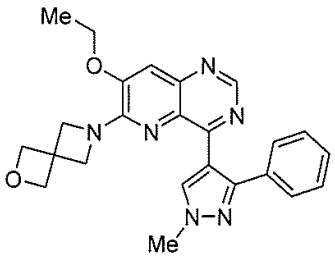
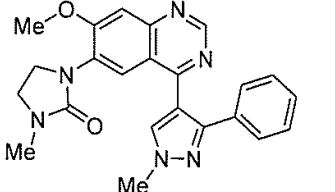
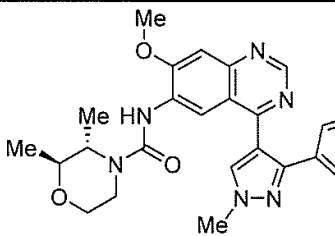
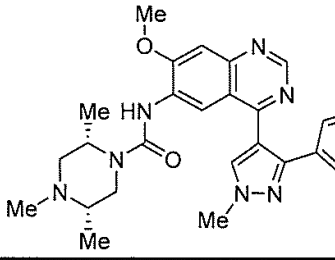
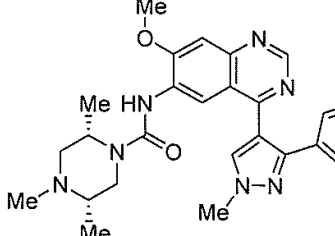
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

174	
175	
176	
177	
178	
179	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

180	
181	
182	
183	
184	
185	

10

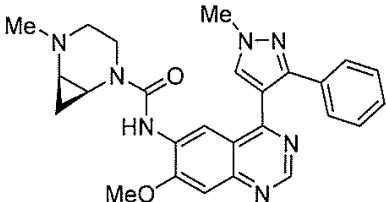
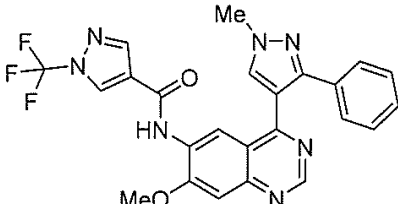
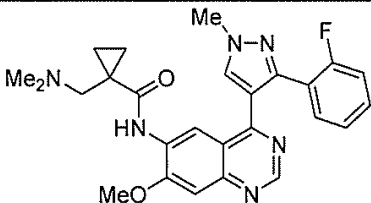
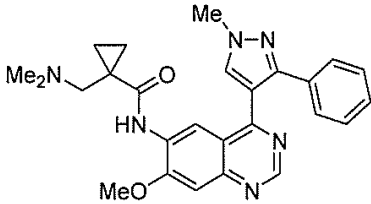
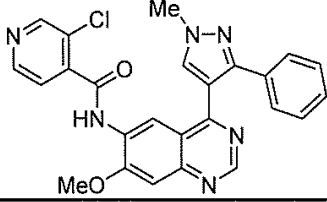
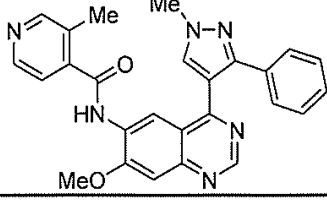
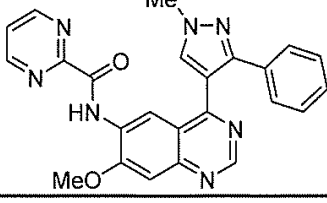
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

10

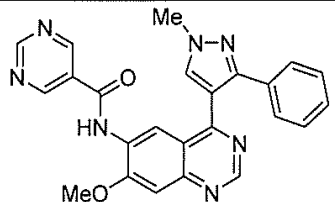
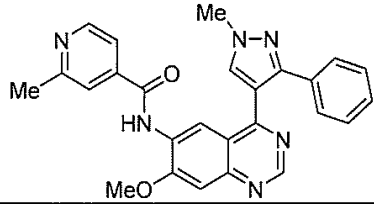
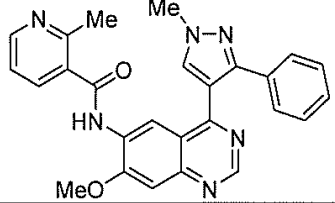
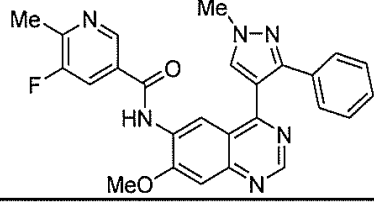
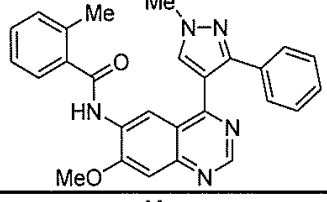
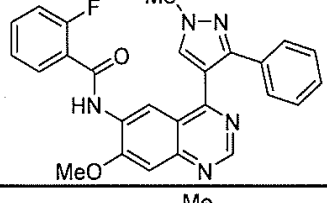
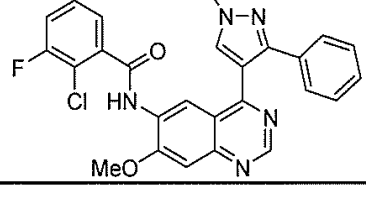
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

10

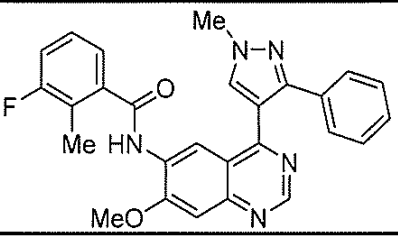
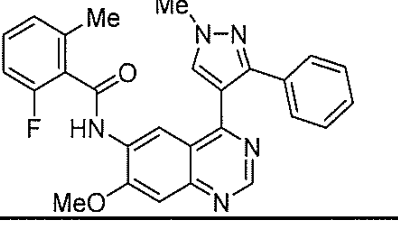
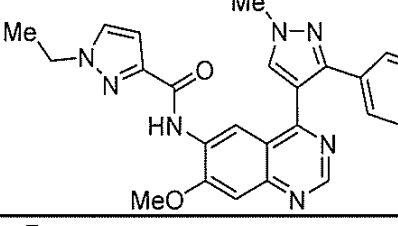
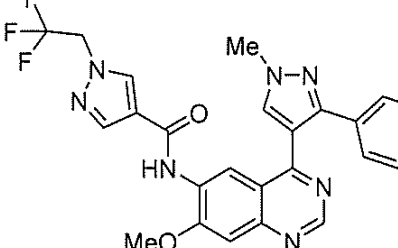
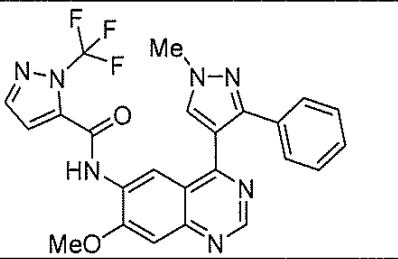
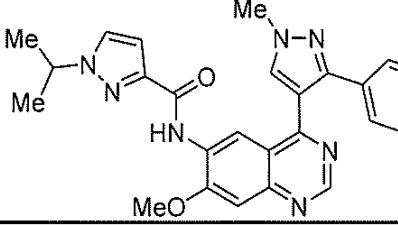
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

200	
201	
202	
203	
204	
205	

10

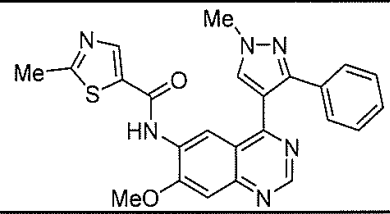
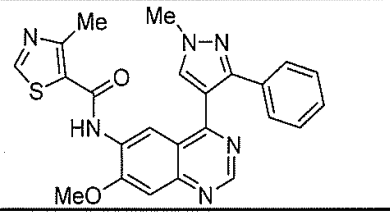
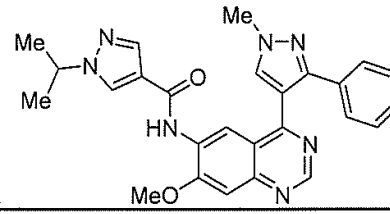
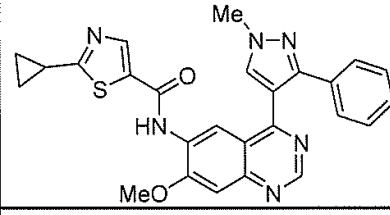
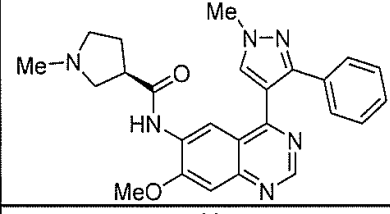
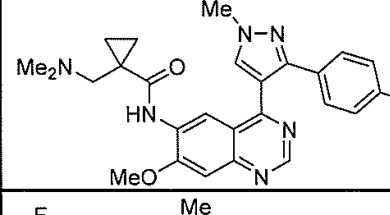
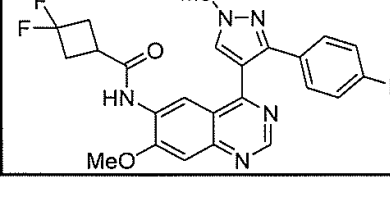
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	

10

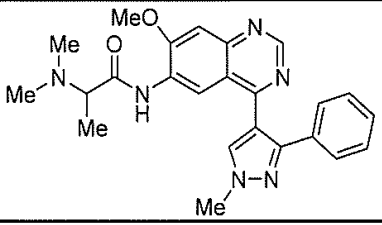
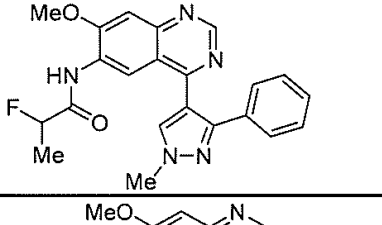
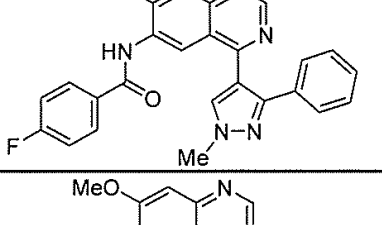
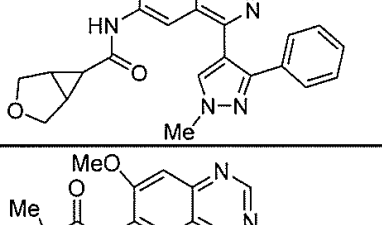
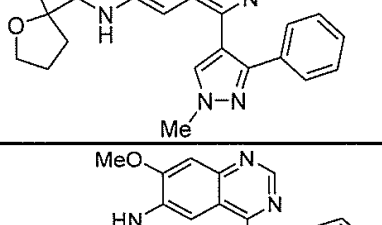
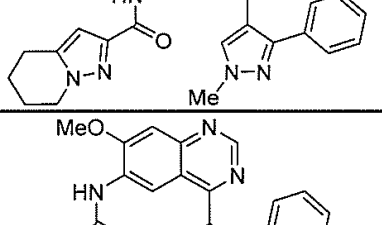
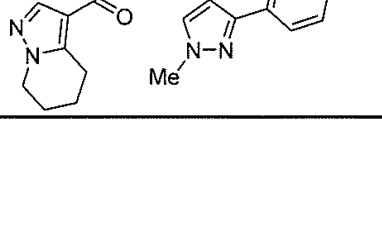
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

234	
235	
236	 または
237	 または
238	 または
239	 または
240	 または

10

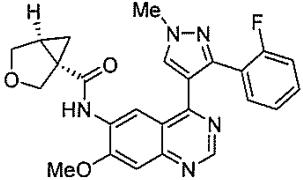
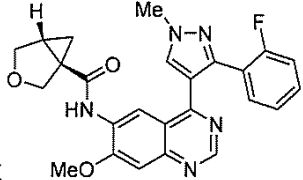
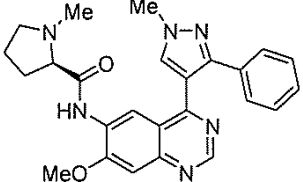
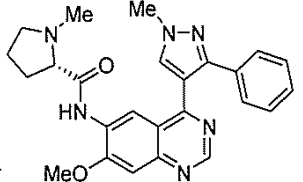
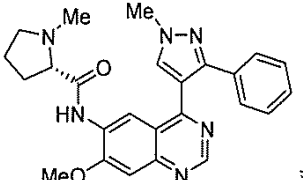
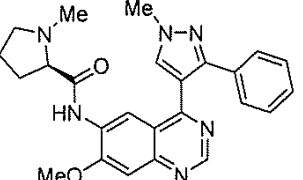
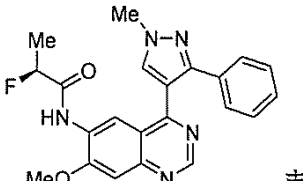
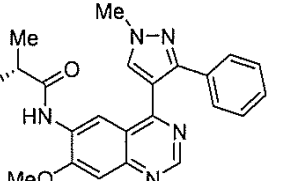
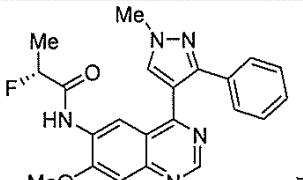
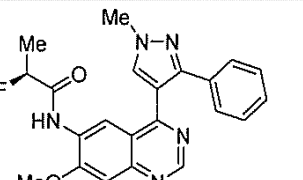
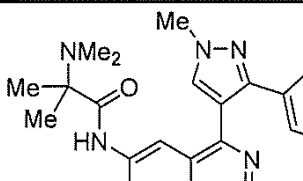
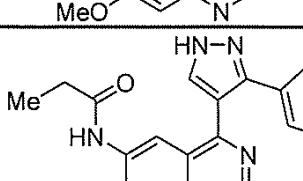
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

241	  または
242	  または
243	  または
244	  または
245	  または
246	
247	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

248	
249	
250	
251	
252	 または
253	 または
254	 または

10

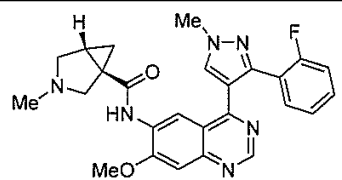
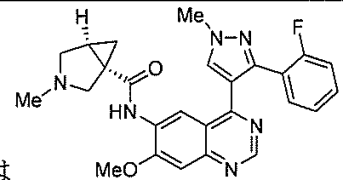
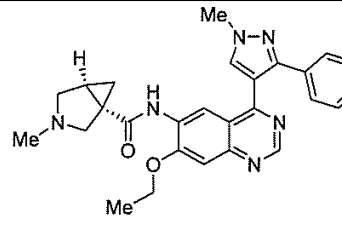
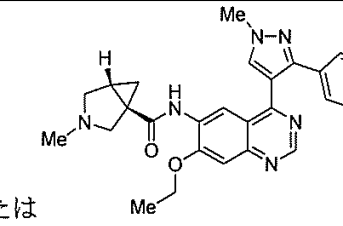
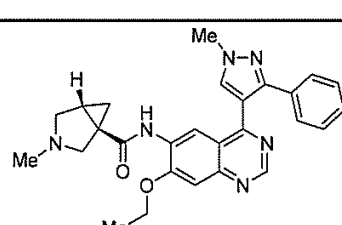
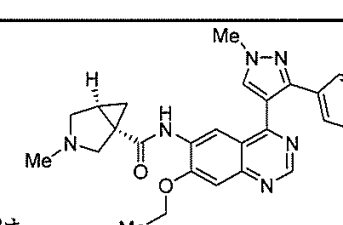
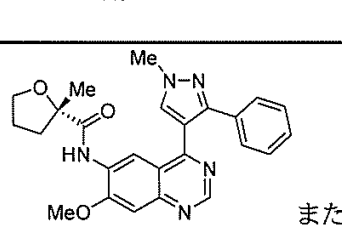
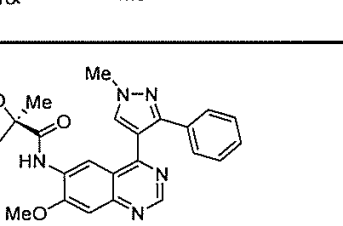
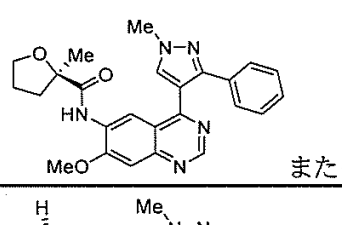
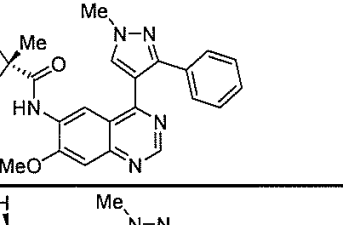
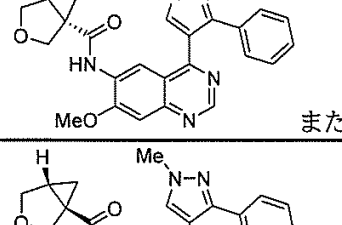
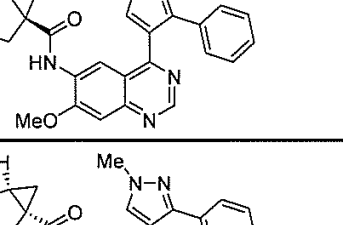
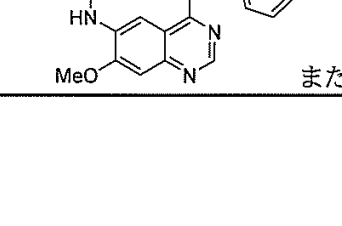
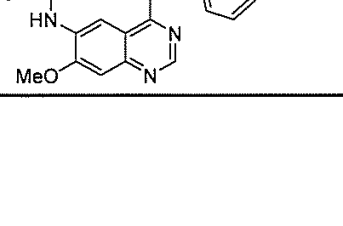
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

255	  または
256	  または
257	  または
258	  または
259	  または
260	  または
261	  または

10

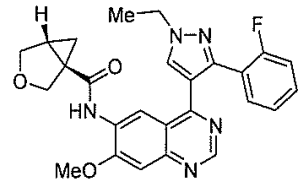
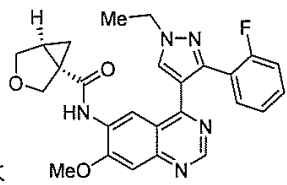
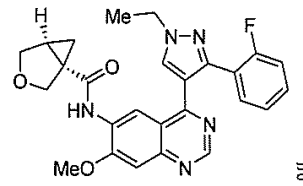
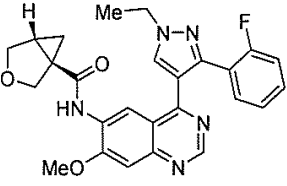
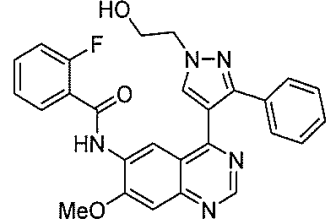
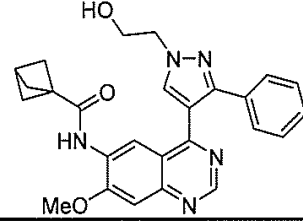
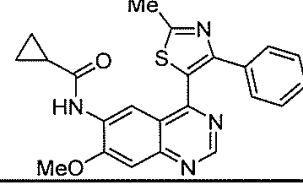
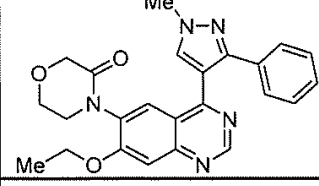
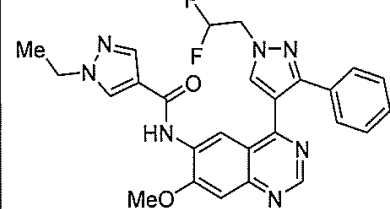
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

262	  または
263	  または
264	
265	
266	
267	
268	

10

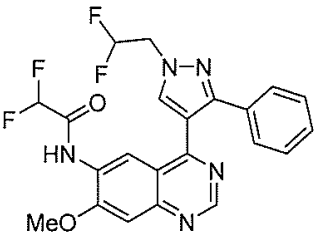
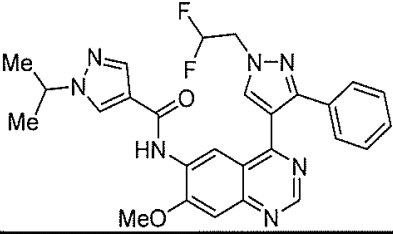
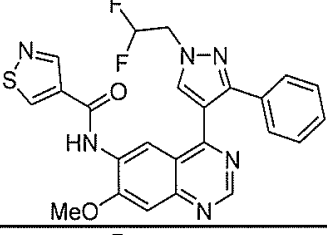
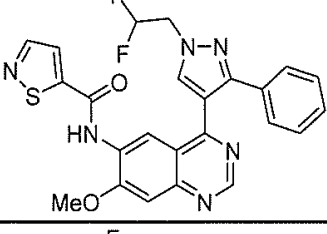
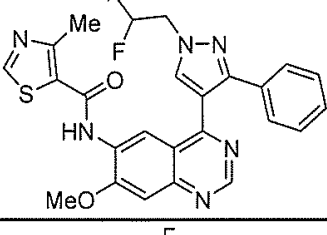
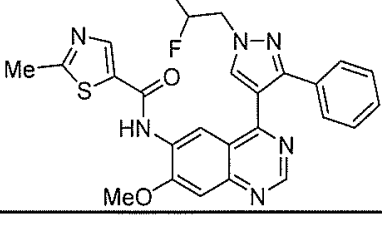
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

269	
270	
271	
272	
273	
274	

10

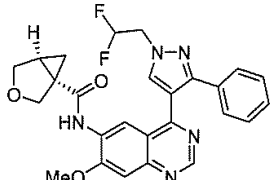
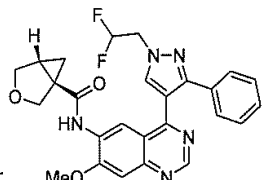
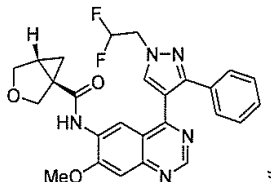
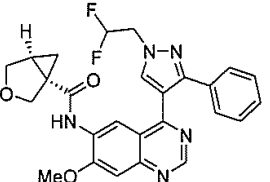
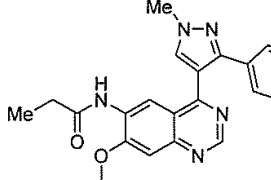
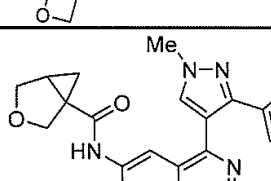
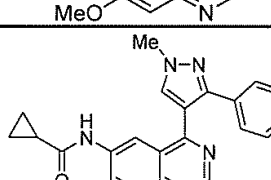
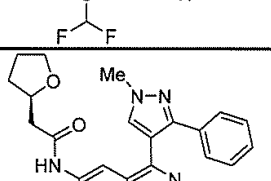
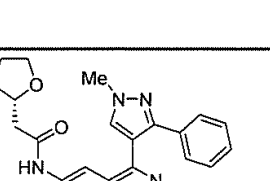
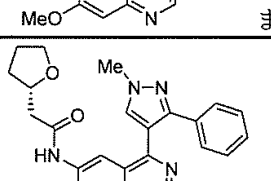
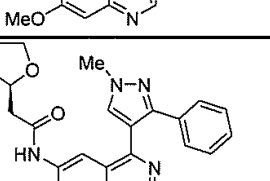
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

275	  または
276	  または
277	
278	
279	
280	  または
281	  または

10

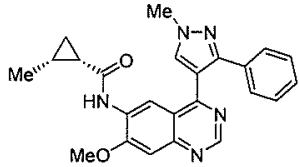
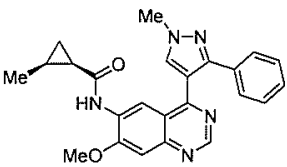
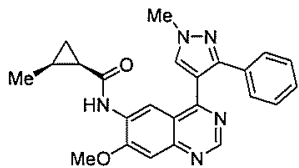
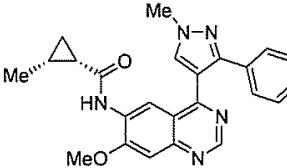
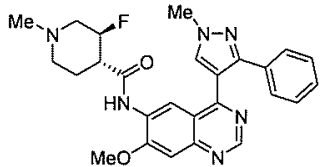
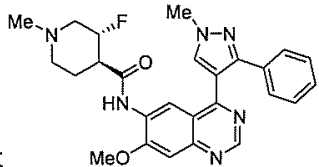
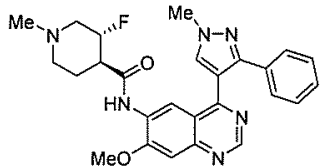
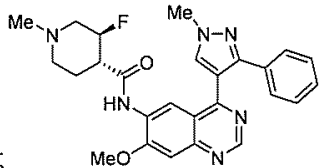
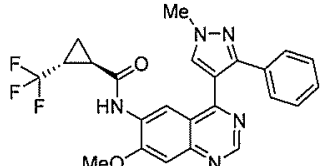
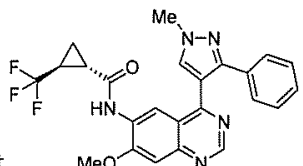
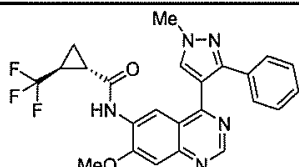
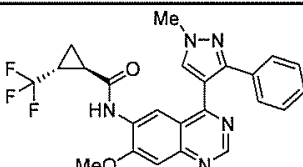
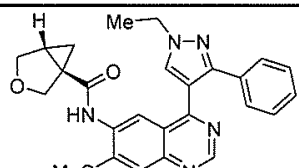
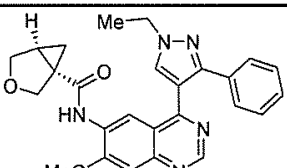
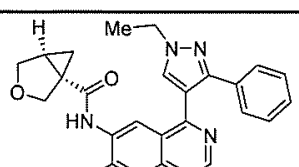
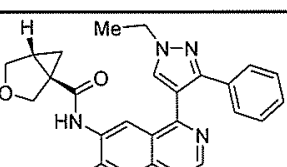
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

282	  または
283	  または
284	  または
285	  または
286	  または
287	  または
288	  または
289	  または

10

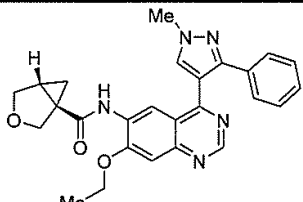
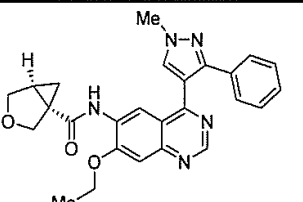
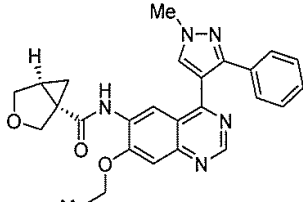
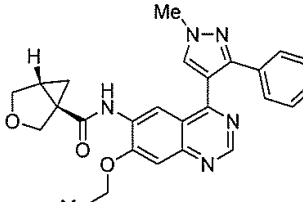
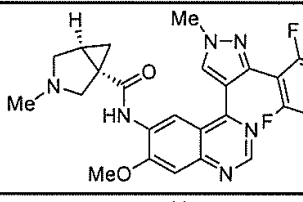
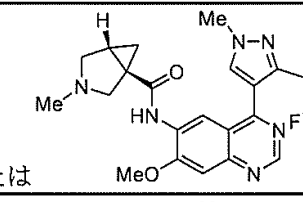
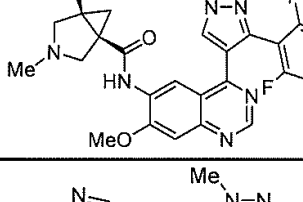
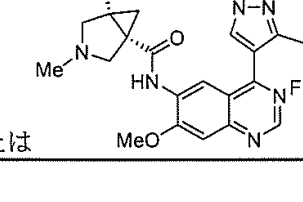
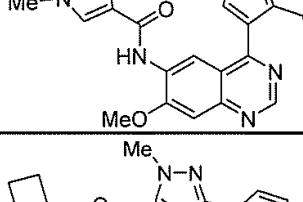
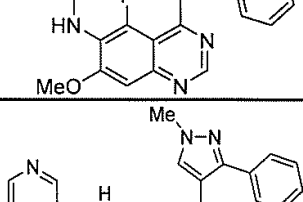
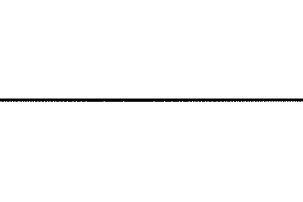
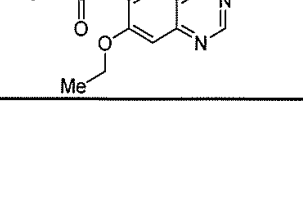
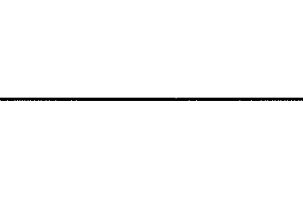
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

290	  または
291	  または
292	  または
293	  または
294	  または
295	  または
296	  または

10

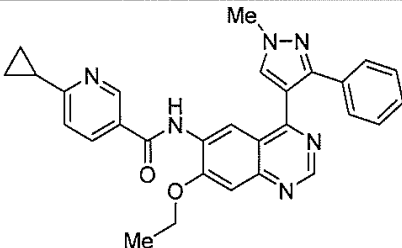
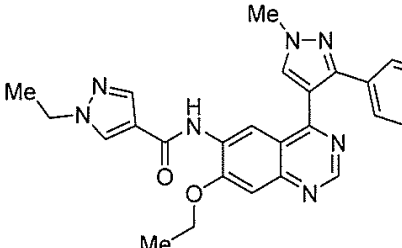
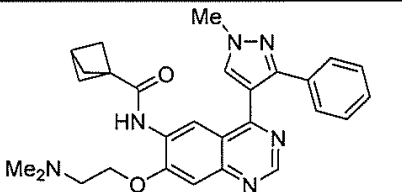
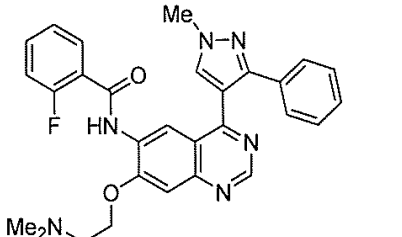
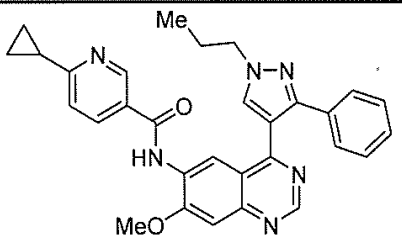
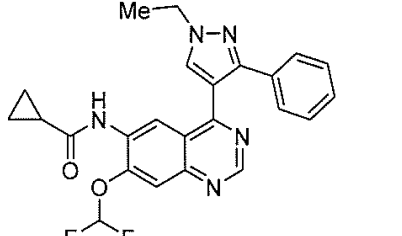
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

297	
298	
299	
300	
301	
302	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	

10

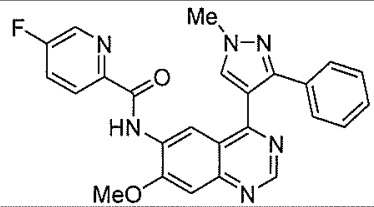
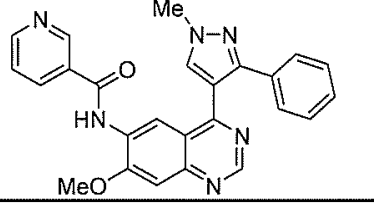
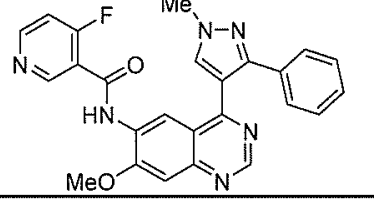
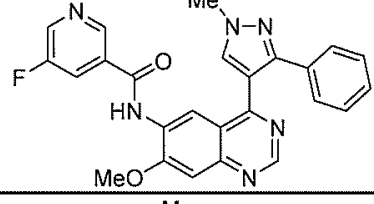
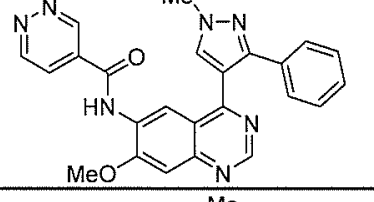
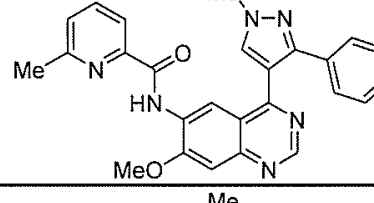
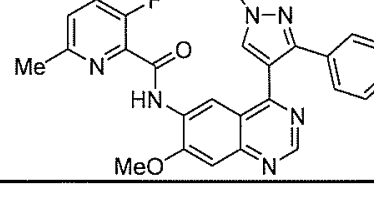
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	

10

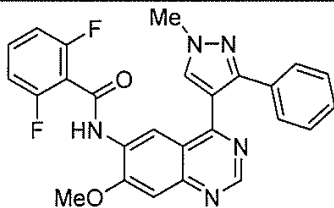
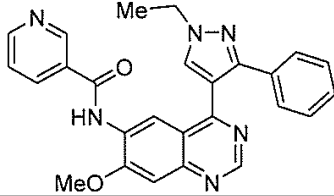
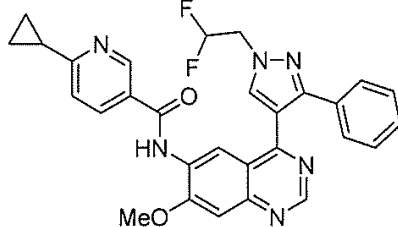
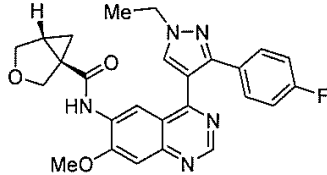
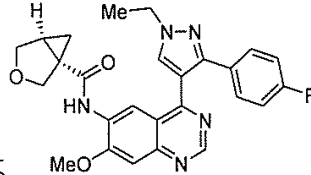
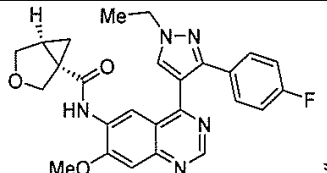
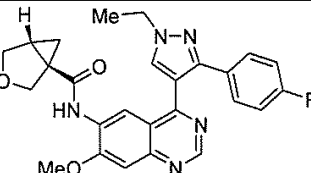
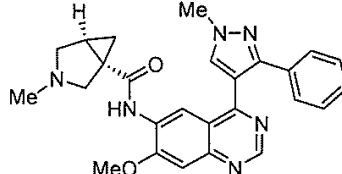
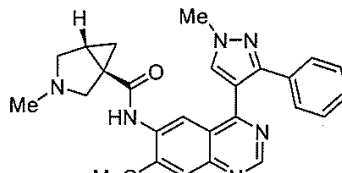
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

331	
332	
333	
334	 または 
335	 または 
336	 または 

10

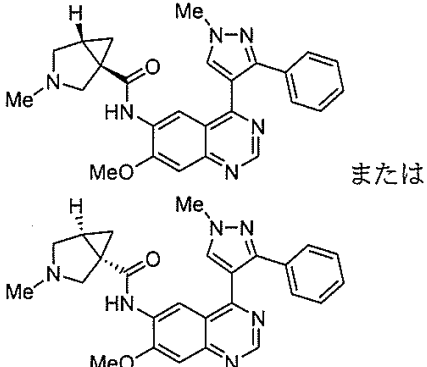
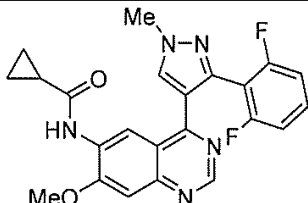
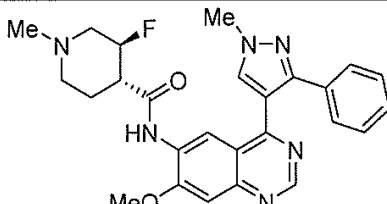
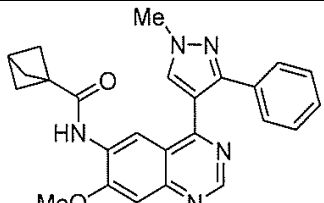
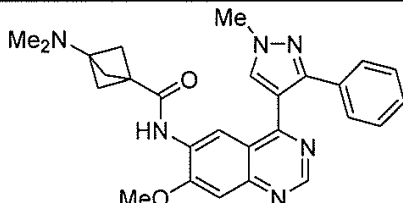
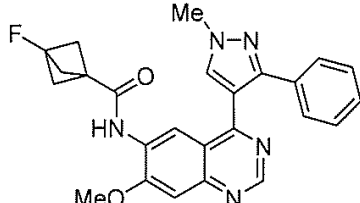
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

337	
338	
339	
340	
341	
342	

10

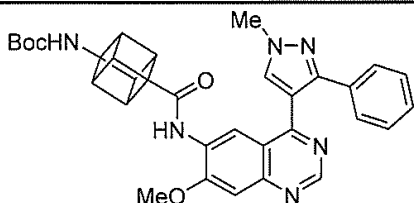
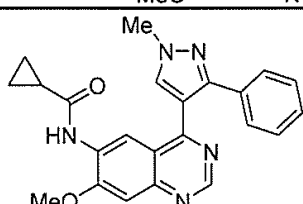
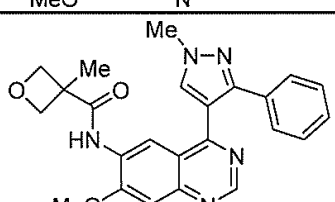
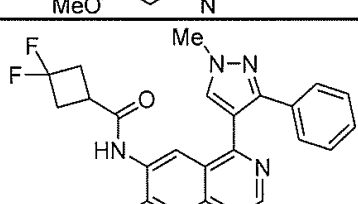
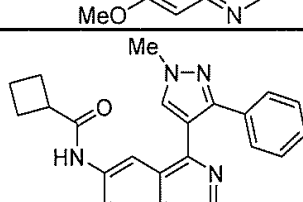
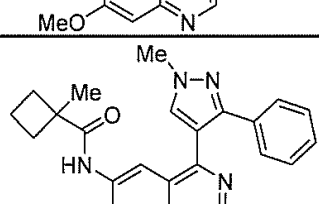
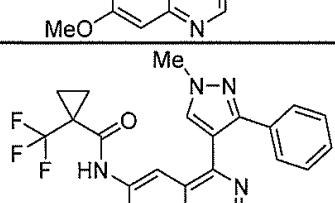
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	

10

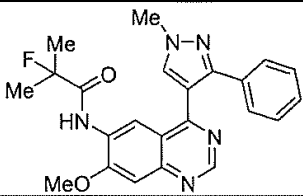
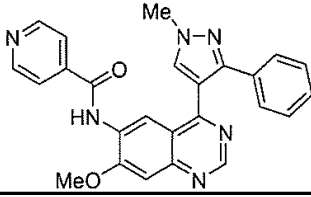
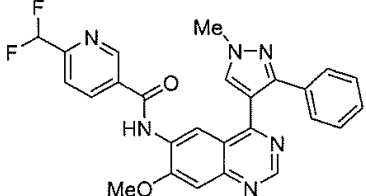
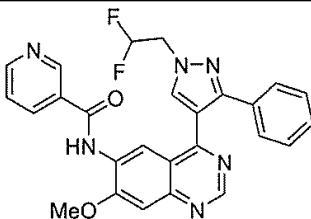
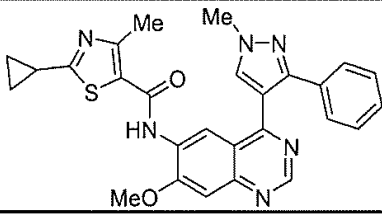
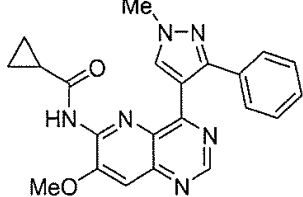
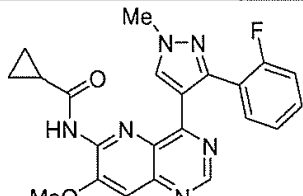
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

10

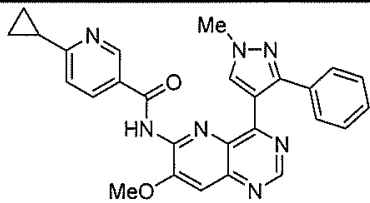
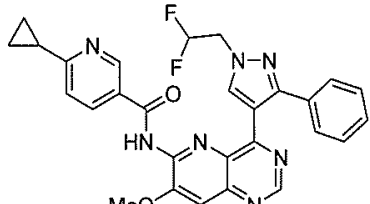
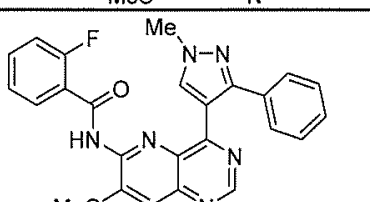
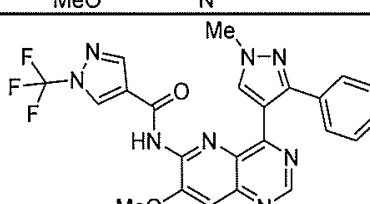
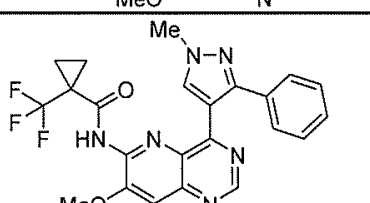
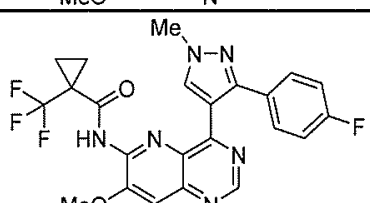
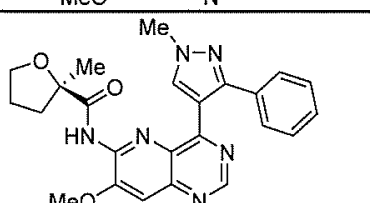
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	

10

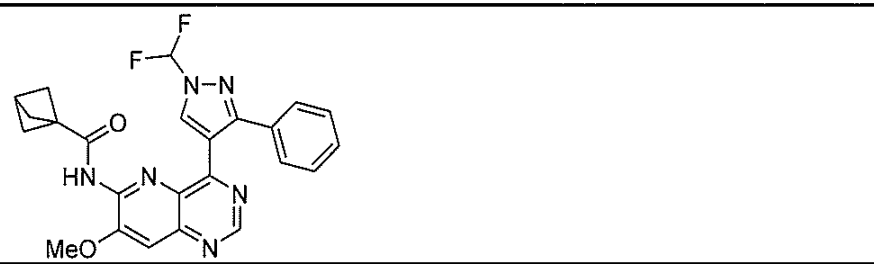
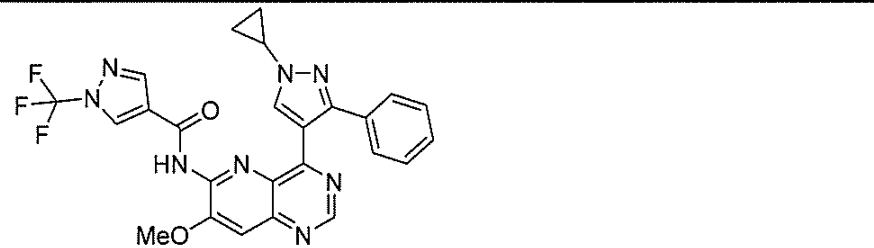
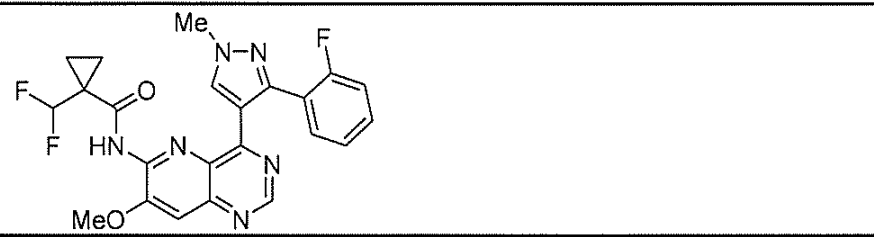
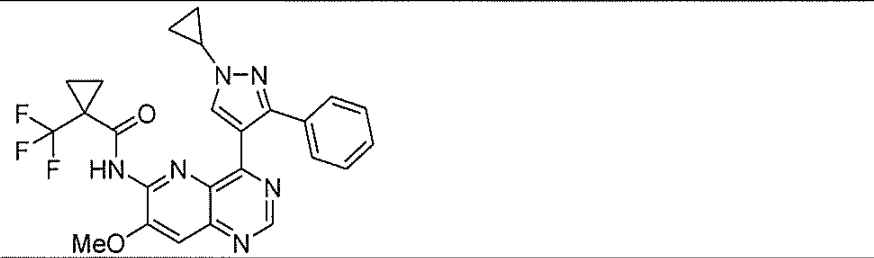
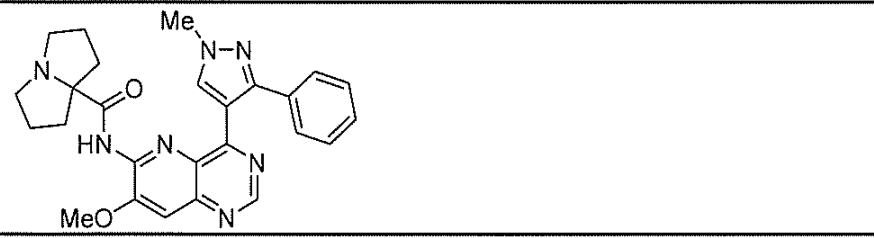
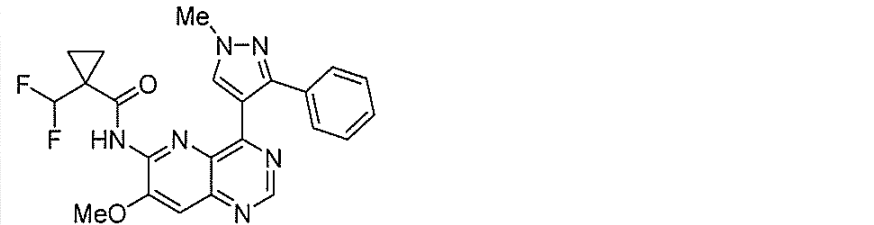
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

364	
365	
366	
367	
368	
369	

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

370	
371	
372	
373	 または
374	 または
375	 または

10

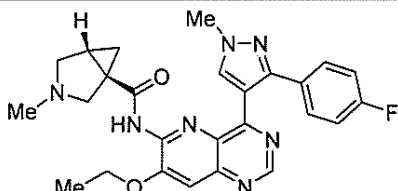
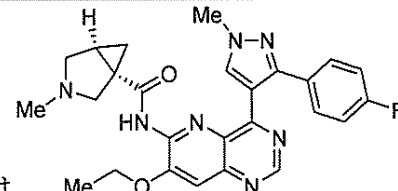
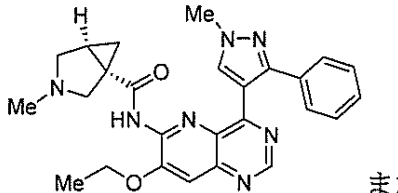
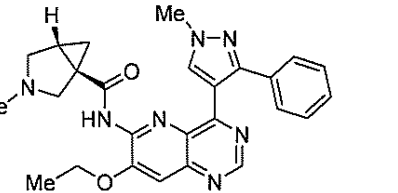
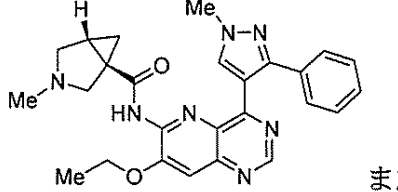
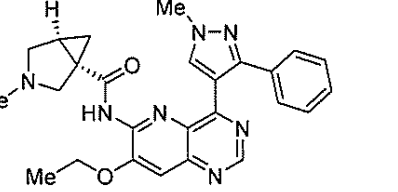
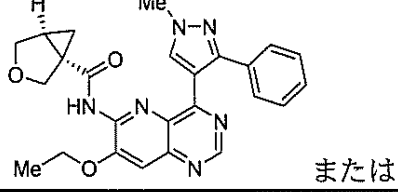
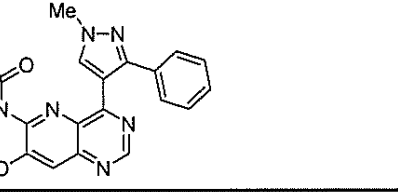
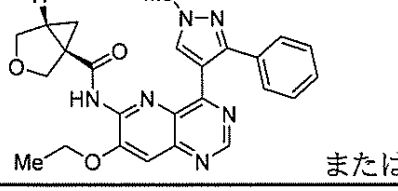
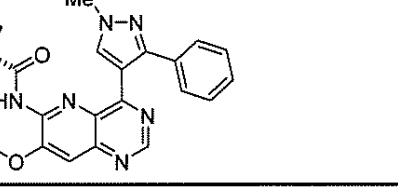
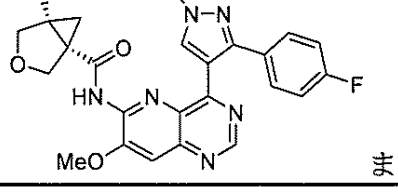
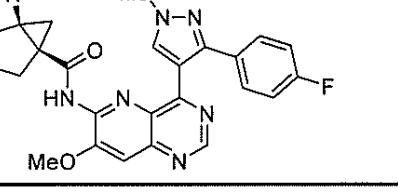
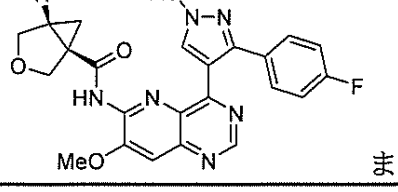
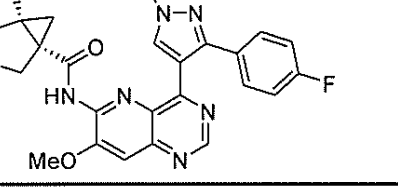
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

376	  または
377	  または
378	  または
379	  または
380	  または
381	  または
382	  または

10

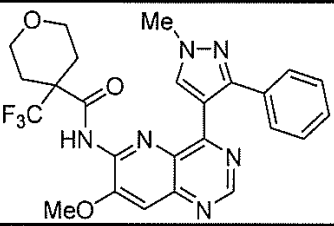
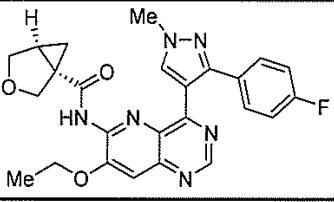
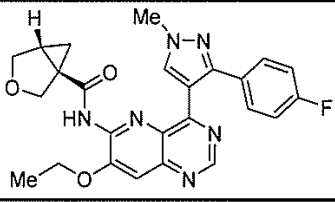
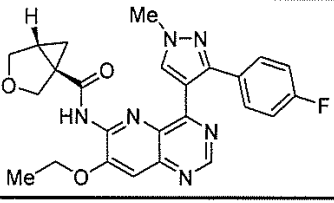
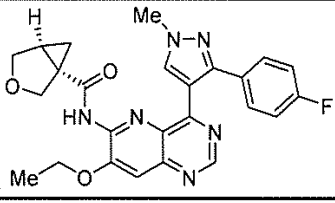
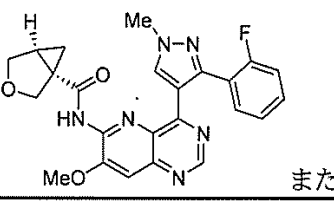
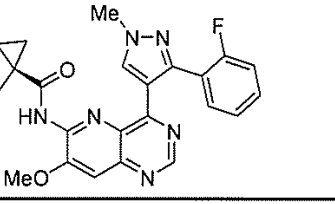
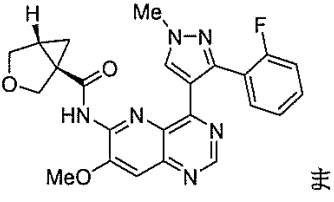
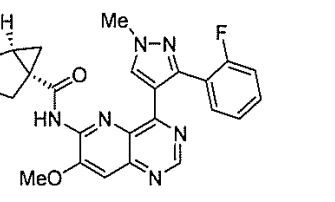
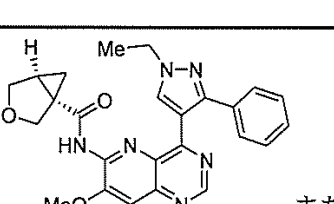
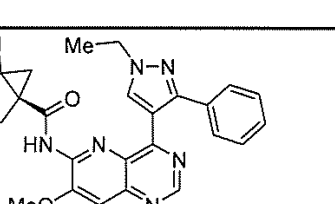
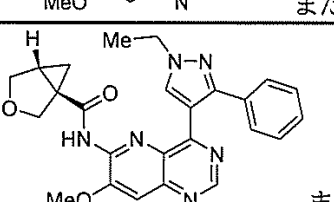
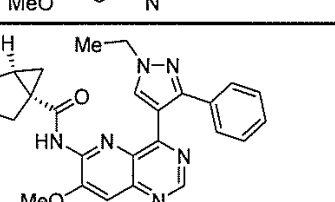
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

383	
384	 または 
385	 または 
386	 または 
387	 または 
388	 または 
389	 または 

10

20

30

40

50

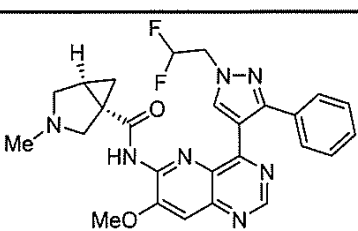
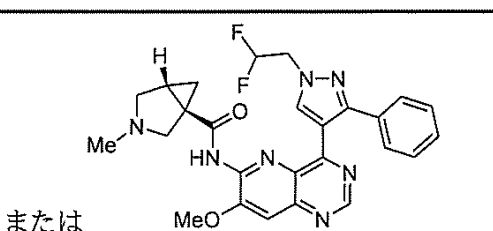
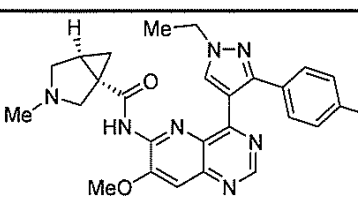
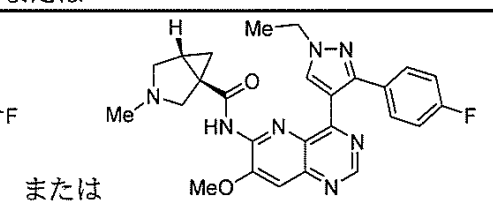
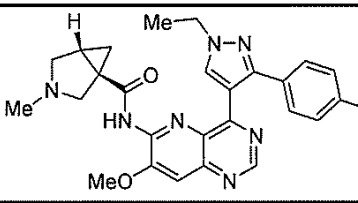
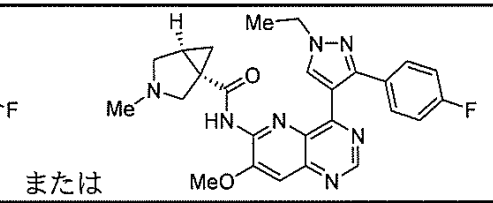
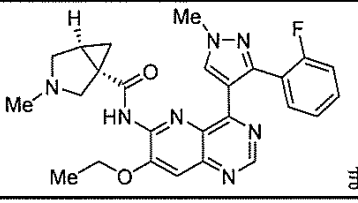
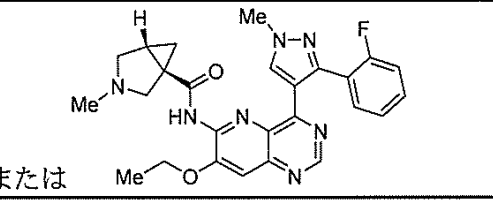
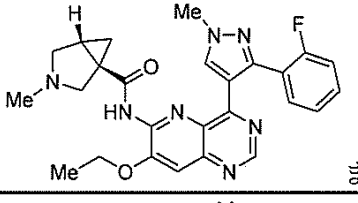
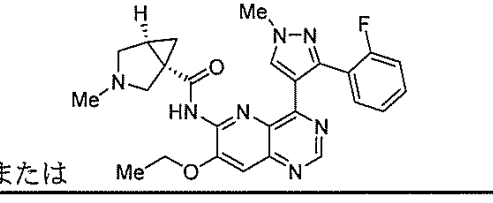
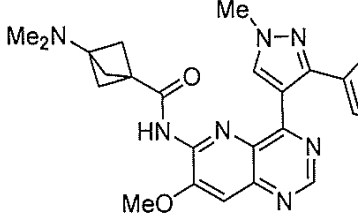
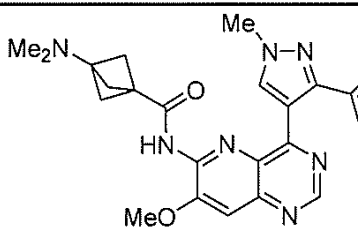
10

20

30

40

【表 1 - 6 0】

397	 または 
398	 または 
399	 または 
400	 または 
401	 または 
402	
403	

10

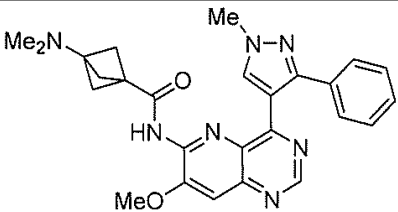
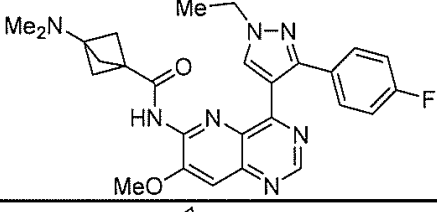
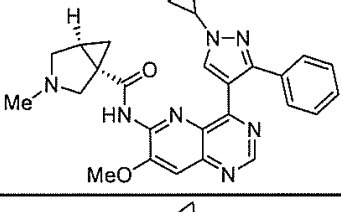
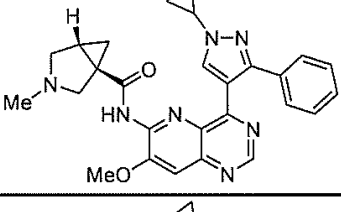
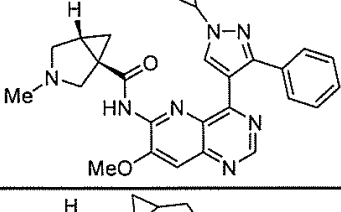
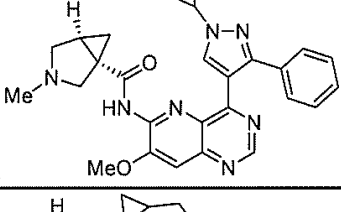
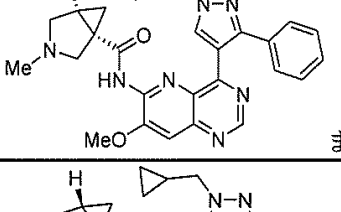
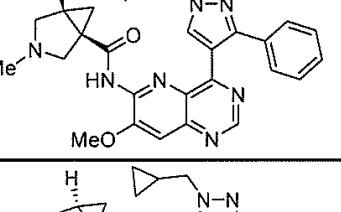
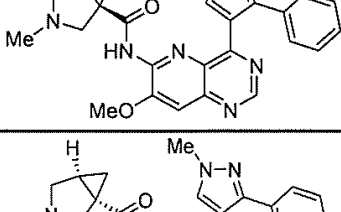
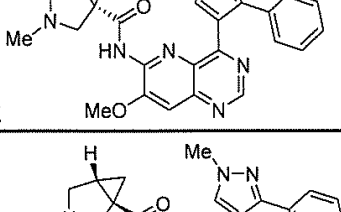
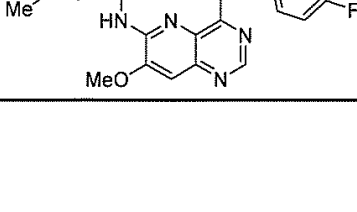
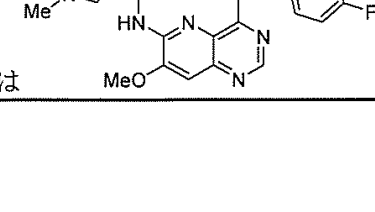
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

404	
405	
406	 または 
407	 または 
408	 または 
409	 または 
410	 または 

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

411	 または	
412	 または	10
413	 または	
414		20
415		30
416	 または	
417	 または	40

【表 1 - 6 3】

418	
419	
420	
421	
422	
423	 または
424	 または

10

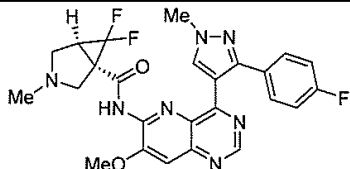
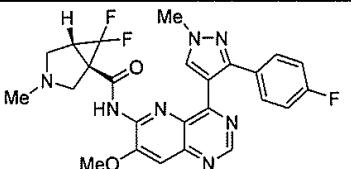
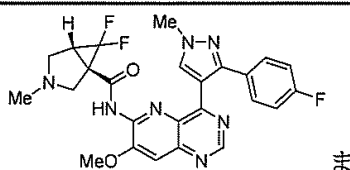
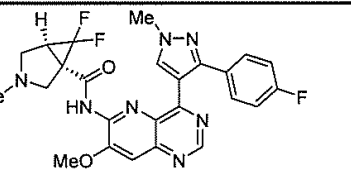
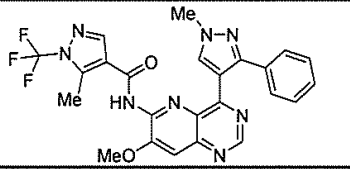
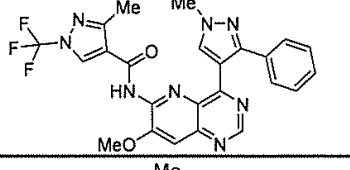
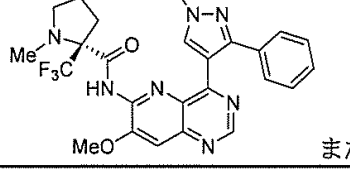
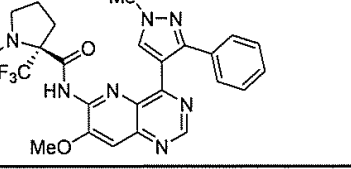
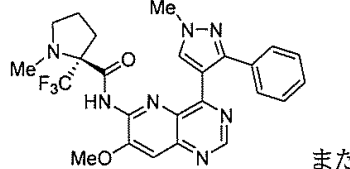
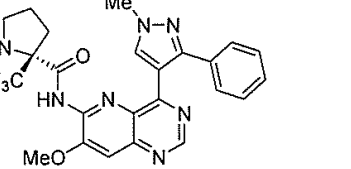
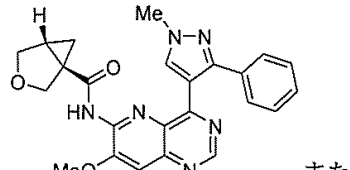
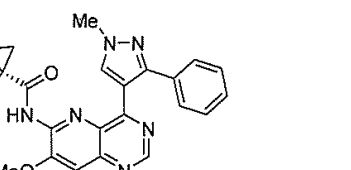
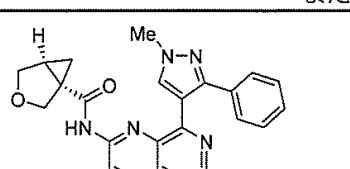
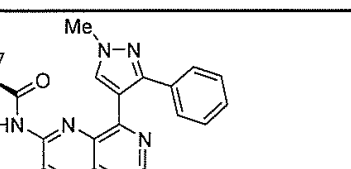
20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

425		
426		
427		
428		
429		
430		
431		
432		

10

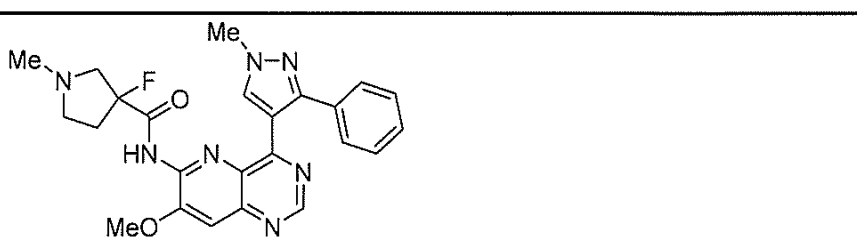
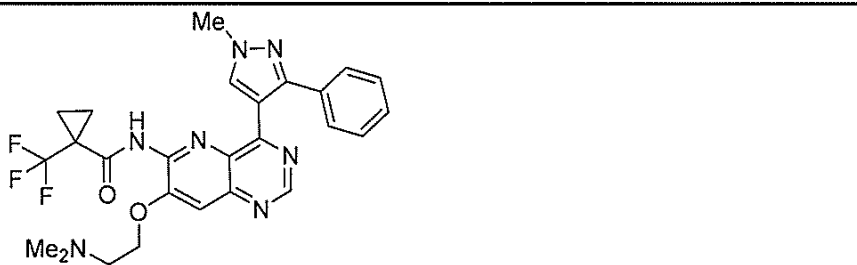
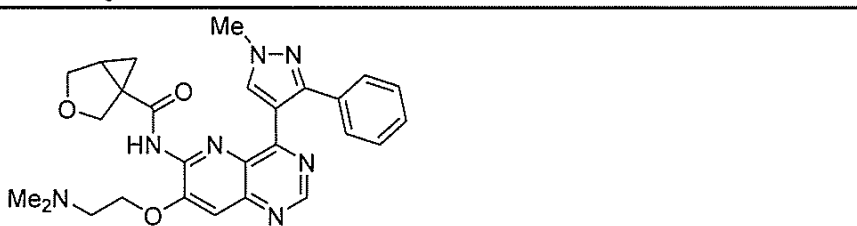
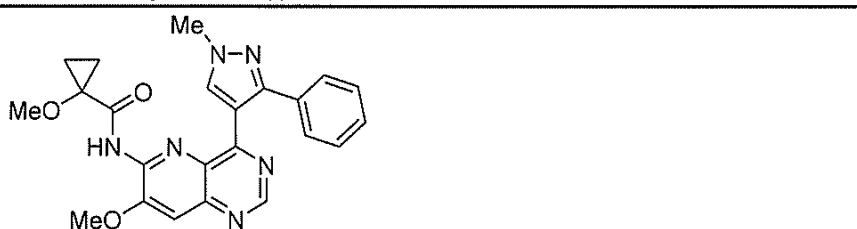
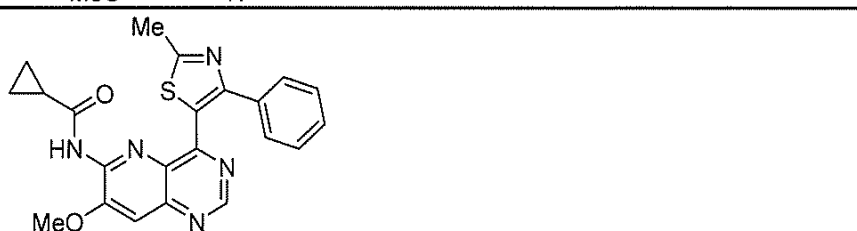
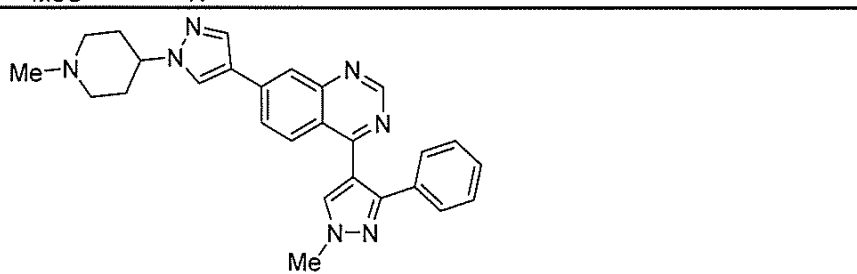
20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

433	
434	
435	
436	
437	
438	

10

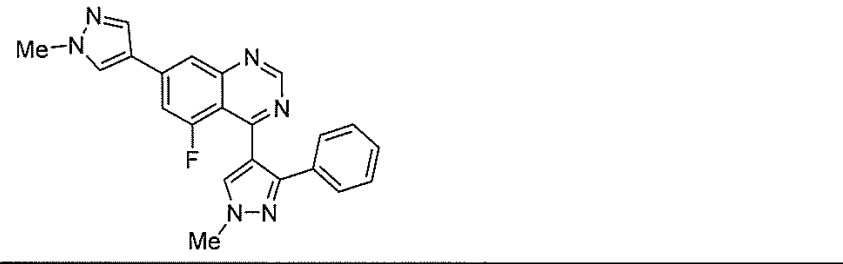
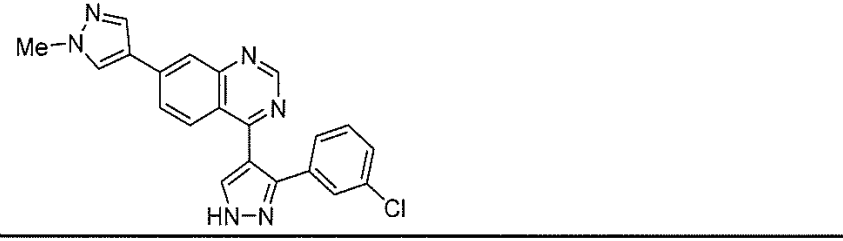
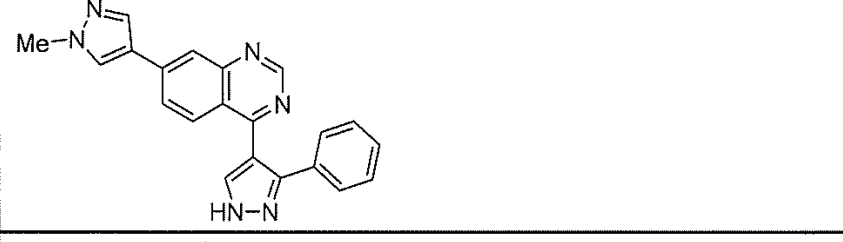
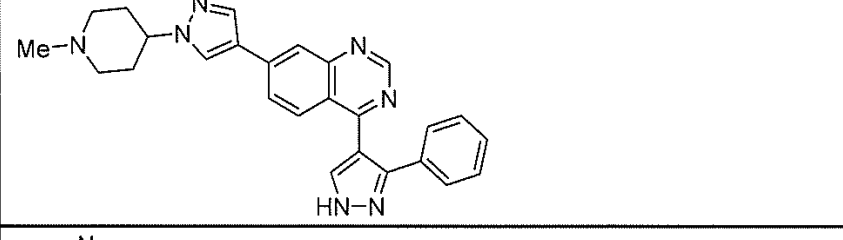
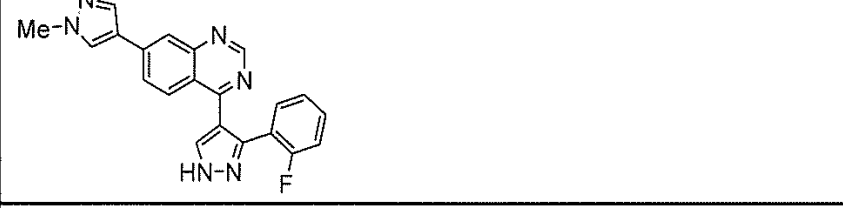
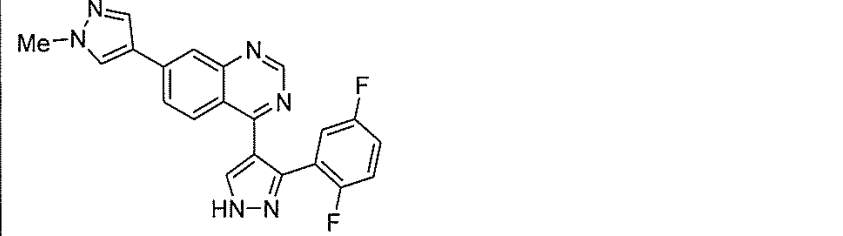
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

439	
440	
441	
442	
443	
444	

10

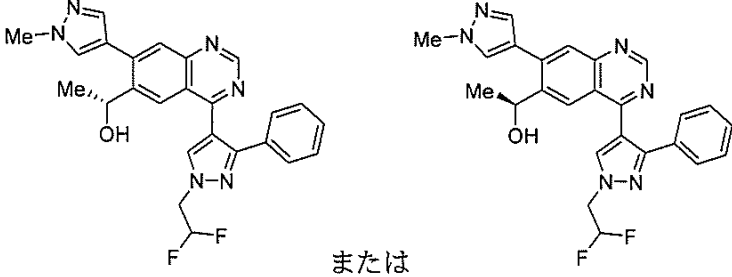
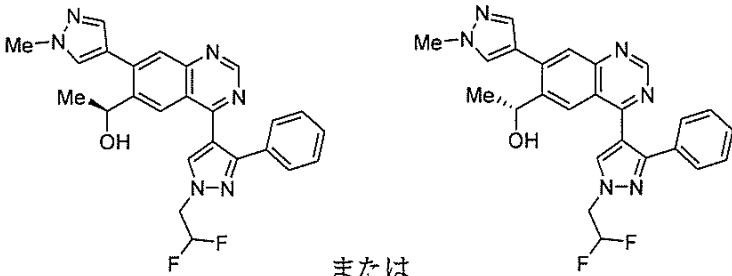
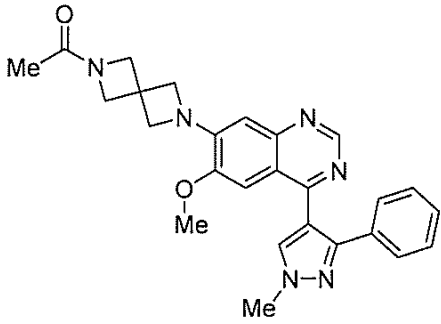
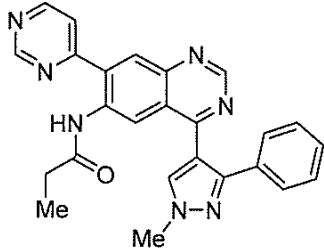
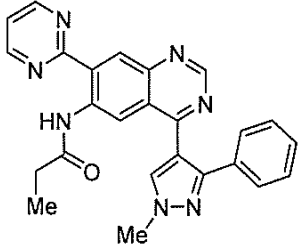
20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

445	
446	
447	
448	
449	

10

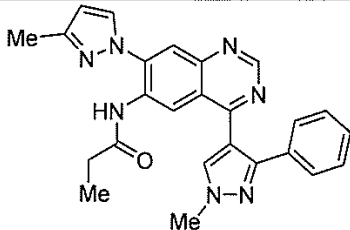
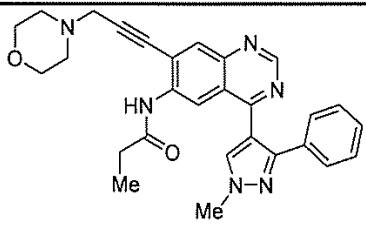
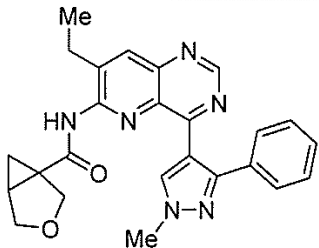
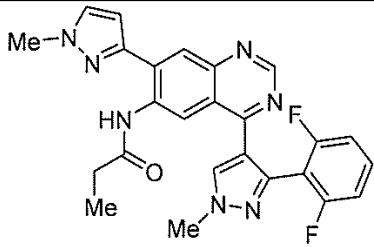
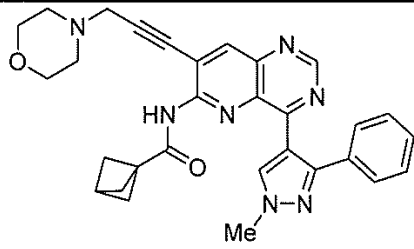
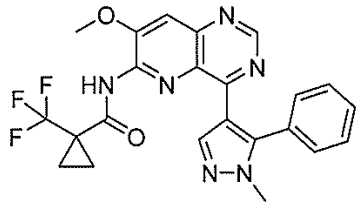
20

30

40

50

【表 1 - 6 8】

450	
451	
452	
453	
454	
458	

10

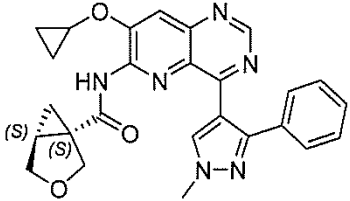
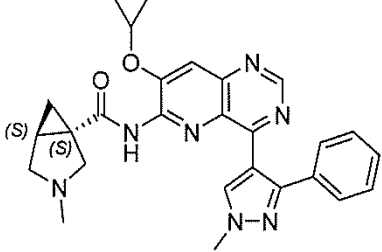
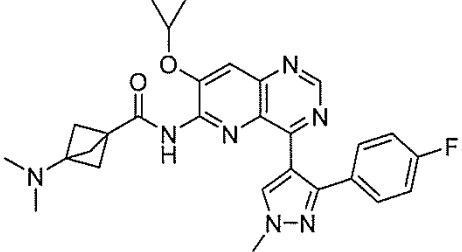
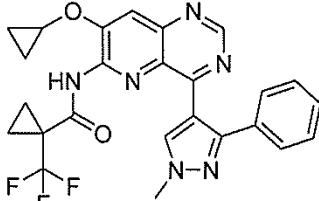
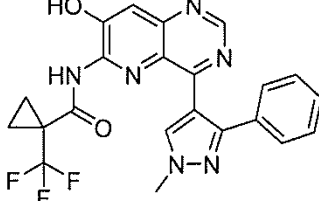
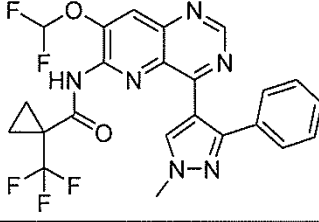
20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

459	
460	
461	
463	
464	
465	

10

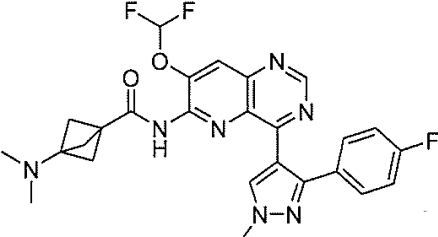
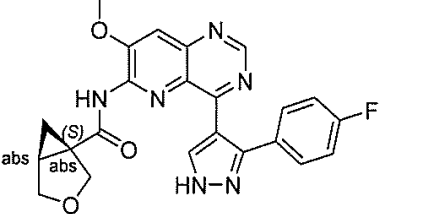
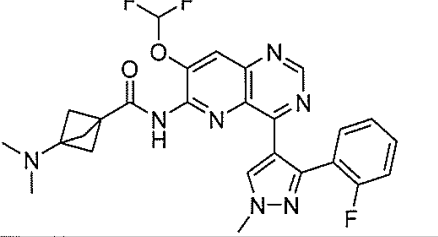
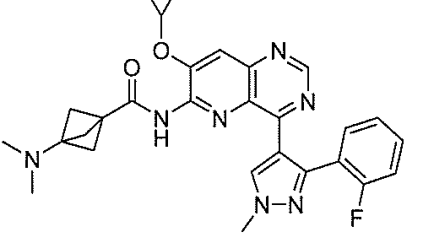
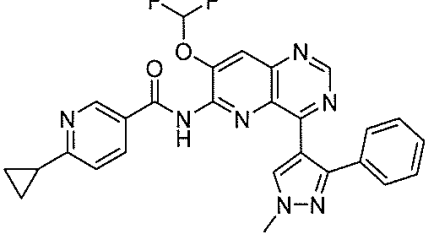
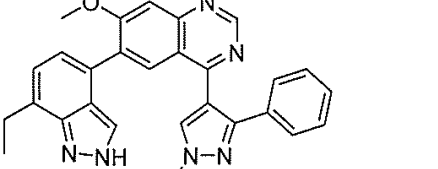
20

30

40

50

【表 1 - 7 0】

466	
467	
468	
469	
470	
472	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

474	
475	
476	
477	
478	
479	

10

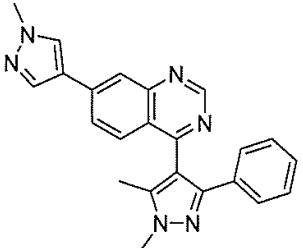
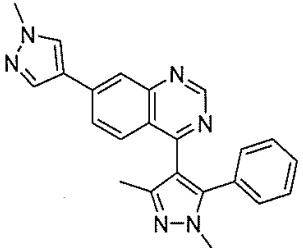
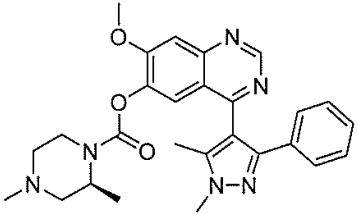
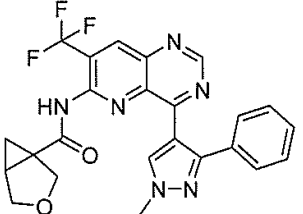
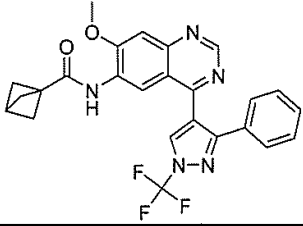
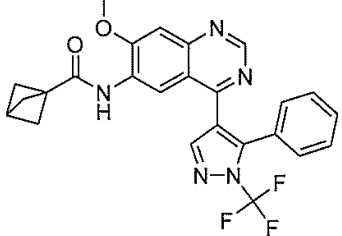
20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

480	
481	
482	
483	
484	
485	

10

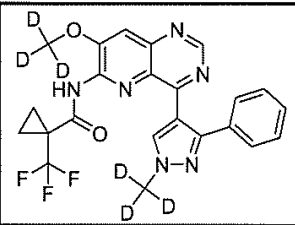
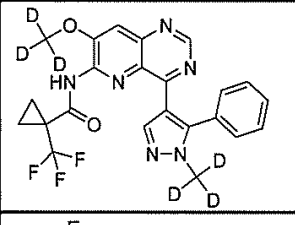
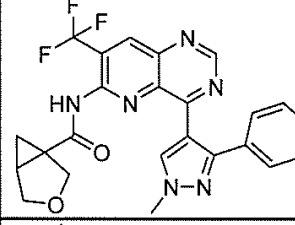
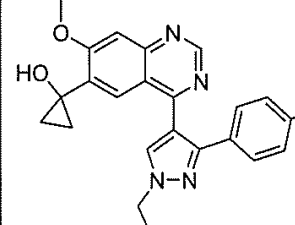
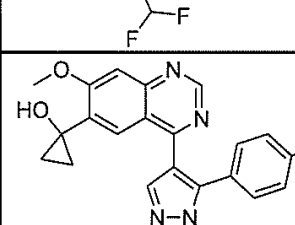
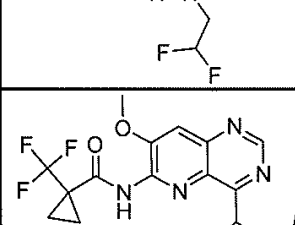
20

30

40

50

【表 1 - 7 3】

486	
487	
488	
489	
490	
492	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 4】

493	
494	
495	
496	
497	
498	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

499	
500	
調製物 190	

10

20

【0063】

1つの実施形態では、表3の実施例455～457及び458Aの化合物、ならびにその薬学的に許容される塩は、本開示から除外される。

【0064】

いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の水素が重水素で置き換えられている、構造式(A)、(B)、(C)、(I)、(II-1)、(II-1a)、(II-2)、(II-3)、(II-3a)、(II-3b)、(II-3c)、(II-4)、(II-4a)、(II-5)、(II-5a)、(II-6)、(II-7)、(II-7a)、(II-7b)、(II-8)、(II-8a)、(II-9)、(II-9a)、(II-9b)、(II-10)、(II-11)、(II-11a)、(II-11b)、(II-12)、(II-12a)、(III)、(III-1)、もしくは(III-2)に従う化合物、または実施例(中間体を含む)及び表1で開示される化合物のいずれか1つ、あるいはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0065】

「薬学的に許容される塩」という用語は、適正な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、及びアレルギー反応を伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的なベネフィット／リスク比と釣り合う薬学的塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、S. M. B e r g eらは、薬学的に許容される塩をJ. P h a r m. S c i. , 1977, 66, 1-19に記載している。

40

【0066】

本教示には、本明細書で開示される化合物の薬学的に許容される塩が含まれる。塩基性の基を有する化合物は、薬学的に許容される酸(複数可)と薬学的に許容される塩を形成することができる。本明細書に記載される化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩には、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、及び硫酸など)の塩及び有機酸(酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、及びコハク酸など)の塩が含まれる。カルボン酸などの酸性の基を有する本教示の化合物は、薬学的に許容される塩基(複数可)と薬学的に許容される塩を形成することができる。

50

好適な薬学的に許容される塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩及びカリウム塩など）、及びアルカリ土類金属塩（マグネシウム塩及びカルシウム塩など）が含まれる。

【0067】

1つ以上のキラル中心を有する化合物は、様々な立体異性体の形態で存在することができ、すなわち、各キラル中心は、RもしくはS配置を有することができ、または両方の混合物であり得る。立体異性体は、空間的配置のみが異なる化合物である。立体異性体には、化合物の全てのジアステレオマー及びエナンチオマー形態が含まれる。エナンチオマーは、互いの鏡像である立体異性体である。ジアステレオマーは、同一ではない2つ以上のキラル中心を有する立体異性体であり、互いの鏡像ではない。

10

【0068】

1つ以上のキラル中心を有する化合物のキラル中心における立体化学配置が、その化学名（例えば、配置が化学名において「R」または「S」によって示されている場合）または構造によって表現されている（例えば、配置が「ウェッジ」結合によって示されている）場合、この命名または表現された立体異性体の立体異性体純度は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、または99.9重量%である。この場合の立体異性体純度は、名称または構造に包含される立体異性体の混合物の総重量を、全ての立体異性体の混合物の総重量で割ることによって決定される。

【0069】

キラル中心を有する開示された化合物が、そのキラル中心における配置を示さない構造によって表現される場合、その構造は、そのキラル中心においてS配置を有する化合物、そのキラル中心においてR配置を有する化合物、またはそのキラル中心においてR及びS配置が混在する化合物を包含することを意味する。キラル中心を有する開示された化合物が、そのキラル中心における配置を「S」または「R」で示さずに、その化学名で表現される場合、その名称は、そのキラル中心においてS配置を有する化合物、そのキラル中心においてR配置を有する化合物、またはそのキラル中心においてR及びS配置が混在する化合物を包含することを意味する。

20

【0070】

2つの立体異性体が化学名または構造で表現され、名称または構造が「または」で接続されている場合、2つの立体異性体のうち的一方または他方が意図されるが、両方が意図されるわけではない。

30

【0071】

ラセミ混合物とは、50%の1つのエナンチオマーと50%のその対応するエナンチオマーとの混合物を意味する。本教示は、本明細書で開示される化合物の全てのエナンチオマー的に純粋な、エナンチオマー的に濃縮された、ジアステレオマー的に純粋な、ジアステレオマー的に濃縮された、及びラセミ体の混合物、ならびにジアステレオマー混合物を包含する。

【0072】

エナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩複合体として結晶化すること、または化合物をキラル溶媒中で結晶化することなどの周知の方法によって、それらの構成要素であるエナンチオマーまたは立体異性体に分離し得る。エナンチオマー及びジアステレオマーは、ジアステレオマー的またはエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から、周知の不斉合成法によって得ることもできる。

40

【0073】

実験の部における「第1の溶出化合物」または「ピーク1」とは、クロマトグラフィー分離／精製から得られる意図された反応生成化合物で、同じ先行反応からの第2の意図された反応生成化合物よりも早く溶出するものを指す。第2の意図された生成化合物は、「第2の溶出化合物」または「ピーク2」と称される。

【0074】

50

本開示の化合物において、「D」または「重水素」として具体的に指定された位置は、50、80、90、95、98、または99%の重水素濃縮度を有するものと理解される。「重水素濃縮度」はモルパーセントであり、示された位置に重水素を持つ化合物の数を全ての化合物の総数で割ることによって決定される。ある位置が「H」または「水素」と指定されている場合、その位置には水素が天然存在度で存在する。ある位置に水素または重水素が存在するかどうか記されていない場合、その位置には水素が天然存在度で存在する。1つの具体的な代替実施形態は、「D」または「重水素」として具体的に指定されていない1つ以上の位置に少なくとも5、10、25、50、80、90、95、98または99%の重水素濃縮度を有する本開示の化合物に関する。

【0075】

本明細書で使用される場合、多くの構成成分（例えば、アルキル、アルコキシ、シクロアルキルまたはヘテロシクリル）が、「置換されている」または「適宜置換されている」といわれる。ある構成成分が、これらの用語のうちの1つによって修飾されている場合、これは、別段の注記がない限り、1つ以上の置換基を含む、置換に利用できることが当業者に知られている構成成分のうちの任意の部分が置換可能であることを意味する。複数の置換基が存在する場合、各置換基は独立に選択され得る。このような置換手段は、当技術分野で周知であり、及び／または本開示によって教示される。適宜の置換基は、その構成成分に結合するのに好適であればいかなる置換基でもよい。

【0076】

本開示の化合物は、選択的EGFR阻害剤である。本明細書で使用される場合、「選択的EGFR阻害剤」という用語は、野生型EGFR及びキノームよりも特定の変異体EGFRキナーゼを選択的に阻害する化合物を意味する。言い換えれば、選択的EGFR阻害剤は、野生型EGFR及びキノームに対して活性を有しないか、または低い活性を有する。特定の変異体EGFRキナーゼに対する選択的EGFR阻害剤の阻害活性は、野生型EGFR及び他の多くのキナーゼに対する阻害活性と比較した場合、IC₅₀値の点でより強力である（すなわち、IC₅₀値はナノモル未満である）。効力は公知の生化学アッセイを使用して測定できる。

【0077】

本開示の化合物の中には、良好な脳透過性という利点を有するものがある。BBBを通過して脳を透過する特定の化合物の能力は、様々な公知の方法またはそのような方法の組み合わせを使用して評価できる。化合物のインビボ脳透過性を予測するために頻繁に使用されているインビトロ法の1つは、P-gp流出比である。P-糖タンパク質（P-gp）は血液脳関門（BBB）で発現し、その基質の中枢神経系（CNS）への透過を制限する。インビトロで良好なP-gp基質であることが判明している（すなわち、高い流出比を有する）化合物は、不十分なインビボ脳透過性を有すると予測される。P-gp流出比を測定するためには、P-gpを過剰発現するMadin-Darbyイヌ腎臓細胞（MDCK-MDR1細胞）において、化合物の見かけの頂端膜側から基底膜側への透過性（Papp [A-B]）及び見かけの基底膜側から頂端膜側への透過性（Papp [B-A]）を定量する。P-gp流出比は、Papp [B-A] / Papp [A-B]の比率の尺度である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、2未満、3未満、4未満、5未満のP-gp流出比を有する。

【0078】

本開示の化合物の中には、良好な代謝安定性という利点を有するものがある。良好な代謝安定性の指標の1つは、高いミクロソーム安定性である。低分子薬物の主な排出経路は肝代謝である。肝代謝による化合物のクリアランスは、ヒト肝ミクロソーム（HLM）またはヒト肝細胞を使用してインビトロで評価できる。適切な補因子を加えたHLMまたはヒト肝細胞と共に化合物をインキュベートし、化合物の枯渇を測定することで、インビトロの固有クリアランス（CL_{int}）が決定される。CL_{int}を全身クリアランス（CL）にスケールリングし、CLを標準的なヒト肝血流量で割ることによって肝抽出率（ER）が決定される。低い肝抽出率を有する化合物は、良好な代謝安定性を有すると考えられ

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、0.3未満、0.4未満、0.5未満、0.6未満のER計算値を有する。

【0079】

医薬組成物

本開示の医薬組成物（本明細書では「開示された医薬組成物」ともいう）は、1つ以上の薬学的に許容される担体（複数可）または希釈剤（複数可）と、本開示の化合物（例えば、式（A）もしくは（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【0080】

「薬学的に許容される担体」及び「薬学的に許容される希釈剤」は、活性剤の製剤ならびに／またはその対象に対する投与及び／もしくは対象による吸収を助ける物質であって、対象への著しい有害な毒性効果を引き起こすことなく本開示の医薬組成物に含めることができる物質を指す。薬学的に許容される担体及び／または希釈剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸加リンガー液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味料、香料、塩溶液（リンガー溶液など）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物（ラクトース、アミロース、またはデンプンなど）、ヒドロキシメチルセルロース、脂肪酸エステル、ポリビニルピロリジン、及び色素などが挙げられる。かかる調製物は、滅菌することができ、所望により、本明細書で提供される化合物と有害に反応することもその活性に干渉することもない、滑沢剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、バッファー、着色剤、及び／または芳香剤などの補助剤と混合することができる。当業者は、他の薬学的賦形剤が、開示された化合物またはその薬学的に許容される塩と共に使用するのに好適であることを認識するであろう。

【0081】

本開示の医薬組成物は、適宜、ラクトース、デンプン、セルロース、及びデキストロースなど、そのための1つ以上の薬学的に許容される担体及び／または希釈剤を含む。香味剤、甘味料、ならびにメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、及びブチルパラベンなどの防腐剤のような他の賦形剤も含まれ得る。好適な賦形剤のさらに包括的な一覧は、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005))に見出すことができる。当業者であれば、様々な種類の投与経路に好適な製剤の調製法が分かるであろう。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition)、及び1999年に出版されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。担体、希釈剤、及び／または賦形剤は、医薬組成物のうちの他の成分と適合し、その受け手にとって有害ではないという意味で「許容される」。

【0082】

治療方法

本開示は、特定の変異型の上皮成長因子受容体（EGFR）の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の、本明細書で開示される化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。EGFRの変異型は、例えば、LRC5変異（エクソン19欠失（del19）またはエクソン21（L858R）置換変異、及びC797X（例えば、C797S）変異）を有するEGFRを含む。「EGFRの阻害を必要とする」対象は、少なくとも1つの変異体EGFRを阻害することによって、有益な治療効果、例えば、疾患進行の緩徐化、疾患と関連する1つ以上の症状の緩和、または疾患を考慮した対象の寿命の延伸を達成することができる疾患を有する対象である。

【0083】

いくつかの実施形態では、本開示は、変異体EGFRと関連するか、またはそれによっ

て調節される、疾患／病態／またはがんを治療する方法であって、変異体 E G F R の阻害が、それを必要とする対象におけるがんの治療を含むがこれに限定されない治療上の利益を有するものである、方法を提供する。この方法は、有効量の、本明細書で開示される化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0084】

別の実施形態では、本開示は、がんを有する対象を治療する方法であって、有効量の、本明細書で開示される化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。開示される方法に従って治療されるがんには、肺癌、結腸癌、尿路上皮癌、乳癌、前立腺癌、脳癌、卵巣癌、胃癌、膵臓癌、頭頸部癌、膀胱癌、及び中皮腫が含まれ、列挙された全てのがんの転移（特に脳転移）が含まれる。典型的には、がんは、本明細書に記載の1つ以上の E G F R 変異によって特徴付けられる。具体的な実施形態では、がんは、E G F R チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）療法において、またはその後に行進している。具体的な実施形態では、疾患は、第一選択の第3世代 TKI、例えばオシメルチニブにおいて、またはその後に行進している。具体的な実施形態では、がんは、以前に治療されていない。

10

【0085】

具体的な実施形態では、治療されるがんは肺癌である。より具体的な実施形態では、がんは非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態では、肺癌は、局所進行または転移性 NSCLC、NSCLC 腺癌、扁平上皮組織構造を有する NSCLC、及び非扁平上皮組織構造を有する NSCLC である。別の実施形態では、肺癌は NSCLC 腺癌である。別の具体的な実施形態では、肺癌（または非小細胞肺癌）は脳に転移している。

20

【0086】

別の実施形態では、変異体 E G F R と関連するか、またはそれによって調節される疾患／病態／またはがんは、下表に従う遺伝子型 1～36 から選択される E G F R 遺伝子型によって特徴付けられる（del 18＝エクソン18欠失、具体的には、例えば、del E 7 0 9 __ T 7 1 0 ins D；ならびに del 19＝エクソン19欠失、具体的には、例えば、del E 7 4 6 __ A 7 5 0（最もよく起こる）、del E 7 4 6 __ S 7 5 2 ins V、del 7 4 7 __ A 7 5 0 ins P、del L 7 4 7 __ P 7 5 3 ins S、及び del S 7 5 2 __ I 7 5 9；ex 20 ins－エクソン20挿入、具体的には、例えば、D 7 6 1－E 7 6 2 ins X、A 7 6 3－Y 7 6 4 ins X、Y 7 6 4－V 7 6 5 ins X、V 7 6 5－M 7 6 6 ins X、A 7 6 7－S 7 6 8 ins X、S 7 6 8－D 7 6 9 ins X、V 7 6 9－D 7 7 0 ins X、N 7 7 1－P 7 7 2 ins X、P 7 7 2－H 7 7 3 ins X、H 7 7 3－V 7 7 4 ins X、及び V 7 7 4－C 7 7 5 ins X）：

30

40

50

【表 2】

E G F R 遺伝子型

1	EGFR del19
2	EGFR del19 C797S
3	EGFR del19 C797X (C797G または C797N または C797Y または C797T または C797D)
4	EGFR del19 L792X (L792F、L792H または L792Y)
5	EGFR del19 G796R (G796S)
6	EGFR del19 L792R (L792V または L792P)
7	EGFR del19 L718Q (L718V)
8	EGFR del19 G724S
9	EGFR del19 S768I (SV768IL)
10	EGFR del 19 V834L
11	EGFR del19 C797S L718Q (L718V)
12	EGFR del19 L718Q (L718V) A750P
13	EGFR L858R
14	EGFR L858R C797S
15	EGFR L858R C797X (797G または C797N または C797Y または C797T または C797D)
16	EGFR L858R L792X (L792F、L792H または L792Y)
17	EGFR L858R G796R (G796S)
18	EGFR L858R L792R (L792V または L792P)
19	EGFR L858R L718Q (L718V)
20	EGFR L858R G724S
21	EGFR L858R S768I (SV768IL)
22	EGFR L858R V834L
23	EGFR L858R C797S L718Q (L718V)
24	EGFR L858R L718Q (L718V) A750P
25	EGFR L861Q
27	EGFR L861Q C797S/G/N
28	EGFR del18
29	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719R、G719D、または G719V)
30	EGFR E709X (E709K、E709H、または E709A)
31	EGFR E709X (E709K、E709H、または E709A) (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R、または G719V)
32	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R、または G719V) S768I
33	EGFR S768I
34	EGFR ex20ins
35	EGFR ex20ins L718Q
36	EGFR ex20ins C797S

10

20

30

40

【0087】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0088】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 C797Sを含むEGFRによって特徴付けられる。

【0089】

50

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 C797X（C797GまたはC797NまたはC797YまたはC797TまたはC797D）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0090】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 L792X（L792F、L792HまたはL792Y）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0091】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 G796R（G796S）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0092】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 L792R（L792VまたはL792P）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0093】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR del19 L718Q（L718V）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0094】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR L858Rを含むEGFRによって特徴付けられる。

【0095】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR L858R C797Sを含むEGFRによって特徴付けられる。

【0096】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR L858R C797X（C797GまたはC797NまたはC797YまたはC797TまたはC797D）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0097】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR L858R L792X（L792F、L792HまたはL792Y）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0098】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、EGFR L858R G796R（G796S）を含むEGFRによって特徴付けられる。

【0099】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、

10

20

30

40

50

E G F R L 8 5 8 R L 7 9 2 R (L 7 9 2 V または L 7 9 2 P) を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 0 】

別の実施形態では、開示された化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R L 8 5 8 R L 7 1 8 Q (L 7 1 8 V) を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 1 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R d e l 1 8 を含む E G F R によって特徴付けられる。

10

【 0 1 0 2 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R G 7 1 9 X (G 7 1 9 A 、 G 7 1 9 S 、 G 7 1 9 C 、 G 7 1 9 R 、 G 7 1 9 D 、 または G 7 1 9 V) を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 3 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R E 7 0 9 X (E 7 0 9 K 、 E 7 0 9 H 、 または E 7 0 9 A) を含む E G F R によって特徴付けられる。

20

【 0 1 0 4 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R E 7 0 9 X (E 7 0 9 K 、 E 7 0 9 H 、 または E 7 0 9 A) (G 7 1 9 A 、 G 7 1 9 S 、 G 7 1 9 C 、 G 7 1 9 D 、 G 7 1 9 R 、 または G 7 1 9 V) を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 5 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R G 7 1 9 X (G 7 1 9 A 、 G 7 1 9 S 、 G 7 1 9 C 、 G 7 1 9 D 、 G 7 1 9 R 、 または G 7 1 9 V) S 7 6 8 I を含む E G F R によって特徴付けられる。

30

【 0 1 0 6 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R S 7 6 8 I を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 7 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R e x 2 0 i n s を含む E G F R によって特徴付けられる。

40

【 0 1 0 8 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R e x 2 0 i n s L 7 1 8 Q を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 0 9 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、N S C L C）は、E G F R e x 2 0 i n s C 7 9 7 S を含む E G F R によって特徴付けられる。

【 0 1 1 0 】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示

50

される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、遺伝子型 1～36 から選択される EGF R 遺伝子型によって特徴付けられる。

【0111】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、オシメルチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0112】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、アフアチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

10

【0113】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、ダコミチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0114】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、ラゼルチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0115】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、オシメルチニブ及びアフアチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

20

【0116】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、オシメルチニブ及びダコミチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0117】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、アミバンタマブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

30

【0118】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、アミバンタマブ及びラゼルチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0119】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、アウモレルチニブ（旧称アルモネルチニブ）への耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0120】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、オルムチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

40

【0121】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、ナザルチニブへの耐性を付与する EGF R 変異によって特徴付けられる。

【0122】

別の実施形態では、開示された化合物、薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物で治療される疾患／病態／またはがん（例えば、NSCLC）は、アビ

50

チニブへの耐性を付与する E G F R 変異によって特徴付けられる。

【0123】

別の実施形態は、承認された分子検査方法論によって検出される、活性化エクソン19欠失またはL858R E G F R 変異、G719X (A、S、C、D、R、V)、S768I及びL861Q、ならびに本明細書で開示される耐性変異を有する腫瘍を伴う転移性N S C L Cを有する対象の治療である。

【0124】

別の実施形態は、承認された検査によって検出されるC797X変異を有する腫瘍を伴う転移性N S C L Cを有し、1つもしくは2つの先行E G F R T K I療法において、またはその後に疾患が進行した対象の治療に適応される、第2または第3世代のT K Iと組み合わせて使用される、開示された化合物である。

10

【0125】

別の実施形態は、いずれかのE G F R T K Iにおいて、またはその後に、オンターゲットE G F R耐性のある疾患が進行した、転移性N S C L Cを有する対象の治療のための、開示された化合物である。具体的な実施形態では、開示された化合物は、転移性N S C L Cを有する対象の治療に適応される、第2または第3世代のT K Iと組み合わせて使用される。

【0126】

別の実施形態は、承認された分子検査によって検出される転移性E G F R C797X変異陽性N S C L Cを有し、第一選択もしくは第二選択のオシメルチニブにおいて、またはその後に疾患が進行した対象の治療のための、開示された化合物である。具体的な実施形態では、開示された化合物は、転移性N S C L Cを有する対象の治療に適応される、第2または第3世代のT K Iと組み合わせて使用される。

20

【0127】

特定の実施形態では、本明細書で開示される欠失、変異、及び挿入は、F D A承認済み検査によって検出される。

【0128】

当業者であれば、ハイブリダイゼーションに基づく方法、増幅に基づく方法、マイクロアレイ分析、フローサイトメトリー分析、DNAシーケンシング、次世代シーケンシング(N G S)、プライマー伸長、P C R、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション、ドットプロット、及びサザンプロットのような当技術分野において公知のものから選択される検出法を使用して、対象が細胞、がん、遺伝子、または遺伝子産物に有する特定のE G F Rの改変、例えば、本明細書に記載される変異または欠失の1つ以上を対象が有するかどうかを容易に決定することができる。

30

【0129】

1つ以上のE G F R欠失及び／または変異を検出するために、原発性腫瘍試料、循環腫瘍DNA (c t D N A)、循環腫瘍細胞(C T C)、及び／または循環エクソソームを対象から収集することがある。当技術分野において公知の技法を使用して、試料を処理し、核酸を単離した後、当技術分野において公知の方法を使用して、核酸をシーケンシングする。次いで、配列を個々のエクソンにマッピングし、転写発現の尺度(例えば、R P K M、すなわち100万マップリード当たりのキロベース当たりのリード)を定量化する。生の配列及びエクソンアレイのデータは、T C G A、I C G C、及びN C B I G e n e E x p r e s s i o n O m n i b u s (G E O)などの供給源から入手可能である。所与の試料について、個々のエクソン座標に遺伝子識別情報をアノテートし、キナーゼドメインに属するエクソンをフラグ付けする。次いで、エクソンレベルを全腫瘍試料間でzスコア正規化する。

40

【0130】

本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物は、1つ以上の他のE G F R阻害剤による治療に対して不応性になった対象への治療のために使用され得る。「不応性」とは、対象のがんが以前は薬物に応答したが、その後に

50

答不良になるか、または全く応答しなくなることを意味する。いくつかの実施形態では、対象は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、またはラパチニブのような1つ以上の第1世代EGFR阻害剤に対して不応性になっている。いくつかの実施形態では、対象は、アファチニブ、ダコミチニブ、ボジオチニブ、またはネラチニブのような1つ以上の第2世代EGFR阻害剤による治療に対して不応性になっている。いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の第1世代阻害剤及び1つ以上の第2世代阻害剤による治療に対して不応性になっている。いくつかの実施形態では、対象は、オシメルチニブ、ナザルチニブ、またはアビチニブのような1つ以上の第3世代阻害剤による治療に対して不応性になっている。1つの実施形態では、対象は、1つ以上の第1世代EGFR阻害剤及び1つ以上の第3世代EGFR阻害剤による治療に対して不応性になっている。いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の第2世代EGFR阻害剤及び1つ以上の第3世代EGFR阻害剤による治療に対して不応性になっている。いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の第1世代阻害剤及び1つ以上の第3世代EGFR阻害剤による治療に対して不応性になっている。

10

20

30

40

50

【0131】

組み合わせ

本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物は、1つ以上の追加の薬理活性物質と組み合わせて使用され得る。例えば、本開示には、病態／疾患／またはがんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、本開示の化合物もしくは薬学的に許容される塩または本明細書で開示されるその医薬組成物を、EGFR（またはEGFR変異体）阻害剤、例えばアファチニブ、オシメルチニブ、ラパチニブ、エルロチニブ、ダコミチニブ、ボジオチニブ、ネラチニブ、ゲフィチニブJBJ-04-125-02、アルフルチニブ（AST 2818）、アウモレルチニブ（旧称アルモネルチニブ）（HS10296）、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、ギリテリチニブ、イコチニブ、JND-3229、ラゼルチニブ、ナザルチニブ（EGF 816）、アビチニブ、PCC-0208027、レジベルチニブ（BPI-7711）、TQB3804、ゾリフェルチニブ（AZ-3759）、もしくはDZD9008；EGFR抗体、例えばセツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、HLX07、JMT101；または二特異性EGFR及びMET抗体（例えば、アミバンタマブ（JNJ-61186372、JNJ-372））と組み合わせて投与することを含む、方法が含まれる。本開示の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物を第一選択療法と組み合わせて使用してNSCLCなどのがんを治療する場合、例えば、第1、第2、または第3世代EGFR阻害剤（すなわち、がんが不応性になる前の初期治療として）は、がんが不応性になることを阻止し得るか、または遅延させ得る。典型的には、がんは、本明細書に記載されるEGFR遺伝子型のうちの1つによって特徴付けられる。

【0132】

1つの態様において、本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物は、国際出願公開第WO2021/133809号で開示されている化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれを含む医薬組成物と組み合わせて投与され得る。

【0133】

1つの実施形態では、本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物は、以下に提示する化合物、すなわち、

(3S, 4R)-3-フルオロ-1-(4-(5-イソプロピル-8-((2R, 3S)-2-メチル-3-(メチルスルホニルメチル)アゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール、

(3R, 4S)-3-フルオロ-1-(4-(5-イソプロピル-8-((2R, 3S)-2-メチル-3-(メチルスルホニルメチル)アゼチジン-1-イル)イソキノリン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール、

N - (2 - ((3 S, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - ((メチルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - アミン、

N - (2 - ((3 R, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - ((メチルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - アミン、

N - (2 - ((3 S, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - (メトキシ - d 3) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - ((メチルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - アミン、

N - (2 - ((3 R, 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - (メトキシ - d 3) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - ((メチルスルホニル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - アミン、

((3 S, 4 R) - 1 - (4 - (8 - ((2 R, 3 S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピル - 2, 6 - ナフチリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、

((3 S, 4 R) - 1 - (4 - (8 - ((2 R, 3 S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピル - 2, 7 - ナフチリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、

2 - ((3 S, 4 R) - 1 - (4 - (8 - ((2 R, 3 S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピルイソキノリン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) エタノール、

((3 S, 4 S) - 5, 5 - ジフルオロ - 1 - (4 - (5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホニルメチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - オール、

((3 R, 4 R) - 5, 5 - ジフルオロ - 1 - (4 - (5 - イソプロピル - 8 - ((2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - (メチルスルホニルメチル) アゼチジン - 1 - イル) イソキノリン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - オール、

((3 S, 4 S) - 1 - (4 - (8 - ((2 R, 3 S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピルイソキノリン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - オール、

((3 R, 4 R) - 1 - (4 - (8 - ((2 R, 3 S) - 3 - (エチルスルホニルメチル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピルイソキノリン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピペリジン - 3 - オール、

その薬学的に許容される塩、またはそれを含む医薬組成物と組み合わせて投与され得る。

【0134】

代替として、本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される医薬組成物は、EGFR阻害剤ではない他の抗がん剤と組み合わせて、例えば、MEK (変異体MEKを含む) 阻害剤 (トラメチニブ、コビムテチニブ (cobimetinib)、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ) ; c-MET (変異体c-Metを含む) 阻害剤 (サボリチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、グルメチニブ、テポチニブ) 及びMET抗体 (エミベツズマブ、テリソツズマブベドチン (ABBV 339)) ; 有糸分裂キナーゼ阻害剤 (パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、GI

10

20

30

40

50

T38などのCDK4／6阻害剤）；抗血管新生剤、例えば、ベバシズマブ、ニンテダニブ；Bcl-2阻害剤、例えば、ベネトクラクス、オバトクラクス、ナビトクラクス、パルシトクラクス（palcitoclax）（APG-1252）、及びMcl-1阻害剤、例えば、AZD-5991、AMG-176、S-64315などのアポトーシス誘導剤；mTOR阻害剤、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リドフォロリムス；ブラルセチニブ及びセルベルカチニブのようなRET阻害剤、ならびにPI3K阻害剤ダクトリシブ（BEZ235）、ピクチリシブ（GDC-0941）、LY294002、イデラリシブ（CAL-101）；JAK阻害剤（例えば、AZD4205、イタシチニブ）、Aurora A阻害剤（例えば、アリセルチブ）；BCR／ABL及び／もしくはSrcファミリーチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、ダサチニブ）；VEGF阻害剤（例えば、MP0250；ラムシルマブ）；マルチキナーゼタンパク質阻害剤（例えば、アンロチニブ、ミドスタウリン）；PARP阻害剤（例えば、ニラパリブ）；白金療法（例えば、シスプラチン（CDDP）、カルボプラチン（CBDCA）、もしくはネダプラチン（CDGP））；PD-L1阻害剤（例えば、デュルバルマブ（MED14736））；HER2／neu受容体阻害剤（例えば、トラスツズマブ）；抗HER2もしくは抗HER3抗体－薬物コンジュゲート（例えば、パトリツマブデルクステカン（U3-1402）、トラスツズマブエムタンシン）；または免疫遺伝子療法（例えば、オンコプレックス）と組み合わせて投与され得る。

10

【0135】

「対象」は、治療を必要とするヒトである。

20

【0136】

投与方法及び剤形

対象に「有効量」を提供するために投与される化合物の正確な量は、投与様式、がんの種類及び重篤度、ならびに対象の特徴、例えば全体的な健康、年齢、性別、体重、及び薬物耐容能に依存する。当業者は、これら及び他の要因に応じて適切な投与量を決定することができるであろう。他の治療剤と組み合わせて投与される場合、例えば、抗がん剤と組み合わせて投与される場合、任意の追加の治療剤（複数可）の「有効量」は、使用される薬物の種類に依存することになる。好適な投与量は、承認された治療剤については公知であり、また例えば、文献で報告されており、Physician's Desk Reference（57th Ed., 2003）で推奨されている投与量に従うことにより、対象の病態、治療されている病態（複数可）の種類、及び使用されている式（A）または（I）の化合物の量に応じて、当業者によって調整され得る。

30

【0137】

「治療すること」または「治療」は、所望の薬理効果及び／または生理学的効果を得ることを指す。効果は治療的であり得、これには、以下の結果：疾患、病態、もしくはがんの程度を部分的もしくは実質的に低減させること；疾患、病態、もしくはがんに関連する臨床症状もしくは指標を軽快もしくは改善すること；疾患、病態、もしくはがんの進行を遅延させる、阻害する、もしくはその可能性を減少させること；または疾患、病態、もしくはがんの再発の可能性を減少させることのうちの1つ以上を部分的または実質的に達成することが含まれる。

40

【0138】

「有効量」という用語は、対象に投与されると、例えば対照と比較して対象で治療されている病態の症状を阻害、抑制、または低減するなど、臨床結果を含む有益なまたは望ましい結果をもたらす量を意味する。例えば、治療有効量は、単位剤形で与えることができる（例えば、1日当たり0.1mg～約50g、あるいは1日当たり1mg～約5グラム、あるいは1日当たり10mg～1グラム）。

【0139】

「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、生物学的作用を所望する部位への組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、関節内（関節中）、静脈内、筋肉内、腫瘍内、皮内、腹腔内、皮

50

下、経口、局所、髄腔内、吸入、経皮、経直腸などを含むが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬剤及び方法と共に用いられ得る投与技法は、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon、及び Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Paに見出される。

【0140】

さらに、本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物は、他の治療剤と併用投与することができる。本明細書で使用される場合、「併用投与 (co-administration)」、「と組み合わせて投与される」という用語、及びそれらの文法的均等物は、単一の対象への2つ以上の治療剤の投与を包含することを意味し、これらの薬剤を同じもしくは異なる投与経路により、または同じもしくは異なる時点で投与する治療計画を含むことを意図する。いくつかの実施形態では、1つ以上の本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または本開示の医薬組成物は、他の薬剤と併用投与される。これらの用語は、対象に2つ以上の薬剤を投与して、両薬剤及び／またはそれらの代謝産物が対象において同時に存在するようにすることを包含する。これには、別々の組成物での同時投与、別々の組成物での異なる時点における投与、及び／または両方の薬剤が存在する組成物での投与が含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び他の薬剤（複数可）が、単一の組成物で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び他の薬剤（複数可）が、当該組成物において混合されている。

【0141】

特定の投与様式及び投与計画は、症例の詳細（例えば、対象、疾患、関与する疾患状態、特定の治療）を考慮して、担当医師によって選択されることになる。治療は、数日から数か月、またはさらには数年の期間にわたって、1日1回もしくは1日複数回、または1日1回未満（週1回もしくは月1回など）の投薬を含み得る。しかし、当業者は、指針として開示されたEGFR阻害剤を使用して疾患を治療するための承認された組成物の投与量を見れば、適切な及び／または相当する用量を直ちに認識するであろう。

【0142】

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、当業者には理解されるように、選択された投与経路に応じて、様々な形態で患者に投与することができる。本教示の化合物は、例えば、経口、非経口、頬側、舌下、経鼻、経直腸、パッチ、ポンプまたは経皮投与によって投与することができ、医薬組成物はそれに応じて製剤される。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、髄腔内、経直腸及び局所の投与様式が含まれる。非経口投与は、選択された期間にわたる持続注入によって行うことができる。

【0143】

本開示の医薬組成物は、意図される投与経路に適合するように製剤される。一実施形態では、組成物は、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、または局所投与に適合した医薬組成物として定型的な手順に従って製剤される。好ましい実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与用に製剤される。

【0144】

典型的には、経口治療投与の場合、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、賦形剤と配合されて、摂取可能な錠剤、バツカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、カシェ剤などの形態で使用され得る。

【0145】

非経口投与の場合は典型的に、本開示の化合物の溶液、またはその薬学的に許容される塩が、概して、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水の中で調製され得る。分散液を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO

、及びアルコールありまたはなしのそれらの混合物、ならびに油において調製することもできる。これらの調製物は、通常の保管条件及び使用条件の下で、微生物の発育を防止するための防腐剤を含有する。

【0146】

典型的には、注射用途の場合、本開示の化合物の、無菌の水溶液または分散液、及び無菌の注射用溶液または分散液を即時調製するための無菌粉末が適切である。

【0147】

本開示の化合物は、以下の汎用合成法に従って調製することができる。

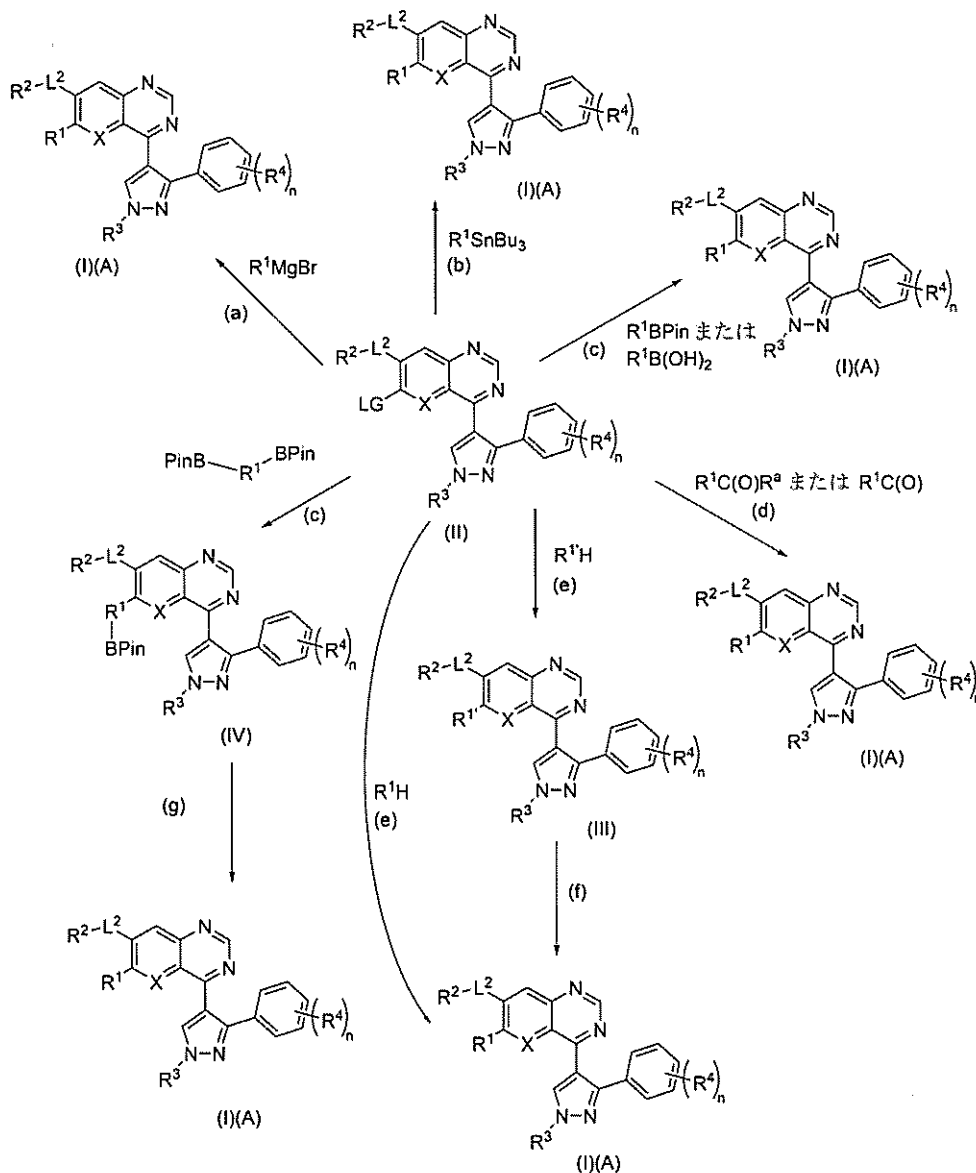
【0148】

汎用合成スキーム

第1のプロセスによれば、 L^1 が結合である式(I)(A)の化合物は、スキーム1Aによって説明されるように、式(II)、(III)及び(IV)の化合物から調製され得る。

【0149】

【化22】



スキーム 1 A

L Gは、好適な脱離基、典型的にはハロまたはトリフラートであり、好ましくは、C lもしくはB rまたはトリフラートである。式 (I) (A) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^1 Mg Br$ から、プロセスステップ (a) Munoz et. al. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 6496に記載されているようなNMPの存在下でのグリニャール試薬を用いたFe触媒クロスカップリング反応によって調製され得る。好ましい条件は、0℃から室温 (rt) の間でTHFにおいて式 (I I) の化合物を $R^1 Mg Br$ 、Fe (I I I) アセチルアセトン、NMPと反応させることを含む。

【0150】

代替として、式 (I) (A) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^1 Sn$ (アルキル)₃から、プロセスステップ (b) 好適なアルキルまたはアリールスタンナンを用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応、すなわちStille反応によって調製され得る。典型的なクロスカップリング反応条件は、室温から反応の還流温度の間の好適な水性溶媒における、無機塩基の存在下での、好適なホスフィンリガンドを含有するパラジウム触媒を含む。好ましい条件は、90～100℃などの高温での、ジオキサンなどの好適な溶媒における、Pd (PPh₃)₂Cl₂、Pd (PPh₃)₄などの好適な触媒の存在下での、適宜、添加剤 (典型的にはLiCl) の存在下での、式 (I I) の化合物と $R^1 Sn Bu_3$ との反応を含む。代替として、式 (I) (A) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^1 B Pin$ または $R^1 B (OH)_2$ から、プロセスステップ (c) 鈴木反応などのパラジウム触媒クロスカップリング反応に従って調製され得る。典型的なクロスカップリング反応条件は、式 (I I) の化合物と $R^1 B Pin$ または $R^1 B (OH)_2$ との反応、及び、室温から反応の還流温度の間の好適な水性溶媒における、無機塩基の存在下での、好適なホスフィンリガンドを含有するパラジウム触媒を含む。好ましい条件は、70℃～100℃でのジオキサン水溶液、DMEまたはDMSOなどの好適な溶媒における、Xphos Pd G3、Pd (dppf) Cl₂、Pd₂ (dppf)₃ Pd (PPh₃)₄、cataCXium A Pd G3またはPdCl₂ (Amphos)₂、及び好適な塩基、例えばK₃PO₄、KHCO₃、K₂CO₃またはCs₂CO₃の存在下での、式 (I I) の化合物及び $R^1 B Pin$ または $R^1 B (OH)_2$ の反応を含む。

【0151】

代替として、 R^1 がC₁～C₄アルキルまたはOHにより置換されたC₃～C₆シクロアルキルである式 (I) (A) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^1 C (O) R^a$ または $R^1 C (O)$ から、プロセスステップ (d) によって調製され得る。好ましい条件は、-78℃などの低温での、THFなどの好適な溶媒における、n-BuLiなどの強塩基の存在下での、式 (I I) の化合物及び $R^1 C (O) R^a$ または $R^1 C (O)$ の反応を含む。

【0152】

R^1 が、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、 $R^{1'}$ が、その不飽和前駆体である、式 (I I I) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^{1'} H$ から、プロセスステップ (e)、Heck反応などのパラジウム触媒クロスカップリング反応によって調製され得る。好ましい条件は、80℃などの高温での、ジオキサン水溶液またはTHFなどの好適な溶媒における、Pd (dppf) Cl₂またはPd (PPh₃)₄などの好適なパラジウム触媒の存在下での、K₂CO₃またはK₃PO₄などの好適な塩基の存在下での、式 (I I) の化合物と $R^{1'} H$ との反応を含む。

【0153】

式 (I) (A) の化合物は、式 (I I I) の化合物から、プロセスステップ (f) 還元反応によって調製され得る。好ましい条件は、室温のMeOHなどの好適なアルコール溶媒中のAcOHの存在下での、式 (I I I) の化合物とNaCNBH₃などの好適な還元剤との反応を含む。

【0154】

代替として、 R^1 がヘテロアリールである場合、式 (I) (A) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $R^1 H$ から、前述したプロセスステップ (e) によって調製され得る。

【0155】

式 (I V) の化合物は、式 (I I) の化合物及び R^1 (B P i n)₂ から、上記で前述したプロセスステップ (c) によって調製され得る。 R^1 が OH により置換されたシクロアルキル基である式 (I) (A) の化合物は、式 (I V) の化合物から、プロセスステップ (g) 酸化反応によって調製され得る。典型的な条件は、室温くらいの水性 T H F などの好適な溶媒における、式 (I V) の化合物と N a B O₃ などの好適な酸化剤との反応を含む。

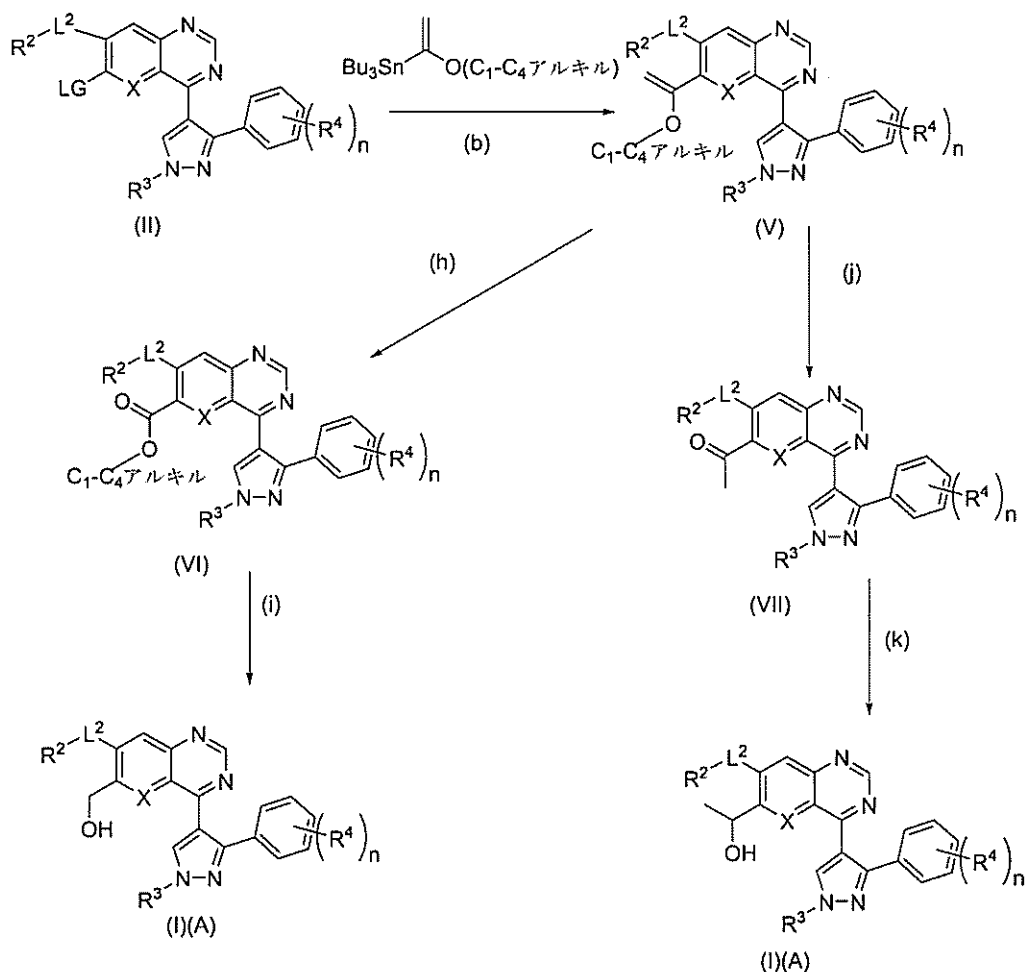
【0156】

第2のプロセスによれば、 L^1 が結合である式 (I) (A) の化合物は、スキーム 1 B によって説明されるように、式 (I I)、(V)、(V I) 及び (V I I) の化合物から調製され得る。

10

【0157】

【化23】



20

30

40

スキーム 1 B

式 (V) の化合物は、式 (I I) の化合物及び $(C_1-C_4\text{アルキル})OC(CH_3)_3$ (アルキル)₃ から、スキーム 1 A で前述したような、プロセスステップ (b) 好適なアルキルスタナンを用いたパラジウム触媒クロスカップリング反応、すなわち S t i l l e 反応によって調製され得る。

【0158】

式 (V I) の化合物は、式 (V) の化合物から、プロセスステップ (h) 酸化反応によって調製され得る。典型的な条件は、室温の水性 D C M などの好適な溶媒における、式 (

50

V) の化合物と KMnO_4 、 NaIO_4 との反応を含む。

【0159】

式 (I) (A) の化合物は、式 (VI) の化合物から、プロセスステップ (i) エステルの還元反応に従って調製され得る。典型的な条件は、 -30°C などの低温での THF などの好適な溶媒における式 (VI) の化合物と DIBAL-H との反応を含む。

【0160】

式 (VII) の化合物は、式 (V) の化合物からプロセスステップ (j) によって調製され得る。典型的な条件は、室温の DCM における式 (V) の化合物と TFA との反応を含む。

【0161】

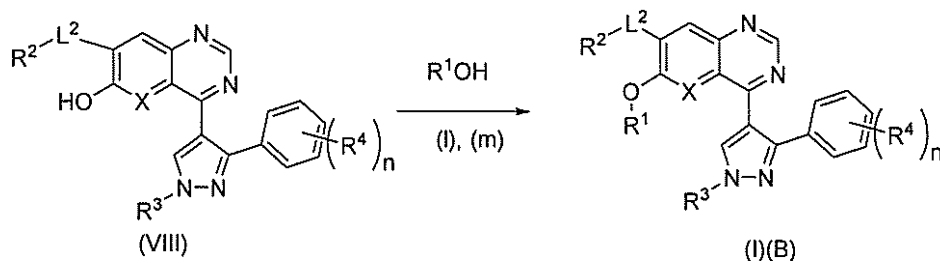
式 (I) (A) の化合物は、式 (VII) の化合物から、プロセスステップ (k) ケトンの還元反応によって調製され得る。典型的な条件は、MeOH などの好適な溶媒における、式 (VII) の化合物と NaBH_4 などの好適な還元剤との反応を含む。

【0162】

第3のプロセスによれば、 L^1 が O である式 (I) (B) の化合物は、スキーム 1 C によって説明されるように、式 (VIII) の化合物から調製され得る。

【0163】

【化24】



スキーム 1 C

式 (I) (B) の化合物は、式 (VIII) の化合物から、プロセスステップ (l) 光延反応に従って調製され得る。典型的な条件は、 -10°C から室温の間の THF などの好適な溶媒における、 PPh_3 と、DEAD、DIAD または DBAD などの好適なアゾジカルボン酸との存在下での、式 (VIII) のアルコールと R^1OH との反応を含む。

【0164】

代替として、式 (I) (B) の化合物は、式 (VIII) の化合物及び R^1OH から、プロセスステップ (m) アルキル化反応によって調製され得る。典型的な条件は、室温から 80°C などの高温の間の DMF または THF などの好適な溶媒における、 NaH 、 KOtBu 、 KOH または K_2CO_3 などの無機塩基の存在下での、式 (VIII) の化合物と R^1OH との反応を含む。

【0165】

第4のプロセスによれば、 L^1 が O である式 (I) (B) の化合物は、スキーム 1 D によって説明されるように、式 (II) の化合物から調製され得る。

【0166】

10

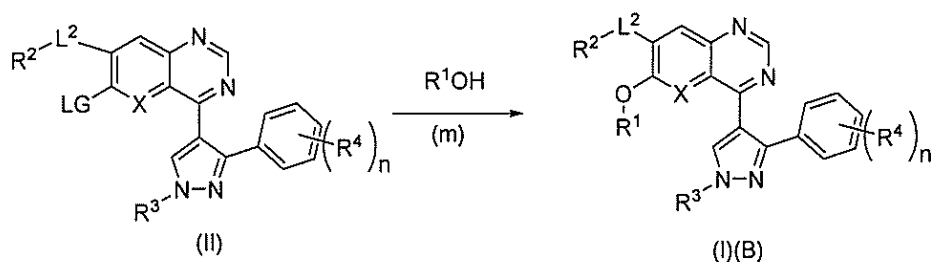
20

30

40

50

【化 2 5】



10

スキーム 1 D

式 (I) (B) の化合物は、式 (II) の化合物及び R^1OH から、上記のスキーム 1 C で前述したようなアルキル化反応によって調製され得る。

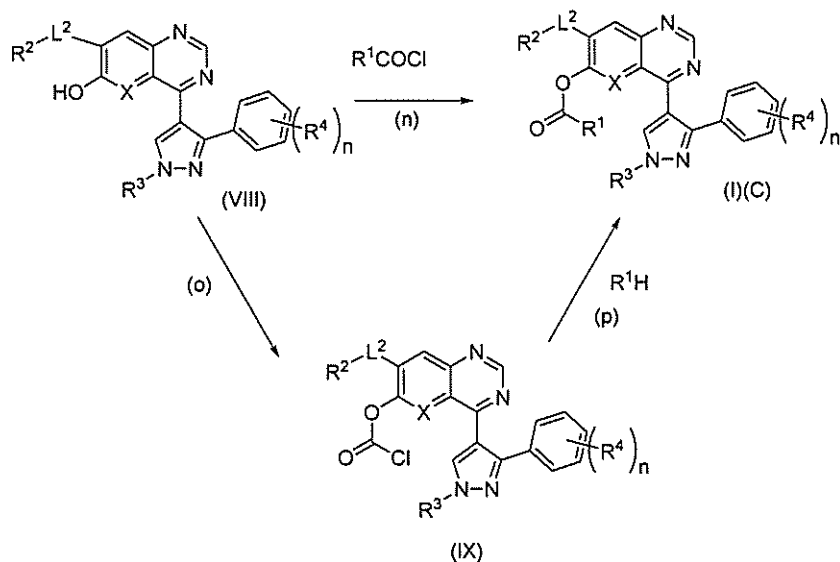
【0167】

第5のプロセスによれば、 L^1 が $OC(O)$ である式 (I) (C) の化合物は、スキーム 1 E によって説明されるように、式 (VIII) 及び (IX) の化合物から調製され得る。

【0168】

20

【化 2 6】



30

スキーム 1 E

式 (IX) の化合物は、式 (VIII) の化合物から、プロセスステップ (o) ホスゲン化反応によって調製され得る。典型的な条件は、低温から室温での THF などの好適な溶媒における、DIPEA などの好適な有機塩基の存在下での、式 (VIII) の化合物とホスゲンまたはトリホスゲンとの反応を含む。

【0169】

式 (I) (C) の化合物は、式 (IX) の化合物及び R^1H から、プロセスステップ (p) に従って調製され得る。典型的な条件は、室温くらいの DCM などの好適な有機溶媒における、TEA などの好適な有機塩基の存在下での、式 (IX) の化合物と R^1H との反応を含む。

50

【0170】

代替として、式(I)(C)の化合物は、式(VIII)の化合物及び R^1COCl から、プロセスステップ(n)によって調製され得る。典型的な条件は、室温から $80^{\circ}C$ などの高温の間のDMF、THF、MeCNまたはDCMなどの好適な溶媒における、 K_2CO_3 またはTEAもしくはピリジンなどの好適な無機塩基または有機塩基の存在下での、式(VIII)の化合物と R^1COCl との反応を含む。

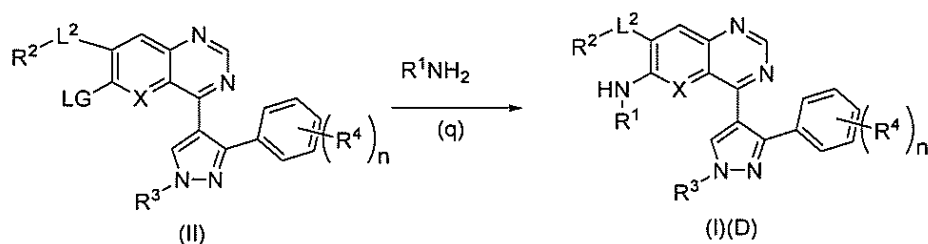
【0171】

第6のプロセスによれば、 L^1 がNHであるか、または L^1 が結合であり、 R^1 がN結合複素環である、式(I)(D)の化合物は、スキーム1Fによって説明されるように、式(II)の化合物から調製され得る。

10

【0172】

【化27】



20

スキーム1F

式(I)(D)の化合物は、式(II)の化合物及び R^1NH_2 から、プロセスステップ(q) Buchwald-Hartwigクロスカップリングに従って調製され得る。典型的な条件は、高温の好適な溶媒における、好適な無機塩基、好適な触媒の存在下での、式(II)の化合物と R^1NH_2 との反応を含む。好ましい条件は、 $80^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ の、トルエン、ジオキサンまたはMeCNなどの好適な溶媒における、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、KOAcまたはNaOtBuなどの好適な塩基の存在下での、BrettPhos Pd G3、Rockphos Pd、Xantphos Pd G3、RuPhos Pd、E-Phos Pd G4、PEPPSI Pd-Ipent-O-ピコリンもしくはBINAP Pd G2またはXphosもしくはXphos Pd G3と $Pd_2(dba)_3$ との組み合わせの存在下での、式(II)の化合物及び R^1NH_2 の反応を含む。

30

【0173】

代替として、式(I)(D)の化合物は、式(II)の化合物及び R^1NH_2 から、プロセスステップ(z)アミノ化反応に従って調製され得る。好ましい条件は、 $100^{\circ}C$ などの高温での、適宜、DMSOなどの好適な溶媒における、適宜、有機塩基または無機塩基の存在下での、式(II)の化合物及び R^1NH_2 の反応を含む。

【0174】

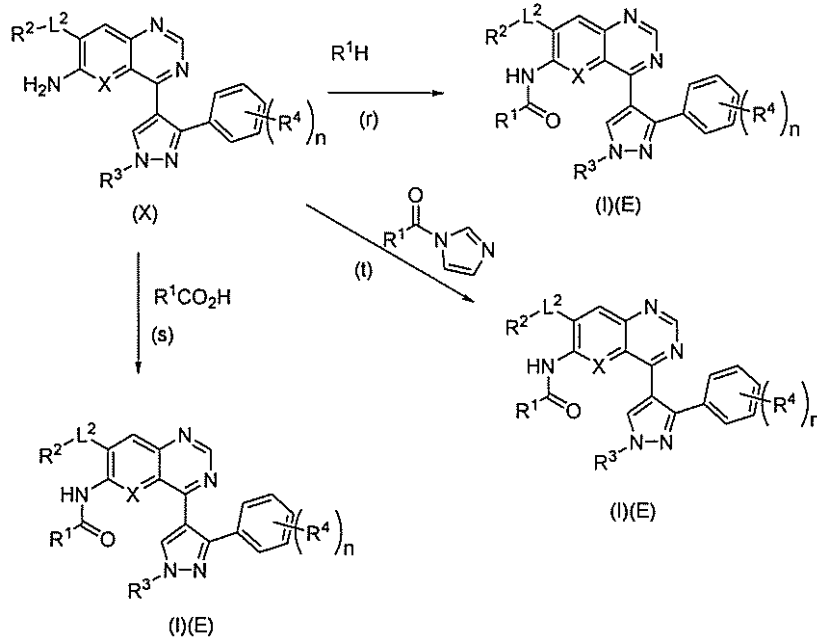
40

第7のプロセスによれば、 L^1 がNHC(O)である式(I)(E)の化合物は、スキーム1Gによって説明されるように、式(X)の化合物から調製され得る。

【0175】

50

【化 2 8】



10

20

スキーム 1 G

式 (I) (E) の化合物は、式 (X) の化合物及び R^1H から、プロセスステップ (r) に従って調製され得る。典型的な条件は、式 (X) の化合物を、クロロギ酸 4-ニトロフェニル、2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリドまたは CDI などの好適な「カルボニル化剤」と、ピリジンまたは TEA などの好適な有機塩基の存在下で、適宜、DCM などの好適な溶媒において、 -78°C から 60°C の間で反応させた後、 R^1H を、適宜、TEA などの有機塩基の存在下で、DCM などの好適な溶媒において、室温から約 80°C の間で反応させることを含む。

【0176】

30

代替として、式 (I) (E) の化合物は、式 (X) の化合物及び $R^1C(O)Cl$ から、上記のスキーム 1 E で前述したようなプロセスステップ (n) に従って調製され得る。代替として、式 (I) (E) の化合物は、式 (X) の化合物及び R^1CO_2H から、プロセスステップ (s)、すなわち、適宜、好適な極性非プロトン性溶媒における、好適なカップリング剤及び有機塩基の存在下でのアミド結合形成反応に従って調製され得る。好ましい条件は、式 (X) のアミンを、 R^1CO_2H と、カップリング剤、好ましくは、T3P (登録商標)、CDI または HATU と DMAP との組み合わせの存在下で、TEA、DIPEA またはピリジンなどの好適な有機塩基の存在下で、適宜、DMF、ジオキサンまたは THF などの好適な溶媒において、室温から反応の還流温度の間で反応させることを含む。

40

【0177】

代替として、式 (I) (E) の化合物は、式 (X) の化合物及び $R^1C(O)$ イミダゾールから、プロセスステップ (t) に従って調製され得る。好ましい条件は、低温 (典型的には 0°C) の THF などの好適な溶媒における、NaH などの強塩基の存在下での、式 (X) の化合物と $R^1C(O)$ イミダゾールとの反応を含む。

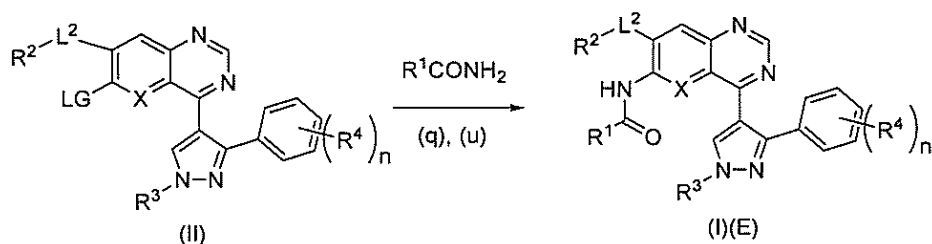
【0178】

第 8 のプロセスによれば、式 (I) (E) の化合物は、スキーム 1 H によって説明されるように、式 (II) の化合物から調製され得る。

【0179】

50

【化 2 9】



10

スキーム 1 H

式 (I) (E) の化合物は、式 (II) の化合物及び R^1CONH_2 から、スキーム 1 F で前述したようなプロセスステップ (q) に従って調製され得る。

【0180】

代替として、式 (I) (E) の化合物は、式 (II) の化合物及び R^1CONH_2 から、プロセスステップ (u) Ullmann 型銅媒介カップリング反応に従って調製され得る。好ましい条件は、 $90 \sim 120^\circ\text{C}$ のジオキサンまたは DMSO における、CuI、N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンまたは L-プロリンなどの好適なリガンド、 K_2CO_3 または K_3PO_4 などの好適な無機塩基の存在下での、式 (II) の化合物と R^1CONH_2 との反応を含む。

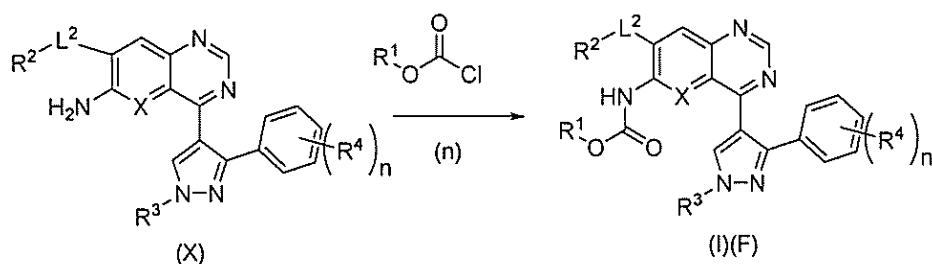
20

【0181】

第 9 のプロセスによれば、 L^1 が NHCOO である式 (I) (F) の化合物は、スキーム 1 I によって説明されるように、式 (X) の化合物から調製され得る。

【0182】

【化 3 0】



30

スキーム 1 I

式 (I) (F) の化合物は、式 (X) の化合物及び $\text{R}^1\text{OC(=O)Cl}$ から、上記のスキーム 1 E で前述したようなプロセスステップ (n) に従って調製され得る。

【0183】

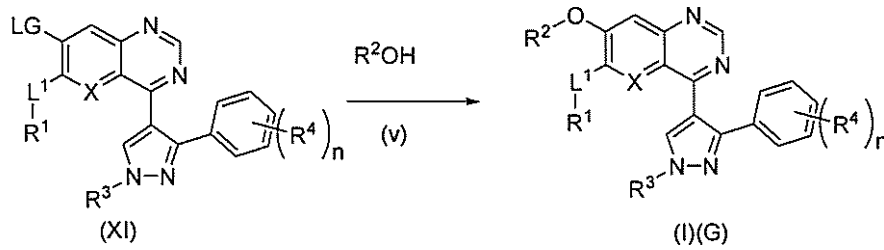
第 10 のプロセスによれば、 L^2 が O である式 (I) (G) の化合物は、スキーム 2 A によって説明されるように、式 (XI) の化合物から調製され得る。

40

【0184】

50

【化 3 1】



10

スキーム 2 A

L G は、以前に定義した通りである。

【0185】

式 (I) (G) の化合物は、式 (X I) の化合物及び R^2OH から、プロセスステップ (v) Buchwald-Hartwig クロスカップリング反応に従って調製され得る。典型的な条件は、高温の好適な溶媒における、好適な無機塩基、好適な触媒の存在下での、式 (X I) の化合物と R^2OH との反応を含む。好ましい条件は、約 95°C のトルエン、DMSO またはジオキサン水溶液などの好適な溶媒における、BrettPhos Pd G3、Rockphos Pd、Xantphos Pd G3、または *t*-Bu Xphos 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ と、 Cs_2CO_3 などの好適な塩基の存在下での、式 (X I) の化合物及び R^2OH の反応を含む。

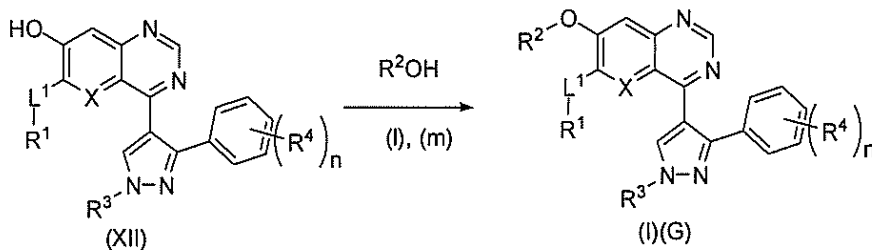
20

【0186】

第 11 のプロセスによれば、 L^2 が O である式 (I) (G) の化合物は、スキーム 2 B によって説明されるように、式 (X I I) の化合物から調製され得る。

【0187】

【化 3 2】



30

スキーム 2 B

式 (I) (G) の化合物は、式 (X I I) の化合物及び R^2OH から、スキーム 1 C で前述したようなプロセスステップ (l) 光延反応に従って調製され得る。代替として、式 (I) (G) の化合物は、式 (X I I) の化合物及び R^2OH から、上記のスキーム 1 C で前述したようなプロセスステップ (m) アルキル化反応によって調製され得る。

40

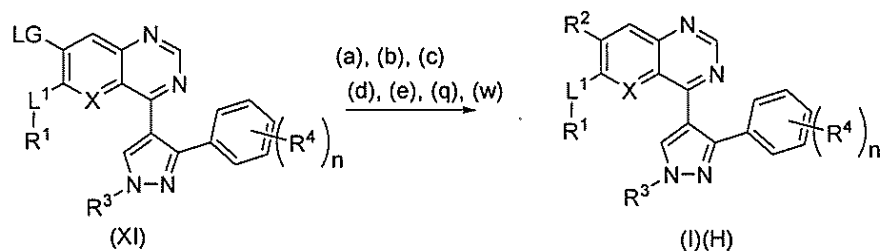
【0188】

第 12 のプロセスによれば、 L^2 が結合である式 (I) (H) の化合物は、スキーム 2 C によって説明されるように、式 (X I) の化合物から調製され得る。

【0189】

50

【化 3 3】



10

スキーム 2 C

式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び R^2MgBr から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (a) によって調製され得る。

【0190】

代替として、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び R^2SnBu_3 から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (b) によって調製され得る。

【0191】

代替として、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び R^2BPin から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) によって調製され得る。

20

【0192】

代替として、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び $R^2C(O)R^a$ から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (d) によって調製され得る。

【0193】

代替として、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び $R^2'H$ から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (e) 及び (f) によって調製され得る。

【0194】

代替として、 R^2 が C_2-C_4 アルキニル基である場合、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び R^2H から、プロセスステップ (w) パラジウム触媒クロスカップリング反応である菌頭型反応に従って調製され得る。典型的な条件は、 $100^\circ C$ などの高温の DMF における TEA などの有機塩基の存在下での、 CuI などの好適な $Cu(I)$ 塩、 $Pd(PPh_3)_4$ などの好適なパラジウム触媒の存在下での、式 (XI) の化合物と R^2H との反応を含む。

30

【0195】

代替として、 R^2 が N 結合複素環である場合、式 (I) (H) の化合物は、式 (XI) の化合物及び R^2H から、上記のスキーム 1 F で前述したようなプロセスステップ (q) Buchwald 反応に従って調製され得る。

【0196】

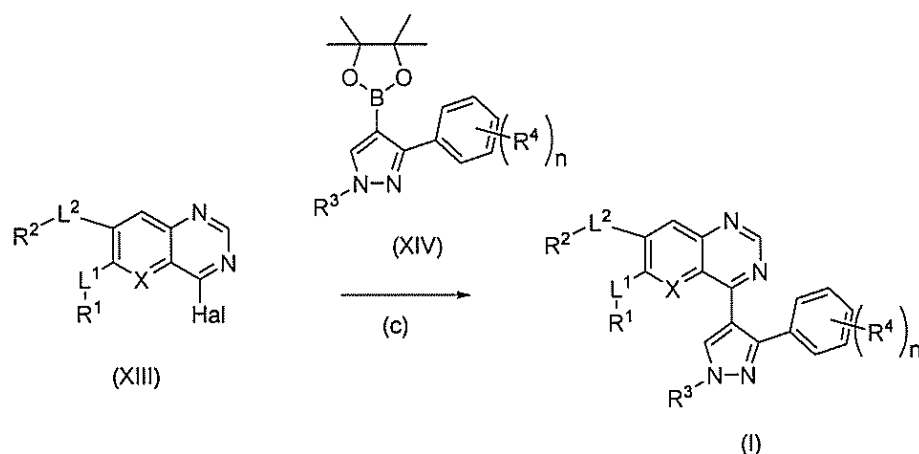
第 13 のプロセスによれば、式 (I) の化合物は、スキーム 3 によって説明されるように、式 (XIII) 及び (XIV) の化合物から調製され得る。

40

【0197】

50

【化 3 4】



10

スキーム 3

Hal は、ハロゲン、好ましくは Cl または Br である。

【0198】

式 (I) の化合物は、式 (XIII) 及び (XIV) の化合物から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) 鈴木型クロスカップリング反応に従って調製され得る。

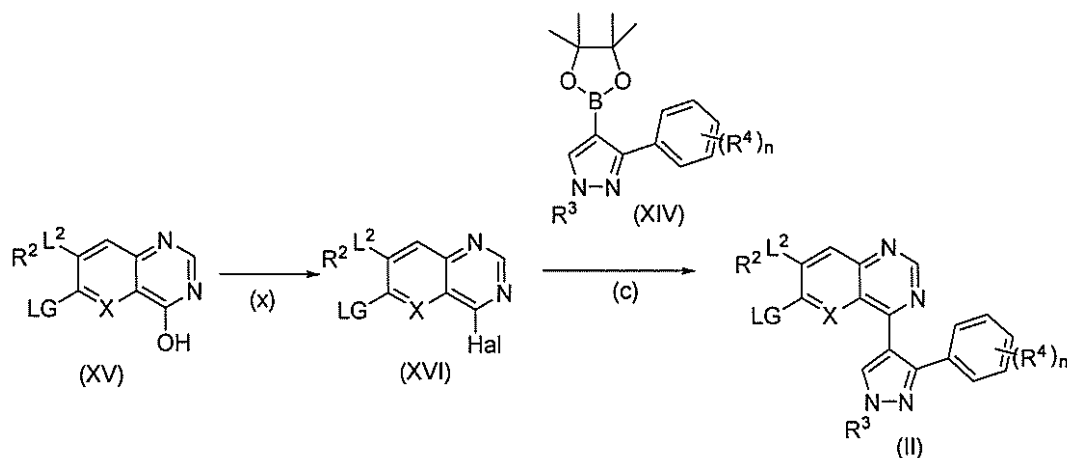
20

【0199】

第 14 のプロセスによれば、式 (II) の化合物は、スキーム 4 によって説明されるように、式 (XV)、(XVI) 及び (XIV) の化合物から調製され得る。

【0200】

【化 3 5】



30

40

スキーム 4

式 (XVI) の化合物は、式 (XV) の化合物から、好適なハロゲン化剤を用いたプロセスステップ (x) ハロゲン化反応によって調製され得る。典型的な条件は、式 (XV) の化合物を、 POCl_3 または CCl_4 または POBr_3 などの好適なハロゲン化剤と、 PPh_3 の存在下で、適宜、DIPEA または N, N-ジエチルアニリンなどの有機塩基の存在下で、適宜、DCE または MeCN などの好適な溶媒において、 $70 \sim 100^\circ\text{C}$ などの高温で反応させることを含む。

【0201】

50

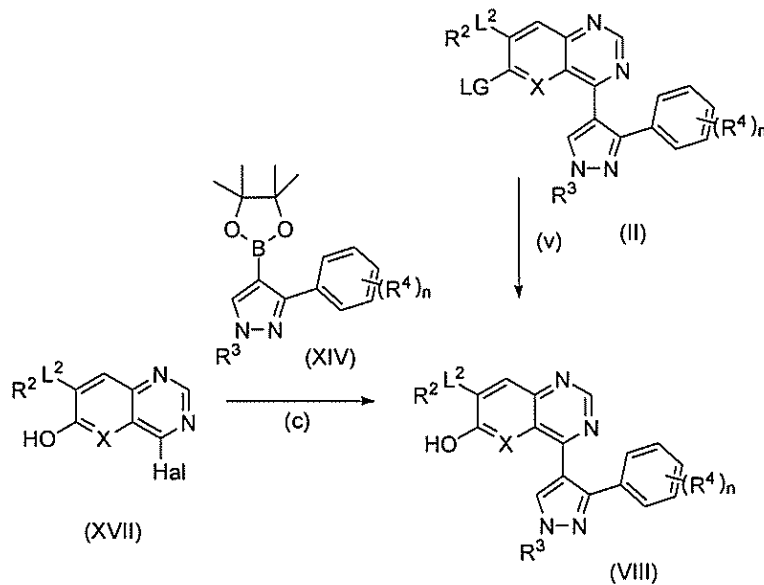
式 (I I) の化合物は、式 (X V I) 及び (X I V) の化合物から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) 鈴木型クロスカップリング反応によって調製され得る。

【0202】

第15のプロセスによれば、式 (V I I I) の化合物は、スキーム 5 によって説明されるように、式 (I I)、(X I V) 及び (X V I I) の化合物から調製され得る。

【0203】

【化36】



スキーム 5

式 (V I I I) の化合物は、式 (I I) の化合物から、上記のスキーム 2 A で前述したようなプロセスステップ (v) Buchwald 型クロスカップリング反応によって調製され得る。

【0204】

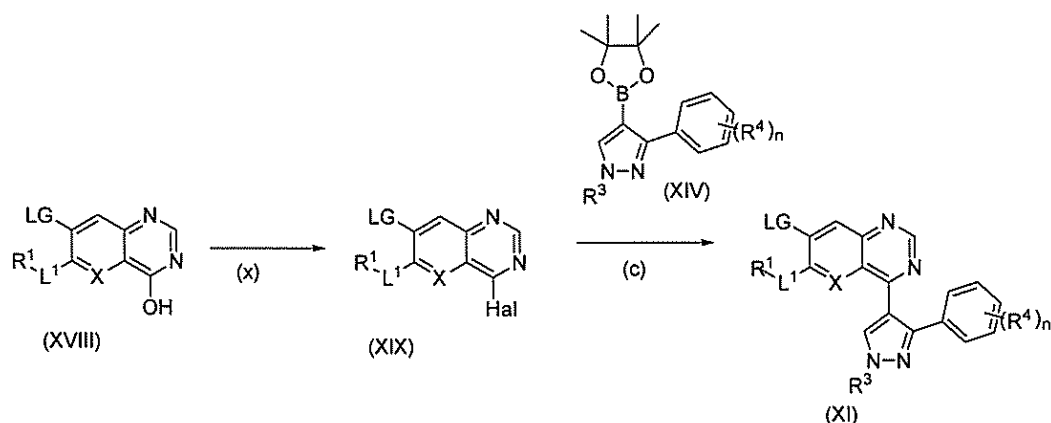
式 (V I I I) の化合物は、式 (X V I I) 及び (X I V) の化合物から、上記のスキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) 鈴木型クロスカップリング反応によって調製され得る。

【0205】

第16のプロセスによれば、式 (X I) の化合物は、スキーム 6 によって説明されるように、式 (X V I I I) 及び (X I X) の化合物から調製され得る。

【0206】

【化 3 7】



10

スキーム 6

式 (XIX) の化合物は、式 (XVIII) の化合物から、スキーム 4 で前述したようなプロセスステップ (x) ハロゲン化反応によって調製され得る。

【0207】

20

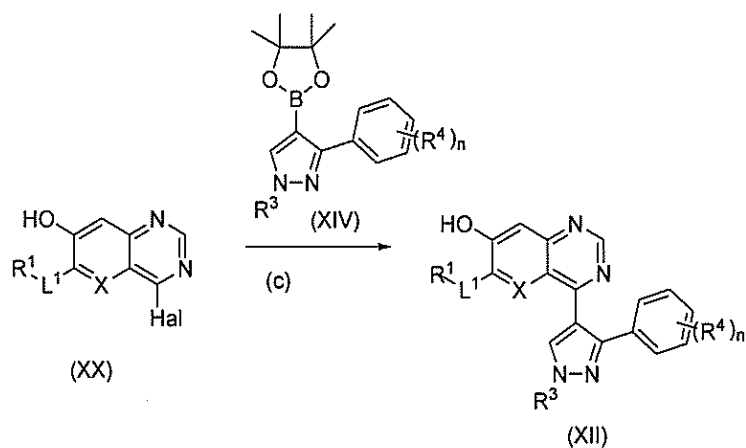
式 (XI) の化合物は、式 (XIX) 及び (XIV) の化合物から、スキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) に従って調製され得る。

【0208】

第 18 のプロセスによれば、式 (XII) の化合物は、スキーム 7 によって説明されるように、式 (XX) 及び (XIV) の化合物から調製され得る。

【0209】

【化 3 8】



30

40

スキーム 7

式 (XII) の化合物は、式 (XX) 及び (XIV) の化合物から、スキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) に従って調製され得る。

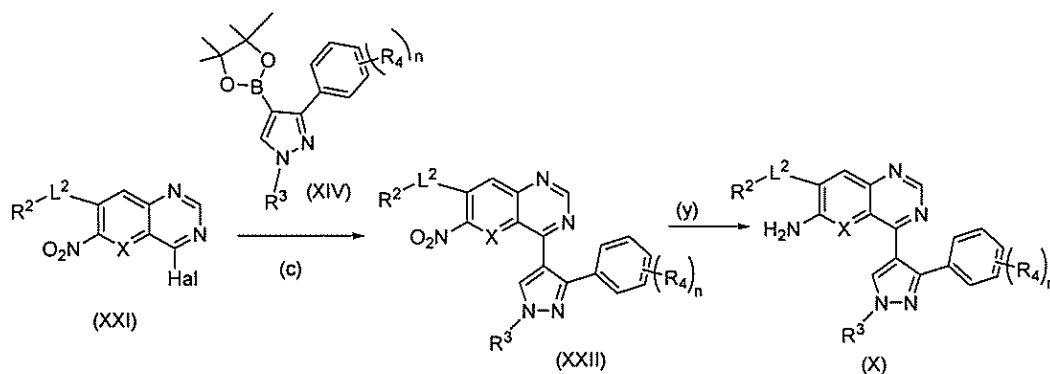
【0210】

第 19 のプロセスによれば、式 (X) の化合物は、スキーム 8 によって説明されるように、式 (XIV)、(XXI) 及び (XXII) の化合物から調製され得る。

【0211】

50

【化 3 9】



10

スキーム 8

式 (XXII) の化合物は、式 (XXI) 及び (XIV) の化合物から、スキーム 1 A で前述したようなプロセスステップ (c) 鈴木クロスカップリング反応によって調製され得る。

【0212】

式 (X) の化合物は、式 (XXII) の化合物から、プロセスステップ (y) ニトロ基の還元によって調製され得る。典型的な条件は、例えば 80 °C の高温での水性 EtOH などの好適なアルコール溶媒における弱酸の存在下での式 (XXII) の化合物と鉄との反応を含む。

20

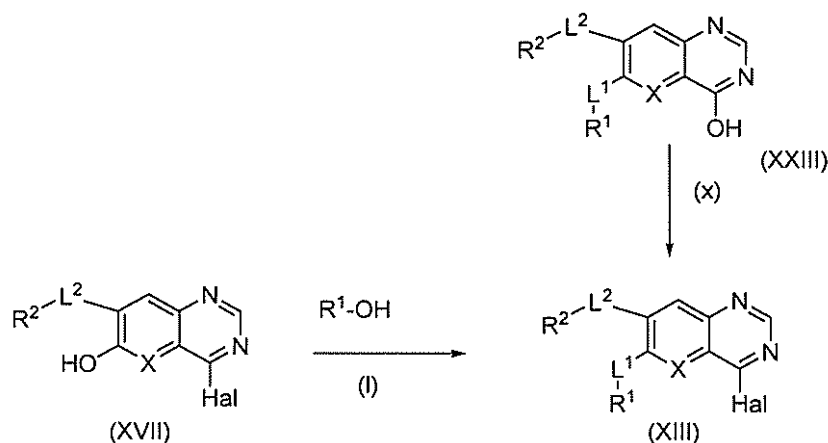
【0213】

第 20 のプロセスによれば、式 (XII) の化合物は、スキーム 9 によって説明されるように、式 (XVII) 及び (XXIII) の化合物から調製され得る。

【0214】

【化 4 0】

30



40

スキーム 9

式 (XII) の化合物は、式 (XVII) の化合物及び R¹OH から、スキーム 1 C で前述したようなプロセスステップ (I) 光延反応に従って調製され得る。

【0215】

代替として、式 (XII) の化合物は、式 (XXIII) の化合物から、スキーム 4 で前述したようなプロセスステップ (x) ハロゲン化反応に従って調製され得る。

50

【0216】

式(XIV)、(XV)、(XVII)、XVII、(XX)、(XXI)及び(XXII)の化合物は、市販されているか、または、文献において公知の方法に類似するもの、もしくは以下の実験の部に記載する方法によって調製してもよい。

【0217】

式(I)、(II)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)及び(XXII)の化合物は、当業者に知られている標準的な化学転換により、式(I)、(II)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI)及び(XXII)の代替化合物に変換され得る。これらの転換の例は、N原子の還元的アミノ化、NもしくはOなどのヘテロ原子のアルキル化もしくはアセチル化、N-H含有化合物のChan-Lamカップリング反応、またはエステルからアルコールへの還元を含むが、これらに限定されない。

10

【0218】

当業者には理解されるであろうが、式(I)の化合物を調製するには、好適な保護基方策を利用する必要がある。典型的な保護基は、アミンの保護の場合にはカルバマート、及び好ましくはBoc、第一級アルコールの保護の場合にはTBSもしくはベンジル基、フェノールOHの保護の場合にはベンジル基、メチルもしくはTBDMs、またはピラゾールN原子の保護の場合にはTHP基を含み得る。

20

【0219】

さらに、所望される本発明の化合物をもたらすために、スキームに記載した順序とは異なる順序で転換を実施すること、または転換のうちの1つ以上を変更することが必要であるか、または望ましい場合があることが理解されるであろう。

【0220】

以下の実施例は、説明を意図するものであり、決して本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0221】

例示的な化合物の調製

30

定義

℃：摂氏度

CC：シリカカラムクロマトグラフィー

CAN、MeCN：アセトニトリル

AcOH：酢酸

DCM：ジクロロメタン

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMF：ジメチルホルムアミド

DMF-DMA：N，N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

DMSO：ジメチルスルホキシド

40

EA：酢酸エチル

EDCI：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド

EtOAc：酢酸エチル

H、h、hr（複数可）：時間（複数可）

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

IC₅₀：50%阻害濃度

i-PrOH：イソプロピルアルコール

IPA：イソプロピルアルコール

min：分

50

MTBE：メチル *tert*-ブチルエーテル

MeOH：メタノール

Pd₂(dba)₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

Pd(dppf)Cl₂・DCM：[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）、ジクロロメタン錯体

PE：石油エーテル

rt：室温

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

RT：保持時間

分取HPLC：分取高速液体クロマトグラフィー

分取TLC：分取薄層クロマトグラフィー

TLC：薄層クロマトグラフィー

MsCl：塩化メタンスルホニル

Bpin：ボロン酸ピナコールエステル

BINAP：（2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル）

Pd(dppf)Cl₂：[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム

XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル

【0222】

本発明の化合物を調製する方法は、有機合成分野の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲をとり得る温度において、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または2つ以上の溶媒の混合物中で実行され得る。当業者は、特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒を選択することができる。

【0223】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者が容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2014)に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。反応は、当技術分野で知られている任意の好適な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴（NMR）分光法（例えば、¹Hもしくは¹³C）、赤外線（IR）分光法、分光光度法（例えば、UV可視）、質量分析（MS）などの分光学的手段、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によってモニターすることができる。化合物の特性評価のための分析機器及び方法：

【0224】

LC-MS：液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）データ（純度及び同一性について分析された試料）は、以下の通りに取得した：

摂氏22.4度で、Agilent Poroshell 120（EC-C18、粒子径2.7 μm、寸法3.0 x 50 mm）の逆相カラムを装着し、ES-APIイオン化を利用し、Agilent model 6120質量分析計を使用した、Agilent model-1260 LCシステム。移動相は、0.1%ギ酸含有水及び0.1%ギ酸含有アセトニトリルの溶媒混合物からなるものとした。4分間にわたって95%水系／5%有機系から5%水系／95%有機系の一定勾配の移動相を利用した。流量は1 mL／分で一定とした；または

10

20

30

40

50

摂氏22.4度で、Agilent (Poroshell HPH-C18、粒子径2.7 μm、寸法3.0 x 50 mm) の逆相カラムを装着し、ESIイオン化を利用し、Shimadzu LCMS質量分析計を使用した、Shimadzu LCMSシステム。移動相は、5 mM NH₄HCO₃ (または0.05% TFA) を含む水及びアセトニトリルの溶媒混合物からなるものとした。2分間にわたって90%水系/10%有機系から5%水系/95%有機系の一定勾配の移動相を利用した。流量は1.5 mL/分で一定とした。

【0225】

分取LC-MS：分取HPLCは、Luna 5u C18 (2) 100A, AXIA 充填済み250 x 21.2 mm逆相カラムを装着したShimadzu Discovery VP (登録商標) 分取システムにおいて、摂氏22.4度で行った。移動相は、0.1%ギ酸含有水及び0.1%ギ酸含有アセトニトリルの溶媒混合物からなるものとした。25分間にわたって95%水系/5%有機系から5%水系/95%有機系の一定勾配の移動相を利用した。流量は20 mL/分で一定とした。

10

【0226】

製造元：Yantai Xinnuo Chemicals Co、粒子径：10~40 μm、PH=6.2~7、厚さ：1 mm、結合剤：CMC、仕様：200*200 mm。

【0227】

シリカゲルクロマトグラフィー：シリカゲルクロマトグラフィーは、Teledyne Isco CombiFlash (登録商標) Rfユニット、またはBiotage (登録商標) Isolera Fourユニット、またはBiotage (登録商標) Isolera Primeユニットのいずれかでを行った。

20

【0228】

プロトンNMR：¹H NMRスペクトルは以下の通りに取得した：

Varian 400 MHz Unity Inova 400 MHz NMR機器 (取得時間=1秒の遅延を用いて3.5秒；走査数16~64)。特性評価した場合、プロトンは全て、DMSO-d₆溶媒において、残留DMSO (2.50 ppm) に対する百万分率 (ppm) として報告した；または

Advance 400 MHz Unity Inova 400 MHz NM機器 (取得時間=1秒の遅延を用いて3.99秒；走査数4~64) もしくはAdvance 300 MHz Unity Inova 300 MHz NMR機器 (取得時間=1秒の遅延を用いて5.45秒；走査数4~64)。

30

【0229】

分取LC-MS：分取HPLCは、カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150 mm、5 μmを装着したWaters Preparative システムで行った。移動相は、水系：(水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.05% NH₃·H₂O)) 及び有機系 (アセトニトリル) の溶媒混合物からなるものとした。95%水系/5%有機系から5%水系/95%有機系の一定勾配の移動相を利用した。流量は一定とし、典型的には60 mL/分とした。

40

【0230】

マイクロウェーブで実施する反応は、Biotage Initiatorマイクロウェーブユニットで行った。当業者であれば、勾配、カラム長、及び流量の変更が可能であり、分析される化学種に応じて、いくつかの条件が他の条件よりも化合物の特性評価に好適であり得ることを認識するであろう。

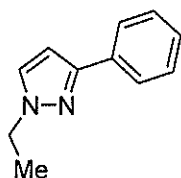
【0231】

中間体の調製

調製物1：1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール

50

【化 4 1】



Cs₂CO₃ (441 g、1.35 mol) を 3-フェニル-1H-ピラゾール (65 g、451 mmol) の DMF 溶液 (250 mL) に加え、混合物を 45～60℃ に温めた。ヨウ化エチル (141 g、902 mL) を滴下して加え、反応物を 45～60℃ で一晩攪拌した。冷却した混合物を水 (2.5 L) で希釈し、EtOAc (700 mL x 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 L x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて標題化合物 80.8 g を得た。LCMS m/z = 173.1 [M+H]⁺.

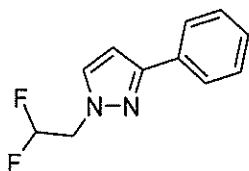
10

【0232】

調製物 2：1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

【化 4 2】

20



3-フェニル-1H-ピラゾール (84.0 g、582 mmol) 及び Cs₂CO₃ (569 g、1.75 mol) の DMF 溶液 (900 mL) に、1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン (223 g、1.17 mol) を 45℃ で滴下して加え、混合物を 45℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (1.50 L) で希釈し、EtOAc (1.50 L x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2.00 L x 2) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EtOAc = 20:1 から 3:1) により精製して、標題化合物 (137 g、粗製) を薄黄色の油として得た。LCMS m/z = 209.2 [M+H]⁺.

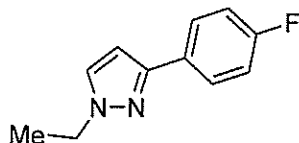
30

【0233】

調製物 3：1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 4 3】

40



3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (2 g、12.3 mmol) を含む DMF (20 mL) に NaH (295 mg、12.3 mmol) を加え、溶液を 30 分間攪拌した。ヨウ化エチル (1.91 g、12.3 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) でクエンチし、得られた溶液を DCM (3 x 1

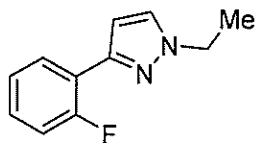
50

0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で蒸発させて、標題化合物を薄黄色の固体として得た (1.5 g、64.3% の収率)。LCMS $m/z = 191$ $[M + H]^+$ 。

【0234】

調製物 4 : 1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 4 4】



10

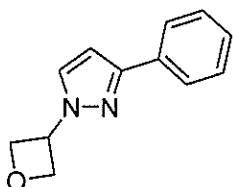
0℃で3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (2 g、12.3 mmol) を含む DMF (10 mL) に NaH (590 mg、24.6 mmol) をゆっくりと加え、混合物を 30 分間攪拌した後、ヨードエタン (3.83 g、24.6 mmol) を混合物に 0℃で加え、混合物を 60℃で 16 時間攪拌した。溶液を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (10:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の油として得た (2 g、85%)。LCMS: $m/z = 191$ $[M + H]^+$ 。

20

【0235】

調製物 5 : 1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

【化 4 5】



30

3-ヨードオキセタン (794 μ L、9.02 mmol) を、3-フェニル-1H-ピラゾール (1.0 g、6.94 mmol) 及び NaOtBu (727 mg、7.56 mmol) の DMF 混合物 (23.1 mL) に加え、反応物を室温で 24 時間攪拌した。追加の NaOtBu (242 mg) 及び 3-ヨードオキセタン (0.26 mL) を加え、反応物をさらに 24 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、層を分離し、水相を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 x 5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を ISCO Combiflash (0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を薄黄色の油として得た (870 mg、62.6% の収率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (td, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 5.14 (t, 2H), 5.10 - 5.03 (m, 2H)。

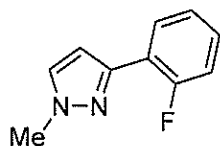
40

【0236】

調製物 6 : 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

50

【化 4 6】



N₂下で、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(1.5g、7.21mmol)及びPdCl₂(dppf):DCM(589mg、0.721mmol)を含むDME(10.30mL)を入れたバイアルに、Na₂CO₃(2.29g、21.63mmol)を含む水(10.30mL)に続いて1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(1.183mL、10.81mmol)を加え、反応物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及びEtOAcで希釈し、有機層を分離し、飽和ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をISCO Combiflash(0~60%EtOAc/ヘキサン)により精製して、標題化合物をオレンジ色の油として得た(637mg、50%の収率)。

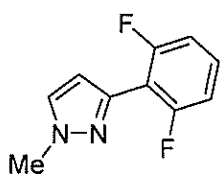
10

【0237】

調製物7: 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

20

【化 4 7】



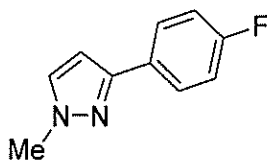
調製物6に記載した手順に従って、2-ブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン及び1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから、標題化合物を黄色の油として得た(1.05g、56%の収率)。

30

【0238】

調製物8: 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

【化 4 8】



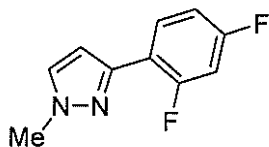
40

Pd(dppf)Cl₂(465mg、0.571mmol)、K₂CO₃(1.18g、8.56mmol)、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(1g、5.71mmol)及び1-メチル-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)-1H-ピラゾール(1.78g、8.56mmol)を含むH₂O(6mL)及びジオキサン(24mL)の混合物を、80℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、H₂O(2x50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(20:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た(800

50

mg、80%)。LCMS: $m/z = 177$ $[M+H]^+$.
【0239】

調製物9: 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール
【化49】



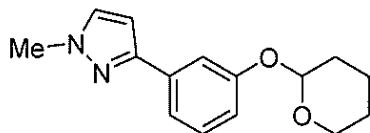
10

調製物8に記載した手順に従って、1-メチル-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)-1H-ピラゾール及び1-ブromo-2,4-ジフルオロベンゼンから、標題化合物を黄色の油として得た(990mg)。LCMS $m/z = 195$ $[M+H]^+$.

【0240】

調製物10: 1-メチル-3-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール
【化50】

20

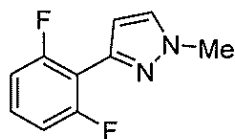


$Pd(dppf)Cl_2$ (1.39g、1.91mmol)、 K_2CO_3 (3.96g、28.7mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (4g、19.2mmol) 及び 2-(3-ブromoフェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (7.37g、28.7mmol) を含むジオキサン/ H_2O (120mL/30mL) の混合物を、80℃で2時間にわたり N_2 下で撹拌した。反応混合物をEtOAc (3x150mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (2:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (3.5g、70%)。LCMS: $m/z = 259$ $[M+H]^+$.

30

【0241】

調製物11: 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール
【化51】



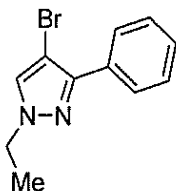
40

3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール (5g、31.0mmol)、(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (7.34g、46.5mmol)、 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (2.01g、3.10mmol) 及び K_3PO_4 (13.1g、62.0mmol) を含むジオキサン (60mL) 及び水 (10mL) の混合物を、100℃で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機物を蒸発乾固させた。残留物

50

をカラムクロマトグラフィー（20% EtOAc / PE）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（3 g、50%）。LCMS: $m/z = 195$ $[M+H]^+$.
【0242】

調製物12: 4-ブロモ-1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール
【化52】

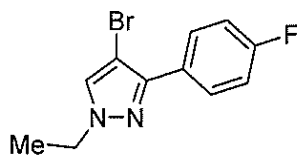


10

NBS（87.2 g、490 mmol）を、1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール（調製物1、80.8 g、466 mmol）のMeCN溶液（850 mL）に加え、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAc（100 mL）に溶解し、NaHCO₃水溶液（700 mL）で洗浄した。水溶液をEtOAc（200 mL x 3）で抽出し、合わせた有機相をブライン（250 mL x 5）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE / EtOAc 20 / 1から10 / 1）により精製して、褐色の油11.5 gを得た。これをSFCカラム: DAICEL CHIRALCEL OJ（250 mm * 50 mm、10 μm）、移動相: IPA（0.05% DEA）によりさらに精製して、標題化合物を黄色の油として得た（40 g、35%の収率）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ: 7.90（q, 2H）, 7.49（s, 1H）, 7.46 – 7.44（m, 2H）, 7.42 – 7.37（m, 1H）, 4.22 – 4.17（m, 2H）, 1.55 – 1.51（t, 3H）。
【0243】

20

調製物13: 4-ブロモ-1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール
【化53】



30

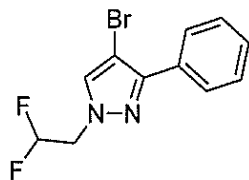
1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール（調製物3、2 g、10.5 mmol）、NBS（1.86 g、10.5 mmol）のMeCN混合物（5.00 mL）を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM / MeOH（20 / 1）でのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物（1.5 g、53%）を薄黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 269$ $[M+H]^+$.
【0244】

40

調製物14: 4-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

50

【化 5 4】

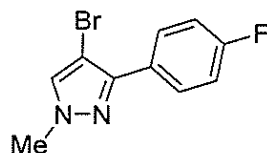


1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール (調製物 2 、 1 3 7 g 、 6 5 8 m m o l) の M e C N 溶液 (1 . 5 0 L) に N B S (1 1 7 g 、 6 5 8 m m o l) を加え、反応物を 8 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 P E : E t O A c = 2 0 : 1 から 3 : 1) により精製して、標題化合物 (1 6 5 g 、 8 7 . 3 % の収率) を褐色の油として得た。L C M S m / z = 2 8 7 . 0 [M + H] ⁺ .

【 0 2 4 5 】

調製物 1 5 : 4 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

【化 5 5】

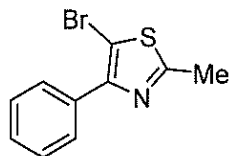


室温で 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (調製物 8 、 8 0 0 m g 、 4 . 5 4 m m o l) を含む D M F (1 5 m L) に N B S (9 6 8 m g 、 5 . 4 4 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を E t O A c (1 0 0 0 m L) で希釈し、ブライン (2 x 5 0 m L) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (2 5 : 1 D C M / M e O H) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (7 2 0 m g 、 9 0 %) 。 L C M S : m / z = 2 5 5 [M + H] ⁺ .

【 0 2 4 6 】

調製物 1 6 : 5 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - フェニルチアゾール

【化 5 6】



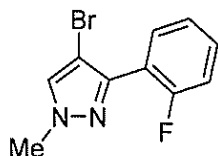
調製物 1 5 について記載したものと類似の方法を使用して、2 - メチル - 4 - フェニルチアゾールから標題化合物を白色の固体として調製した (1 . 3 g 、 9 0 %) 。 L C M S : m / z = 2 5 4 [M + H] ⁺ .

【 0 2 4 7 】

調製物 1 7 : 4 - ブロモ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール

ール

【化 5 7】



10

3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (調製物 6 、 6 3 7 m g 、 3 . 6 2 m m o l) の D M F 溶 液 (9 m L) に 、 1 0 分 か け て 少 量 ず つ N B S (6 4 3 m g 、 3 . 6 2 m m o l) を 加 え 、 反 応 物 を 室 温 で 3 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 水 で ク エ ン チ し 、 E t O A c で 抽 出 し 、 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を ブ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 次 い で 無 水 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し た 。 粗 生 成 物 を C o m b i f l a s h I S C O (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘ キ サ ン) に よ り 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 を 薄 褐 色 の 油 と し て 得 た (4 2 8 m g 、 4 6 % の 収 率) 。 L C M S m / z = 2 5 5 [M + H] ⁺ .

【 0 2 4 8 】

20

調製物 1 8 ~ 2 2

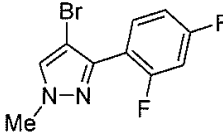
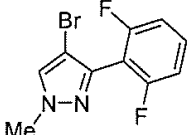
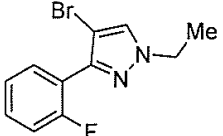
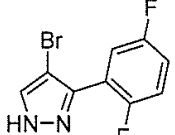
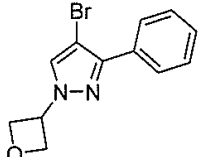
下 表 の 化 合 物 は 、 調 製 物 1 7 で 記 載 し た も の と 同 様 の 手 順 に 従 っ て 、 適 切 な ピ ラ ゾ ー ル か ら 調 製 し た 。

30

40

50

【表 3】

調製物番号	名称、構造、出発物質(SM)、データ
18	4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール  SM : 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製物 9) 黄色の固体、900mg、65%。LCMS m/z = 273 [M+H]⁺。
19	4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール  SM : 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製物 11) 白色の固体、1.35g、92%の収率。1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H)。
20	4-ブロモ-1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール  SM : 1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(調製物 4) 黄色の油(1.6g、94%)。LCMS: m/z = 269 [M+H]⁺。
21	4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール  SM : 3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール 薄黄色の油(650mg、70%)。LCMS m/z = 259, 261 [M+H]⁺。
22	4-ブロモ-1-(オキシタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール  SM : 1-(オキシタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール(調製物 5) 白色の固体、1.03g、85%の収率。1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.08 (dt, 4H)。

10

20

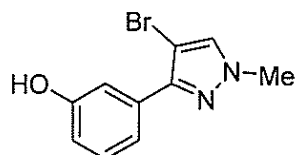
30

40

【0249】

調製物 23 : 3 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェノール

【化 5 8】



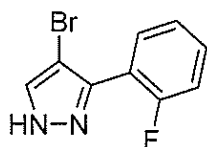
NBS (2.63 g、14.8 mmol) を、0℃で1-メチル-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピラゾール (調製物 10、3.5 g、13.5 mmol) を含む THF (60 mL) に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (33% EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (2.6 g、76%)。LCMS: $m/z = 253$ [M+H]⁺.

10

【0250】

調製物 24: 4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 5 9】



20

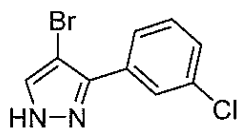
3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (850 mg、5.24 mmol) を含む MeOH (9 mL) に三臭化ピリジニウム (1.67 g、5.24 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (30:1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を薄黄色の液体として得た (1.2 g、93%)。LCMS $m/z = 241$ [M+H]⁺.

30

【0251】

調製物 25: 4-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 6 0】



40

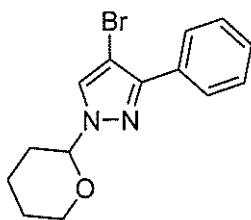
調製物 24 で記載したものと同様の手順に従って、3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾールから標題化合物を灰白色の固体として得た (1.36 g、95%)。LCMS $m/z = 257, 259$ [M+H]⁺.

【0252】

調製物 26: 4-ブロモ-3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

50

【化 6 1】



10

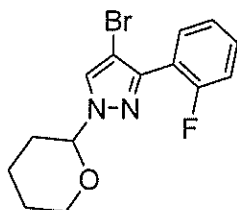
4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール (500 mg、2.24 mmol) の DCM 混合物 (30 mL) に、ジヒドロピラン (942 mg、11.2 mmol) 及びパラートルエンスルホナート (385 mg、2.24 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、25% EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (480 mg、70%)。LCMS m/z = 307, 309 [M+H]⁺。

【0253】

調製物 27: 4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 6 2】

20



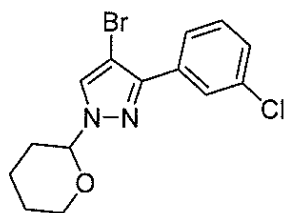
調製物 26 について記載したものと同様の手順に従って、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾールから標題化合物を無色の液体として得た (750 mg、47% の収率)。LCMS m/z = 325 [M+H]⁺。

30

【0254】

調製物 28: 4-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 6 3】



40

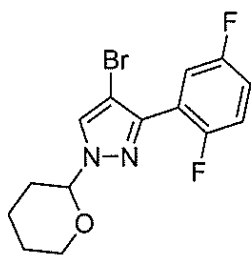
調製物 26 で記載したものと同様の手順に従って、4-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール (調製物 25) 及びジヒドロピランから標題化合物を灰白色の固体として得た (900 mg、68% の収率)。LCMS m/z = 341, 343 [M+H]⁺。

【0255】

調製物 29: 4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ

50

－ 2 H－ピラン－ 2－イル）－ 1 H－ピラゾール
【化 6 4】



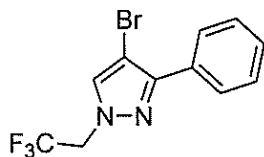
10

調製物 26 で記載したものと同様の手順を使用して、4-ブロモ-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール（調製物 21）から標題化合物を無色の液体として得た（570 mg、67%の収率）。LCMS $m/z = 343, 345$ $[M+H]^+$ 。

【0256】

調製物 30：4-ブロモ-3-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール
【化 6 5】

20



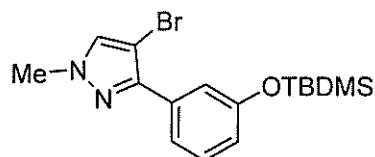
4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール（1.0 g、4.48 mmol）、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート（0.775 mL、5.60 mmol）、DMF（9 mL）及び Cs_2CO_3 （2.92 g、8.97 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc（2 x）で抽出した。合わせた有機層を水（4 x）及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー（DCM）により精製して、標題化合物を得た（894 mg、65.4%の収率）。 1H NMR（500 MHz, $DMSO-d_6$ ） δ 8.23（s, 1H），7.83 – 7.78（m, 2H），7.53 – 7.46（m, 2H），7.46 – 7.41（m, 1H），5.21（q, 2H）。

30

【0257】

調製物 31：4-ブロモ-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール
【化 6 6】

40



イミダゾール（2.07 g、30.5 mmol）を、0℃で3-(4-ブロモ-1-メ

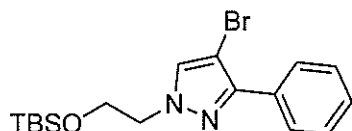
50

チル-1H-ピラゾール-3-イル)フェノール(2.6g、10.2mmol)及びTBSCl(4.60g、30.5mmol)を含むDMF(50mL)に加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(3x100mL)で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(50%DCM/PE)により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(3g、80%)。LCMS: $m/z = 367$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0258】

調製物32: 4-ブロモ-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

【化67】

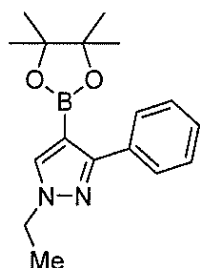


4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピラゾール(2g、8.96mmol)、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(3.20g、13.4mmol)及びDMF(25mL)の溶液に、NaH(321mg、13.4mmol)を加え、得られた混合物を50℃で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(5%EtOAc/PE)により精製して、標題化合物を黄色の液体として得た(3.2g、85%)。LCMS: $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0259】

調製物33: 1-エチル-3-フェニル-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-ピラゾール

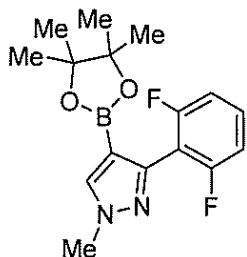
【化68】



4-ブロモ-1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール(調製物12、40g、159mmol)及び2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(59.3g、319mmol)のTHF溶液(400mL)を-78℃に冷却し、n-BuLi(127mL、2.5M)を滴下して加えた。反応物を-60℃で1時間攪拌し、次いで室温に自然昇温させ、さらに30分間攪拌した。この混合物を0℃の飽和 NH_4Cl (水)溶液(500mL)に注ぎ入れ、溶液をEtOAc(500mL x 3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(500mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラム(PE/EtOAc 1/0から4/1)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(22.3g、47%の収率)。LCMS $m/z = 299$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0260】

調製物 34：3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール
【化69】

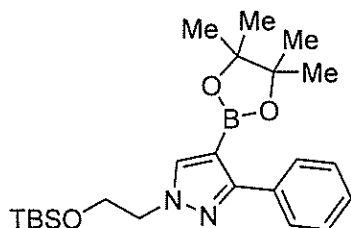


10

調製物 33で記載したものと同様の手順に従って、4-ブロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール（調製物 19）及び2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから、標題化合物を白色の固体として得た（364mg、49%）。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃） δ 7.75（t, 1H）, 7.32 – 7.24（m, 1H）, 6.92（td, 2H）, 3.98（t, 3H）, 1.21（t, 12H）。
【0261】

20

調製物 35：1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-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-ピラゾール
【化70】



30

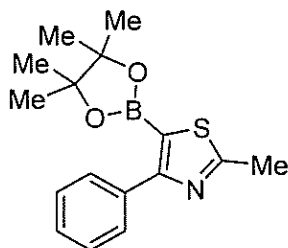
4-ブロモ-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール（調製物 32、3g、7.76mmol）及び2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（2.15g、11.6mmol）のTHF溶液（20mL）に、BuLiを-70℃で攪拌しながら加え、攪拌を-10℃で1時間続けた。反応物を水でクエンチし、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（500mg、13%）。LCMS： m/z = 429 [M+H]⁺。
【0262】

40

調製物 36：2-メチル-4-フェニル-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)チアゾール

50

【化 7 1】

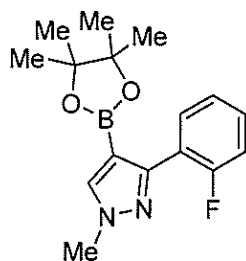


nBuLi (1.5 mL) を、 -78°C で 5-ブロモ-2-メチル-4-フェニルチアゾール (調製物 16、1.2 g、4.72 mmol) を含む THF (50 mL) に加え、得られた混合物を 1 時間にわたり N_2 下で撹拌した。これに、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロパン-2-イルオキシ)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (878 mg、4.72 mmol) を -78°C で加え、反応混合物を室温に自然昇温させ、 25°C で 2 時間撹拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (25:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (400 mg、28%)。LCMS: $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0263】

調製物 37: 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 7 2】



4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (調製物 17、428 mg、1.68 mmol)、KOAc (494 mg、5.03 mmol)、 $\text{B}(\text{Pin})_2$ (469 mg、1.846 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM (68.5 mg、0.084 mmol) のジオキサン混合物 (1.86 mL) を N_2 でパージし、 100°C で 3 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で洗浄しながら Celite (登録商標) によって濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標題化合物を白色の粘性固体として得た (220 mg、43% の収率)。 ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.26 (t, 12H)。

【0264】

調製物 38: 1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-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-ピラゾール

10

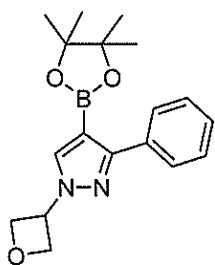
20

30

40

50

【化 7 3】



10

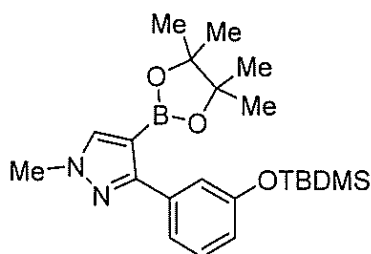
調製物 37 で記載した手順に従って、4-ブロモ-1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール (調製物 22) から標題化合物を白色の固体として得た (281 mg、40% の収率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.06–7.94 (m, 3H), 7.44–7.29 (m, 3H), 5.53 (p, 1H), 5.17–5.09 (m, 2H), 5.05 (t, 2H), 1.32 (d, 12H)。

【0265】

調製物 39: 3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

20

【化 7 4】



30

KOAc (1.39 g、14.1 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (517 mg、0.707 mmol)、4-ブロモ-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (調製物 31、2.6 g、7.07 mmol) 及び B(Pin) $_2$ (3.58 g、14.1 mmol) のジオキサン混合物 (60 mL) を、100℃で2時間にわたり N_2 下で攪拌した。反応混合物をEtOAc (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10:1 EtOAc/PE) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (500 mg、17%)。LCMS: m/z = 415 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

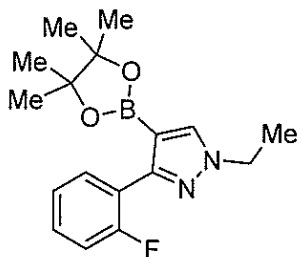
【0266】

40

調製物 40: 1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-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-ピラゾール

50

【化 7 5】



10

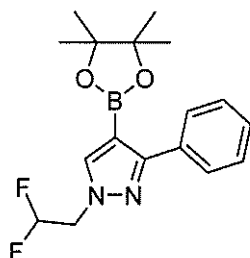
Pd(dppf)Cl₂ (544 mg、0.743 mmol) 及び KOAc (1.45 g、14.8 mmol) を、4-ブロモ-1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール (調製物 20、2 g、7.43 mmol) 及び B(Pin)₂ (3.75 g、14.8 mmol) の DMSO 溶液に加え、混合物を 80℃で一晩攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (10:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を油として得た (2.1 g、89%)。LCMS: m/z = 317 [M+H]⁺.

【0267】

20

調製物 41: 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール

【化 7 6】



30

4-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール (調製物 14、160 g、557 mmol)、(BPin)₂ (283 g、1.11 mol)、Pd(dppf)Cl₂・DCM (45.5 g、55.7 mmol) 及び KOAc (164 g、1.67 mol) の DMSO 混合物 (1.80 L) を脱気し、N₂ (x3) でパージし、混合物を 90℃で4時間にわたり N₂ 下で攪拌した。反応混合物を濾過してから、H₂O (3.60 L) で希釈し、EtOAc (2.0 L x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3.0 L x 2) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EtOAc = 20:1 から 3:1) により精製した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna c18 250 mm x 100 mm x 10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - MeCN]; B%: 50% ~ 70%、25 分) によりさらに精製して、標題化合物 (60.0 g、31.4% の収率) を薄黄色の固体として得た。LCMS m/z = 335.2 [M+H]⁺.

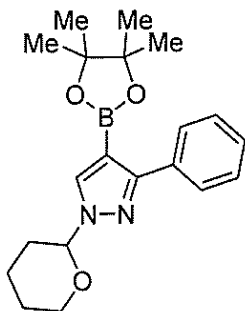
40

【0268】

調製物 42: 3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

50

【化 7 7】



10

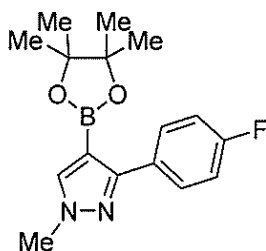
4-ブromo-3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物26、440mg、1.43mmol)のDMSO混合物(4mL)に、B(Pin)₂(726mg、2.86mmol)、K₃PO₄(607mg、2.86mmol)及びPd(dppf)Cl₂·DCM(116mg、0.143mmol)を加え、反応混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで抽出し、有機相を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、10%MeOH/DCM)により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た(400mg、79%)。LCMS m/z = 355 [M+H]⁺。

20

【0269】

調製物43：3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 7 8】



30

Pd(PPh₃)₄(216mg、0.282mmol)、KOAc(414mg、4.23mmol)、4-ブromo-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製物15、720mg、2.82mmol)及びB(Pin)₂(986mg、3.29mmol)を含むH₂O(4mL)及びDMSO(16mL)の混合物を、100℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、ブライン(2x75mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(15:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た(600mg、83%)。LCMS: m/z = 303 [M+H]⁺。

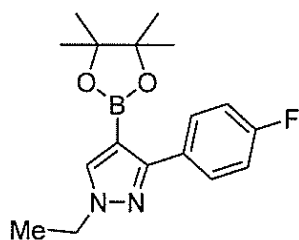
40

【0270】

調製物44：1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-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-ピラゾール

50

【化 7 9】



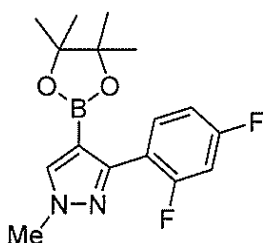
10

調製物 43 で記載した手順に従って、4-ブロモ-1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(調製物 13) から標題化合物を灰白色の固体として得た(1 g、56.8%の収率)。LCMS $m/z = 317$ $[M+H]^+$

【0271】

調製物 45: 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 8 0】



20

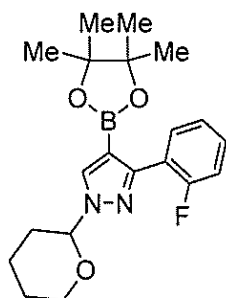
調製物 43 で記載したものと同様の手順に従って、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(調製物 18) から標題化合物を灰白色の固体として得た(900 mg)。LCMS $m/z = 321$ $[M+H]^+$

30

【0272】

調製物 46: 3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 8 1】



40

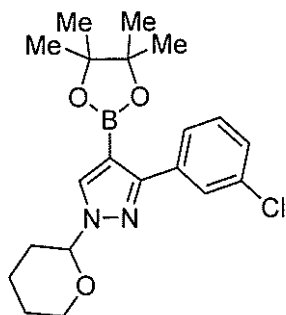
調製物 43 で記載したものと同様の手順に従って、4-ブロモ-3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 27) から標題化合物を無色の液体として得た(650 mg、76%の収率)。LCMS $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

【0273】

50

調製物 47：3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 8 2】



10

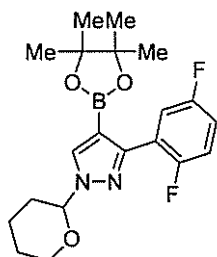
調製物 43 で記載したものと同様の手順に従って、4-ブromo-3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 28) から標題化合物を黄色の固体として得た (380 mg、84%)。LCMS m/z = 389 $[M+H]^+$.

【0274】

20

調製物 48：3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【化 8 3】



30

4-ブromo-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 29、300 mg、0.874 mmol) を含む DMSO (3 mL)、 $B(Pin)_2$ (441 mg、1.74 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (20.1 mg、0.0174 mmol) 及び NaOAc (142 mg、1.74 mmol) の混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (4:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を薄黄色の油として得た (130 mg、38%)。LCMS m/z = 391 $[M+H]^+$.

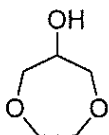
40

【0275】

調製物 49：1,4-ジオキセパン-6-オール

50

【化 8 4】



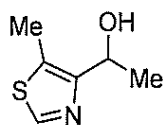
1,4-ジオキセパン-6-オン (200 mg、1.72 mmol) の MeOH 混合物 (10 mL) に、NaBH₄ (130 mg、3.44 mmol) を氷水中に加え、溶液を 10 分間攪拌した。得られた溶液を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせた。得られた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、標題化合物 (150 mg、85% の収率) を白色の固体として得た。

10

【0276】

調製物 50 : 1 - (5-メチルチアゾール-4-イル) エタン-1-オール

【化 8 5】



20

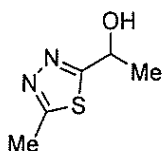
臭化メチルマグネシウム (Et₂O、2 mL 中で 3 M) を、0 °C で 5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド (250 mg、1.96 mmol) を含む THF (5 mL) に加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を 1 M HCl (5 mL) の添加によりクエンチし、混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標題化合物 (250 mg、89% の収率) を透明な液体として得た。LCMS : m/z = 144 [M+H]⁺。

30

【0277】

調製物 51 : 1 - (5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル) エタン-1-オール

【化 8 6】



40

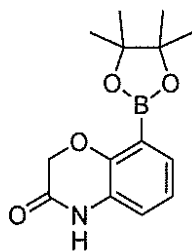
調製物 50 で記載した手順に従って、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒドから標題化合物を調製した。LCMS m/z = 145 [M+H]⁺。

【0278】

調製物 52 : 8 - (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-3 (4H) -オン

50

【化 8 7】



10

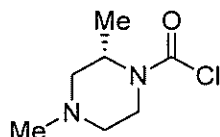
8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン (300 mg、1.31 mmol)、(BPi_n)₂ (497 mg、1.96 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (96.0 mg、1.96 mmol) 及び KOAc (192 mg、1.96 mmol) の DMSO 混合物 (15 mL) を、80 °C で 3 時間にわたり N₂ 下で撹拌した。溶液を H₂O (500 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を PE : EtOAc = 2 : 1 での分取 TLC により精製して、標題化合物 (120 mg) を褐色の固体として得た。LCMS : m/z = 276 [M+H]⁺。

20

【0279】

調製物 53 : (S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド

【化 8 8】



30

0 °C で N₂ 下のトリホスゲン (59 mg、0.20 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) にピリジン (0.142 mL、1.75 mmol) を加え、続いて (S)-1,3-ジメチルピペラジン (0.067 mL、0.5 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと室温に温め、一晚撹拌した。溶媒を減圧下で除去して標題化合物を得た。

【0280】

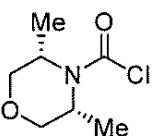
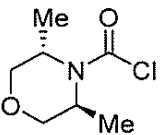
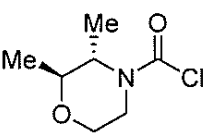
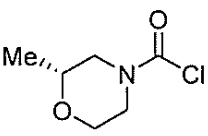
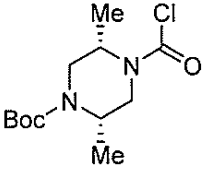
調製物 54 ~ 58

下表の化合物は、上記の調製物で記載した手順に従って、適切なアミン及びホスゲンから得た。

40

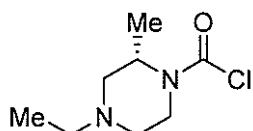
50

【表 4】

調製物番号	名称、構造、出発物質(SM)
54	(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド  SM : (3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン
55	(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド  SM : (3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン塩酸塩
56	(2S,3S)-2,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド  SM : (2S,3S)-2,3-ジメチルモルホリン塩酸塩 褐色の固体、117mg、粗製
57	(R)-2-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド  SM : (R)-2-メチルモルホリン塩酸塩 400mg、粗製
58	tert-ブチル(2S,5S)-4-(クロロカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート  SM : tert-ブチル(2S,5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート 褐色の油、1.1g、粗製

【0281】

調製物 59 : (S) - 4 - エチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニルクロリド
【化 89】



10

20

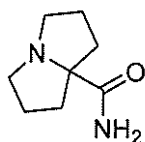
30

40

50

トリホスゲン（115 mg、0.389 mmol）を数回に分け、ピリジン（184 mg、2.33 mmol）及び（3S）-1-エチル-3-メチルピペラジン（100 mg、0.779 mmol）を含むDCM（10 mL）に0℃で加え、反応物を室温で2時間撹拌した。混合物をDCM（50 mL）で希釈し、ブライン（20 mL x 2）で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をPE：EtOAc = 2：1での分取TLCにより精製して、標題化合物を白色の固体として得た（100 mg）。
【0282】

調製物60：テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-カルボキサミド
【化90】

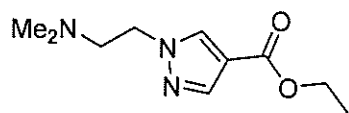


10

メチルヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-カルボキシラート（200 mg、1.18 mmol）をアンモニアメタノール溶液に加え、混合物を80℃で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC（20：1 DCM／MeOH = 20：1）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（150 mg、82%）。LCMS：m/z = 155 [M+H]⁺。
【0283】

20

調製物61：エチル1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート
【化91】

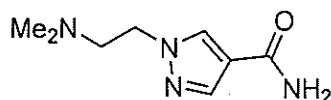


30

エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシラート（300 mg、2.14 mmol）、（2-ブロモエチル）ジメチルアミン（976 mg、6.42 mmol）及びCs₂CO₃（2.09 g、6.42 mmol）をDMFに加え、反応物を60℃で5時間撹拌した。溶液を水（500 mL）で希釈し、次いでEtOAc（3 x 200 mL）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH = 10：1でのカラムにより精製して、標題化合物（200 mg）を黄色の油として得た。LCMS m/z = 212 [M+H]⁺。
【0284】

調製物62：1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【化92】

40



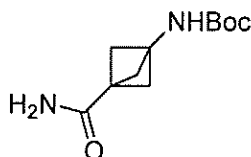
エチル1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート（調製物61、100 mg、0.473 mmol）を含むNH₄OH（5 mL）を80℃に4時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得て（
50

50 mg、58%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS: $m/z = 183$ $[M+H]^+$.

【0285】

調製物63: tert-ブチル(3-カルバモイルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート

【化93】



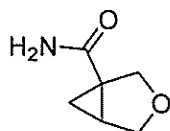
10

エチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(2 g、8.28 mmol)のNH₄OH混合物を60℃で16時間攪拌した。溶液を蒸発乾固させて、tert-ブチル(3-カルバモイルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマートを白色の固体として得て(1.5 g)、これをさらに精製することなく使用した。

【0286】

調製物64: 3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化94】



20

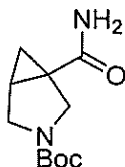
3-オキサービシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸(200 mg、1.56 mmol)のDCM溶液(10 mL)に、EDCI(450 mg、2.34 mmol)及びHOBT(316 mg、4.00 mmol)を加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。35% NH₃水溶液(3 mL)を加え、反応物を室温で1時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物を分取TLC(5% MeOH/DCM)により精製して、標題化合物(140 mg、収率=70%)を白色の固体として得た。LCMS: $m/z = 128$ $[M+H]^+$.

30

【0287】

調製物65: tert-ブチル1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

【化95】



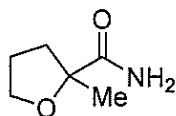
40

3-((tert-ブトキシ)カルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸(200 mg、0.88 mmol)のDCM混合物(15 mL)に、EDCI(275 mg、1.75 mmol)及びHOBT(236 mg、1.75 mmol)を加え、この溶液を25℃で2時間攪拌した。35% NH₃水溶液(3 mL)を加え、反応物を25℃で1時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物をDCM: MeOH=15:1での分取TLCで精製して、標題化合物(160 mg、収率: 80.4%)を白色

50

の固体として得た。LCMS $m/z = 171$ $[M+H]^+$.
【0288】

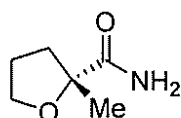
調製物66：2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
【化96】



10

調製物65で記載したものと同様の手順に従って、2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸から標題化合物を白色の固体として得た（150mg、76%の収率）。LCMS： $m/z = 130$ $[M+H]^+$.
【0289】

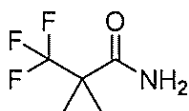
調製物67：(R)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
【化97】



20

調製物65について記載したものと類似の方法を使用して、(R)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸から標題化合物を白色の固体として調製した（70mg、71%）。LCMS： $m/z = 130$ $[M+H]^+$.
【0290】

調製物68：1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
【化98】



30

1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸（10g、64.9mmol）のDCM混合物（150mL）に、HOBt（10.5g、77.9mmol）及びEDCI（15.0g、77.9mmol）を数回に分けて加えた。溶液を室温で2時間攪拌してから、35%NH₃水溶液（5mL）を加えた。反応物を室温で1時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物を5%MeOH/DCMでのシリカゲルカラムで精製して、標題化合物（9.1g、収率：91%）を白色の固体として得た。LCMS： $m/z = 154$ $[M+H]^+$.
【0291】

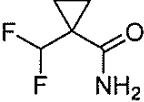
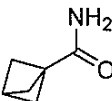
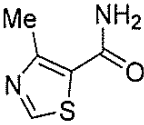
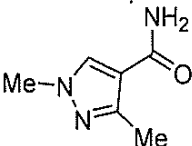
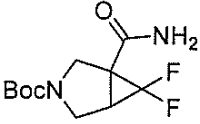
40

調製物69～75

下表の化合物は、調製物68で記載したものと同様の手順に従って、適切なカルボン酸から調製した。

50

【表 5 - 1】

調製物番号	名称、構造、出発カルボン酸(RCO ₂ H)、データ
69	1-(ジフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 1-(ジフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 白色の固体(260mg、87%) LCMS: m/z = 136 [M+H]⁺.
70	ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  RCO₂H : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 白色の固体、250g、76%、LCMS m/z = 112 [M+H]⁺.
71	4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  RCO₂H : 4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 灰白色の固体(100mg、75%)。LCMS: m/z = 143 [M+H]⁺.
72	1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  RCO₂H : 1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 黄色の油(100mg)。LCMS: m/z = 140 [M+H]⁺.
73	tert-ブチル 1-カルバモイル-6,6-ジフルオロ-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート  RCO₂H : 3-(tert-ブトキシカルボニル)-6,6-ジフルオロ-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸 白色の固体(400mg、80%)。LCMS: m/z = 207 [M-55+H]⁺.

10

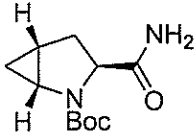
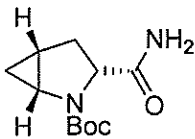
20

30

40

50

【表 5 - 2】

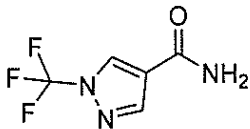
74	tert-ブチル(1R,3S,5R)-3-カルバモイル-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシラート  RCO₂H : (1R,3S,5R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸 黄色の固体(200mg、40%)。LCMS: m/z = 227 [M+H]⁺.
75	tert-ブチル(1R,3R,5R)-3-カルバモイル-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシラート  RCO₂H : (1R,3R,5R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸 黄色の固体(200mg、40%) LCMS: m/z = 227 [M+H]⁺.

10

20

【0292】

調製物 76 : 1 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 99】



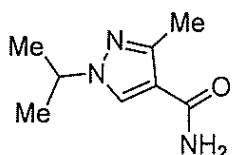
30

1 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボン酸 (200 mg、1.11 mmol)、HOBT (225 mg、1.67 mmol)、EDCI (319 mg、1.67 mmol) 及び NH₄OH (77.8 mg、2.22 mmol) の DCM 混合物 (5 mL) を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、得られた溶液を DCM (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (150 mg、75%)。

40

【0293】

調製物 77 : 1 - イソプロピル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド
【化 100】



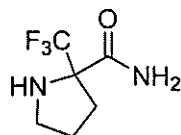
50

調製物 76 で記載した手順に従って、1-イソプロピル-3-メチルピラゾール-4-カルボン酸から標題化合物を白色の固体として得た (90 mg)。LCMS: $m/z = 168 [M+H]^+$ 。

【0294】

調製物 78: 2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化101】



10

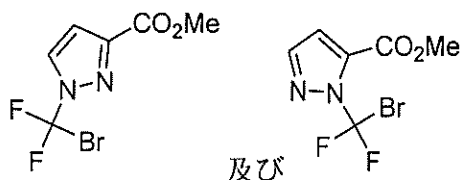
LiOH · H₂O (267 mg、6.36 mmol)、H₂O (2 mL) 及び 30% H₂O₂ (1 mL) を 2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (300 mg、1.82 mmol) の MeOH 溶液 (6 mL) に加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (2:1 EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を無色の油として得た (140 mg、42%)。LCMS: $m/z = 183 [M+H]^+$ 。

【0295】

20

調製物 79 及び 80: メチル 1-(ブロモジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート及びメチル 1-(ブロモジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

【化102】



30

メチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (3 g、23.7 mmol) の DMF 混合物 (45 mL) に、0℃の NaH (1.42 g、59.2 mmol) を加え、反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。イブロモジフルオロメタン (14.9 g、71.1 mmol) を加え、反応物を 25℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (14% EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を得た。

【0296】

40

ピーク 1、調製物 79; メチル 1-(ブロモジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (無色の油、3 g、50%)。LCMS: $m/z = 255 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.61 (dt, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.87 (s, 4H)。

【0297】

ピーク 2、調製物 80; メチル 1-(ブロモジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート (無色の油、400 mg、7%)。LCMS: $m/z = 255 [M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, 1H), 7.26 (dt, 1H), 3.89 (s, 3H)。

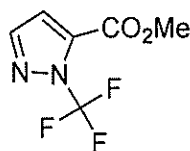
【0298】

調製物 81: メチル 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシ

50

ラート

【化103】



10

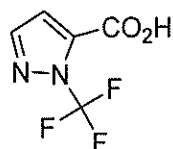
メチル1-(ブロモジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート (調製物80、400mg、1.56mmol)のDCM混合物(20mL)に、N₂雰囲気下で-78℃のAgBF₄(912mg、4.68mmol)を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。得られた溶液を水(40mL)で希釈し、DCM(2x50mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(10% EtOAc/PE)により精製して、標題化合物を黄色の油として得た(300mg、99%)。LCMS: m/z = 195 [M+H]⁺.

【0299】

調製物82: 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

20

【化104】



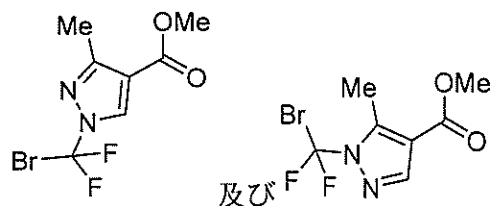
メチル1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(調製物81、300mg、1.54mmol)のTHF/H₂O溶液にLiOH(110mg、4.62mmol)を加え、混合物を25℃で4時間撹拌した。得られた溶液を真空中で蒸発乾固させ、標題化合物を白色の固体として得て(150mg、54%)、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0300】

調製物83: メチル1-(ブロモジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート及びメチル1-(ブロモジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

【化105】



40

0℃でメチル3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート(2g、14.2mmol)を含むDMF(10mL)にNaH(567mg、14.2mmol)を加えてから、0℃で30分間撹拌した後、CF₂Br₂(4.43g、21.3mmol)を

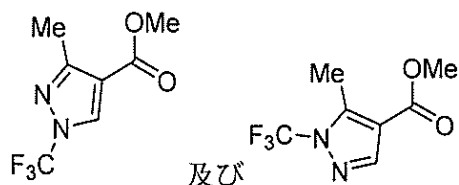
50

加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC(2:1 PE/EtOAc)により精製して、標題化合物の混合物を淡黄色の固体として得た(1.9g、50%)。LCMS: $m/z = 269$ $[M+H]^+$ 。

【0301】

調製物84: メチル3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びメチル5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化106】



10

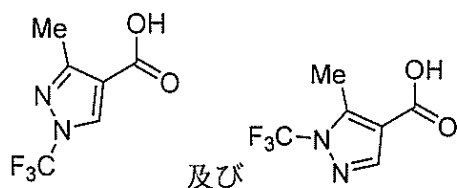
N_2 下で $-78^\circ C$ にて、メチル1-(ブロモジフルオロメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びメチル1-(ブロモジフルオロメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの混合物(調製物83、2g、7.43mmol)を含むDCM(30mL)に $AgBF_4$ (2.88g、14.8mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取TLC(50%EtOAc/PE)により精製して、標題化合物の混合物を灰白色の油として得た(540mg)。LCMS: $m/z = 209$ $[M+H]^+$ 。

20

【0302】

調製物85: 3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化107】



30

$LiOH$ (343mg、14.3mmol)を、3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート及びメチル5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの混合物(調製物84、500mg、2.40mmol)を含むTHF/ H_2O (15mL/5mL)に室温で加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、 HCl (1M)でpHをpH6~7に調整し、EtOAc(100mL)で抽出した。合わせた有機物を水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、次いで乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(20:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(430mg、92%)。LCMS: $m/z = 195$ $[M+H]^+$ 。

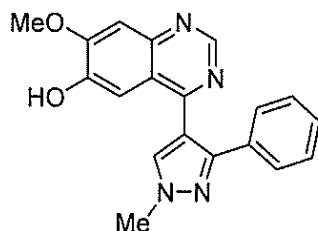
40

【0303】

調製物86: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール

50

【化 1 0 8】



10

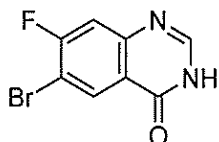
4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (2.0 g、9.49 mmol)、1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.21 g、11.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.38 g、1.89 mmol) 及び K₃PO₄ (4.0 g、18.9 mmol) を含むジオキサン及び H₂O の混合物を、2 時間にわたり 100 °C にて N₂ 下で攪拌した。冷却した混合物を EtOAc と水とに分配し、層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を DCM/MeOH (20:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (2.20 g、69.8%)。LCMS m/z = 333 [M+H]⁺。

20

【0304】

調製物 87: 6-ブロモ-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【化 1 0 9】



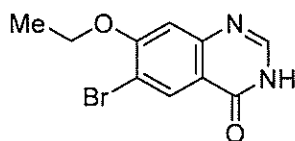
30

2-アミノ-5-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (2 g、8.54 mmol) 及び酢酸ホルムアミジン (4.43 g、42.6 mmol) の EtOH 混合物 (20 mL) を 100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、残留物を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物 (2 g、収率 = 96%) を灰白色の固体として得た。LCMS m/z = 243, 245 [M+H]⁺。

【0305】

調製物 88: 6-ブロモ-7-エトキシキナゾリン-4(3H)-オン

【化 1 1 0】



40

EtONa の EtOH 溶液 (21%、10 mL) に、6-ブロモ-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン (調製物 87、2 g、8.22 mmol) を加え、反応物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応物を濃縮乾固させ、残留物を水で希釈し、混合物を濾過した

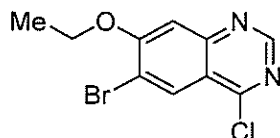
50

。固体を真空中で乾燥させて、標題化合物（2.1 g、収率＝90％）を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 271$ $[M+H]^+$ 。

【0306】

調製物89：6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシキナゾリン

【化111】



10

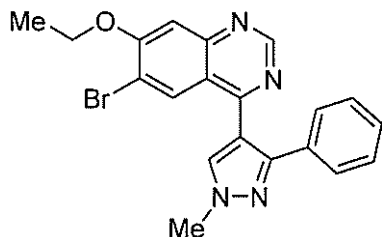
6-ブロモ-7-エトキシキナゾリン-4(3H)-オン（調製物88、2.2 g、8.17 mmol）のPOCl₃溶液（10 mL）を100℃で3時間撹拌した。冷却した混合物を濃縮乾固させ、残留物をDCM（5 mL）で希釈した。得られた溶液を飽和Na₂CO₃（水溶液）（30 mL）に滴下して加え、混合物をDCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物（2.4 g、収率＝90％）を褐色の固体として得た。LCMS $m/z = 289$ $[M+H]^+$ 。

【0307】

20

調製物90：6-ブロモ-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

【化112】



30

6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシキナゾリン（調製物89、300 mg、1.04 mmol）、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール（443 mg、1.56 mmol）、K₃PO₄（331 mg、1.56 mmol）及びPd(PPh₃)₄（48 mg、0.0416 mmol）を含むジオキサン（15 mL）及び水（5 mL）の混合物を、80℃で3時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取TLC（20：1 DCM/MeOH）により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（225 mg、53％）。LCMS： $m/z = 409, 411$ $[M+H]^+$ 。

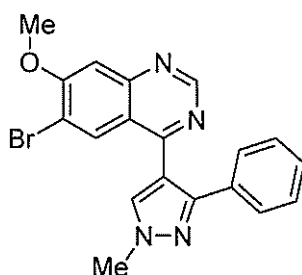
40

【0308】

調製物91：6-ブロモ-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

50

【化 1 1 3】



10

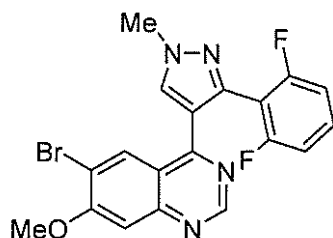
調製物 90 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノザリン及び1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから標題化合物を白色の固体として得た(1.0 g、49%)。LCMS $m/z = 397$ $[M+H]^+$ 。

【0309】

調製物 92：6-ブロモ-4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノザリン

【化 1 1 4】

20



調製物 90 について記載したものと類似の方法を使用して、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキノザリン及び3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 34)から、標題化合物を灰白色の固体として調製した(160 mg、88%)。LCMS: $m/z = 397$ $[M+H]^+$ 。

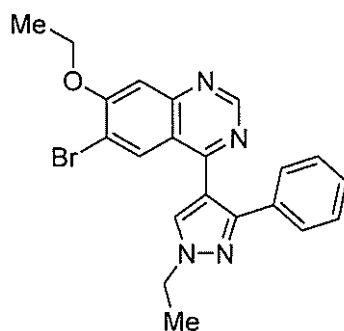
30

【0310】

調製物 93：6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キノザリン

【化 1 1 5】

40



調製物 90 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-4-クロロ-7-エト

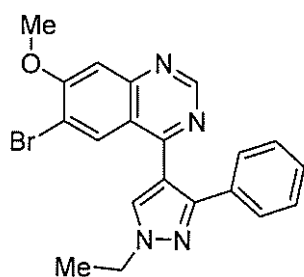
50

キシキナゾリン（調製物 89）及び 1-エチル-3-フェニル-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-ピラゾール（調製物 33）から、標題化合物を灰白色の固体として得た（180 mg、61%の収率）。LCMS $m/z = 423, 425$ $[M+H]^+$ 。

【0311】

調製物 94：6-ブロモ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

【化116】



10

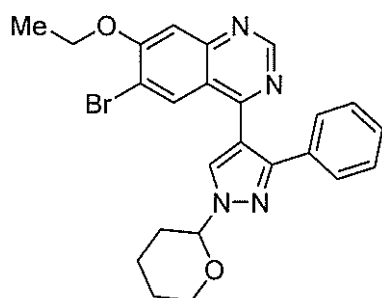
調製物 90 で記載した手順に従って、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン及び 1-エチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（調製物 33）から、標題化合物を黄色の固体として得た（200 mg、57%の収率）。LCMS $m/z = 409, 411$ $[M+H]^+$ 。

20

【0312】

調製物 95：6-ブロモ-7-エトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化117】



30

調製物 90 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシキナゾリン（調製物 89）及び 3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（調製物 42）から、標題化合物を黄色の固体として得た（560 mg、56%の収率）。LCMS $m/z = 479, 481$ $[M+H]^+$ 。

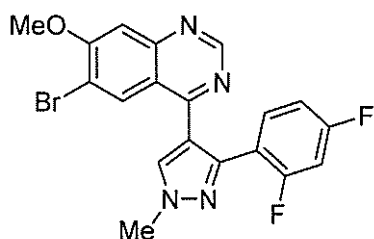
40

【0313】

調製物 96：6-ブロモ-4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

50

【化 1 1 8】



10

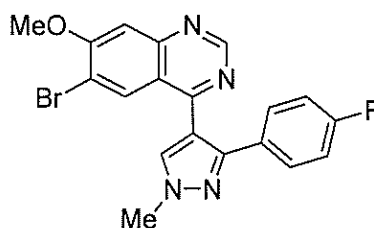
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (95.2 mg、0.124 mmol) 及び K_3PO_4 (394 mg、1.86 mmol) を、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 45、400 mg、1.24 mmol) 及び 6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン (404 mg、1.48 mmol) を含む H_2O (4 mL) 及び ジオキサン (16 mL) に加え、反応混合物を 80°C で 2 時間にわたり N_2 下で撹拌した。混合物を DCM (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL x 2) で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を $\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$ のシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物 400 mg を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0314】

調製物 97: 6-ブロモ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

【化 1 1 9】



30

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (465 mg、0.571 mmol)、 K_3PO_4 (419 mg、1.98 mmol)、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 43、400 mg、1.32 mmol) 及び 6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン (432 mg、1.58 mmol) を含む H_2O (6 mL) 及び ジオキサン (24 mL) の混合物を、 80°C で 2 時間にわたり N_2 下で撹拌した。混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (2 x 75 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (15:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (205 mg、51%)。LCMS: $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0315】

調製物 98: 6-ブロモ-4-(1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

50

CN1C=NC2=C1C(=C3C=C(C=C2)C(=C4C=C(C=C3)C(=O)N4)C)C5=CC=C(C=C5)F

10

20

CN1C=NC2=C1C(=C3C=C(C=C2)C(=O)N(C)C3)c4ccccc4

30

40

CN1C=CC(C1c2nc3cc4c(cc3n2)OC(F)FBr)cc4

50

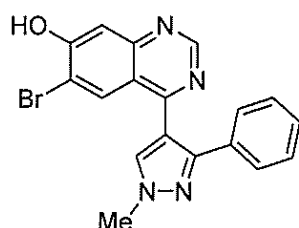
を、 K_2CO_3 (69.6 mg、0.505 mmol)、6-ブロモ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール (調製物99、200 mg、0.505 mmol) を含むDMF (10 mL) 及び H_2O (1 mL) の混合物に室温に加え、得られた混合物を100℃に16時間加熱した。混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC (25:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (120 mg、53%)。LCMS: $m/z = 395$ $[M+H]^+$ 。

【0318】

調製物101: 6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール

10

【化123】



20

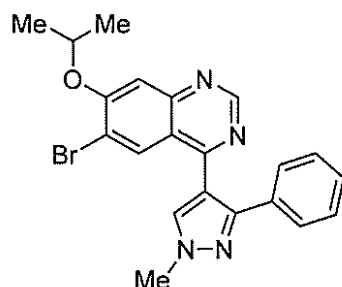
6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物91、300 mg、0.759 mmol) の BBr_3 溶液 (10.40 g、41.51 mmol) を80℃で6時間撹拌した。この混合物を H_2O (30 mL) に0℃で滴下して加え、pHを Na_2CO_3 でpH8~9に調整し、混合物をDCM (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (PE/EtOAc=1/1) により精製して、標題化合物 (74 mg、25.6%) を黄色の固体として得た。

【0319】

調製物102: 6-ブロモ-7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

30

【化124】



40

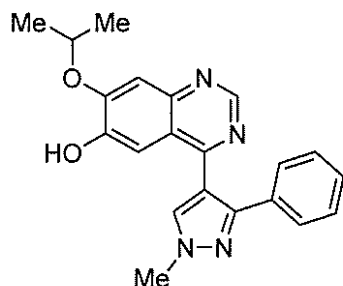
6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール (調製物101、45 mg、0.118 mmol) 及び2-ヨードプロパン (30.1 mg、0.177 mmol) のDMF溶液 (3 mL) に K_2CO_3 (32.63 mg、0.236 mmol) を加え、反応物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (0~100% EtOAc/PE) により精製して、標題化合物 (27 mg、54%) を白色の固体として得た。

50

【0320】

調製物103：7-イソプロポキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-オール

【化125】



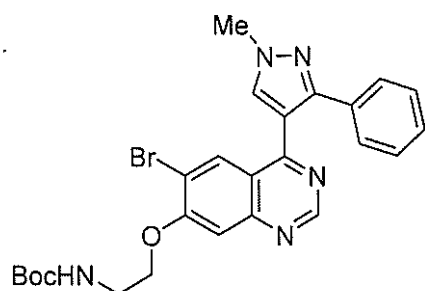
10

6-ブロモ-7-イソプロポキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン（調製物102、37mg、0.087mmol）をジオキサン（1mL）及びH₂O（0.25mL）に溶かした溶液に、Pd₂(dba)₃（8.0mg、0.009mmol）、t-BuXphos（7.42mg、0.0175mmol）及びKOH（9.81mg、0.175mmol）を加え、反応物を80℃で2時間（20）にわたりN₂下で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取TLC（EtOAc/MeOH=10/1）により精製して、標題化合物（16.0mg、50.8%）を黄色の固体として得た。

【0321】

調製物104：tert-ブチル（2-（（6-ブロモ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-7-イル）オキシ）エチル）カルバマート

【化126】



30

6-ブロモ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-7-オール（調製物101、150mg、0.393mmol）、tert-ブチルN-（2-ブromoエチル）カルバマート（176mg、0.786mmol）及びCs₂CO₃（257mg、0.786mmol）のDMF混合物（5mL）を、100℃で16時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc（3x50mL）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC（10：1 DCM/MeOH）により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た（180mg、87%）。LCMS： m/z = 523 [M+H]⁺。（40）

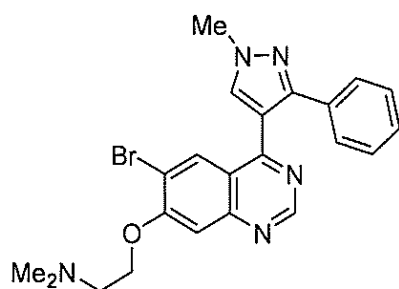
【0322】

調製物105：2-（（6-ブロモ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-7-イル）オキシ）-N,N-ジメチルエタン-1-アミ

50

ン

【化 1 2 7】



10

パート 1。tert-ブチル (2-((6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル)カルバマート (調製物 104、200 mg、0.381 mmol) を含む DCM に TFA を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、2-((6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エタン-1-アミンを得て、これを精製せずにパート 2 で使用した。

【0323】

パート 2。HCHO 溶液 (173 μ L、1.76 mmol) を、2-((6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-イル)オキシ)エタン-1-アミン (パート 2、150 mg、0.354 mmol) の DCM 溶液に加えた後、Na(OAc)₃BH (224 mg、1.06 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を NH₄Cl 溶液によりクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (10:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (70 mg、41%)。LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺。

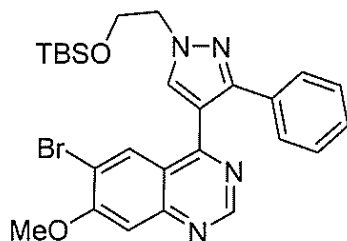
20

【0324】

調製物 106: 6-ブロモ-4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

30

【化 1 2 8】



40

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 35、390 mg、0.774 mmol)、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン (317 mg、1.16 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (30 mg、0.026 mmol) 及び K₃PO₄ (326 mg、1.54 mmol) を含むジオキサン (12 mL) 及び H₂O (3 mL) の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (35:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (240 mg、52%)。LCMS: m

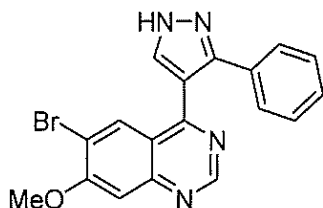
50

$m/z = 541 \quad [M+H]^+$.

【0325】

調製物107：6-ブロモ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化129】



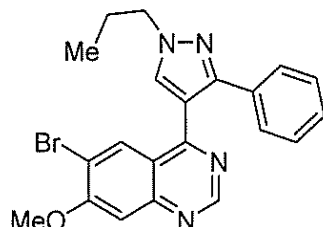
10

6-ブロモ-4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物106、570mg、1.10mmol)のDCM溶液(20mL)にTFA(5mL)を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮乾固させ、残留物をDCMで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物(480mg、収率：84.9%)を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 381, 383 \quad [M+H]^+$

20

調製物108：6-ブロモ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化130】



30

NaH(31.3mg、0.786mmol)を、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物107、150mg、0.393mmol)、1-ブロモプロパン(96.6mg、0.786mmol)及びDMF(5mL)の溶液に加え、混合物を50℃で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、蒸発乾固させた。残留物を分取TLC(20:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(120mg、38%)。LCMS: $m/z = 425 \quad [M+H]^+$.

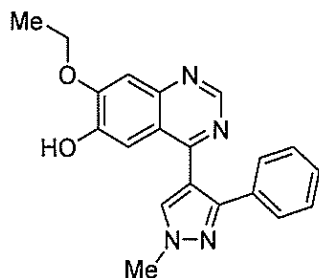
【0326】

調製物109：7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール

40

50

【化 1 3 1】



10

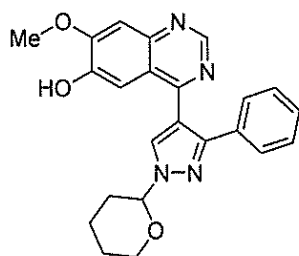
6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90、500mg、1.22mmol)、BrettPhos Pd G3(111mg、0.122mmol)及びCs₂CO₃(598mg、1.83mmol)を含むH₂O(2mL)及びジオキサン(10mL)の混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2x50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取TLC(15:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(350mg、83%)。LCMS m/z = 347 [M+H]⁺。

【0327】

20

調製物110: 7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール

【化 1 3 2】



30

4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール(315mg、1.5mmol)、3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物42、634mg、1.79mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(109mg、0.150mmol)及びK₃PO₄(1.27g、6.0mmol)を含むジオキサン(9mL)及びH₂O(3mL)の混合物を80℃に3時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を薄褐色のシロップとして得た(400mg、66%)。LCMS m/z = 403 [M+H]⁺。

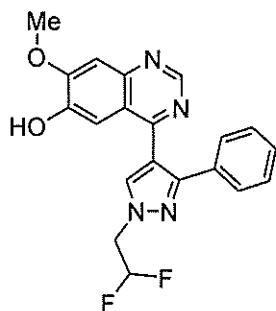
40

【0328】

調製物111: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール

50

【化 1 3 3】



10

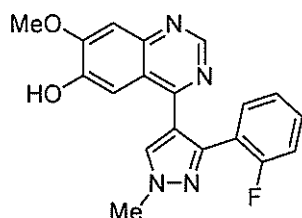
4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (3 g、14.2 mmol)、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 41、5.68 g、17.0 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.64 g、1.42 mmol) 及び K_3PO_4 (3.60 g、17.0 mmol) を含むジオキサン/ H_2O の混合物を、80℃で16時間撹拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、3% MeOH/DCM) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (2.4 g、44%)。LCMS $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0329】

調製物 112：4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール

【化 1 3 4】



30

4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (70 mg、0.332 mmol)、 K_2CO_3 (92 mg、0.665 mmol) 及び 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 37、151 mg、0.499 mmol) を含む水 (0.317 mL)、ジオキサン (1.266 mL) 及び DME (0.633 mL) の混合物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.4 mg、0.033 mmol) を加え、反応物を100℃で5時間にわたり N_2 下で撹拌した。混合物を DCM/MeOH で溶出させて Celite (登録商標) で濾過し、混合物を真空中で濃縮した。 Combiflash Isco 、12 g 金カラム、0~20% MeOH/DCM により残留物を精製して、標題化合物を粘稠な黄色の油として得た (92.4 mg、63.5% の収率)。

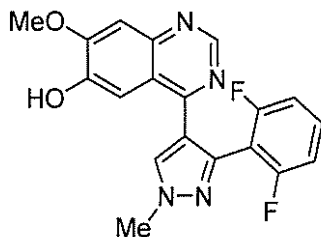
40

【0330】

調製物 113：4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール

50

【化 1 3 5】



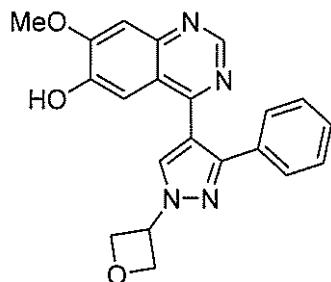
10

調製物 1 1 2 で記載した手順に従って、4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール及び3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 3 4)から、標題化合物を灰白色の固体として得た(40.6mg、46.4%の収率)。

【0 3 3 1】

調製物 1 1 4: 7-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール

【化 1 3 6】



20

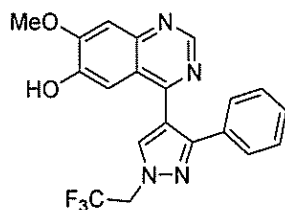
調製物 1 1 2 で記載した手順に従って、1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 3 8)及び4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オールから、標題化合物を薄黄色の固体として得た(89.6mg、36%の収率)。

30

【0 3 3 2】

調製物 1 1 5: 7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール

【化 1 3 7】



40

4-ブromo-3-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(調製物 3 0、250mg、0.819mmol)、(BPin)₂(250mg、0.983mmol)、KOAc(241mg、2.458mmol)及びPdCl₂(dppf)-DCM(100mg、0.123mmol)のジオキサン混合物(4mL)をN₂で5分間スパージし、反応物を90℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、4

50

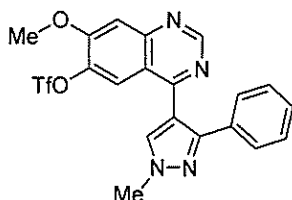
ークロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (86 mg、0.410 mmol)、2 M K_2CO_3 水溶液 (1.229 mL、2.46 mmol)、及び追加の $PdCl_2(dppf)$ -DCM (100 mg、0.123 mmol) を加え、反応物を 90 °C で一晩加熱した。反応物を水 (1 mL) で希釈し、勢いよく混合した。得られた溶液を *Isolute HMN SPE* チューブ (5 mL サイズ) に加え、*EtOAc* を用いて重力溶出させた。濾液を濃縮し、真空下で乾燥させた。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM から 20 % *MeOH* / DCM) により精製して、標題化合物 (142 mg、39.0 %) を得た。LCMS m/z = 401.1 $[M+H]^+$ 。

【0333】

調製物 116 : 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

10

【化138】



20

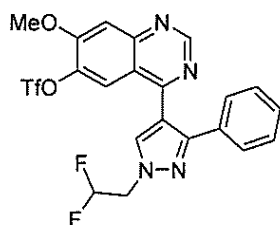
-60 °C で 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-オール (調製物 86、1 g、3.0 mmol) 及び TEA (1.21 g、12.0 mmol) を含む無水 DCM (20 mL) に Tf_2O (2.11 g、7.50 mmol) を滴下して加え、反応物を 1 時間攪拌した。溶液を DCM (2 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1:1 DCM / *EtOAc*) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1.0 g、72 %)。LCMS m/z = 465 $[M+H]^+$ 。

【0334】

30

調製物 117 : 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

【化139】



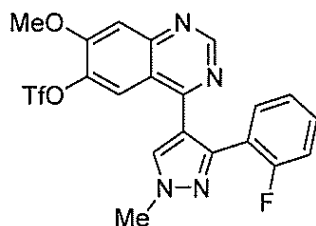
40

TEA (116 mg、1.15 mmol) を、氷冷した 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物 111、220 mg、0.575 mmol) の DCM 溶液 (20 mL) に加えた。 Tf_2O を滴下して加え、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を $NaHCO_3$ 水溶液で中和し、DCM (60 mL x 3) で抽出し、合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。粗化合物を TLC PE : *EtOAc* = 1:1 により精製して、標題化合物 250 mg を赤色の固体として得た。LCMS m/z = 515 $[M+H]^+$ 。

【0335】

50

調製物 118 : 4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート
【化 140】



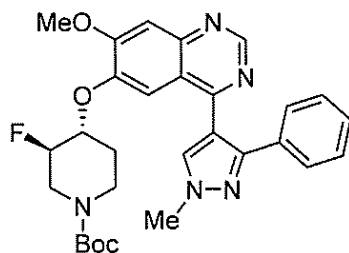
10

4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物 112、200mg、0.570mmol) の DCM 溶液 (15mL) に TEA (230mg、2.28mmol) を加え、溶液を -50℃ に冷却した。Tf₂O (482mg、1.71mmol) を加え、反応物を -50℃ で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を水 (100mL) で希釈し、混合物を EtOAc (2 x 100mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機溶液をブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物を DCM : MeOH (10 : 1) でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (240mg、87.5%) を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 483 [M+H]⁺.

20

【0336】

調製物 119 : tert-ブチル (3R, 4R)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化 141】



30

PPh₃ (789mg、3.0mmol)、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物 86、200mg、0.60mmol) 及び tert-ブチル (3R, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (526mg、2.40mmol) を含む -10℃ の THF に DIAD (484mg、2.40mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で 8 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100mL) で希釈し、ブライン (50mL x 2) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を PE : EtOAc = 1 : 1 で溶出させる分取 TLC により精製して、標題化合物 250mg を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 534 [M+H]⁺.

40

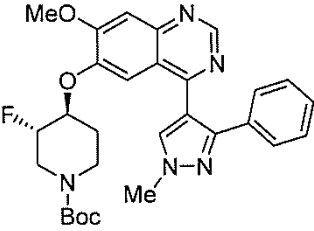
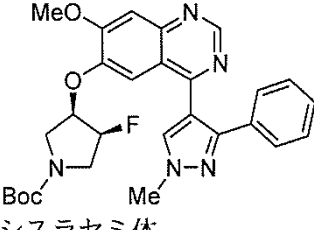
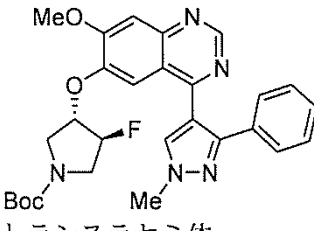
【0337】

調製物 120 ~ 124

下表の化合物は、調製物 119 で記載したものと同様の手順に従って、適切なキナゾリン-6-オール及びアルコールから調製した。

50

【表 6 - 1】

調製物番号	名称/構造/出発物質(SM)/データ
120	tert-ブチル(3S,4S)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート  SM : 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物 86)及び tert-ブチル(3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート 黄色の固体、250mg、62%の収率。LCMS m/z = 534 [M+H]⁺
121	シス-rac-tert-ブチル(3S,4R)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート  シスラセミ体 SM : 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物 86)及びトランス-rac-tert-ブチル(3R,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート 黄色の固体、360mg、85%の収率。LCMS m/z = 520 [M+H]⁺
122	トランス-rac-tert-ブチル(3S,4S)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート  トランスラセミ体 SM : 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物 86)及びシス-rac-tert-ブチル(3S,4R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート 白色の固体、400mg、85%の収率。LCMS m/z = 520 [M+H]⁺

10

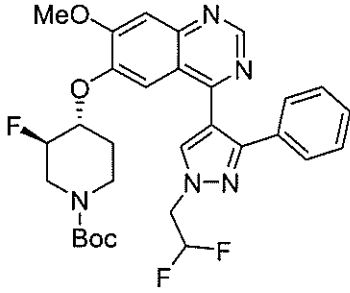
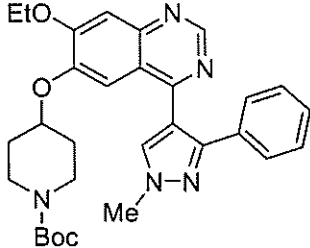
20

30

40

50

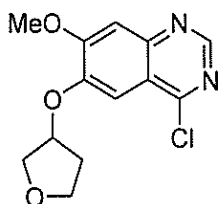
【表 6 - 2】

123	tert-ブチル(3R,4R)-4-((4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート  SM : 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(調製物 111)及び tert-ブチル(3R,4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート。 黄色の固体、200mg、44%の収率。LCMS m/z = 584 [M+H]⁺	10
124	tert-ブチル 4-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート  SM : 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物 109)及び tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート 黄色の固体、100mg、65.7%の収率	20

【 0 3 3 8 】

調製物 1 2 5 : 4-クロロ-7-メトキシ-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン

【化 1 4 2】



4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (200mg、0.949mmol)、PPh₃ (495mg、1.89mmol) 及びテトラヒドロフラン-3-オール (166mg、1.89mmol) の THF 混合物 (20mL) を室温で10分間攪拌した。DIAD (382mg、1.89mmol) を加え、反応物を室温で4時間攪拌した。

10

20

30

40

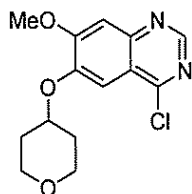
50

反応物を水でクエンチし、混合物を濃縮乾固させた。残留物をPE:EtOAc=1:1で溶出させる分取TLCにより精製して、標題化合物(200mg、収率:75%)を灰白色の固体として得た。LCMS $m/z = 281$ $[M+H]^+$.

【0339】

調製物126:4-クロロ-7-メトキシ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン

【化143】



10

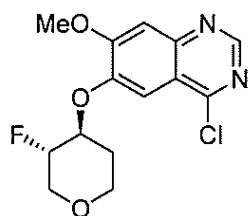
調製物125で記載した手順に従って、4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールから標題化合物を無色の油として得た(240mg、86%の収率)。LCMS $m/z = 295$ $[M+H]^+$.

【0340】

調製物127:トランス-*rac*-4-クロロ-6-(((3*S*, 4*S*)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン

20

【化144】



トランスラセミ体

30

PPh₃ (1.24g、4.74mmol)及びDIAD (773mg、3.79mmol)を、4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オール (200mg、0.949mmol)及びシス-*rac*-(3*S*, 4*SR*)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (569mg、4.74mmol)を含む0℃のTHF (5mL)に加え、反応混合物を室温で2時間にわたりN₂下で撹拌した。混合物をEtOAc (3x40mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(110mg、37%)。LCMS: $m/z = 313$ $[M+H]^+$.

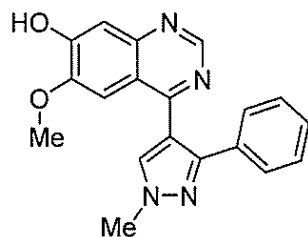
40

【0341】

調製物128:6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール

50

【化 1 4 5】



10

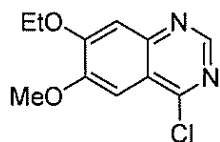
Pd (dppf) Cl₂ (173 mg、0.237 mmol) 及び K₂CO₃ (489 mg、3.55 mmol) を、4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-オール (500 mg、2.37 mmol) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを含むジオキサン/H₂O (4/1 V/V) に加えた。反応物を 80℃で N₂ 下にて一晩攪拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (25:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (209 mg、27%)。LCMS m/z = 333 [M+H]⁺。

20

【0342】

調製物 129: 4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン

【化 1 4 6】



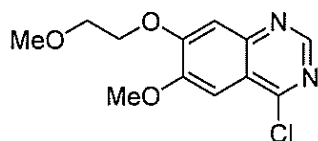
30

PPh₃ (1.86 g、7.10 mmol)、4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-オール (300 mg、1.42 mmol) を含む EtOH (327 mg、7.10 mmol) 0℃の THF (15 mL) に、DIAD (1.15 g、5.68 mmol) を滴下して加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を DCM:MeOH=25:1 での分取 TLC により精製して、標題化合物 200 mg (59%) を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 239 [M+H]⁺。

【0343】

調製物 130: 4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン

【化 1 4 7】



40

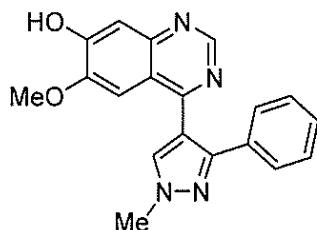
調製物 129 で記載した手順に従って、4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-オール及び 2-メトキシエタン-1-オールから標題化合物を黄色の固体として得た (500 mg、56% の収率)。LCMS m/z = 269 [M+H]⁺。

50

【0344】

調製物131：6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール

【化148】



10

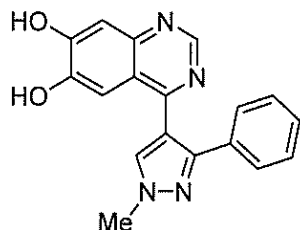
4-クロロ-6-メトキシキナゾリン-7-オール (350 mg、1.66 mmol) のジオキサン/H₂O溶液 (4/1 V/V) に、1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (565 mg、1.99 mmol)、K₂CO₃ (458 mg、3.32 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (121 mg、0.166 mmol) をN₂下に加え、反応物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却してから、水(20 mL)で希釈した。得られた溶液をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取TLC (DCM:MeOH=10:1)により精製して、標題化合物 (270 mg、49.0%)を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 333 [M+H]⁺.

20

【0345】

調製物132：4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6,7-ジオール

【化149】



30

6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール (調製物131、140 mg、0.421 mmol) のDCE溶液 (5 mL) に、BBR₃ (1.06 g、4.21 mmol) を0℃で滴下して加えた。混合物を25℃で1時間撹拌してから、H₂O (10 mL)でクエンチし、DCM (10 mL x 2)で抽出した。水層をMeOH (20 mL)で希釈し、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (150 mg、粗製)を黄色の固体として得た。

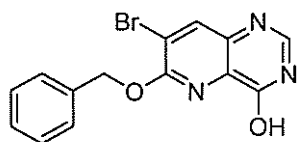
40

【0346】

調製物133：6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール

50

【化 1 5 0】



ベンジルアルコール（177.26 mg、1.64 mmol）のDMF溶液（2.0 mL）にNaH（98.35 mg、2.46 mmol、60%の純度）を加え、混合物を25℃で5分間攪拌した。7-ブromo-6-フルオロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール（400 mg、1.64 mmol）を加え、反応物を25℃で20分間攪拌した。反応物を0℃のH₂O（8 mL）で希釈し、次いで、pH=3になるまで1M HClを滴下して加えた。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを減圧下で濃縮して、標題化合物を白色の固体として得た。

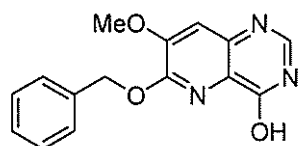
10

【0347】

調製物134：6-（ベンジルオキシ）-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール

【化 1 5 1】

20



6-（ベンジルオキシ）-7-ブromoピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール（調製物133、200 mg、0.602 mmol）をMeOH（5.0 mL）及びDMSO（5.0 mL）に溶かした溶液に、t-BuXphos（25.57 mg、0.06 mmol）、Cs₂CO₃（392.37 mg、1.20 mmol）及びPd₂（dba）₃（55.14 mg、0.06 mmol）を加え、混合物を80℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。粗生成物を0℃のH₂O（8 mL）で希釈し、次いで、pH=3になるまで1M HClを滴下して加えた。反応混合物を濾過し、濾液をフリーズドライした。粗生成物をH₂O（2 mL）からの再結晶化により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た。

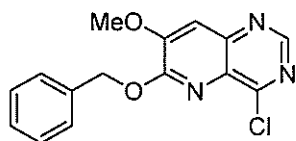
30

【0348】

調製物135：6-（ベンジルオキシ）-4-クロロ-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン

【化 1 5 2】

40



6-（ベンジルオキシ）-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オール

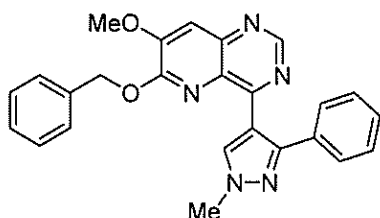
50

(調製物 134、100 mg、0.353 mmol) を CCl_4 (1.0 mL) 及び DCE (2.0 mL) に溶かした溶液に PPh_3 (277.8 mg、1.06 mmol) を加え、反応物を 75 °C で 2 時間にわたり N_2 下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/0 から 1/1) により精製して、標題化合物 (150 mg、粗製) を黄色のゴムとして得た。

【0349】

調製物 136：6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン

【化153】

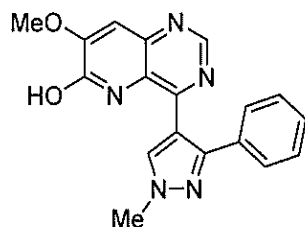


6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物 135、150 mg、0.497 mmol) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (70.63 mg、0.249 mmol) を H_2O (0.10 mL)、DME (1.00 mL) 及びジオキサン (2.00 mL) に溶かした溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57.45 mg、0.05 mmol) 及び K_2CO_3 (137.41 mg、0.994 mmol) を加えた。混合物を 100 °C で 1 時間にわたり N_2 下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取 TLC (PE/EtOAc = 0/1) により精製して、標題化合物 (40 mg、19.0% の収率) を白色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37–7.34 (m, 5H), 7.26–7.24 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。

【0350】

調製物 137：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-オール

【化154】



6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物 136、40.0 mg、0.095 mmol) の EtOAc 溶液 (5.0 mL) に、 Pd/C (40.0 mg、10% の純度、 H_2O 中 50%) を加え、反応物を 25 °C で 16 時間にわたり H_2 (15 psi) 下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (40.0 mg、粗製) を黄色の固体として得た。

【0351】

調製物 138：7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラ

10

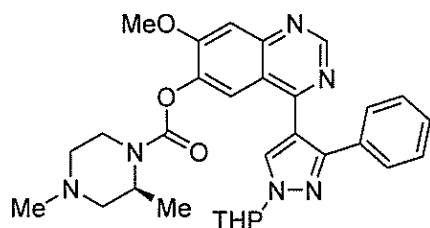
20

30

40

50

ン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート
【化155】

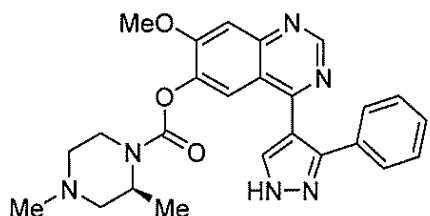


10

7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物110、100mg、0.248mmol)、(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(43mg、0.248mmol)及び K_2CO_3 (68mg、0.497mmol)のMeCN混合物(5.0mL)を、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。残留物を5%MeOH/DCMでのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物(100mg、収率=74%)を薄黄色の固体として得た。LCMS m/z = 543 $[M+H]^+$ 。

20

【0352】
調製物139：7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート
【化156】



30

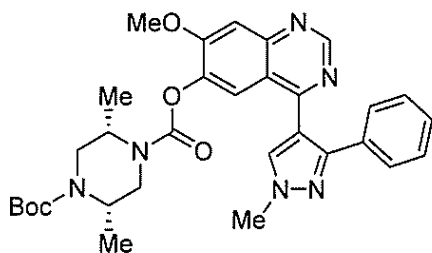
7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(調製物138、100mg、0.184mmol)のDCM溶液(5mL)に、TFA(2mL)を0℃に加え、反応物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、残留物をDCMで希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物(100mg、粗製)を薄黄色の固体として得た。LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$ 。

40

【0353】
調製物140：1-(tert-ブチル)-4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)(2S,5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1,4-ジカルボキシラート

50

【化 1 5 7】



10

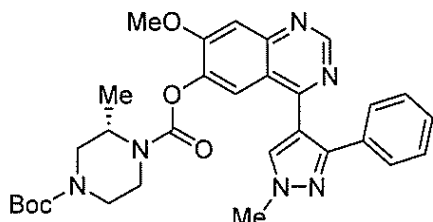
7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-オール（調製物 86、100 mg、0.301 mmol）及び tert-ブチル（2S,5S）-4-（クロロカルボニル）-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート（調製物 58、166.54 mg、0.602 mmol）の DMF 混合物（2 mL）に K_2CO_3 （83.17 mg、0.602 mmol）を加え、反応物を 80℃で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物（150 mg、粗製）を黄色の固体として得た。

【0354】

調製物 141：4-（tert-ブチル）1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）（S）-2-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

20

【化 1 5 8】



30

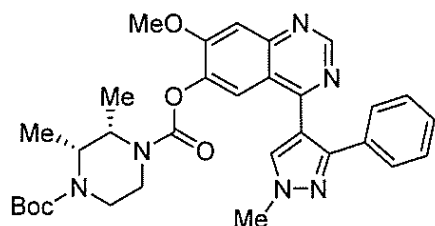
調製物 140 で記載した手順に従って、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-オール（調製物 86）及び tert-ブチル（2S）-4-（クロロカルボニル）-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートから、標題化合物を黄色の固体として得た（100 mg、粗製）。

【0355】

調製物 142：1-（tert-ブチル）4-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）（2R,3S）-2,3-ジメチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

40

【化 1 5 9】



パート 1：7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-オール（調製物 86）及び tert-ブチル（2R,3S）-2,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートから、標題化合物を黄色の固体として得た（100 mg、粗製）。

50

イル) キナゾリン-6-オール (調製物 86、500 mg、1.50 mmol) 及び DIEPEA (291.65 mg、2.26 mmol) の THF 溶液 (20 mL) にトリホスゲン (1.050 g、3.54 mmol) を 0℃ で滴下して加え、反応物を 25℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イルカルボノクロリダート (500 mg、粗製) を黄色の固体として得て、これを次のステップで直接使用した。

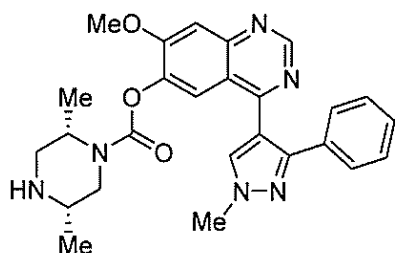
【0356】

パート 2: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イルカルボノクロリダート (200 mg、0.507 mmol) 及び (2R, 3S)-tert-ブチル 2,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (54.28 mg、0.253 mmol) の DCM 溶液 (2 mL) に TEA (102.52 mg、1.01 mmol) を加え、反応物を 25℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 µm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]; B%: 30%~60%、10 分) により精製して、標題化合物 (80 mg、27.6% の収率) を白色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.80-6.73 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.36 (d, 3H), 1.29 (d, 3H)。

【0357】

調製物 143: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル (2S, 5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化 160】



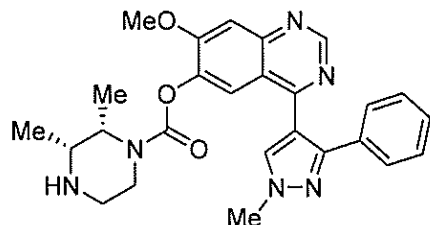
1-(tert-ブチル) 4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) (2S, 5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (調製物 140、150 mg、0.262 mmol) の HCl/EtOAc 混合物 (5.0 mL) を 20℃ で 20 分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 µm; 移動相: [水 (0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]; B%: 20%~45%、8 分) により精製して、標題化合物 (66.30 mg、53.6% の収率) を淡黄色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 3H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.89 (br d, 1

H, J = 12.4 Hz), 2.84–2.67 (m, 2H), 1.35 (br dd, 3H, J = 18.0, 6.8 Hz), 1.14–1.13 (m, 3H)。

【0358】

調製物144：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S, 3R)-2,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化161】



10

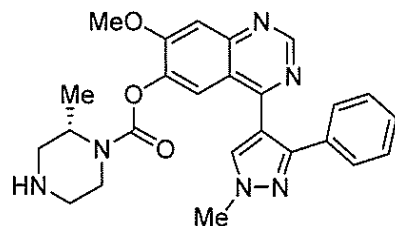
調製物143で記載したものと同様の手順に従って、1-(tert-ブチル)-4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)(2R, 3S)-2,3-ジメチルピペラジン-1,4-ジカルボキシラート(調製物142)から、標題化合物を黄色の固体として得た(36.2mg、58%の収率)。

20

【0359】

調製物145：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートトリフルオロアセタート

【化162】



30

4-(tert-ブチル)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)(S)-2-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシラート(調製物141、100mg、0.179mmol)のDCM混合物(1.5mL)にTFA(0.5mL)を加え、反応物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物(120mg、粗製)を黄色の油として得た。

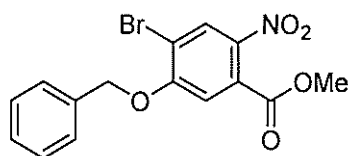
40

【0360】

調製物146：メチル5-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-2-ニトロベンゾアート

50

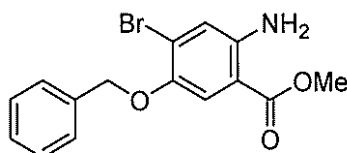
【化 1 6 3】



フェニルメタノール（7.76 g、71.8 mmol）のTHF混合物（200 mL）にNaH（1.72 g、71.8 mmol）を0℃で加え、この溶液を0℃で15分間攪拌し、次いでメチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾアート（10 g、35.9 mmol）を加え、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を氷水に加え、EtOAcで抽出した。有機相を真空下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（50% EtOAc / PE）により精製して、標題化合物（6 g、収率：45.8%）を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

【0361】

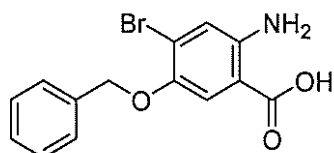
調製物147：メチル2-アミノ-5-（ベンジルオキシ）-4-ブロモベンゾアート
【化164】



メチル5-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ-2-ニトロベンゾアート（調製物146、6 g、16.3 mmol）、Fe（13.6 g、244 mmol）及びHCl（8.54 g、244 mmol）を含むEtOH（100 mL）及び水（10 mL）の混合物を80℃で2時間攪拌した。冷却した混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗固体をDCM（100 mL）で希釈し、NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過してから濃縮して、標題化合物（5 g、91.4%の収率）を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 336$ $[M+H]^+$.

【0362】

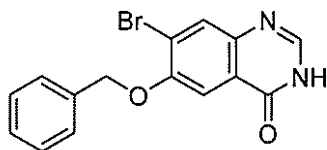
調製物148：2-アミノ-5-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ安息香酸
【化165】



メチル2-アミノ-5-（ベンジルオキシ）-4-ブロモベンゾアート（調製物147、5 g、14.8 mmol）のTHF/H₂O溶液にLiOH（1.06 g、44.4 mmol）を加え、反応物を25℃で4時間攪拌した。得られた溶液を水（100 mL）で希釈し、EtOAc（2 x 50 mL）で抽出し、有機層を合わせた。得られた溶液をブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標題化合物（4 g、84.0%）を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 322$ $[M+H]^+$.

【0363】

調製物149：6-（ベンジルオキシ）-7-ブロモキナゾリン-4（3H）-オン
【化166】

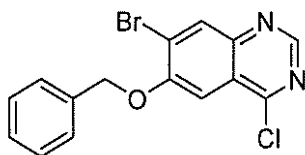


10

2-アミノ-5-（ベンジルオキシ）-4-ブロモ安息香酸（調製物148、4 g、12.4 mmol）のEtOH溶液（100 mL）にエタンイミドアミド（3.60 g、62.0 mmol）を加え、反応物を80℃で16時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、水を加え、得られた固体を濾去して、標題化合物を黄色の固体として得た（3.5 g、黄色の固体として85.3%）。LCMS $m/z = 322$ $[M+H]^+$ 。

【0364】

調製物150：6-（ベンジルオキシ）-7-ブロモ-4-クロロキナゾリン
【化167】



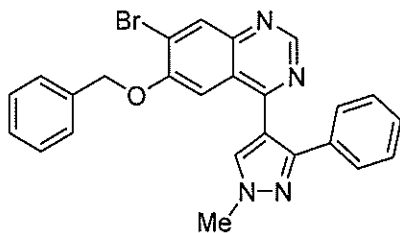
20

6-（ベンジルオキシ）-7-ブロモ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン（調製物149、3.5 g、10.5 mmol）のMeCN溶液（100 mL）にTEA（6.36 g、63.0 mmol）を加え、次いで三塩化ホスホロイル（8.04 g、52.5 mmol）を加え、反応物を80℃で3時間撹拌した。冷却した混合物を重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、溶媒を蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 2：1）により精製して、標題化合物（2.0 g、54.4%）を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 350$ $[M+H]^+$ 。

30

【0365】

調製物151：6-（ベンジルオキシ）-7-ブロモ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン
【化168】



40

6-（ベンジルオキシ）-7-ブロモ-4-クロロキナゾリン（調製物150、699 mg、2 mmol）、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール（625 mg、2.20 mmol）、Pd(PPh₃)₄（346 mg、0.30 mmol）及びK₃PO₄（

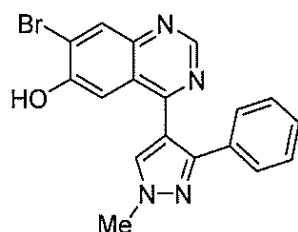
50

805 mg、3.80 mmol) の DMSO 混合物 (20 mL) を 80 °C に 3 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を 5% NaOH (水溶液) (50 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (20 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / EtOAc = 1 : 1 から DCM / MeOH = 15 : 1) により精製して、標題化合物 300 mg を黄色の固体として得た。

【0366】

調製物 152 : 7-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-オール

【化169】



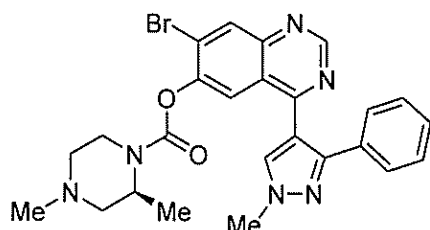
10

6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (調製物 151、282 mg、0.6 mmol) の TFA 溶液 (20 mL) を 80 °C に 3 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で蒸発させて、標題化合物 (190 mg、83%) を黄色のシロップとして得た。

【0367】

調製物 153 : 7-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル (S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化170】



30

7-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-オール (調製物 152、190 mg、0.5 mmol)、(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド (176 mg、1 mmol) 及び K₂CO₃ (207 mg、1.5 mmol) の MeCN 混合物 (5 mL) を 80 °C に 3 時間加熱した。冷却した混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 TLC (DCM / MeOH = 15 : 1) により精製して、標題化合物 (200 mg、76.9%) を黄色のシロップとして得た。LCMS m/z = 521 [M+H]⁺。

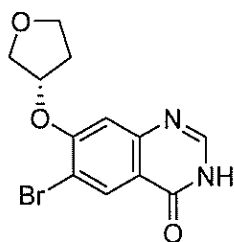
【0368】

調製物 154 : (S)-6-ブロモ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) キナゾリン-4(3H)-オン

40

50

【化 1 7 1】



10

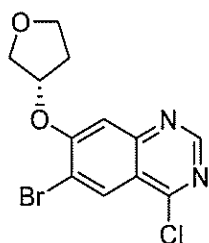
6-ブロモ-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(200mg、0.826mmol)及び(S)-テトラヒドロフラン-3-オール(145mg、1.65mmol)のDMF溶液(10mL)に、NaH(60%、66mg、1.65mmol)を室温で加え、反応物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残留物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(180mg、収率:70%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 311, 313 [M+H]⁺.

20

【0369】

調製物155: (S)-6-ブロモ-4-クロロ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン

【化 1 7 2】



30

(S)-6-ブロモ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(調製物154、180mg、0.579mmol)のPOCl₃溶液(5mL)を100℃で3時間攪拌した。冷却した反応物を濃縮乾固させ、次いで残留物をDCM(5mL)で希釈した。得られた溶液を飽和Na₂CO₃(水溶液)(30mL)で希釈し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物(200mg、粗製)を褐色の固体として得た。LCMS: m/z = 330 [M+H]⁺

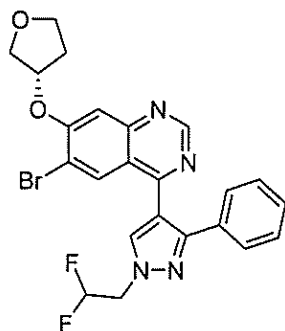
40

【0370】

調製物156: (S)-6-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン

50

【化 1 7 3】



10

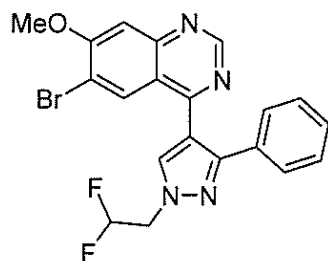
調製物 90 で記載した手順に従って、(S)-6-ブロモ-4-クロロ-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン(調製物 155)及び1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 41)から、標題化合物を黄色の固体として得た(150 mg、50%の収率)。LCMS: $m/z = 501, 503$ $[M+H]^+$.

【0371】

調製物 157: 6-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

20

【化 1 7 4】



30

調製物 90 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン及び1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール(調製物 41)から、標題化合物を得た(400 mg、90%の収率)。LCMS: $m/z = 445, 447$ $[M+H]^+$.

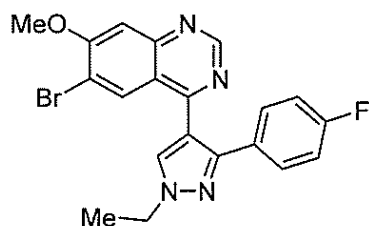
【0372】

調製物 158: 6-ブロモ-4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン

40

50

【化 1 7 5】



10

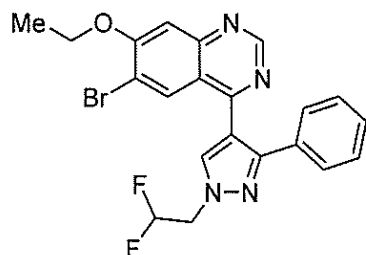
調製物 90 で記載したものと同様の手順に従って、1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 44) 及び 6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシキナゾリンから、標題化合物を薄黄色の固体として得た (50 mg、37% の収率)。LCMS $m/z = 427$ $[M+H]^+$ 。

【0373】

調製物 159 : 6-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン

【化 1 7 6】

20



30

$Pd(dppf)Cl_2$ (76.0 mg、0.104 mmol) 及び K_2CO_3 (215 mg、1.56 mmol) を、6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシキナゾリン (調製物 89、300 mg、1.04 mmol) 及び 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 41、380 mg、1.14 mmol) を含むジオキサン/ H_2O (10 mL / 2.5 mL) に加え、反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (100 mL x 3) 及びブライン (100 mL) で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を PE : EtOAc = 1 : 1 で溶出させる分取 TLC により精製して、標題化合物 360 mg (75.4%) を薄黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 458$ $[M+H]^+$ 。

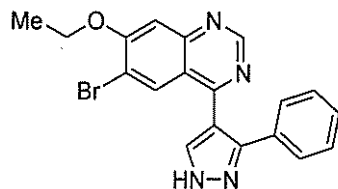
40

【0374】

調製物 160 : 6-ブロモ-7-エトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

50

【化 1 7 7】



6-ブロモ-7-エトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物95、600mg、1.25mmol)のDCM溶液(9mL)にTFA(3mL)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮乾固させ、残留物を飽和Na₂CO₃水溶液で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物(400mg、収率=80%)を薄黄色の固体として得た。LCMS: m/z = 395, 397 [M+H]⁺.

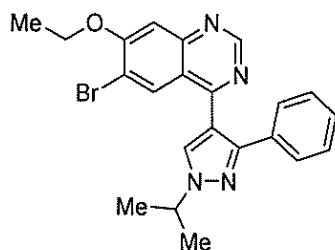
10

【0375】

調製物161: 6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 1 7 8】

20



6-ブロモ-7-エトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物160、200mg、0.505mmol)及び2-ヨードプロパン(171mg、1.01mmol)のDMF混合物(10mL)にNaH(24.2mg、1.01mmol)を加え、反応物を50℃で1時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチしてから濃縮乾固させた。残留物をDCM: MeOH=20:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(150mg、収率=68%)を薄黄色の固体として得た。LCMS: m/z = 437, 439 [M+H]⁺.

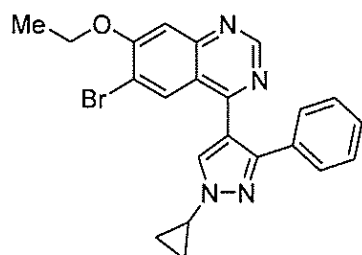
30

【0376】

調製物162: 6-ブロモ-4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン

40

【化 1 7 9】



50

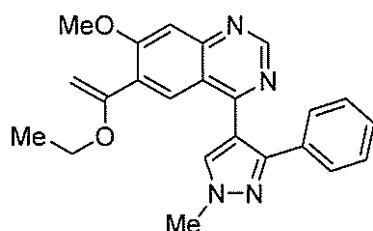
Cu(OAc)₂ (92 mg、0.760 mmol) 及びピリジン (118 mg、0.760 mmol) の DCE 混合物 (15 mL) を 80℃ で 30 分間攪拌してから自然降温させた。6-ブロモ-7-エトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 160、150 mg、0.380 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (65 mg、0.760 mmol) 及び Na₂CO₃ (80 mg、0.760 mmol) を加え、反応物を 80℃ にて O₂ の雰囲気下で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、残留物を DCM:MeOH=25:1 での分取 TLC により精製して、標題化合物 (80 mg、収率: 48%) を薄黄色の固体として得た。LCMS: m/z = 435, 437 [M+H]⁺.

【0377】

10

調製物 163: 6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化180】



20

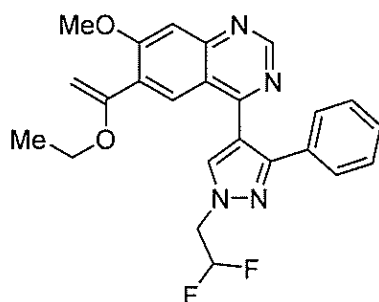
7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート (調製物 116、1 g、2.15 mmol) のジオキサン/H₂O 溶液 (20 mL/5 mL) に、トリブチル (1-エトキシエテニル) スタンナン (776 mg、2.15 mmol)、K₂CO₃ (593 mg、4.30 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171 mg、0.21 mmol) を N₂ 下に加え、反応物を 100℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却してから、水 (25 mL) で希釈した。得られた溶液を EtOAc (2 x 40 mL) で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物を PE:EtOAc (1:1) でのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 600 mg (72.2%) を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 387 [M+H]⁺.

30

【0378】

調製物 164: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシキナゾリン

【化181】



40

調製物 163 で記載した手順に従って、4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシキナゾリン-6-イルトリフ

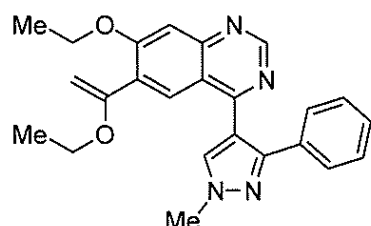
50

ルオロメタンスルホナート（調製物 117）から標題化合物を白色の固体として得た（211mg、48%）。LCMS $m/z = 437$ $[M+H]^+$ 。

【0379】

調製物 165：7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化182】



10

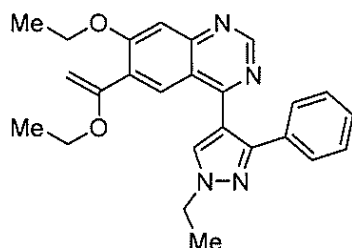
6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン（調製物 90、200mg、0.488mmol）、(1-エトキシエテニル)トリエチルスタナン（270mg、0.976mmol）、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ （30mg、0.043mmol）及び Cs_2CO_3 （317mg、0.976mmol）のジオキサン混合物（15mL）を100℃で4時間攪拌し、次いで反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をDCM：MeOH＝15：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（160mg、収率：75.8%）を灰色～黄色の固体として得た。LCMS： $m/z = 401$ $[M+H]^+$ 。

20

【0380】

調製物 166：7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化183】



30

6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン（調製物 93、180mg、0.425mmol）、トリブチル(1-エトキシエテニル)スタナン（230mg、0.637mmol）及び $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ （29.8mg、0.0425mmol）のジオキサン混合物（15mL）を100℃で2時間攪拌し、濃縮乾固させた。残留物をDCM：MeOH＝20：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（130mg、74%）を薄黄色の固体として得た。LCMS： $m/z = 415$ $[M+H]^+$ 。

40

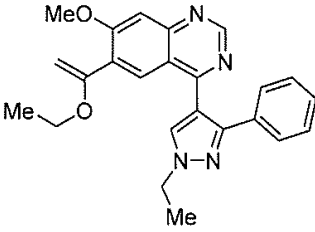
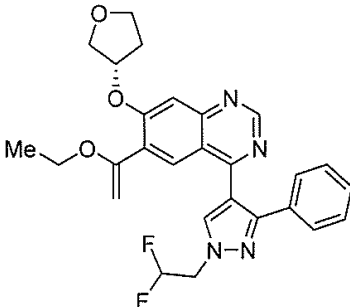
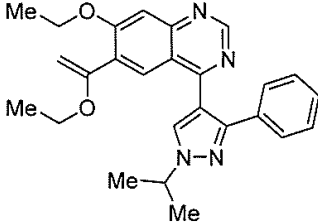
【0381】

調製物 167～171

下表の化合物は、調製物 166 で記載したものと同様の手順に従って、適切な 6-ブロモキナゾリン及びトリブチル(1-エトキシエテニル)スタナンから調製した。

50

【表 7 - 1】

調製物番号	名称、構造、出発物質(SM)、データ
167	6-(1-エトキシビニル)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン  SM : 6-ブロモ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 94)。 黄色の固体、240mg、90%の収率。LCMS m/z = 401 [M+H]⁺
168	(S)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン  SM : (S)-6-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン(調製物 156) 薄黄色の固体として 110mg、収率=75%。LCMS: m/z = 493 [M+H]⁺。
169	7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  SM : 6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 161) 120mg、55%の収率。LCMS m/z = 429 [M+H]⁺

10

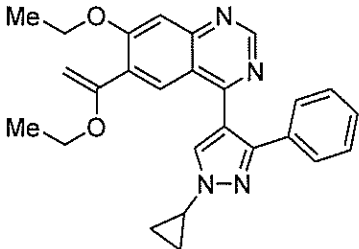
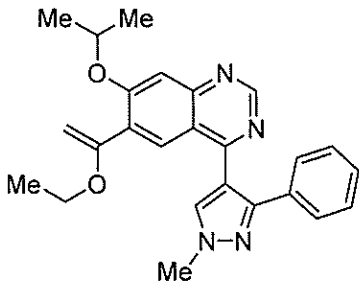
20

30

40

50

【表 7 - 2】

170	4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)キナゾリン  SM : 6-ブロモ-4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン(調製物 162) 黄色の固体、125mg、85%。LCMS m/z = 427 [M+H]⁺
171	6-(1-エトキシビニル)-7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  SM : 6-ブロモ-7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 102) 薄黄色の固体、300mg、85%の収率。LCMS m/z = 415 [M+H]⁺

10

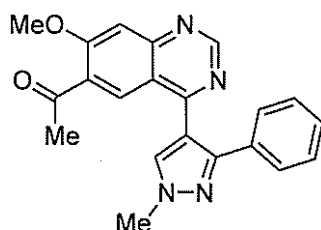
20

【0382】

30

調製物 172 : 1 - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オン

【化 184】



40

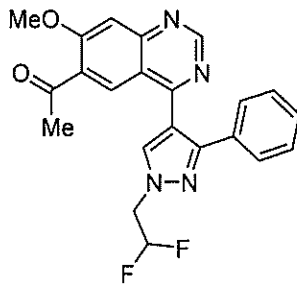
6 - (1 - エトキシビニル) - 7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン (調製物 163、150mg、0.388mmol) を含む TFA (3.0mL) 及び DCM (3.0mL) の混合物を 25℃ で 1 時間 攪拌 した。混合物を減圧下で蒸発させて、標題化合物を黄色の固体として得た (120mg、86.3%)。LCMS m/z = 359 [M+H]⁺。

【0383】

調製物 173 : 1 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オン

50

【化 1 8 5】



10

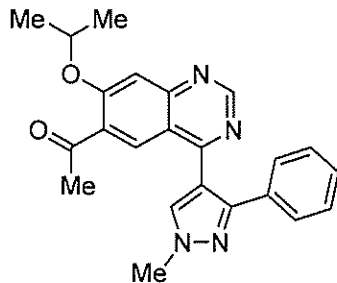
調製物 1 7 2 で記載した手順に従って、4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 1 6 4)から、1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オンを得た。LCMS $m/z = 409$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 4】

調製物 1 7 4 : 1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【化 1 8 6】

20



30

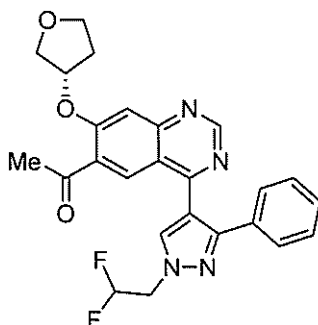
調製物 1 7 2 で記載した手順に従って、6-(1-エトキシビニル)-7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 1 7 1)から、標題化合物を薄黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 387$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 5】

調製物 1 7 5 : (S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【化 1 8 7】

40



50

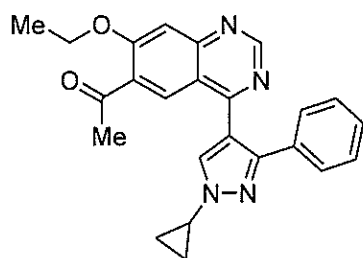
(S)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン(調製物168、110mg、0.223mmol)を含むDCM(12mL)及びTFA(4mL)の混合物を室温で1時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物をDCM:MeOH=30:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(90mg、収率=86%)を薄黄色の固体として得た。LCMS: $m/z = 465$ [$M+H$]⁺.

【0386】

調製物176: 1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

10

【化188】



20

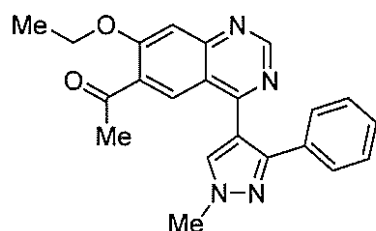
調製物175で記載した手順に従って、4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)キナゾリン(調製物170)から、標題化合物を灰白色の固体として得た(95mg、81%の収率)。LCMS $m/z = 399$ [$M+H$]⁺.

【0387】

調製物177: 1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

30

【化189】



7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物165、260mg、0.601mmol)を含むTFA(2mL)及びDCM(10mL)の混合物を25℃で2時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮した。残留物を飽和Na₂CO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、標題化合物(240mg、収率:99.1%)を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 373$ [$M+H$]⁺.

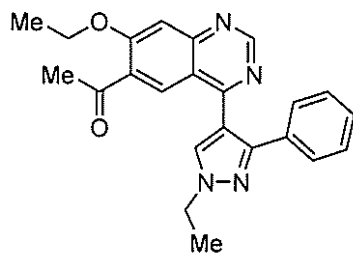
40

【0388】

調製物178: 1-(7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

50

【化 1 9 0】



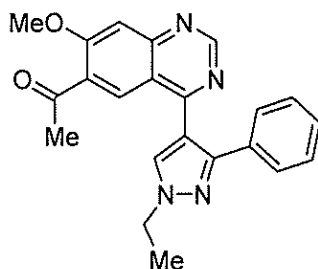
10

調製物 1 7 7 で記載した手順に従って、7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 1 6 6)から、標題化合物を灰白色の固体として得た(100mg、82%の収率)。LCMS: $m/z = 387$ $[M+H]^+$ 。

【0389】

調製物 1 7 9: 1-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【化 1 9 1】



20

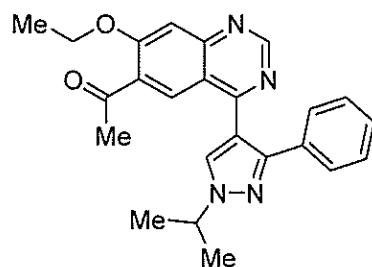
調製物 1 7 7 で記載した手順に従って、6-(1-エトキシビニル)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 1 6 7)から、標題化合物を黄色の固体として得た(140mg、68%の収率)。LCMS $m/z = 373$ $[M+H]^+$ 。

30

【0390】

調製物 1 8 0: 1-(7-エトキシ-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【化 1 9 2】



40

7-エトキシ-6-(1-エトキシビニル)-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 1 6 9、120mg、0.238mmol)をDCM(10mL)及びTFA(2mL)に溶かした溶液を25℃で2時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物を飽和Na₂CO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽

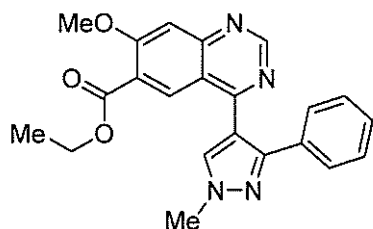
50

出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、 $\text{DCM}:\text{MeOH}=40:1$ での分取 TLC で精製して、標題化合物 (76 mg、収率: 57.3%) を黄色の固体として得た。LCMS: $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0391】

調製物 181: エチル 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-カルボキシラート

【化193】



10

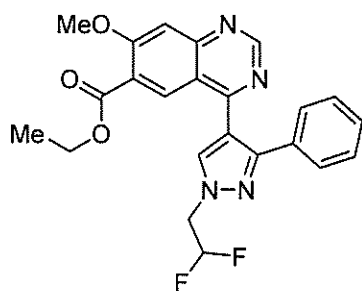
6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (調製物 163、150 mg、0.388 mmol) のジオキサン溶液 (6 mL) に、 NaIO_4 (166 mg、0.776 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、続いて KMnO_4 (12.2 mg、0.078 mmol) を数回に分けて加えた。得られた溶液を 25°C で 2 時間攪拌してから、 DCM (2×20 mL) で抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を H_2O (2×20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を TLC $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$ により精製して、標題化合物 100 mg (66.6%) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 389$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

【0392】

調製物 182: エチル 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-カルボキシラート

【化194】



30

調製物 181 で記載したものと同様の手順に従って、4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-メトキシキナゾリン (調製物 164) から、エチル 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-カルボキシラートを白色の固体として得た (100 mg、66.6% の収率)。LCMS $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

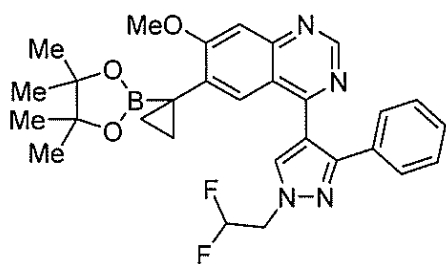
40

【0393】

調製物 183: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-6-(1-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロプロピル)キナゾリン

50

【化 1 9 5】



10

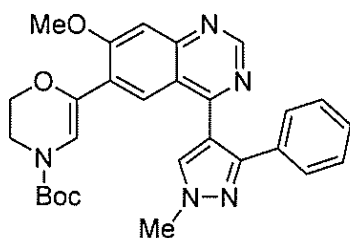
catalytic Pd G3 (389 mg, 0.524 mmol), 4-(1-(2,2-difluoroethoxy)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-methoxyquinazolin-6-yl trifluoromethanesulfonate (intermediate 117, 2.7 g, 5.24 mmol) and 2,2'-(cyclopropane-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-oxadiazabolan) (4.61 g, 15.7 mmol) in a mixture of DMSO/H₂O (50 mL/5 mL) with Cs₂CO₃ (5.11 g, 15.7 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. The mixture was extracted with EtOAc (300 mL), washed with brine (100 mL x 2), and the organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was extracted with DCM:MeOH = 25:1 and purified by silica gel column chromatography to give compound 2.4 g as a yellow solid. LCMS: m/z = 533 [M+H]⁺.

20

【0394】

Intermediate 184: tert-butyl 6-(7-methoxy-4-(1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-6-yl)-2,3-dihydro-4H-1,4-oxadiazine-4-carboxylate

【化 1 9 6】



30

Pd(dppf)Cl₂ (36.9 mg, 0.051 mmol) and K₂CO₃ (104 mg, 0.757 mmol) were added to a solution of 6-bromo-7-methoxy-4-(1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-6-yl trifluoromethanesulfonate (intermediate 91, 200 mg, 0.505 mmol) and tert-butyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-oxadiazabolan-2-yl)-2,3-dihydro-4H-1,4-oxadiazine-4-carboxylate (188 mg, 0.606 mmol) in a mixture of H₂O (1 mL) and DMSO (4 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h under N₂. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), and the organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give compound 150 mg (59%) as a yellow solid. LCMS: m/z = 500 [M+H]⁺.

40

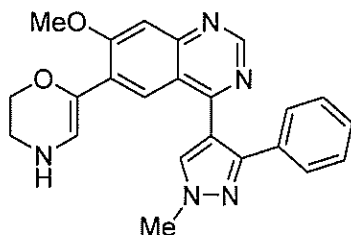
【0395】

Intermediate 185: 6-(7-methoxy-4-(1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-6-yl)-2,3-dihydro-4H-1,4-oxadiazine-4-carboxylate

50

ール-4-イル) キナゾリン-6-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-オキサジ
ントリフルオロアセタート

【化197】



10

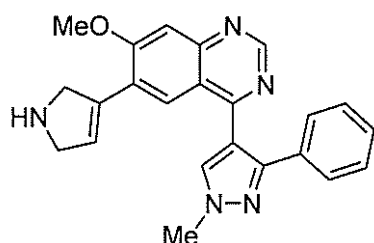
tert-ブチル 6-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラ
ゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-オキサ
ジン-4-カルボキシラート (調製物 184、60 mg、0.12 mmol) を含む D C
M (5 mL) に T F A (2 mL) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を
真空下で濃縮して、標題化合物 40 mg (83%) を黄色の油として得た。L C M S :
 $m/z = 400 [M+H]^+$.

【0396】

調製物 186 : 6-(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-7-メトキシ
-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリントリフル
オロアセタート

20

【化198】



30

6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4
-イル) キナゾリン (調製物 91、50 mg、0.126 mmol)、P d (P P h₃)
₄ (14.62 mg、0.013 mmol)、T H F (0.5 mL)、K₃ P O₄ (12
6 μl、0.253 mmol) 及び tert-ブチル 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)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-
1-カルボキシラート (56 mg、0.19 mmol) の混合物を80℃で攪拌した。冷
却した混合物を水及び D C M で希釈し、層を分離し、有機相を真空中で濃縮した。残留物
をシリカゲルカラム (M e O H : D C M) により精製して、tert-ブチル 3-(7-
メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン
-6-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラートを得た。これ
を T F A (1 mL) に溶解し、この溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ
て標題化合物を得た。

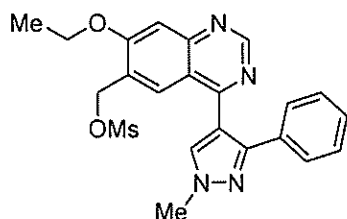
40

【0397】

調製物 187 : (7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール
-4-イル) キナゾリン-6-イル) メチルメタンスルホナート

50

【化 1 9 9】



10

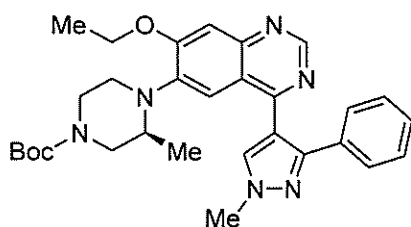
氷冷した（7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）メタノール（実施例99、300mg、0.832mmol）及びTEA（251mg、2.49mmol）のDCM溶液（10mL）に、塩化メタンスルホニル（155mg、1.25mmol）を滴下して加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をEtOAc（3×50mL）で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH＝20：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（200mg）を黄色の固体として得た。LCMS：
 $m/z = 439 \quad [M+H]^+$.

【0398】

調製物188：tert-ブチル（S）-4-（7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

20

【化 2 0 0】



30

PEPPSI Pd-Ipent-O-ピコリン（40.9mg、0.049mmol）及びCs₂CO₃（318mg、0.976mmol）を、6-ブロモ-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン（調製物90、200mg、0.488mmol）及びtert-ブチル（3S）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（195mg、0.976mmol）を含むジオキサン（10mL）に加え、反応物を16時間にわたりN₂下で80℃に加熱した。反応混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、水（100mL×3）及び飽和ブライン（100mL）で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をDCM：MeOH＝20：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（220mg、85.6%）を薄黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 529$
 $[M+H]^+$.

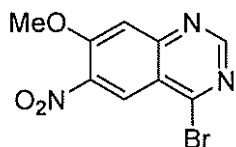
40

【0399】

調製物189：4-ブロモ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン

50

【化 2 0 1】



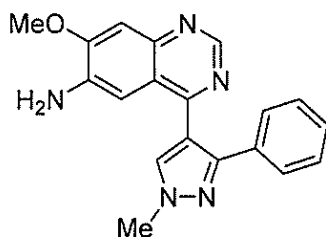
室温で7-メトキシ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン (1 g、4.52 mmol) を含む MeCN (10 mL) に三臭化ホスホロイル (2.59 g、9.04 mmol) を加え、得られた混合物を 90 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を 100 g のクラッシュアイスに注ぎ入れ、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、33% EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を薄黄色の固体 (350 mg) として得て、これをさらに精製することなく使用した。

10

【0400】

調製物 190: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン

【化 2 0 2】



20

パート 1: 4-ブロモ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (調製物 189、350 mg、1.23 mmol)、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール (417 mg、1.47 mmol)、K₂CO₃ (344 mg、2.46 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (100 mg、0.123 mmol) を含むジオキサン/水 (10 mL / 2.5 mL) の混合物を、80 °C で 16 時間にわたり N₂ 下で加熱した。反応混合物を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (15:1 DCM / MeOH) により精製して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-ニトロキナゾリンを薄黄色の固体として得た (300 mg)。LCMS: m/z = 362 [M+H]⁺。

30

【0401】

パート 2: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-ニトロキナゾリン (パート 1、300 mg、0.830 mmol)、鉄 (463 mg、8.30 mmol) 及び NH₄Cl (448 mg、8.30 mmol) を含む EtOH / H₂O (10 mL / 2.5 mL) の混合物を 80 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を Celite (登録商標) パッドで濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (12:1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た (250 mg)。LCMS: m/z = 332 [M+H]⁺。

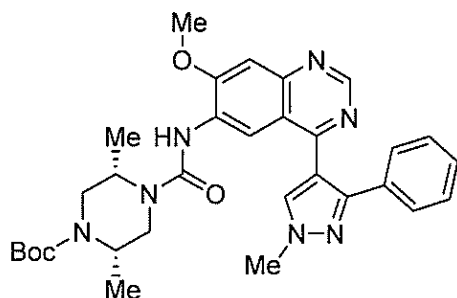
40

【0402】

調製物 191: tert-ブチル (2S,5S)-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

50

【化 2 0 3】



10

7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、70.0mg、0.211mmol)のDCM溶液(2mL)に、ピリジン(33.42mg、0.422mmol)及びクロロギ酸4-ニトロフェニル(63.87mg、0.317mmol)を0℃で加え、反応物を25℃で1時間攪拌した。この混合物をtert-ブチル(2S, 5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(226.35mg、1.06mmol)及びTEA(64.13mg、0.634mmol)のDCM溶液(2mL)に滴下して加え、反応物を45℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取TLC(PE/EtOAc=0:1)により精製して、標題化合物(70mg、58%)を黄色のゴムとして得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08-9.02(m, 1H), 8.72(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.22-7.14(m, 4H), 4.28(d, 1H), 4.08(d, 6H), 4.00-3.94(m, 1H), 2.98(d, 2H), 2.89-2.82(m, 2H), 1.25(d, 6H), 1.20(s, 9H)。

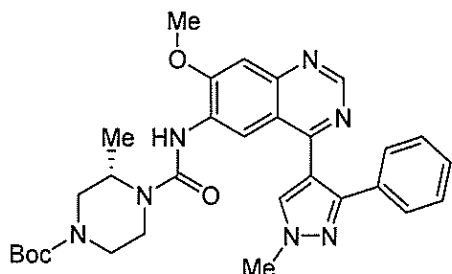
20

【0403】

調製物192: tert-ブチル(S)-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 0 4】



40

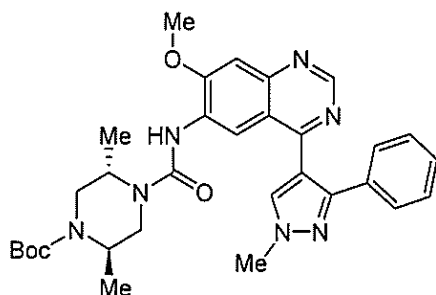
調製物191で記載したものと同様の手順に従って、7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)、クロロギ酸4-ニトロフェニル及びtert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートから、標題化合物を黄色の固体として得た(50mg、30%の収率)。

【0404】

調製物193: tert-ブチル(2R, 5S)-4-((7-メトキシ-4-((1-

50

メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カルバモイル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート
【化205】



10

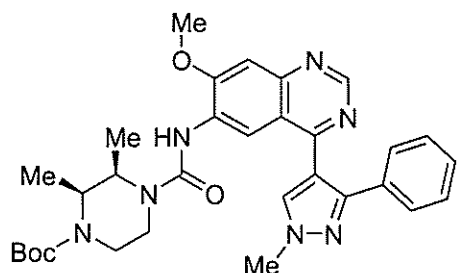
調製物191で記載したものと同様の手順に従って、7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (調製物190)、クロロギ酸4-ニトロフェニル及びtert-ブチル(2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートから、標題化合物を黄色の固体として得た(190mg、55%の収率)。

【0405】

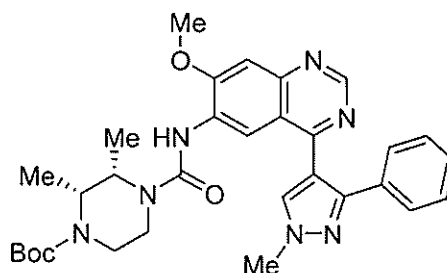
20

調製物194: tert-ブチル(2S, 3R)-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カルバモイル)-2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートまたはtert-ブチル(2S, 3R)-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カルバモイル)-2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化206】



及び



30

調製物191で記載したものと同様の手順に従って、7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (調製物190)、クロロギ酸4-ニトロフェニル及びシス-tert-ブチル2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートから、標題化合物のラセミ体を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 486 [M+H]⁺. これを、分取キラルSFCカラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm*30mm、10μm) ; 移動相: CO₂の場合はA、IPAの場合はB (0.1% NH₄OH) ; 勾配: B% = 15%の定組成溶出モード ; 流量: 60g/分によりさらに精製して、ピーク1 (10.0mg、6%) 及びピーク2 (10.0mg、6%) の調製物194、すなわちtert-ブチル(2S, 3R)-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カルバモイル)-2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートまたはtert-ブチル(2S, 3R)-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カ

40

50

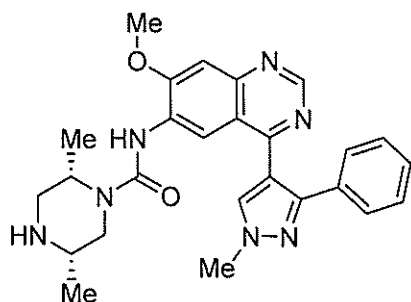
ルバモイル) - 2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 3H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.72-3.90 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (d, 3H), 1.23 (d, 3H)。

【0406】

調製物195: (2S, 5S) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドホルマート

10

【化207】



20

tert-ブチル (2S, 5S) - 4 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (調製物191、70.0mg、0.122mmol) を含むHCl/EtOAc (10mL) を25℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10um; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]; B%: 1%~50%、8分) により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た (11.7mg、18%)。LCMS m/z = 472 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.19 (d, 3H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 2.98-3.15 (m, 2H), 2.75-2.96 (m, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.27 (d, 3H)。

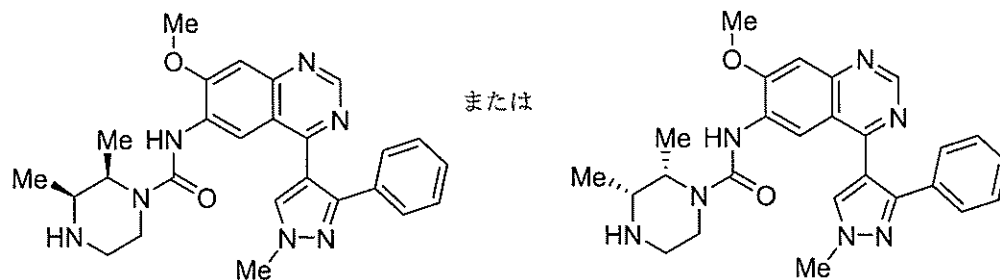
30

【0407】

調製物196: (2R, 3S) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドまたは (2S, 3R) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化 208】



10

tert-ブチル (2S, 3R) - 4 - ((7-メトキシ - 4 - (1-メチル - 3-フェニル - 1H-ピラゾール - 4-イル) キナゾリン - 6-イル) カルバモイル) - 2, 3-ジメチルピペラジン - 1-カルボキシラートまたは tert-ブチル (2S, 3R) - 4 - ((7-メトキシ - 4 - (1-メチル - 3-フェニル - 1H-ピラゾール - 4-イル) キナゾリン - 6-イル) カルバモイル) - 2, 3-ジメチルピペラジン - 1-カルボキシラート (調製物 194) (10.0 mg、0.0175 mmol) の HCl / EtOAc 溶液 (2 mL) を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 mm * 3 μm; 移動相: [水 - (0.05% NH₃ H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]; B%: 20% ~ 45%、8分) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (2.60 mg、30%)。LCMS m/z = 472 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 5H), 3.63-3.74 (m, 1H), 2.98-3.17 (m, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 1.18 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 7.2 Hz)。

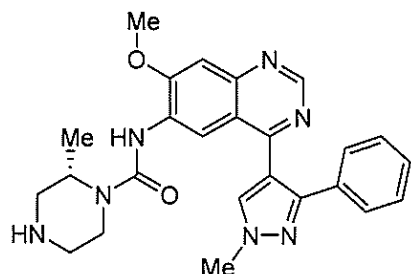
20

【0408】

30

調製物 197: (S) - N - (7-メトキシ - 4 - (1-メチル - 3-フェニル - 1H-ピラゾール - 4-イル) キナゾリン - 6-イル) - 2-メチルピペラジン - 1-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化 209】



40

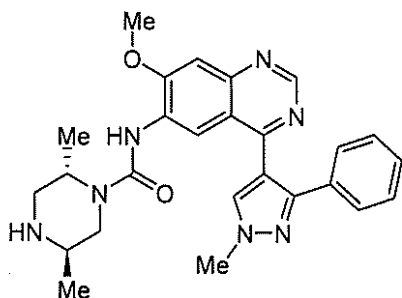
tert-ブチル (S) - 4 - ((7-メトキシ - 4 - (1-メチル - 3-フェニル - 1H-ピラゾール - 4-イル) キナゾリン - 6-イル) カルバモイル) - 3-メチルピペラジン - 1-カルボキシラート (調製物 192、50 mg、0.090 mmol) を含む TFA (0.2 mL) 及び DCM (1 mL) の混合物を 25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た (20 mg、粗製)。

【0409】

50

調製物 198: (2S, 5R) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化 2 1 0】



10

tert-ブチル (2R, 5S) - 4 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) カルバモイル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (調製物 193、190 mg、0.332 mmol) を含む DCM (2 mL) 及び TFA (0.4 mL) の混合物を 25℃ で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]; B%: 12% ~ 42%、10 分) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (22.1 mg、13% の収率)。LCMS m/z = 472 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (d, 6H), 3.62 (d, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.37 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.34 (d, 3H)。

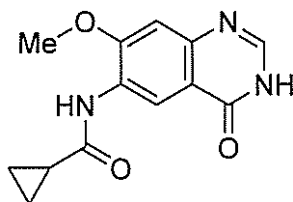
20

30

【0 4 1 0】

調製物 199: N - (7-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【化 2 1 1】



40

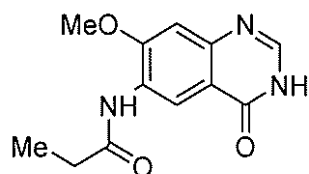
6-アミノ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン (4 g、20.9 mmol) 及び TEA (11.9 g、104 mmol) を含む 0℃ の DCM (35 mL) に、シクロプロパンカルボニルクロリド (6.54 g、62.6 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。得られた固体を濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄して、標題化合物 (3.9 g、収率: 97%) を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 260 [M+H]⁺.

【0 4 1 1】

調製物 200: N - (7-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

50

イル) プロピオンアミド
【化 2 1 2】



パート 1。Fe (804 mg、14.4 mmol) 及び NH₄Cl (163 mg、1.4 mmol) を、7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン (400 mg、1.8 mmol) を含む EtOH/H₂O (10 mL/2 mL) に加え、得られた混合物を 80℃ に 2 時間加熱した。反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) により精製して、6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンを白色の固体 (300 mg) として得て、これをさらに精製することなく使用した。

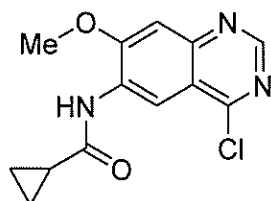
【0 4 1 2】

パート 2。6-アミノ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン (パート 1、300 mg、1.56 mmol) の無水プロピオン酸溶液 (5 mL) を 120℃ に 2 時間加熱した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (180 mg、40%)。LCMS: m/z = 248 [M+H]⁺。

【0 4 1 3】

調製物 201: N-(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 2 1 3】



POCl₃ (1.46 g、9.60 mmol) 及び TEA (1.17 g、11.5 mmol) を、N-(7-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (調製物 199、500 mg、1.92 mmol) を含む MeCN (15 mL) に室温で加えた。反応混合物を 80℃ に 2 時間加熱してから氷水に注いだ。Na₂CO₃ (1M) を加えて pH 8 を達成した。得られた溶液を EtOAc で抽出し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5:1 DCM/EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (400 mg、75%)。LCMS m/z = 278 [M+H]⁺。

【0 4 1 4】

調製物 202: N-(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

10

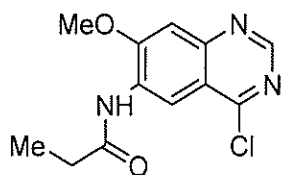
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

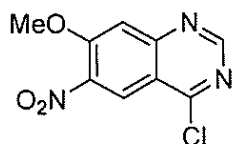
POCl₃ (167 mg、1.09 mmol) を、N-(7-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)プロピオンアミド (調製物 200、180 mg、0.727 mmol) を含む MeCN (5 mL) に加え、100℃に1時間加熱した。反応物を0℃のH₂O (2 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た (60 mg、31%)。LCMS: m/z = 266 [M+H]⁺.

【0415】

調製物 203: 4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン

【化 2 1 5】

20



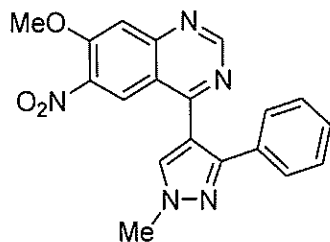
7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン-4-オール (10 g、45.2 mmol) を POCl₃ (165 g、1.08 mol) に懸濁させ、混合物を110℃に4時間加熱した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を DCM (50 mL) 及び NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) の混合物に溶解した。有機層を乾燥させ、蒸発乾固させ、標題化合物を黄色の固体として得て (7 g、58%)、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0416】

調製物 204: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-ニトロキナゾリン

【化 2 1 6】



40

4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (調製物 203、1.07 g、3.76 mmol)、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール (1 g、3.76 mmol)、及び Cs₂CO₃ (2.45 g、7.51 mmol) を含むジオキサン (10 mL)

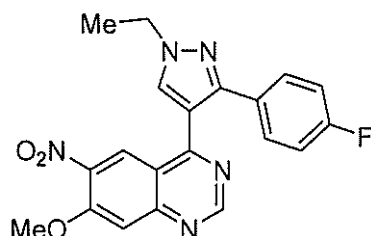
50

、 H_2O (2 mL) の混合物に、Pd-118 (122.40 mg、0.188 mmol) を加え、混合物を100℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 0~30% EtOAc / PE) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1 g、66%)。

【0417】

調製物205：4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン

【化217】



10

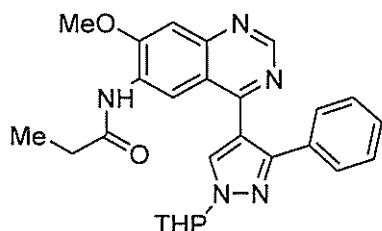
4-ブロモ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン (調製物189、200 mg、0.704 mmol) 及び1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物44、222 mg、0.704 mmol) を含むジオキサン (8 mL) 及び H_2O (2 mL) の混合物に、Pd(dppf) Cl_2 (25.7 mg、0.0352 mmol) 及び K_2CO_3 (193 mg、1.40 mmol) を25℃で加え、混合物を80℃で4時間にわたり N_2 下で撹拌した。反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC (20:1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (120 mg、43%)。LCMS: $m/z = 394$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0418】

調製物206：N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

【化218】



40

N-(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)プロピオンアミド (調製物202、60 mg、0.225 mmol)、3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物42、87.5 mg、0.247 mmol)、 K_2CO_3 (63 mg、0.450 mmol) 及びPd(dppf) Cl_2 (18.3 mg、0.0225 mmol) のジオキサン/水溶液 (3 mL / 0.8 mL) を、80℃で2時間にわたり N_2 下で加熱した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC

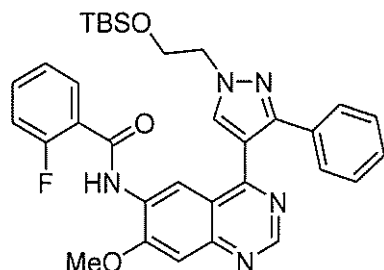
50

C (15 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (20 mg、19%)。LCMS : $m/z = 458$ $[M+H]^+$ 。

【0419】

調製物 207 : N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-2-フルオロベンズアミド

【化219】



10

6-ブロモ-4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン (調製物 106、100 mg、0.167 mmol)、2-フルオロベンズアミド (34.7 mg、0.250 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg、0.0193 mmol)、XPhos (20 mg、0.0345 mmol) 及び Cs_2CO_3 (108 mg、0.334 mmol) のトルエン混合物 (10 mL) を $100^\circ C$ で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (35 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (84 mg、73%)。LCMS : $m/z = 598$ $[M+H]^+$ 。

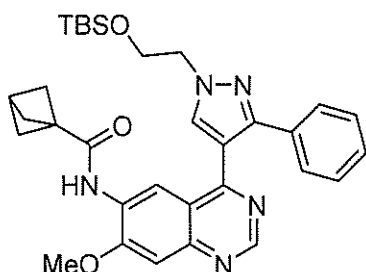
20

【0420】

調製物 208 : N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

30

【化220】



40

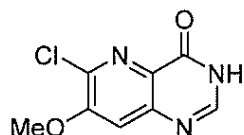
調製物 207 について記載したものと類似の方法を使用して、6-ブロモ-4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン (調製物 106) 及び ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド (調製物 70) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (159 mg、86%)。LCMS : $m/z = 570$ $[M+H]^+$ 。

【0421】

調製物 209 : 6-クロロ-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン-4(3H)-オン

50

【化 2 2 1】



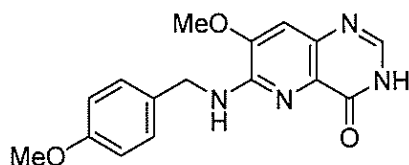
室温で 3-アミノ-6-クロロ-5-メトキシピコリン酸 (220 g、1.01 mol) を含む EtOH (2.0 L) に酢酸ホルムアミジン (420 g、4.04 mol) を加え、得られた混合物を 90℃ に 24 時間加熱した。固体を濾過により収集して、標題化合物を褐色の固体として得た (201 g、94%)。LCMS: $m/z = 212$ [$M+H$]⁺.

10

【0 4 2 2】

調製物 210: 7-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン

【化 2 2 2】



20

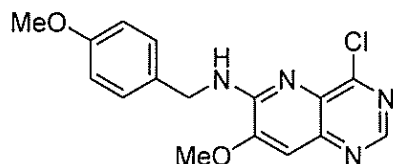
室温で 6-クロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (調製物 209、10 g、47.2 mmol) を含む DMSO (50 mL) に 1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン (45.2 g、330 mmol) を加え、得られた混合物を 100℃ で 2 時間撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、25:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (8 g、54%)。LCMS: $m/z = 313$ [$M+H$]⁺.

30

【0 4 2 3】

調製物 211: 4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン

【化 2 2 3】



40

室温で 7-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (調製物 210、8 g、25.6 mmol) を含む MeCN (15 mL) に POCl₃ (15.7 g、102 mmol) 及び N,N-ジエチルアニリン (25.7 g、153 mmol) を加え、反応物を 80℃ で 2 時間撹拌した。得られた混合物を氷水に加え、Na₂CO₃ 水溶液 (1 M) を使用して pH を pH 8 に調整し、

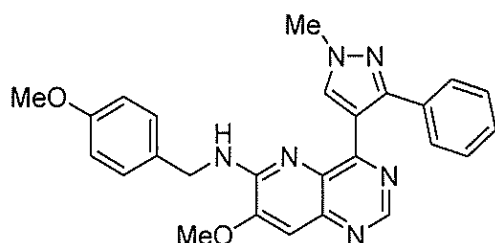
50

EtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 : 1 DCM / EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (7 g、83%)。LCMS: $m/z = 331$ [M+H]⁺。

【0424】

調製物 212: 7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

【化224】

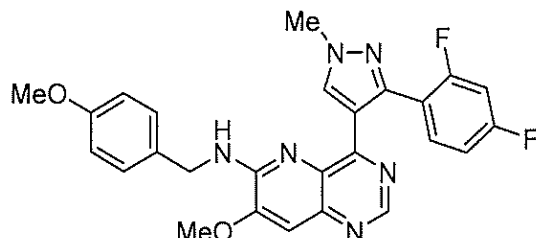


Pd(dppf)Cl₂ (1.76 g、2.11 mmol)、K₂CO₃ (4.36 g、31.6 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 211、7 g、21.1 mmol) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (8.97 g、31.6 mmol) を含む H₂O (30 mL) 及びジオキサン (120 mL) の混合物を、80℃で2時間にわたり N₂ 下で攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の油として得た (6.5 g、68%)。LCMS: $m/z = 453$ [M+H]⁺。

【0425】

調製物 213: 4-(3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

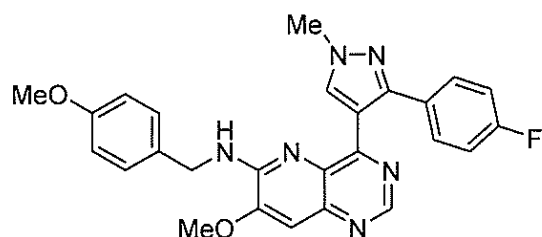
【化225】



調製物 212 について記載したものと類似の方法を使用して、4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 211) 及び 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 45) から、標題化合物を灰白色の固体として調製した (550 mg、80%)。LCMS: $m/z = 489$ [M+H]⁺。

【0426】

調製物 214 : 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン
【化226】



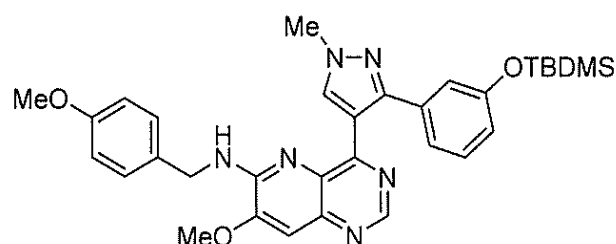
10

調製物 212 について記載したものと類似の方法を使用して、4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物 211)及び3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 43)から、標題化合物を黄色の固体として調製した(600mg、85%)。LCMS: $m/z = 471$ $[M+H]^+$.

【0427】

20

調製物 215 : 4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン
【化227】



30

$Pd(PPh_3)_4$ (138mg、0.120mmol)、 K_3PO_4 (381mg、1.79mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物 211、396mg、1.20mmol)及び3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 39、500mg、1.20mmol)を含むジオキサン/ H_2O (8mL/2mL)の混合物を、80℃で2時間にわたり N_2 下で攪拌した。得られた溶液をEtOAc (3x50mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(25:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(370mg、52%)。LCMS: $m/z = 583$ $[M+H]^+$.

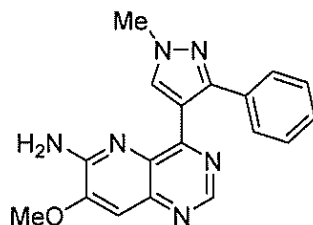
40

【0428】

調製物 216 : 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

50

【化 2 2 8】



10

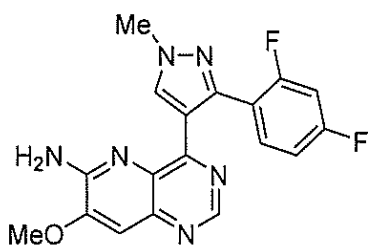
TFA (5 mL) を 7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 212、3 g、5.49 mmol) に室温に加え、混合物を 60℃で3時間撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (18:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (2.5 g)。LCMS: m/z = 333 [M+H]⁺.

【0429】

調製物 217: 4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

20

【化 2 2 9】



30

4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 213、550 mg、1.12 mmol) 及び TFA (5 mL) の混合物を 60℃で3時間にわたり N₂ 下で撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、NaHCO₃ (水溶液) (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (18:1 DCM/EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (320 mg、78%)。LCMS: m/z = 369 [M+H]⁺.

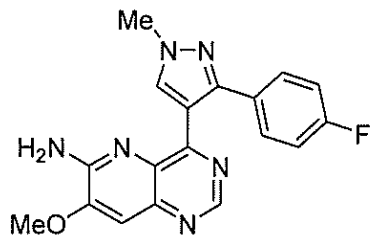
【0430】

調製物 218: 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

40

50

【化 2 3 0】



10

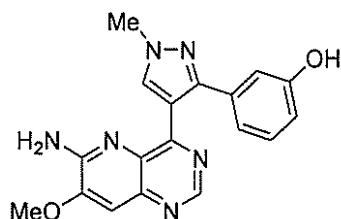
調製物 2 1 7 について記載したものと類似の方法を使用して、4-（3-（4-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシ-N-（4-メトキシベンジル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン（調製物 2 1 4）から、標題化合物を黄色の固体として調製した（400 mg、90%）。LCMS: $m/z = 351$ $[M+H]^+$.

【0 4 3 1】

調製物 2 1 9: 3-（4-（6-アミノ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）フェノール

【化 2 3 1】

20



4-（3-（3-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシ-N-（4-メトキシベンジル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン（調製物 2 1 5、370 mg、0.634 mmol）の TFA 溶液（5 mL）を 60℃で 2 時間攪拌した。得られた溶液を EtOAc（3 x 50 mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC（15:1 DCM/MeOH）により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（140 mg、63%）。LCMS: $m/z = 349$ $[M+H]^+$.

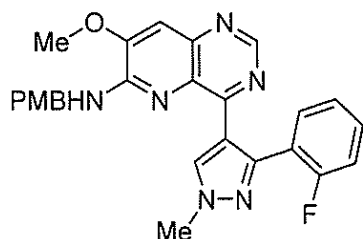
30

【0 4 3 2】

調製物 2 2 0: 4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシ-N-（4-メトキシベンジル）ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン

40

【化 2 3 2】



50

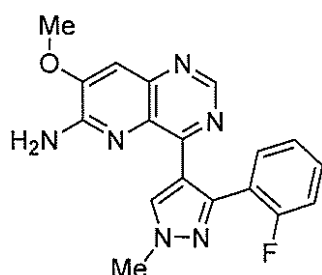
4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物211、800mg、2.4mmol)、 K_2CO_3 (672mg、4.8mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (174mg、0.24mmol)及び3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物37、724mg、2.4mmol)を含むジオキサン/ H_2O (10mL/2mL)の混合物を、80℃で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、5%MeOH/DCM)により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た(800mg、71%)。LCMS m/z = 471 $[M+H]^+$ 。

【0433】

10

調製物221：4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミントリフルオアセタート

【化233】



20

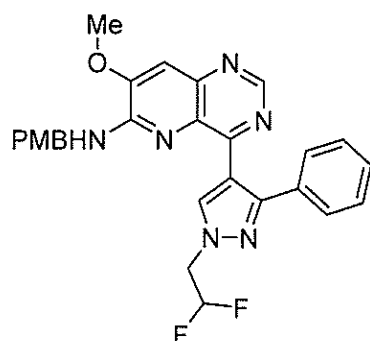
4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物220、800mg、1.70mmol)のDCM溶液(5mL)にTFA(2mL)を0℃で加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。溶液を濃縮乾固させ、標題化合物を黄色の油として得た(600mg、90%)。LCMS m/z = 351 $[M+H]^+$ 。

【0434】

30

調製物222：4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン

【化234】



40

調製物220で記載した手順に従って、4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物211)及び1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール(調製物41)から、標題

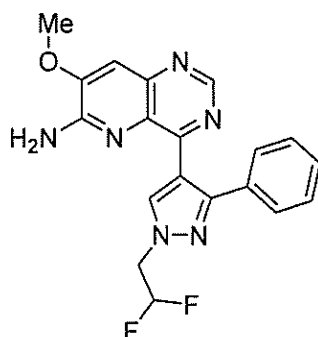
50

化合物を薄黄色の固体として得た（560mg、43%）。LCMS $m/z = 503$ $[M+H]^+$ 。

【0435】

調製物223：4-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3，2-d]ピリミジン-6-アミントリフルオロアセタート

【化235】



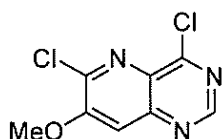
10

調製物221で記載した手順に従って、4-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシ-N-（4-メトキシベンジル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-アミン（調製物222）から、標題化合物を薄黄色の油として得た（400mg、粗製）。LCMS $m/z = 383$ $[M+H]^+$ 。

20

【0436】

調製物224：4，6-ジクロロ-7-メトキシピリド[3，2-d]ピリミジン
【化236】



30

室温で6-クロロ-7-メトキシピリド[3，2-d]ピリミジン-4（3H）-オン（調製物209、200g、945mmol）及びPOCl₃（722g、4.72mol）を含むMeCN（2000mL）にN，N-ジエチルアニリン（986g、6.61mol）を加え、得られた混合物を80℃に2時間加熱した。反応混合物を氷水に加え、pH=8になるまでNa₂CO₃（5M）を加えた。溶液をEtOAcで抽出し、合わせた有機物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（5：1 DCM/EtOAc）により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（178g、82%）。LCMS： $m/z = 230$ $[M+H]^+$ 。

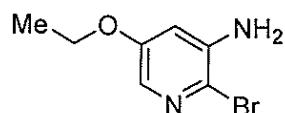
40

【0437】

調製物225：2-ブロモ-5-エトキシピリジン-3-アミン

50

【化 2 3 7】



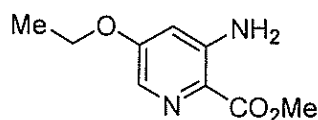
NaOEt (45 mL) を室温で 2-ブロモ-5-フルオロピリジン-3-アミン (6 g、31.4 mmol) の EtOH 溶液 (45 mL) に加え、混合物を 120℃ で 16 時間加熱した。25℃ に冷却した後、混合物を蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (5.1 g、75%)。LCMS: $m/z = 217$ [M+H]⁺.

10

【0 4 3 8】

調製物 226: メチル 3-アミノ-5-エトキシピコリナート

【化 2 3 8】



20

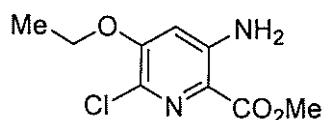
2-ブロモ-5-エトキシピリジン-3-アミン (調製物 225、5.5 g、25.3 mmol)、TEA (7.65 g、75.8 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (1.84 g、2.53 mmol) の MeOH 混合物 (100 mL) を、CO (10 atm) の雰囲気下にて、80℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (3 x 200 mL) 及び飽和ブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc/PE) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1.5 g、30%)。LCMS: $m/z = 197$ [M+H]⁺.

30

【0 4 3 9】

調製物 227: メチル 3-アミノ-6-クロロ-5-エトキシピコリナート

【化 2 3 9】



40

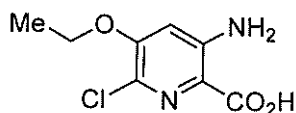
NCS (1.48 g、11.1 mmol) をメチル 3-アミノ-5-エトキシピコリナート (調製物 226、2 g、10.1 mmol) の MeCN 溶液 (50 mL) に室温に加え、得られた混合物を 80℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (3 x 150 mL) 及び飽和ブライン (150 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (2:1 PE/EtOAc) により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た (1.6 g、69%)。LCMS: $m/z = 231$ [M+H]⁺.

【0 4 4 0】

調製物 228: 3-アミノ-6-クロロ-5-エトキシピコリン酸

50

【化 2 4 0】



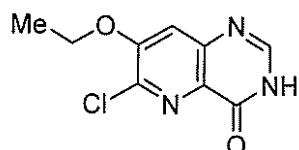
室温でメチル 3-アミノ-6-クロロ-5-エトキシピコリナート（調製物 2 2 7、1.6 g、6.93 mmol）を含む THF / H₂O（15 mL / 5 mL）に LiOH（996 mg、41.5 mmol）を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。pH を HCl（1 mmol）で pH 3 に調整した。反応混合物を DCM（200 mL）で希釈し、水（3 x 200 mL）及び飽和ブライン（200 mL）で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させて、標題化合物を灰白色の固体として得た（1.4 g、93%）。LCMS: m/z = 217 [M+H]⁺.

10

【0 4 4 1】

調製物 2 2 9: 6-クロロ-7-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン

【化 2 4 1】



20

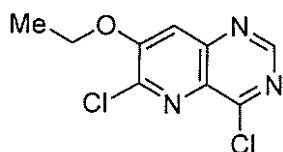
室温で 3-アミノ-6-クロロ-5-エトキシピコリン酸（調製物 2 2 8、1.5 g、6.92 mmol）を含む EtOH（50 mL）にホルムアミジン酢酸塩（5.75 g、55.3 mmol）を加え、得られた混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を水（200 mL）で希釈し、固体を濾過により収集して、標題化合物を白色の固体として得た（1.5 g、96%）。LCMS: m/z = 226 [M+H]⁺.

【0 4 4 2】

30

調製物 2 3 0: 4, 6-ジクロロ-7-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化 2 4 2】



室温で 6-クロロ-7-エトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン（調製物 2 2 9、1.5 g、6.64 mmol）及び N, N-ジエチルアニリン（6.92 g、46.4 mmol）を含む MeCN（50 mL）に POCl₃（5.11 g、33.2 mmol）を加え、得られた混合物を 80 °C に 2 時間加熱した。溶液を氷水に注ぎ入れ、NaHCO₃ 水溶液（1.00 M）の添加により pH を pH 8 に調整した。溶液を EtOAc で抽出し、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（3:1 DCM: EtOAc）により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た（1.4 g、86%）。LCMS: m/z = 244 [M+H]⁺.

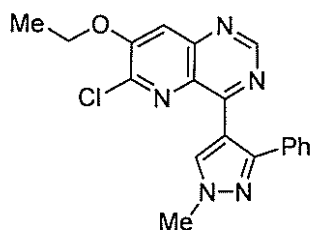
40

【0 4 4 3】

調製物 2 3 1: 6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン

50

【化 2 4 3】



10

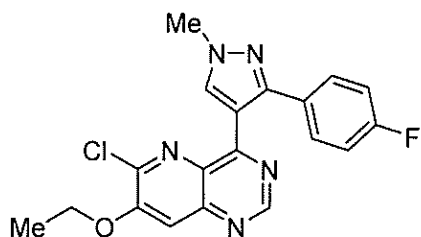
Pd(PPh₃)₄ (235 mg、0.204 mmol) 及び K₃PO₄ (864 mg、4.08 mmol) を、4,6-ジクロロ-7-エトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (調製物 230、500 mg、2.04 mmol) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (579 mg、2.04 mmol) を含むジオキサン/H₂O (16 mL/4 mL) に室温に加え、得られた混合物を2時間にわたり N₂ 下で 80℃ に加熱した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (290 mg、39%)。LCMS: m/z = 366 [M+H]⁺。

20

【0 4 4 4】

調製物 232: 6-クロロ-7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d] ピリミジン

【化 2 4 4】



30

調製物 97 で記載したものと同様の手順に従って、4,6-ジクロロ-7-エトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (調製物 230) 及び 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 43) から、標題化合物を黄色の固体として得た (1 g、32%)。LCMS: m/z = 385 [M+H]⁺。

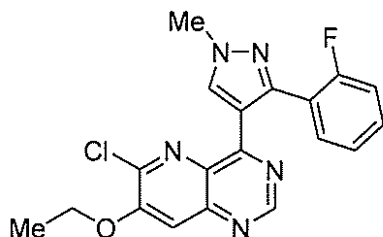
【0 4 4 5】

40

調製物 233: 6-クロロ-7-エトキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d] ピリミジン

50

【化 2 4 5】



10

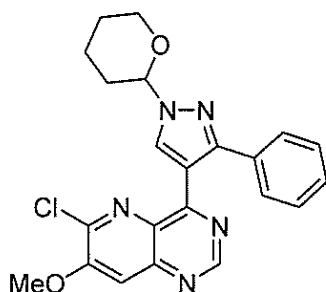
調製物 231 で記載したものと同様の手順に従って、4,6-ジクロロ-7-エトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (調製物 230) 及び 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 37) から、標題化合物を黄色の固体として得た (500 mg、20%)。LCMS: $m/z = 384$ $[M+H]^+$ 。

【0 4 4 6】

調製物 234: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d] ピリミジン

20

【化 2 4 6】



30

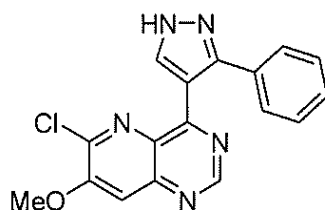
調製物 231 で記載したものと同様の手順に従って、4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (調製物 224) 及び 3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 42) から、標題化合物を黄色の固体として得た (4.2 g、42%の収率)。LCMS: $m/z = 442$ $[M+H]^+$ 。

【0 4 4 7】

調製物 235: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d] ピリミジン

40

【化 2 4 7】



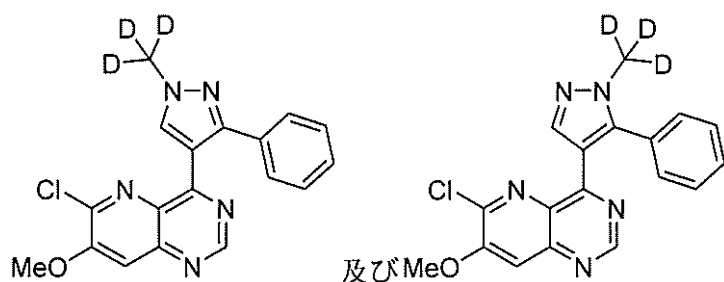
50

6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物234、2g、4.73mmol)を含むTFA(10mL)及びDCM(30mL)の混合物を室温で3時間にわたりN₂下で攪拌した。反応混合物をEtOAc(120mL)で希釈し、H₂O(60mL)で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC(50%DCM/EtOAc)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(1.5g、94%)。LCMS: m/z = 338 [M+H]⁺.

【0448】

調製物236: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン及び6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン

【化248】

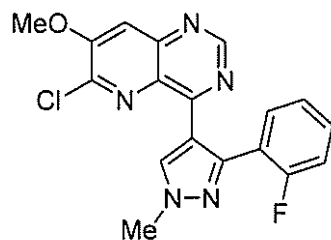


D₃I(1.96g、14.8mmol)、K₂CO₃(2.04g、14.8mmol)及び6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物235、1g、2.96mmol)のDMF混合物(10mL)を室温で3時間にわたりN₂下で攪拌した。反応混合物をEtOAc(120mL)で希釈し、水(60mL)で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物を分取TLC(2:1 DCM/EtOAc)により精製して、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン及び6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンの混合物を黄色の固体として得た(700mg、67%)。これはさらに精製しなかった。LCMS: m/z = 355 [M+H]⁺.

【0449】

調製物237: 6-クロロ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン

【化249】



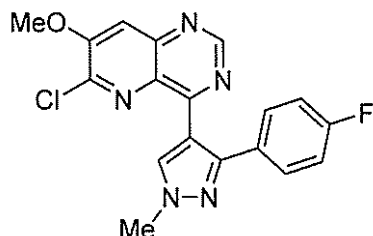
調製物231で記載したものと同様の手順に従って、4,6-ジクロロ-7-メトキシ

ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224) 及び 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 37) から、標題化合物を白色の固体として得た (150 mg、47%)。LCMS: $m/z = 370$ $[M+H]^+$ 。

【0450】

調製物 238: 6-クロロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化250】



10

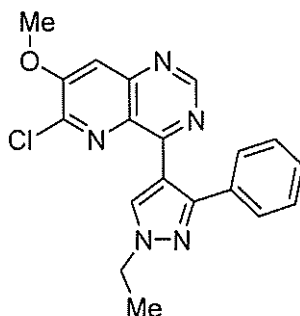
調製物 231 で記載したものと同様の手順に従って、4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、500 mg、2.17 mmol) 及び 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 43) から、標題化合物を黄色の固体として得た (300 mg、37%)。LCMS: $m/z = 370$ $[M+H]^+$ 。

20

【0451】

調製物 239: 6-クロロ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化251】



30

室温で Pd(dppf)Cl₂・DCM (1.41 g、1.73 mmol)、4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、5.0 g、21.6 mmol) 及び 1-エチル-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 33、5.79 g、19.4 mmol) を含むジオキサン/H₂O に K₃PO₄ (5.0 g、23.6 mmol) を加え、反応物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、5:1 DCM/EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1.6 g、23%)。LCMS $m/z = 366$ $[M+H]^+$ 。

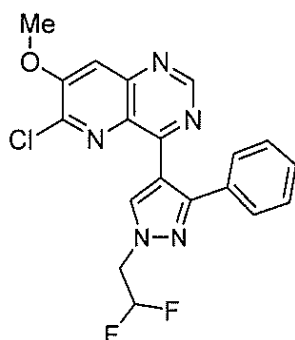
40

【0452】

調製物 240: 6-クロロ-4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル

50

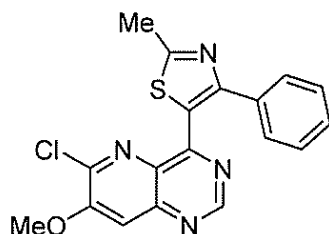
－ 1 H－ピラゾール－ 4－イル）－ 7－メトキシピリド [3 , 2－ d] ピリミジン
【化 2 5 2】



調製物 239 で記載した手順に従って、4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224) 及び 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 41) から、標題化合物を黄色の固体として得た (852 mg、24% の収率)。LCMS m/z = 402 $[M+H]^+$.

【 0 4 5 3 】

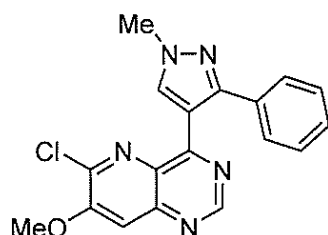
調製物 241 : 5-(6-クロロ-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-2-メチル-4-フェニルチアゾール
【化253】



調製物 231 で記載したものと同様の手順に従って、4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (調製物 224) 及び 2-メチル-4-フェニル-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)-1,3-チアゾールから、標題化合物を黄色の固体として得た (40 mg、16% の収率)。LCMS: $m/z = 369$ $[M+H]^+$.

【 0 4 5 4 】

調製物 242: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-
ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン
【化 254】

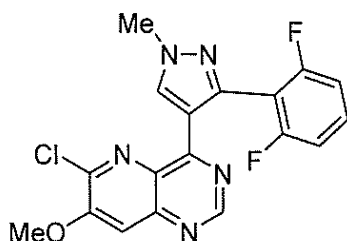


室温で $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (70.5 g、86.4 mmol)、4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、250 g、1.08 mmol) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (276 g、972 mmol) を含むジオキサン/H₂O に K_3PO_4 (250 g、1.18 mmol) を加え、得られた混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc (3 L) で希釈し、ブライン (2 x 1 L) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5:1 DCM/EtOAc) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (66 g、17%)。LCMS: $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【0455】

調製物 243: 6-クロロ-4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン
【化255】



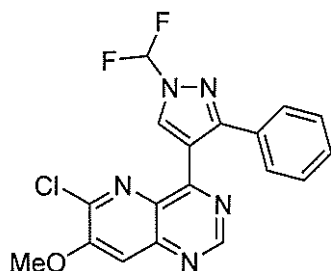
20

4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、600 mg、2.60 mmol)、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 34、915 mg、2.86 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg、0.260 mmol) 及び K_3PO_4 (1.10 g、5.20 mmol) を含むジオキサン (10 mL) 及び H_2O (2 mL) の混合物 (N_2 下の混合物) を 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (200 mg、20%)。LCMS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0456】

調製物 244: 6-クロロ-4-(1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン
【化256】



40

6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 235、200 mg、0.592 mmol)、ジエチル (ブロモジフルオロメチル) ホスホナート (315 mg、1.18 mmol)、KF

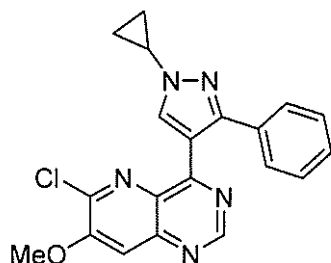
50

(68.5 mg、1.18 mmol) 及び KI (195 mg、1.18 mmol) の MeCN 混合物 (10 mL) を 60℃ で 16 時間 攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (30 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (60 mg、26%)。LCMS : $m/z = 487$ $[M+H]^+$ 。

【0457】

調製物 245 : 6-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化257】



10

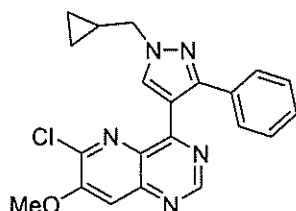
Cu(OAc)₂ (192 mg、0.592 mmol)、2,2'-ビピリジン (92.4 mg、0.592 mmol) 及び DCE (15 mL) の混合物を 80℃ で 0.5 時間 攪拌した。6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 235、100 mg、0.296 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (50.8 mg、0.592 mmol) 及び Na₂CO₃ (62.7 mg、0.592 mmol) を加え、得られた混合物を 80℃ で 4 時間にわたり N₂ 下で攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (30 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (60 mg、86%)。LCMS : $m/z = 378$ $[M+H]^+$ 。

20

【0458】

調製物 246 : 6-クロロ-4-(1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化258】



30

40

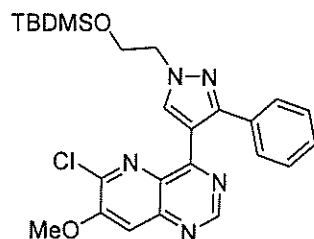
6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 235、200 mg、0.592 mmol)、(ブROMOMETHYL)シクロプロパン (159 mg、1.18 mmol) 及び Cs₂CO₃ (384 mg、1.18 mmol) の MeCN 混合物 (8 mL) を 60℃ で 6 時間 攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (40 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (80 mg、35%)。LCMS : $m/z = 392$ $[M+H]^+$ 。

【0459】

調製物 247 : 4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチ

50

ル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 7 - メトキシピリド
[3 , 2 - d] ピリミジン
【化 2 5 9】



10

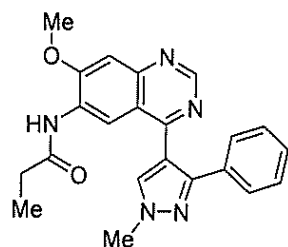
調製物 2 4 6 について記載したものと類似の方法を使用して、6 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン (調製物 2 3 5) 及び (2 - プロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランから、標題化合物を黄色の固体として調製した (1 2 0 m g 、 4 1 %) 。 L C M S : $m/z = 496 [M+H]^+$.

【 0 4 6 0】

調製物 2 4 8 : N - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) プロピオンアミド

20

【化 2 6 0】



30

7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - アミン (調製物 1 9 0 、 5 g 、 1 5 . 0 m m o l) 及びプロパン酸 (1 . 6 6 g 、 2 2 . 6 m m o l) の T H F 溶液 (5 0 m L) に、T 3 P (登録商標) (1 0 m L 、 E t O A c 中 5 0 % 溶液) 及びピリジン (1 . 1 8 g 、 1 5 . 0 m m o l) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、水でクエンチした。反応混合物を E t O A c で抽出し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 2 0 : 1 D C M / M e O H) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (5 . 8 1 g 、 9 9 %) 。 L C M S $m/z = 388 [M+H]^+$.

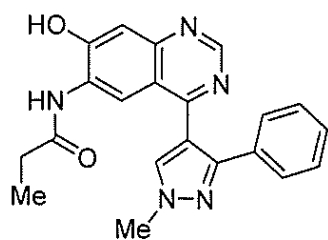
【 0 4 6 1】

調製物 2 4 9 : N - (7 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) プロピオンアミド

40

50

【化 2 6 1】



10

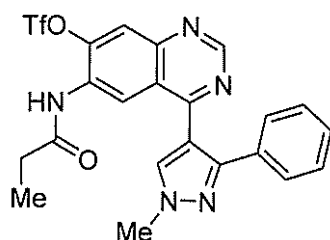
N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド(調製物248、400mg、1.03mmol)を含むピリジン(4mL)に、ピリジン-HCl(1.18g、10.3mmol)を加え、反応物を100℃で一晩攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、TEAでpH8に調整した。残留物を分取TLC(10:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の油として得た(200mg、52%)。LCMS $m/z = 374$ [M+H]⁺.

【0462】

調製物250: 4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-プロパンアミドキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート

20

【化 2 6 2】



30

N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド(調製物249、200mg、0.535mmol)及びTEA(226mg、0.802mmol)を含むDCM(2mL)に、Tf₂O(226mg、0.802mmol)を0℃にてN₂下で滴下して加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を水/氷でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機物を真空中で濃縮し、残留物を分取TLC(5:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(100mg、37%)。LCMS $m/z = 506$ [M+H]⁺.

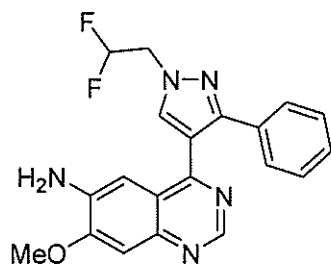
【0463】

調製物251: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン

40

50

【化 2 6 3】



10

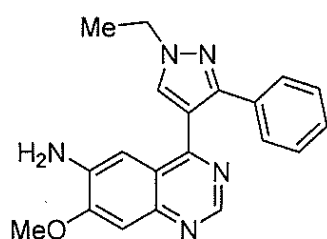
調製物 190 について記載したものと類似の 2 パートのプロセスを使用して、4-ブromo-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン（調製物 189）及び 1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（調製物 41）から、標題化合物を黄色の固体として調製した（300 mg、56%）。LCMS： $m/z = 382$ $[M+H]^+$ 。

【0 4 6 4】

調製物 252：4-（1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-アミン

20

【化 2 6 4】



30

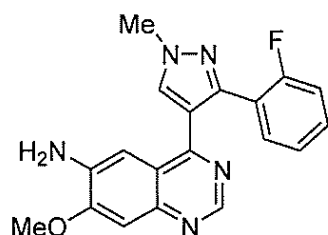
調製物 190 について記載したものと類似の 2 パートのプロセスを使用して、4-ブromo-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン（調製物 189）及び 1-エチル-3-フェニル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（調製物 33）から、標題化合物を白色の固体として調製した（120 mg）。LCMS： $m/z = 346$ $[M+H]^+$ 。

【0 4 6 5】

調製物 253：4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-アミン

【化 2 6 5】

40



調製物 190 について記載したものと類似の 2 パートのプロセスを使用して、7-メトキシ-6-ニトロ-3，4-ジヒドロキナゾリン-4-オン及び 3-（2-フルオロフェ

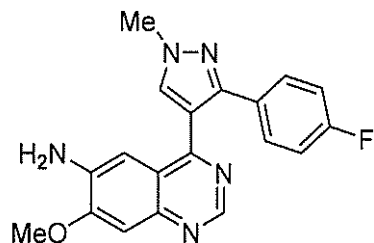
50

ニル) - 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (調製物 37) から、標題化合物を白色の固体として調製した (80 mg、77%)。LCMS: $m/z = 350$ $[M+H]^+$.

【0466】

調製物 254: 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - アミン

【化266】



10

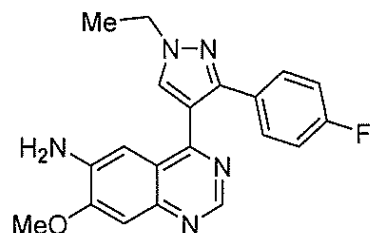
調製物 190 について記載したものと類似の 2 パートのプロセスを使用して、7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン及び 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (調製物 43) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (100 mg、54%)。LCMS: $m/z = 380$ $[M+H]^+$.

20

【0467】

調製物 255: 4 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - アミン

【化267】



30

4 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 6 - ニトロキナゾリン (調製物 205、120 mg、0.305 mmol) を含む EtOH (5 mL) 及び H₂O (0.5 mL) の混合物に、Fe (341 mg、6.10 mmol) 及び HCl (0.2 mL) を加え、反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (80 mg、73%)。LCMS: $m/z = 364$ $[M+H]^+$.

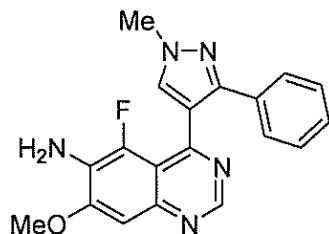
40

【0468】

調製物 256: 5 - フルオロ - 7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - アミン

50

【化 2 6 8】



10

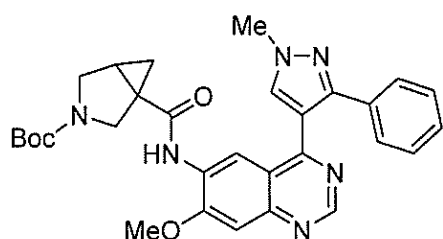
室温で7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、250mg、0.754mmol)を含むMeCN(15mL)にSelectfluor(266mg、0.754mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2x50mL)で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、15:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(180mg、37%)。LCMS: m/z = 350 [M+H]⁺.

【0469】

20

調製物257: tert-ブチル1-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

【化 2 6 9】



30

実施例205について記載したものと類似の方法を使用して、7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)及びtert-ブチル1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(調製物65)から、標題化合物を黄色の固体として調製した(310mg、95%)。LCMS: m/z = 541 [M+H]⁺.

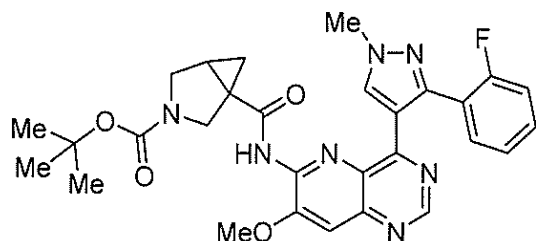
【0470】

40

調製物258: tert-ブチル1-((4-((3-((2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート

50

【化 2 7 0】



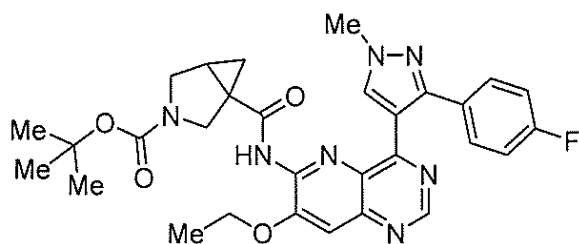
10

BINAP Pd G3 (35.2 mg、0.0378 mmol)、Cs₂CO₃ (184 mg、0.567 mmol)、6-クロロ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 237、140 mg、0.378 mmol) 及び tert-ブチル 1-カルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (調製物 65、128 mg、0.567 mmol) のジオキサン混合物 (10 mL) を、100℃で3時間にわたり N₂ 下で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (25:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (100 mg、47%)。LCMS: m/z = 560 [M+H]⁺。【0471】

20

調製物 259: tert-ブチル 1-(7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート

【化 2 7 1】



30

調製物 258 について記載したものと類似の方法を使用して、6-クロロ-7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 232) 及び tert-ブチル 1-カルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (調製物 65) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (320 mg、71%)。LCMS: m/z = 574 [M+H]⁺。

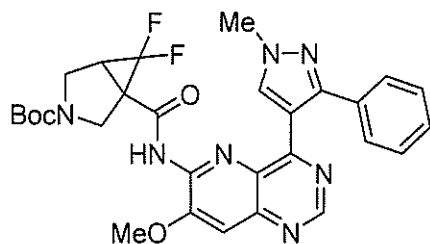
40

【0472】

調製物 260: tert-ブチル 6,6-ジフルオロ-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート

50

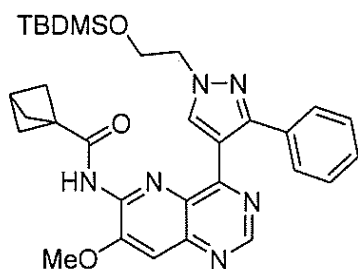
【化 2 7 2】



6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、110mg、0.312mmol)、tert-ブチル1-カルバモイル-6,6-ジフルオロ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(調製物73、81.8mg、0.312mmol)、Pd₂(dba)₃(5mg、5.46μmol)、XantPhos(180mg、0.312mmol)及びCs₂CO₃(101mg、0.312mmol)のトルエン混合物(15mL)を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC(30:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(70mg、39%)。LCMS: m/z = 578 [M+H]⁺.

【0473】

調製物261: N-(4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド
【化273】



調製物260について記載したものと類似の方法を使用して、4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-クロロ-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物247)及びピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物70)から、標題化合物を黄色の固体として調製した(80mg、58%)。LCMS: m/z = 571 [M+H]⁺.

【0474】

調製物262: N-(4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

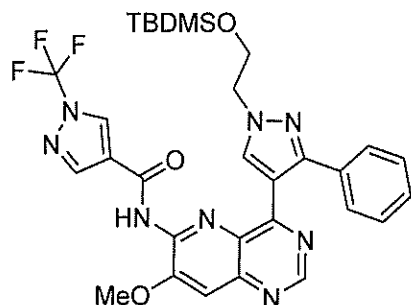
20

30

40

50

【化 2 7 4】



10

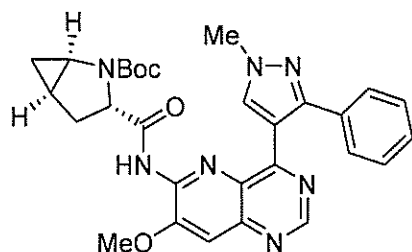
調製物 2 6 0 について記載したものと類似の方法を使用して、4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-クロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 2 4 7) 及び 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (調製物 7 6) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (6 0 m g、4 7 %)。LCMS: $m/z = 639$ $[M+H]^+$.

【0 4 7 5】

調製物 2 6 3: tert-ブチル (1 R, 3 S, 5 R) - 3 - ((7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシラート

20

【化 2 7 5】



30

調製物 2 6 0 について記載したものと類似の方法を使用して、tert-ブチル (1 R, 3 S, 5 R) - 3 - カルバモイル - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシラート (調製物 7 4) 及び 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン (調製物 2 4 2) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (1 0 0 m g、4 3 %)。LCMS: $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

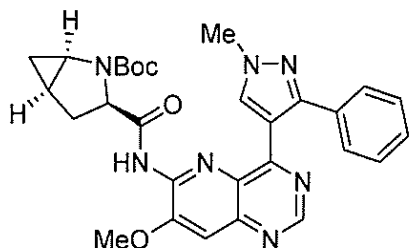
【0 4 7 6】

40

調製物 2 6 4: tert-ブチル (1 R, 3 R, 5 R) - 3 - ((7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) カルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボキシラート

50

【化 2 7 6】



10

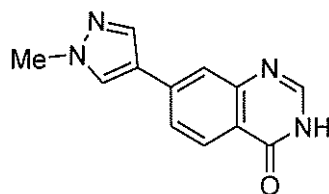
調製物 260 について記載したものと類似の方法を使用して、tert-ブチル (1R, 3R, 5R) - 3-カルバモイル-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボキシラート (調製物 75) 及び 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242) から、標題化合物を黄色の固体として調製した (100 mg、43%)。LCMS: $m/z = 542$ $[M+H]^+$.

【0477】

調製物 265: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン

【化 2 7 7】

20



7-ブロモキナゾリン-4(3H)-オン (3.00 g、13.3 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (3.33 g、16.0 mmol)、KHCO₃ (3.71 mg、26.7 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (975 mg、1.33 mmol) を含むジオキサン (100 mL) 及び H₂O (20 mL) を N₂ 下の丸底フラスコに入れ、得られた溶液を 100℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、固体を濾過により除去し、得られた溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た (1.70 g、56%)。LCMS $m/z = 227$ $[M+H]^+$.

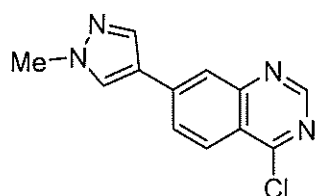
30

【0478】

調製物 266: 4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

40

【化 2 7 8】



50

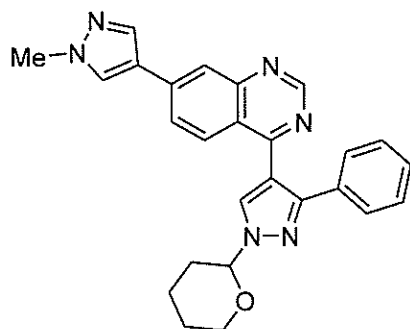
7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(調製物265、1.70mg、7.51mmol)、POCl₃(10.0mL)及びDIEA(2.91g、22.5mmol)をN₂下の40mL圧力タンク反応器に入れ、得られた溶液を100℃で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を水(10mL)で希釈した。得られた溶液をDCM(3×10mL)で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮して、標題化合物を薄黄色の固体として得た(1.30g、71%)。LCMS m/z = 245 [M+H]⁺。

【0479】

調製物267：7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

10

【化279】



20

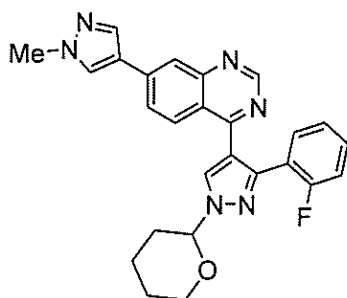
3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物42、289mg、0.816mmol)、4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物266、100mg、0.408mmol)を含むDMSO(1mL)、Pd(PPh₃)₄(47.1mg、0.0408mmol)及びK₃PO₄(173mg、0.816mmol)を、8mL密封チューブに入れた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。有機相を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(20:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(65mg、36%)。LCMS m/z = 437 [M+H]⁺。

30

【0480】

調製物268：4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化280】



40

調製物267で記載した手順に従って、3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2

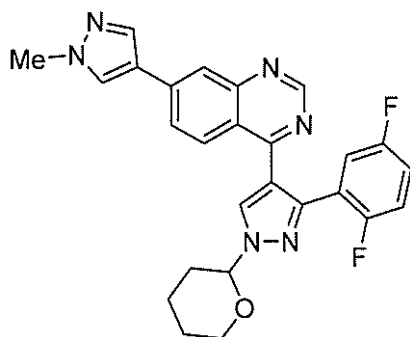
50

ージオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物46)及び4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物266)から、標題化合物を薄黄色の固体として得た(80mg、54%の収率)。LCMS m/z = 455 $[M+H]^+$ 。

【0481】

調製物269: 4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化281】



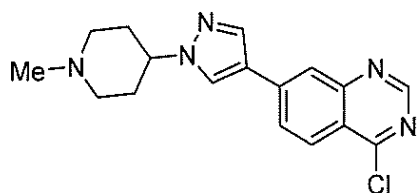
10

調製物267で記載したものと同様の手順に従って、4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物266)及び3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物48)から、標題化合物を白色の固体として得た(60mg)。

【0482】

調製物270: 4-クロロ-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化282】



20

30

7-ブロモ-4-クロロキナゾリン(100mg、0.410mmol)を含むDMF(1.2mL)、1-メチル-4-(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-ピラゾール-1-イル)ピペリジン(238mg、0.820mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(33.4mg、0.041mmol)及びK₂CO₃(113mg、0.820mmol)を、20mL密封チューブに入れた。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。得られた溶液を真空中で濃縮した。残留物を分取TLC(20:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(80mg、60%)。

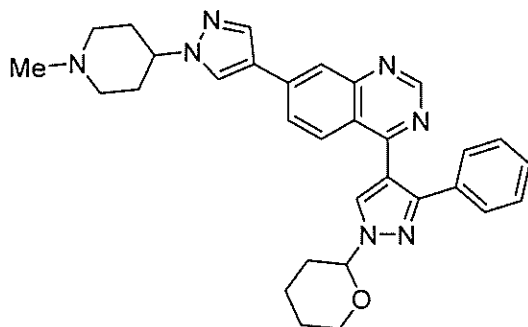
【0483】

調製物271: 7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

40

50

【化 2 8 3】



10

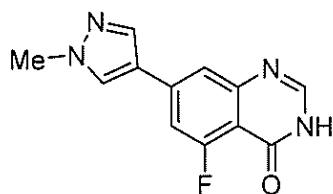
調製物 2 6 7 で記載したものと同様の手順に従って、3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 4 2)及び4-クロロ-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 2 7 0)から、標題化合物を黄色の固体として得た(25mg、16%の収率)。LCMS $m/z = 437 [M+H]^+$ 。

【0 4 8 4】

調製物 2 7 2 : 5-フルオロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

20

【化 2 8 4】



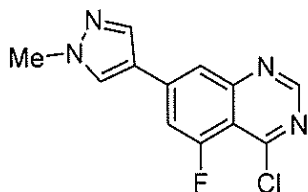
30

調製物 2 6 5 で記載したものと同様の手順に従って、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール及び7-ブromo-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンから、標題化合物を白色の固体として得た(400mg、80%の収率)。LCMS $m/z = 245 [M+H]^+$ 。

【0 4 8 5】

調製物 2 7 3 : 4-クロロ-5-フルオロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 2 8 5】



40

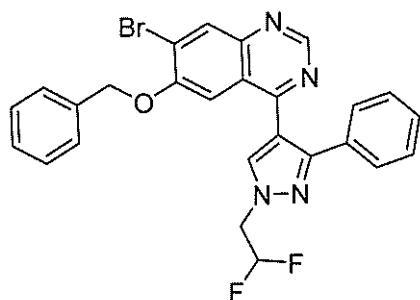
調製物 2 6 6 で記載したものと同様の手順に従って、5-フルオロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(調製物 2 7 2)から標題化合物を白色の固体として得た(200mg、47%の収率)。LCMS $m/z = 263 [M+H]^+$ 。

50

【0486】

調製物 274：6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化286】



10

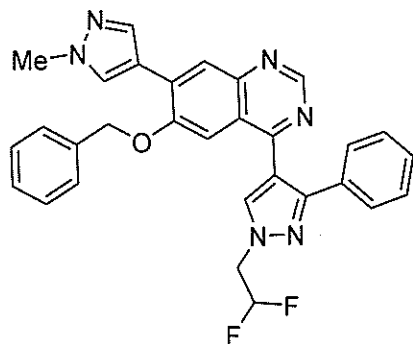
6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-4-クロロキナゾリン(調製物150、1g、2.86mmol)及び1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物41、955mg、2.86mmol)を含むジオキサン(20mL)及びH₂O(5mL)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(209mg、0.286mmol)及びK₂CO₃(789mg、5.72mmol)をN₂下に加え、反応物を80℃で4時間撹拌した。混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(2x40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(10:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(700mg、74%)。LCMS m/z = 521 [M+H]⁺.

20

【0487】

調製物 275：6-(ベンジルオキシ)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化287】



30

40

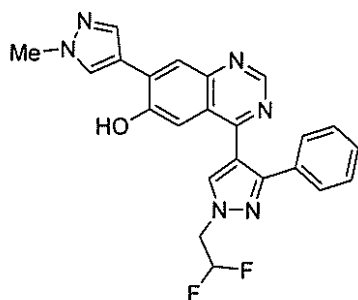
調製物 274 で記載したものと同様の手順に従って、6-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 274) 及び 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから、標題化合物を白色の固体として得た(550mg、79%の収率)。LCMS m/z = 523 [M+H]⁺.

【0488】

調製物 276：4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラ

50

ゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール
【化288】



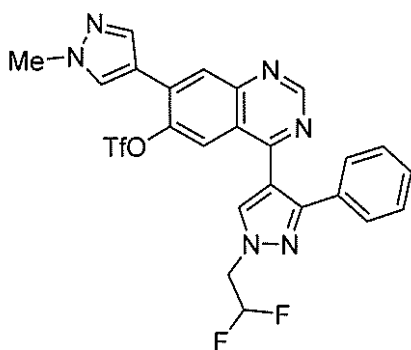
10

6-(ベンジルオキシ)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物275、550mg、1.05mmol)のMeOH混合物(10mL)にPd/C(150mg)を加え、反応物を25℃で4時間にわたりH₂雰囲気下で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させて、標題化合物を黄色の固体として得た(400mg、88.1%)。

20

【0489】

調製物277: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート
【化289】



30

4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物276、400mg、0.925mmol)をDCM(10mL)及びTEA(233mg、2.31mmol)に溶かした溶液を-50℃に冷却した。Tf₂O(467mg、1.84mmol)を滴下して加え、反応物を1時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、DCM(2x50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:1 DCM/EtOAc)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(500mg、96%)。LCMS m/z = 565 [M+H]⁺。

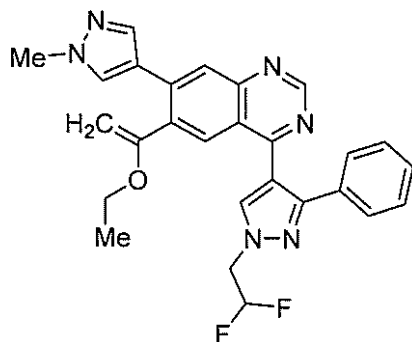
40

【0490】

調製物278: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

50

【化 2 9 0】



10

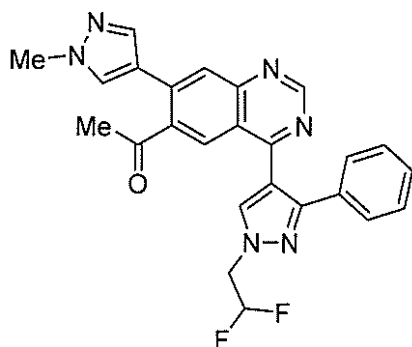
4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(調製物277、500mg、0.886mmol)のジオキサン/H₂O溶液に、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(319mg、0.885mmol)、K₂CO₃(244mg、1.77mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(57.5mg、0.089mmol)をN₂下に加えた。反応混合物を100℃で4時間攪拌してから室温に冷却し、水(25mL)で希釈し、EtOAc(2x40mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:1 PE/EtOAc)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(400mg、93%)。LCMS m/z = 487 [M+H]⁺.

20

【0491】

調製物279: 1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【化 2 9 1】



30

40

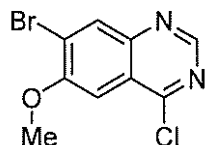
4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-エトキシビニル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物278、400mg、0.822mmol)をTFA(3mL)及びDCM(9mL)に溶かした溶液を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色の固体として得て(220mg、58%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS m/z = 489 [M+H]⁺.

【0492】

調製物280: 7-ブロモ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン

50

【化 2 9 2】



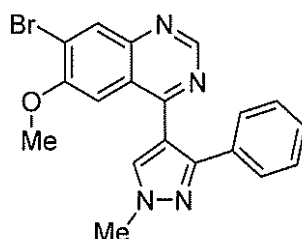
室温で POCl_3 (599 mg、3.92 mmol) 及び 7-ブロモ-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン (200 mg、0.784 mmol) を含む MeCN (1 mL) に TEA (479 mg、4.70 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C に 2 時間加熱した。得られた溶液を氷水に加え、続いて Na_2CO_3 (1 M) で pH 8 に調整した。溶液を EtOAc で抽出し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、100% DCM) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (60 mg、28%)。LCMS $m/z = 273$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0 4 9 3】

調製物 281：7-ブロモ-6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 2 9 3】



20

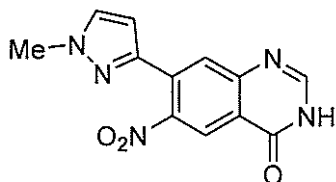
調製物 231 で記載した手順に従って、7-ブロモ-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン (調製物 280) 及び 1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから、標題化合物を黄色の固体として得た (40 mg、46%)。LCMS $m/z = 395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0 4 9 4】

調製物 282：7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン

【化 2 9 4】



40

7-ブロモ-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン (500 mg、1.85 mmol) をジオキサン及び水に溶かした溶液に、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)-1H-ピラゾール (389 mg、1.85 mmol)、 K_2CO_3 (511 mg、3.70 mmol) 及び Pd(dppf)Cl_2 (270 mg、0.370 mmol) を加え、反応物を 100°C で 2 時間攪拌

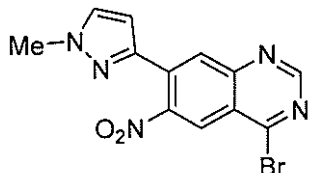
50

した。混合物を EtOAc (20 mL x 3) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) により精製して、標題化合物 (400 mg、80%) を黄色の固体として得た。LCMS: $m/z = 272$ [M+H]⁺。

【0495】

調製物 283: 4-ブromo-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン

【化295】



10

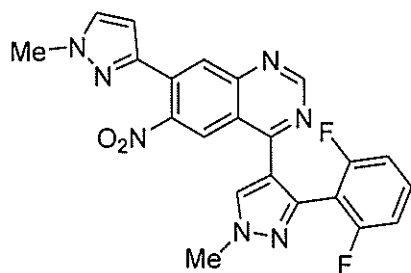
7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン (調製物 282、400 mg、1.47 mmol)、DIPEA (400 mg、1.47 mmol) 及び POBr₃ (400 mg、2.20 mmol) の MeCN 溶液 (5 mL) を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を氷-NaHCO₃ に注ぎ入れ、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (10 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (280 mg、57%)。LCMS $m/z = 334$ [M+H]⁺。

20

【0496】

調製物 284: 4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン

【化296】



30

調製物 274 で記載したものと同様の手順に従って、4-ブromo-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン (調製物 283) 及び 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 34) から、標題化合物を黄色の固体として得た (40 mg、25% の収率)。LCMS $m/z = 448$ [M+H]⁺。

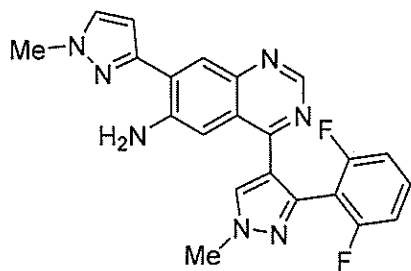
40

【0497】

調製物 285: 4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-6-アミン

50

【化 2 9 7】



10

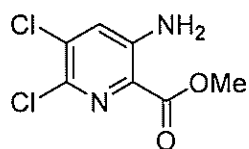
4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-ニトロキナゾリン(調製物284、40mg、0.089mmol)の溶液に、鉄(49.9mg、0.894mmol)及びNH₄Cl(47.8mg、0.894mmol)を含むEtOH(3mL)及びH₂O(1mL)を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC(10:1 DCM/MeOH)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(30mg、80%)。

【0498】

調製物286:メチル3-アミノ-5,6-ジクロロピコリナート

20

【化 2 9 8】



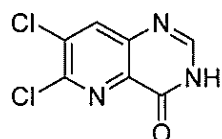
室温でメチル3-アミノ-5-クロロピリジン-2-カルボキシレート(950mg、5.09mmol)を含むMeCN(10mL)にNCS(749mg、5.59mmol)を加えた。得られた混合物を80℃に16時間加熱した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL x 3)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。これをPE:EtOAc=4:1で溶出させるシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物(1.1g、収率:98.2%)を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 221 [M+H]⁺。

30

【0499】

調製物287:6,7-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

【化 2 9 9】



40

室温でメチル3-アミノ-5,6-ジクロロピコリナート(調製物286、1.1g、4.97mmol)を含むホルムアミド(10mL)にAcOH(1mL)を加え、反応物を120℃に16時間加熱した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL x 3)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をDCM:MeOH=20:1でのシリカゲル

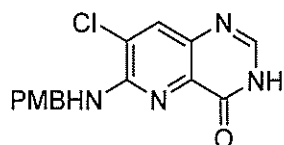
50

ルカラムにより精製して、標題化合物（900mg、収率：84.1%）を褐色の固体として得た。LCMS $m/z = 215$ $[M+H]^+$.

【0500】

調製物288：7-クロロ-6-（（4-メトキシベンジル）アミノ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4（3H）-オン

【化300】



10

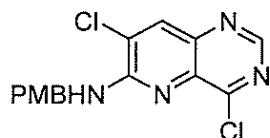
6, 7-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジン-4（3H）-オン（調製物287、900mg、4.16mmol）を含むDMSO（10mL）に1-（4-メトキシフェニル）メタンアミン（2.85g、20.8mmol）を加え、得られた混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、水（100mL x 3）及び飽和ブライン（100mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をDCM：MeOH=20：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（900mg、収率：68.7%）を褐色の固体として得た。LCMS $m/z = 317$ $[M+H]^+$.

20

【0501】

調製物289：4, 7-ジクロロ-N-（4-メトキシベンジル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

【化301】



30

室温でPOCl₃（2.17g、14.2mmol）及び7-クロロ-6-（（4-メトキシベンジル）アミノ）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4（3H）-オン（調製物288、900mg、2.84mmol）を含むMeCN（15mL）にN,N-ジエチルアニリン（2.95g、19.8mmol）を加えた。得られた混合物を80℃で2時間加熱した。得られた溶液を氷水に加え、次いで、pH=8になるまで1M Na₂CO₃を加えた。溶液をEtOAcで抽出し、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EtOAc=3：1でのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物（360mg、収率：37.8%）を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 335$ $[M+H]^+$.

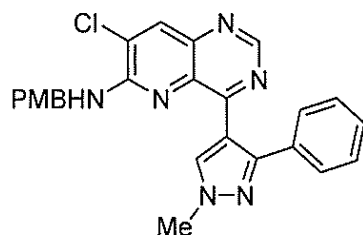
【0502】

調製物290：7-クロロ-N-（4-メトキシベンジル）-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

40

50

【化 3 0 2】



10

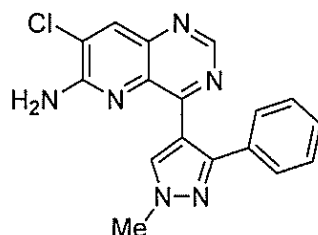
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (76.0 mg、0.104 mmol)、 K_3PO_4 (330 mg、1.56 mmol)、4,7-ジクロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物289、350 mg、1.04 mmol)及び1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(295 mg、1.04 mmol)を含むジオキサン/ H_2O (8 mL/2 mL)の混合物を80℃で16時間にわたり N_2 下で加熱した。反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、水(100 mL×3)及び飽和ブライン(100 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をDCM:MeOH=20:1でのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物(350 mg、収率:73.6%)を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0503】

調製物291:7-クロロ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン

【化 3 0 3】



30

7-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物290、340 mg、0.744 mmol)のTFA溶液(3 mL)を60℃に2時間加熱した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=10:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(160 mg、収率:64.0%)を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

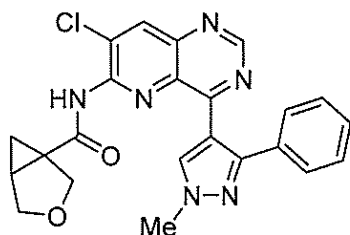
40

【0504】

調製物292:N-(7-クロロ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

50

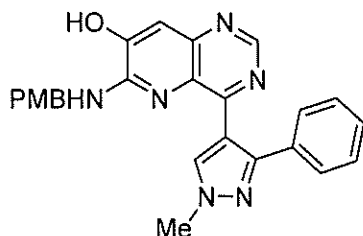
【化 3 0 4】



0℃でTEA (224mg、2.22mmol) 及び3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボン酸 (169mg、1.33mmol) を含むTHF (10mL) に2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド (324mg、1.33mmol) を加えた。1時間攪拌した後、7-クロロ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (調製物291、150mg、0.445mmol) を加え、混合物を80℃に16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、水 (100mL x 3) 及びブライン (100mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製した。残留物を分取HPLC (カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30*150mm、5µm; 移動相A:水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B:MeCN; 流量:60mL/分; 勾配:8分で30%Bから50%B) により精製して、標題化合物 (34.1mg、17.2%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.31 (q, J = 2.9 Hz, 3H), 4.06 – 3.98 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.36 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 4.9 Hz, 1H)。

【0505】

調製物293: 6-((4-メトキシベンジル) アミノ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-オール
【化 3 0 5】



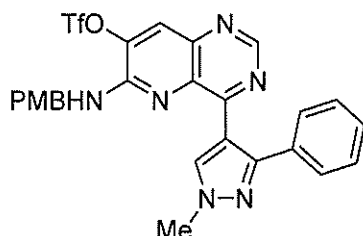
7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (調製物212、2g、4.41mmol) を含むTHF (16mL) にL-Selectride (1.67g、8.82mmol) を加え、反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次いでEtOAc (200mL) で希釈し、ブライン (2x10mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂

、25 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (1.1 g、55%)。LCMS m/z = 439 $[M+H]^+$ 。

【0506】

調製物294 : 6 - ((4-メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート

【化306】



10

Tf₂O (321 mg、1.14 mmol) を、6 - ((4-メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-オール (調製物293、500 mg、1.14 mmol)、DMAP (137 mg、0.57 mmol) 及びピリジン (456 mg、5.70 mmol) のDCM溶液 (20 mL) に室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでEtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、15 : 1 DCM / MeOH) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (160 mg、32%)。LCMS m/z = 571 $[M+H]^+$ 。

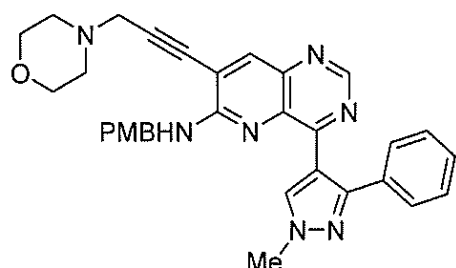
20

【0507】

調製物295 : N - ((4-メトキシベンジル) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7 - (3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン

30

【化307】



40

CuI (10.0 mg、0.524 mmol) を、TEA (119 mg、1.04 mmol)、6 - ((4-メトキシベンジル) アミノ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート (調製物294、150 mg、0.262 mmol) 及び4 - (プロパ-2-イン-1-イル) モルホリン (98.3 mg、0.786 mmol) のDME混合物 (5 mL) に加え、反応物を80℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (2 x 75 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、15 : 1 DCM / EtOAc) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得

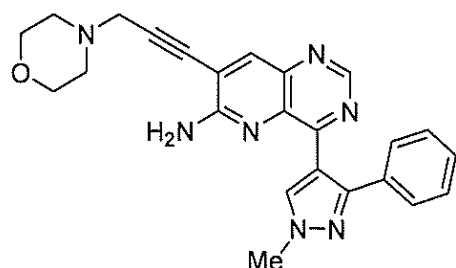
50

た (80 mg、54%)。LCMS $m/z = 546$ $[M+H]^+$ 。

【0508】

調製物 296：4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

【化308】



10

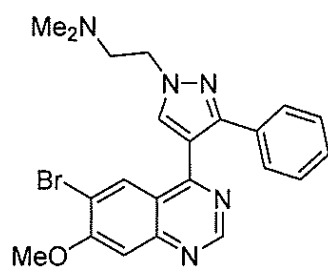
TFA (5 mL) を N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 295、80 mg、0.146 mmol) に室温に加えた。反応混合物を 60℃ で 3 時間攪拌し、次いで EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、18:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (50 mg、63%)。LCMS $m/z = 426$ $[M+H]^+$ 。

20

【0509】

調製物 297：2-(4-(6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン

【化309】



30

NaH (60%、66.6 mg、1.67 mmol) を、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 107、320 mg、839 μmol)、(2-ブロモエチル)ジメチルアミン臭化水素酸塩 (389 mg、1.67 mmol) の DMF 溶液 (15 mL) に加え、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (100 mg、10.5%)。LCMS $m/z = 452, 454$ $[M+H]^+$ 。

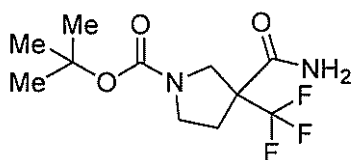
40

【0510】

調製物 298：tert-ブチル 3-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート

50

【化 3 1 0】



1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (300 mg、1.05 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に、EDCI (256 mg、1.65 mmol) 及び HOBt (222 mg、1.65 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した後、NH₃ (35% 水溶液、3 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌してから濃縮乾固させた。残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) により精製して、標題化合物を灰色の固体として得て (200 mg、66%)、これをさらに精製することなく使用した。

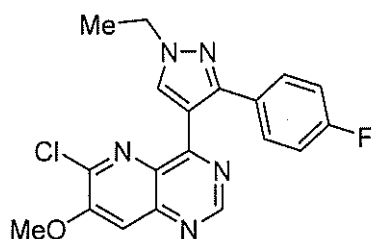
10

【0511】

調製物 299: 6-クロロ-4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化 3 1 1】

20



窒素の不活性雰囲気でパージして維持した 20 mL 圧力タンク反応器に、1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-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-ピラゾール (調製物 44、400 mg、1.26 mmol)、K₂CO₃ (324 mg、2.52 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (92 mg、0.126 mmol)、4, 6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、289 mg、1.26 mmol)、ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) を入れ、得られた溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムに適用し、20:1 DCM/MeOH で溶出させて、標題化合物を灰白色の固体として得た (200 mg、41%)。LCMS: m/z = 384 [M+H]⁺。

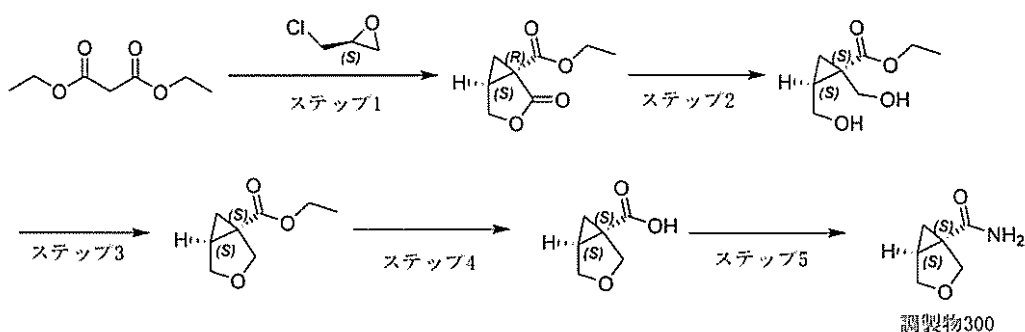
30

【0512】

調製物 300: (1S, 5S)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド

40

【化 3 1 2】



10

ステップ1：エチル（1R，5S）－2－オキソ－3－オキサビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－1－カルボキシラート

ジエチルマロナート（228 g、1.42 mol）のエタノール溶液（1.2 L）に、20％ナトリウムエトキシド（463 g、1.36 mol）のエタノール溶液を20℃でゆっくりと加えた。混合物を20℃で0.5時間にわたり窒素下で攪拌した。次いで、この混合物に、（S）－2－（クロロメチル）オキシラン（120 g、1.30 mol）のエタノール溶液（200 mL）を20℃で加えた。混合物を80℃で16時間にわたり窒素下で攪拌した。完了次第、25℃に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル（1.0 L）及び塩酸水溶液（1.0 M、1.4 L）に溶解し、分配した。水相を酢酸エチル（700 mL×2）で抽出した。有機層をブライン（300 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1から3：1）により精製して、標題化合物（168 g、76％の収率）を薄黄色の油として得た。

20

【0513】

ステップ2：エチル（1S，2S）－1，2－ビス（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－1－カルボキシラート

この反応は2回のバッチで並行して行った：エチル（1R，5S）－2－オキソ－3－オキサビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－1－カルボキシラート（84.0 g、493 mmol）のエタノール溶液（850 mL）に、水素化ホウ素ナトリウム（14.9 g、395 mmol）を少量ずつ0～5℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。完了次第、反応物を0℃の塩酸水溶液（0.2 M、100 mL）でクエンチし、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。2回のバッチの混合物を合わせ、真空中で濃縮した。残留物をブライン（200 mL）で希釈し、ジクロロメタン／イソプロパノール＝3：1（100 mL×3）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（136 g、79％の収率）を薄黄色の油として得た。

30

【0514】

ステップ3：エチル（1S，5S）－3－オキサビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－1－カルボキシラート

この反応は2回のバッチで並行して行った：エチル（1S，2S）－1，2－ビス（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－1－カルボキシラート（63.0 g、361 mmol）、トリエチルアミン（110 g、1.09 mol）及びN，N－ジメチルピリジン－4－アミン（8.84 g、72.3 mmol）のジクロロメタン溶液（1.2 L）に、p－トルエンスルホンクロリド（138 g、723 mmol）を0～5℃でゆっくりと加えた。混合物を20℃で16時間にわたり窒素下で攪拌した。完了次第、2回のバッチの混合物を合わせた。混合物を塩酸水溶液（2.0 M、1.2 L）で洗浄した。水相をジクロロメタン（1.0 L）で抽出した。合わせた有機層をブライン（500 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ

40

50

マトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１）により精製して、標題化合物（１３０ｇ、粗製）を薄黄色の油として得た。

【０５１５】

ステップ４：（１Ｓ，５Ｓ）－３－オキサビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボン酸

エチル（１Ｓ，５Ｓ）－３－オキサビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキシラート（１３０ｇ、粗製）をテトラヒドロフラン（１．２Ｌ）及びメタノール（２００ｍＬ）に溶かした溶液に、水酸化リチウム水和物（７０．０ｇ、１．６７ｍｏｌ）の水溶液（４００ｍＬ）を２０℃で加えた。混合物を２０℃で３時間撹拌した。完了次第、混合物を水（２．５Ｌ）で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル（１．０Ｌ×３）で抽出した。水相を硫酸水素カリウム固体（７００ｇ、５．１４ｍｏｌ）で酸性化し、混合物を０．５時間撹拌した。この混合物に酢酸エチル（１．５Ｌ）を加え、混合物を濾過し、分配した。水相を酢酸エチル（１．５Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た。¹H-NMR線一覧データ：¹H NMR（４００ MHz，6 d-DMSO）：δ ppm 12.98-11.69（m，1H），3.85（d，J＝8.4 Hz，1H），3.75（d，J＝8.4 Hz，1H），3.72-3.68（m，1H），3.68-3.64（m，1H），2.08-2.04（m，1H），1.33（dd，J＝8.0，4.0 Hz，1H），0.85-0.82（m，1H）。

10

20

【０５１６】

ステップ５：（１Ｓ，５Ｓ）－３－オキサビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド

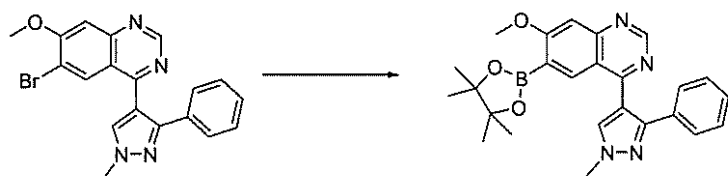
（１Ｓ，５Ｓ）－３－オキサビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボン酸（１Ｓ，５Ｓ）－３－オキサビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボン酸（１００ｍｇ、781 μmol）のDCM混合物（１０ｍＬ）に、EDCI（２２５ｍｇ、１．１７mmol）、HOBt（１５８ｍｇ、１．１７mmol）を加えた。室温で１時間撹拌した。次いで、NH₃（３５％水溶液、２ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。濃縮乾固させた。残留物をDCM：MeOH＝１５：１での分取TLCで精製して、標題化合物（７５ｍｇ、収率：７５％）を白色の固体として得た。LC-MS：（ES，m/z）：RT＝0.913 min，LCMS：m/z＝128 [M+1]。

30

【０５１７】

調製物３０１：７－メトキシ－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－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

【化３１３】



調製物301

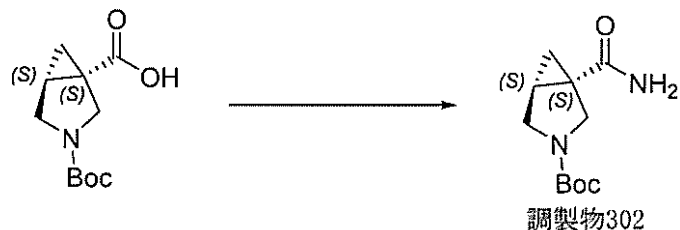
40

６－ブromo-7-メトキシ-4-（１－メチル-３-フェニル-１H-ピラゾール-４-イル）キナゾリン（調製物９１、１００ｍｇ、２５３ μmol）、２-イソプロポキシ-4，４，５，５-テトラメチル-１，３，２-ジオキサボロラン（２７１ｍｇ、５０６ μmol）のTHF溶液（１０ｍＬ）に、BuLi（０．２ｍＬ、ヘキサン中２．５M、５０６ μmol）を－７８℃で加えた。－１０℃で１時間撹拌した。水でクエンチした。EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。濾過し、濃縮乾固させて、

50

標題化合物（150mg、粗製）を灰色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.235 min， LCMS： m/z = 443 [M+1]。 [0518]

調製物302：tert-ブチル（1S， 5S）-1-カルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート
[化314]



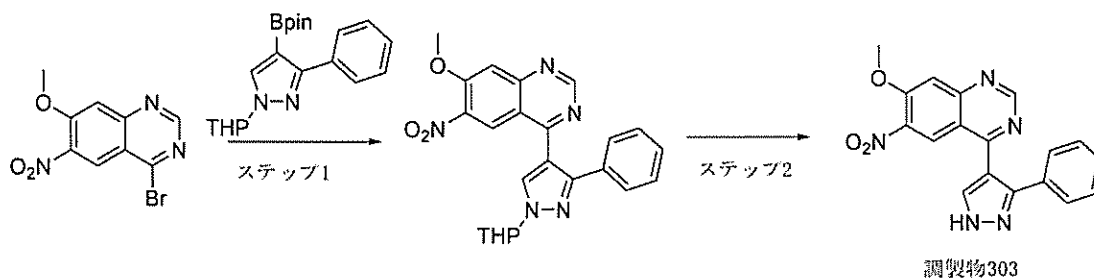
10

（1S， 5S）-3-（tert-ブトキシカルボニル）-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボン酸（100mg、440μmol）のDCM混合物（10mL）に、EDCI（126mg、660μmol）、HOBt（89mg、660μmol）を加えた。室温で1時間攪拌した。次いで、NH₃（35%水溶液、2mL）を加え、室温で30分間攪拌した。濃縮乾固させた。残留物をDCM：MeOH=15：1での分取TLCで精製して、標題化合物（70mg、収率：70%）を白色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 0.871 min， LCMS： m/z = 171 [M-55]

20

[0519]

調製物303：7-メトキシ-6-ニトロ-4-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン
[化315]



30

ステップ1：7-メトキシ-6-ニトロ-4-〔1-（オキサン-2-イル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕キナゾリンの合成：

40

4-ブロモ-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン（568mg、2mmol）、1-（オキサン-2-イル）-3-フェニル-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-ピラゾール（1.05g、3mmol）、Pd（dppf）Cl₂（155mg、0.2mmol）及びK₂CO₃（549mg、4mmol）を含むジオキサン（8mL）及びH₂O（2mL）の反応混合物を、80℃で4時間攪拌し、次いで水に注ぎ入れ、標題化合物（900mg、粗製）を得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.319 min， LCMS： m/z = 432 [M+1]。

[0520]

ステップ2：7-メトキシ-6-ニトロ-4-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4

50

ール) キナゾリンの合成:

7-メトキシ-6-ニトロ-4-[1-(オキサン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] キナゾリン (500 mg、1.15 mmol) を HCl 含有ジオキサン (5 mL) に加え、2 時間攪拌してから、標題化合物をフィルターにより収集した (400 mg、収率: 90%)。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.107 min, LCMS: m/z = 347.9 [M+1]。

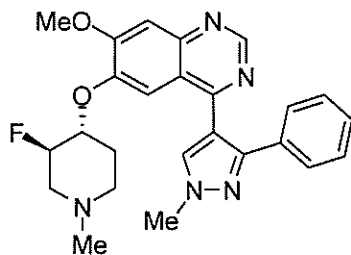
【0521】

実施例の調製

実施例 1: 6-((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

10

【化316】



20

パート1: tert-ブチル (3R, 4R)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (調製物 119、250 mg、0.468 mmol) を含む DCM (15 mL) に TFA (5 mL) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、6-((3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル) オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリントリフルオロアセタート 150 mg を黄色の油として得た。

30

【0522】

パート2: この油を DCM に溶解し、ホルムアルデヒド (0.5 mL) 及び Na(OAc)₃BH (73.3 mg、0.346 mmol) を加え、反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL x 2) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC: カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 x 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 20% B から 40% B により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (20.5 mg)。LCMS: m/z = 448 [M+H]⁺, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): ppm δ = 9.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (dtd, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (td, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H)。

40

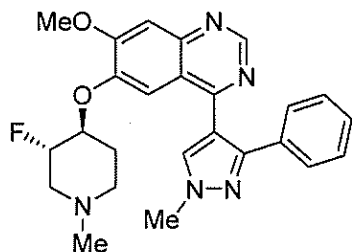
【0523】

実施例 2: 6-((3S, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

50

イル) キナゾリン

【化 3 1 7】



10

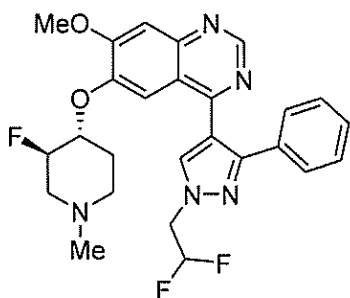
実施例 1 で記載した手順に従って、tert-ブチル (3S, 4S) - 3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート (調製物 120) 及びホルムアルデヒドから、標題化合物を白色の固体として得た (35.7 mg、17%)。LCMS: $m/z = 448$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (d, 1H, $J = 49.8$ Hz), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 1H), 1.49 (bs, 1H), 1.29 - 1.28 (m, 1H), 1.23 - 1.22 (m, 1H)。

20

【0524】

実施例 3: 4-((1-((2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン

【化 3 1 8】



30

カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 * 150 mm、5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 23% B から 56% B、56% B により粗生成物を精製したことを除いては、実施例 1 で記載したものと同様の手順に従って、tert-ブチル (3R, 4R) - 4-((4-((1-((2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (調製物 123) 及びホルムアルデヒドから、標題化合物を白色の固体として得た (81.7 mg、66% の収率)。LCMS: $m/z = 498$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 5H), 7.03 (

40

50

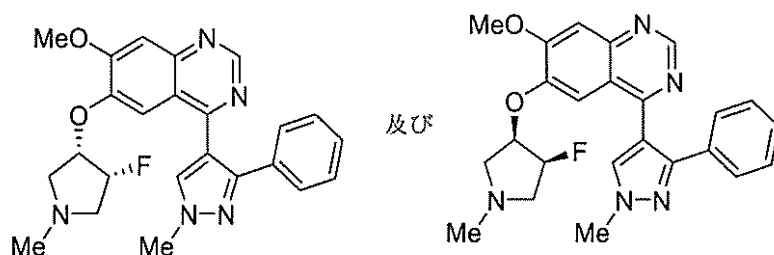
s, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.83 (td, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (td, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.41 – 1.27 (m, 1H)。

【0525】

実施例4及び5：6-((3S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン及び6-((3R, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

10

【化319】



20

YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5µm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で19% Bから49% Bにより粗製物を精製したことを除いては、実施例1で記載したものと同様の手順に従って、シス-rac-tert-ブチル(3S, 4R)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(調製物121)及びホルムアルデヒドから、シス-rac-6-((3S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンを白色の固体として得た(170mg、65%の収率)。

30

【0526】

この化合物を、キラル分取HPLCカラム：CHIRALPAK IF、2*25cm、5µm；移動相A：Hex：DCM=3：1(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：IPA；流量：20mL/分；勾配：10% B定組成によりさらに精製して、白色の固体としてのピーク1(86.7mg、収率：51%)、すなわち実施例4の(6-((3S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンまたは6-((3R, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンを得た。LCMS：m/z = 434 [M+H]⁺, 1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.96 – 4.77 (m, 1H), 4.36 (dq, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

40

【0527】

さらなる溶出により、ピーク2(11.1mg、6%の収率)が、白色の固体の実施例

50

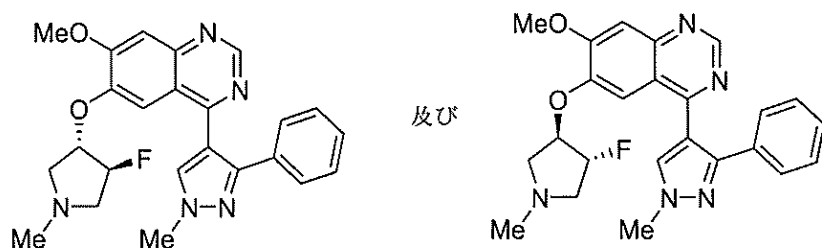
5、(6-((3R, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンまたは6-((3S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンとして得られた。LCMS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 4.85 (dtd, 1H), 4.31 (dq, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

10

【0528】

実施例6及び7: 6-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン及び6-((3R, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化320】



20

実施例4で記載した手順に従って、トランス-*rac*-tert-ブチル(3S, 4S)-3-フルオロ-4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(調製物122)及びホルムアルデヒドから、トランス-*rac*-6-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンを灰白色の固体として得た(157mg、47%)。

30

【0529】

これを、分取キラルHPLC: カラム: Lux 5um Cellulose-4、2.12*25cm、5 μ m; 移動相A: Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相B: IPA; 流量: 20mL/分; 勾配: 30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

40

【0530】

ピーク1、実施例6、白色の固体として51.6mg、6-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン及び6-((3R, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン。LCMS $m/z = 434$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.43 (dt,

50

1 H), 3.99 (d, 6 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.76 (t, 2 H), 2.24 (s, 4 H)。

【0531】

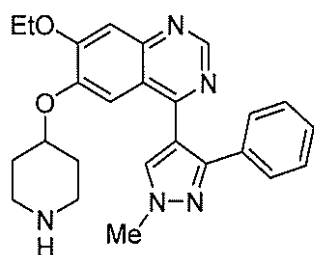
及びピーク2、白色の固体として58.5 mg、実施例7、6-((3R, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンまたは6-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン。LCMS: $m/z = 434$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.26 - 7.17 (m, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 4.43 (dt, 1 H), 3.99 (d, 6 H), 2.92 (dd, 1 H), 2.76 (t, 2 H), 2.24 (s, 4 H)。

10

【0532】

実施例8: 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン

【化321】



20

tert-ブチル 4-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (調製物124、70 mg、0.132 mmol) を含む DCM (9 mL) に TFA (3 mL) を滴下して加え、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を黄色の油として得た。これを、分取 HPLC カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm 5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 13% B から 43% B により精製して、標題化合物を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 430$ $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): ppm δ = 9.06 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2 H), 7.24 - 7.19 (m, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 1 H), 2.84 (d, 2 H), 2.40 (t, 2 H), 1.50 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.22 (d, 2 H)。

30

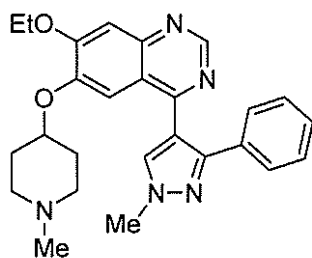
40

【0533】

実施例9: 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン

50

【化 3 2 2】



10

Na(OAc)₃BH (49.1 mg、0.232 mmol) を数回に分け、7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン (実施例 8、50 mg、0.116 mmol) 及びホルムアルデヒド (25.5 mg、0.580 mmol) を含む DCM (10 mL) に加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を分取 HPLC カラム: YMC-Actus Triart C18、30 mm X 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 40% B から 60% B により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (12.8 mg、25%)。LCMS: m/z = 444 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (t, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 5H)。

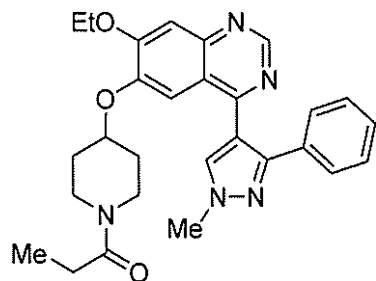
20

【0534】

実施例 10: 1-(4-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン

30

【化 3 2 3】



40

氷冷した 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン (実施例 8、30 mg、0.07 mmol) 及びプロパー-2-エノイルクロリド (12.8 mg、0.139 mmol) の DCM 混合物 (3 mL) に TEA (21.1 mg、0.209 mmol) を加え、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10 分で 22% B から 45% B) により

50

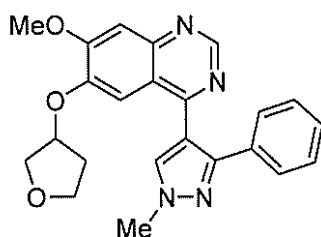
精製して、標題化合物（17.7mg、収率：52.3%）を白色の固体として得た。LCMS： $m/z = 486$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.07（s，1H），7.35（s，1H），7.32 - 7.26（m，2H），7.26 - 7.21（m，3H），6.97（s，1H），4.23（q，2H），4.12 - 4.06（m，1H），4.02（s，3H），3.78 - 3.69（m，1H），3.57（d，1H），3.19（t，1H），3.10（t，1H），2.32（q，2H），1.59（d，1H），1.48（s，1H），1.39（t，4H），1.22（d，1H），0.99（t，3H）。

【0535】

10

実施例11：7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン

【化324】



20

4-クロロ-7-メトキシ-6-（（テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン（調製物125、80mg、0.284mmol）、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール（80mg、0.281mmol）、 K_3PO_4 （59.6mg、0.281mmol）及びPd（PPh₃）₄（25mg、0.0216mmol）を含むジオキサン（15mL）及び水（4mL）の混合物を100℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。残留物をDCM：MeOH=20：1で溶出させる分取TLCで精製した。粗生成物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で30%Bから45%B）により精製して、標題化合物38.9mgを白色の固体として得た。LCMS： $m/z = 403$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ ：9.07（s，1H），8.23（s，1H），7.37（s，1H），7.30（dd，2H），7.27 - 7.18（m，3H），6.86（s，1H），4.47（s，1H），4.03（s，3H），3.96（s，3H），3.76 - 3.51（m，4H），1.94（m，1H），1.73 - 1.63（m，1H）。

30

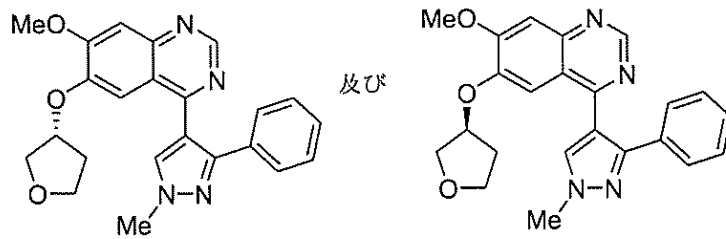
40

【0536】

実施例12及び13：（R）-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン及び（S）-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）キナゾリン

50

【化 3 2 5】



10

7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン(実施例11、30mg)を、カラム: CHIRALPAK AD-H、2*25cm、5 μ m; 移動相A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B: EtOH; 流量: 40mL/分; 勾配: 30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0537】

ピーク1、白色の固体として9.3mg、実施例12、(R)-7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリンまたは(S)-7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン。LCMS: m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.57 - 3.77 (m, 3H), 3.53 (d, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。

20

【0538】

及びピーク2、白色の固体として6.1mg、実施例13、(S)-7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリンまたは(R)-7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン。LCMS: m/z = 403 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.39 - 7.09 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.77 - 3.57 (m, 3H), 3.53 (d, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。

30

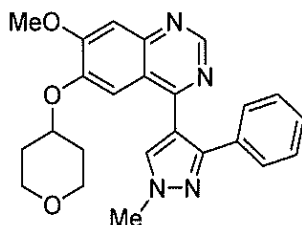
【0539】

実施例14: 7-メトキシ-4-((1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン

40

50

【化 3 2 6】



10

分取HPLC、カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 * 150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で17%Bから50%Bにより化合物を精製したことを除いては、実施例11で記載したものと同様の手順に従って、4-クロロ-7-メトキシ-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）キナゾリン（調製物126）及び1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾールから、標題化合物を白色の固体として得た（54mg、51%の収率）。LCMS $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (dd, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (dt, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。

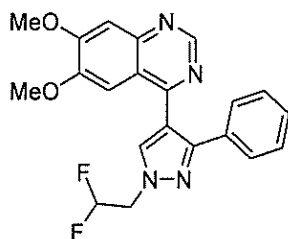
20

【0540】

実施例15：4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6,7-ジメトキシキナゾリン

【化 3 2 7】

30



実施例11で記載したものと同様の手順に従って、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン及び1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-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-ピラゾール（調製物41）から、標題化合物を白色の固体として得た（59.8mg、33%の収率）。LCMS: $m/z = 397$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.07$ (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.91 - 4.75 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

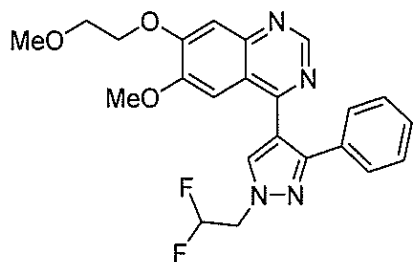
40

【0541】

実施例16：4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-メトキシ-7-（2-メトキシエトキシ）キナゾリン

50

【化 3 2 8】



10

Pd (PPh₃)₄ (120 mg、0.104 mmol)、K₃PO₄ (332 mg、1.56 mmol)、4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン (調製物130、280 mg、1.04 mmol) 及び1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物41、521 mg、1.56 mmol) のジオキサン混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=10:1での分取TLCにより精製した。残留物を分取HPLC (カラム:Xselect CSH C18 OBDカラム30 * 150 mm 5 µm、n; 移動相A:水 (0.05% FA)、移動相B:MeCN; 流量:60 mL/分; 勾配:33% B定組成) により精製して、標題化合物63.5 mgを灰白色の固体として得た。LCMS: m/z = 441 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.32 (s, 3H)。

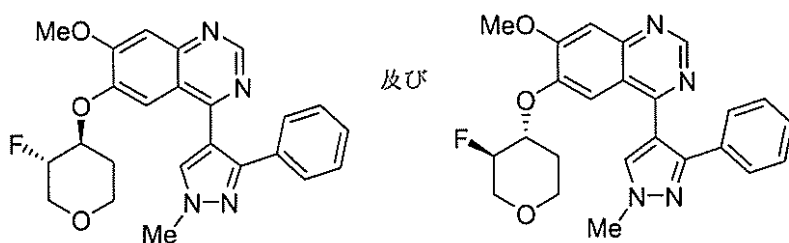
20

【0542】

実施例17及び18: 6-(((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン及び6-(((3R,4R)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

30

【化 3 2 9】



及び

40

Pd(dppf)Cl₂ (26.9 mg、35.1 µmol) 及びK₂CO₃ (72.5 mg、0.526 mmol) を、トランス-rac-4-クロロ-6-(((3S,4S)-3-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシキナゾリン (調製物127、110 mg、0.351 mmol) 及び1-メチル-3-フェニル-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)

50

)-1H-ピラゾール(149mg、0.526mmol)を含むH₂O(0.5mL)及びジオキサン(2mL)に加え、反応混合物を2時間にわたりN₂下で80℃に加熱した。得られた溶液をEtOAc(3x30mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相B:MeCN;流量:60mL/分;勾配:8分で30%Bから43%B)により精製して、トランス-*rac*-6-(((3*S*, 4*S*)-3-フルオロテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン50mg(32%)を白色の固体として得た。LCMS *m/z* = 435 [M+H]⁺。この化合物(50mg、0.115mmol)を、キラルHPLCカラム:Lux 5μm Cellulose-4、2.12*25cm、5μm;移動相A:Hex(0.5% 2*M* NH₃-MeOH)、移動相B:IPA;流量:20mL/分;勾配:50%B定組成により精製して、以下を得た。

【0543】

ピーク1、白色の固体として14.3mg、28%、実施例17、6-(((3*S*, 4*S*)-3-フルオロテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリンまたは6-(((3*R*, 4*R*)-3-フルオロテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン。LCMS: *m/z* = 435 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 4.19 - 3.85 (m, 8H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.32 (dtd, 1H)。

【0544】

及びピーク2、白色の固体として6.9mg、13%、実施例18、6-(((3*R*, 4*R*)-3-フルオロテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリンまたは6-(((3*S*, 4*S*)-3-フルオロテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)キナゾリン。LCMS: *m/z* = 435 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.17 - 3.87 (m, 8H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.32 (dtd, 1H)。

【0545】

実施例19: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン

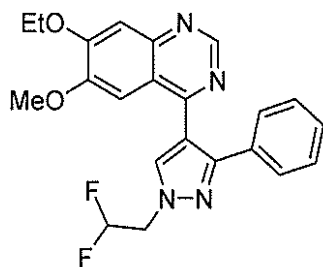
10

20

30

40

【化 3 3 0】



10

Pd (dppf) Cl₂ (32.1 mg、0.042 mmol) 及び K₂CO₃ (86.5 mg、0.627 mmol) を、4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン (調製物 129、100 mg、0.418 mmol) 及び 1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 41、209 mg、0.627 mmol) を含む H₂O (0.5 mL) 及び ジオキサン (2 mL) に加え、反応物を 2 時間にわたり N₂ 下で 80 °C に加熱した。得られた溶液を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 37% B から 47% B により精製して、標題化合物 36 (21%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 411 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (tt, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

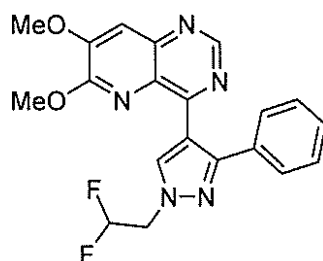
20

【0546】

実施例 20: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジメトキシピリド [3,2-d] ピリミジン

30

【化 3 3 1】



40

N₂ の不活性雰囲気中でパージして維持した圧力タンク反応器に、4-クロロ-6,7-ジメトキシピリド [3,2-d] ピリミジン (実施例 7、WO 2019 148036、60 mg、0.266 mmol)、1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-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-ピラゾール (調製物 41、106.6 mg、0.319 mmol)、K₂CO₃ (74.04 mg、0.532 mmol)、水 (1.0 mL)、Pd (dppf) Cl₂ (19.46 mg、0.027 mmol) 及び ジオキサン (5.0 mL) を入れ、反応物を 80 °C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出

50

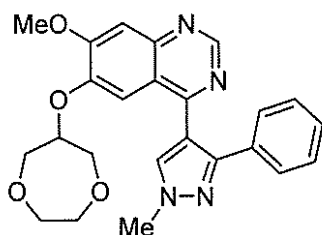
物を真空下で濃縮した。残留物をDCM/MeOH(20/1)で溶出させるシリカゲルカラムにより精製した。この生成物を、分取HPLC XBridge Prep OBD C18カラム、30*150mm、5 μ m; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: MeCN; 流量: 60mL/分; 勾配: 8分で39%Bから49%Bによりさらに精製して、14.6mg、13.8%の標題化合物を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 398 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 6.52 (t, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

10

【0547】

実施例21: 6-((1,4-ジオキセパン-6-イル)オキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化332】



20

氷冷した1,4-ジオキセパン-6-オール(調製物49、106mg、0.902mmol)及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物86、150mg、0.451mmol)のTHF混合物(10mL)にPPh₃(353mg、1.35mmol)を加え、溶液を10分間攪拌した。DIAD(226mg、1.12mmol)を加え、反応物を一晩25℃で攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた溶液を水(20mL)で希釈し、混合物をEtOAc(2x20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をDCM:MeOH(10:1)での分取TLCにより精製した。次いで、残留物を分取HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18、30mmX150mm、5 μ m; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: MeCN; 流量: 60mL/分; 勾配: 8分で32%Bから42%B)により精製して、標題化合物49.3mgを得た(収率: 25.2%)。LCMS: m/z = 433 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 4.28 (p, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.79 – 3.53 (m, 8H)。

30

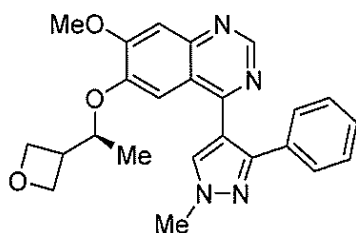
40

【0548】

実施例22: (S)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(1-(オキセタン-3-イル)エトキシ)キナゾリン

50

【化 3 3 3】



10

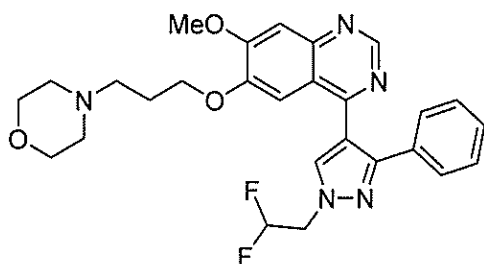
実施例 21 で記載したものと同様の手順に従って、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物 86) 及び (1R)-1-(オキセタン-3-イル)エタン-1-オールから、標題化合物を白色の固体として得た (120.3 mg、56% の収率)。LCMS: $m/z = 478$. 4 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (s, 6H), 6.97 (s, 1H), 4.55 (ddd, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 1.20 (d, 2H), 0.85 (d, 3H)。

20

【0549】

実施例 23: 4-(3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)プロピル)モルホリン

【化 3 3 4】



30

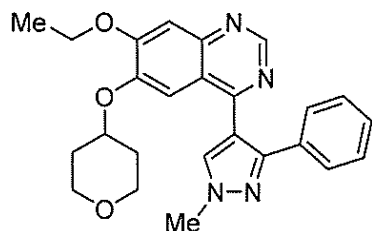
分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 30% B から 40% B) により粗生成物を精製したことを除いては、実施例 21 で記載したものと同様の手順に従って、4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物 111) 及び 3-(モルホリン-4-イル)プロパン-1-オールから、標題化合物を白色の固体として得た (95.3 mg、48% の収率)。LCMS $m/z = 510$ [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.83 (td, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 – 3.53 (m, 6H), 2.36 – 2.28 (m, 6H), 1.77 (p, 2H)。

40

【0550】

50

実施例 24：7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン
【化 3 3 5】



10

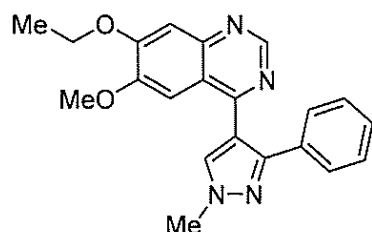
氷冷した 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物 109、60 mg、0.173 mmol) の THF 溶液に、PPh₃ (158 mg、0.606 mmol) 及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (53.0 mg、0.519 mmol) を加え、続いて DBAD (119 mg、0.519 mmol) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真
20
真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム：XBridge Shield RP 18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 µm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O)、移動相 B：MeCN；流量：60 mL/分；
勾配：8 分で 30% B から 42% B) により精製して、標題化合物 (20.7 mg、収率：27.8%) を白色の固体として得た。LCMS：m/z = 431 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28 (dd, 2 H), 7.24 - 7.20 (m, 3 H), 6.93 (s, 1 H), 4.23 (q, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.73 (dt, 2 H), 3.35 - 3.24 (m, 2 H), 1.52 (dd, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.32 (ddd, 2 H)。

20

【0551】

30

実施例 25：7-エトキシ-6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン
【化 3 3 6】



40

6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール (調製物 131、270 mg、0.812 mmol) の DMF 溶液に、ヨードエタン (378 mg、2.43 mmol) 及び K₂CO₃ (335 mg、2.43 mmol) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。得られた溶液を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機溶液をブライン
50
(30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム：YMC-Actus Triart C18、30 mm x 150 mm、5 µm；移動相 A：水 (20 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B：MeCN；

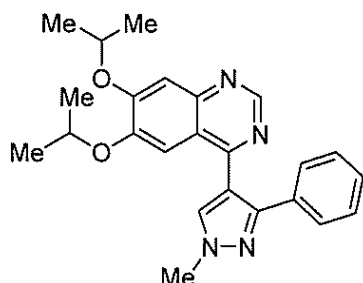
50

流量：60 mL / 分；勾配：8分で30% Bから60% B）により精製して、標題化合物（110.5 mg、収率：37.6%）を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 361$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.04（s，1H），8.28（s，1H），7.31 – 7.18（m，6H），6.88（s，1H），4.22（q，2H），3.43（s，3H），1.40（t，3H）。

【0552】

実施例26：6，7-ジイソプロポキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

【化337】



10

20

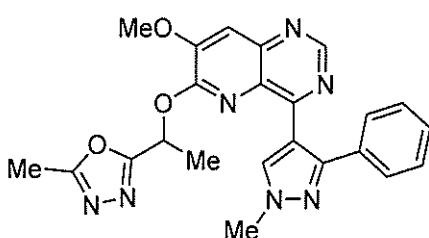
4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6，7-ジオール（調製物132、50 mg、0.157 mmol）及びKOH（26.44 mg、0.471 mmol）のDMF溶液（2 mL）に2-ヨードプロパン（53.40 mg、0.314 mmol）を加え、反応物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m；移動相：[水（0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3 ）-MeCN]；B%：40%~60%、8分）により精製して、標題化合物（36.7 mg、58%の収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 403$ $[M+H]^+$ 1H -NMR（400 MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm 9.12（s，1H），7.82（s，1H），7.39（dd，2H），7.29（s，1H），7.19–7.17（m，3H），6.95（s，1H），4.77–4.68（m，1H），4.07（s，3H），3.89–3.82（m，1H），1.44（d，6H），1.07（d，6H）。

30

【0553】

実施例27：2-（1-（（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-イル）オキシ）エチル）-5-メチル-1，3，4-オキサジアゾール

【化338】



40

6-クロロ-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4

50

ーイル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物242、50mg、0.142mmol)、1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エタノール(27.32mg、0.213mmol)及びKOtBu(31.90mg、0.284mmol)のTHF混合物(5.0mL)を80℃で12時間攪拌した。反応物をH₂Oの添加によりクエンチし、混合物をDCM(3x10mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。残留物をDCM/MeOH(20/1)で溶出させるシリカゲルカラムにより精製した。粗生成物を、分取HPLCカラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5µm; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相B: MeCN; 流量: 60mL/分; 勾配: 8分で30%Bから50%Bにより精製して、標題化合物16.9mg(26.8%)を灰白色の固体として得た。LCMS: m/z = 444 [M+H]⁺ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dq, 2H), 7.28 (q, 3H), 6.15 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (d, 3H)。

10

【0554】

実施例28~33

下表の化合物は、実施例27のものと同様の手順に従って、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物242)及び適切なアルコールから調製した。

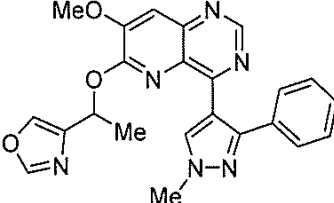
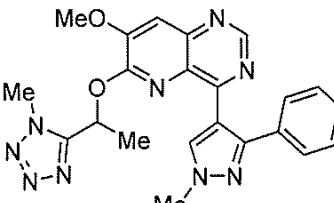
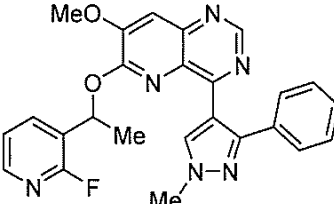
20

30

40

50

【表 8 - 1】

実施例番号	名称、構造、出発物質(SM)、HPLC、データ
28	4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾール  SM : 1-(1,3-オキサゾール-4-イル)エタノール 灰白色の固体、10.8mg、18%の収率。LCMS m/z = 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (ddt, 3H), 5.91 (q, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.55 (d, 3H)。
29	7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン  SM : 1-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)エタノール 灰白色の固体、7.2mg、11%の収率。LCMS m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (dp, 3H), 6.32 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.87 (s, 3H), 1.72 (d, 3H)。
30	6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン  SM : 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エタノール 灰白色の固体、12mg、18.5%の収率。LCMS m/z = 457 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.27 (dq, 4H), 6.17 (d, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.60 (d, 3H)。

10

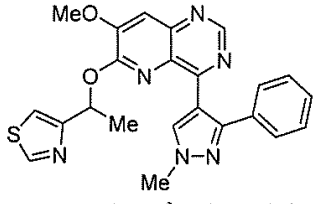
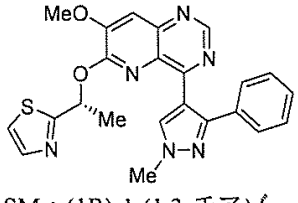
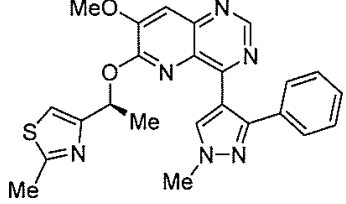
20

30

40

50

【表 8 - 2】

31	4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)チアゾール  SM : 1-(チアゾール-4-イル)エタン-1-オール 46.7mg、73%の収率。¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.06 (q, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.57 (d, 3H)。	10
32	(R)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)チアゾール  SM : (1R)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エタノール 薄黄色の固体として 11.8mg、19%の収率。LCMS m/z = 445 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (dt, 3H), 6.25 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.69 (d, 3H)。	20
33	(S)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-2-メチルチアゾール  SM : (1S)-1-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)エタン-1-オール HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 10 分で 15%B から 63%B 灰白色の固体として 71.9mg、55%の収率。 LCMS m/z = 459 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.11 (q, 1H), 4.01 (d, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.59 (d, 3H)。	30

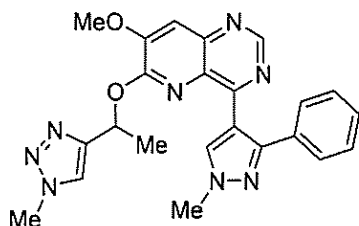
40

【 0 5 5 5 】

実施例 34 : 7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン

50

【化 3 3 9】



10

4 ドラムバイアル中の 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242、75 mg、0.213 mmol) に、1-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エタン-1-オール及び KOtBu (298 μ l、0.298 mmol) の THF 溶液 (1 mL) を加え、反応物を 80 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を逆相 Isco (X Select CSH C18 OBD 分取カラム 5 μ m、30 mm X 250 mm。0 ~ 40% 0.1% TFA MeCN / 水勾配) により精製して、標題化合物を得た (70 mg、74% の収率)。¹H NMR (MeOH-*d*₄) δ : 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 6.08 (q, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.68 (d, 3H)。

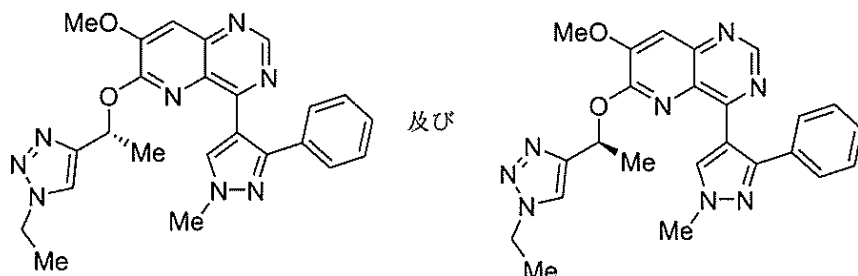
20

【0556】

実施例 35 及び 36: (R)-6-(1-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン及び (S)-6-(1-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン

30

【化 3 4 0】



40

実施例 34 で記載したものと同様の手順に従って、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242) 及び 1-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エタン-1-オールから、6-(1-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジンを得た (70 mg、74% の収率)。この化合物 40 mg を、CHIRALPAK IE、2 * 25 cm、5 μ m; 移動相 A: Hex: DCM = 3:1 (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相 B: IPA

50

；流量：20 mL／分；勾配：15% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0557】

ピーク1、白色の固体として10.1 mg、実施例35、(R)-6-(1-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンまたは(S)-6-(1-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。LCMS $m/z = 457$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.11 (q, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 1.35 (t, 3H)。

10

【0558】

及びピーク2、白色の固体として15.5 mg、実施例36、(S)-6-(1-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンまたは(R)-6-(1-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。LCMS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 3H), 6.11 (q, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 1.35 (t, 3H)。

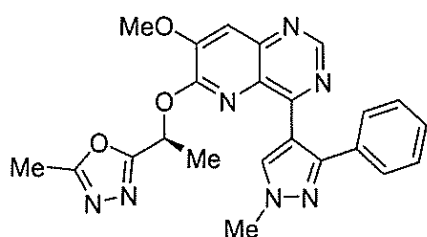
20

【0559】

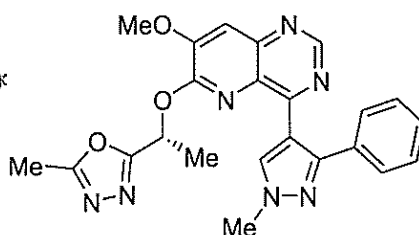
実施例37及び38：(S)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール及び(R)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

30

【化341】



及び



40

2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(実施例27)を、カラム：CHIRALPAK IH、2*25 cm、5 μ m；移動相A：Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：30% B 定組成によりさらに精製して、

50

以下を得た。

【0560】

ピーク1、灰白色の固体として2.3mg、23%、実施例37、(S)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールまたは(R)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール。LCMS: $m/z = 444$ $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (q, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.04 (d, 6H), 2.48 - 2.40 (m, 3H), 1.68 (d, 3H)。

10

【0561】

さらなる溶出により、ピーク2 (2.3mg、23%) が、灰白色の固体の実施例38、(R)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールまたは(S)-2-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾールとして得られた。LCMS: $m/z = 444$ $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 6.15 (d, 1H), 4.04 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (d, 3H)。

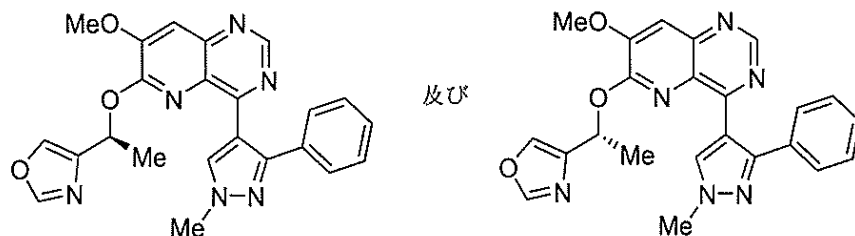
20

【0562】

実施例39及び40: (S)-4-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾール及び(R)-4-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾール

30

【化342】



40

4-(1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾール (実施例28) を、分取キラルHPLCカラム: カラム: CHIRALPAK IG、2*25cm、5 μ m; 移動相A: EtOH、移動相B: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH); 流量: 20mL/分; 勾配: 50% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0563】

ピーク1、灰白色の固体として6.7mg、13%の収率、実施例39、(S)-4-

50

(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾールまたは(R)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾール。LCMS $m/z = 429$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 5.92 (d, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.55 (d, 3H)。

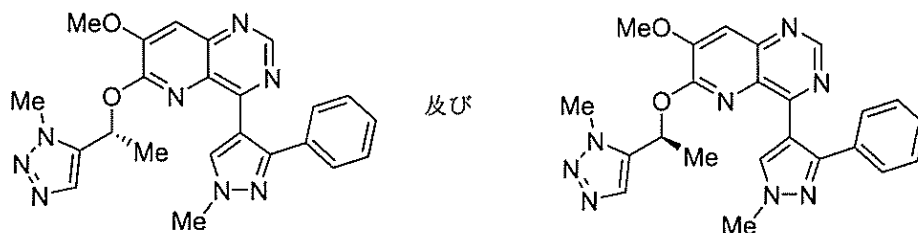
【0564】

さらなる溶出により、ピーク2 (11mg、22.1%) が、灰白色の固体の実施例40、(R)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾールまたは(S)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)オキサゾールとして得られた。LCMS $m/z = 429$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 5.92 (d, 1H), 4.01 (d, 6H), 1.55 (d, 3H)。

【0565】

実施例41及び42：(R)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン及び(S)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン

【化343】



実施例34で記載したものと同様の手順に従って、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242)及び1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エタン-1-オールから、7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンを得た(84mg)。この化合物を、次の条件での分取キラルHPLC：カラム：CHIRAL ART Amylose-SA、2*25cm、5 μ m；移動相A：MeBE(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：MeOH：DCM=1：1；流量：20mL/分；勾配：10%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0566】

ピーク1、黄色の固体として23mg、実施例41((R)-7-メトキシ-6-(1

－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジンまたは（Ｓ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン。LCMS $m/z = 443$ $[M+H]^+$ ，¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆） δ ８．９８（s，１H），８．３３（s，１H），７．７３（s，１H），７．６４（s，１H），７．３８（dd，２H），７．２７－７．１９（m，３H），６．０２（q，１H），４．０１（d，６H），３．７９（s，３H），１．６１（d，３H）。

10

【０５６７】

さらなる溶出により、ピーク２（２０．３mg）が白色の固体の実施例４２として得られた。（Ｓ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジンまたは（Ｒ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン。LCMS $m/z = 443$ $[M+H]^+$ ，¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆） δ ８．９８（s，１H），８．３３（s，１H），７．７３（s，１H），７．６４（s，１H），７．３８（dt，２H），７．２７－

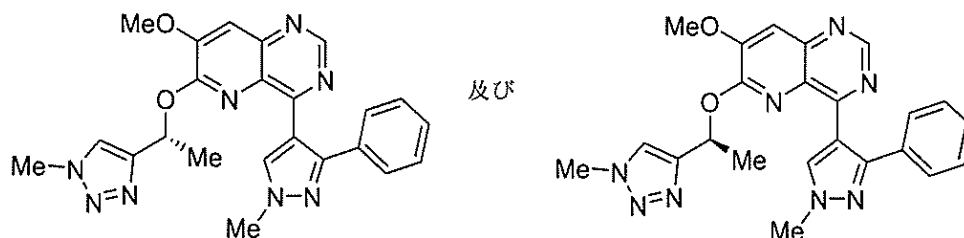
20

【０５６８】

実施例４３及び４４：（Ｒ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン及び（Ｓ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン

【化３４４】

30



及び

７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン（実施例３４、７０mg）を、カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、２＊２５cm、５ μ m；移動相A：Hex（０．５％ ２M NH₃-MeOH）、移動相B：EtOH；流量：２０mL／分；勾配：１５％B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

40

【０５６９】

ピーク１、白色の固体として５．７mg、実施例４３、（Ｒ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）エトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジンまたは（Ｓ）－７－メトキシ－６－（１－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾ

50

ール-4-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン。LCMS $m/z = 443$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.28 (h, 3H), 6.15 (q, 1H), 4.02 (s, 9H), 1.63 (d, 3H)。

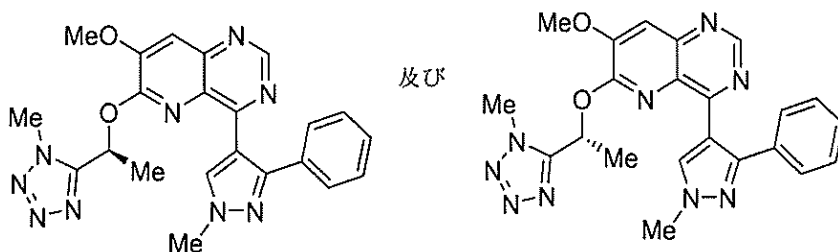
【0570】

及びピーク2、白色の固体として11.2mg、実施例44、(S)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジンまたは(R)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.27 (p, 3H), 6.15 (q, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 9H), 1.63 (d, 3H)。

【0571】

実施例45及び46：(S)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン及び(R)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン

【化345】



7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン (実施例29) を、分取HPLCカラム：CHIRALPAK ID、2*25cm、5 μ m；移動相A：Hex：DCM=3：1 (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：IPA；流量：20mL/分；勾配：10% B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0572】

ピーク1、薄黄色の固体として47.8mg、32.0%、実施例45、(S)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジンまたは(R)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) エトキシ) - 4 - (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン。LCMS $m/z = 444$ $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38 (dq, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 6.32 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.88 (s, 3H), 1.72 (d, 3H), 1.05

(d, 1H)。

【0573】

及びピーク2、灰白色の固体として42.6mg、28.5%、実施例46、(R)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンまたは(S)-7-メトキシ-6-(1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。LCMS $m/z = 444$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (qd, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 6.32 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.88 (s, 3H), 1.72 (d, 3H)。

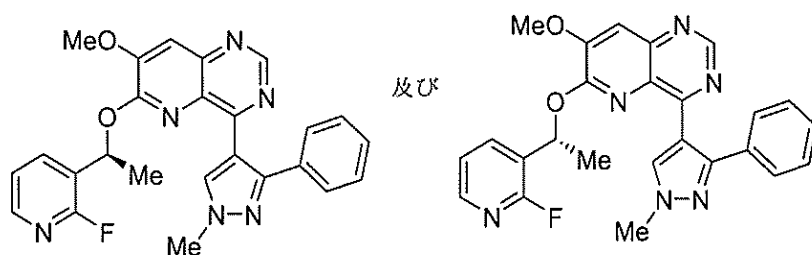
10

【0574】

実施例47及び48：(S)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン及び(R)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン

【化346】

20



6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(実施例30)を、HPLC(カラムCHIRALPAK AD-H、2*25cm、5 μ m; 移動相A:Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B:EtOH; 流量:20mL/分; 勾配:30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

30

【0575】

ピーク1、灰白色の固体として1.5mg、実施例47、(S)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンまたは(R)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン。LCMS $m/z = 457$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 6.17 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.60 (d, 3H)。

40

【0576】

さらなる溶出により、ピーク2(1.3mg)が、灰白色の固体の実施例48、(R)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジンまたは(S)-6-(1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エトキシ)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2

50

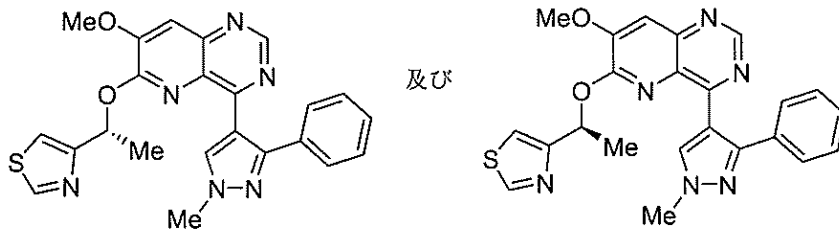
−d] ピリミジンとして得られた。LCMS $m/z = 457$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.90 – 7.77 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (dq, 2H), 7.29 (ddd, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 6.17 (q, 1H), 4.04 (d, 6H), 1.60 (d, 3H)。

【0577】

実施例 49 及び 50: (R) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾール及び (S) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾール

10

【化 347】



20

4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾール (実施例 31、40 mg) を、分取キラル HPLC カラム: CHIRALPAK IG、2 * 25 cm、5 μ m; 移動相 A: Hex (0.5% 2M NH_3 − MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL / 分; 勾配: 30% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0578】

ピーク 1、灰白色の固体として 9.6 mg、実施例 49 ((R) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾールまたは (S) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾール)。LCMS $m/z = 445$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, 3H), 7.26 (h, 3H), 6.20 (q, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.23 (s, 1H)。

30

【0579】

さらなる溶出により、ピーク 2 (8.7 mg) が、灰白色の固体の実施例 50、((S) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾールまたは (R) − 4 − (1 − ((7 − メトキシ − 4 − (1 − メチル − 3 − フェニル − 1H − ピラゾール − 4 − イル) ピリド [3, 2 − d] ピリミジン − 6 − イル) オキシ) エチル) チアゾール) として得られた。LCMS $m/z = 445$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, 3H), 7.26 (h, 3H), 6.20 (q, 1H), 4.00 (d, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.23 (s, 1H)。

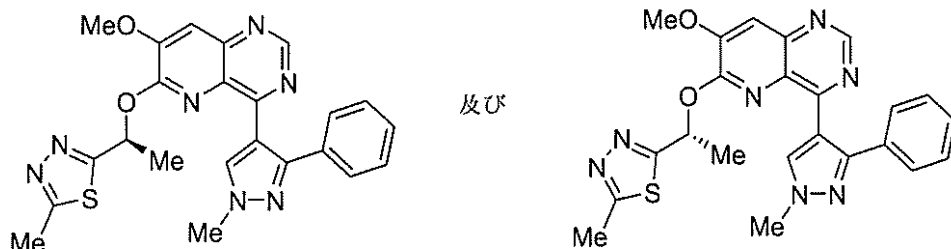
40

50

【0580】

実施例51及び52：(S)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール及び(R)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

【化348】



10

1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エタン-1-オール(調製物51、162mg、1.13mmol)及び6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、200mg、0.568mmol)を含むTHF(6mL)にKOtBu(126mg、1.13mmol)を加え、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(3x60mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC：カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で27%Bから49%Bにより精製して、2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(80mg、収率：30%)を白色の固体として得た。LCMS m/z = 460 [M+H]⁺

20

30

【0581】

この化合物を、カラム：CHIRALPAK AD-H、2*25cm、5μm；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。ピーク1、白色の固体として27.4mg、34%の収率、実施例51、(S)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールまたは(R)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール。LCMS m/z = 460 [M+H]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.27(dt, 3H), 6.25(q, 1H), 4.05(d, 6H), 2.64(s, 3H), 1.72(d, 3H)。

40

【0582】

及びピーク2、白色の固体として27.3mg、収率：34%、実施例52、(R)-2-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチル-

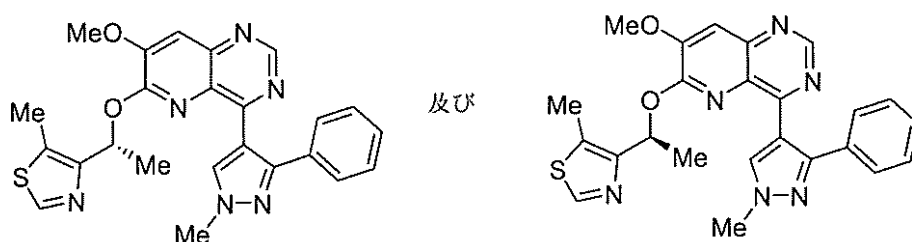
50

1, 3, 4-チアジアゾールまたは (S) - 2 - (1 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル) - 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール。LCMS $m/z = 460$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.27 (dt, 3H), 6.25 (q, 1H), 4.05 (d, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.72 (d, 3H)。

【0583】

実施例53及び54: (R) - 4 - (1 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル) - 5-メチルチアゾール及び (S) - 4 - (1 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル) - 5-メチルチアゾール

【化349】



及び

0℃で1-(5-メチルチアゾール-4-イル)エタン-1-オール(調製物50、250mg、1.74mmol)を含むTHF(8mL)にNaH(69.9mg、1.74mmol)を加えた。30分間攪拌した後、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物242、306mg、0.870mmol)を加え、反応物を80℃で2時間攪拌した。反応物を水(10mL)の添加によりクエンチし、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製して、4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチルチアゾール(50mg、収率:12%)を白色の固体として得た。LCMS: $m/z = 459$ $[M+H]^+$

【0584】

これを、次の条件での分取キラルHPLC:カラム:CHIRALPAK IE、2*25cm、5 μ m;移動相A:Hex:DCM=3:1(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B:IPA;流量:20mL/分;勾配:10%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。ピーク1、白色の固体として14.5mg、29%、実施例53、(R) - 4 - (1 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル) - 5-メチルチアゾールまたは (S) - 4 - (1 - ((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル) - 5-メチルチアゾール。LCMS: $m/z = 459$ $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (dt, 3H), 6.23 (q, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H),

2.17 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)。

【0585】

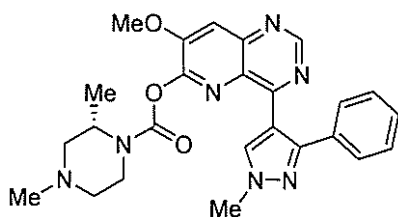
及びピーク2、白色の固体として14mg、28%の収率、実施例54、(S)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチルチアゾールまたは(R)-4-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)オキシ)エチル)-5-メチルチアゾール。LCMS m/z = 459 $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 6.23 (q, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)。

10

【0586】

実施例55：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化350】



20

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-オール(調製物137、40mg、0.120mmol)及び K_2CO_3 (82.92mg、0.60mmol)のDMF溶液(1.00mL)に、(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(調製物53、42.4mg、0.240mmol)を加え、反応物を80℃で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um;移動相：[水(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3) - MeCN];B%：8分で20%~50%)により精製して、標題化合物(13.5mg、23.7%の収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS m/z = 474 $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.02 (d, 6H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.79 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.33 (s, 3H)。

30

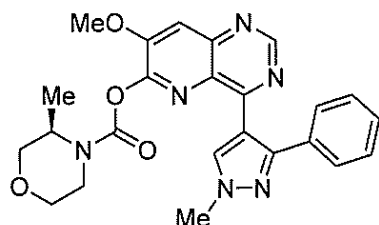
40

【0587】

実施例56：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル(R)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート

50

【化 3 5 1】

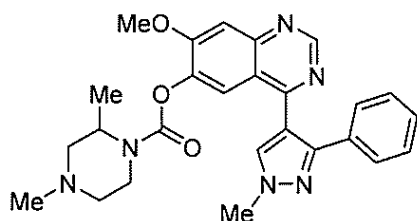


7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリ
ド [3, 2-d] ピリミジン-6-オール（調製物 137、30 mg、0.09 mmol）
及び（R）-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド（29.45 mg、0.
18 mmol）の DMF 溶液（0.5 mL）に K_2CO_3 （37.32 mg、0.27 m
mol）を加えた。混合物を 80℃で 12 時間にわたり N_2 下で攪拌した。反応混合物を
減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC（カラム：Phenomenex Luna C
18 75*30 mm*3 μ m；移動相：[水（0.2% FA）- MeCN]；B%：1
5%~45%、8 分）により精製して、標題化合物（2.30 mg、収率：4.96%、
FA）を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 461 $[M+H]^+$ 1 H N
MR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ ppm 9.00（s, 1H），8.
50（s, 1H），7.61（s, 1H），7.57-7.51（m, 2
H），7.34-7.28（m, 3H），4.29（br s, 1H），4
.03（s, 6H），3.94（br s, 2H），3.74（br s,
2H），3.62-3.53（m, 1H），3.37（s, 1H），1.4
5（br s, 3H）。

【0588】

実施例 57：7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4
-イル）キナゾリン-6-イル 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化 3 5 2】



7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナ
ゾリン-6-オール（調製物 86、300 mg、0.90 mmol）及び K_2CO_3 （2
48 mg、1.80 mmol）の DMF 溶液に、2, 4-ジメチルピペラジン-1-カル
ボニルクロリド（238 mg、1.35 mmol）を加え、反応物を室温で一晩攪拌した
。混合物を EtOAc と水とに分配し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮
した。粗生成物を、カラム：XBridge Shield RP18 OBD カラム、
30*150 mm、5 μ m；移動相 A：水（0.05% NH_3H_2O ）、移動相 B：Me
CN；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 42% B から 52% B により精製して、標題化
合物 200 mg を灰白色の固体として得た。LCMS： m/z = 473.4 $[M+H]^+$, 1 H NMR（300 MHz, $CDCl_3$ ） δ 9.17（s, 1
H），7.77（s, 1H），7.48（s, 1H），7.43 - 7.
32（m, 3H），7.27 - 7.13（m, 3H），4.31（s,

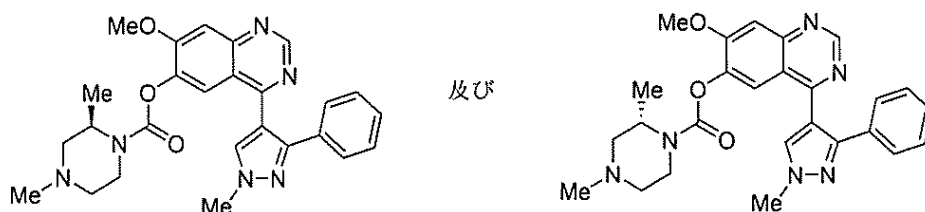
1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 3.90 (d, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 2.79 (d, 1 H), 2.70 – 2.60 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.21 (dd, 1 H), 2.01 (td, 1 H), 1.36 (d, 3 H)。

【0589】

実施例 58 及び 59：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

10

【化353】



20

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(実施例57)を、分取HPLCカラム:CHIRALPAK AD-H、2*25cm、5µm;移動相A:Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B:EtOH、流量:23mL/分;勾配:23%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0590】

ピーク1、薄黄色の固体として、60mg、42%、実施例58、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートまたは7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート。LCMS: m/z = 473.2 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.05 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.30 (dd, 2 H), 7.28 – 7.17 (m, 3 H), 4.30 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.83 (d, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.22 (dd, 1 H), 2.08 – 1.98 (m, 1 H), 1.36 (d, 3 H)。

30

【0591】

さらなる溶出により、ピーク2が、薄黄色の固体(60mg、42%)の実施例59、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートまたは7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートとして得られた。LCMS: m/z = 473.2 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.05 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.30 (dd, 2 H), 7.27 – 7.17 (m, 3 H), 4.30 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.87 – 2.79 (m, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.22 (dd,

40

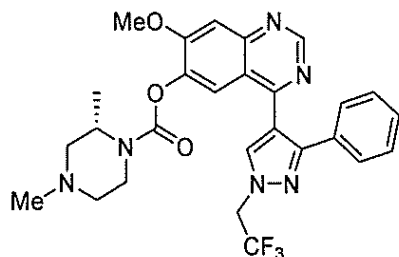
50

1 H), 2.08 – 1.97 (m, 1 H), 1.36 (d, 3 H)。

【0592】

実施例60：7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化354】



10

K₂CO₃ (145 mg、1.049 mmol) 及び (S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド (調製物53、61.8 mg、0.350 mmol) を、7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物115、70 mg、0.175 mmol) のDMF溶液 (2.5 mL) に加え、反応物を室温にてN₂下で一晩攪拌した。混合物を水 (1 mL) で希釈し、勢いよく攪拌した。得られた溶液をIsolute HMN SPEチューブ (5 mL サイズ) に加え、EtOAcを用いて重力溶出させ、濾液を濃縮し、真空下で乾燥させた。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (DCMから20% MeOH / NH₄OH 含有DCM) により精製して、標題化合物 (44 mg、46.6%の収率) を得た。LCMS m/z = 305, 307 [M+H]⁺。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54 – 7.42 (m, 1 H), 7.35 – 7.20 (m, 7 H), 5.35 (q, 2 H), 4.63 – 4.10 (m, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 3.60 – 2.97 (m, 6 H), 2.87 (s, 3 H), 1.44 – 1.23 (m, 3 H)。

30

【0593】

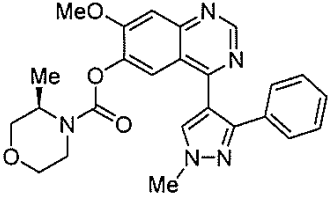
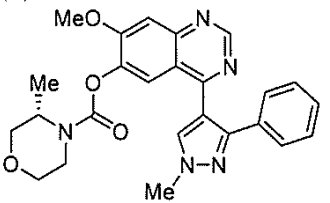
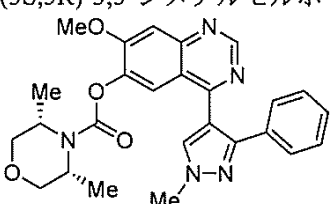
実施例61～70

下表の化合物は、実施例60で記載したものと同様の手順に従って、以下に挙げる適切なキナゾリン-6-オール及びカルボニルクロリドから調製した。(キナゾリン-6-オール) 1：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物86)、(キナゾリン-6-オール) 2：4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物112)、(キナゾリン-6-オール) 3：4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物113)、(キナゾリン-6-オール) 4：7-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (調製物114)、(キナゾリン-6-オール) 5：4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-オール、(調製物111)

40

50

【表 9 - 1】

実施例番号	名称、構造、出発物質、データ
61	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (R)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 1 及び(R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド 44mg。白色の固体として 91%の収率。LCMS m/z = 460 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (q, 3H), 4.15-3.91 (m, 6H), 3.87 (d, 1H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 3.43-3.30 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)。
62	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 1 及び(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド 黄色の固体、40.2mg、58%の収率。LCMS m/z = 460 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.00 (d, 6H), 3.85 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 1.32 - 1.25 (m, 3H)。
63	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 1 及び(3S,5R)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド(調製物 54) 73mg。薄黄色の固体として 86%の収率。LCMS m/z = 474 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dt, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.02 (dd, 6H), 3.96 (d, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.57 (dt, 2H), 1.34 (d, 6H)。

10

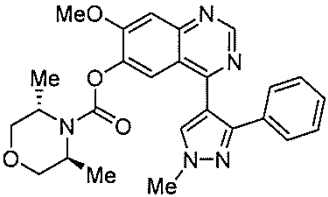
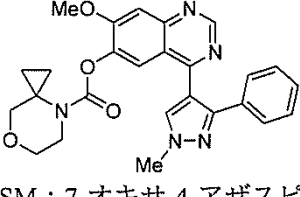
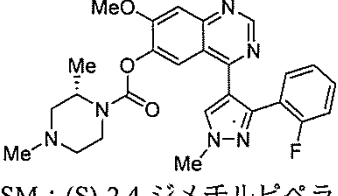
20

30

40

50

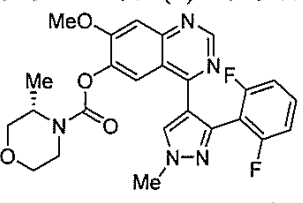
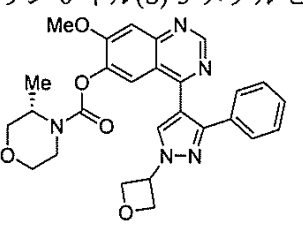
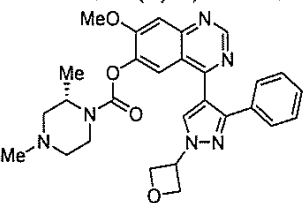
【表 9 - 2】

64	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 1 及び(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド(調製物 55) 薄黄色の固体として 7.7mg、16%の収率。LCMS m/z = 474 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (dd, 6H), 3.92 - 3.72 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 1.29 (d, 6H)。	10
65	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシラート  SM : 7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボニルクロリド及び(キナゾリン-6-オール) 1 白色の固体として 24mg、51%の収率。LCMS m/z = 472 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.01 (t, 6H), 3.60 (d, 6H), 1.05 (s, 2H), 0.85 (s, 2H)。	20
66	4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  SM : (S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(調製物 53)及び(キナゾリン-6-オール) 2。 白色の固体、35.4mg、34%の収率。LCMS m/z = 491 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (q, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (d, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.33 (s, 3H)。	30

40

50

【表 9 - 3】

67	4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド及び(キナゾリン-6-オール) 3。灰白色の固体、46.1mg、93%の収率。LCMS $m/z = 496 [M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.05 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.30 (m, 6H), 1.34 (s, 3H)。
68	7-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 4 及び(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド。 白色の固体として 40.4mg、81%の収率。 LCMS $m/z = 502 [M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (dt, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 5.08 (dq, 2H), 5.00 (td, 2H), 3.99 (t, 4H), 3.85 (d, 1H), 3.75 - 3.51 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H), 1.28 (s, 3H)。
69	7-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 4 及び(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(調製物 53)。 灰白色の固体として 42.9mg、83%の収率。LCMS $m/z = 515 [M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (q, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.28 (s, 3H)。

10

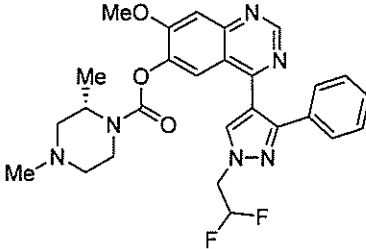
20

30

40

50

【表 9 - 4】

70	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 5 及び(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(調製物 53)。 灰白色の固体として 26.3mg、77%の収率。LCMS $m/z = 523 [M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (t, 3H), 6.55 (dd, 1H), 4.82 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.77 (d, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.20 (d, 4H), 2.07 (d, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.28 (s, 3H)。
----	---

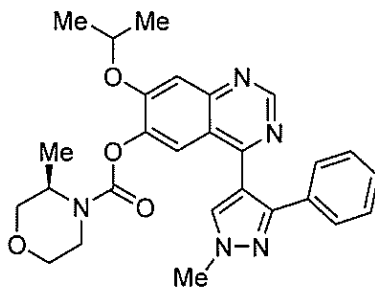
10

20

【0594】

実施例 71 : 7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート

【化 355】



30

(R)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド (14.53 mg、0.089 mmol) 及び 6-ブromo-7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 102、16 mg、0.044 mmol) の DMF 溶液 (0.50 mL) に K_2CO_3 (18.41 mg、0.133 mmol) を加え、反応物を 80℃で 12 時間にわたり N_2 下で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3) - MeCN] ; B% : 25% ~ 60%、8 分) により精製して、標題化合物 (13 mg、60.1%) を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 488 [M+H]^+$ 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 4.75 (spt, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 3.79 (d, 1H),

40

50

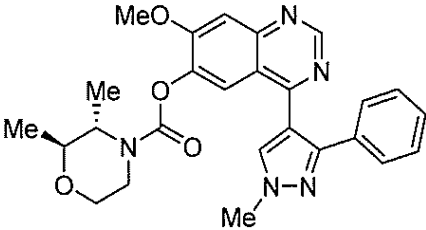
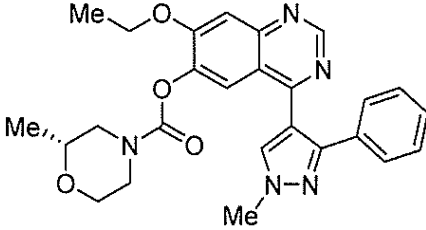
3.72-3.61 (m, 2H), 3.49 (dt, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.46-1.32 (m, 9H)。

【0595】

実施例72～75

下表の化合物は、実施例71で記載したものと同様の手順に従って、適切なキナゾリン-6-オール及びカルボニルクロリドから調製した。(キナゾリン-6-オール)6:7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物109)

【表10-1】

実施例番号	名称、構造、出発物質(SM)、データ
72	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S,3S)-2,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM: (キナゾリン-6-オール)1及び(2S,3S)-2,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニルクロリド(調製物56) 26.7mg、91.8%の収率が、黄色の固体として得られた。LCMS m/z = 474 [M+H]⁺ 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 - 3.62 (m, 5H), 3.57 (dd, 1H), 1.30 (dd, 6H)
73	7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-2-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM: (キナゾリン-6-オール)6及び(R)-2-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド(調製物57) 分取 HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 移動相: [水(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-MeCN]; B%: 20%~45%、8分) 淡黄色の固体として 8.10mg、収率: 19.8%。LCMS m/z = 474 [M+H]⁺ 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.22 (d, 3H)。

10

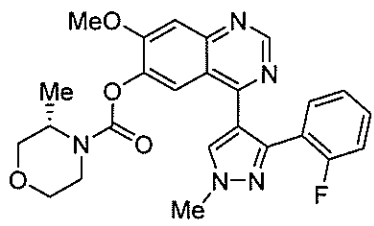
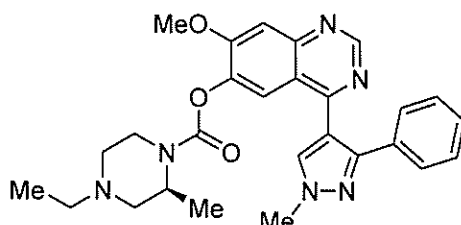
20

30

40

50

【表 10-2】

74	4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 2 及び(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド 分取 HPLC(カラム : Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um ; 移動相 : [水 (0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-MeCN] ; B% : 30%~60%、8 分 黄色の固体として 151mg、18.3%。LCMS m/z = 478 [M+H]⁺. 1H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.37 (br.s, 1H), 1.41 (d, 3H)。
75 ^A	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-4-エチル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート  SM : (キナゾリン-6-オール) 1 及び(S)-4-エチル-2-メチルピペラジン-1-カルボニルクロリド(調製物 59) XBridge Prep OBD C18 カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 8 分で 30%B から 50%B ; 白色の固体として 10mg、13.7%。LCMS: m/z = 487.5 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.00 (d, 6H), 3.77 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.87 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.08 (s, 0H), 1.89 (s, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)。

A=DMFの代わりにMeCNを使用した

【0596】

実施例 76 : 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-3-メチルモルホリン-4-カルボキシラート

10

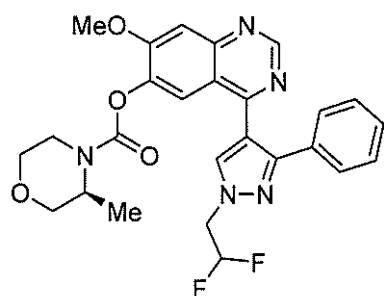
20

30

40

50

【化 3 5 6】



10

N_2 下の 4- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -7-メトキシキナゾリン-6-オール (調製物 111、45 mg、0.118 mmol) の DMF 溶液 (0.588 mL) に、 K_2CO_3 (32.5 mg、0.235 mmol) 及び (S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニルクロリド (38.5 mg、0.235 mmol) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を ISCO Combiflash (0~15% MeOH/DCM) により精製して、不純生成物を得た。これを、分取キラル HPLC カラム: CHIRALPAK IG、2*25 cm、5 μ m; 移動相 A: Hex: DCM=3:1 (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 16 mL/分; 勾配: 50% B 定組成によりさらに精製して、26.1 mg の標題化合物を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 510 $[M+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 6.55 (t, 1H), 4.82 (td, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.86 (dd, 1H), 3.66 (d, 3H), 3.42 (td, 2H), 1.28 (s, 3H)。

20

【0597】

実施例 77~85

以下に概説するライブラリプロトコールを使用して、7-メトキシ-4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-オール (調製物 86) 及び適切なアミン (RNH₂) から標題化合物を調製した。

30

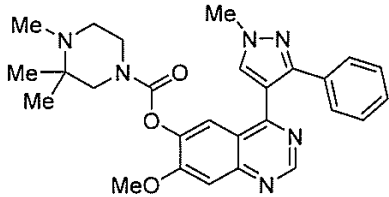
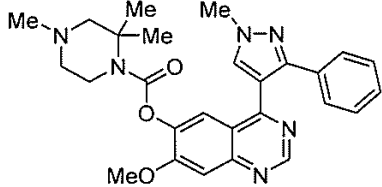
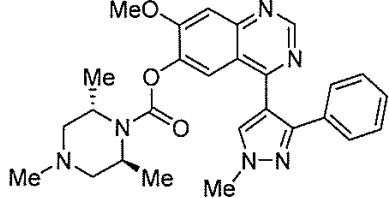
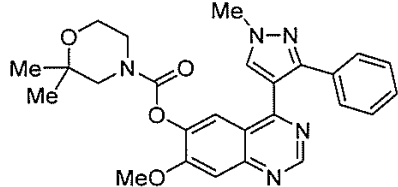
【0598】

7-メトキシ-4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-オール (調製物 86、69.7 mg、0.21 mmol) 及びトリホスゲン (62.4 mg、0.21 mmol) の DCM 混合物 (4 mL) に DIPEA (0.184 mL、1.05 mmol) を加え、ドライアイスで冷却しながら 1 時間振盪した。適切なアミン (0.32 mmol) を加え、反応混合物を 30℃ で 2 時間振盪した。反応物を濾過し、Speedvac により蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; 移動相: A: NH₄OH/H₂O=0.05% v/v; B: MeCN) により精製して、標題化合物を得た。

40

50

【表 1 1 - 1】

実施例番号	名称/構造/アミン/データ
77	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 3,3,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：1,2,2-トリメチルピペラジン LCMS: m/z = 487 [M+H]⁺
78	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 2,2,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：1,3,3-トリメチルピペラジン LCMS: m/z = 487 [M+H]⁺
79	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (2S,6S)-2,4,6-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：(3S,5S)-1,3,5-トリメチルピペラジン LCMS m/z = 487 [M+H]⁺
80	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート  アミン：2,2-ジメチルモルホリン LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺

10

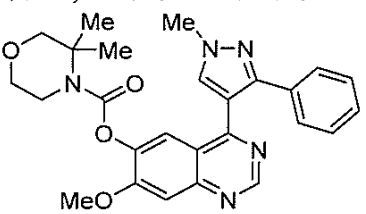
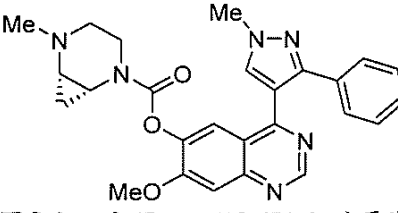
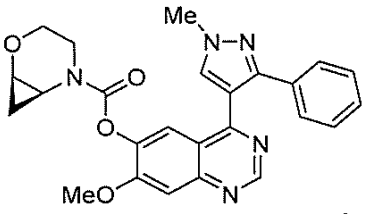
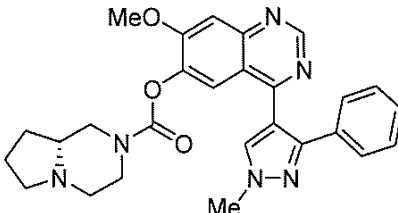
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

81	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート  アミン：3,3-ジメチルモルホリン LCMS: $m/z = 474 [M+H]^+$
82	シス-<i>rac</i>-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(1<i>R</i>,6<i>S</i>)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボキシラート  アミン：シス-<i>rac</i>-(1<i>S</i>,6<i>R</i>)-2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン LCMS: $m/z = 471 [M+H]^+$
83	シス-<i>rac</i>-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(1<i>R</i>,6<i>S</i>)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキシラート  アミン：シス-<i>rac</i>-(1<i>R</i>,6<i>S</i>)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン LCMS: $m/z = 458 [M+H]^+$
84	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(<i>S</i>)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-<i>a</i>]ピラジン-2(1<i>H</i>)-カルボキシラート  アミン：(<i>R</i>)-オクタヒドロピロロ[1,2-<i>a</i>]ピラジン LCMS $m/z = 485 [M+H]^+$

10

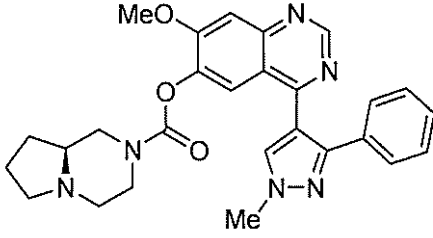
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

85	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボキシラート  アミン：(S)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン LCMS m/z = 485 [M+H]⁺
----	--

【0599】

実施例 86 ~ 88

パート1：以下に概説するライブラリプロトコールを使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール（調製物 86）及び適切なアミン（R-NH₂）から標題化合物を調製した。

【0600】

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール（調製物 86、69.7 mg、0.21 mmol）及びトリホスゲン（62.4 mg、0.21 mmol）のDCM混合物（4 mL）にDIPEA（0.184 mL、1.05 mmol）を加え、ドライアイスで冷却しながら1時間振盪した。適切なアミン（0.32 mmol）を加え、反応混合物を30℃で2時間振盪した。反応物を濾過し、Speed vacにより蒸発乾固させた。

【0601】

パート2：パート1からの生成物のDCM溶液（3.0 mL）にHCl-ジオキサン（4 M、10 当量）を加え、反応物を30℃で5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、プレHPLCカラム：Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；移動相：A：NH₄OH/H₂O = 0.05% v/v；B：MeCNにより精製して、所望の生成物を得た。

10

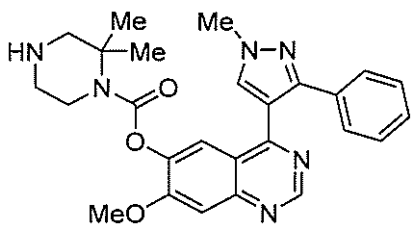
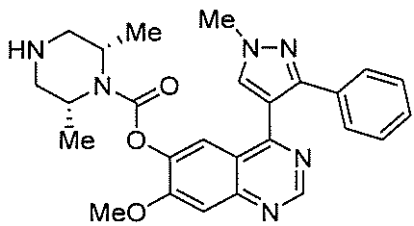
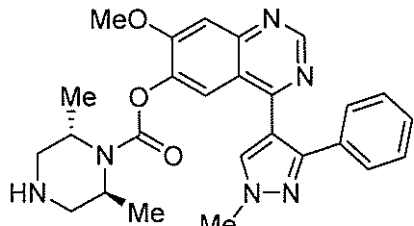
20

30

40

50

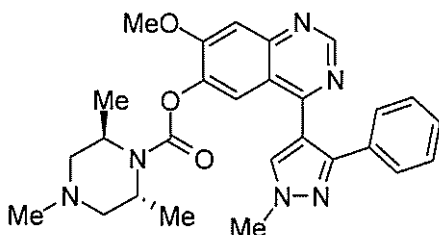
【表 1 2】

実施例番号	名称、構造、出発アミン、データ
86	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル 2,2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：tert-ブチル 3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート LCMS: $m/z = 473 [M+H]^+$
87	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (2R,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：tert-ブチル 3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート LCMS: $m/z = 473 [M+H]^+$
88	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル (2S,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート  アミン：tert-ブチル(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート LCMS $m/z = 237.2 [M+H]^+$

【0602】

実施例 89：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2R,6R)-2,4,6-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化 3 5 7】



10

20

30

40

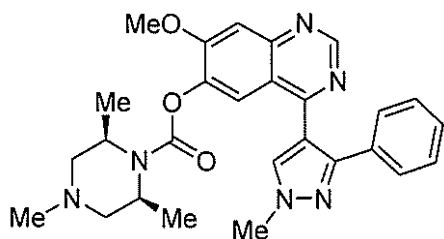
50

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(実施例88、100mg、0.21mmol)、TEA(152.2μL、1.05mmol)及びAcOH(0.3mL)のMeOH溶液(3mL)に、ホルムアルデヒド(37%、25.95mg、0.32mmol)及び2-ピコリンボラン複合体(66.34mg、0.62mmol)を加えた。反応混合物を50℃で16時間振盪し、次いで濾過し、溶媒をSpeedvacにより除去した。残留物をHPLCにより精製して標題化合物を得た。LCMS $m/z = 464$ $[M+H]^+$

【0603】

実施例90：7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2R, 6R)-2, 4, 6-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化358】



10

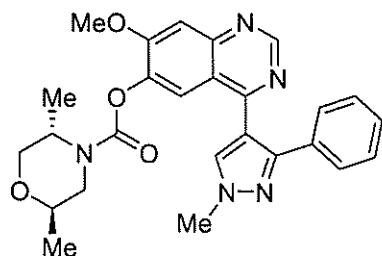
20

実施例89で記載した手順に従って、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(実施例87)及びホルムアルデヒドから、標題化合物を得た。LCMS $m/z = 464$ $[M+H]^+$

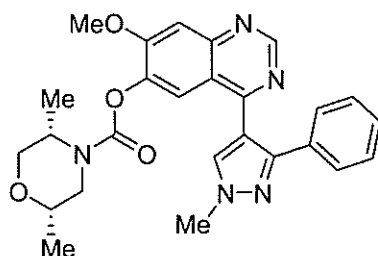
【0604】

実施例91及び92：トランス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2R, 5S)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート及びシス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S, 5S)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート

【化359】



及び



30

40

実施例77～85について記載した手順に従って、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール(調製物86)及び2, 5-ジメチルモルホリンから、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートを得た(114.9mg)。この化合物を、SFC DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm、10μm) 0.1% NH₃H₂O、30% EtOHによりさらに精製して、ピーク1の実施例91、すなわち白色の固体として

50

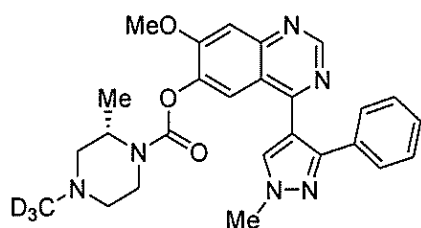
53 mg の、トランス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2*R*, 5*S*)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはシス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2*S*, 5*S*)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートを得た。LCMS $m/z = 474$ $[M+H]^+$

さらなる溶出により、ピーク2の実施例92(62.0 mg)が、白色の固体のシス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2*R*, 5*S*)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートまたはトランス-*rac*-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2*S*, 5*S*)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラートとして得られた。LCMS $m/z = 474$ $[M+H]^+$ $[0605]$

10

実施例93: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(*S*)-2-メチル-4-(メチル-*d*3)ピペラジン-1-カルボキシラート

【化360】



20

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(*S*)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシラートトリフルオロアセタート(調製物145、50 mg、0.109 mmol)及び K_2CO_3 (15.07 mg、0.109 mmol)のDMF混合物(2 mL)に、トリジュウテリオ(ヨード)メタン(23.71 mg、0.164 mmol)を加え、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮してトリジュウテリオ(ヨード)メタンを除去し、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 移動相: [水(0.05% NH_3H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)] - MeCNにより精製して、標題化合物(33.70 mg、65%の収率)を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 476$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 3H), 4.36 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (br d, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.83 (br d, 1H), 2.69 (br d, 1H), 2.25 (br dd, 1H), 2.05 (td, 1H), 1.41 (br d, 3H)。

30

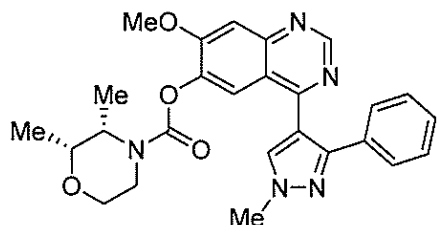
40

【0606】

実施例94: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2*R*, 3*S*)-2, 3-ジメチルモルホリン-4-カルボキシラート

50

【化 3 6 1】

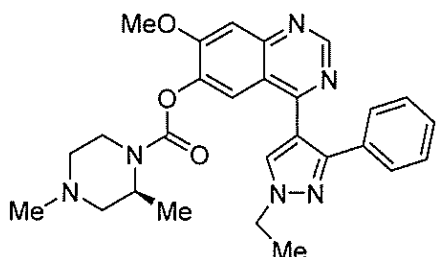


7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-オール（調製物86、100mg、0.301mmol）及び炭酸ビス（トリクロロメチル）（446.43mg、1.50mmol）のTHF溶液（20mL）にDIPEA（50.55mg、0.391mmol）を0℃で滴下して加え、反応物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イルカルボノクロリダート（100mg、粗製）を黄色の固体として得た。（2R,3S）-2,3-ジメチルモルホリン塩酸塩（15mg、0.1mmol）及びTEA（20mg、0.198mmol）のDCM混合物（2mL）に、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イルカルボノクロリダート（42.96mg、0.109mmol）を加え、反応物を20℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を、分取HPLCカラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um；移動相：[水（0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃）-MeCN]；B%：20%～55%、8分）により精製して、標題化合物（13.4mg、26.0%の収率）を淡黄色の固体として得た。LCMS m/z = 474.2 [M+H]⁺ 1H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 9.22（s, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.53（d, 1H）, 7.46（s, 1H）, 7.42（dd, 2H）, 7.26-7.24（m, 3H）, 4.11（s, 3H）, 4.08（br s, 1H）, 4.04（s, 3H）, 4.00-3.94（m, 1H）, 3.85-3.81（m, 1H）, 3.78-3.75（m, 1H）, 3.65（br t, 1H）, 3.40-3.20（m, 1H）, 1.30-1.18（m, 6H）。

【0607】

実施例95：4-（1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル（S）-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化 3 6 2】



7-メトキシ-4-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル（S）-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート（調製物139、100mg、0.218mmol）のDMF溶液（5mL）に、NaH（10mg、0.436mmol）を0℃で加え、溶液を室温で1時間撹拌した。ヨウ化エチル（102.04

mg、0.654 mmol)を加え、反応物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残留物をシリカゲルカラムにより5% MeOH / DCMで精製し、分取キラルHPLCカラム: CHIRAL ART Cellulose-SC、2*25 cm、5 μm; 移動相A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B: EtOH; 流量: 20 mL / 分; 勾配: 50% B定組成によりさらに精製して、標題化合物 (14 mg、収率=46.8%)を白色の固体として得た。LCMS m/z = 487 [M+H]⁺ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.31 (q, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.52 (t, 3H), 1.28 (d, 3H)。

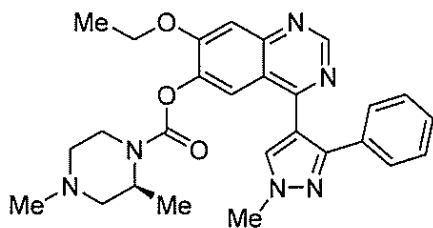
10

【0608】

実施例96: 7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート

20

【化363】



7-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (調製物153、104 mg、0.20 mmol)、EtOH (184 mg、4 mmol)、Rockphos Pd (20 mg、触媒) 及びCs₂CO₃ (195 mg、0.60 mmol)のトルエン混合物 (5 mL)を95℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物を分取HPLCカラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30*150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: MeCN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 8分で30% Bから50% Bにより精製して、標題化合物 (11.4 mg、11.7%の収率)を白色の固体として得た。LCMS m/z = 487 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.23 (d, 1H), 2.72 (dd, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (d, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.44 - 1.08 (m, 6H)。

30

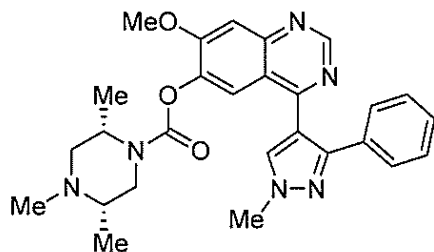
40

【0609】

実施例97: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル(2S,5S)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-カルボキシラート

50

【化 3 6 4】

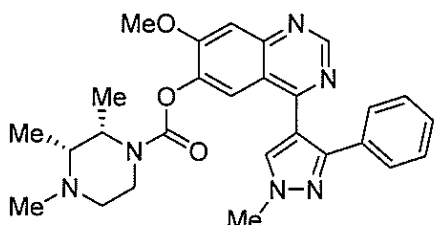


7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル（2S, 5S）-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート（調製物143、40mg、0.085mmol）のMeOH混合物（2mL）に、HCHO（13.74mg、0.169mmol、37.0%の純度）を含むH₂Oを加え、溶液を20℃で0.5時間攪拌した。NaBH₃CN（7.98mg、0.127mmol）を加え、反応物を20℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um；移動相：[水（0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃）-MeCN]；B%：30%~55%、8分）により精製して、標題化合物（18.80mg、45.7%の収率）を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 487 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 9.21（s, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.52（s, 1H）, 7.43-7.42（m, 3H）, 7.26-7.24（m, 3H）, 4.36-4.33（m, 1H）, 4.10（s, 3H）, 4.03（s, 3H）, 3.88-3.80（m, 1H）, 3.02-2.84（m, 1H）, 2.70（br d, 1H）, 2.45-2.37（m, 1H）, 2.31（s, 3H）, 2.04（br s, 1H）, 1.40（br dd, 3H）, 1.14（br d, 3H）。

【0610】

実施例98：7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル（2S, 3R）-2, 3, 4-トリメチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化 3 6 5】



7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル（2S, 3R）-2, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート（調製物144、30.0mg、0.059mmol）のMeOH溶液（2.0mL）に、pH=5になるまでAcOH（17.70mg、0.295mmol）を加えた。HCHO（5.71uL、0.077mmol、37%の純度、H₂O溶液）を加え、溶液を25℃で1時間攪拌してから、NaBH₃CN（5.56mg、0.088mmol）を加え、反応物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をアセトン（1mL）の添加によりクエンチし、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：Phenome

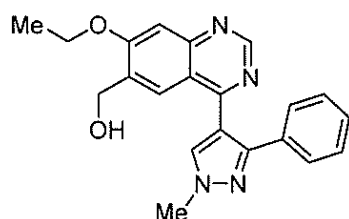
nex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 移動相: [水(0.05% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-MeCN]) により精製して、標題化合物(26.70mg、91.8%の収率)を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 486 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.24 (s, 3H), 4.60-4.32 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.61-3.35 (m, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 6H)。

10

【0611】

実施例99: (7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)メタノール

【化366】



20

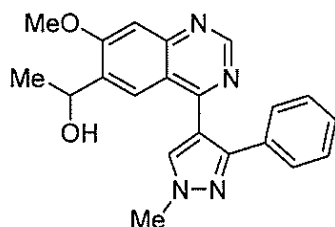
6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90、500mg、1.22mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(85.6mg、0.122mmol)及びトリブチルスタニルメタノール(587mg、1.83mmol)のジオキサン混合物(20mL)を80℃で16時間にわたりN₂下で撹拌した。得られた溶液をEtOAc(3x20mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(300mg)を黄色の固体として得た。LCMS: m/z = 361 [M+H]⁺。

30

【0612】

実施例100: 1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール

【化367】



40

氷浴中の1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン(調製物172、130mg、0.363mmol)のMeOH溶液に、NaBH₄(27.5mg、0.72mmol)を加え、混合物を室温で3時間撹拌した。溶液を水でクエンチし、真空下で濃縮した。混合物を水(20mL)で希釈し、得られた溶液をEtOAc(2x20mL)で抽出し、有

50

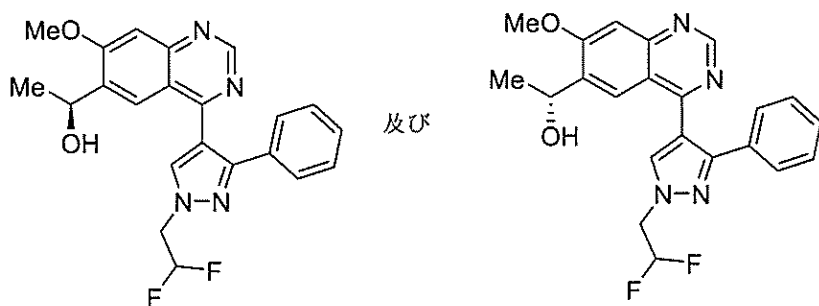
機層を合わせ、ブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 mm X 150 mm、5 μm ；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：MeCN；流量：60 mL/分；勾配：14% Bから47% B）により精製して、標題化合物（97.4 mg、収率：79.4%）を白色の固体として得た。LCMS： $m/z = 361$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.09（s, 1H），8.21（s, 1H），7.91（d, 1H），7.34（s, 1H），7.30 – 7.23（m, 2H），7.20（dp, 3H），5.20 – 4.81（m, 2H），4.04（s, 3H），3.98（s, 3H），1.06（d, 3H）。

10

【0613】

実施例101及び102：（S）-1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オール及び（R）-1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オール

【化368】



20

実施例100で記載したものと同様の手順に従って、1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オン（調製物173）から、1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オールを白色の固体として得た（30 mg、50%の収率）。1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オール（20 mg）を、カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、3*25 cm、5 μm ；移動相A：Hex（0.5% 2M NH_3 -MeOH）、移動相B：IPA；流量：20 mL/分；勾配：30% B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

30

【0614】

ピーク1、実施例101、（S）-1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オールまたは（R）-1-（4-（1-（2,2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）エタン-1-オール、白色の固体として（4 mg、40%）、LCMS： $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.42（s, 1H），8.42（d, 2H），8.10（dd, 2H），7.76（dd, 1H），7.60 – 7.50（m, 2H），7.37（d, 1H），5.11 – 5.01（m, 1H），4.17（d, 3H），3.90（s, 3H），2.86（dd, 1H），2.43（d, J =

40

50

4.0 Hz, 0H), 2.16 (s, 6H), 1.48 (d, 3H)。

【0615】

さらなる溶出により、ピーク2 (9mg、40%) が、白色の固体の実施例102、(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールとして得られた。LCMS $m/z = 411$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (ddd, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 6.56 (t, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.05 (d, 3H)。

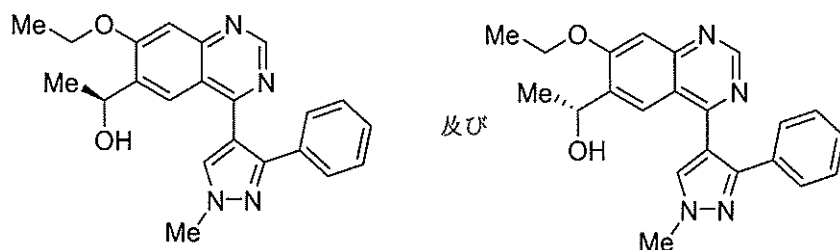
10

【0616】

実施例103及び104：(S)-1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール及び(R)-1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール

【化369】

20



1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン (調製物177、240mg、0.593mmol) 及び NaBH_4 (74.3mg、1.18mmol) の MeOH 混合物 (15mL) を 25℃ で 2 時間 攪拌 した。反応混合物を水でクエンチしてから濃縮乾固させた。残留物を DCM : MeOH = 20 : 1 で溶出させる分取 TLC により精製した。この生成物を、分取 HPLC カラム : CHIRALPAK IH、5 * 25 cm、5 μm ; 移動相 A : Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相 B : EtOH、流量 : 2.0 mL / 分 ; 勾配 : 15% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

30

【0617】

ピーク1、白色の固体として 32.7mg、実施例103、(S)-1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール。LCMS $m/z = 375$ $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (dq, 5H), 5.11 - 4.87 (m, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.08 (d, 3H)。

40

【0618】

さらなる溶出により、ピーク2 (31.2mg) が、白色の固体の実施例104、(R)-1-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(7-エトキシ-4

50

－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリン－６－イル）エタン－１－オールとして得られた。LCMS $m/z = 375$ $[M+H]^+$ 。

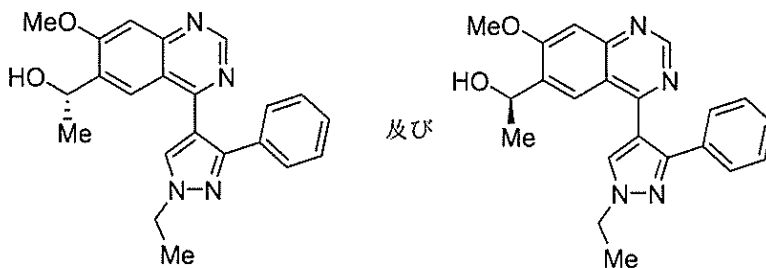
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (ddd, 2H), 7.20 (q, 3H), 4.94 (q, 2H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.08 (d, 3H)。

【0619】

実施例105及び106：（S）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オール及び（R）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オール

10

【化370】



20

実施例103及び104で記載した手順に従って、１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オン（調製物179）から、１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オールを得た。このラセミ生成物を、分取キラルHPLC、カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2*25 cm、5 μ m；移動相A：Hex（0.5% 2M NH_3 /MeOH）、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：20% B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

30

【0620】

ピーク1、白色の固体として6.9 mg、実施例105、（S）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オールまたは（R）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オール。LCMS: $m/z = 375$ $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.09$ (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 5.07 (d, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.53 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)。

40

【0621】

さらなる溶出により、ピーク2（6.5 mg）が、薄青色の固体の実施例106、（R）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オールまたは（S）－１－（４－（１－エチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）エタン－１－オールとして得られた。LCMS: $m/z = 375$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.09$ (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (s,

50

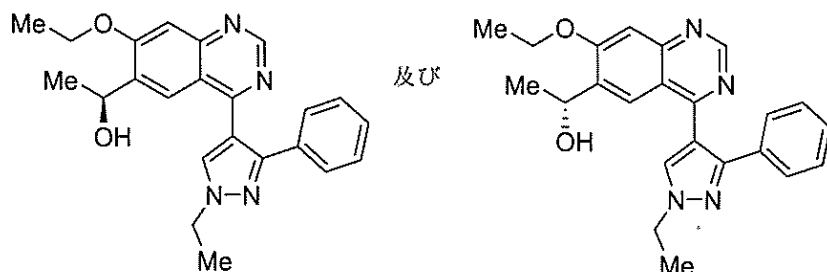
1 H), 7.31 – 7.22 (m, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 5.07 (d, 1 H), 4.98 – 4.88 (m, 1 H), 4.33 (q, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H), 1.05 (d, 3 H)。

【0622】

実施例107及び108：(S)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オール及び(R)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オール

【化371】

10



20

1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オン(調製物178、100mg、0.258mmol)のMeOH溶液(3mL)にNaBH₄(19.5mg、0.516mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチしてから濃縮乾固させた。残留物をDCM：MeOH=25：1での分取TLCにより精製した。この生成物を、分取HPLCカラム：Lux 5µm Cellulose-2、2.12*25cm、5µm；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃–MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL／分；勾配：10%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0623】

ピーク1、薄黄色の固体として10.9mg、実施例107、(S)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オールまたは(R)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オール。LCMS：m/z = 389 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (qd, 3H), 5.10 (q, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.29 (qt, 2H), 1.64 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 1.17 (d, 3H)。

30

【0624】

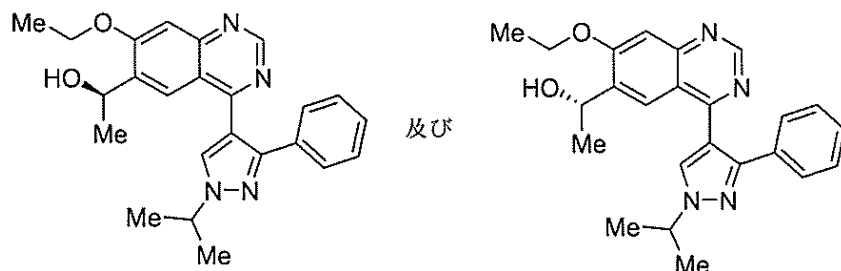
さらなる溶出により、ピーク2(10mg)が、薄黄色の固体の実施例108、(R)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オールまたは(S)–1–(7–エトキシ–4–(1–エチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)エタン–1–オールとして得られた。1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (qd, 3H), 5.10 (q, 1H), 4.40 (q, 2H), 4.29 (qt, 2H), 1.64 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 1.17 (d, 3H)。

40

【0625】

50

実施例 109 及び 110 : (R) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オール
及び (S) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オール
【化 372】



10

実施例 107 及び 108 で記載した手順に従って、1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オン (調製物 180) から、1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オールを得た。このラセミ化合物を、分取 HPLC カラム : Lux 5um Cellulose - 2、2.12 * 25 cm、5 µm ; 移動相 A : Hex (0.5% 2M NH₃ - MeOH)、移動相 B : EtOH ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 10% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

20

【0626】

ピーク 1、白色の固体として 6.7 mg、実施例 109、(R) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オールまたは (S) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オール。LCMS : $m/z = 403$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 6H), 4.94 (q, 1H), 4.69 (p, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 1.06 (d, 3H)。

30

【0627】

さらなる溶出により、ピーク 2 (5.4 mg) が、白色の固体の実施例 110、(S) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オールまたは (R) - 1 - (7 - エトキシ - 4 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オールとして得られた。LCMS : $m/z = 403$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.08$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 6H), 5.06 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)。

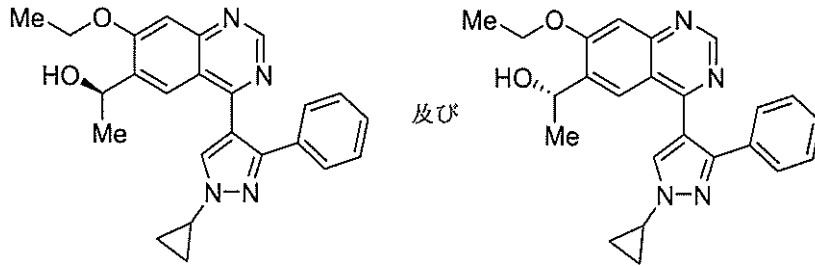
40

【0628】

実施例 111 及び 112 : (R) - 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - エトキシキナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オール及び (S) - 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - エトキシキナゾリン - 6 - イル) エタン - 1 - オール

50

【化 3 7 3】



10

実施例 107 及び 108 で記載した手順に従って、1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オン(調製物 176)から、1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールを得た。このラセミ体を、分取キラル HPLC、カラム：CHIRALPAK AD-H、5*25 cm、5 μm；移動相 A：Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：15% B 定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0629】

ピーク 1、白色の固体として 15.3 mg、実施例 111、(R)-1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは (S)-1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オール、LCMS $m/z = 401$ $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.26 (qd, 2H), 3.86 (tt, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 5H)。

20

【0630】

さらなる溶出により、ピーク 2 (8.6 mg) が、白色の固体の実施例 112、(S)-1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは (R)-1-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-エトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オールとして得られた。LCMS: $m/z = 401$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 5.17 - 5.03 (m, 1H), 4.26 (qd, 2H), 3.86 (tt, 1H), 1.49 (t, 3H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 5H)

30

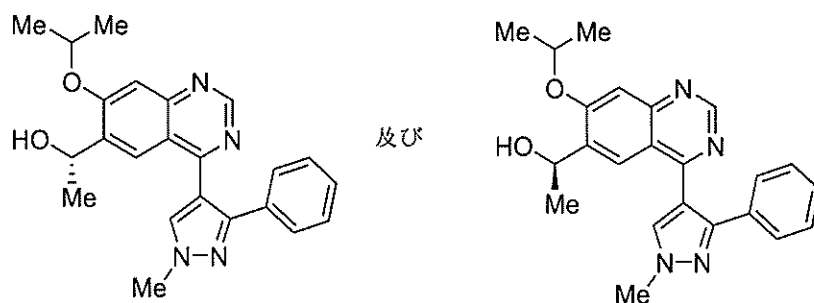
40

【0631】

実施例 113 及び 114: (S)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール及び (R)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール

50

【化 3 7 4】



10

1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン(調製物174、210mg、0.543mmol)を含むMeOH(5mL)にNaBH₄(61.9mg、1.63mmol)を加え、反応物を25℃で2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl水溶液の添加によりクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、この粗製物を、分取HPLC：カラム：CHIRALPAK IA、2*25cm、5μm；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：10%B定組成により精製して、1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール(110mg、収率52.3%)を薄黄色の固体として得た。これを、カラム：CHIRALPAK IA、2*25cm、5μm；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：10%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

20

【0632】

ピーク1、薄黄色の固体として31.2mg、収率：62.7%、実施例113、(S)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール。LCMS：m/z = 389 [M+H]⁺；¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26(qd, 2H), 7.21(q, 3H), 5.05(s, 1H), 4.93(p, 2H), 4.04(s, 3H), 1.36(dd, 6H), 1.24(s, 1H), 1.09(d, 3H)

30

【0633】

さらなる溶出により、ピーク2(24.9mg)が薄黄色の固体の実施例114として得られた。(R)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(7-イソプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール。LCMS：m/z = 389 [M+H]⁺；¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.21(q, 3H), 5.05(d, 1H), 4.94(dt, 1H), 4.92(s, 1H), 4.04(s, 3H), 1.36(dd, 6H), 1.09(d, 3H)。

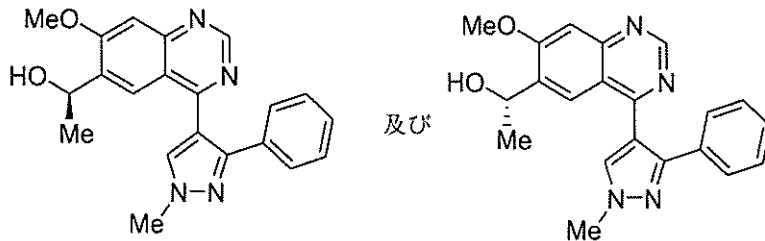
40

【0634】

実施例115及び116：(R)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェ

50

ニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール及び (S)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール
【化375】



10

1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール (実施例100、70mg、0.194mmol) を、分取HPLCカラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、3*25cm、5µm；移動相A：Hex：DCM=3：1（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：IPA流量：20mL/分；勾配：10%B定組成により精製して、以下を得た。

20

【0635】

ピーク1、白色の固体として27.2mg、実施例115、(R)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オールまたは(S)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール。LCMS： $m/z = 361$ [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.01 (d, 6H), 1.06 (d, 3H)。

30

【0636】

さらなる溶出により、ピーク2 (28.9mg) が、白色の固体の実施例116、(S)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オールまたは(R)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) エタン-1-オールとして得られた。LCMS： $m/z = 361$ [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 4.94 (q, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.06 (d, 3H)。

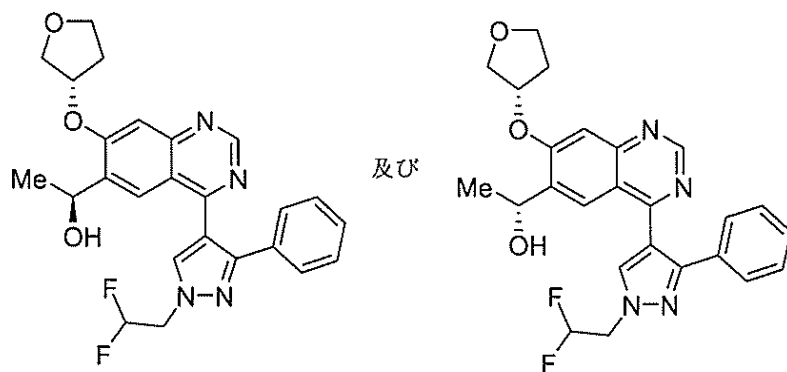
40

【0637】

実施例117及び118：(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール及び(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル) エタン-1-オール

50

【化 3 7 6】



10

(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン(調製物175、50mg、0.107mmol)のMeOH溶液(10mL)にNaBH₄(8.09mg、0.214mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物を濃縮乾固させた。残留物をDCM:MeOH=30:1での分取TLCで精製した。この生成物を、キラルHPLC、カラム:CHIRALPAK ID、2*25cm、5μm;移動相A:Hex:DCM=3:1(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B:EtOH;流量:20mL/分;勾配:5%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

20

【0638】

ピーク1、白色の固体として19.5mg、実施例117、(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール。LCMS: m/z = 467 [M+H]⁺ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.86 (m, 3H), 3.99 (dd, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.07 (d, 3H)。

30

【0639】

さらなる溶出により、ピーク2(8.6mg)が、白色の固体の実施例118、(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールとして得られた。LCMS: m/z = 467 [M+H]⁺ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.55 (t, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.86 (m, 3H), 3.99 (dd, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.07 (d, 3H)。

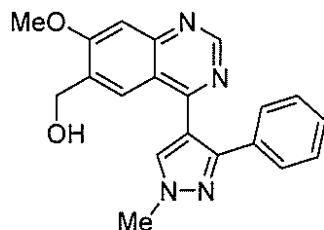
40

50

【0640】

実施例119：(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)メタノール

【化377】



10

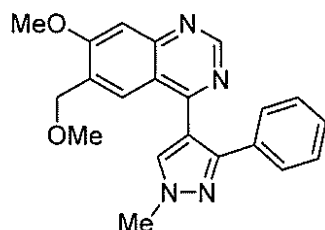
エチル7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-カルボキシレート(調製物181、50mg、0.129mmol)の無水THF溶液(3mL)を-30℃に冷却し、DIBAL-H含有トルエン(1.0M、0.46mL)を5分かけてN₂の雰囲気下で滴下して加えた。反応物を-10℃で1時間攪拌してからHClでクエンチし、EtOAcとH₂Oとに分配した。水相をEtOAc(3×)で再抽出し、合わせた有機画分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の粗油を得た。残留物を分取HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18、30mmX150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で26%Bから36%B)により精製して、標題化合物(14.3mg、収率：32.1%)を白色の固体として得た。LCMS m/z = 347 [M+H]⁺ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 4.53 (d, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。

20

【0641】

実施例120：7-メトキシ-6-(メトキシメチル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化378】



40

(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)メタノール(実施例119、50mg、0.144mmol)のDMF混合物(4mL)に、NaH(10.3mg、3.33mmol)を0℃で加え、混合物を0℃で15分間攪拌してから、ヨードメタン(61.4mg、0.433mmol)を加え、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応物を氷水に加えてから真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で2

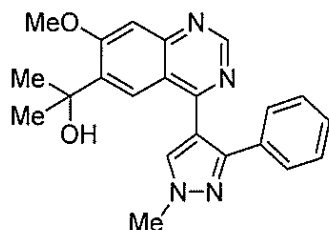
50

3% B から 53% B) により精製して、標題化合物 (16.9 mg、収率: 32.4%) を黄色の固体として得た。LCMS $m/z = 361$ $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 – 7.12 (m, 5H), 4.38 (d, 2H), 4.01 (d, 6H), 3.13 (s, 3H)。

【0642】

実施例 121: 2-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロパン-2-オール

【化379】

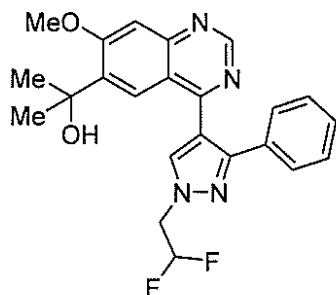


エチル 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-カルボキシレート (調製物 181、100 mg、0.257 mmol) の無水 THF 溶液 (5 mL) を -10°C に冷却し、MeMgBr (THF 中 3.0 M、0.25 mL) を 5 分かけて Ar の雰囲気下で加えた。反応物を -10°C で 1 時間攪拌してから、飽和 NH_4Cl (2.0 mL) でクエンチし、EtOAc と H_2O とに分配した。水相を EtOAc (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機画分をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の粗油を得た。残留物を分取 HPLC (カラム YMC-Actus Triart C18、30 mm $\times$ 150 mm、5 μm ; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 25% B から 55% B) により精製して、標題化合物 (49.6 mg、収率: 51.5%) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 375$ $[M+H]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。

【0643】

実施例 122: 2-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)プロパン-2-オール

【化380】



HPLC: カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19

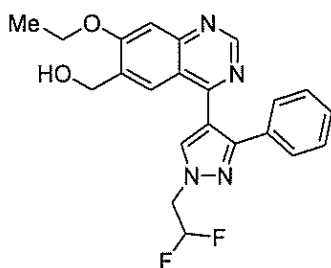
* 250 mm、5 μ m；移動相 A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相 B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：10 分で 40% B から 42% B により粗製物を精製したことを除いては、実施例 121 で記載したものと同様の手順に従って、エチル 4-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-カルボキシラート（調製物 182）から、標題化合物を白色の固体として得た（9.9 mg、20%）。LCMS： m/z = 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； ^1H NMR（300 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.08（s，1H），8.34（s，1H），8.14（s，1H），7.37（s，1H），7.33 - 7.17（m，5H），6.55（t，1H），4.99（s，1H），4.84（td，2H），4.00（s，3H），1.41（s，6H）。

10

【0644】

実施例 123：（4-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-エトキシキナゾリン-6-イル）メタノール

【化381】



20

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ （50.3 mg、0.072 mmol）を、6-ブロモ-4-（1-（2，2-ジフルオロエチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-エトキシキナゾリン（調製物 159、330 mg、0.72 mmol）及び（トリブチルスチル）メタノール（343 mg、1.07 mmol）を含むジオキサン（10 mL）に加え、反応物を 80℃で 16 時間にわたり N_2 下で加熱した。反応混合物を EtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL x 3）及び飽和ブライン（100 mL）で順次洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を DCM：MeOH = 25：1 での分取 TLC により精製し、分取 HPLC カラム：YMC-Actus Triart C18、30 mm x 150 mm、5 μ m；移動相 A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相 B：MeCN；流量：60 mL/分；勾配：8 分で 30% B から 65% B によりさらに精製して、標題化合物 39.5 mg（13.4%）を白色の固体として得た。LCMS： m/z = 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ， ^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.08（s，1H），8.29（s，1H），7.94 - 7.89（m，1H），7.41 - 7.26（m，3H），7.29 - 7.20（m，3H），6.55（t，1H），5.21（t，1H），4.83（td，2H），4.52（dd，2H），4.27（q，2H），1.41（t，3H）。

30

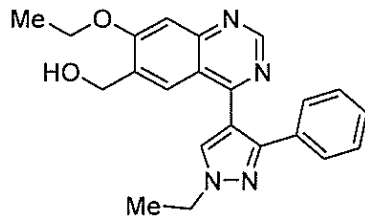
40

【0645】

実施例 124：（7-エトキシ-4-（1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）メタノール

50

【化 3 8 2】



10

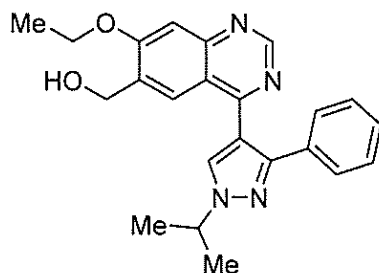
実施例 1 2 3 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 9 3)から標題化合物を白色の固体として得た(19.9 mg、22.5%の収率)。LCMS $m/z = 375$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (p, 3H), 5.20 (t, 1H), 4.53 (dd, 2H), 4.29 (dq, 4H), 1.52 (t, 3H), 1.42 (t, 3H)。

20

【0 6 4 6】

実施例 1 2 5 : (7-エトキシ-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)メタノール

【化 3 8 3】



30

分取 HPLC、カラム : XBridge Prep Phenyl OBD カラム、19 * 150 mm、5 μ m; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B : MeOH; 流量 : 25 mL/分; 勾配 : 7 分で 55% B から 73% B により化合物を精製したことを除いては、実施例 1 2 3 で記載したものと同様の手順に従って、6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-イソプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 1 6 1)及び(トリブチルスタンニル)メタノールから、標題化合物を白色の固体として得た(5.8 mg)。LCMS : $m/z = 250$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (dt, 3H), 5.19 (s, 1H), 4.67 (h, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.57 (d, 6H), 1.42 (t, 3H)。

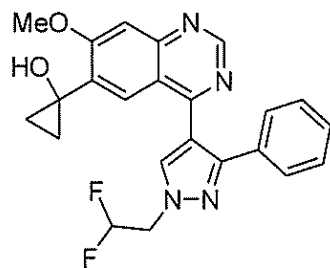
40

【0 6 4 7】

実施例 1 2 6 : 1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパン-1-オール

50

【化 3 8 4】



10

4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 6 - (1 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロプロピル) キナゾリン (調製物 183、2.4 g、4.50 mmol) を含む THF / H₂O (20 mL / 20 mL) に NaBO₃ (2.07 g、13.5 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を DCM (200 mL) で希釈し、ブライン (200 mL x 2) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 7 分で 21% B から 54% B) により精製して、標題化合物 689、1 mg を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 423 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm δ = 9.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.56 (tt, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.99 (s, 3H), 0.87 - 0.75 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H)。

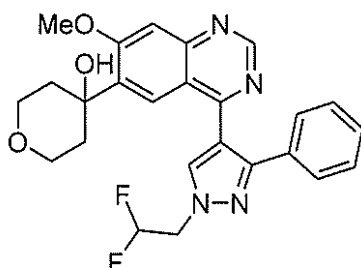
20

【0648】

実施例 127: 4 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール

30

【化 3 8 5】



40

N₂ 下にて -78 °C で 6 - ブロモ - 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン (調製物 157、44.5 mg、0.1 mmol) 及び テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (40 mg、0.4 mmol) を含む THF (10 mL) に、n - ブチルリチウム (0.1 mL、2.5 M、0.25 mmol) を滴下して加え、反応物を室温にゆっくりと温め、出発物質が消費されるまで攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC (カラム: YMC - Actus Triart C18、30 * 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (1

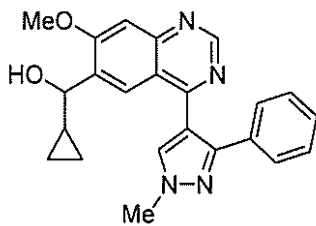
50

0 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10 分で 23% B から 43% B) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (12.2 mg、26%)。LCMS $m/z = 467$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 6.80 – 6.26 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.81 – 3.61 (m, 4H), 2.41 (dd, 2H), 1.22 (d, 2H)。

【0649】

実施例 128: シクロプロピル (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) メタノール

【化 386】



n-ブチルリチウム (2.5 M、111 μL 、0.278 mmol) を、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (調製物 91、100 mg、0.253 mmol) の DCM 溶液 (3 mL) に滴下して加え、溶液を 20 分間攪拌した。シクロプロパンカルボキサルデヒド (21.3 mg、0.3 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) を滴下して加え、反応物を室温に自然昇温させた。反応物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD、30 * 150 mm、5 μm ; 移動相: 60 mL/分で 0 ~ 40% (0.1% の TFA で調整した水 / MeCN) により精製して、標題化合物を得た (9.2 mg、9.41% の収率)。1H NMR (MeOH- d_4) δ : 9.12 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.23 (t, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.12 (d, 3H), 4.07 (d, 3H), 0.71 (p, 1H), 0.40 (t, 1H), 0.27 (p, 3H)。

【0650】

実施例 129 及び 130: (S)-2-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル)-4-メチルモルホリン及び (R)-2-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル)-4-メチルモルホリン

10

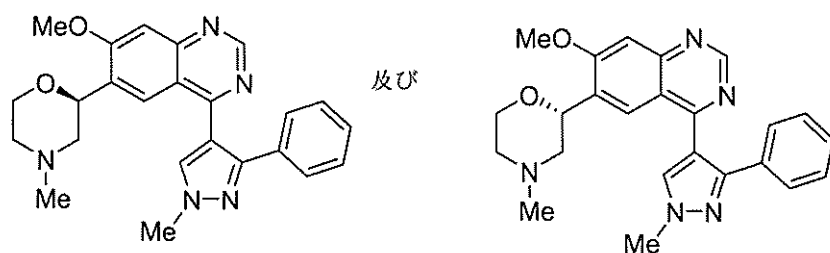
20

30

40

50

【化 3 8 7】



10

6-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン(調製物185、40mg、0.10mmol)及びビス(ホルムアルデヒド)(0.5mL)をMeOH(3mL)及びAcOH(0.3mL)に加え、溶液を室温で30分間攪拌した。NaCNBH₃(12.5mg、0.20mmol)を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(3x30mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCカラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: MeCN; 流量: 60mL/分; 勾配: 10分で11%から41%Bにより精製して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(4-メチルモルホリン-2-イル)キナゾリン(10mg、24%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 416 [M+H]⁺。この化合物(10mg、0.024mmol)を、分取キラルHPLC: CHIRALPAK IH、2*25cm、5μm; 移動相A: Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B: EtOH; 流量: 20mL/分; 勾配: 30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

20

【0651】

ピーク1、白色の固体として2.5mg、25%、実施例129、(S)-2-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4-メチルモルホリンまたは(R)-2-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4-メチルモルホリン。LCMS: m/z = 416 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (d, , 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 5H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 2.59 (t, , 2H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (dt, 1H), 0.97 (t, 1H)。

30

【0652】

さらなる溶出により、ピーク2が白色の固体(3.6mg、36%)の実施例130として得られた。LCMS: m/z = 416 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 5H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (td, 1H), 1.04 - 0.93 (m, 1H)。

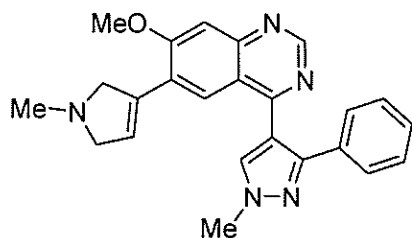
40

【0653】

実施例131: 7-メトキシ-6-(1-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール

50

－３－イル）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリン
 【化３８８】



10

パラホルムアルデヒド（０．０５３ｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）を６－（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－３－イル）－７－メトキシ－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリントリフルオロアセタート（調製物１８６、５４ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）に加え、溶液を室温で攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、プロセスを繰り返した。ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＮａ（ＯＡｃ）₃ＢＨ（０．１５０ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を残留物に加え、反応物を室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た。１

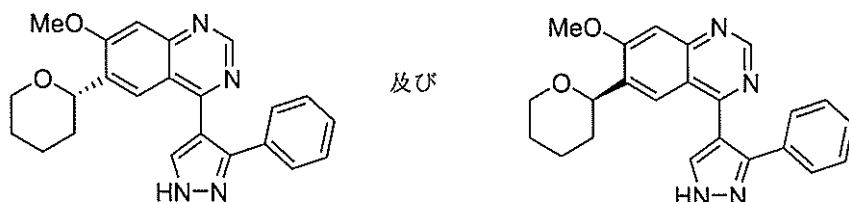
20

【０６５４】

実施例１３２及び１３３：（Ｓ）－７－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）キナゾリン及び（Ｒ）－７－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）キナゾリン

30

【化３８９】



40

６－ブromo－７－メトキシ－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）キナゾリン（調製物９１、１００ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）を－７８℃に冷却した。ｎ－ブチルリチウム（２５３μＬ、０．６３２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、溶液を３０分間攪拌した。５－クロロペンタナール（３６．６ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）の溶液を加え、反応物を室温にゆっくりと温め、２時間攪拌した。混合物を水とＤＣＭとに分配し、有機層を真空中で濃縮した。粗生成物をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、水素化ナトリウム（２５．３ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ）を加え、溶液を室温で１時間攪拌した。反応物を飽和ＮＨ₄Ｃｌでクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を減圧下で蒸発させ、残留物を、ＨＰＬＣカラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ

50

ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；６０ｍＬ／分で０～４０％（０．

1%のTFAで調整した水／MeCN)により精製して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリンを得た(27.9mg、27.5%の収率)。7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリン(19mg)を、キラルHPLCカラム：CHIRALPAK IH、2*25cm、5 μ m；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL／分；勾配：20%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

【0655】

ピーク1、実施例132、灰白色の固体として3.0mg、(S)-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリンまたは(R)-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリン。LCMS： m/z = 401 [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 5H), 4.46 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 0.60 (d, 1H)。

10

【0656】

及びピーク2、実施例133、灰白色の固体として4.6mg、(R)-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリンまたは(S)-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)キナゾリン。LCMS： m/z = 401 [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 5H), 4.46 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 1.61 (dd, 2H), 1.47 (s, 3H), 0.60 (d, 1H)。

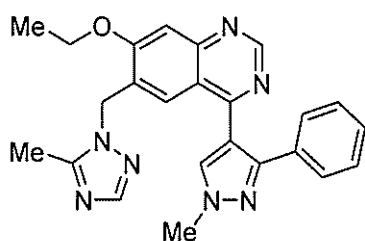
20

30

【0657】

実施例134：7-エトキシ-6-((5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化390】



40

Cs₂CO₃ (27.2mg、0.027mmol)、(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)メチルメタンサルホナート(調製物187、120mg、0.273mmol)及び5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(22.6mg、0.273mmol)のDMF混合物(10mL)を80℃で16時間攪拌した。反応物をEtOAc(3x20mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HP

50

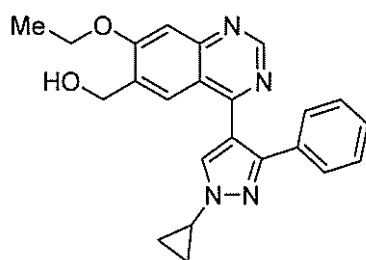
LCカラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5 μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で21%Bから41%Bにより精製し、カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、5*25cm、5 μm；移動相A：MtBE（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：20%B定組成によりさらに精製して、ピーク1、標題化合物5.5mgを白色の固体として得た。LCMS： m/z = 426 [M+H]⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 9.10（s，1H），8.12（s，1H），7.73（s，1H），7.55（s，2H），7.38-7.20（m，5H），5.26（s，2H），4.24（dd，2H），4.01（s，3H），2.34（d，3H），1.35（t，3H）。

10

【0658】

実施例135：（4-（1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-エトキシキナゾリン-6-イル）メタノール

【化391】



20

6-ブロモ-4-（1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-エトキシキナゾリン（調製物162、40mg、0.092mmol）、トリブチル（1-エトキシエテニル）スタンナン（58.7mg、0.183mmol）及びPd（PPh₃）₂Cl₂（15mg、0.021mmol）のジオキサン混合物（20mL）を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、残留物をDCM：MeOH=40：1での分取TLCで精製した。この生成物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30*150mm、5 μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で30%Bから60%B）によりさらに精製して、標題化合物（7.5mg）を白色の固体として得た。LCMS： m/z = 387 [M+H]⁺，¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄） δ 9.02（s，1H），8.18（s，1H），7.94（d，1H），7.35-7.26（m，3H），7.29-7.17（m，3H），4.63（d，2H），4.30（q，2H），3.88（m，1H），1.52（t，3H），1.30（m，2H），1.24-1.13（m，2H）。

30

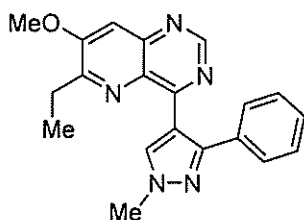
40

【0659】

実施例136：6-エチル-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン

50

【化 3 9 2】



10

6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、70mg、0.199mmol)、NMP(1.0mL)、THF(5.0mL)、アセチルアセトン酸鉄(III)(140.6mg、0.398mmol)及び臭化エチルマグネシウム(79.56mg、0.597mmol)の混合物を、圧力反応器において、N₂下で2時間にわたり0℃で撹拌した。反応物をNH₄Cl(水溶液)の添加によりクエンチし、混合物をEtOAc(3x10mL)で抽出し、合わせた有機物を真空中で濃縮した。残留物をDCM/MeOH(20/1)で溶出させるシリカゲルカラムにより精製した。この生成物を、分取HPLCカラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:MeCN;流量:60mL/分;勾配:10分で8%Bから56%Bによりさらに精製して、標題化合物(19.2mg、27.9%)を灰白色の固体として得た。LCMS m/z = 346 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.04 (td, 3H), 4.02 (td, 6H), 2.88 (s, 2H), 1.10 (s, 3H)。

20

【0660】

実施例137~147

以下に概説するライブラリプロトコールを使用して、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91)及び適切なボロン酸から標題化合物を調製した。具体的な手順(1または2)は表に記載の通り。

30

【0661】

手順1: 6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91、71.1mg、0.18mmol)及び適切なボロン酸(0.27mmol)のジオキサン溶液(3mL)に、Cs₂CO₃(2.0M水溶液、0.54mmol)及びPd-132(0.018mmol)をN₂下に加え、混合物を100℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EtOAc(3x4mL)で抽出した。合わせた有機物をspeedvacによって濃縮し、残留物を分取HPLC(カラム:Xtimate C18 150*25mm*5μm;移動相:A:NH₄OH/H₂O=0.05%v/v;B:MeCN)により精製して、標題化合物を得た。

40

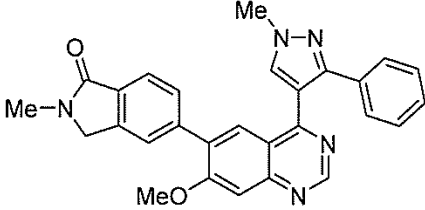
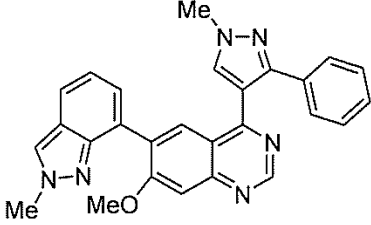
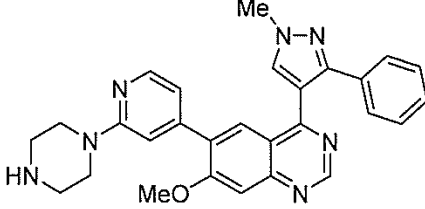
【0662】

手順2: 6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91、71.1mg、0.18mmol)及び適切なボロン酸(0.27mmol、1.5当量)のジオキサン溶液(3mL)に、K₃PO₄(2.0M水溶液、0.54mmol)及びXphos Pd G3(0.018mmol)をN₂下に加え、混合物を80℃で16時間撹拌した。反応混合物を水(5mL)で洗浄し、EtOAc(3x4mL)で抽出した。合わせた有機物をspeedvacに

50

よって濃縮し、残留物を分取HPLC（カラム：Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；移動相：A：NH₄OH／H₂O＝0.05% v／v；B：MeCN）により精製して、標題化合物を得た。

【表 13-1】

実施例番号	名称/構造/手順/ボロン酸/データ
137	5-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オン  手順 1；ボロン酸：(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)ボロン酸 LCMS: m/z = 462 [M+H]⁺
138	7-メトキシ-6-(2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 1；ボロン酸：(2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)ボロン酸 LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺
139 ^A	7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)キナゾリンホルマート  手順 1；ボロン酸：tert-ブチル 4-(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)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート LCMS: m/z = 478 [M+H]⁺

10

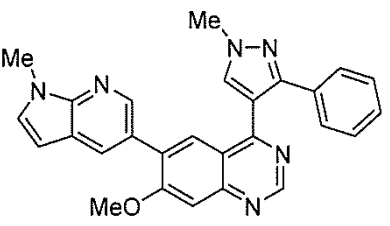
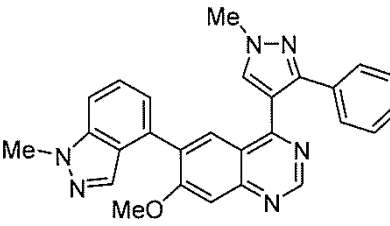
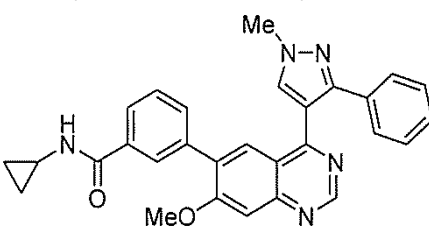
20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

140	7-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 1 ; ボロン酸 : 1-メチル-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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺
141	7-メトキシ-6-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 1 ; ボロン酸 : (1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ボロン酸 LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺
142	N-シクロプロピル-3-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド  手順 2 ; ボロン酸 : N-シクロプロピル-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)ベンズアミド LCMS: m/z = 476 [M+H]⁺

10

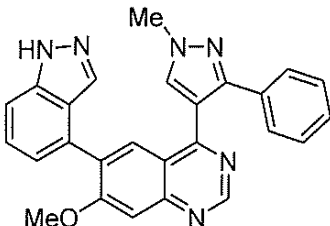
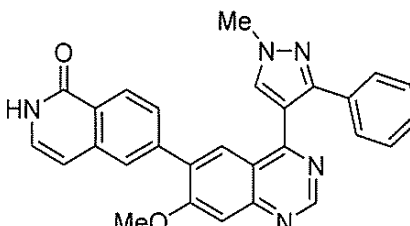
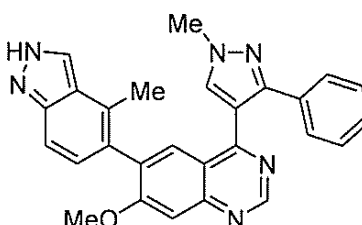
20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

143	6-(1H-インダゾール-4-イル)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 2 ; ボロン酸 : 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 LCMS: m/z = 433 [M+H]⁺
144	6-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)イソキノリン-1(2H)-オン  手順 2 ; ボロン酸 : 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)イソキノリン-1(2H)-オン LCMS: m/z = 460 [M+H]⁺
145	7-メトキシ-6-(4-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 2 ; ボロン酸 : (4-メチル-2H-インダゾール-5-イル)ボロン酸 LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺

10

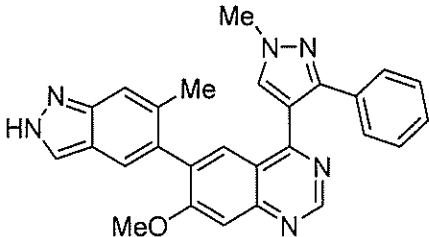
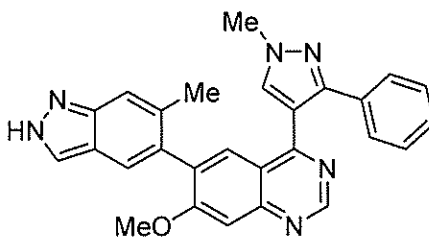
20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

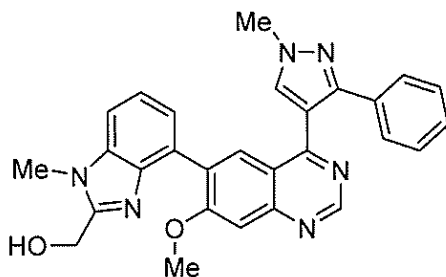
146	7-メトキシ-6-(6-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 2 ; ボロン酸 : (6-メチル-2H-インダゾール-5-イル)ボロン酸 LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺
147	7-メトキシ-6-(6-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン  手順 2 ; ボロン酸 : 7-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール LCMS: m/z = 447 [M+H]⁺

A-粗製物をカラム : X t i m a t e C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 5 μ m ; 移動相 : A : F A / H₂O = 0 . 2 2 5 % v / v ; B : M e C N により精製した

【 0 6 6 3 】

実施例 1 4 8 : (4 - (7 - メ ト キ シ - 4 - (1 - メ チ ル - 3 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラゾール - 4 - イ ル) キ ナ ゾ リ ン - 6 - イ ル) - 1 - メ チ ル - 1 H - ベ ン ゾ [d] イ ミ ダ ゾール - 2 - イ ル) メ タ ノール

【 化 3 9 3 】



ステップ 1。6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 9 1、7 1 . 1 m g、0 . 1 8 m m o l) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 2 7 m m o l) のジオキサン溶液 (3 m L) に、K O A c (0 . 5 4 m m o l) 及び P d (d p p f) C l₂ . D C M (0 . 0 1 8 m m o l) を N₂ 下に加え、混合物を 1 0 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、E t O A c (3 x 4 m L) で抽出した。合わせた有機物を s p e e d v a c によっ

て濃縮し、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-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)キナゾリンを得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0664】

ステップ2。7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-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(パート1、0.18mmol)及び(4-ブromo-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタノール(0.27mmol)のジオキサン溶液(3mL)に、Cs₂CO₃(2.0M水溶液、0.54mmol)及びPd(dppf)Cl₂·DCM(0.018mmol)をN₂下に加え、混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、EtOAc(3×4mL)で抽出した。合わせた有機物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(カラム: Xtimate C18 150×25mm×5µm; 移動相: A: FA/H₂O=0.225% v/v; B: MeCN)により精製して、標題化合物を得た。LCMS: m/z = 477 [M+H]⁺

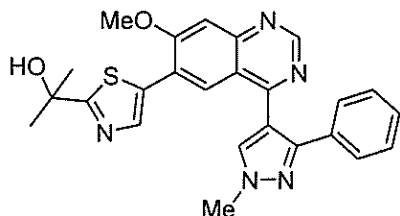
10

【0665】

実施例149: 2-(5-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)チアゾール-2-イル)プロパン-2-オール

【化394】

20



6-ブromo-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91、80mg、0.202mmol)、5-(トリブチルスタニル)チアゾール(91mg、0.243mmol)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(7.10mg、0.010mmol)のジオキサン混合物(1.5mL)をN₂でスパージし、90℃に5時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、HPLCカラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5µm; 60mL/分で0~40%(0.1%のTFAで調整した水/MeCN)により精製して、標題化合物94mgを得た。¹H NMR (MeOH-d₄) δ: 9.04 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dt, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 3H), 4.00 (d, 6H), 1.51 (s, 6H)。

30

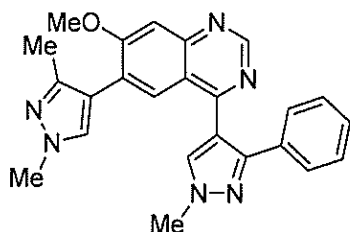
40

【0666】

実施例150: 6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

50

【化 3 9 5】



10

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(調製物116、35mg、0.075mmol)及び1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(29.3mg、0.132mmol)を含むジオキサン(0.685mL)及び水(0.069mL)の混合物に、 K_3PO_4 (32.0mg、0.151mmol)及び $PdCl_2(dppf)$:DCM(12.31mg、0.015mmol)を加え、反応物を80℃で2時間にわたり N_2 下で攪拌した。反応混合物を5%MeOH含有DCMで洗浄しながらCelite(登録商標)プラグで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ISCO)により精製して、標題化合物を褐色の固体として得た(24.8mg、80%)。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.12 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (q, 3H), 4.01 (dd, 6H), 3.77 (d, 3H), 1.95 (d, 3H)。

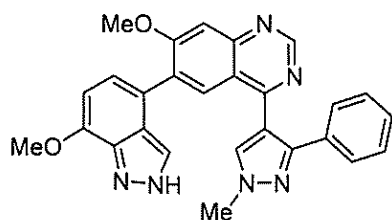
20

【0667】

実施例151: 7-メトキシ-6-(7-メトキシ-2H-インダゾール-4-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 3 9 6】

30



K_2CO_3 (67.8mg、0.492mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (26.7mg、0.033mmol)、7-メトキシ-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)-2H-インダゾール(90mg、0.328mmol)及び6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91、194mg、0.492mmol)を含む H_2O (2mL)及びジオキサン(8mL)の混合物を、80℃で2時間にわたり N_2 下で攪拌した。混合物をDCM(100mL)で希釈し、水(50mL x 2)で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM:MeOH=20:1でのシリカゲルカラムにより精製した。残留物を分取HPLC:カラム:YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5 μ m;移動相A:水(10mmol/L NH_4CO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相B:MeCN;流量:60mL/分;勾配:8分で28%Bから47%Bによりさらに精製して、標題

40

50

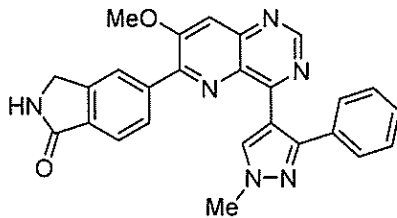
化合物 (62 mg) を灰白色の固体として得た。LCMS: $m/z = 463$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.30 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.29 (tdd, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.97 (d, 6H), 3.93 (s, 3H)。

【0668】

実施例 152: 5-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)イソインドリン-1-オン

10

【化397】



20

6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物 242, 200 mg, 0.568 mmol) をジオキサン (4.00 mL) 及び H_2O (1.0 mL) に溶かした溶液に、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)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (176 mg, 0.681 mmol) K_2CO_3 (234 mg, 1.70 mmol) 及び $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (46.3 mg, 0.057 mmol) を加え、反応物を 3 時間 80 °C で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を水 (20 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC カラム: Oxbridge Shield RP 18 OBD カラム, 30 * 150 mm, 5 μm ; 移動相 A: 水 (10 mmol/L $NH_4HCO_3 + 0.1\% NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10 分で 5% B から 42% B により精製して、標題化合物 (12.5 mg, 4.9%) を黄色の固体として得た。LCMS: $m/z = 449.2$ $[M+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.40 (d, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

30

40

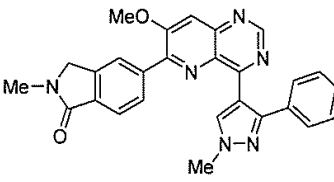
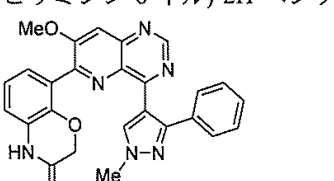
【0669】

実施例 153 ~ 156

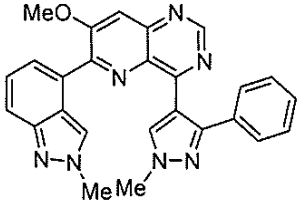
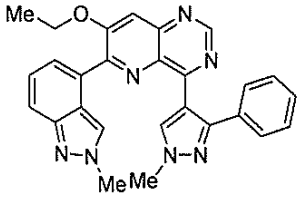
下表の化合物は、実施例 152 で記載したものと同様の手順に従って、適切なピリド[3, 2-d]ピリミジン及びボロン酸エステルから調製した。

50

【表 1 4 - 1】

実施例番号	名称、構造、出発物質(SM)、データ
153	5-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルイソインドリン-1-オン  SM : 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 242)及び 2-メチル-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)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン カラム : X Bridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 10 分で 10%B から 59%B 灰白色の固体として 77.1mg、74.1%。LCMS: m/z =463 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.02 (d, 6H), 3.13 (s, 3H)
154 ^A	8-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン  SM : 8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(調製物 52)及び 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 242) カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 5%B から 52%B ; 白色の固体として 59.8mg。 LCMS: m/z = 465 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.45 (dd, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)。

【表 1 4 - 2】

155 ^A	7-メトキシ-6-(2-メチル-2H-インダゾール-4-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン  SM : 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 242)及び 2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾール カラム : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 8 分で 30%B から 52%B 灰白色の固体として 73.7mg、65%。 LCMS: m/z = 448 [M+H]⁺, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。
156	7-エトキシ-6-(2-メチル-2H-インダゾール-4-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン  SM : 6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 231)及び 2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾール カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 10 分で 1%B から 59%B 灰白色の固体として 71.6mg、81.2%。 LCMS: m/z = 462 [M+H]⁺, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)。

A - C s₂ C O₃をK₂ C O₃の代わりに使用した

【 0 6 7 0 】

実施例 1 5 7 : メチル (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キナゾリン - 6 - イル) カルバマート

10

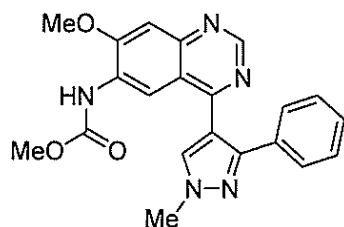
20

30

40

50

【化 3 9 8】

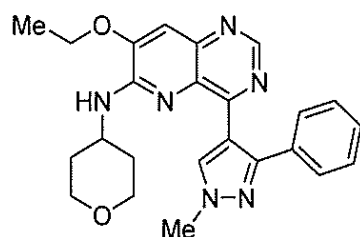


0℃で7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-アミン（調製物190、80mg、0.241mmol）及びTEA（48.6mg、0.481mmol）を含むDCM（3mL）にメチルカルボノクロリダート（25mg、0.264mmol）を滴下して加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、粗生成物を、分取HPLC：カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で26%Bから41%Bにより精製して、標題化合物20.5mgを灰白色の固体として得た。LCMS：m/z = 390 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）：ppm δ 9.03（s，1H），8.88（s，1H），8.35（s，1H），8.17（s，1H），7.41（s，1H），7.33 - 7.23（m，2H），7.20（dp，3H），4.02（d，6H），3.65（s，3H）。

【0671】

実施例158：7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-アミン

【化 3 9 9】



テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（27.6mg、0.273mmol）、Ruphos Pd（5.70mg、0.007mmol）及び6-クロロ-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン（調製物231、25mg、0.068mmol）を含むジオキサン（4mL）にCs₂CO₃（44.3mg、0.136mmol）を加え、反応混合物を100℃で3時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、ブライン（50mL×2）で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=15：1での分取TLCにより精製した。この生成物を、分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で32%Bから42%B）によりさらに精製して、標題化合物13.1mgを灰白色の固体として得た。LCMS：m/z = 431 [M+H]⁺ ¹H NMR（300 MHz，D

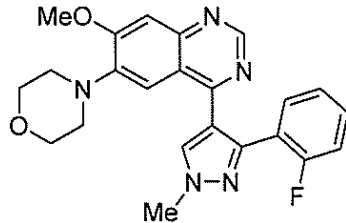
MSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 1H), 1.72 (d, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.44 (t, 3H)。

【0672】

実施例159：4-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)モルホリン

【化400】

10



4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(調製物118、240mg、0.5mmol)のジオキサン溶液(10mL)に、モルホリン(108mg、1.24mmol)、Cs₂CO₃(645mg、1.98mmol)及びBINAP Pd G3(46.2mg、0.05mmol)をN₂下に加え、反応物を100℃で3時間攪拌した。冷却した反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2x20mL)で抽出し、有機層を合わせた。有機溶液をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCカラム：YMC-Altus Traits C18、30*150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で19%Bから49%Bにより精製して、標題化合物(42.1mg、20.2%)を灰白色の固体として得た。LCMS：m/z = 420, 421 [M+H]⁺ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.08 - 6.82 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 2.71 (t, 4H)。

20

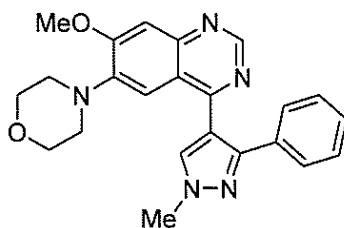
30

【0673】

実施例160：4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)モルホリン

【化401】

40



7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナ

50

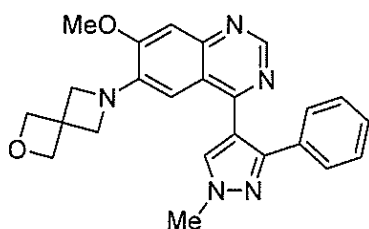
ゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート（調製物116、50mg、0.108mmol）、Cs₂CO₃（70.2mg、0.215mmol）及びXantphos Pd G3（10.21mg、0.011mmol）のジオキサン混合物（1.08mL）をN₂でパージし、100℃で一晩攪拌した。冷却した反応混合物をDCM：MeOH（95：5）で溶出させてシリカゲルで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をISCO Combiflashにより精製して、標題化合物をベージュ色の固体として得た（23mg、53%の収率）。LCMS m/z = 402 [M+H]⁺
¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 9.12 – 8.97（m, 1H）, 8.28（t, 1H）, 7.39 – 7.17（m, 6H）, 6.90（t, 1H）, 4.05（t, 3H）, 3.99（t, 3H）, 3.70 – 3.59（m, 4H）, 2.64（d, 4H）。

10

【0674】

実施例161：6-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化402】



20

7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート（調製物116、40mg、0.086mmol）、Cs₂CO₃（56.1mg、0.172mmol）及びXantphos Pd G3（8.17mg、0.0086mmol）のジオキサン混合物（0.86mL）をN₂でパージし、100℃で攪拌した。冷却した反応物を5%MeOH含有DCMで溶出させてシリカゲルで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を5～70%のMeCNと0.1%TFAを含むH₂Oで溶出させる逆相ISCOにより精製して、生成物含有画分を飽和Na₂CO₃で中和し、DCM（5%MeOH含有）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を黄色の固体として得た（19.3mg、54%）。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 8.93（s, 1H）, 8.22（s, 1H）, 7.25（dd, 6H）, 6.29（d, J = 3.2 Hz, 1H）, 4.64（s, 4H）, 4.04（s, 3H）, 3.95（s, 3H）, 3.81（s, 4H）。

30

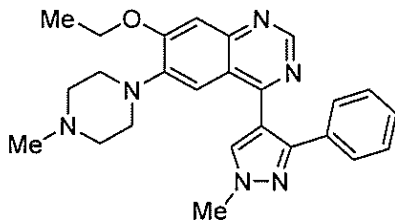
【0675】

40

実施例162：7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）キナゾリン

50

【化 4 0 3】



10

6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90、50mg、0.122mmol)及び1-メチルピペラジン(10.6mg、0.122mmol)のジオキサン混合物(3mL)に、Ruphos Pd(10.2mg、0.012mmol)及びCs₂CO₃(79.5mg、0.244mmol)を加え、反応混合物を100℃で4時間にわたりN₂下で撹拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2x20mL)で抽出し、有機層を合わせた。溶液をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をDCM:MeOH(10:1)で溶出させるTLCにより精製した。この生成物を、分取HPLCカラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5um;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:MeCN;流量:60mL/分;勾配:8分で28%Bから45%Bによりさらに精製して、標題化合物を得た(15.5mg、30.6%)。LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (d, 4H), 2.64 (d, 4H), 1.41 (t, 3H)。(d, 4H), 1.41 (t, 3H)。

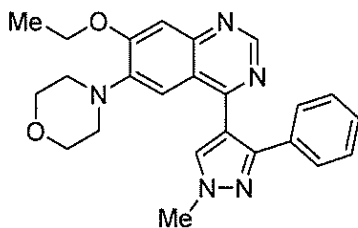
20

【0676】

実施例163: 4-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)モルホリン

30

【化 4 0 4】



40

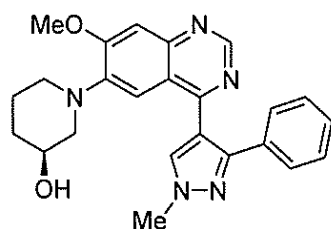
実施例162で記載した手順に従って、6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90)及びモルホリンから標題化合物を得た(15.5mg、30.6%の収率)。LCMS m/z = 416 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.61 (d, 4H), 2.64 (d, 4H), 1.41 (t, 3H)。

【0677】

実施例164: (S)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H

50

ーピラゾールー４－イル) キナゾリンー６－イル) ピペリジンー３－オール
【化４０５】



10

6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (調製物 91、100 mg、0.253 mmol) のジオキサン溶液 (8 mL) に、(3S)-ピペリジン-3-オール (76.6 mg、0.758 mmol)、Cs₂CO₃ (492 mg、1.51 mmol) 及び PEPSSI Pd-Ipen-t-O-ピコリン (21.2 mg、25.2 μmol) を加え、反応物を 16 時間 120 °C で撹拌した。冷却した混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: MeCN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 12% B から 46% B) により精製して、標題化合物 (19.3 mg、18.5%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z = 416 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.33 – 7.12 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (dq, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.11 (dd, 1H), 1.98 (t, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.61 (d, 1H), 1.41 (q, 1H), 1.19 – 1.05 (m, 1H)

20

30

【0678】

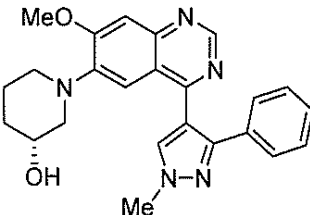
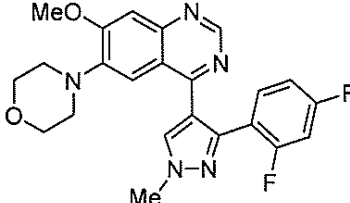
実施例 165 ~ 170

下表の化合物は、実施例 164 で記載したものと同様の手順に従って、適切なブロモキナゾリン及びアミンから調製した。

40

50

【表 15 - 1】

実施例番号	名称/構造/出発物質/データ
165	(R)-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピペリジン-3-オール  SM : 6-ブromo-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 91)及び(3R)-ピペリジン-3-オール 黄色の固体、16.9mg、16%の収率 分取 HPLC(カラム : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 7分で 23%B から 53%B。LCMS m/z = 416 [M+H]⁺ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 3.87 (d, 6H), 3.37 (dq, 1H), 3.05 (d, 1H), 2.61 (d, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.71 (d, 1H), 1.49 (d, 1H), 1.28 (d, 1H), 1.10 - 0.88 (m, 1H)。
166 ^A	4-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)モルホリン  SM : モルホリン及び 6-ブromo-4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 96) 薄黄色の固体として 33.8mg 分取 HPLC カラム : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 7分で 25%B から 55%B、LCMS m/z = 438 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (td, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (t, 4H), 2.77 (t, 4H)。

10

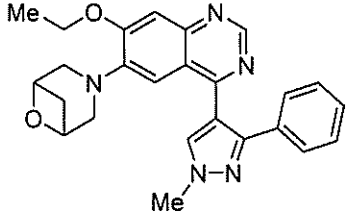
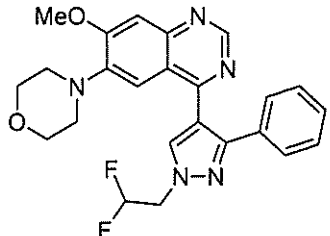
20

30

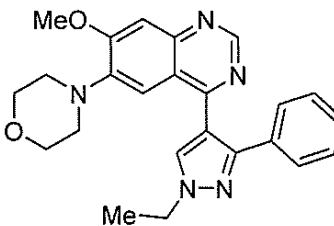
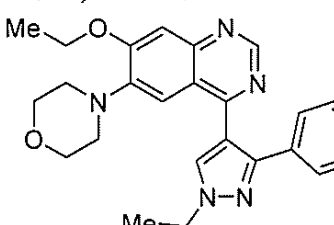
40

50

【表 15 - 2】

167 ^A	3-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン  SM : 6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 90)及び 6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン 黄色の固体、26.2mg、31%の収率 カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 8 分で 32%B から 42%B。LCMS: m/z = 428 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (dt, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.13 (d, 2H), 2.99 (q, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.42 (t, 3H)。
168 ^{A,B}	4-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)モルホリン  SM : 6-ブロモ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 157)及びモルホリン 灰白色の固体、78.5mg、55%、分取 HPLC : カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 7 分で 23%B から 56%B ; LCMS m/z = 452 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (tt, 1H), 4.84 (dt, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 2.74 (m, 4H)。

【表 15 - 3】

169	4-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)モルホリン  SM : 6-ブromo-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物 94)及びモルホリン 分取 HPLC(カラム : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150mm、5μm ; 移動相 A : 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 60mL/分 ; 勾配 : 10 分で 6%B から 57%B 黄色の固体(20.2mg、10%)。LCMS m/z = 416 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (d, 4H), 2.61 (t, 4H), 1.52 (t, 3H)
170	4-(7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)モルホリン  SM : 6-ブromo-7-エトキシ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 93)及びモルホリン 分取 HPLC(カラム : Xselect CSH C18 OBD カラム 30*150mm 5μm、n ; 移動相 A : 水(0.1%FA)、移動相 B : MeCN ; 流量 : 6.22mL/分 ; 勾配 : 8 分で 35%B から 50%B、50%B ; 灰白色の固体として(14.1mg、7%)。LCMS m/z = 430 [M+H]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 7H), 6.86 (s, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.61 (t, 4H), 2.63 (t, 4H), 1.52 (t, 3H), 1.40 (t, 3H)。

A - MeCNをジオキサンの代わりに使用した

B - K₂CO₃をCs₂CO₃の代わりに使用した

【0679】

実施例 171 : 4 - (4 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル) モルホリン

10

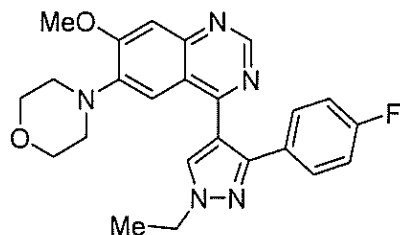
20

30

40

50

【化 4 0 6】

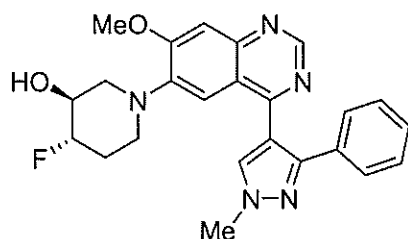


6-ブロモ-4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物158、50.0mg、0.117mmol)、Cs₂CO₃(76.7mg、0.234mmol)、Brettphos Pd G3(10.6mg、0.012mmol)、モルホリン(10.1mg、0.117mmol)及びジオキサン(5mL)の混合物を、80℃で1時間にわたりN₂下で撹拌した。次いで、冷却した反応物をH₂Oの添加によりクエンチし、溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLCカラム:YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5µm;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:MeCN;流量:60mL/分;勾配:8分で31%Bから51%Bにより精製して、標題化合物(20.7mg、41.5%)を薄黄色の固体として得た。LCMS m/z = 434 [M+H]⁺ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.31 (dt, 3H), 7.13 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.51 (t, 2H)。

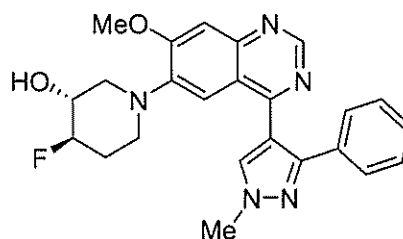
【0680】

実施例172及び173:(3S, 4S)-4-フルオロ-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピペリジン-3-オール及び(3R, 4R)-4-フルオロ-1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピペリジン-3-オール

【化 4 0 7】



及び



トランス-rac-4-フルオロピペリジン-3-オール(60mg、0.5mmol)、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91、200mg、0.5mmol)、BrettPhos Pd G3(39.3mg、0.05mmol)及びCs₂CO₃(329mg、1mmol)のジオキサン混合物(5mL)を、100℃にてN₂下で10時間撹拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Xselect CSH C18 OBDカラム30×150mm 5µm、n;移動相A:水(0.1%FA)、移動相B:MeCN;流量:60mL

／分；勾配：8分で22% Bから32% B）により精製して、トランス-*rac*-4-フルオロ-1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）ピペリジン-3-オール（30mg）を黄色の固体として得た。LCMS： $m/z = 434$ $[M+H]^+$ 。この化合物30mgを、キラル分取HPLC（カラム：カラム：Lux 5um Amylose-1、5*25cm、10μm；移動相A：Hex（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：IPA；流量：20mL／分；勾配：40%定組成）によりさらに精製して、以下を得た。

【0681】

ピーク1、実施例172、（3*S*，4*S*）-4-フルオロ-1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）ピペリジン-3-オールまたは（3*R*，4*R*）-4-フルオロ-1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）ピペリジン-3-オール、白色の固体（2.1mg）。LCMS： $m/z = 434$ $[M+H]^+$ 1*H* NMR（300 MHz，DMSO-*d*₆） δ 9.03（s，1*H*），8.25（s，1*H*），7.29-7.22（m，6*H*），6.89（s，1*H*），5.31（d，1*H*），4.33-4.17（m，1*H*），4.00（m，6*H*），3.56（s，1*H*），3.19（m，1*H*），2.79（d，1*H*），2.32（t，1*H*），2.12（t，1*H*），1.99（s，1*H*），1.64-1.51（m，1*H*）

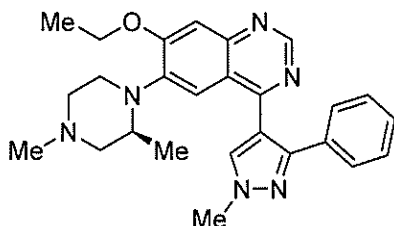
【0682】

さらなる溶出により、ピーク2（4.8mg）が、白色の固体の実施例173、（3*R*，4*R*）-4-フルオロ-1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）ピペリジン-3-オールまたは（3*S*，4*S*）-4-フルオロ-1-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）ピペリジン-3-オールとして得られた。LCMS： $m/z = 434$ $[M+H]^+$ 1*H* NMR（300 MHz，DMSO-*d*₆） δ 9.03（s，1*H*），8.25（s，1*H*），7.29-7.19（m，6*H*），6.88（s，1*H*），5.31（d，1*H*），4.20-4.40（m，1*H*）4.00（m，6*H*），3.52（s，1*H*），3.22（s，1*H*），2.78（s，1*H*），2.33（m，1*H*），2.12（m，1*H*），1.99（s，1*H*），1.58（s，1*H*）。

【0683】

実施例174：（*S*）-6-（2，4-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

【化408】



パート1：室温でtert-ブチル（*S*）-4-（7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（調製物188、60mg、0.113mmol）を含むDCM（6mL）にTFA（2mL）を加え、反応物を2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物を、次の条件での分取HPLC：カラム：XBridge Shield

d RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で20%Bから40%Bにより精製して、（S）-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（2-メチルピペラジン-1-イル）キナゾリンを黄色の固体として得た（8mg、16.5%）。

【0684】

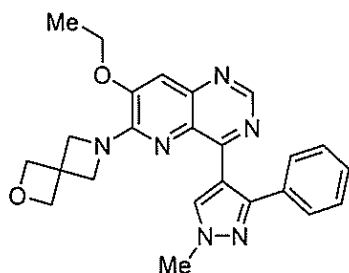
パート2：0℃で（S）-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（2-メチルピペラジン-1-イル）キナゾリン（180mg、0.420mmol）及びHCHO（94.0mg、2.09mmol）を含むDCM（10mL）にNaBH（OAc）₃（178mg、0.840mmol）を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を、分取HPLCカラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で30%Bから44%Bにより精製して、標題化合物62.5mgを黄色の固体として得た。LCMS m/z = 443

[M+H]⁺ ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.03（s, 1H），8.20（s, 1H），7.29 – 7.22（m, 3H），7.22 – 7.16（m, 3H），6.82（s, 1H），4.30 – 4.11（m, 2H），4.03（s, 3H），3.77（s, 1H），2.84（t, 1H），2.51（s, 1H），2.36（s, 1H），2.24（d, 1H），2.13 – 2.09（m, 4H），1.99（d, 1H），1.40（t, 3H），0.63（d, 3H）。

【0685】

実施例175：6-（7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

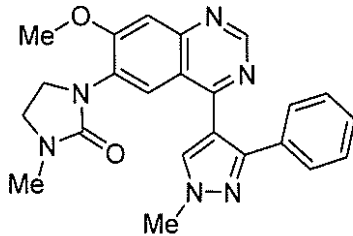
【化409】



PEPPSI Pd-Ipent-O-ピコリン（18.3mg、0.218mmol）及びCs₂CO₃（106mg、0.327mmol）を、6-クロロ-7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン（調製物231、80mg、0.218mmol）及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン（25.8mg、0.261mmol）を含むジオキサン（5mL）に室温に加えた。反応混合物を16時間にわたりN₂下で100℃に加熱し、次いでEtOAc（100mL）で希釈し、水（3x100mL）及びブライン（100mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を分取TLC（20：1 DCM/MeOH）とそれに続く分取HPLC YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で14%Bから44%Bにより精製して、標題化合物を白色の固体として得た（12.6mg、13%）。LCMS m/z = 429 [M

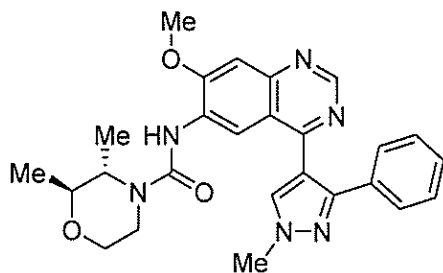
$+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 4H), 4.70 (s, 4H), 4.34 – 4.12 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 1.43 (t, 3H).
【0686】

実施例176：1-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン
【化410】



7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート (調製物116、50mg、0.108mmol)、 Cs_2CO_3 (70.2mg、0.215mmol)、1-メチルイミダゾリジン-2-オン (21.56mg、0.215mmol) 及び XantPhos Pd G3 (10.2mg、0.0108mmol) のジオキサン混合物 (1.1mL) を、 N_2 下で一晩、100℃で撹拌した。混合物を冷却し、シリカゲルプラグ (5% DCM / MeOH) で濾過し、Combiflash Iscoにより精製して、標題化合物をベージュ色の固体として得た (4.9mg、11%)。LCMS m/z = 415
[M+H] $^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.74 (d, 3H).
【0687】

実施例177：(2S, 3S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,3-ジメチルモルホリン-4-カルボキサミド
【化411】



7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物190、50.0mg、0.151mmol) 及びピリジン (23.9mg、0.302mmol) のDCM溶液 (1mL) に、クロロギ酸4-ニトロフェニル (45.6mg、0.226mmol) を加えた。反応混合物を25℃で1時

間攪拌してから、(2S, 3S) - 2, 3-ジメチルモルホリンのHCl塩 (91.5 mg、0.604 mmol) 及びTEA (30.5 mg、0.302 mmol) を含むDCM (1 mL) に加えた。反応混合物を45℃で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLCカラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 µm; 移動相: [水 (0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - MeCN]; B%: 15%~45% (8分) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (15.0 mg、19%)。LCMS m/z = 473 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.64 (d, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.19 (dt, 1H), 1.23 (t, 6H)。

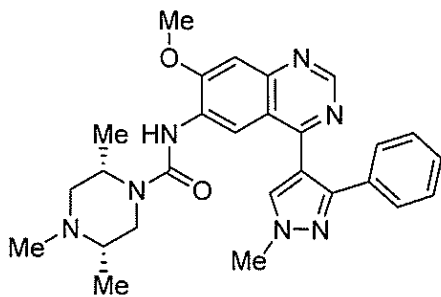
10

【0688】

実施例178: (2S, 5S) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化412】

20



(2S, 5S) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (調製物195、30.0 mg、0.064 mmol) のMeOH溶液 (2 mL) にHCHO (5.16 mg、0.064 mmol) を加え、溶液を25℃で1時間攪拌した。NaBH₃CN (6.00 mg、0.095 mmol) を加え、混合物を25℃で1時間攪拌してから、アセトン (1 mL) でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 µm; 移動相: [水 (0.2% FA) - MeCN]; B%: 18%~50%、8分) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (3.90 mg、11%)。LCMS m/z = 486 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 3H), 4.24 (d, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.52 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.26 (d, 3H)。

30

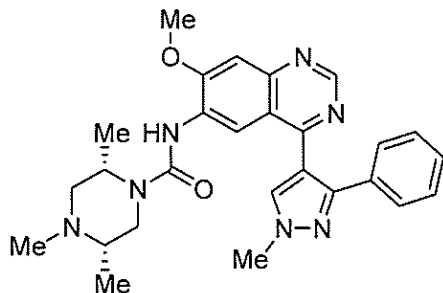
40

【0689】

実施例179: (2R, 3S) - 4 - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 3-ジメチルモルホリン

50

【化 4 1 3】



10

実施例 177 で記載したものと同様の手順に従って、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物 190)、クロロギ酸 4-ニトロフェニル及び(2R, 3S)-2,3-ジメチルモルホリン(市販)から、標題化合物を黄色の固体として得た(27.3mg、57%の収率)。LCMS $m/z = 473$ $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.65 (qd, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 1.12 (dd, 6H)。

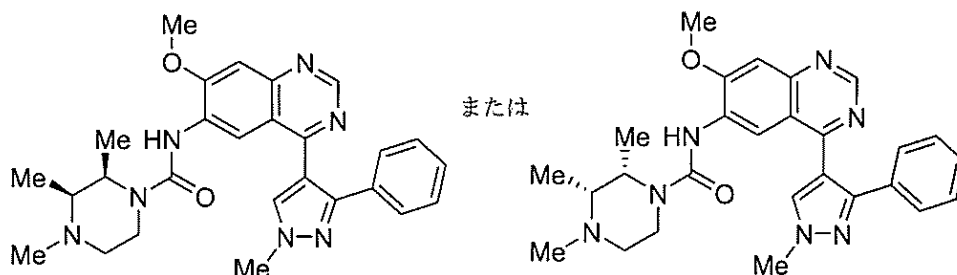
20

【0690】

実施例 180: (2R, 3S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,3,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキサミドまたは(2S, 3R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,3,4-トリメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化 4 1 4】

30



40

実施例 178 で記載したものと同様の手順に従って、(2R, 3S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドまたは(2S, 3R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,3-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(調製物 196)から、標題化合物を白色の固体として得た(7.1mg、35%の収率)。LCMS $m/z = 486$ $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 3H), 4.00 (d,

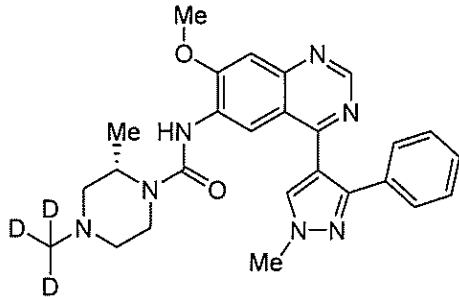
50

6 H), 3.71–3.61 (m, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 2.83 (s, 1 H), 2.33–2.16 (m, 6 H), 1.18 (d, 3 H), 1.07 (d, 3 H)。

【0691】

実施例181：(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチル-4-(メチル-d3)ピペラジン-1-カルボキサミド

【化415】



10

(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキサミドトリフルオロアセタート(調製物197、40mg、0.070mmol)及びK₂CO₃(9.67mg、0.070mmol)のDMF溶液(1mL)に、トリジュウテリオ(ヨード)メタン(20.3mg、0.140mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌してから、飽和NH₃水溶液(2mL、25%)の添加によりクエンチし、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; 移動相: [水(0.2%FA)-MeCN]; B%: 1%~30%、8分)により精製して、黄色の固体としての標題化合物(24.7mg、63%の収率、93%の純度)を黄色の固体として得た。LCMS m/z = 476 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (dd, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.11 (d, 6H), 3.82 (d, 1H), 3.36–3.29 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.25 (dd, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.39 (d, 3H)。

20

30

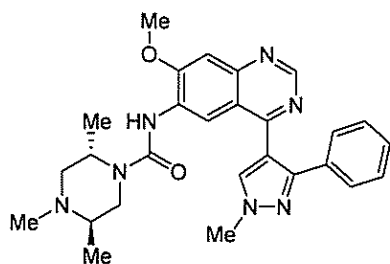
【0692】

実施例182：(2S,5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-カルボキサミド

40

50

【化 4 1 6】



10

実施例 178 で記載したものと同様の手順に従って、(2S, 5R) - N - (7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド (調製物 198) から、標題化合物を淡黄色の固体として得た (11.9 mg、9%の収率、92%の純度)。LCMS $m/z = 486$ $[M+H]^+$ 。H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.11 (d, 6H), 3.64 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.38-2.35 (m, 4H), 1.38 (d, 3H), 1.05 (d, 3H)。

20

【0693】

実施例 183 ~ 186

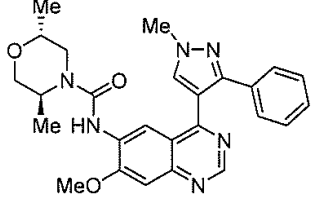
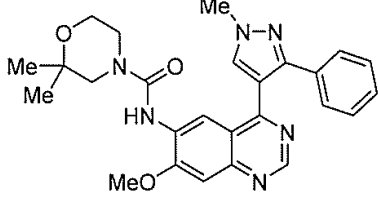
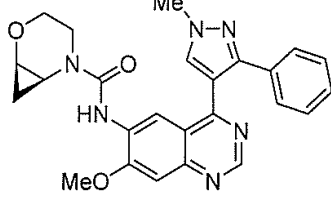
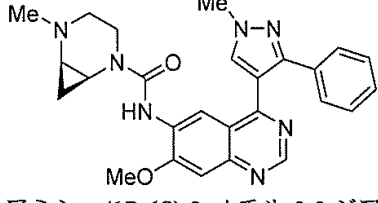
以下に概説するライブラリプロトコールを使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190) 及び適切なアミン (RNH₂) から標題化合物を調製した。7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、69.5 mg、0.21 mmol) 及び CDI (178 mg、0.42 mmol) の DCM 混合物 (4 mL) に、TEA (0.183 mL、1.26 mmol) をドライアイス下に加え、混合物を 1 時間振盪し、次いで 60 °C で 16 時間振盪した。これに、適切なアミン (0.32 mmol) をドライアイス下に加え、振盪を 1 時間続け、その後 30 °C で 16 時間続けた。反応混合物を濾過し、Speed vac により蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μ m; 移動相: A: NH₄OH / H₂O = 0.05 % v / v; B: MeCN) により精製して、標題化合物を得た。

30

40

50

【表 16】

実施例番号	名称/構造/アミン/データ
183	(2R,5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキサミド  アミン：(2R,5S)-2,5-ジメチルモルホリン LCMS: m/z = 473 [M+H]⁺
184	N-[7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]-2,2-ジメチルモルホリン-4-カルボキサミド  アミン：2,2-ジメチルモルホリン LCMS: m/z = 473 [M+H]⁺
185	N-[7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-カルボキサミド  アミン：(1R,6S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン LCMS: m/z = 457 [M+H]⁺
186	N-[7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボキサミド  アミン：(1R,6S)-2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン LCMS: m/z = 470 [M+H]⁺

【0694】

実施例 187：N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

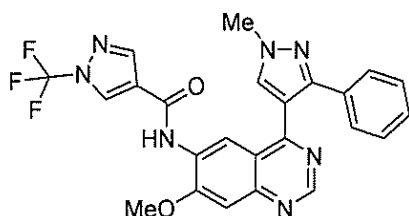
20

30

40

50

【化 4 1 7】



10

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、200mg、0.604mmol)、1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(108mg、603μmol)、T3P(登録商標)(1.53g、2.41mmol)及びピリジン(0.5mL)のTHF混合物を50℃で2時間攪拌した。反応物をEtOAc(3x60mL)で抽出し、水で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(XBridge Prep OBD C18カラム、30x150mm、5μm; 32~53% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(138mg、46%)。LCMS: m/z = 494 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.67 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.18 (ddt, 3H), 4.03 (d, 6H)。

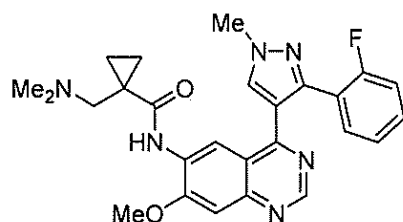
20

【0695】

実施例188: 1-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化 4 1 8】

30



分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm; 26~65% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により化合物を精製したことを除いては、実施例187について記載したものと類似の方法を使用して、4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン(調製物253)及び1-((ジメチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸から、標題化合物を白色の固体として調製した(28.5mg、21%)。LCMS: m/z = 380 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (td, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (tdd, 1H), 7.18 (td, 1H), 6.95 (dddd, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.36 (s, 6

40

50

H), 1.15 (q, 2H), 0.66 (q, 2H)。

【0696】

実施例189～213

実施例187について記載したものと類似の方法を使用して、適切なアミン及び適切なカルボン酸(RCO₂H)から標題化合物を調製した。

アミン-1: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)、アミン-2: 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン(調製物254)、アミン-3: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン(調製物251)

10

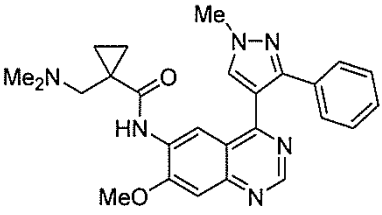
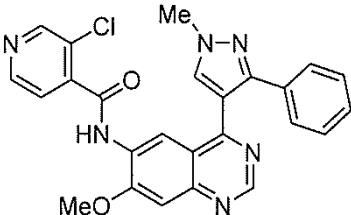
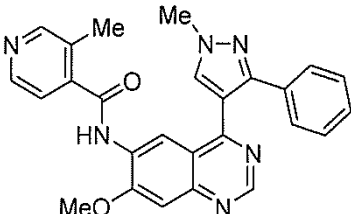
20

30

40

50

【表 17-1】

実施例 番号	名称/構造/RCO ₂ H/データ
189	1-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  アミン-1 ; RCO₂H : 1-((ジメチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 HPLC : XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm ; 39~59% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O) 白色の固体(14.6mg、11%)。LCMS: m/z = 457 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.63 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.11 (q, 2H), 0.63 (q, 2H)。
190	3-クロロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)イソニコチンアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 3-クロロイソニコチン酸 HPLC : XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm ; 19~49% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+ 0.1%NH₄OH) 白色の固体(38.5mg、27%)。LCMS: m/z = 471 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 5H), 4.04 (d, 6H)。
191	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチルイソニコチンアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 3-メチルピリジン-4-カルボン酸 HPLC : XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm ; 31~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+ 0.1%NH₄OH)

10

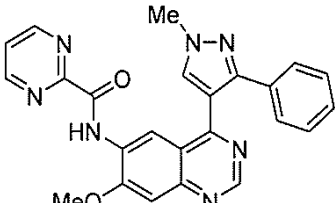
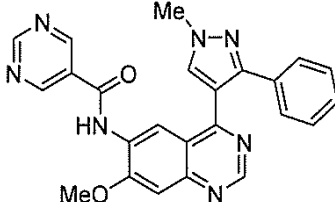
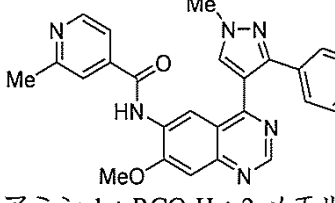
20

30

40

50

【表 17-2】

	白色の固体(57.6mg、60%)。LCMS: $m/z = 451$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55-8.41 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 4.01 (d, 6H), 2.28 (s, 3H)。
192	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド  アミン-1; RCO_2H: ピリミジン-2-カルボン酸 HPLC: XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm; 17~47% MeCN/H_2O (10mM NH_4HCO_3+ 0.1%NH_4OH) 白色の固体(8.1mg、12%)。LCMS: $m/z = 438$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.63 (s, 1H), 9.09-9.01 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.04 (s, 3H)。
193	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド  アミン-1; RCO_2H: ピリミジン-5-カルボン酸 HPLC: XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm; 29~54% MeCN/H_2O (10mM NH_4HCO_3+ 0.1%NH_4OH) 白色の固体(28.1mg、27%)。LCMS: $m/z = 438$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.22 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 3H)。
194	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルイソニコチンアミド  アミン-1; RCO_2H: 2-メチルピリジン-4-カルボン酸 HPLC: XBridge Prep OBD、30x150mm、5μm; 28~38% MeCN/H_2O (10mM NH_4HCO_3+ 0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)

10

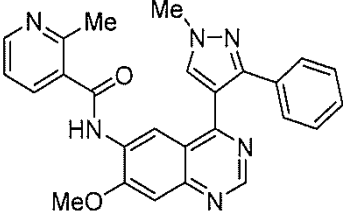
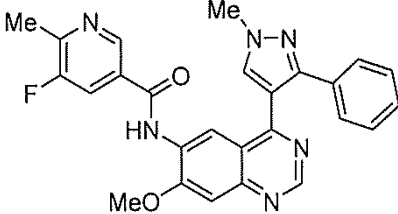
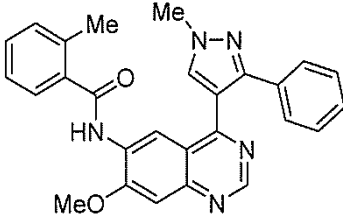
20

30

40

50

【表 17-3】

	白色の固体(50.1mg、46%)。LCMS: $m/z = 451$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.94 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (ddt, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。
195	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルニコチンアミド  アミン-1; RCO₂H: 2-メチルニコチン酸 HPLC: YMC-Actus Triart 30x150mm、5μm; 20~50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(32mg、24%)。LCMS: $m/z = 451$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.91 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 6H), 4.03 (d, 6H), 3.2 (s, 3H)。
196	5-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-メチルニコチンアミド  アミン-1; RCO₂H: 5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-カルボン酸 HPLC: YMC-Actus Triart 30x150mm、5μm; 27~57% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(46.6mg、66%)。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (ddt, 3H), 4.08 - 4.03 (m, 6H), 2.54 (d, 3H)。
197	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルベンズアミド  アミン-1; RCO₂H: 2-メチル安息香酸

10

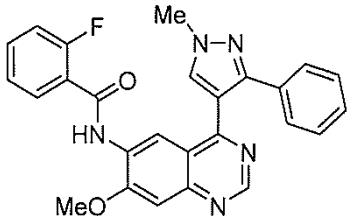
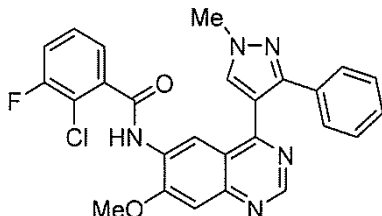
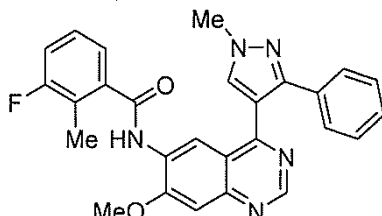
20

30

40

50

【表 17-4】

	HPLC : YMC-Actus Triart 30x150mm, 5μm ; 31~64% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(40.9mg、37%)。LCMS: m/z = 450 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.50 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.29-7.19 (m, 7H), 4.03 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.07 (s, 1H)。
198	2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 2-フルオロ安息香酸 濾過により収集した生成物。 白色の固体(20.4mg、18%)。LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.72 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.30 (dt, 2H), 7.19 (p, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H)。
199	2-クロロ-3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 2-クロロ-3-フルオロ安息香酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 35~55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(69.2mg、59%)。LCMS: m/z = 488 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.40-7.16 (m, 6H), 4.04 (d, 6H)。
200	3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルベンズアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 3-フルオロ-2-メチル安息香酸

10

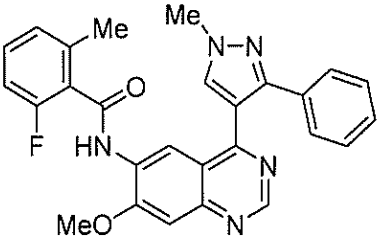
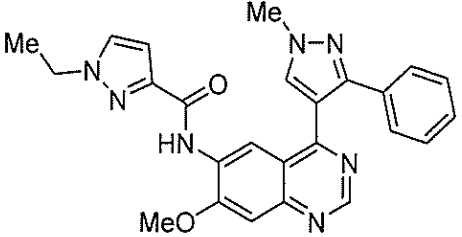
20

30

40

50

【表 17-5】

	HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 35~55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(49.4mg、44%)。LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 4.03 (d, 6H), 2.23 (d, 3H)。
201	2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-メチルベンズアミド  アミン-1 ; RCO₂H : 2-フルオロ-6-メチル安息香酸 HPLC : YMC-Actus Triart C19 ExRS、30x150mm、5μm ; 29~62% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(17.3mg、15%)。LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.06 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.28 (dtd, 2H), 7.21 (dt, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.25 (s, 3H)。
202	1-エチル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド  アミン-1 ; RCO₂H : 1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 HPLC : YMC-Actus Triart C19 ExRS、30x150mm、5μm ; 27~60% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(70.7mg、52%)。LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.48 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 6.78 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)。

10

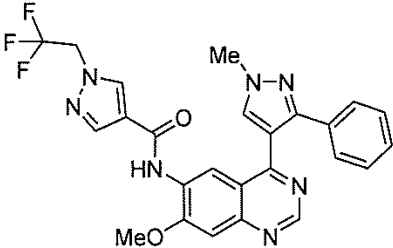
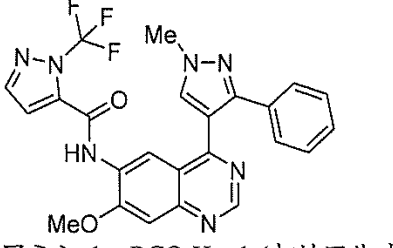
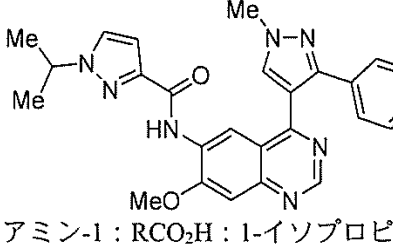
20

30

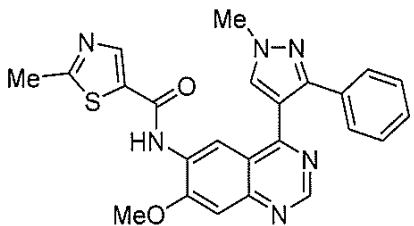
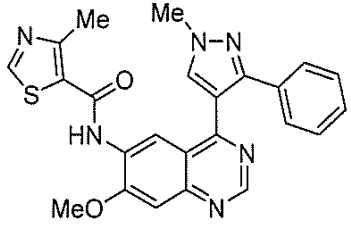
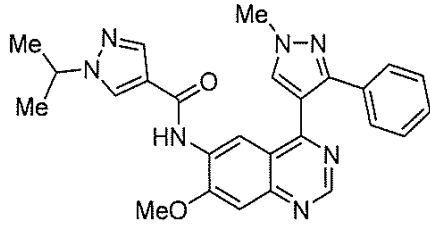
40

50

【表 17-6】

203	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  アミン-1 ; RCO₂H : 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 HPLC : XBridge Prep OBD C18、30x150mm、5μm ; 35~55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(66.1mg、86%)。LCMS: m/z = 508 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.44 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.18 (dt, 3H), 5.20 (d, 2H), 4.03 (d, 6H)。
204	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド  アミン-1 ; RCO₂H : 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(調製物 82) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 22~58% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(45.3mg、33%)。LCMS: m/z = 494 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.30 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.20 (qd, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.04 (d, 6H)
205	1-イソプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド  アミン-1 ; RCO₂H : 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 HPLC : YMC-Actus Triart C19 ExRS、30x150mm、5μm ; 40~70% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)

【表 17-7】

	白色の固体(87.5mg、62%)。LCMS: $m/z = 468$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.61 (p, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.46 (d, 6H)。
206	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  アミン-1; RCO₂H: 2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 濾過により収集した生成物。白色の固体(20.1mg、15%)。LCMS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.83 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.71 (s, 3H)。
207	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  アミン-1; RCO₂H: 4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 濾過により収集した生成物。白色の固体(72mg、52%)。LCMS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H), 2.66 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H)。
208	1-イソプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  アミン-1; RCO₂H: 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS、30x150mm、5μm; 25~55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)

10

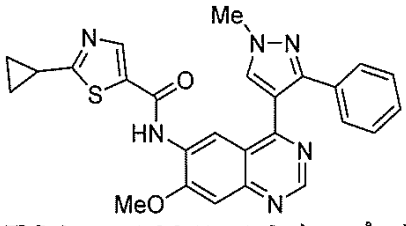
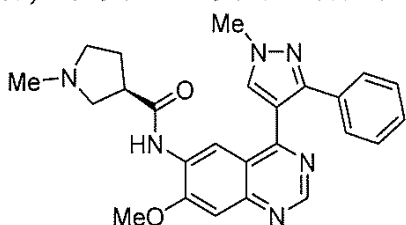
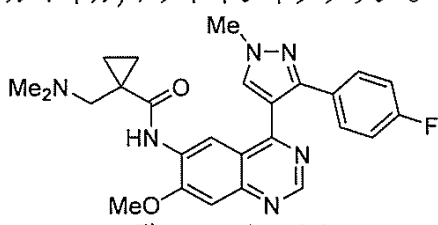
20

30

40

50

【表 17 - 8】

	白色の固体(38.3mg、27%)。LCMS: $m/z = 468 [M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.06 (d, 6H), 1.45 (d, 6H)。
209	2-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)チアゾール-5-カルボキサミド  アミン-1; RCO₂H: 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 HPLC: YMC-Actus Triart C19 ExRS、30x150mm、5μm; 31~58% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(21.1mg、14%)。LCMS: $m/z = 483 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.81 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H)。
210	(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-3-カルボキサミド  アミン-1; RCO₂H: (3R)-1-メチルピロリジン-3-カルボン酸 HPLC: XSelect CSH C18 OBD、30x150mm、5μm; 20~35% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(44.9mg、48%)。LCMS: $m/z = 443 [M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 6H), 3.08 (s, 1H), 2.61 (dt, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H)。
211	1-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  アミン-2; 酸: 1-((ジメチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸

10

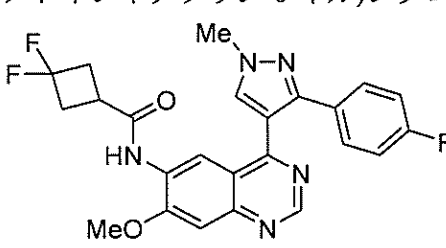
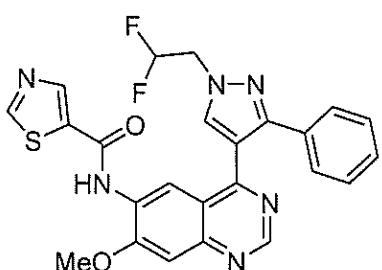
20

30

40

50

【表 17-9】

	HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30x150mm、5μm ; 30~60% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(31.1mg、23%) ; LCMS: m/z = 475 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.62 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.48 (d, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.09 (q, 2H), 0.62 (q, 2H)。
212	3,3-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノゾリン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド  アミン-2 ; 酸 : 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30x150mm、5μm ; 18~54% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(63.7mg) ; LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.65 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 4.05 (d, 6H), 3.52 (s, 1H), 2.74 (dt, 4H)。
213	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノゾリン-6-イル)チアゾール-5-カルボキサミド  アミン-3 ; 酸 : チアゾール-5-カルボン酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30x150mm、5μm ; 9~55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(76mg、39%) ; LCMS: m/z = 493 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.99 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.22 (dd, 3H), 6.88-6.26 (m, 1H), 4.83 (td, 2H), 4.08 (s, 3H)。

【0697】

実施例 214 ~ 228

以下に概説する 1 ステップライブラリプロトコールを使用して標題化合物を調製した。

10

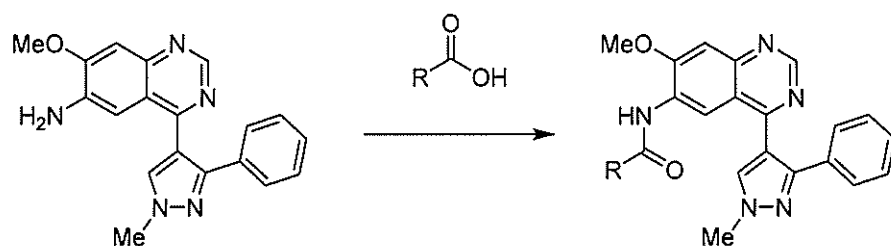
20

30

40

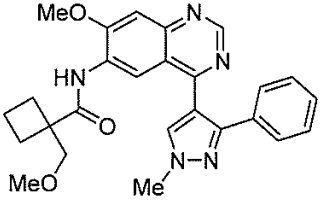
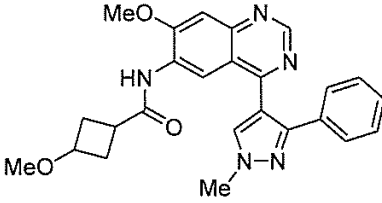
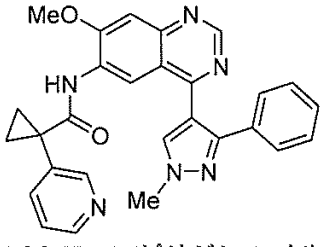
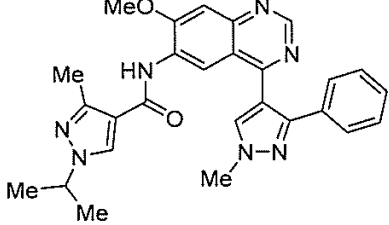
50

【化 4 1 9】



ピリジン（1 mL）及び T₃P（登録商標）（1 mL）を、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-アミン（調製物 190、66.3 mg、0.20 mmol）及び適切なカルボン酸（RCO₂H、0.20 mmol）の THF 混合物（1 mL）に加え、混合物を 50℃で 5 時間振盪した。反応混合物を Speed vac により蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC（Xtimate C18 25 x 150 mm、5 μm；MeCN / （0.05% v / v NH₄OH / H₂O）；各化合物に対して最適化した溶媒勾配）により精製して、標題化合物を得た。

【表 18 - 1】

実施例番号	名称/構造/RCO ₂ H/データ
214	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(メトキシメチル)シクロブタン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 1-(メトキシメチル)シクロブタン-1-カルボン酸 LCMS: m/z = 458 [M+H]⁺
215	3-メトキシ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 3-メトキシシクロブタン-1-カルボン酸 LCMS: m/z = 444 [M+H]⁺
216	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 1-(ピリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 LCMS: m/z = 477 [M+H]⁺
217	1-イソプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  RCO₂H : 1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 LCMS: m/z = 482 [M+H]⁺

10

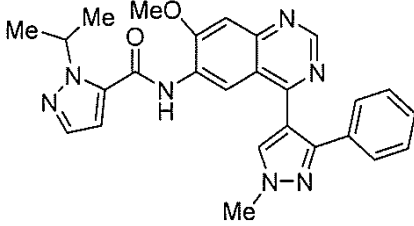
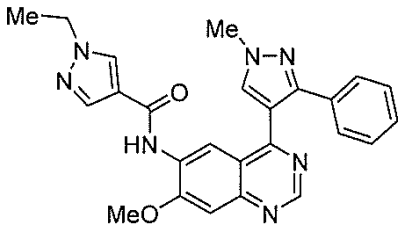
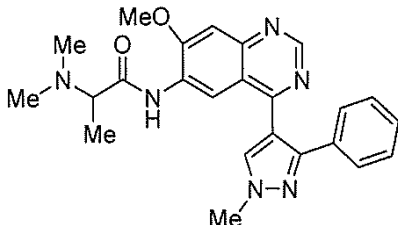
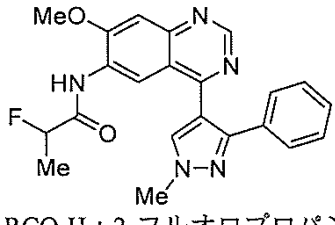
20

30

40

50

【表 18 - 2】

218	1-イソプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド  RCO₂H : 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺
219	1-エチル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  RCO₂H : 1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺
220	2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロパンアミド  RCO₂H : ジメチルアラニン LCMS: m/z = 431 [M+H]⁺
221	2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロパンアミド  RCO₂H : 2-フルオロプロパン酸 LCMS: m/z = 406 [M+H]⁺

10

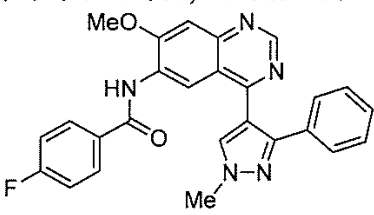
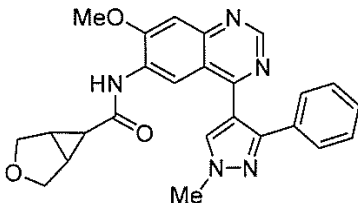
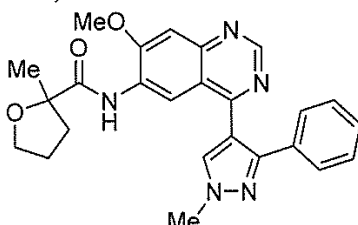
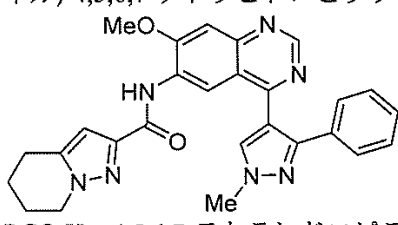
20

30

40

50

【表 18 - 3】

222	4-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド  RCO₂H : 4-フルオロ安息香酸 LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺
223	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキサミド  RCO₂H : 3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 LCMS: m/z = 442 [M+H]⁺
224	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド  RCO₂H : 2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 LCMS: m/z = 520 [M+H]⁺
225	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド  RCO₂H : 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸 LCMS: m/z = 480 [M+H]⁺

10

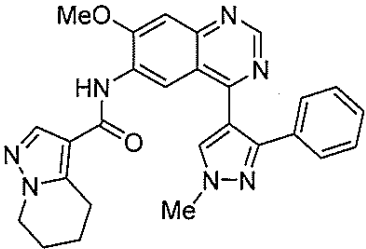
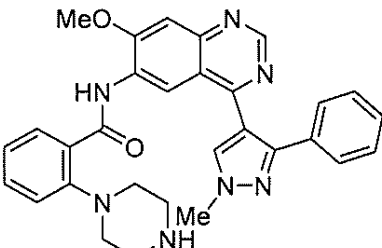
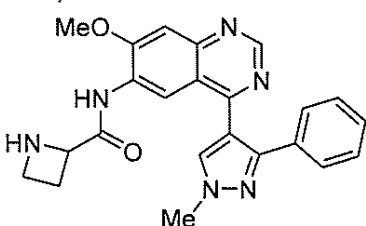
20

30

40

50

【表 18 - 4】

226	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド  RCO₂H : 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 LCMS: m/z = 480 [M+H]⁺
227†	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンズアミド  RCO₂H : 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)安息香酸 LCMS: m/z = 520 [M+H]⁺
228†	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド  RCO₂H : 1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸 LCMS: m/z = 415 [M+H]⁺

† 追加のBoc脱保護が必要であった。Boc保護中間体(粗製)のDCM溶液(3.0 mL)にTFA(1.0 mL)を加えた。混合物を30℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して標題化合物を得た。

【0698】

実施例229: 6-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド

10

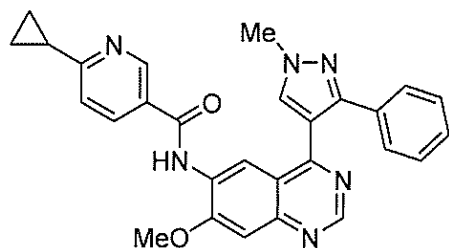
20

30

40

50

【化 4 2 0】



10

パート1：0℃で6-シクロプロピルニコチン酸（500mg、3.04mmol）及びシュウ酸ジクロリド（771mg、6.08mmol）のDCM混合物にDMF（44.6mg、0.304mmol）を加えた。反応物を室温に温め、25℃で1時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、さらに精製することなくパート2で使用した。

【0699】

パート2：ピリジン（35.7mg、0.452mmol）を、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン（調製物190、200mg、0.604mmol）及び6-シクロプロピルピリジン-3-カルボニルクロリド（パート1、131mg、0.724mmol）のDCM混合物に滴下して加え、反応物を室温で1時間撹拌した。反応物を分取HPLC（XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm；35~50% MeCN/H₂O（10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（144mg、50%）。LCMS：m/z = 477 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ：9.77（s, 1H），9.06（s, 1H），8.88（d, 1H），8.54（s, 1H），8.20（s, 1H），8.09（dd, 1H），7.52-7.39（m, 2H），7.34-7.23（m, 2H），7.18（ddt, 3H），4.03（d, 6H），2.19（tt, 1H），1.09-0.93（m, 4H）。

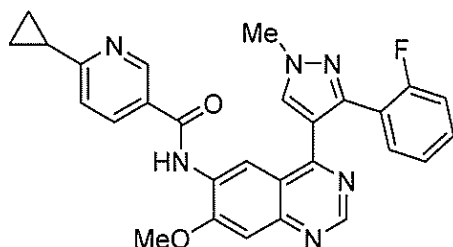
20

30

【0700】

実施例230：6-シクロプロピル-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ニコチンアミド

【化 4 2 1】



40

実施例229について記載したものと類似の2パートのプロセスを使用して、ただしTEAを塩基として使用して、4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン（調製物253）及び6-シクロプロピルニコチン酸から、標題化合物を白色の固体として調製した（72.9mg、30%）。LCMS：m/z = 495 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ：9.83（s, 1H），8.94（s, 2

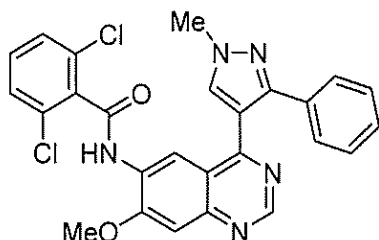
50

H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19–8.10 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.06 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 1.05 (d, 4H)。

【0701】

実施例231：2,6-ジクロロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド

【化422】



10

実施例229について記載したものと類似の2パートのプロセスを使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)及び2,6-ジクロロ安息香酸から、標題化合物を灰白色の固体として調製した(27.4mg、22%)。LCMS: $m/z = 504$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60–7.43 (m, 4H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.23–7.14 (m, 3H), 4.04 (d, 6H)。

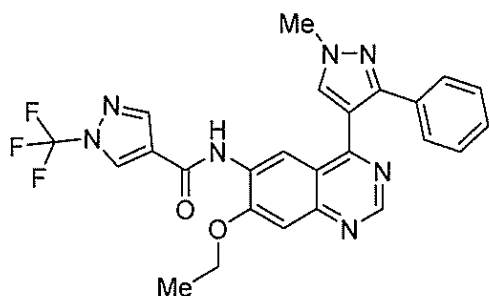
20

【0702】

実施例232：N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【化423】



40

1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物76、30mg、0.168mmol)、6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90、82.3mg、0.201mmol)、 K_2CO_3 (46.6mg、0.335mmol)、XPhos(7.99mg、0.017mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (15.3mg、0.017mmol)のジオキサン混合物(5mL)を、 N_2 でパージし、100℃で3時間にわたり N_2 下で攪拌した。反応物を水5mLの添加によりクエンチし、得られた混合物をEtOAc(3x10mL)で抽出した。合わせた抽出物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(20:1 DCM/MeOH)とそれに続く分取HPLCカラ

50

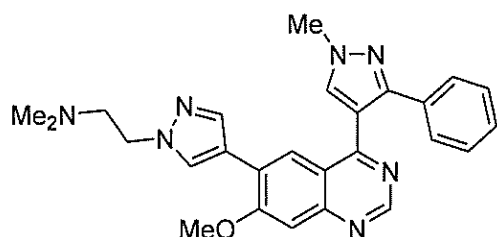
Δ: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 x 150 mm、5 μm; 8~56% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (9.3 mg、11%)。LCMS: m/z = 508 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.63 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)。

【0703】

実施例 233: 2-(4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン

10

【化424】



20

6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 91、100 mg、0.252 mmol)、N,N-ジメチル-2-(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-ピラゾール-1-イル)エタン-1-アミン (133 mg、0.504 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg、12.9 μmol) 及び K₂CO₃ (69.6 mg、0.504 mmol) を含むジオキサン (8 mL) 及び H₂O (2 mL) の混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (15:1 DCM/MeOH) 及び分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 x 150 mm、5 μm; 21~51% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (60.7 mg、53%)。LCMS: m/z = 454 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 4.05 (d, 6H), 2.64 (t, 2H), 2.17 (s, 6H)。

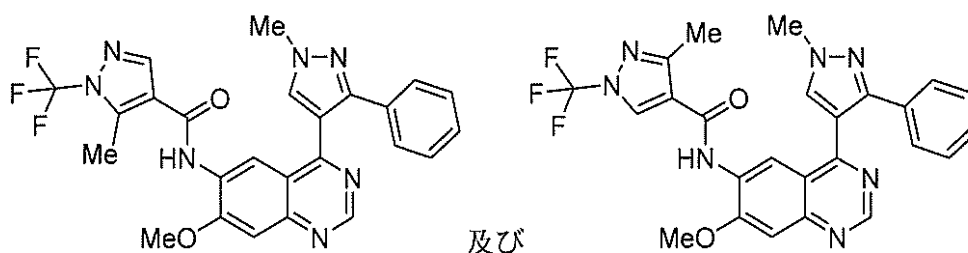
30

【0704】

実施例 234 及び 235: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド及び N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化 4 2 5】



10

室温の 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、150 mg、452 μmol) 及び 3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び 5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (調製物 85、262 mg、1.35 mmol) 及び T3P (登録商標) (3 mL) 及び ピリジン (3 mL) の THF 混合物 (4 mL) を 50°C に 2 時間加熱した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD、30 x 150 mm、5 μm ; 27~63% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して混合物を得た。その結果、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド及び N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの混合物 (170 mg、74%) が得られた。標題化合物の混合物を分取 SFC クロマトグラフィー (Diacel DCpak P4VP、30 x 250 mm、5 μm ; CO₂ 中 25% IPA (0.5% 2 M NH₃-MeOH)) により単離して、以下を得た。

20

【0705】

ピーク 1、白色の固体 (26.1 mg、15%)。実施例 234、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。LCMS: m/z = 508 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 4.05 (d, 6H), 2.69 (d, 3H)。

30

【0706】

ピーク 2、白色の固体 (69.1 mg、41%)。実施例 235、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。LCMS: m/z = 508 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.49 (s, 1H), 9.10 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (ddt, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 6H), 2.43 (s, 3H)。

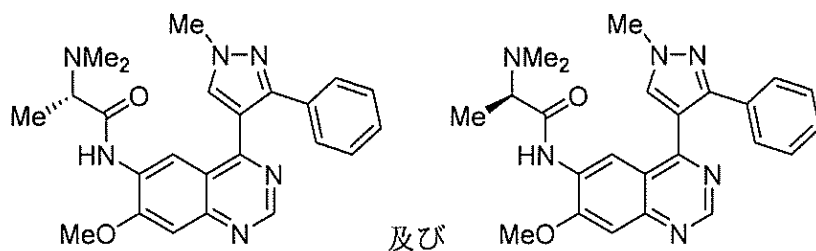
40

【0707】

実施例 236 及び 237: (S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド及び (R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-

50

メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパン
アミド
【化426】



10

パート1。室温で7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (調製物190、200mg、0.603mmol) 及び2-ブロモプロパン酸 (275mg、1.80mmol) を含むTHF (2mL) にT3P (登録商標) (2mL) 及びピリジン (2mL) を加え、得られた混合物を50℃に16時間加熱した。反応混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、水 (3x100mL) 及びブライン (100mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させ、残留物を分取TLC (20:1 DCM/MeOH) により精製して、2-
ブロモ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミドを黄色の固体として調製した (130mg、46%)。LCMS: m/z = 466 [M+H]⁺.

20

【0708】

パート2。室温でブロモ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミド (パート1、130mg、278μmol) 及びジメチルアミン (1mL) を含むDMF (5mL) にCs₂CO₃ (181mg、556μmol) を加え、得られた混合物を40℃に16時間加熱した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をEtOAc (100mL) で希釈し、水 (3x100mL) 及び飽和ブライン (100mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物を分取TLC (15:1 DCM/MeOH) とそれに続く分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm; 25~58% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH)) により精製して、2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミドを白色の固体として得た (80mg、66%)。LCMS: m/z = 431 [M+H]⁺.

30

【0709】

パート3。2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミド (パート3、80mg、0.185mmol) を、分取HPLC (CHIRALPAK IG、20x250mm、5μm; 50% EtOH/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)) の使用により分離して、標題化合物を得た。

40

【0710】

ピーク1、実施例236 (白色の固体、36.4mg、46%)。(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミドまたは(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) プロパンアミド。LCMS: m/z = 431 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.85 (

50

s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30–7.18 (m, 5H), 4.06 (d, 6H), 3.25 (t, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.12 (d, 3H)。

【0711】

ピーク2、実施例237（白色の固体、33.4mg、42%）。(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロパンアミドまたは(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロパンアミド。LCMS: $m/z = 431$ [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.85 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30–7.19 (m, 5H), 4.06 (d, 6H), 3.26 (q, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.12 (d, 3H)。

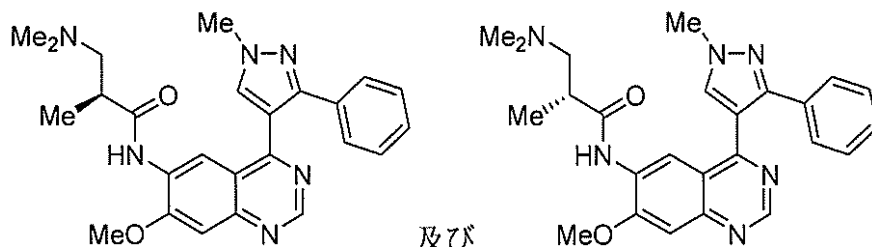
10

【0712】

実施例238及び239: (S)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド及び(R)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド

20

【化427】



及び

30

パート1。実施例187について記載したものと類似の方法を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン（調製物190）及び3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロパン酸から、3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミドを調製した。LCMS: $m/z = 445$ [M+H]⁺。

【0713】

パート2。3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド（パート1）をキラルHPLC（CHIRAL ART Cellulose-SB、20×250mm、5μm; 20% IPA/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)）により分離して、標題化合物を得た。

40

【0714】

ピーク1、実施例238（白色の固体、37.1mg）。(S)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミドまたは(R)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド。LCMS: m/z

50

= 445 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dtd, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.73 (dddd, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.19 (dd, 1H), 1.01 (d, 3H)。

【0715】

ピーク2、実施例239 (白色の固体、29.1mg)。(R)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミドまたは(S)-3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド。LCMS: m/z = 445 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.61 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dtd, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.08 (s, 6H), 2.73 (dddd, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.19 (dd, 1H), 1.01 (d, 3H)。

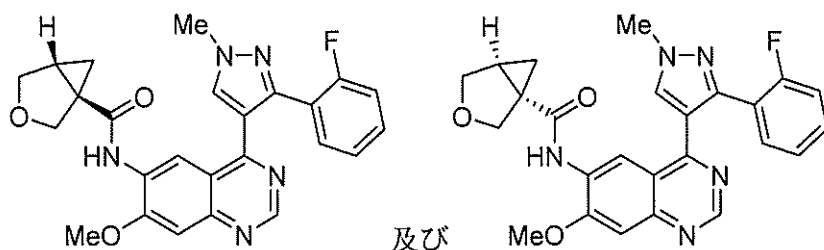
10

【0716】

実施例240及び241: (1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

20

【化428】



30

実施例238及び239について記載したものと類似の2パートの手順を使用して、4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン(調製物253)及び3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸から標題化合物を調製した。ラセミ生成物をキラルHPLC (CHIRAL ART Amylose-C NEO、20x250mm、5µm; 30%IPA/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH))により精製して、以下を得た。

40

【0717】

ピーク1、実施例240 (灰白色の固体、136.2mg、45%)。(1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m

50

$m/z = 460$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)
 δ : 8.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 4.04 (s, 5H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.19 (ddd, 1H), 1.41 (dd, 1H), 0.89 (t, 1H)。

【0718】

ピーク2、実施例241（灰白色の固体、134.5mg、45%）。(1S, 5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 460$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)
 δ : 8.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.96 (ddd, 1H), 4.04 (s, 5H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.18 (td, 1H), 1.41 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 0.89 (t, 1H)。

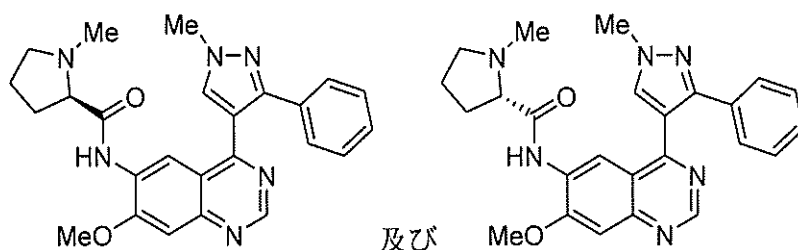
10

20

【0719】

実施例242及び243: (R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド及び(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

【化429】



30

実施例240及び241について記載したものと類似の2パートの手順を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン（調製物190）及び1-メチルピロリジン-2-カルボン酸から標題化合物を調製した。ラセミ生成物をキラルHPLC（Chiralpak IG、20x250mm、5 μ m; 50% EtOH/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)）により精製して、以下を得た。

40

【0720】

ピーク1、実施例242（白色の固体、27.7mg、35%）。(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド; LCMS: $m/z = 4$

50

43 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27–7.14 (m, 5H), 4.10–4.04 (m, 6H), 3.15 (t, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.39 (s, 4H), 2.17 (s, 1H), 1.80–1.68 (m, 3H)。

【0721】

ピーク2、実施例243 (白色の固体、30mg、37%)。(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド; LCMS: m/z = 443 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26–7.14 (m, 5H), 4.10–4.04 (s, 6H), 3.15 (t, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.39 (s, 4H), 2.17 (s, 1H), 1.80–1.68 (m, 3H)。

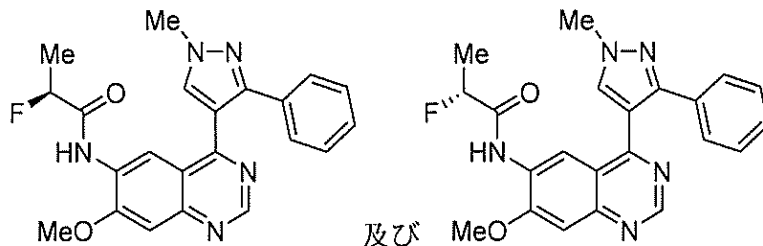
10

【0722】

実施例244及び245: (S)-2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド及び(R)-2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド

20

【化430】



30

2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド(実施例221)から、分取HPLC(CHIRALPAK IG、20x250mm、5μm; 7% EtOH/3:1 Hex/DCM(0.5% 2M NH₃-MeOH)により標題化合物を得た。

【0723】

ピーク1、実施例244 (白色の固体、4.5mg) (S)-2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミドまたは(R)-2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド。LCMS: m/z = 406 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.31 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (p, 5H), 5.38 (p, 1H), 4.09 (s, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.46 (d, 3H)。

40

【0724】

ピーク2、実施例245 (白色の固体、1.9mg)。(R)-2-フルオロ-N-(

50

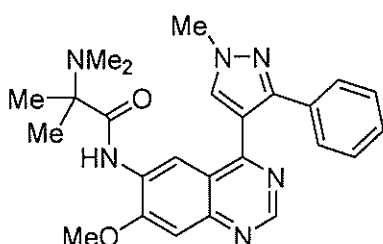
7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミドまたは(S)-2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロペンアミド。LCMS: $m/z = 406$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.31 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (p, 5H), 5.38 (p, 1H), 4.09 (s, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.46 (d, 3H)。

【0725】

実施例246: 2-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド

10

【化431】



20

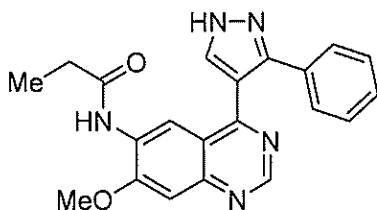
実施例236(パート1及びパート2)について記載したものと類似の2パートの方法を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸及びジメチルアミンから、標題化合物を白色の固体として調製した(14.2mg、8%)。分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBDカラム、30x150mm、5 μ m; 37~47% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製した。LCMS: $m/z = 445$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.18 (m, 5H), 4.07 (d, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。

30

【0726】

実施例247: N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

【化432】



40

N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド(調製物206、20mg、43.7 μ mol)のHCl溶液(ジオキサン中4M、1mL)を

50

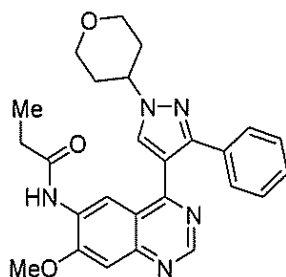
室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取HPLC (X Select CSH Prep C18 OBD、19 x 250 mm、5 μ m; 25~60% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (3.7 mg、22%)。LCMS: m/z = 374 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.4 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.24 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.02 (t, 3H)。

【0727】

実施例248: N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

10

【化433】



20

N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド (実施例247、120 mg、0.321 mmol)、4-ヨードテトラヒドロ-2H-ピラン (68 mg、0.321 mmol)、Cs₂CO₃ (209 mg、0.642 mmol) のDMF混合物 (4 mL) を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC、20 x 250 mm、5 μ m; 50% EtOH/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (14.5 mg、10%)。LCMS: m/z = 458 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.35 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.22 (ddt, 3H), 4.61 (tt, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.55 (td, 2H), 2.43 (q, 2H), 2.19-2.00 (m, 4H), 1.04 (t, 3H)。

30

【0728】

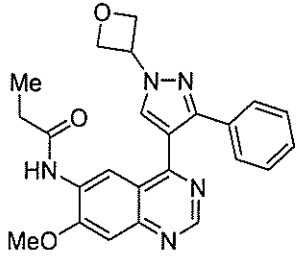
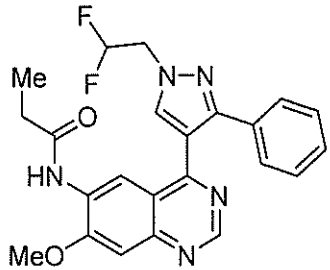
実施例249~250

40

実施例248について記載したものと類似の方法を使用して、N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド (実施例247) 及び適切なハロゲン化物から標題化合物を調製した。

50

【表 19】

実施例番号	名称/構造/ハロゲン化物/データ
249	N-(7-メトキシ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド  ハロゲン化物：3-ヨードオキセタン 分取 HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC、20x250mm、5μm ; 50%EtOH/Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH) 白色の固体(40.4mg、29%)。LCMS: m/z = 430 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.24 (tt, 3H), 5.85-5.69 (m, 1H), 5.06-4.81 (p, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。
250	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)プロピオンアミド  ハロゲン化物：2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタン 分取 HPLC(CHIRAL ART Cellulose-SC、20x250mm、5μm ; 50%EtOH/Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH) 白色の固体(13.1mg、9%)。LCMS: m/z = 438 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 5H), 6.54 (t, 1H), 4.84 (td, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.42 (q, 2H), 1.03 (t, 3H)。

【0729】

実施例 251：N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド

10

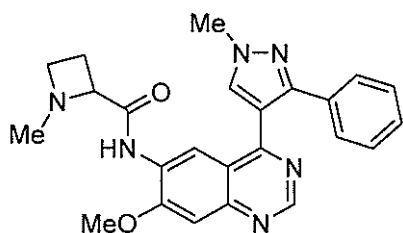
20

30

40

50

【化 4 3 4】



10

パート1。実施例236及び237、パート1について記載したものと類似の方法を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190)及び1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸から、tert-ブチル2-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラートを黄色の固体として調製した(130mg、84%)。LCMS: $m/z = 515$ $[M+H]^+$ 。

【0730】

パート2。tert-ブチル2-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート(パート1、130mg、0.252mmol)をTFA(1mL)及びDCM(2mL)に溶かした溶液を20℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出し、合わせた有機物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC(10:1 DCM/MeOH)により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)アゼチジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た(100mg、96%)。LCMS: $m/z = 415$ $[M+H]^+$ 。

20

【0731】

パート3。HCHO(97.2mg、1.20mmol、37%の純度)をN-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド(パート2、100mg、0.241mmol)のMeOH溶液(3mL)に加え、混合物を20℃で20分間攪拌した。これにNaBH(OAc)₃(153mg、0.722mmol)を加え、混合物を20℃で1時間攪拌してから蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5 μ m; 19~55%MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(10mg、10%)。LCMS: $m/z = 438$ $[M+H]^+$; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.94(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.20(q, 3H), 4.12(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.55(s, 1H), 2.98(s, 1H), 2.35(s, 3H), 2.01(s, 1H)。

30

40

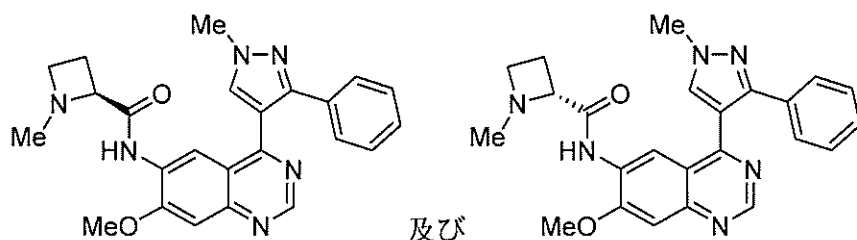
【0732】

実施例252及び253: (S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド及び(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-

50

カルボキサミド

【化 4 3 5】



及び

10

N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド(実施例251)をキラルHPLC(CHIRALPAK IG、20x250mm、5 μ m;40%EtOH/Hex(0.5%2M NH₃-MeOH))により分離して、標題化合物を得た。

【0733】

ピーク1、白色の固体(1.4mg、14%)。実施例252;(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミドまたは(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド。LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.93 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (t, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.98 (q, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.01 (dt, 1H)。

20

【0734】

白色の固体としてのピーク2(1.6mg、16%)。実施例253;(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド。LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.94 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.01 (s, 1H)。

30

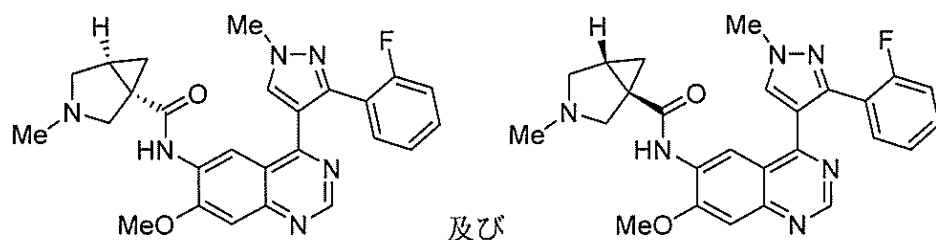
40

【0735】

実施例254及び254:(1S,5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R,5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

50

【化 4 3 6】



10

パート1。4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-アミン（調製物253、150mg、0.429mmol）のDMF溶液（10mL）に、3-（tert-ブトキシカルボニル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸（290mg、1.28mmol）、DIPEA（332mg、2.57mmol）及びHATU（813mg、2.14mmol）を加え、60℃で3時間撹拌した。反応混合物をH₂O（20mL）で希釈し、EtOAc（2x20mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（20mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させた。残留物をTLC（10：1 DCM/MeOH）により精製して、tert-ブチル1-（（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）カルバモイル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートを白色の固体として得た（160mg、67%）。LCMS： m/z = 559 [M+H]⁺。

20

【0736】

パート2。tert-ブチル1-（（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）カルバモイル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート（パート1、160mg、0.286mmol）を含むDCM（10mL）及びTFA（3mL）を25℃で2時間撹拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させて、N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドトリフルオロアセタートを黄色の固体として得た（110mg、84%）。LCMS： m/z = 459 [M+H]⁺。

30

【0737】

パート3。N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドトリフルオロアセタート（パート2、110mg、0.239mmol）をDCM（10mL）及びHCHO（H₂O中37%、1mL）に溶かした溶液にAcOH（1mL）を加え、混合物を25℃で30分間撹拌した。これにNaBH（OAc）₃（101mg、0.478mmol）を加え、撹拌を2時間続けた。反応混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、ブライン（2x50mL）で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させて、N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシキナゾリン-6-イル）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得て、これを分取HPLC（Chiralpak AD-H、20x250mm、5μm；30%IPA/Hex（0.5% 2M NH₃-MeOH））により精製して、標題化合物を得た。

40

【0738】

ピーク1、灰白色の固体（24.2mg、22%）。実施例254、（1S, 5S）-N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）

50

)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 473$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.06 (d, 6H), 3.20 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.59 (d, 1H), 2.39-2.26 (m, 4H), 1.95 (d, 1H), 1.31 (d, 1H), 1.27-1.12 (m, 1H)。

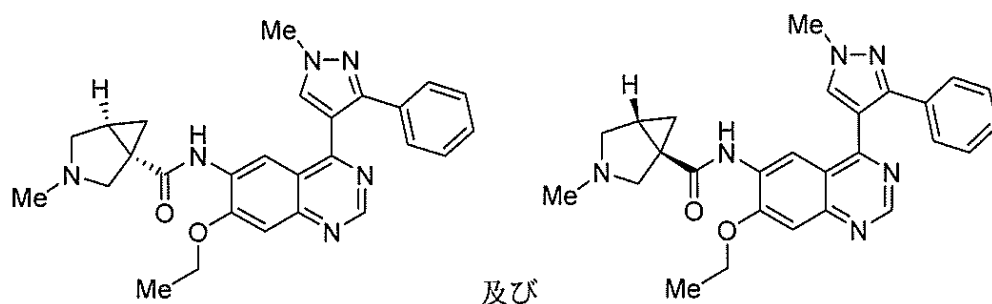
【0739】

ピーク2、灰白色の固体(26.3mg、24%)。実施例255、(1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 473$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.06 (d, 6H), 3.20 (d, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.38-2.25 (m, 4H), 1.96 (s, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.19 (s, 1H)。

【0740】

実施例256及び257: (1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化437】



パート1。実施例306について記載したものと類似の方法を使用して、6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90)から、tert-ブチル1-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-

3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (90 mg) を調製した。LCMS: $m/z = 555$ $[M+H]^+$.

【0741】

パート2。tert-ブチル1-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (パート1、90 mg、0.162 mmol) を、氷冷した1:4のDCM/ (HCl含有ジオキサン) の混合物に加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で蒸発乾固させて、白色の固体を得た。この固体を10:1のMeOH/AcOHに溶解し、0℃に冷却した後、HCHO (1 mL) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (24.9 mg、0.396 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 x 150 mm、5 μm; 30~47% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して、N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドを灰白色の固体として得た (50 mg)。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$.

10

【0742】

パート3。N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド (パート2) をキラルSFC (CHIRAL ART Amylose-C NEO、30 x 250 mm、5 μm; 移動相CO₂中35% IPA (0.5% 2M NH₃-MeOH)) によりさらに分離して、標題化合物を得た。

20

【0743】

ピーク1、灰白色の固体 (10.9 mg)。実施例256、(1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.04 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.17 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.27 (s, 4H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.31 (t, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (dd, 1H)。

30

【0744】

ピーク2、灰白色の固体 (12.8 mg)。実施例257、(1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.04 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.19 (s,

40

50

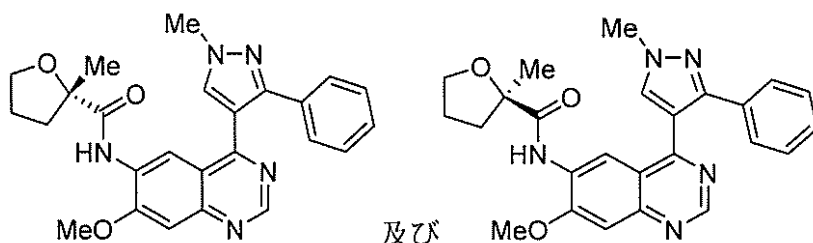
1 H), 2.92 (s, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 2.29 (s, 4 H), 1.94 (s, 1 H), 1.47 (t, 3 H), 1.31 (t, 1 H), 1.23 (s, 1 H), 1.17 (s, 1 H)。

【0745】

実施例258及び259：(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド及び(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

【化438】

10



20

N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(実施例224、21mg、47.3μmol)を分取HPLC(Chiralpak AD-H、20x250mm、5μm;50%EtOH/Hex(0.5%2MNH₃-MeOH))により精製して、標題化合物を得た。

【0746】

ピーク1、灰白色の固体(2.5mg)。実施例258、(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミドまたは(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド。LCMS: m/z = 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.29-7.19 (m, 5 H), 4.04 (s, 6 H), 4.02-3.86 (m, 2 H), 2.21 (ddd, 1 H), 1.99-1.88 (m, 3 H), 1.37 (s, 3 H)。

30

【0747】

ピーク2、灰白色の固体(1.9mg)。実施例259、(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド。LCMS: m/z = 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.23-7.12 (m, 5 H), 4.10 (s, 6 H), 4.02-3.86 (m, 2 H), 2.26-2.14 (m, 1 H), 2.00-1.88 (m, 3 H), 1.37 (s, 3 H)。

40

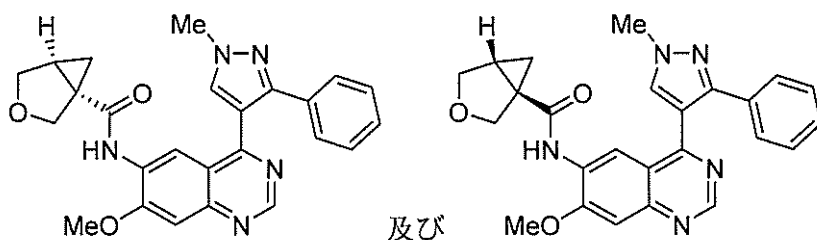
【0748】

実施例260及び261：(1S,5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-

50

3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化439】



10

パート1。実施例306について記載したものと類似の方法を使用して、6-ブロモ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物91)及び3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(調製物64)から、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを調製した(50mg、23%)。LCMS: $m/z = 442$ $[M+H]^+$.

20

【0749】

パート2。N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート1)をキラルHPLC(CHIRAL ART Cellulose-SB、20x250mm、5 μ m; 10% EtOH/MTBE (0.5% 2M NH₃-MeOH))によりさらに分離して、標題化合物を得た。

【0750】

ピーク1、白色の固体(18.7mg)。実施例260、(1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 442$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (ddt, 2H), 7.20 (dt, 3H), 4.04 (d, 6H), 3.95 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.39 (dd, 1H), 0.87 (t, 1H)。

30

40

【0751】

ピーク2、白色の固体(18.0mg)。実施例261、(1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 442$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H),

50

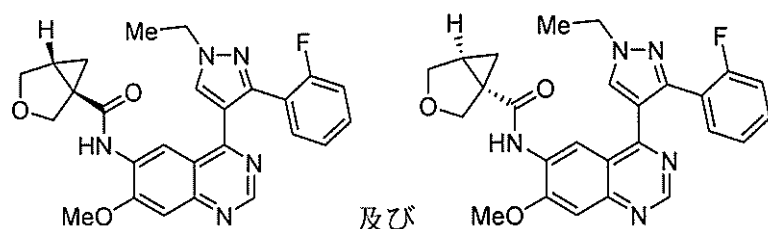
7.46 (s, 1H), 7.27 (ddt, 2H), 7.20 (dt, 3H), 4.04 (d, 6H), 3.95 (s, 2H), 3.79–3.66 (m, 2H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.39 (dd, 1H), 0.87 (t, 1H)。

【0752】

実施例262及び263：(1R, 5R)–N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド及び(1S, 5S)–N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド

10

【化440】



20

パート1。Pd₂(dba)₃ (42.8mg、0.047mmol)、XPhos (27.0mg、0.047mmol) 及びK₂CO₃ (96.8mg、0.702mmol) を、6–ブromo–4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン (調製物98、200mg、0.468mmol) 及び3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド (89.2mg、0.702mmol) のトルエン溶液に加え、混合物を100℃で3時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (3x50mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC (YMC–Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5µm; 30~53% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH)) により精製して、N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドを白色の固体として得た (100mg)。

30

【0753】

パート2。N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド (パート1、100mg) を分取SFC (Chiralpak IG、30x250mm、5µm; CO₂中35% MeOH (0.1% 2M NH₃–MeOH)) によりさらに精製して、標題化合物を得た。

40

【0754】

ピーク1、実施例262、黄色の固体、34.5mg; (1R, 5R)–N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド及び(1S, 5S)–N–(4–(1–エチル–3–(2–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド。LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO–d₆) δ: 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.59 (td, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.3

50

6-7.30 (m, 1H), 7.20 (dt, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.53 (t, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H)。

【0755】

ピーク2、実施例263、褐色の固体、45.1mg; (1S, 5S)-N-(4-(1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(4-(1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 474$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : ppm 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.59 (td, 1H), .43 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.20 (dt, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.53 (t, 3H), 1.43-1.39 (m, 2H)。

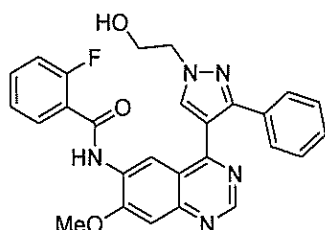
10

【0756】

実施例264: 2-フルオロ-N-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ベンズアミド

20

【化441】



30

N-(4-(1-(2-(tert-butylジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-2-フルオロベンズアミド(調製物207、80mg、116 μ mol)及び7M HClのジオキサン溶液(10mL)を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(XBridge Prep OBD C18カラム、30x150mm、5 μ m; 42~72% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た(20.3mg、35%)。LCMS: $m/z = 484$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 4H), 7.21 (q, 3H), 5.06 (t, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90 (m, 2H)。

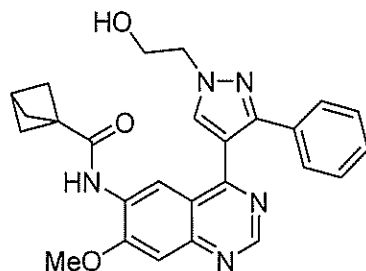
40

【0757】

実施例265: N-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

50

【化 4 4 2】



10

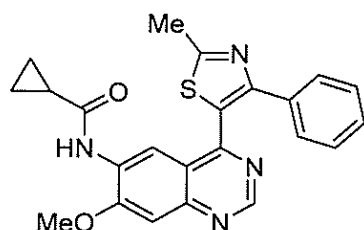
実施例 264 について記載したものと類似の方法を使用して、N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 208)から、標題化合物を白色の固体として調製した(58 mg、52%)。YMC-Actus Triart C18、30 x 150 mm、5 μm; 35~50% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)。LCMS: m/z = 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.21 (q, 3H), 5.04 (t, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.08 (s, 6H)。

20

【0758】

実施例 266: N-(7-メトキシ-4-(2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 4 4 3】



30

Pd₂(dppf)₃ (36.3 mg、49.6 μmol) 及び K₂CO₃ (102 mg、0.745 mmol) を、2-メチル-4-フェニル-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)-1,3-チアゾール (150 mg、0.497 mmol) 及び N-(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (調製物 201、137 mg、0.496 mmol) を含む H₂O (1.5 mL) 及び ジオキサン (6 mL) に室温に加え、得られたものを 80 °C で 2 時間にわたり N₂ 下で加熱した。反応混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 x 150 mm、5 μm; 13~61% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (87 mg、42%)。LCMS: m/z = 417 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.13 (p, 1H), 0.76 (d, 4H)。

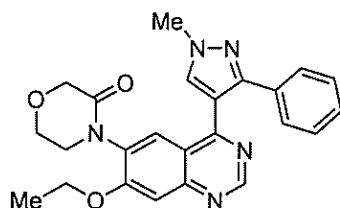
40

50

【0759】

実施例267：4-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)モルホリン-3-オン

【化444】



10

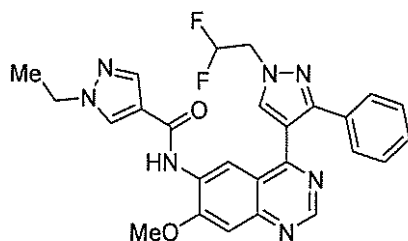
6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90、200mg、0.488mmol)、モルホリン-3-オン(49.3mg、0.488mmol)、CuI(9.61mg、0.0488mmol)、N1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(8.58mg、0.0976mmol)、K₃PO₄(206mg、0.976mmol)のジオキサン混合物(5mL)を120℃で10時間にわたりN₂下で撹拌した。固体を濾過により除去し、濾液を蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBDカラム、30x150mm、5μm; 47% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(8.3mg)。LCMS: m/z = 430 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 9.14(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.32-7.18(m, 6H), 4.25(m, 2H), 4.15(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.88(m, 2H), 3.24(m, 2H), 1.36(t, 3H)。

20

【0760】

実施例268：N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化445】



40

4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン(調製物251、50mg、0.131mmol)及び1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(27.6mg、0.197mmol)のピリジン溶液(2mL)にEDCI(37.7mg、0.197mol)を加え、混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(Waters Xbridge BEH C18、30x100mm、10μm; 20~45% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.05% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(14.9mg、21%)。LCM

50

S: $m/z = 504$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.12–6.47 (m, 1H), 4.66 (td, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.55 (t, 3H)。

【0761】

実施例 269～274

実施例 268 について記載したものと類似の方法を使用して、4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン (調製物 251) 及び適切なカルボン酸 (RCO_2H) から標題化合物を調製した。

10

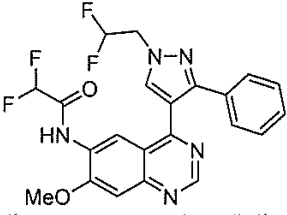
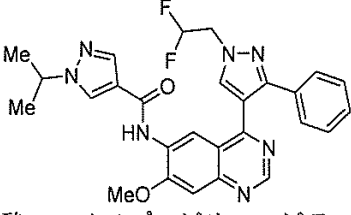
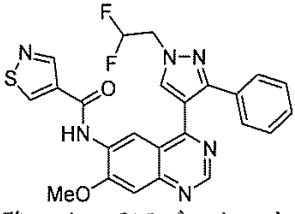
20

30

40

50

【表 20-1】

実施例 番号	名称/構造/アミン/RCO ₂ H/データ
269	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)-2,2-ジフルオロアセトアミド  酸：2,2-ジフルオロ酢酸 HPLC：XBridge BEH C18、30x150mm、10μm；20～50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.05%NH₄OH) 白色の固体(4.4mg、6.7%)。LCMS: m/z = 460 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.38-6.06 (m, 1H), 6.06-5.77 (m, 1H), 4.56 (td, 2H), 4.04 (s, 3H)。
270	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  酸：1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18、30x75mm、3μm；35～60% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.05%NH₄OH) 黄色の固体(36.3mg、52%)。LCMS: m/z = 518 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.48-6.10 (m, 1H), 4.65 (td, 2H), 4.56 (dt, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.56 (d, 6H)。
271	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)イソチアゾール-4-カルボキサミド  酸：イソチアゾール-4-カルボン酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18、30x75mm、3μm；25～55% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.05%NH₄OH)

10

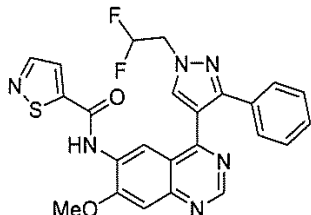
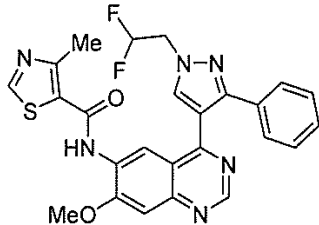
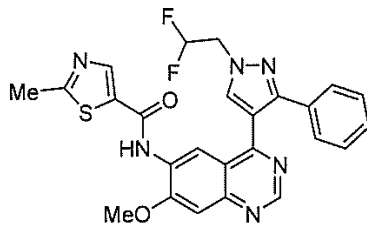
20

30

40

50

【表 20 - 2】

	黄色の固体(75mg、83%)。LCMS: $m/z = 493 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 6.45-6.29 (m, 1H), 4.66 (td, 2H, $J = 17.6, 4.0$ Hz), 4.14 (s, 3H)。
272	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノゾリン-6-イル)イソチアゾール-5-カルボキサミド  酸：イソチアゾール-5-カルボン酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18、30x75mm、3μm ; 30~60% MeCN/H_2O (10mM NH_4HCO_3 + 0.05%NH_4OH) 白色の固体(25.3mg、65%)。LCMS: $m/z = 493 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.47-6.15 (m, 1H), 4.67 (td, 2H), 4.15 (s, 3H)。
273	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノゾリン-6-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  酸：4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18、30x75mm、3μm ; 20~50% MeCN/H_2O (10mM NH_4HCO_3 + 0.05%NH_4OH) 白色の固体(16.7mg、42%)。LCMS: $m/z = 507 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.36-6.06 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。
274	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノゾリン-6-イル)-2-メチルチアゾール-5-カルボキサミド 

10

20

30

40

50

【表 20-3】

酸：2-メチルチアゾール-5-カルボン酸 HPLC：Phenomenex Gemini-NX C18、30x75mm、3 μ m；30~60% MeCN/H ₂ O (10mM NH ₄ HCO ₃ + 0.05%NH ₄ OH 白色の固体(11.2mg、28%)。LCMS: m/z = 507 [M+H] ⁺ ； ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.37-6.07 (m, 1H), 4.58 (dt, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

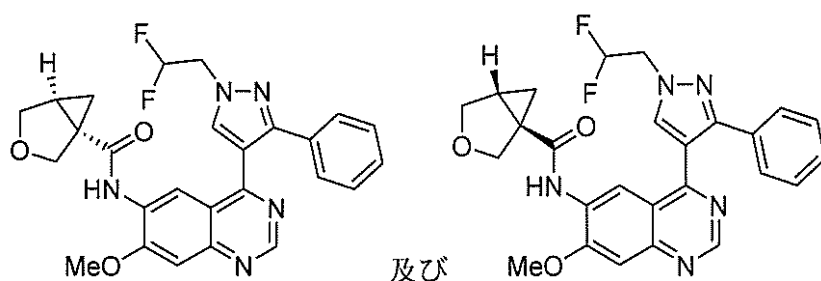
10

【0762】

実施例 275 及び 276：(1S, 5S) - N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-イル) - 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド及び (1R, 5R) - N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-イル) - 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド

【化 446】

20



4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-アミン (調製物 251、238mg、0.624mmol) 及び 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボン酸 (100mg、0.780mmol) の EtOAc 溶液 (1mL) に、DIPEA (303mg、2.34mmol) HATU (594mg、1.56mmol) 及び DMAP (95.4mg、0.780mmol) を加え、混合物を 70℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (Xtimate C18 150*25mm*5 μ m: 20~60% MeCN/H₂O (+0.2% HCO₂H)) により精製して、N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-イル) - 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得て (30mg、7.8%)、その後、キラル SFC (Chiralpak IG、30x250mm、10 μ m; CO₂ 中 40~60% IPA) により標題化合物を得た。

30

40

【0763】

ピーク 1、実施例 275、(14.4mg、47%)；(1S, 5S) - N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-イル) - 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R) - N - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メトキシキナゾリン-6-イル) - 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

50

9.12 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.42-7.39 (2H, m), 7.25-7.19 (3H, m), 6.43-6.12 (1H, m), 4.64 (td, 2H), 4.11 (3H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.92-3.83 (2H, m), 2.17 (ddd, 1H), 1.49 (dd, 1H), 1.10 (t, 1H)。

【0764】

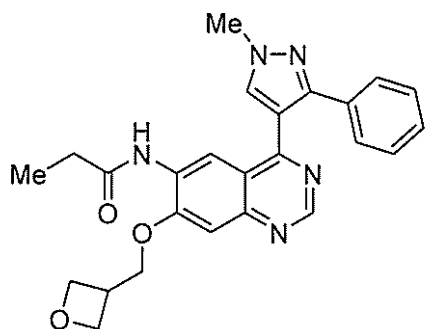
ピーク2、実施例276、(9.3mg、30%)；(1R, 5R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.12 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.42-7.39 (2H, m), 7.25-7.19 (3H, m), 6.43-6.12 (1H, m), 4.64 (td, 2H), 4.11 (3H, s), 4.10-4.03 (2H, m), 3.92-3.83 (2H, m), 2.17 (ddd, 1H), 1.49 (dd, 1H), 1.10 (t, 1H)。

10

20

【0765】

実施例277: N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(オキセタン-3-イルメトキシ)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド
【化447】



30

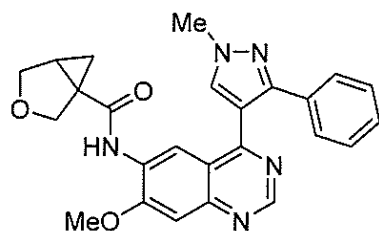
N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド(調製物249、35mg、0.094mmol)及び3-(プロモメチル)オキセタン(14.2mg、0.094mmol)のDMF溶液(0.5mL)に K_2CO_3 (38.9mg、0.281mmol)を加え、混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(Xbridge BEH C18 25x100mm、5 μ m; 15~45% MeCN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3))により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(10.7mg、26%)。LCMS: m/z = 441 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.05 (dd, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.28 (t, 3H)。

40

【0766】

50

実施例 278：N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
【化 448】



10

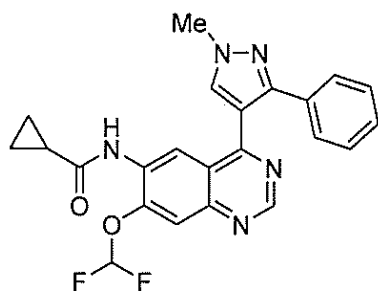
7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、19.4 mg、0.059 mmol) 及び 3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸 (15 mg、0.117 mmol) の EtOAc 溶液 (1 mL) に、DIPEA (45.4 mg、0.351 mmol) 及び HATU (89 mg、0.234 mmol) を加え、混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。DMAP (14.3 mg、0.117 mmol) を加え、混合物を 70℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (Phenomenex Gemini-NX C18 30x75 mm、3 μm; 20~45% MeCN/H₂O (MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.05% NH₄OH)) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1.7 mg、3.3%)。LCMS: m/z = 442 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.91-3.83 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.09 (t, 1H), 0.88-0.83 (m, 1H)。

20

30

【0767】

実施例 279：N-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド
【化 449】



40

パート 1。7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、200 mg、0.604 mmol) 及び シクロプロパンカルボン酸 (156 mg、1.81 mmol) のピリジン混合物 (2.5 mL) に EDCI (174 mg、0.905 mmol) を加え、混合物を 60℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 TLC (10:1 EtOAc

50

／EtOH)により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを黄色の固体として得て(300mg、粗製)、これをさらに精製することなく使用した。

【0768】

パート2。N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(パート1、200mg、0.500mmol)のDMF混合物(2mL)にNaSMe(330mg、4.71mmol)を加え、混合物を120℃で1時間にわたりN₂下で撹拌した。反応混合物を1M HClでpH5に調整し、EtOAc(5mL)とH₂O(3mL)とに分配した。水相をEtOAc(3x5mL)で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させて、N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミドを黄色の油として得て(200mg、粗製)、これをさらに精製することなく使用した。

10

【0769】

パート3。N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド(パート2、100mg、0.259mmol)及び(2-クロロ-2,2-ジフルオロアセチル)オキシナトリウム(59.3mg、0.389mmol)のDMF混合物(2mL)に、K₂CO₃(53.8mg、0.389mmol)を加え、混合物を80℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18 30x75mm、3µm; 30~60% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.05% NH₄OH))により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た(28mg、24%)。LCMS: m/z = 436 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.93-6.57 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H)。

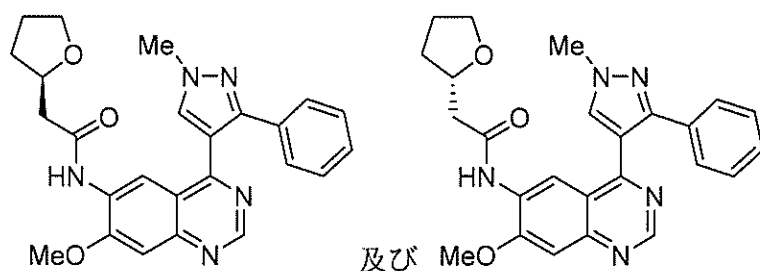
20

30

【0770】

実施例280及び281: (R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)アセトアミド

【化450】



40

パート1。ピリジン(1mL)及びT₃P(登録商標)(1mL)を、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミ

50

ン（調製物 190、66.3 mg、0.20 mmol）及び 2-（テトラヒドロフラン-2-イル）酢酸（26 mg、0.20 mmol）の THF 混合物（1 mL）に加え、混合物を 50℃で 5 時間振盪した。反応混合物を Speedvac により蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC により精製して、N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミドを得た。

【0771】

パート 2。N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミド（パート 1、41 mg、92.4 μmol）を含む MeOH を、キラル HPLC（CHIRALPAK AD-H、20 x 250 mm、5 μm；40% MeOH/Hex（0.5% 2M NH₃-MeOH）により精製して、以下を得た。

10

【0772】

ピーク 1：黄色の固体 6.6 mg。実施例 280：（R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミドまたは（S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミド。LCMS：m/z = 444 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ：9.49（s，1H），9.04（s，1H），8.77（s，1H），8.18（s，1H），7.44（s，1H），7.27（ddt，2H），7.19（tt，3H），4.12（qd，1H），4.07（s，3H），4.03（s，3H），3.81（ddd，1H），3.65（td，1H），2.66（dd，1H），2.56（dd，1H），1.98（dddd，1H），1.93-1.75（m，2H），1.48（ddt，1H），1.24（s，1H）。

20

【0773】

ピーク 2：黄色の固体 8.4 mg。実施例 281：（S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミドまたは（R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（テトラヒドロフラン-2-イル）アセトアミド。LCMS：m/z = 514.35 [M+H]⁺，¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ：9.49（s，1H），9.04（s，1H），8.77（d，1H），8.18（s，1H），7.44（s，1H），7.27（dtd，2H），7.19（tt，3H），4.17-4.08（m，7H），3.81（ddd，1H），3.65（td，1H），2.66（dd，2H），1.98（dddd，1H），1.93-1.75（m，2H），1.48（ddt，1H），1.28-1.17（m，1H）。

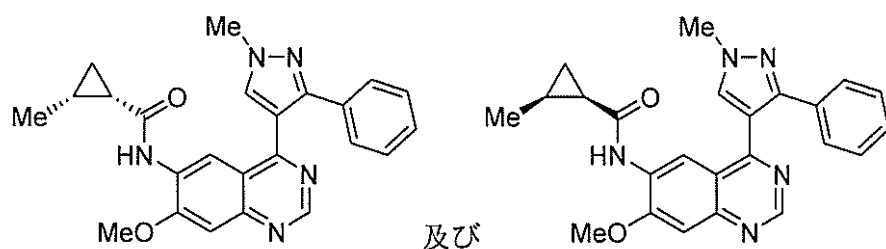
30

【0774】

実施例 282 及び 283：（1S，2R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド及び（1R，2S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

40

【化 4 5 1】



10

パート1。ピリジン（1 mL）及びT₃P（登録商標）（1 mL）を、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-アミン（調製物190、66.3 mg、0.20 mmol）及びシス-rac-（1R, 2S）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸（20 mg、0.20 mmol）のTHF混合物（1 mL）に加え、混合物を50℃で5時間振盪した。反応混合物をSpeed vacによって蒸発乾固させ、残留物を分取HPLCにより精製して、シス-rac-（1R, 2S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-（トリフルオロメチル）シクロプロパン-1-カルボキサミドを得た。

20

【0775】

パート2。シス-Rac-（1R, 2S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド（パート1、34 mg、82.2 μmol）を含むMeOHを、キラルHPLC（CHIRALPAK IE、20 x 250 mm、5 μm；10% EtOH/MTBE（0.5% 2M NH₃-MeOH）により精製して、以下を得た。

【0776】

ピーク1、白色の固体（2 mg）。実施例282：（1S, 2R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミドまたは（1R, 2S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド。LCMS： $m/z = 414$ [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ：9.52（s, 1H），9.04（s, 1H），8.67（d, 1H），8.18（s, 1H），7.42（s, 1H），7.29-7.19（m, 2H），7.22-7.12（m, 3H），4.04（d, 6H），2.12（td, 1H），1.28-1.18（m, 1H），1.06（d, 3H），0.93（td, 1H），0.75（ddd, 1H）。

30

40

【0777】

ピーク2、白色の固体（17.4 mg）。実施例283：（1R, 2S）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミドまたは（1S, 2R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド。LCMS： $m/z = 414$ [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ：9.62（s, 1H），9.02（s, 1H），8.70（s, 1H），8.16（s, 1H），7.43（s, 1H），7.30-7.21（m, 2H），7.24-7.13（m, 3H），4.08（s, 3H）。

50

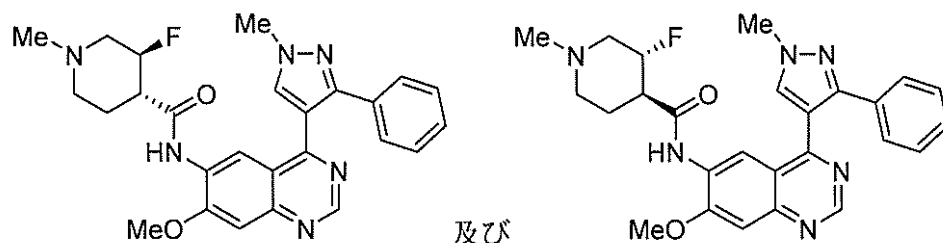
), 4.01 (s, 3H), 1.93 (dt, 1H), 1.26–1.14 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.98 (ddd, 1H), 0.63 (ddd, 1H)。

【0778】

実施例284及び285：(3S, 4S)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミド及び(3R, 4R)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミド

【化452】

10



パート1。ピリジン(1mL)及びT₃P(登録商標)(1mL)を、7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–アミン(調製物190、66.3mg、0.20mmol)及びトランス–rac–(3R, 4R)–3–フルオロ–1–メチルピペリジン–4–カルボン酸(32.2mg、0.20mmol)のTHF混合物(1mL)に加え、混合物を50℃で5時間振盪した。反応混合物をSpeedvacによって蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(Xtimate C18、25x150mm、5mm; MeCN/H₂O(0.05% v/v NH₄OH/H₂O))により精製して、トランス–rac–(3R, 4R)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミドを得た。

20

【0779】

30

パート2。トランス–rac–(3R, 4R)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミド(パート1、29.5mg、62.1μmol)を含むMeOHを、キラルHPLC(CHIRALPAK IH、20x250mm、5μm; 10% EtOH/MTBE(0.5% 2M NH₃–MeOH))により精製して、以下を得た。

【0780】

ピーク1、灰白色の固体(3.8mg)。実施例284：(3S, 4S)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミドまたは(3R, 4R)–3–フルオロ–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチルピペリジン–4–カルボキサミド。LCMS: m/z = 475 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO–d₆) δ: 9.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (dd, 5H), 4.96 (s, 1H), 4.05 (d, 6H), 3.12 (s, 4H), 2.09 (s, 2H), 2.01 (q, 1H), 1.69 (s, 1H)。

40

【0781】

ピーク2、灰白色の固体(2mg)。実施例285：(3R, 4R)–3–フルオロ–

50

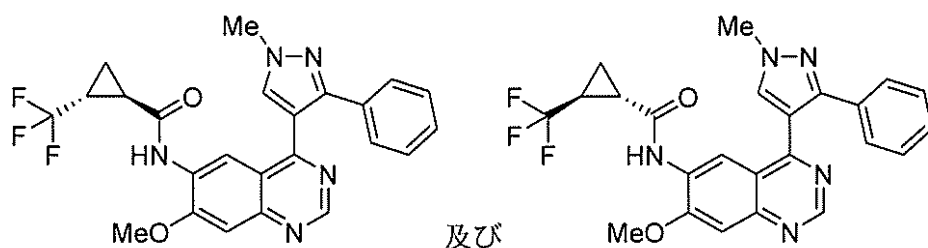
N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミドまたは(3S, 4S)-3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 475$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 5H), 4.80 (s, 1H), 4.05 (d, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.53 (d, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.24 (s, 1H)。

10

【0782】

実施例286及び287: (1R, 2R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド及び(1S, 2S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化453】



20

パート1。7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、100mg、0.302mmol)のピリジン溶液(3mL)に、EDCI(93mg、0.483mmol)及びトランス-rac-(1R, 2S)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸(69.7mg、0.453mmol)を加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をH₂Oで希釈し、DCM(2x)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(ISCO、0~100% EtOAc/DCM、その後25% MeOH/DCM)により精製して、トランス-rac-(1R, 2R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(105mg、74%)を得た。

30

【0783】

パート2。トランス-rac-(1R, 2R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(パート1)を含むMeOHを、キラルHPLC(LUX Cellulose-2、21.2x250mm、5 μ m; 20% IPA/MTBE(0.5% 2M NH₃-MeOH)により精製して、以下を得た。

40

【0784】

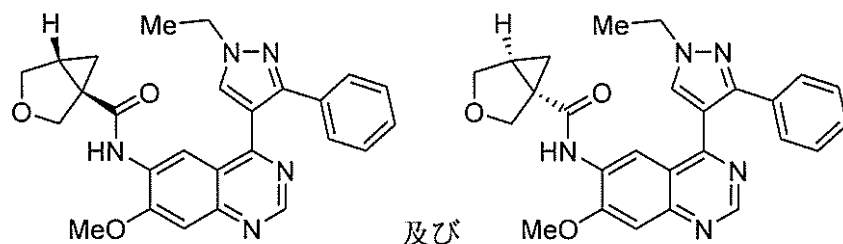
ピーク1、白色の固体(24.3mg)。実施例286: (1R, 2R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミドまたは(1S, 2S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン

50

－1－カルボキサミド。LCMS: $m/z = 468$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.19–7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.81–2.76 (m, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 1.25 (t, 2H)。【0785】

ピーク2、白色の固体 (23.9 mg)。実施例287: (1S, 2S)－N－(7－メトキシ－4－(1－メチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)キナゾリン－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)シクロプロパン－1－カルボキサミドまたは (1R, 2R)－N－(7－メトキシ－4－(1－メチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)キナゾリン－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)シクロプロパン－1－カルボキサミド。LCMS: $m/z = 468$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.02 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 7.19–7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.81–2.76 (m, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 1.25 (t, 2H)。【0786】

実施例288及び289: (1R, 5R)－N－(4－(1－エチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)－7－メトキシキナゾリン－6－イル)－3－オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン－1－カルボキサミド及び (1S, 5S)－N－(4－(1－エチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)－7－メトキシキナゾリン－6－イル)－3－オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン－1－カルボキサミド【化454】



パート1。XPhos (33 mg、69.3 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (31.6 mg、34.6 μ mol) 及び K_2CO_3 (71.7 mg、0.520 mmol) を、6－ブロモ－4－(1－エチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)－7－メトキシキナゾリン (調製物94、120 mg、0.347 mmol) 及び 3－オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン－1－カルボキサミド (調製物64、66.6 mg、0.520 mmol) を含むジオキサン (6 mL) に室温に加え、反応混合物を2時間にわたり N_2 下で100℃に加熱した。得られた溶液をEtOAc (3 x 40 mL) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC (XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 x 150 mm、5 μ m; 8～54% MeCN/ H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)) により精製して、N－(4－(1－エチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)－7－メトキシキナゾリン－6－イル)－3－オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン－1－カルボキサミドを白色の固体として得た (30 mg、18%)。LCMS: $m/z = 456$ $[M+H]^+$ 。【0787】

パート2。N－(4－(1－エチル－3－フェニル－1H－ピラゾール－4－イル)－

7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート1、30mg、65.8 μ mol)を含むMeOHを、キラルHPLC(Chiral Art Cellulose-SB、20x250mm、5 μ m; 10%IPA/MTBE(0.5% 2M NH₃-MeOH)により精製して、以下を得た。

【0788】

ピーク1、白色の固体(11.5mg)。実施例288：(1R, 5R)-N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (ddt, 5H), 4.31 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.16 (ddd, 1H), 1.52 (t, 3H), 1.38 (dd, 1H), 0.87 (t, 1H)。

10

【0789】

ピーク2、白色の固体(12.3mg)。実施例289：(1S, 5S)-N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (dq, 5H), 4.31 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.79-3.67 (m, 2H), 2.16 (ddd, 1H), 1.52 (t, 3H), 1.38 (dd, 1H), 0.87 (t, 1H)。

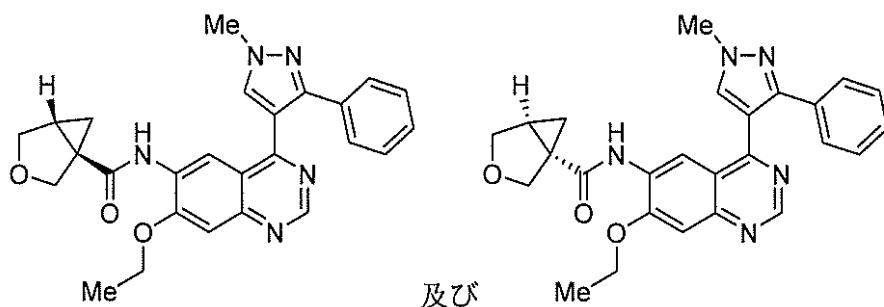
20

30

【0790】

実施例290及び291：(1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化455】



40

実施例288及び289について記載したものと類似の2パートの方法を使用して、3

50

ーオキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミド (調製物 64) 及び 6ーブロモー7ーエトキシー4ー (1ーメチルー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル) キナゾリン (調製物 90) から標題化合物を調製した。キラル HPLC (Chiral Art Cellulose-SB、20 x 250 mm、5 μ m; 5% EtOH/MTBE (0.5% 2M NH₃-MeOH) により以下を得た。

【0791】

ピーク1、白色の固体 (15.3 mg)。実施例 290: (1R, 5R)ーNー (7ーエトキシー4ー (1ーメチルー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル) キナゾリンー6ーイル)ー3ーオキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミドまたは (1S, 5S)ーNー (7ーエトキシー4ー (1ーメチルー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル) キナゾリンー6ーイル)ー3ーオキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミド。LCMS: m/z = 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23ー7.16 (m, 5H), 4.32 (q, 2H), 4.02 (s, 5H), 3.78ー3.67 (m, 2H), 2.15 (ddd, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.38 (dd, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.89 (t, 1H)。

10

【0792】

ピーク2、白色の固体 (16.4 mg)。実施例 291: (1S, 5S)ーNー (7ーエトキシー4ー (1ーメチルー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル) キナゾリンー6ーイル)ー3ーオキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミドまたは (1R, 5R)ーNー (7ーエトキシー4ー (1ーメチルー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル) キナゾリンー6ーイル)ー3ーオキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミド。LCMS: m/z = 456 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30ー7.23 (m, 2H), 7.23ー7.16 (m, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.02 (s, 5H), 3.78ー3.67 (m, 2H), 2.15 (ddd, 1H), 1.46 (t, 3H), 1.38 (dd, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.89 (t, 1H)。

20

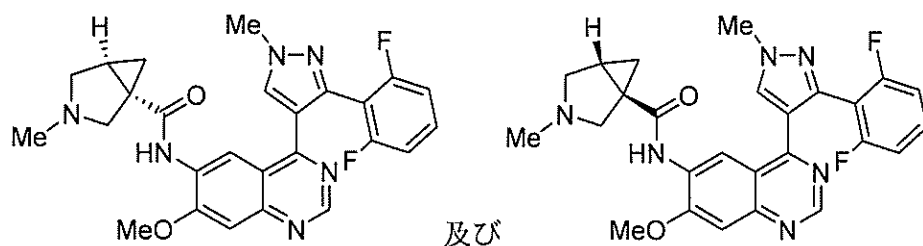
30

【0793】

実施例 292 及び 293: (1S, 5S)ーNー (4ー (3ー (2, 6ージフルオロフェニル)ー1ーメチルー1Hーピラゾールー4ーイル)ー7ーメトキシキナゾリンー6ーイル)ー3ーメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミドまたは (1R, 5R)ーNー (4ー (3ー (2, 6ージフルオロフェニル)ー1ーメチルー1Hーピラゾールー4ーイル)ー7ーメトキシキナゾリンー6ーイル)ー3ーメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー1ーカルボキサミド

【化456】

40



パート1。Cs₂CO₃ (78.8 mg、242 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (14.8 mg、16.2 μ mol)、Xphos (9.36 mg、16.2 μ mol)、6

50

ーブロモー４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン（調製物９２、７０ｍｇ、１６２μｍｏｌ）及び *tert*-ブチル１－カルバモイル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボキシラート（調製物６５、７３．３ｍｇ、３２４μｍｏｌ）の１，４－ジオキサン混合物（６ｍＬ）を１００℃で５時間撹拌した。混合物を *EtOAc*（１００ｍＬ）で希釈し、水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（１８：１ *DCM*/*MeOH*）により精製して、*tert*-ブチル１－（（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボキシラートを黄色の固体として得た（４５ｍｇ、６４％）。*LCMS*: m/z = ４７５ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

【０７９４】

パート２。室温で *tert*-ブチル１－（（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－３－カルボキシラート（パート１、４５ｍｇ、７８μｍｏｌ）を含む *DCM*（３ｍＬ）に *TFA*（１ｍＬ）を加え、得られた混合物を１時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させて、*N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミドを白色の固体として得た（３５ｍｇ、５６％）。*LCMS*: m/z =

20

【０７９５】

パート３。室温で *N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド（パート２、３５ｍｇ、７３．４μｍｏｌ）及び *HCHO*（０．１ｍＬ、水中３７％）を含む *DCM*（５ｍＬ）に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （３０．９ｍｇ、１４６μｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を *EtOAc*（１００ｍＬ）で希釈し、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機物を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 *HPLC*（*Chiralpak ID*、３０×２５０ｍｍ、５μｍ；３０％*MeOH*/*MTBE*（０．５％ ２ *M NH*₃-*MeOH*））により精製して、*N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミドを灰白色の固体として得た（２０ｍｇ）。

30

【０７９６】

パート４。*N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド（パート３、１２ｍｇ、２４．４μｍｏｌ）を含む *MeOH*を、キラル *HPLC*（*Chiral ART Amylose-SA*、２０×２５０ｍｍ、５μｍ；５％（５０％*MeOH*/*DCM*）/*MTBE*（０．５％ ２ *M NH*₃-*MeOH*））により精製して、以下を得た。

40

【０７９７】

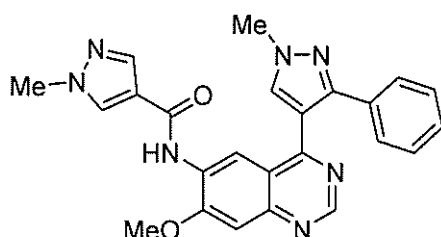
ピーク１、灰白色の固体。実施例２９２：（１*S*，５*S*）－*N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミドまたは（１*R*，５*R*）－*N*－（４－（３－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシキナゾリン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド。*LCMS*: m/z = ４９１ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ¹*H* *NMR*（４００ *MHz*，*DMSO*-*d*₆） δ : ８．８４（*s*，１*H*），８．７２（*s*，１*H*），８．５８（

50

s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45–7.33 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 4.06 (d, 6H), 2.92 (d, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (t, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.21 (d, 1H)。【0798】

ピーク2、灰白色の固体。実施例293：(1R, 5R)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドまたは(1S, 5S)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシキナゾリン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド。LCMS : $m/z = 491$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45–7.33 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 4.06 (d, 6H), 2.62 (d, 2H), 2.36 (dd, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.34 (t, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.21 (s, 1H)。【0799】

実施例294：N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–イル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–カルボキサミド
【化457】



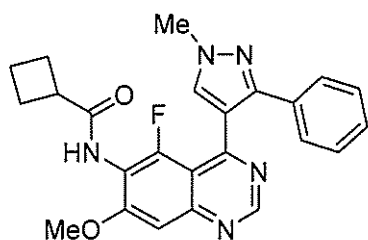
パート1：1–メチル–1H–ピラゾール–4–カルボン酸(200mg、1.58mmol)を含む $SOCl_2$ (3mL)を60℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させて1–メチル–1H–ピラゾール–4–カルボニルクロリドを得て、これをさらに精製することなくパート2で使用した。

【0800】

パート2：ピリジン(7.14mg、90.5 μ mol)を、7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)キナゾリン–6–アミン(P190、60mg、0.181mmol)及び1–メチル–1H–ピラゾール–4–カルボニルクロリド(パート1、39.1mg、0.271mmol)のDCM混合物に滴下して加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(YMC–Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5 μ m; 11~45%MeCN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3 +0.1% NH_3 · H_2O))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(41.6mg、52%)。LCMS : $m/z = 440$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.19 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.20 (dp, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

【0801】

実施例295：N-(5-フルオロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロブタンカルボキサミド
【化458】



10

0℃で5-フルオロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物256、20mg、57.2μmol)及びTEA(29.1mg、286μmol)を含むDCM(3mL)にシクロブタンカルボニルクロリド(27mg、0.228mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5μm; 27~37% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(11.3mg、37%)。LCMS: m/z = 432 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 3.87 (d, 6H), 3.12 (s, 1H), 2.03 (d, 4H), 1.98 (s, 2H)。

20

【0802】

実施例296~319

実施例232について記載したものと類似の方法を使用して、適切なハロゲン化物及び適切なアミドから標題化合物を調製した。

30

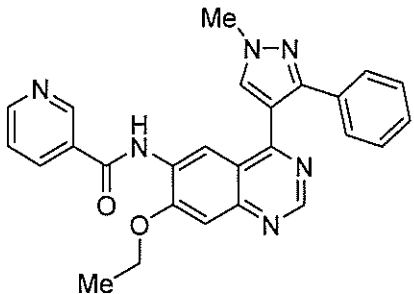
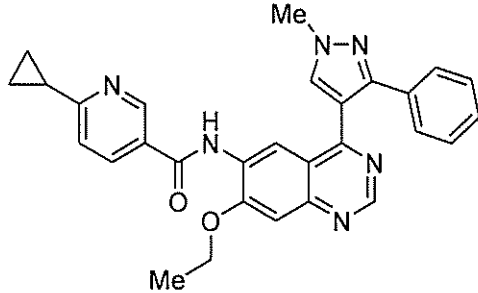
【0803】

ハロゲン化物-1: 6-ブロモ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物90)、ハロゲン化物-2: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物242)、ハロゲン化物-3: 2-(6-ブロモ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-イル)オキシ-N, N-ジメチルエタン-1-アミン(調製物105)、ハロゲン化物-4: 6-ブロモ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物108)、ハロゲン化物-5: 6-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物100)、ハロゲン化物-6: 6-ブロモ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物97)、ハロゲン化物-7: 6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物231)、ハロゲン化物-8: 6-ブロモ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン(調製物94)、ハロゲン化物-9: 2-(4-(6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-4-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン(調製物297)、ハロゲン化物-10: 6-クロロ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)

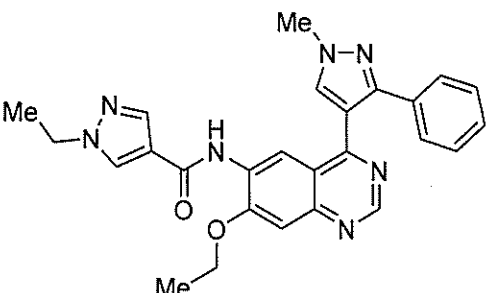
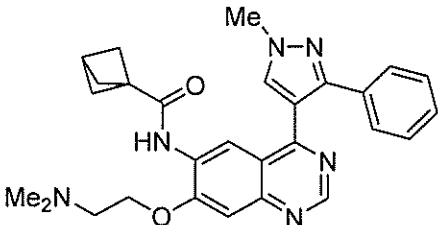
40

50

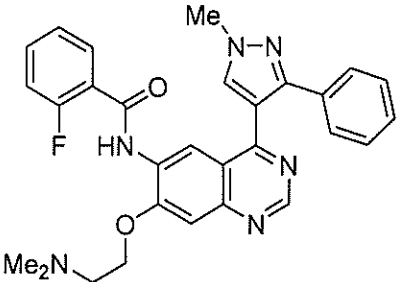
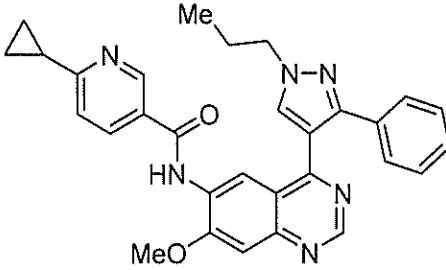
－ 7 － メトキシピリド [3 , 2 - d] ピリミジン (調製物 2 3 9)
 【 表 2 1 - 1 】

実施例 番号	名称/構造/ハロゲン化物/RCONH ₂ /データ
296 ^A	N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  ハロゲン化物-1 ; RCONH₂ : ピリジン-2-カルボキサミド HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、 30x150mm、 5μm ; 26~36% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(61.9mg、 56%)。 LCMS: m/z =451 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.89 (s, 1H), 9.12-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H)。
297 ^A	6-シクロプロピル-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  ハロゲン化物-1 ; RCONH₂ : 6-シクロプロピルニコチンアミド HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、 30x150mm、 5μm ; 41~51% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(23.4mg、 20%)。 LCMS: m/z = 491 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.48 (t, 3H), 1.10-0.97 (m, 4H)。

【表 2 1 - 2】

298 ^A	N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-1 ; RCONH₂ : 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 30~45% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(75.5mg、66%)。LCMS: m/z = 469 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.08 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.45 (m, 6H)。
299	N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-3 ; RCONH₂ : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70)。 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 34~49% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)。 白色の固体(19.7mg、31%)。LCMS: m/z = 483 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 4.38 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.07 (s, 6H)。

【表 2 1 - 3】

300	N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロベンズアミド  ハロゲン化物-3 ; RCONH₂ : 2-フルオロベンズアミド。 HPLC : YMC-Actus Triart C18、30x150mm、5μm ; 40~70% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(15.9mg、20%)。LCMS: m/z = 511 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.78 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.30 (tt, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.41 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.23 (s, 6H)。
301	6-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  ハロゲン化物-4 ; アミド : 6-シクロプロピルピリジン-3-カルボキサミド HPLC : XBridge Prep Phenyl OBD カラム、19x250mm、5μm ; 60~80% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) LCMS: m/z = 505 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.96 (m, 3H)。

10

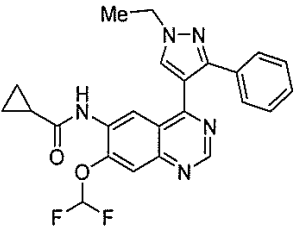
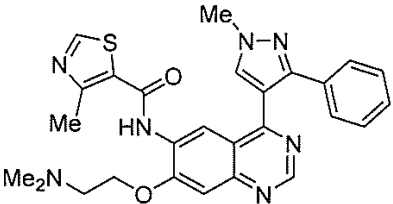
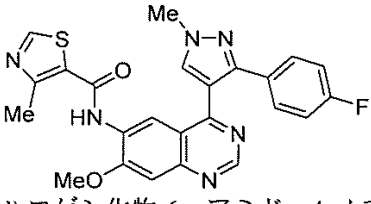
20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

302	N-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド  ハロゲン化物-5 ; アミド : シクロプロパンカルボキサミド HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 32~65% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(48.9mg、44%) ; LCMS: m/z = 450 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97-7.34 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 3H), 4.32 (q, 2H), 2.20-2.10 (s, 1H), 1.52 (t, 3H), 0.82 (d, 4H)。
303	N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  ハロゲン化物-3 ; RCONH₂ : 4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド(調製物 71)。 HPLC : XBridge Prep OBD C18、30x150mm、5μm ; 22~42% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(22mg、32%)。LCMS: m/z = 514 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.39 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.73 (d, 5H), 2.23 (s, 6H)。
304	N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  ハロゲン化物-6 ; アミド : 4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド(調製物 71) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム、30x150mm、5μm ; 23~59% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(21.9mg、64%) ; LCMS: m/z = 475 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 4.03 (d, 6H), 2.64 (s, 3H)。

10

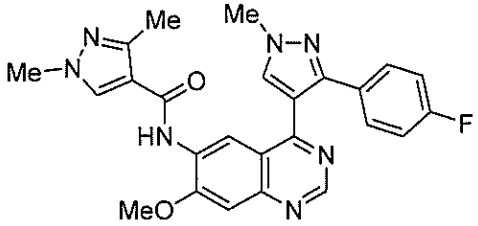
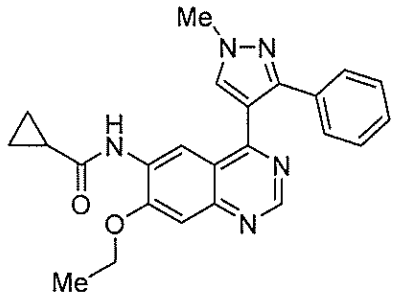
20

30

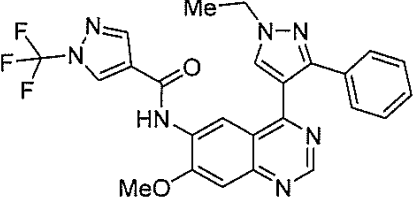
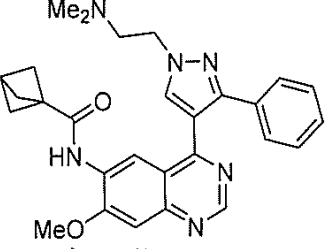
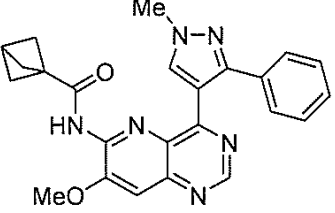
40

50

【表 2 1 - 5】

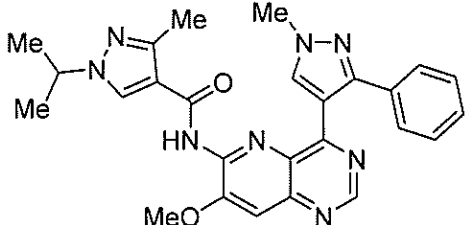
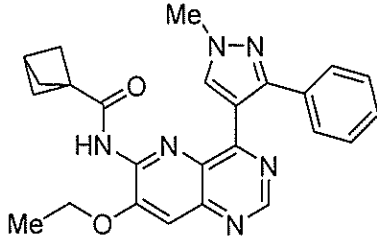
305	N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-6-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-6；アミド：1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物 72) XBridge Shield RP18 OBD カラム、30x150mm、5μm；23～59% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(10.1mg)；LCMS: m/z = 472 [M+H]⁺；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.92 (t, 2H), 3.94 (d, 6H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t, 2H)。
306 ^B	N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド  ハロゲン化物-1；RCONH₂：シクロプロパンカルボキサミド。 HPLC(XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm；32～43% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(61.9mg、60%)。LCMS: m/z = 414 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.51 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.50 (t, 3H), 1.49 (s, 1H), 0.80 (d, 4H)。

【表 2 1 - 6】

307	N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-8 ; アミド : 1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド HPLC : Xbridge Shield RP18 OBD, 30x150mm, 5μm ; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(33.7mg, 27%) ; LCMS: m/z = 508 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.69 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.32 (q, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.53 (t, 3H)。	10
308	N-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-9 ; RCO₂H : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70) HPLC : Atlantis HILIC OBD, 19x150mm, 5μm ; 47~57% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(33.7mg, 32%) ; LCMS: m/z = 425 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 4.37 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08 (s, 5H)。	20
309 ^B	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-2 ; RCONH₂ : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70)。 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD カラム, 30x150mm, 5μm ; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)	30

40

【表 2 1 - 7】

	白色の固体(43.5mg、36%)。LCMS: $m/z = 495$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.19 (s, 6H)。
310 ^B	1-イソプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-2 ; RCONH₂ : 1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物 77)。 HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 30~50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(12.9mg、13%)。LCMS: $m/z = 483$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.89 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (td, 2H), 7.34 (qd, 3H), 4.47 (h, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, 6H)。
311 ^{A,B}	N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-7 ; RCONH₂ : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 34~62% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(22.5mg、23%)。LCMS: $m/z = 441$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.41 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.37 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.48 (t, 3H)。

10

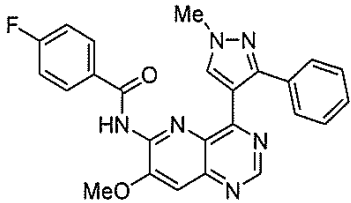
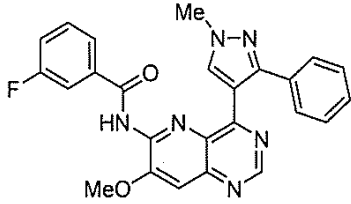
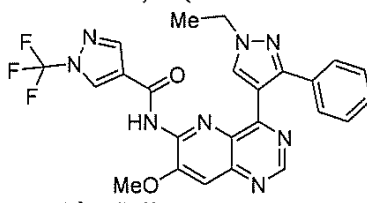
20

30

40

50

【表 2 1 - 8】

312	4-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド  ハロゲン化物-2; RCONH₂: 4-フルオロベンズアミド HPLC: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm; 30~50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(4.7mg、3.6%)。LCMS: m/z =455 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (p, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)。
313	3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド  ハロゲン化物-2; RCONH₂: 3-フルオロベンズアミド HPLC: XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(11.7mg、9%)。LCMS: m/z =455 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.63 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (dd, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.52 (td, 3H), 7.37-7.29 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。
314	N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-10; RCONH₂: 1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm; 30~50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(9.9mg、12%)。LCMS: m/z =509 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.55 (s, 1H), 9.30 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, 3H), 4.29 (q, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.56 (t, 3H)。

10

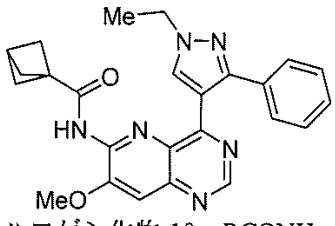
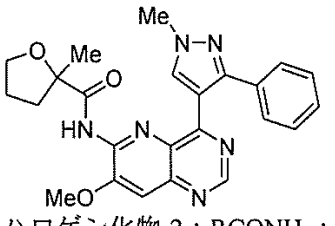
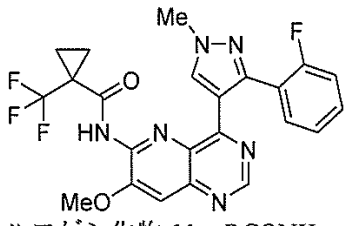
20

30

40

50

【表 2 1 - 9】

315	N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-10 ; RCONH₂ : ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70) HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 30~50% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(16.4mg、23%)。LCMS: m/z = 441 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.60 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.57 (t, 3H)。
316	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド  ハロゲン化物-2 ; RCONH₂ : 2-メチルオキソラン-2-カルボキサミド カラムクロマトグラフィー(SiO₂) : 20:1 DCM/MeOH 灰白色の固体(60mg、22%)。LCMS: m/z = 445 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.06 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.35 (qd, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.09-4.00 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.51 (s, 3H)。
317	N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-11 ; RCONH₂ : 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 22~65% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)

10

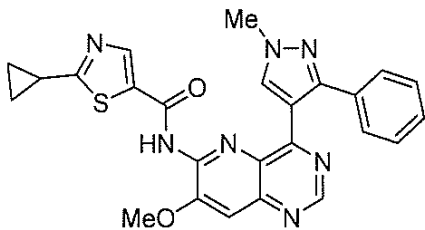
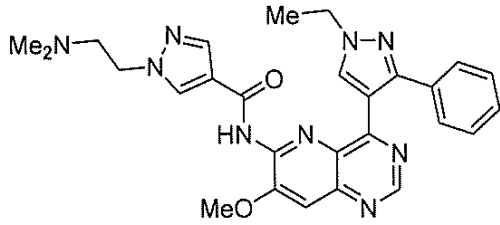
20

30

40

50

【表 2 1 - 1 0】

	黄色の固体(12.8mg、10%)。LCMS: $m/z = 487$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)。
318	2-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)チアゾール-5-カルボキサミド  ハロゲン化物-2; RCONH₂: 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド HPLC: XSelect CSH C18, 30x150mm, 5μm; 37~52% MeCN/H₂O (MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 黄色の固体(29.8mg、22%)。LCMS: $m/z = 484$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.66 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)。
319 ^A	1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド  ハロゲン化物-10; RCONH₂: 1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物 62) HPLC: XBridge Shield RP18 OBD, 30x150mm, 5μm; 7~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(45.5mg、32%)。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.07 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.37-4.19 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.56 (t, 3H)。

A - トルエンをジオキサンの代わりに使用した

B - Cs₂CO₃をK₂CO₃の代わりに使用した

【0804】

実施例 320: N-(7-メトキシ-4-(1-(メチル- d_3)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

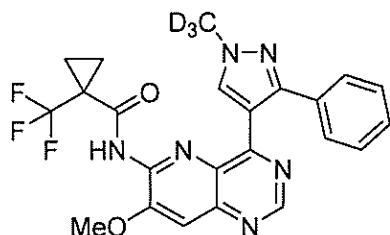
20

30

40

50

【化 4 5 9】



10

XPhos (64.8 mg、0.112 mmol)、Pd₂(dba)₃ (58.3 mg、56.3 μmol)、Cs₂CO₃ (275 mg、0.844 mmol)、2-シクロプロピル-3,3-トリフルオロプロパンアミド (141 mg、0.844 mmol)、ならびに6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d]ピリミジン及び6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d]ピリミジンの混合物 (調製物236、200 mg、0.563 mmol) をジオキサン (10 mL) に混ぜた混合物を、100℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC (20:1 DCM/MeOH) 及び分取HPLC (XSelect CSH Prep C18 OBD、19 x 250 mm、5 μm; 63~74% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して、以下を得た。

20

【0805】

ピーク1、灰白色の固体 (33.5 mg)。実施例320: N-(7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 472 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.77 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H)。

30

【0806】

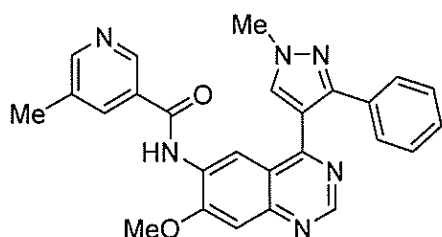
及びピーク2、N-(7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド。

【0807】

実施例321: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-5-メチルニコチンアミド

【化 4 6 0】

40



50

EDCI (173 mg、903 μ mol)、DIPEA (37.0 mg、301 μ mol)、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物190、100 mg、301 μ mol) 及び5-メチルピリジン-3-カルボン酸 (123 mg、903 μ mol) のDCM混合物 (5 mL) を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で順次洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取TLC (20:1 DCM/MeOH) 及び分取HPLC (XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 x 150 mm、5 μ m; 25~40% MeCN/ H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)) により順次精製して、標題化合物を白色の固体として得た (86.8 mg、64.2%)。LCMS: m/z = 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.92 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.65–8.58 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35–7.17 (m, 5H), 4.05 (m, 6H), 2.39 (s, 3H)。

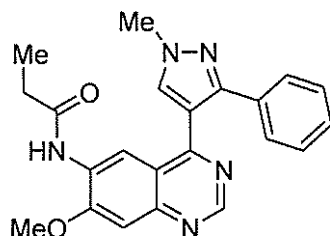
10

【0808】

実施例322: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

20

【化461】



0℃で7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物190、80 mg、241 μ mol) 及びTEA (48.6 mg、482 μ mol) を含むDCM (4 mL) に塩化プロパノイル (26.7 mg、289 μ mol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC (XBridge Prep OBD C18カラム、30 x 150 mm、5 μ m; 35~65% MeCN/ H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (41.8 mg、45%)。LCMS: m/z = 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.00 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.20–7.13 (m, 3H), 4.02 (d, 6H), 2.44–2.33 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)。

30

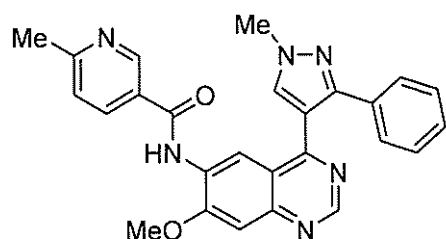
40

【0809】

実施例323: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-メチルニコチンアミド

50

【化 4 6 2】



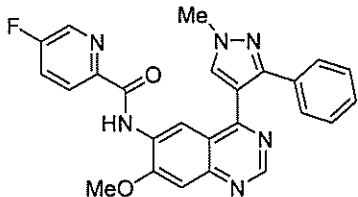
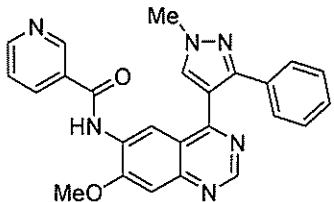
EDCI (173 mg、903 μmol)、DMAP (111 mg、903 μmol)、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、100 mg、301 μmol) 及び 6-メチルピリジン-3-カルボン酸 (123 mg、903 μmol) の DCM 溶液 (5 mL) を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で順次洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) とそれに続く分取 HPLC (Xselect CSH C18 OBD、30 x 150 mm、5 μm 、20~35% MeCN/ H_2O (0.1% HCO_2H)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (53.7 mg、40%)。LCMS: $m/z = 451$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.21 (ddt, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

【0810】

実施例 324~325

実施例 323 について記載したものと類似の方法を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190) 及び適切なカルボン酸 (RCO_2H) から標題化合物を調製した。

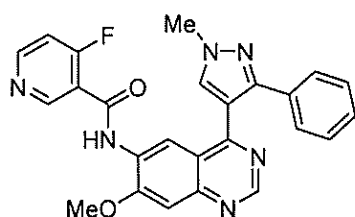
【表 2 2】

実施例番号	名称/構造/RCO ₂ H/データ
324	5-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピコリンアミド  RCO₂H : 5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 34~67% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) ピンク色の固体(33.2mg、24%)。LCMS: m/z =455 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.48 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 4.16 (s, 6H)。
325	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  RCO₂H : ピリジン-3-カルボン酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 20~40% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(127mg、64%)。LCMS: m/z =437 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.98 (s, 1H), 9.13-9.03 (m, 2H), 8.78 (dd, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.57 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (ddt, 2H), 7.21 (dp, 3H), 4.06 (d, 6H)。

【0811】

実施例 3 2 6 : 4-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド

【化 4 6 3】



7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物 190、100mg、301 μ mol) 及び 4-フルオロピリジン-3-カルボン酸 (127mg、903 μ mol) を含む DMF (10mL) に H

A T U (4 0 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l) 及 び D I P E A (1 5 6 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を 加 え 、 混 合 物 を 5 0 ° C で 3 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を E t O A c (1 2 0 m L) で 希 釈 し 、 水 (6 0 m L) で 洗 浄 し た 。 有 機 層 を 乾 燥 さ せ (N a ₂ S O ₄) 、 蒸 発 乾 固 さ せ 、 残 留 物 を 分 取 T L C (1 0 : 1 D C M / M e O H) と そ れ に 続 く 分 取 H P L C (Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 、 3 0 x 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 2 5 ~ 6 2 % M e C N / H ₂ O (1 0 m M N H ₄ H C O ₃ + 0 . 1 % N H ₄ O H)) に よ り 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 を 灰 白 色 の 固 体 と し て 得 た (4 9 . 8 m g 、 3 5 %) 。 L C M S : m / z = 4 5 5 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ : 1 0 . 1 0 (s , 1 H) , 9 . 0 9 (s , 1 H) , 8 . 8 1 - 8 . 7 2 (m , 2 H) , 8 . 6 2 - 8 . 5 6 (m , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (t , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (q d , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 6 (m , 3 H) , 4 . 0 5 (d , 6 H) 。

10

【 0 8 1 2 】

実 施 例 3 2 7 ~ 3 3 1

実 施 例 3 2 6 に つ い て 記 載 し た も の と 類 似 の 方 法 を 使 用 し て 、 7 - メ ト キ シ - 4 - (1 - メ チ ル - 3 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ル - 4 - イ ル) キ ナ ゾ リ ン - 6 - ア ミ ン (調 製 物 1 9 0) 及 び 適 切 な カ ル ボ ン 酸 (R C O ₂ H) か ら 標 題 化 合 物 を 調 製 し た 。

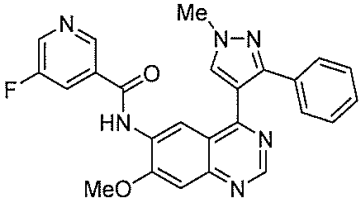
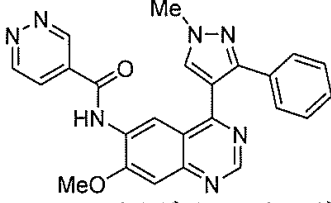
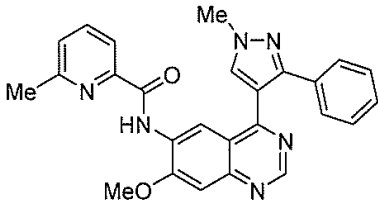
20

30

40

50

【表 2 3 - 1】

実施例番号	名称/構造/RCO ₂ H/データ
327	5-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  RCO₂H : 5-フルオロニコチン酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 27~40% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(45.7mg、33%)。LCMS: m/z =455 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.21 (tt, 3H), 4.07 (s, 6H)。
328	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピリダジン-4-カルボキサミド  RCO₂H : ピリダジン-4-カルボキサミド HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 11~41% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 淡黄色の固体(54.4mg、52%)。LCMS: m/z =438 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.31 (s, 1H), 9.54 (dd, 1H), 9.46 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.19 (dt, 3H), 4.05 (d, 3H), 4.01 (s, 3H)。
329	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-メチルピコリンアミド  RCO₂H : 6-メチルピリジン-2-カルボン酸 HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 52~77% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH)

10

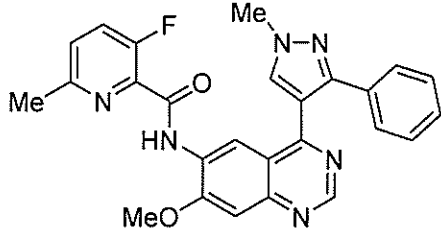
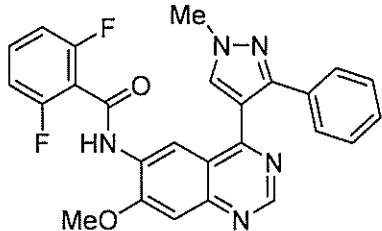
20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

	白色の固体(5.1mg、4%)。LCMS: $m/z = 451$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.83 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。
330	3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-6-メチルピコリンアミド  RCO₂H : 3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸 HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 33~66% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 黄色の固体(49.1mg、35%)。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.65 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.19 (qd, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。
331	2,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ベンズアミド  RCO₂H : 2,6-ジフルオロ安息香酸 HPLC : XBridge Prep OBD C18、30x150mm、5μm ; 26~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 黄色の固体(7.5mg、5%)。LCMS: $m/z = 472$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 7H), 4.03 (s, 6H)。

10

20

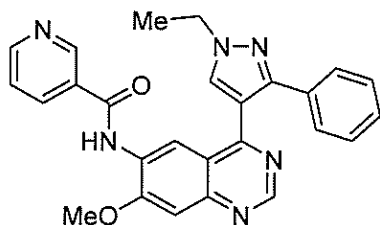
30

【0813】

実施例 332 : N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ニコチンアミド

40

【化 4 6 4】



50

0℃でTEA (132mg、1.30mmol) 及び4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-アミン (調製物252、150mg、0.434mmol) を含むTHF (10mL) に塩化ニコチノイル (122mg、0.868mmol) を加え、得られた混合物を室温に3時間加熱した。反応混合物をEtOAc (120mL) で希釈し、水 (60mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC (XBridge Shield RP18 OBDカラム、30x150mm、5µm; 4~52% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (125mg、64%)。LCMS: m/z = 451 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.96 (s, 1H), 9.12-9.04 (m, 2H), 8.77 (dd, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.33 (q, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.53 (t, 3H)。

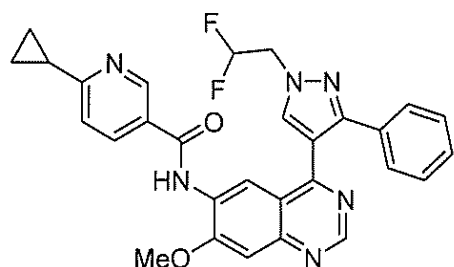
10

【0814】

実施例333: 6-シクロプロピル-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ニコチンアミド

【化465】

20



4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3,2-d]ピリミジン-6-アミントリフルオロアセタート (調製物223、100mg、0.2622mmol) のDCM混合物 (5mL) に、6-シクロプロピルピリジン-3-カルボニルクロリド (パート1、実施例229、47.6mg、0.2622mmol) 及びピリジン (62.1mg、0.78mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (XBridge Prep OBD C18カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30mmX150mm、5µm; 移動相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: MeCN; 流量: 60mL/分; 勾配: 7分で34%Bから67%B) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (26mg、18.8%)。LCMS: m/z = 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.80 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.54 (t, 2H), 4.96-4.72 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.12-0.95 (m, 4H)。

30

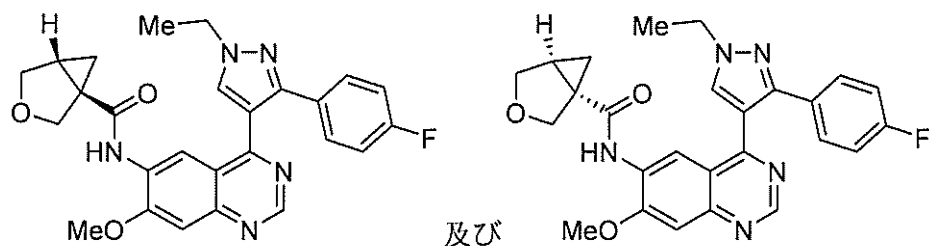
40

【0815】

実施例334及び335: (1R,5R)-N-(4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)

50

－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミド及び（1S, 5S）－N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－イル）－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミド
【化466】



10

パート1。4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－アミン（調製物255、80mg、0.22mmol）のTHF溶液に、3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボン酸（84.5mg、0.660mmol）、T3P（登録商標）（0.5mL）及びピリジン（0.5mL）を加え、混合物を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC（XBridge Shield RP18 OBDカラム、30x150mm、5μm；11～57%MeCN/H₂O（10mM NH₄HCO₃＋0.1%NH₄OH））により精製して、N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－イル）－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミドを白色の固体として得た（40mg、38%）。

20

【0816】

パート2。N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－イル）－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミド（パート1、40mg、84.5μmol）を含むMeOHを、キラルHPLC（Chiral Art Cellulose-SB、20x250mm、5μm；5%MeOH／（50%Hex／MTBE（0.5% 2M NH₃-MeOH）））により精製して、以下を得た。

30

【0817】

ピーク1、白色の固体（12.4mg）。実施例334：（1R, 5R）－N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－イル）－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミドまたは（1S, 5S）－N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メトキシキナゾリン－6－イル）－3－オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン－1－カルボキサミド。LCMS：m/z = 474 [M+H]⁺；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ：8.94（s, 1H），8.58（s, 1H），8.33（s, 1H），8.13（s, 1H），7.34（s, 1H），7.30－7.17（m, 2H），7.02－6.88（m, 2H），4.19（q, 2H），3.94（s, 3H），3.83（s, 2H），3.68－3.54（m, 2H），2.04（ddd, 1H），1.39（t, 3H），1.26（dd, 1H），0.76（t, 1H）。

40

【0818】

ピーク2、白色の固体（9.1mg）。実施例335：（1S, 5S）－N－（4－（1－エチル－3－（4－フルオロフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル）－7－メト

50

キシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 474$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.02-6.88 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.68-3.54 (m, 2H), 2.04 (ddd, 1H), 1.39 (t, 3H), 1.26 (dd, 1H), 0.76 (t, 1H)。

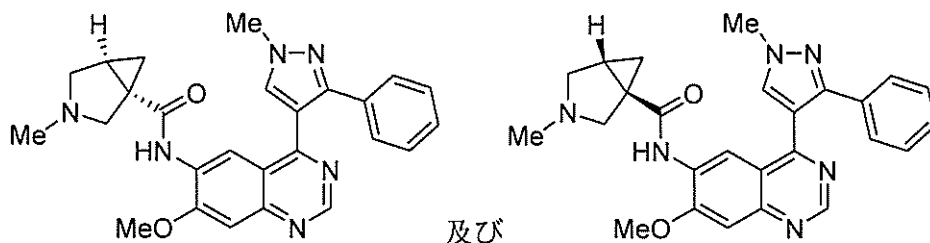
10

【0819】

実施例336及び337: (1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化467】

20



及び

パート1。tert-ブチル1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(調製物257、310mg、0.573mmol)を含むTFA(1mL)及びDCM(2mL)の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(3x20mL)で抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発乾固させた。残留物を分取TLC(10:1 DCM/MeOH)により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た(200mg、79%)。LCMS: $m/z = 441$ $[M+H]^+$ 。

30

【0820】

パート2。N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート1、200mg、454 μ mol)のMeOH混合物(3mL)にHCHO(184mg、2.27mmol、37%の純度)を加え、混合物を20℃で20分間攪拌した。 $NaBH(OAc)_3$ (288mg、1.36 μ mol)を加え、混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5 μ m; 17~50% MeCN/ H_2O (10mM NH_4HCO_3 +0.1% NH_4OH))により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得て(120mg、58%)、これをその後、キ

40

50

ラルSFC (Reg-AD、30 x 250 mm、5 μ m; CO₂中25%IPA (0.5% 2M NH₃-MeOH))により精製して、以下を得た。

【0821】

ピーク1、白色の固体 (26.1 mg)。実施例336: (1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.57 (d, 1H), 2.33 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.93 (ddd, 1H), 1.30 (t, 1H), 1.16 (dd, 1H)。

10

【0822】

ピーク2、白色の固体 (34.1 mg)。実施例337: (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 429 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.05 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.19 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.30 (t, 1H), 1.16 (dd, 1H)。

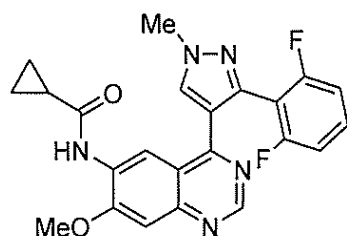
20

30

【0823】

実施例338: N-(4-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化468】



40

N-(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド (調製物201、50 mg、0.180 mmol)、炭酸カリウム (49.8 mg、0.360 mmol) 及び 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (調製物7、72.1 mg、0.225 mmol) を含むDME (0.4 mL)、ジオキサン (0.7 mL) 及びH₂O (0.2 mL) の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (20.8 mg、0.018 mmol) を加え、混合物をN₂でパージし、100℃で1時

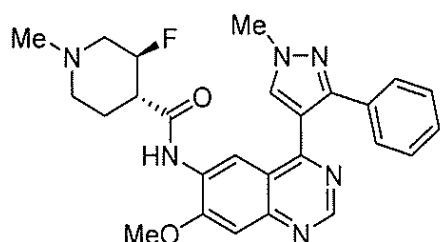
50

間攪拌した。DCM/MeOHを用いて反応混合物をセライトプラグで濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させ、残留物をISCO (12 g SiO₂、0~10% MeOH/DCM)により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た (58 mg、74%)。LCMS: $m/z = 429$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.79 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.16–6.94 (m, 2H), 4.08 (dd, 5H), 2.22 (s, 1H), 0.86 (dd, 4H)。

【0824】

実施例339: トランス-*rac*-(3R, 4R)-3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化469】



パート1。トランス-*rac*-(3R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フルオロピペリジン-4-カルボン酸 (107 mg、0.433 mmol) のピペリジン溶液 (5 mL) に、EDCI (89 mg、0.462 mmol) 及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン (調製物190、95.7 mg、0.289 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をクロマトグラフィー (SiO₂、ISCO、0~100% 10% MeOH (+0.1% NH₄Cl)/DCM) により精製して、トランス-*rac*-tert-ブチル (3R, 4R)-3-フルオロ-4-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (42.4 mg、26.2%) を得て、これをTFA (1 mL) で処理した。混合物を蒸発乾固させて、トランス-*rac*-(3R, 4R)-3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを得て、これを精製せずに使用した。

【0825】

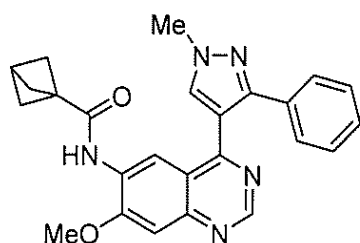
パート2。20 mL バイアルに、トランス-*rac*-(3R, 4R)-3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (パート1、35 mg、0.076 mmol) 及びホルムアルデヒドのTHF溶液 (2 mL、37% w/w) を入れ、蒸発乾固させた。残留物をTHF (0.5 mL) 及びMeOH (0.5 mL) 及びホルムアルデヒド (0.5 mL、6.16 mmol) で希釈し、穏やかに加熱して透明な溶液を得た。この溶液を室温に冷却し、DIPEA (208 μ L、1.192 mmol) を加え、3分後にNaBH(OAc)₃ (48.3 mg、0.228 mmol) を加え、反応物を室温で攪拌した。混合物をEtOAc及び飽和NaHCO₃で希釈した。反応混合物を蒸発させ、残留物をHPLC (1%のTFAで調整したMeCN/H₂Oを使用するGilson) により精製して、標題化合物を得た (35 mg、26%)。LCMS: $m/z = 475$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ : 9.08 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),

7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (q, 3H), 5.20–4.80 (m, 1H), 4.00–3.00 (m, 6H), 4.16 (d, 3H), 4.13 (d, 3H), 3.00 (s, 3H) 2.60–2.00 (m, 2H)。

【0826】

実施例340：N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化470】



10

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、54.3mg、0.164mmol)をピリジン(1.5mL)及びDCM(1.0mL)に溶かした溶液に、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(18.37mg、0.164mmol)及びEDCI(50.3mg、0.262mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をISCOクロマトグラフィー(SiO₂、12g Redi ISCO; 0~100%(10%MeOH+1%NH₄Cl)/DCMにより精製して、標題化合物を得た(44.9mg、63%)。LCMS: m/z = 426 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.08 (q, 1H), 8.97 (q, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (q, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (q, 1H), 2.16 (s, 6H)。

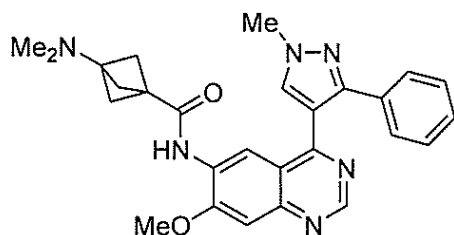
20

30

【0827】

実施例341：3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化471】



40

3-(ジメチルアミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(14.05mg、0.091mmol)のピリジン溶液(1.5mL)に、EDCI(18.51mg、0.097mmol)及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、20mg、0.060mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、

50

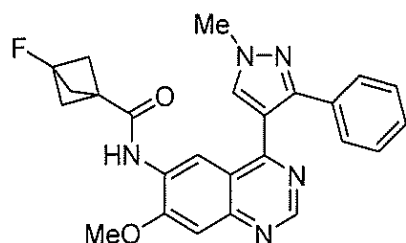
残留物をHPLC (0.01%のTFAで調整したMeCN/H₂Oを用いるGilson)により精製して、標題化合物を得た(30.2mg、89%)。LCMS: $m/z = 469$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.20 (tt, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.34 (s, 6H)。

【0828】

実施例342: 3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

10

【化472】



20

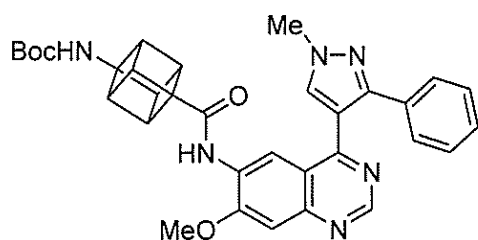
3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(11.78mg、0.091mmol)のピリジン溶液(1.5mL)に、EDCI(18.51mg、0.097mmol)及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-アミン(調製物190、20mg、0.060mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をHPLC (0.01%のTFAで調整したMeCN/H₂Oを用いるGilson)により精製して、標題化合物を得た(26.5mg、99%)。LCMS: $m/z = 444$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 7.22 (s, 0H), 7.24–7.17 (m, 3H), 4.05 (d, 6H), 2.55 (s, 4H), 2.41 (d, 6H)。

30

【0829】

実施例343: tert-ブチル(4-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)カルバモイル)クバン-1-イル)カルバマート

【化473】



40

4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)クバン-1-カルボン酸(95mg、0.362mmol)のピリジン溶液(1.5mL)に、EDCI(93mg、0.483mmol)及び7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール

50

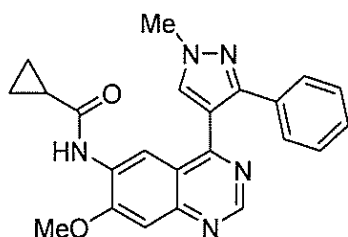
ー４－イル) キナゾリンー６－アミン (調製物 190、100mg、0.320mmol) を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。DCM及び水及び層が分離した。水層をDCMで再抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、蒸発乾固させた。残留物をクロマトグラフィー (SiO₂、ISCO、0～100% EtOAc / DCM、続いて 0～25% MeOH / DCM) により精製して、標題化合物を得た (141mg、81%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.00 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.30–7.18 (m, 3H), 4.85 (s, 3H), 4.13–4.08 (m, 6H), 1.49 (s, 9H)。

【0830】

10

実施例 344: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル) シクロプロパンカルボキサミド

【化 474】



20

7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (調製物 190、25mg、0.075mmol) の THF 溶液 (0.377mL) を含む N₂ 下のバイアルに、ピリジン (15.25μL、0.189mmol)、シクロプロパンカルボン酸 (9.57μL、0.113mmol) 及び T3P (登録商標) (112μL、0.189mmol) を加え、反応物を 50℃ で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM に溶解し、水で洗浄した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を ISCO (4g SiO₂、0～20% MeOH / DCM) とそれに続く RP-ISCO (4～70% MeCN / H₂O (+0.1% TFA)) により精製して、標題化合物をベージュ色の固体として得た (16.2mg、54%)。LCMS: m/z = 400 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.69 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.19 (d, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 0.78 (d, 4H)。

【0831】

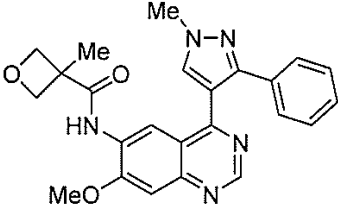
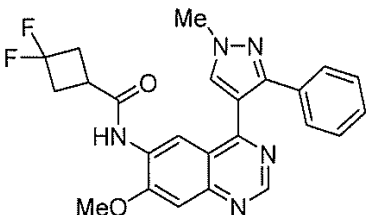
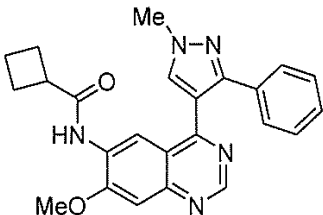
30

実施例 345～354

実施例 344 について記載したものと類似の方法を使用して、7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (調製物 190) 及び適切なカルボン酸 (RCO₂H) から標題化合物を調製した。

40

【表 2 4 - 1】

実施例番号	名称/構造/RCO ₂ H/データ
345	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-3-メチルオキセタン-3-カルボキサミド  RCO₂H : 3-メチルオキセタン-3-カルボン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 黄色の固体(24.1mg, 74%)。LCMS: m/z = 430 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.32 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.75 (t, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.08-4.02 (m, 6H), 1.58 (s, 3H)。
346	3,3-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) ピンク色の固体(21.7mg, 64%)。LCMS: m/z = 450 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.63 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.20 (d, 3H), 4.07 (dd, 6H), 3.37 (d, 1H), 2.76 (dt, 4H)。
347	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)シクロブタンカルボキサミド  RCO₂H : シクロブタンカルボン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 淡緑色の固体(38.8mg, 89%)。LCMS: m/z = 414 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.15 (d, 1H), 9.09-8.98 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36-7.13 (m, 5H), 4.06 (d, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.27-2.02 (m, 4H), 2.02-1.72 (m, 2H)。

10

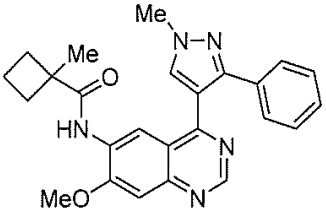
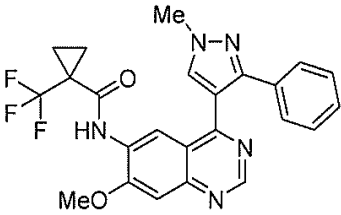
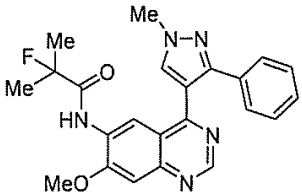
20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

348	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 1-メチルシクロブタン-1-カルボン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 白色の固体(27.4mg, 71%)。LCMS: m/z = 428 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.07 (d, 1H), 8.68-8.51 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (q, 2H), 7.21 (q, 3H), 4.07 (dd, 6H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.96 (q, 1H), 1.85 (dq, 2H), 1.74 (dq, 1H), 1.44 (d, 3H)。
349	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  RCO₂H : 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 白色の固体(6.6mg, 16%)。LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (q, 2H), 7.21 (dd, 3H), 4.09 (d, 3H), 4.04 (d, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.39 (d, 2H)。
350	2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-2-メチルプロパンアミド  RCO₂H : 2-フルオロ-2-メチルプロパン酸 濾過により収集した生成物(白色の固体、28.1mg, 74%)。LCMS: m/z = 420 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.11 (d, 3H), 4.05 (d, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.56 (d, 3H)。

10

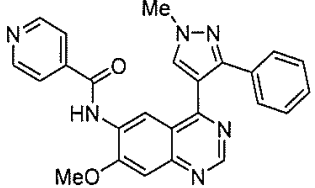
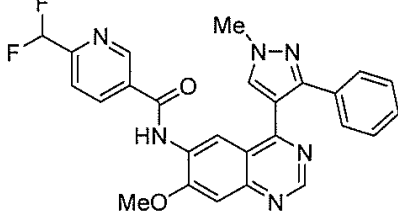
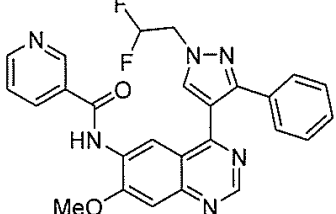
20

30

40

50

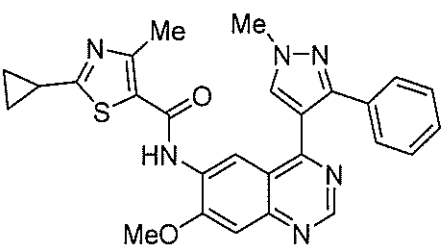
【表 2 4 - 3】

351	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)イソニコチンアミド  RCO₂H : イソニコチン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM)及び RP-ISCO (5~75% MeCN/H₂O + 0.1% TFA) ; LCMS: m/z = 437 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ:	10
352	6-(ジフルオロメチル)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  RCO₂H : 6-(ジフルオロメチル)ニコチン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 白色の固体(29.9mg, 68%)。LCMS: m/z = 487 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.14 (s, 1H), 9.17-9.08 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, 3H), 7.19-6.93 (m, 1H), 4.07 (dd, 6H)。	20
353	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)ニコチンアミド  RCO₂H : ニコチン酸 ISCO (12g, SiO₂ ; 0~10% MeOH/DCM) 白色の固体(24.5mg, 64%)。LCMS: m/z = 487 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.97 (d, 1H), 9.20-9.09 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.60-8.46 (m, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.75-6.33 (m, 1H), 4.85 (t, 2H), 4.10 (t, 3H)。	30

40

50

【表 2 4 - 4】

354	2-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキサミド  RCO₂H: 2-シクロプロピル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 ISCO (12g, SiO₂; 0~10% MeOH/DCM)及び RP-ISCO (10~70% MeCN/H₂O + 0.1% TFA); 白色の固体(34.3mg, 33%)。LCMS: m/z = 497 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (tt, 1H), 1.19 (qd, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H)。
-----	--

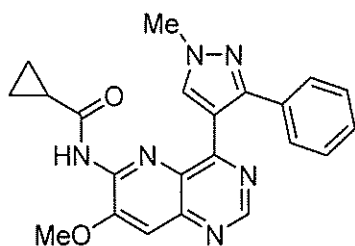
10

20

【0 8 3 2】

実施例 3 5 5 : N - (7 - メ ト キ シ - 4 - (1 - メ チ ル - 3 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ール - 4 - イ ル) ピ リ ド [3 , 2 - d] ピ リ ミ ジ ン - 6 - イ ル) シ ク ロ プ ロ パ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

【化 4 7 5】



30

7 - メ ト キ シ - 4 - (1 - メ チ ル - 3 - フェ ニ ル - 1 H - ピ ラ ゾ ール - 4 - イ ル) ピ リ ド [3 , 2 - d] ピ リ ミ ジ ン - 6 - ア ミ ン (調 製 物 2 1 6 、 2 0 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) 、 シ ク ロ プ ロ ピ ル (1 H - イ ミ ダ ゾ ール - 1 - イ ル) メ タ ノ ン (2 7 . 2 9 m g 、 0 . 1 8 1 m m o l) 、 T H F (5 m L) 、 N a H (2 . 8 9 m g 、 0 . 1 2 0 m m o l) の 混 合 物 を N₂ 下 で 2 時 間 に わ た り 0 ° C で 攪 拌 し た 。 反 応 物 を H₂O (5 m L) で ク エ ン チ し 、 固 体 を 濾 過 により 除 去 し た 。 濾 液 を E t O A c (3 x 1 0 m L) で 抽 出 し 、 真 空 中 で 蒸 発 乾 固 さ せ た 。 残 留 物 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (2 0 : 1 D C M / M e O H) と そ れ に 続 く 分 取 H P L C (Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 E x R S 、 3 0 x 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 3 0 ~ 5 0 % M e C N / H₂O (1 0 m M N H₄H C O₃ + 0 . 1 % N H₄O H)) により 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 を 灰 白 色 の 固 体 と し て 得 た (4 . 9 m g 、 2 0 %) 。 L C M S : m / z = 4 0 1 [M + H] ⁺ ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ : 1 0 . 5 3 (s , 1 H) , 9 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (d d , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 2 9 (m , 3 H) , 4 . 1 1 (s , 3 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 3 1 (d d , 1 H) , 1 . 0 2 - 0 . 9 4 (m

40

50

, 2 H), 0.91 (dt, 2 H)。

【0833】

実施例356～359

実施例355について記載したものと類似の方法を使用して、適切なピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(アミン)及び適切な(1H-イミダゾール-1-イル)メタノンから標題化合物を調製した。

【0834】

アミン-1: 7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物216)、アミン-2: 4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物221)、アミン-3: 4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物223)

10

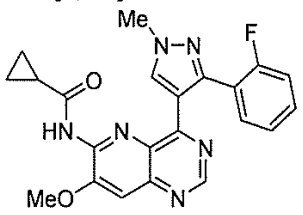
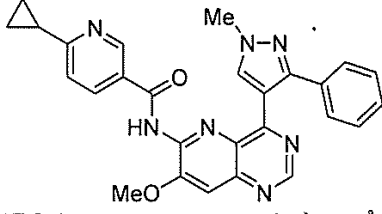
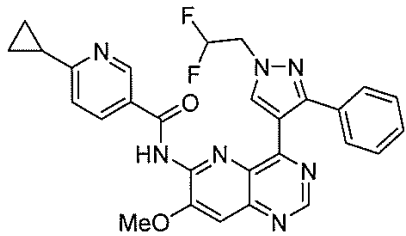
20

30

40

50

【表 25-1】

実施例番号	名称/構造/アミン/RCOIm/データ
356	N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド  アミン-2 ; RCOIm : シクロプロピル(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 31~51% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(52mg、44%)。LCMS: m/z =419 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.56 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.05-0.86 (m, 4H)。
357	6-シクロプロピル-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ニコチンアミド  アミン-2 ; RCOIm : (6-シクロプロピルピリジン-3-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(18.4mg、26%)。LCMS: m/z =478 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.65 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.32 (dd, 3H), 4.08 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.24 (tt, 1H), 1.11-0.99 (m, 4H)。
358	6-シクロプロピル-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ニコチンアミド  アミン-3 ; RCOIm : (6-シクロプロピルピリジン-3-イル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン

10

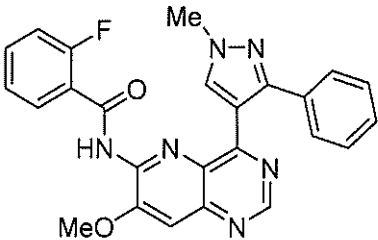
20

30

40

50

【表 25-2】

	HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(14.8mg、15%)。LCMS: m/z =528 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.65 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.34 (dp, 3H), 6.54 (t, 1H), 4.77 (td, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.13-0.99 (m, 4H)。
359	2-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ベンズアミド  アミン-1 ; RCOIm : (2-フルオロフェニル)(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 8~56% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 灰白色の固体(16.3mg、17%)。LCMS: m/z =455 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.62 (d, 1H), 9.35 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (qd, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.44-7.29 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)。

10

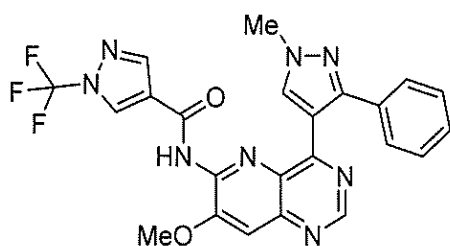
20

【0835】

実施例360 : N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化476】

30



40

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20mL圧力タンク反応器に、1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物76、30mg、0.168mmol)、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、70.7mg、0.201mmol)、K₂CO₃(46.6mg、0.335mmol)、XPhos(7.99mg、0.017mmol)、Pd₂(dba)₃(15.3mg、0.017mmol)及びジオキサン(5mL)を入れ、得られた混合物を100℃で3時間攪拌した。反応物を水5mLの添加によりクエンチし、得られた溶液EtOAc(3x10mL)で抽出した。合わせた有機物を蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(20:1 DCM/MeOH)とそれに続く分取HPLC(XBridge Shi

50

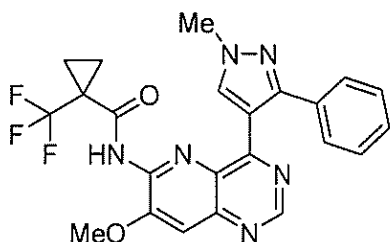
e l d R P 1 8 O B D カラム、3 0 x 1 5 0 m m、5 μ m；8 ~ 5 6 % M e C N / H₂O (1 0 m M N H₄H C O₃ + 0 . 1 % N H₄O H)) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (6 m g、7 . 2 %)。L C M S : m / z = 4 9 5 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ : 1 0 . 5 9 (s, 1 H), 9 . 3 1 (s, 1 H), 9 . 1 8 (s, 1 H), 8 . 9 0 (s, 1 H), 8 . 5 5 (s, 1 H), 7 . 8 1 (s, 1 H), 7 . 5 1 (d q, 2 H), 7 . 3 3 (d t, 3 H), 4 . 1 0 (s, 3 H), 4 . 0 0 (s, 3 H)。

【0836】

実施例 3 6 1 : N - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

10

【化 4 7 7】



20

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 2 0 m L 圧力タンク反応器に、6 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン (調製物 2 4 2、7 0 m g、0 . 1 9 9 m m o l)、1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (調製物 6 8、3 6 . 6 m g、0 . 2 3 9 m m o l)、K₂CO₃ (5 5 . 4 m g、0 . 3 9 8 m m o l)、Pd₂(d b a)₃ (1 8 . 2 m g、0 . 0 2 0 m m o l)、X P h o s (9 . 4 9 m g、0 . 0 2 0 m m o l) 及びジオキサン (5 m L) を入れ、得られた溶液を 1 0 0 °C で 3 時間攪拌した。反応物を H₂O (5 m L) の添加によりクエンチし、DCM (3 x 1 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (2 0 : 1 D C M / M e O H) とそれに続く分取 H P L C (カラム : Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 E x R S、3 0 x 1 5 0 m m、5 μ m；3 0 ~ 5 0 % M e C N / H₂O (1 0 m M N H₄H C O₃ + 0 . 1 % N H₄O H)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (2 3 . 9 m g、2 5 . 6 %)。L C M S : m / z = 4 6 9 [M + H]⁺ ; ¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ : 9 . 7 9 (b r s, 1 H), 9 . 1 7 (s, 1 H), 8 . 8 8 (s, 1 H), 7 . 7 8 (s, 1 H), 7 . 5 1 - 7 . 4 8 (m, 2 H), 7 . 3 3 - 7 . 3 1 (m, 3 H), 4 . 0 8 (s, 3 H), 3 . 9 9 (s, 3 H), 1 . 6 2 (m, 2 H), 1 . 4 8 - 1 . 4 7 (m, 2 H)。

30

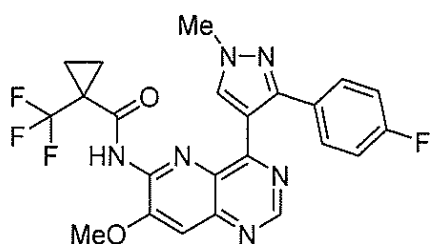
40

【0837】

実施例 3 6 2 : N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

50

【化 4 7 8】



10

6-クロロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物238、120mg、0.324mmol)、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物68、59.4mg、0.388mmol)、Cs₂CO₃(158mg、0.485mmol)、BINAP Pd G2(25mg、0.027mmol)のジオキサン混合物(10mL)を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾燥させ、残留物を分取HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm; 46~76% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(36.7mg、23%)。LCMS: m/z = 487 [M+H]⁺, ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.77 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H)。

20

【0838】

実施例363~371

実施例362について記載したものと類似の方法を使用して、適切なクロロピリド[3, 2-d]ピリミジン(ハロゲン化物)及びアミド(RCONH₂)から標題化合物を調製した。

30

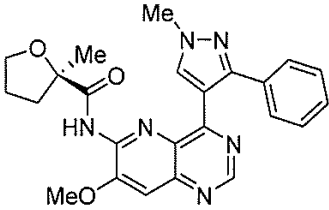
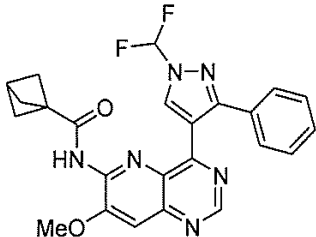
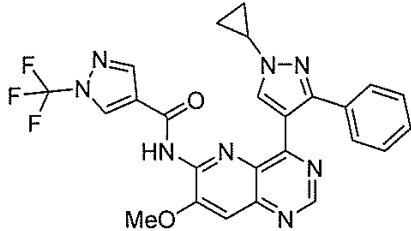
【0839】

ハロゲン化物-A: 6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物242)、ハロゲン化物-B: 6-クロロ-4-(1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物244)、ハロゲン化物-C: 6-クロロ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物237)、ハロゲン化物-D: 6-クロロ-4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物245)、ハロゲン化物-E: 6-クロロ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物240)、ハロゲン化物-F: 6-クロロ-4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物239)。

40

50

【表 2 6 - 1】

実施例番号	名称/構造/ハロゲン化物/RCONH ₂ /データ
363	(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド  ハロゲン化物-A ; RCONH₂ : (R)-2-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(調製物 67) 分取 TLC : 30:1 DCM/MeOH 白色の固体(8.1mg、9%)。LCMS: m/z = 445 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.11 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, 3H), 4.16-4.03 (m, 8H), 2.59 (t, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.62 (s, 3H)。
364	N-(4-(1-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-B ; RCONH₂ : ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物 70) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 23~72% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(8.4mg、23%)。LCMS: m/z = 463 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22-7.76 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.17 (s, 6H)。
365	N-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 

10

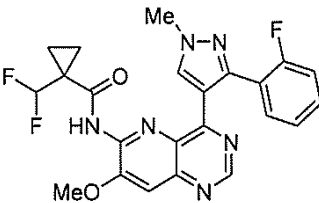
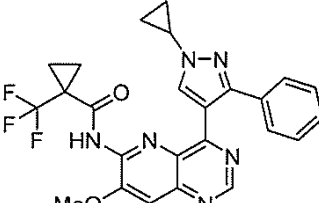
20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

	ハロゲン化物-D ; RCONH₂ : 1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物 76) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 24~66% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(5.2mg、13%)。LCMS: m/z = 521 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.56 (s, 1H), 9.32 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。
366	1-(ジフルオロメチル)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-A ; RCONH₂ : 1-(ジフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 69) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 38~58% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(31.3mg、21%)。LCMS: m/z = 459 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.69-9.56 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.38 (t, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 1.30-1.27 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H)。
367	N-(4-(1-シクロプロピル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-D ; RCONH₂ : 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 68) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 51~71% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(10.9mg、16%)。LCMS: m/z = 495 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

10

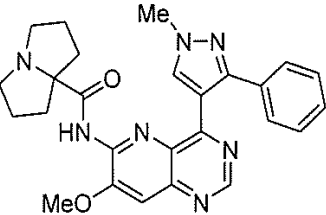
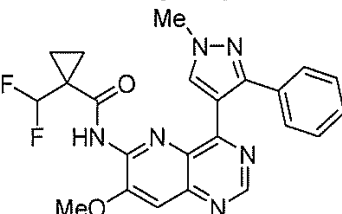
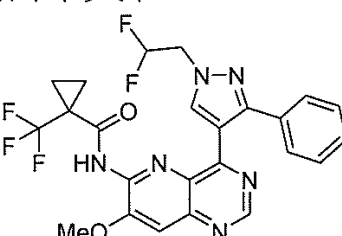
20

30

40

50

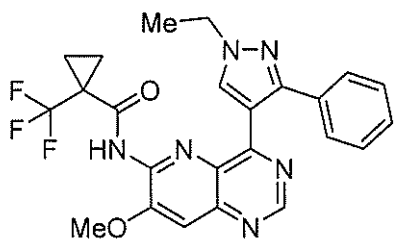
【表 2 6 - 3】

368	N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキサミド  ハロゲン化物-A ; RCONH₂ : テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボキサミド(調製物 60) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 24~64% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(35.1mg、26%)。LCMS: m/z = 470 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.19 (dt, 2H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 4H), 1.72 (dd, 1H)。	10
369	1-(ジフルオロメチル)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-A ; RCONH₂ : 1-(ジフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 69) HPLC : XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm ; 22~62% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(16.3mg、16%)。LCMS: m/z = 451 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.66 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, 3H), 6.41 (t, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.48 (d, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H)。	20
370	N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド 	30

40

50

【表 26-4】

	ハロゲン化物-E ; RCONH₂ : 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 68) HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5μm ; 47~67% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(50.7mg、40%)。LCMS: m/z = 519 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (dq, 2H), 7.21 (p, 3H), 6.66-6.18 (m, 1H), 4.64 (td, 2H), 1.57-1.28 (m, 4H)。
371	N-(4-(1-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド  ハロゲン化物-F ; RCONH₂ : 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 68) HPLC : YMC-Actus Triart C18 ExRS、20x250mm、5μm ; 52~82% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃ + 0.1%NH₄OH) 白色の固体(18.3mg、28%)。LCMS: m/z = 467 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.65-1.43 (m, 7H)。

10

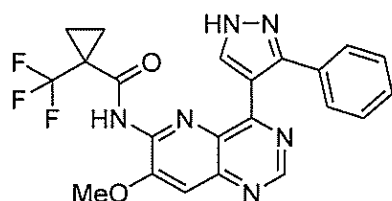
20

【0840】

実施例 372 : N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

30

【化 479】



40

パート 1。6-クロロ-7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 234)及び1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物 68)から、N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミドを黄色の固体として調製した(35mg、68%)。LCMS: m/z = 539

[M+H]⁺

【0841】

50

パート2：N-（7-メトキシ-4-（3-フェニル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-1-（トリフルオロメチル）シクロプロパン-1-カルボキサミド（パート1、35mg）を含むジオキサン（8mL）にHCl/MeOH（4M、4mL）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC（YMC-Actus Triart C18 ExRS、20x250mm、5 μ m；52~82%MeCN/H₂O（10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₄OH））により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た（6.8mg）。LCMS：m/z = 455 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ ：13.48（s, 1H），9.70（s, 1H），9.24（s, 1H），8.88（s, 1H），7.77（s, 1H），7.55-7.49（m, 2H），7.36（s, 3H），4.08（s, 3H），1.60（s, 2H），1.56-1.42（m, 2H）。

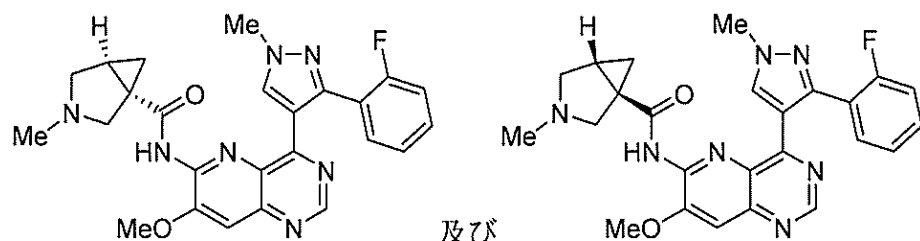
10

【0842】

実施例373及び374：（1S, 5S）-N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び（1R, 5R）-N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

20

【化480】



30

パート1。室温でtert-ブチル1-（（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）カルバモイル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート（調製物258、100mg、0.178mmol）を含むDCMにTFAを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をDCM（10mL）に溶解した。これにHCHO及びNaBH（OAc）₃（75.4mg、0.356mmol）を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（3x50mL）で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ（Na₂SO₄）、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC（YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5 μ m；26~53%MeCN/H₂O（10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₄OH））により精製して、N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得て（50mg）、これをパート2で使用した。

40

【0843】

パート2。N-（4-（3-（2-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル）-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド（パート1、50m

50

g) をキラル SFC (CHIRAL ART Amylose-C NEO 30 x 250 mm、5 μ m; CO₂ 中 40% MeOH (0.1% 2M NH₃-MeOH) によりさらに精製して、以下を得た。

【0844】

ピーク1、白色の固体 (7.3 mg) ; 実施例 373 : (1S, 5S) -N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R) -N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H)。

10

【0845】

ピーク2、白色の固体 (12.1 mg) ; 実施例 374 : (1R, 5R) -N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S) -N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H)。

20

30

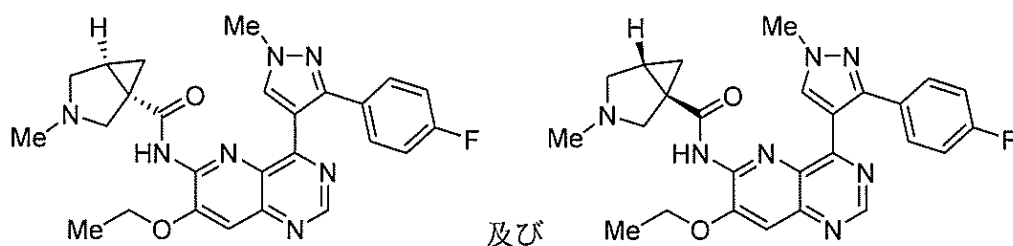
【0846】

実施例 375 及び 376 : (1S, 5S) -N-(7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド及び (1R, 5R) -N-(7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド

40

50

【化 4 8 1】



10

実施例 373 及び 374 について記載したものと類似の 2 パートの手順を使用して、tert-ブチル 1-((7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(調製物 259) から標題化合物を調製した。

【0847】

ピーク 1、白色の固体(68.8 mg、46%)；実施例 375：(1S, 5S)-N-((7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-((7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 488$ [M+H]⁺；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.23 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (q, 1H), 1.51-1.36 (m, 4H), 1.32 (dd, 1H)。

20

30

【0848】

ピーク 2、白色の固体(53.4 mg、36%)；実施例 376：(1R, 5R)-N-((7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-((7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 488$ [M+H]⁺；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.32 (dd, 1H)。

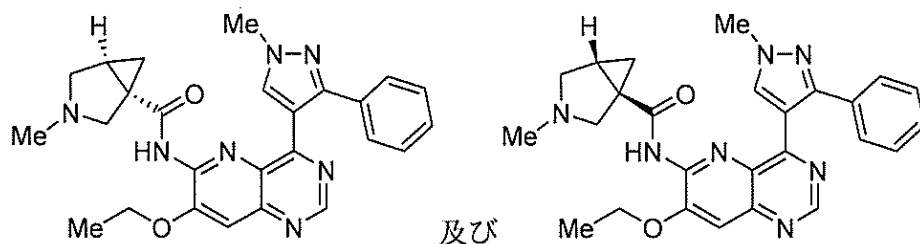
40

【0849】

実施例 377 及び 378：(1S, 5S)-N-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び

50

(1R, 5R) - N - (7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル) - 3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
【化482】



10

パート1。RuPhos Pd (59.3 mg、71 μ mol) 及び Cs₂CO₃ (345 mg、1.06 mmol) を、6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物231、260 mg、0.710 mmol) 及び tert-ブチル 1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート (調製物65、239 mg、1.06 mmol) を含むジオキサン (10 mL) に室温に加え、得られた混合物を16時間 にわたり N₂ 下で 100 °C に加熱した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL)、飽和ブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、tert-ブチル 1-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートを黄色の固体として得た (260 mg、66%)。LCMS: m/z = 556 [M+H]⁺。

20

【0850】

パート2: tert-ブチル 1-((7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート (パート1、240 mg、0.431 mmol) を含む DCM (4 mL) に TFA (2 mL) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (10 : 1 DCM / MeOH) により精製して、N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た (160 mg、82%)。LCMS: m/z = 456

30

[M+H]⁺。

【0851】

パート3。N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (パート2、150 mg、0.329 mmol) 及び HCHO (98.4 mg、3.28 mmol) を含む DCM (10 mL) に NaBH(OAc)₃ (174 mg、0.822 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 x 150 mm、5 μ m; 19 ~ 58% MeCN / H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH)) により精製して、N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ

40

50

サン-1-カルボキサミドを白色の固体として得た (100 mg、65%)。N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミド (パート3、100 mg) から、キラルHPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC、20 x 250 mm、5 μm; 10% IPA / (3:1 Hex / DCM (0.5% 2M NH₃-MeOH)) により標題化合物を得た。【0852】

ピーク1、白色の固体 (44 mg、44%) ; 実施例377: (1S, 5S) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 470 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.29 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.35 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.3-3.26 (m, 1H), 2.95-2.61 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.52-1.33 (m, 5H)。

10

20

【0853】

ピーク2、白色の固体 (41.1 mg、41%) ; 実施例378: (1R, 5R) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 470 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.28 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.34 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (dd, 1H), 1.46-1.32 (m, 5H)。

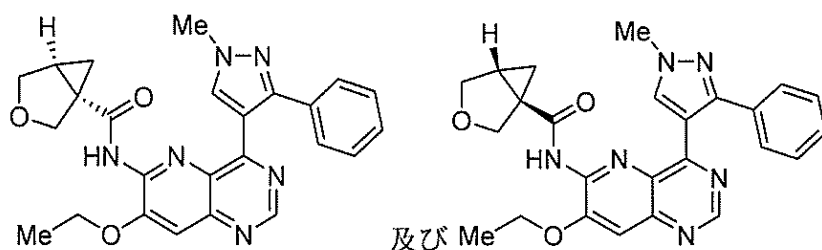
30

【0854】

実施例379及び380: (1S, 5S) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミド及び (1R, 5R) - N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサ-1-カルボキサミド

40

【化 4 8 3】



10

パート1。RuPhos Pd (45.6 mg、54.6 μmol) 及び Cs_2CO_3 (13.3 mg、40.9 μmol) を、6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン (調製物 231、200 mg、546 μmol) 及び 3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 64、104 mg、818 μmol) を含むジオキサン (10 mL) に室温に加え、得られた混合物を2時間にわたり N_2 下で 80°C に加熱した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) とそれに続く分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18、30 x 150 mm、5 μm ; 42~52% MeCN/ H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)) により精製して、N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得た (100 mg、40%)。

20

【0855】

パート2。N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (パート1、100 mg、0.219 mmol) を分取 HPLC により精製して、以下を得た。

30

【0856】

ピーク1、白色の固体 (15.7 mg、16%) ; 実施例 379 : (1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS : m/z = 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.48 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 4.10-3.96 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.59-1.40 (m, 4H), 0.98 (t, 1H)。

40

【0857】

ピーク2、白色の固体 (20 mg、20%) ; 実施例 380 : (1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS : m

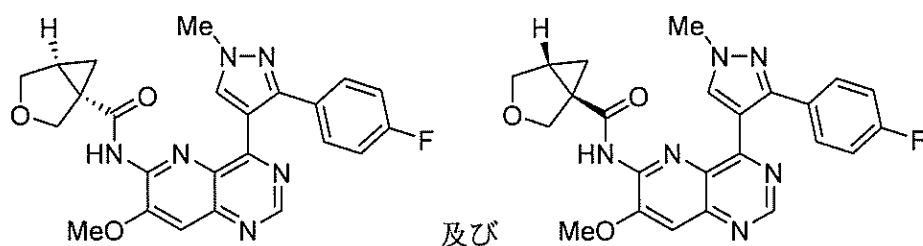
50

／z = 457 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)
 δ: 9.48 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.32 (dd, 3H), 4.34 (q, 2H), 4.10–3.96 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.46 (t, 3H), 0.98 (t, 1H)。

【0858】

実施例381及び382: (1S, 5S)–N–(4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド及び(1R, 5R)–N–(4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド

【化484】



パート1。3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボン酸(54.8 mg、0.428 mmol)の混合物に、TEA(216 mg、2.14 mmol)を含むTHF(10 mL)を加え、2, 4, 6–トリクロロベンゾイルクロリド(104 mg、0.428 mmol)を0℃で加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。これに、4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–アミン(調製物218、150 mg、0.428 mmol)を加え、混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をEtOAc(100 mL)で希釈し、ブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 x 150 mm、5 µm; 8~56% MeCN/H₂O(10 mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、N–(4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドを黄色の固体として得た。

【0859】

パート2。N–(4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド(パート1、80 mg、0.173 mmol)をキラルHPLC(CHIRALPAK IG、20 x 250 mm、5 µm; 5% EtOH/Hex/DCM=3:1(0.5% 2M NH₃-MeOH))により精製して、以下を得た。

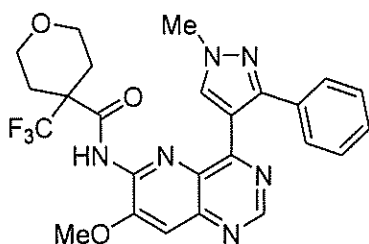
【0860】

ピーク1、白色の固体(21.5 mg、27%); 実施例381、(1S, 5S)–N–(4–(3–(4–フルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドまたは(1R, 5R)–N–(4–(3–(4–

フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリ
ド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
- 1 - カルボキサミド。LCMS: $m/z = 461$ $[M+H]^+$; 1H NMR
(300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53 (s, 1H), 9.24
(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62
- 7.40 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.18 - 3.92 (m
, 8H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 2.34 (dd, 1H),
2.08 (s, 0H), 1.54 (d, 1H), 0.97 (t, 1H)。
【0861】

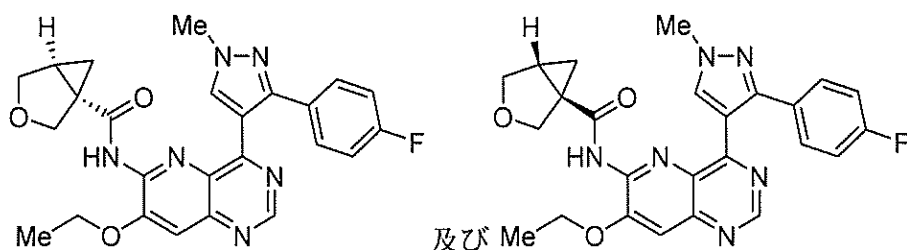
ピーク2、白色の固体 (17.7 mg、22%) ; 実施例382、(1R, 5R) - N
- (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 7 - メトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3
. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミドまたは (1S, 5S) - N - (4 - (3 - (4
- フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリ
ド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン
- 1 - カルボキサミド。LCMS: $m/z = 461$ $[M+H]^+$; 1H NMR
(300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.52 (s, 1H), 9.24
(s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64
- 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.12 - 3.96 (m
, 8H), 3.79 (d, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2
. 08 (s, 0H), 1.54 (d, 1H), 1.23 (s, 0H),
0.97 (t, 1H)。
【0862】

実施例383: N - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 4 - (トリフルオロメ
チル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド
【化485】



実施例381のパート1について記載したものと類似の方法を使用して、4 - (トリフ
ルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボン酸、2, 4, 6 - トリクロロ
ベンゾイルクロリド及び6 - クロロ - 7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル -
1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン (調製物242) から、
標題化合物を白色の固体として調製した (11 mg、43%)。分取HPLC (XBr i
d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、30 x 150 mm、5 μ m; 8 ~ 56
% MeCN / H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH))。LCMS:
 $m/z = 513$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)
 δ : 10.36 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (s
, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.31
(dt, 3H), 4.05 - 3.94 (m, 8H), 3.48 (t, 2H
) , 2.53 (m, 2H), 1.86 (t, 2H)。
【0863】

実施例 384 及び 385: (1S, 5S) - N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R) - N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
【化 486】



10

パート1。BINAP Pd (48.5 mg、52.1 μmol) 及び Cs_2CO_3 (254 mg、781 μmol) を、6-クロロ-7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物 232、200 mg、521 μmol) 及び 3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 64、99.2 mg、781 μmol) を含むジオキサン (10 mL) に室温に加え、得られた混合物を16時間にわたり N_2 下で100°Cに加熱した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) とそれに続く分取 HPLC (XBridge Prep OBD C18 カラム、30 x 150 mm、5 μm ; 35~55% MeCN/ H_2O (10 mM NH_4HCO_3 + 0.1% NH_4OH)) により精製して、N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得た (80 mg、32%)。

20

30

【0864】

パート2。N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (80 mg、0.168 mmol) を分取キラル HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA、20 x 250 mm、5 μm ; 15% EtOH / (Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH))) によりさらに精製して、以下を得た。

【0865】

40

ピーク1、白色の固体 (28.4 mg、36%) ; 実施例 384: (1S, 5S) - N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R) - N - (7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.1

50

0-3.96 (m, 5H), 3.85-3.72 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.46 (t, 3H), 0.98 (t, 1H)。

【0866】

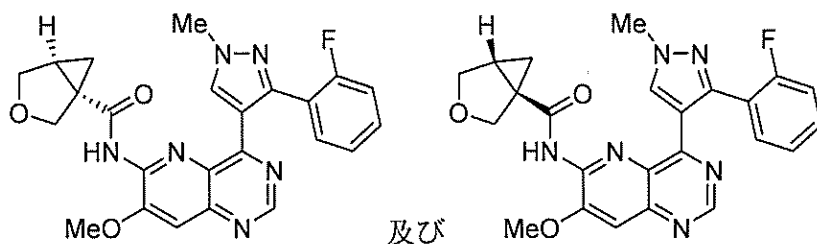
ピーク2、白色の固体 (25mg、31%) ; 実施例385: (1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 475 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.46 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.10-3.96 (m, 5H), 3.85-3.72 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.46 (t, 3H), 0.98 (t, 1H)。

10

【0867】

実施例386及び387: (1S, 5S)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
【化487】

20



30

パート1: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5µm; 28~51% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH) により粗製物を精製したことを除いては、実施例232について記載したものと類似の方法を使用して、6-クロロ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物237) 及び3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物64) から、N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として調製した (30mg)。

40

【0868】

パート2。N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド (パート1) をキラルHPLC (CHIRALPAK IG、30x250mm、5µm; CO₂中35% [50% Me

50

OH / DCM (+ 0.1% 2 M NH₃ - MeOH)] により分離して、標題化合物を黄色の固体として得た。

【0869】

実施例386、ピーク1 (8.8 mg) : (1S, 5S) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミドまたは (1R, 5R) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド。
LCMS: m/z = 461 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.50 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 8H), 3.79 (d, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 1.55 (dd, 1H), 0.98 (t, 1H)。

10

【0870】

実施例387、ピーク2 (6.8 mg) : (1R, 5R) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミドまたは (1S, 5S) - N - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド。
LCMS: m/z = 461 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.50 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.24 (td, 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 8H), 3.79 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.55 (dd, 1H), 0.98 (t, 1H)。

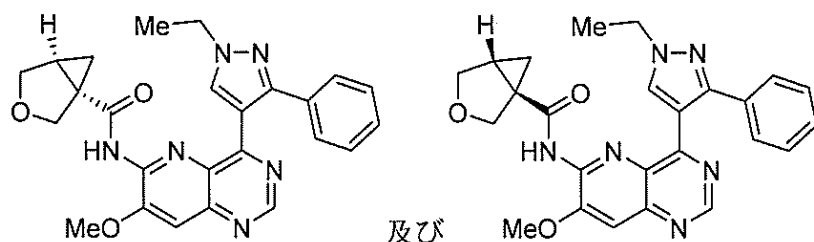
20

30

【0871】

実施例388及び389: (1S, 5S) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド及び (1R, 5R) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド

【化488】



40

実施例386及び387について記載したものと類似の2パートのプロセスを使用して、6 - クロロ - 4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 -

50

メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 239) 及び 3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 64) から、標題化合物を白色の固体として調製した。

【0872】

実施例 388、ピーク 1 (21.9 mg) : (1S, 5S) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 457$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 4.27 (q, 2H), 4.07 (s, 5H), 3.78 (d, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.60-1.49 (m, 4H), 0.97 (t, 1H)。

10

【0873】

実施例 389、ピーク 2 (11.9 mg) : (1R, 5R) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S) - N - (4 - (1 - エチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 457$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 4.27 (q, 2H), 4.10-3.97 (m, 5H), 3.78 (d, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 4H), 0.97 (t, 1H)。

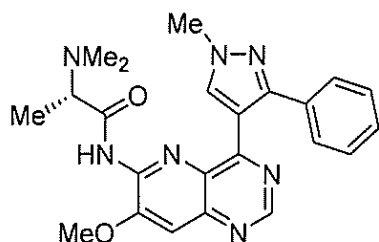
20

【0874】

実施例 390 : (S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン - 6 - イル) プロペンアミド

30

【化 489】



40

パート 1。6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242、100 mg、0.284 mmol)、tert-ブチル (S) - (1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (53 mg、0.284 mmol)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (29 mg、0.028 mmol)、XPhos (13.5 mg、0.028 mmol)、K₂CO₃ (78 mg、0.568 mmol) のジオキサン混合物 (5 mL) を 100

50

℃で3時間にわたりN₂下で撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、5% MeOH/DCM)により精製して、tert-ブチル(S)-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマートを白色の固体として得た(80mg、56%)。LCMS: m/z = 504 [M+H]⁺.

【0875】

パート2。TFA(2mL)をtert-ブチル(S)-(1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート(パート1、80mg、0.158mmol)のDCM溶液(5mL)に加え、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、(S)-2-アミノ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)プロペンアミドを白色の固体として得て(50mg、78%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS: m/z = 404 [M+H]⁺.

10

【0876】

パート3。白色の固体としての(S)-2-アミノ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)プロペンアミド(50mg、0.124mmol)、HCHO(1mL)のDCM混合物(3mL)を室温で1時間撹拌した。これにNaBH(OAc)₃(52mg、0.248mmol)を加え、撹拌をさらに3時間続けた。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取HPLC(XBridge Shield RP18 OBD、30x150mm、5μm; 23~35% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(3.5mg、6.5%)。LCMS: m/z = 432 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.64 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.36 (dd, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.47 (t, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.26 (d, 3H).

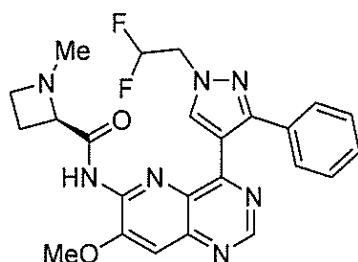
20

30

【0877】

実施例391: (R)-N-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチルアゼチジン-2-カルボキサミド

【化490】



40

実施例390について記載したものと類似の3パートの手順を使用して、6-クロロ-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物240)及びtert-ブチル(R)-2-カルバモイルアゼチジン-1-カルボキシラートから、標題化合物を白色

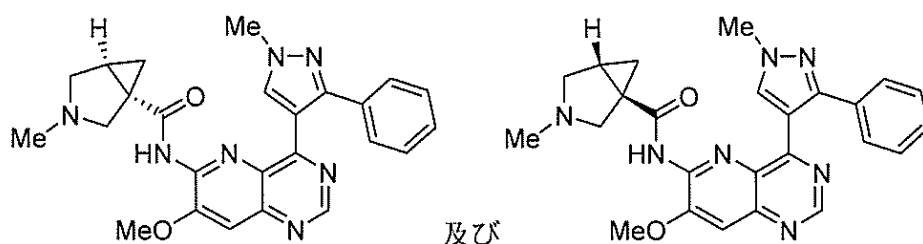
50

の固体として調製した (22 mg、34%)。LCMS: $m/z = 480$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.56 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (dt, 2H), 7.25 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 3H), 6.83–5.91 (m, 1H), 4.61 (td, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (t, 1H), 3.40–3.26 (m, 1H), 2.93 (q, 1H), 2.30 (s, 4H), 2.23–1.87 (m, 1H)。

【0878】

実施例392及び393: (1S, 5S)–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド及び (1R, 5R)–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド

【化491】



及び

パート1。実施例390について記載したものと類似の方法を使用して、6–クロロ–7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン (調製物242) 及び tert–ブチル 1–カルバモイル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–3–カルボキシラート (調製物65) から、標題化合物のラセミ混合物を調製した。

【0879】

パート2。標題化合物をパート1の化合物から得た。キラルHPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20x250mm, 5 μ m; 5% IPA/MtBE (0.5% 2M NH_3 -MeOH)) により以下を得た。

【0880】

ピーク1、(白色の固体、1.2 mg)、実施例392: (1S, 5S)–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドまたは (1R, 5R)–N–(7–メトキシ–4–(1–メチル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)ピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド。LCMS: $m/z = 456$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 9.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.37 (ddd, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.38 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.37–1.29 (m, 4H)。

【0881】

ピーク 2、(白色の固体、1.3 mg)、実施例 393: (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 456$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.32 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.24 (s, 1H)。

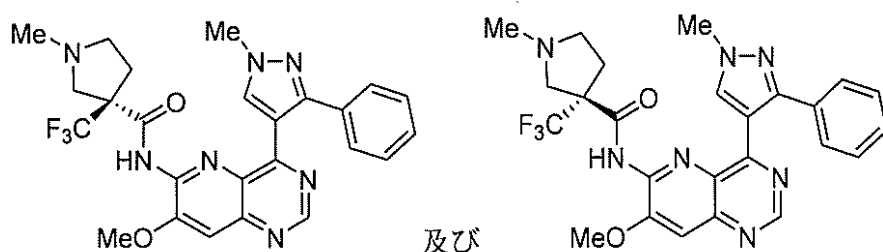
10

【0882】

実施例 394 及び 395: (R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド及び(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

20

【化 492】



及び

30

実施例 392 及び 393 について記載したものと類似の 2 パートの方法を使用して、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物 242) 及び tert-ブチル 3-カルバモイル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(調製物 298) から標題化合物を調製した。キラル HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 x 250 mm, 5 μ m; 2% EtOH/MtBE (0.1% DEA)) により以下を得た。

【0883】

ピーク 1、(白色の固体、6.4 mg)、実施例 394: (R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.82 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.54 (m,

40

50

3 H), 2.40 (m, 3 H)。

【0884】

ピーク2、(白色の固体、8.2 mg)、実施例395：(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミドまたは(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.82 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 3H)。

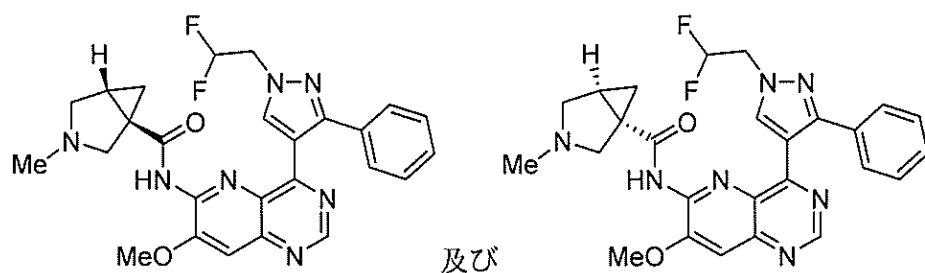
10

【0885】

実施例396及び397：(1R, 5R)-N-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5S)-N-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

20

【化493】



30

実施例392及び393について記載したものと類似の2パートの方法を使用して、6-クロロ-4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物240)及びtert-ブチル1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(調製物65)から標題化合物を調製した。キラルHPLC(CHIRALPAK AD-H, 20 x 250 mm, 5 μ m; 10% IPA/Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH))により以下を得た。

40

【0886】

ピーク1、(白色の固体、11.2 mg)、実施例396：(1R, 5R)-N-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 506$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.34 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57

50

− 7.47 (m, 2H), 7.35 (dt, 3H), 6.78−6.26 (m, 1H), 4.75 (td, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.67 (d, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.60−1.29 (m, 2H)

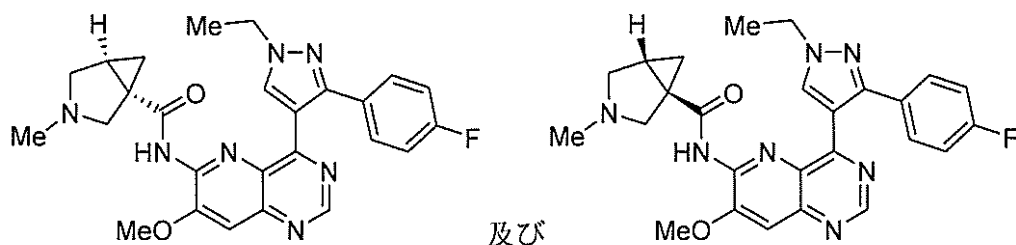
【0887】

ピーク2、(白色の固体、10.1mg)、実施例397：(1R, 5R)−N−(4−(1−(2, 2−ジフルオロエチル)−3−フェニル−1H−ピラゾール−4−イル)−7−メトキシピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)−3−メチル−3−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−1−カルボキサミドまたは(1S, 5S)−N−(4−(1−(2, 2−ジフルオロエチル)−3−フェニル−1H−ピラゾール−4−イル)−7−メトキシピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)−3−メチル−3−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−1−カルボキサミド。LCMS: m/z = 506 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.34 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60−7.47 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 4.5, 2.8 Hz, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (td, J = 15.0, 3.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.51 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.39−2.21 (m, 3H), 2.09 (dddd, J = 8.4, 5.0, 3.4 Hz, 1H), 1.49−1.23 (m, 0.2H)。

【0888】

実施例398及び399：(1S, 5S)−N−(4−(1−エチル−3−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−4−イル)−7−メトキシピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)−3−メチル−3−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−1−カルボキサミド及び(1R, 5R)−N−(4−(1−エチル−3−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−4−イル)−7−メトキシピリド[3, 2−d]ピリミジン−6−イル)−3−メチル−3−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−1−カルボキサミド

【化494】



及び

実施例392及び393について記載したものと類似の2パートの方法を使用して、6−クロロ−4−(1−エチル−3−(4−フルオロフェニル)−1H−ピラゾール−4−イル)−7−メトキシピリド[3, 2−d]ピリミジン(調製物299)及びtert−ブチル1−カルバモイル−3−アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン−3−カルボキシレート(調製物65)から標題化合物を調製した。キラルHPLC(CHIRALPAK IC−3、4.6 x 50 mm、3 μm; 7% IPA / (3:1 Hex / DCM (+0.5% 2M NH₃−MeOH)))により以下を得た。

【0889】

ピーク1、(灰白色の固体、4.8mg)、実施例398：(1S, 5S)−N−(4

－（１－エチル－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミドまたは（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（４－（１－エチル－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド。LCMS： $m/z = 488$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（４００ MHz，DMSO- d_6 ） δ ： ９．４３（s， １H）， ９．２８（s， １H）， ８．８５（s， １H）， ７．７２（s， １H）， ７．６３－７．５３（m， ２H）， ７．２１－７．１１（m， ２H）， ４．２６（q， ２H）， ４．０８（s， ３H）， ３．３２－３．２１（m， １H）， ２．９４（d， １H）， ２．６８（s， １H）， ２．４０（s， １H）， ２．３０（s， ３H）， ２．１０（s， １H）， １．５６（t， ３H）， １．４０（t， １H）， １．３２（s， １H）。

10

【０８９０】

ピーク１、（灰白色の固体、５．４mg）、実施例３９９：（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（４－（１－エチル－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミドまたは（１Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（４－（１－エチル－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド。LCMS： $m/z = 488$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（４００ MHz，DMSO- d_6 ） δ ： ９．４３（s， １H）， ９．２８（s， １H）， ８．８５（s， １H）， ７．７２（s， １H）， ７．６３－７．５４（m， ２H）， ７．２１－７．１１（m， ２H）， ４．２６（q， ２H）， ４．０８（s， ３H）， ３．２７（d， １H）， ２．９４（d， １H）， ２．６９（s， １H）， ２．４０（s， １H）， ２．３０（s， ３H）， ２．０９（s， １H）， １．５６（t， ３H）， １．４０（t， １H）， １．３１（s， １H）。

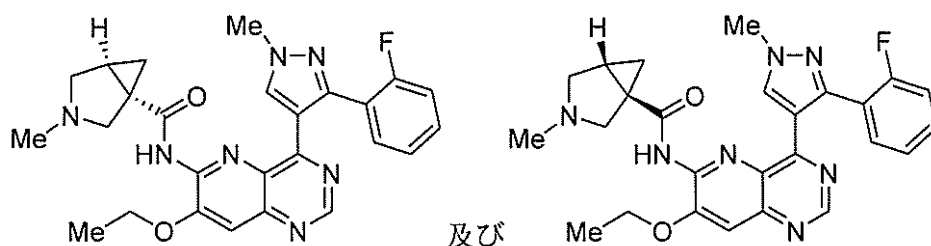
20

【０８９１】

実施例４００及び４０１：（１Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（７－エトキシ－４－（３－（２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド及び（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（７－エトキシ－４－（３－（２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキサミド

30

【化４９５】



40

実施例３９２及び３９３について記載したものと類似の２パートの方法を使用して、６－クロロ－７－エトキシ－４－（３－（２－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン（調製物２３３）及びtert-

50

ブチル 1-カルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキシラート (調製物 65) から標題化合物を調製した。ラセミ体をキラル HPLC (CHIRALPAK IG、30 x 250 mm、5 μ m; CO₂ 中 50% MeOH (+0.1% 2 M NH₃-MeOH)) により精製して、以下を得た。

【0892】

ピーク 1、(白色の固体、8 mg)、実施例 400: (1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.43-1.41 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H)。

10

20

【0893】

ピーク 2、(白色の固体、10.3 mg)、実施例 401: (1R, 5R)-N-(7-エトキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S)-N-(7-エトキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.43-1.41 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H)。

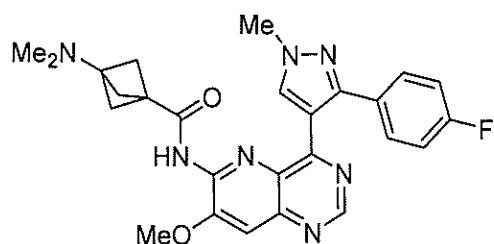
30

【0894】

実施例 402: 3-(ジメチルアミノ)-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

40

【化 496】



パート 1。6-クロロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピ

50

ラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 238、130 mg、0.351 mmol)、tert-ブチル (3-カルバモイルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマート (調製物 63、79.4 mg、0.351 mmol)、K₂CO₃ (114 mg、0.351 mmol)、BINAP Pd G2 (5 mg、5.33 μmol) を含むジオキサン (10 mL) を 100 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) により精製して、tert-ブチル (3-((4-(3-(4-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマートを黄色の固体として得た (80 mg、41%)。LCMS: m/z = 560 [M+H]⁺.

10

【0895】

パート 2。tert-ブチル (3-((4-(3-(4-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマート (パート 1、80 mg、0.143 mmol) を含む DCM (10 mL) 及び TFA (3 mL) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、飽和 Na₂CO₃ で希釈し、DCM で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) により精製して、3-アミノ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た (50 mg、83%)。LCMS: m/z = 460 [M+H]⁺.

20

【0896】

パート 3。3-アミノ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド (パート 2、40 mg、0.087 mmol)、ホルムアルデヒド (35% 水溶液、0.2 mL) を含む MeOH (10 mL) に、NaBH₄ (9.87 mg、0.261 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC (Xselect CSH C18 OBD、30 x 150 mm 5 μm、5~35% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)) により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (3.8 mg)。LCMS: m/z = 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.50 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 4.04 (d, 6H), 2.12 (d, 12H).

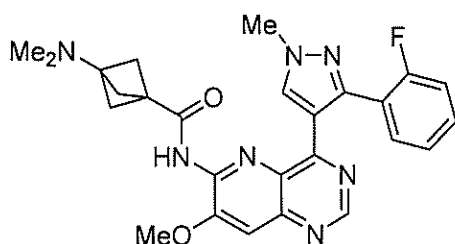
30

【0897】

実施例 403: 3-(ジメチルアミノ)-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

40

【化 497】



パート 1。6-クロロ-4-(3-(2-フルオロフェニル))-1-メチル-1H-ピ

50

ラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 237、150 mg、0.405 mmol)、tert-ブチル (3-カルバモイルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマート (調製物 63、137 mg、0.607 mmol)、Cs₂CO₃ (197 mg、0.607 mmol)、BINAP Pd G2 (37 mg、40.5 μmol) を含むジオキサン (10 mL) を 100 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (25:1 DCM/MeOH) により精製して、tert-ブチル (3-((4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマートを黄色の固体として得た (120 mg、53%)。LCMS: m/z = 560 [M+H]⁺。

10

【0898】

パート 2。tert-ブチル (3-((4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) カルバモイル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマート (パート 1、120 mg、0.214 mmol) を含む DCM (10 mL) 及び TFA (3 mL) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させて、3-アミノ-N-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得て (100 mg)、これを MeOH (10 mL) に溶解した。これに、NaCNBH₃ (53.9 mg、214 μmol)、HCHO (0.2 mL) 及び AcOH (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固させた。残留物を分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD、30 x 150 mm、5 μm; 11~54% MeCN/H₂O (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (10.9 mg、10%)。LCMS: m/z = 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.64 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.10 (s, 3H)。

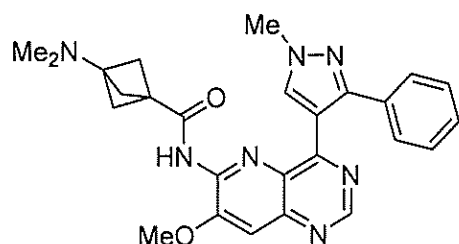
20

30

【0899】

実施例 404: 3-(ジメチルアミノ)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

【化 498】



40

パート 1。6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242、115 mg、0.326 mmol)、tert-ブチル (3-カルバモイルビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバマート (調製物 63、110 mg、0.489 mmol)、K₂C

50

O₃ (159 mg、0.489 mmol)、BINAP Pd G2 (25 mg、0.027 mmol) のジオキサン混合物 (10 mL) を 100 °C で 3 時間 攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、tert-ブチル (3-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマートを黄色の固体として得た (100 mg、56%)。LCMS: m/z = 542 [M+H]⁺。

【0900】

パート2。tert-ブチル (3-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート (パート1、110 mg、0.125 mmol) を含む DCM (9 mL) 及び TFA (3 mL) の混合物を室温で 1 時間 攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を飽和 Na₂CO₃ で希釈し、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (20 : 1 DCM / MeOH) により精製して、3-アミノ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た (50 mg、55%)。LCMS: m/z = 442 [M+H]⁺。

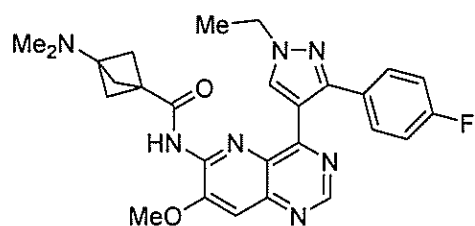
【0901】

パート3。NaBH₃CN (12.7 mg、0.203 mmol) を、3-アミノ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド (パート2、30 mg、67.9 μmol)、ホルムアルデヒド (35% 水溶液、0.3 mL) 及び AcOH (12.7 mg、0.203 mmol) の MeOH 混合物 (10 mL) に加え、混合物を室温で 1 時間 攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 HPLC (XSelect CSH C18 OBD、30 x 150 mm、5 μm; 5 ~ 30% MeCN / H₂O (0.1% HCO₂H)) により精製して、標題化合物を白色の固体として得た (1.5 mg、5%)。LCMS: m/z = 470 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.61 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 4.05 (s, 6H), 2.33 (d, 12H)。

【0902】

実施例 405: 3-(ジメチルアミノ)-N-(4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-イル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化 499】



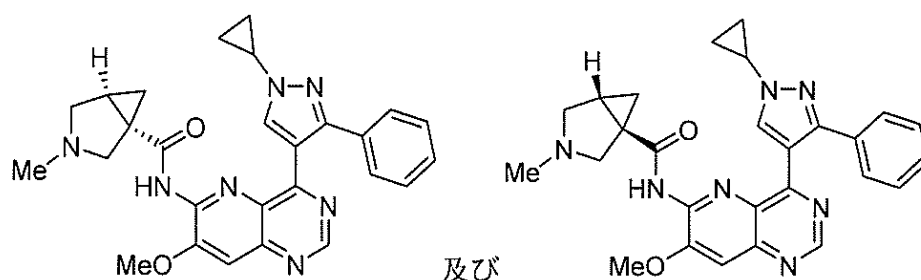
実施例 390 について記載したものと類似の 3 パートの方法を使用して、6-クロロ-4-(1-エチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド [3, 2-d]ピリミジン (調製物 299) 及び tert-ブチル (3-カルバモイルピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート (調製物 63

から、標題化合物を白色の固体として調製した (9.8 mg)。分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD、30 x 150 mm、5 μ m; 17 ~ 53 % MeCN / H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1 % NH₄OH))。LCMS: m/z = 503 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.55 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63–7.54 (m, 2H), 7.22–7.11 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 1.56 (t, 3H)。

【0903】

実施例 406 及び 407: (1S, 5S)–N–(4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–1–カルボキサミド及び (1R, 5R)–N–(4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–1–カルボキサミド

【化500】



及び

パート 1。6–クロロ–4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン (調製物 245、20 mg、0.053 mmol)、tert–ブチル 1–カルバモイル–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–3–カルボキシレート (調製物 65、23.7 mg、0.105 mmol)、BINAP Pd G2 (10 mg、0.016 mmol)、Cs₂CO₃ (34.2 mg、0.105 mmol) のジオキサン混合物 (6 mL) を 80 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (35 : 1 DCM / MeOH) により精製して、tert–ブチル 1–((4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン–6–イル)カルバモイル)–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–3–カルボキシレートを黄色の固体として得た (10 mg、33%)。LCMS: m/z = 568 [M+H]⁺。

【0904】

パート 2。TFA (2 mL) を tert–ブチル 1–((4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン–6–イル)カルバモイル)–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–3–カルボキシレート (パート 1、40 mg、0.070 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に加え、溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させて、N–(4–(1–シクロプロピル–3–フェニル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド [3, 2–d] ピリミジン–6–イル)–3–アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン–1–カルボキサミドを黄色の固体として得た (70 mg、85%)。LCMS: m/z = 468 [M+H]⁺。

【0905】

パート 3。NaBH(OAc)₃ (25.2 mg、0.119 mmol) を、N–(4

ー（１－シクロプロピル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシ
ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサ
ン－１－カルボキサミド（パート２、７０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、ＨＣＨＯ（３５
％水溶液、２ｍＬ）のＤＣＭ溶液（５ｍＬ）に加え、混合物を室温で２時間攪拌した。反
応物を水でクエンチし、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取ＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌ
ＮＤ２、３×１００、３μｍ；ＣＯ２中ＭｅＯＨ（０．１％ＤＥＡ））により精製して、
標題化合物を得た。

【０９０６】

ピーク１、（白色の固体、３．２ｍｇ）、実施例４０６：（１Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（４－
（１－シクロプロピル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピ
リド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．
０〕ヘキサン－１－カルボキサミドまたは（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロ
ピル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ
〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１
－カルボキサミド。ＬＣＭＳ： $m/z = 482$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（３
００ MHz， $CDCl_3$ ） δ ： ９．６１（s， １H）， ８．８８（s，
１H）， ８．３９（s， １H）， ７．６３（dd， ２H）， ７．４８（s，
１H）， ７．３５（dd， ３H）， ４．１２（s， ３H）， ３．８１
（tt， １H）， ２．３６（d， ８H）， １．４８（s， ２H）， １．２
６（s， ２H）， １．１７－１．０４（m， ２H）。

10

20

【０９０７】

ピーク２、（白色の固体、５．９ｍｇ）、実施例４０７：（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（４－
（１－シクロプロピル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピ
リド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．
０〕ヘキサン－１－カルボキサミドまたは（１Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（４－（１－シクロプロ
ピル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ
〕ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１
－カルボキサミド。ＬＣＭＳ： $m/z = 482$ $[M+H]^+$ ； 1H NMR（３
００ MHz， $CDCl_3$ ） δ ： ９．６３（s， １H）， ８．８７（s，
１H）， ８．４１（s， １H）， ７．６３（dd， ２H）， ７．４８（s，
１H）， ７．３５（dd， ３H）， ４．１２（s， ３H）， ３．８０
（tt， １H）， ３．５０－２．７２（m， ３H）， ２．４８（s， ４H），
２．２１（s， １H）， １．４９（dd， ３H）， １．２６（s， １
H）， １．１６－１．０３（m， ２H）。

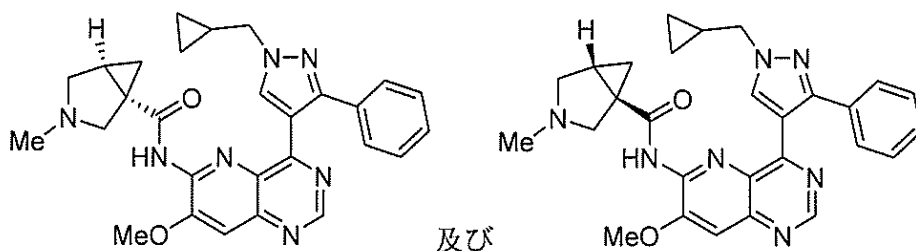
30

【０９０８】

実施例４０８及び４０９：（１Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（４－（１－（シクロプロピルメチル
）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕
ピリミジン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－
カルボキサミド及び（１Ｒ，５Ｒ）－Ｎ－（４－（１－（シクロプロピルメチル）－３－
フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－メトキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジ
ン－６－イル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－１－カルボキ
サミド

40

【化 5 0 1】



10

実施例 406 及び 407 について記載したものと類似の 3 パートの手順を使用して、6-クロロ-4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン(調製物 246) 及び tert-ブチル 1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(調製物 65) から、標題化合物を白色の固体として調製した。キラル SFC (Chiral ART Amylose-C NEO、30 x 250 mm、5 μm; CO₂ 中 35% MeOH (0.1% 2 M NH₃/MeOH)) による精製により、標題化合物を得た。

20

【0909】

ピーク 1、(白色の固体、3.5 mg)、実施例 409: (1S, 5S)-N-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R)-N-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 496 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.72 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.20-4.09 (m, 5H), 3.33 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.30 (m, 5H), 1.49 (s, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。

30

【0910】

ピーク 2、(白色の固体、6.1 mg)、実施例 408: (1R, 5R)-N-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S)-N-(4-((1-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 496 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.71 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 4.20-4.09 (m, 5H), 3.39 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.47 (s, 4H), 2.16 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.75-0.59 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)。

40

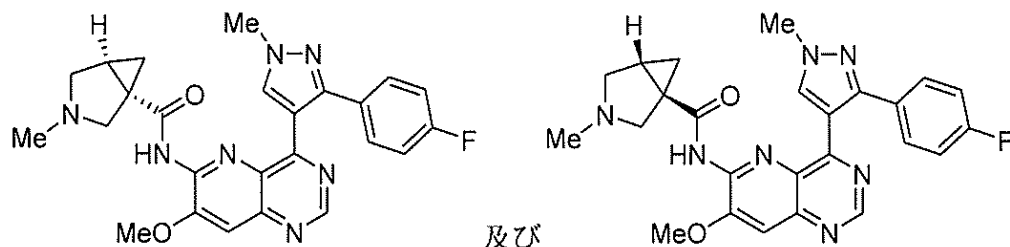
【0911】

実施例 410 及び 411: (1S, 5S)-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル

50

) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド及び (1 R, 5 R) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド

【化 5 0 2】



実施例 406 及び 407 について記載したものと類似の 3 パートの手順を使用して、6 - クロロ - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン (調製物 238) 及び tert - 20
ブチル 1 - カルバモイル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシラート (調製物 65) から、標題化合物を白色の固体として調製した。キラル HPLC (C
hiral ART Cellulose - SC、20 x 250 mm、5 µm; 10% I
PA / (3 : 1 Hex / DCM (0.5% 2 M NH₃ - MeOH)) による精製に
より、標題化合物を得た。

【0912】

ピーク 1、(淡黄色の固体、7.3 mg)、実施例 410: (1 S, 5 S) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 -
30
メトキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ
[3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミドまたは (1 R, 5 R) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ
ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1
. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド。LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺
; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 9.35 (d, 2 H), 8.85 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 4.03 (d, 6 H), 3.24 (d, 1 H), 2.94 (d, 1 H), 2.68 (d, 1 H), 2.40 (dd, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 1.43 - 1.26 (m, 2 H), 1.23 (s, 1 H)。

【0913】

ピーク 2、(白色の固体、4.5 mg)、実施例 411: (1 R, 5 R) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メ
トキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミドまたは (1 S, 5 S) - N - (4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ
ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド。LCMS: m/z = 474 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, 400 MHz, DMSO - d₆) δ: 9.35 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 4.07
50

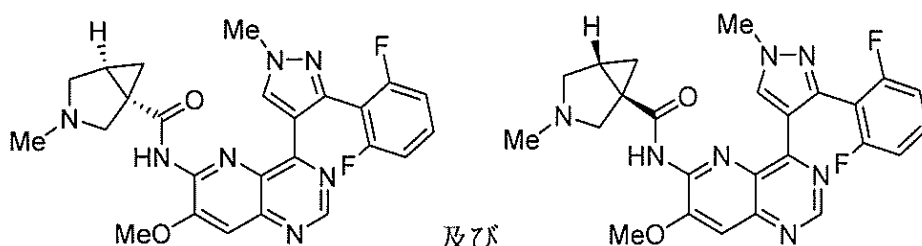
(s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.43–1.26 (m, 2H)。

【0914】

実施例412及び413：(1S, 5S)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド及び(1R, 5R)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド

10

【化503】



及び

20

実施例406及び407について記載したものと類似の3パートの手順を使用して、6–クロロ–4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン(調製物243)及びtert–ブチル1–カルバモイル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–3–カルボキシラート(調製物65)から、標題化合物を白色の固体として調製した。ラセミ体をキラルSFC(Chiralpak IE、20x250mm、5µm; 40%IPA/Hex(0.5% 2M NH₃–MeOH))により精製して、標題化合物を得た。

【0915】

30

ピーク1、(淡黄色の固体、5.9mg)、実施例412：(1S, 5S)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドまたは(1R, 5R)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミド。LCMS: m/z = 492

[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, MeOH–d₄) δ: 9.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (tt, 1H), 7.09–6.94 (m, 2H), 4.11 (d, 6H), 3.39 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (ddd, 1H), 1.57–1.43 (m, 2H)。

40

【0916】

ピーク2、(淡黄色の固体、6mg)、実施例413：(1R, 5R)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン–1–カルボキサミドまたは(1S, 5S)–N–(4–(3–(2, 6–ジフルオロフェニル)–1–メチル–1H–ピラゾール–4–イル)–7–メトキシピリド[3, 2–d]ピリミジン–6–イル)–3–メチル–3–アザビシクロ

50

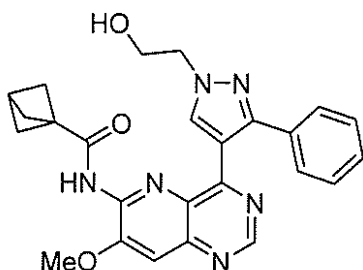
【3.1.0】ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 492$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 9.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (tt, 1H), 7.09–6.95 (m, 2H), 4.11 (d, 6H), 3.38 (d, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28–2.16 (m, 1H), 1.57–1.42 (m, 2H)。

【0917】

実施例414: N-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

10

【化504】



20

HCl/ジオキサン(4M、5mL)を、N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(調製物261、80mg、0.140mmol)のジオキサン溶液(5mL)に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾燥させ、残留物を分取HPLC(YMC-Actus Triart C18、30x150mm、5 μ m; 38~48% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(18mg、28%)。LCMS: $m/z = 457$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58–7.49 (m, 2H), 7.34 (d, 3H), 5.00 (t, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99–3.89 (m, 2H), 2.18 (s, 6H)。

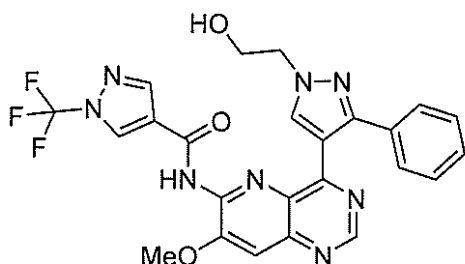
30

【0918】

実施例415: N-(4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

【化505】



50

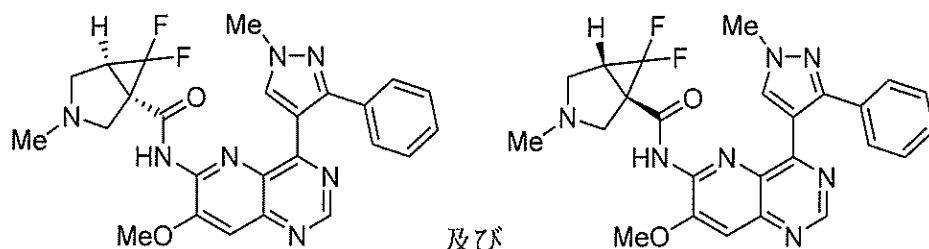
実施例 414 について記載したものと類似の方法を使用して、N-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(調製物 262)から、標題化合物を白色の固体として調製した(13.9 mg)。粗生成物を分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18、30 x 150 mm、5 μ m; 26 ~ 56 % MeCN / H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1 % NH₄OH)) により精製した。

LCMS: m/z = 525 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 9.26 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 4.99 (t, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (q, 2H)。

10

【0919】
 実施例 416 及び 417: (1R, 5S)-6,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5R)-6,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
 【化506】

20



30

パート 1。tert-ブチル 6,6-ジフルオロ-1-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(調製物 260、70 mg、0.121 mmol)のジオキサン溶液(5 mL)に HCl / ジオキサン (4 M、5 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (20 : 1 MeOH / DCM) により精製して、6,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た(50 mg、86%)。LCMS: m/z = 478 [M+H]⁺。

40

【0920】
 パート 2。6,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート 1、50 mg、0.105 mmol)、HCHO (35% 水溶液、1 mL) の DCM 混合物 (10 mL) に NaBH(OAc)₃ (44.4 mg、0.210 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、真空中で蒸発乾固させた。残留物を分取 TLC (25 : 1 DCM / MeOH) により精製して、6,6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]

50

ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを得た。キラルSFC (Chiralpak IH、20x250mm、5 μ m; 30% EtOH/Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)) による精製により、標題化合物を得た。

【0921】

ピーク1、(灰白色の固体、3.1mg)、実施例416: (1R, 5S)-6, 6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.32 (dd, 3H), 4.04 (d, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 2H)。

10

【0922】

ピーク2、(灰白色の固体、2.1mg)、実施例417: (1S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5S)-6, 6-ジフルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.32 (dd, 3H), 4.04 (d, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 2H)。

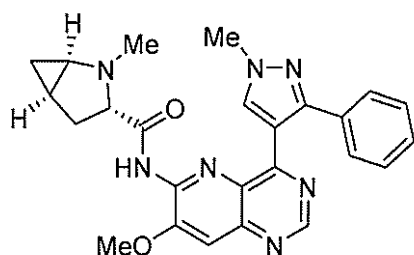
20

30

【0923】

実施例418: (1R, 3S, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド

【化507】



40

実施例416について記載したものと類似の2パートの手順を使用して、tert-ブチル(1R, 3S, 5R)-3-((7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシラート(調製物263)から、標題化合物を黄色の固体として調製した。分取HPLC (YMC-Actus

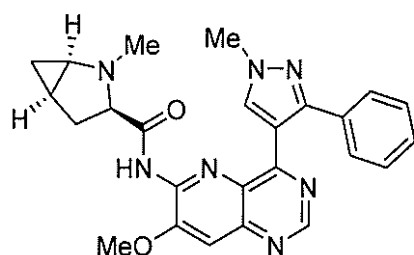
50

Triart C18 ExRS、30×150mm、5 μ m；42～69%MeCN／H₂O（10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₄OH）により標題化合物を得た。
LCMS：m/z = 456 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ：10.47（s，1H），9.81（s，1H），8.77（s，1H），7.69（s，1H），7.57–7.49（m，2H），7.35（qd，3H），4.02（s，3H），3.98（s，3H），2.96（td，1H），2.88（dd，1H），2.42（s，4H），2.04（ddd，1H），1.48（dd，1H），0.73（ddd，1H），0.22（dt，1H）。

【0924】

10

実施例419：（1R，3R，5R）-N-（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-イル）-2-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド
【化508】



20

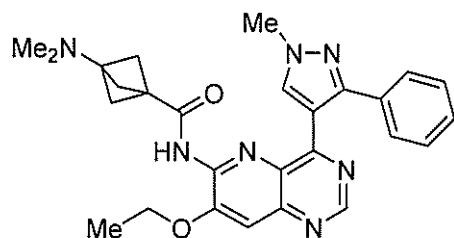
実施例416について記載したものと類似の2パートの手順を使用して、tert-ブチル（1R，3R，5R）-3-（（7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-イル）カルバモイル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシラート（調製物264）から、標題化合物を灰白色の固体として調製した。分取HPLC（YMC-Actus Triart C18 ExRS、30×150mm、5 μ m；41～71%MeCN／H₂O（10mM NH₄HCO₃+0.1%NH₄OH）により標題化合物を得た。
LCMS：m/z = 456 [M+H]⁺；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ ：10.90（s，1H），9.87（s，1H），8.77（s，1H），7.71（s，1H），7.58–7.51（m，2H），7.40–7.29（m，3H），4.14（s，3H），4.00（s，3H），3.82（dd，1H），2.73（s，1H），2.59（s，3H），2.44（s，1H），2.39–2.23（m，2H），1.54（dq，1H），0.52（q，1H）。

30

【0925】

実施例420：3-（ジメチルアミノ）-N-（7-エトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-イル）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド
【化509】

40



50

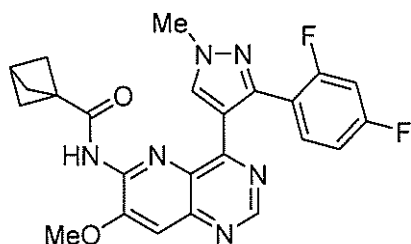
実施例 377 及び 378 について記載したものと類似の 3 パートの手順を使用して、6-クロロ-7-エトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物 231) 及び tert-ブチル(3-カルバモイルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバマート(調製物 63) から、標題化合物を白色の固体として調製した。粗生成物を XBridge Shield RP18 OBD、30 x 150 mm、5 μ m; 9~57% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH) により精製した。LCMS: m/z = 484 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.47 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.42-7.19 (m, 3H), 4.36 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 1.47 (t, 3H)。

10

【0926】

実施例 421: N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化 510】



20

実施例 381 のパート 1 で記載したものと類似の方法を使用して、4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物 217) 及びビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸から、標題化合物を灰白色の固体として調製した(7.6 mg、20%)。粗生成物を分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD、30 x 150 mm、5 μ m; 18~62% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH) により精製した。LCMS: m/z = 463 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.20 (s, 6H)。

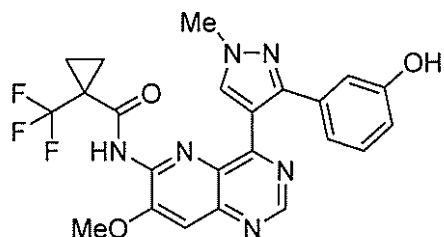
30

【0927】

実施例 422: N-(4-(3-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

40

【化 5 1 1】



10

実施例 381 について記載したものと類似の方法を使用して、3-(4-(6-アミノ-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェノール(調製物 219)及び1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸から、標題化合物を白色の固体として調製した(31.9 mg、16%)。粗生成物を分取 HPLC (XSelect CSH C18 OBD、19 x 250 mm、5 µm; 35~50% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)) により精製した。LCMS: m/z = 485 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.91 (dp, 2H), 6.70 (dd, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H)。

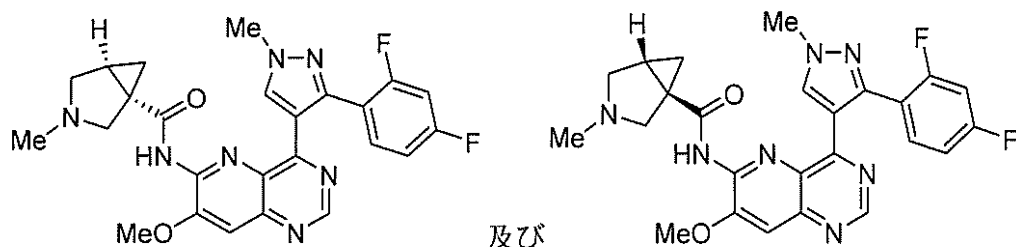
20

【0928】

実施例 423 及び 424: (1S, 5S)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1R, 5R)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

30

【化 5 1 2】



及び

40

パート 1。実施例 381 のパート 1 で記載したものと類似の方法を使用して、4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物 217)及び3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸から、tert-ブチル 1-((4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラートを灰白色の固体として調製した(7.6 mg、20%)。LCMS: m/z = 578 [M+H]⁺。

50

【0929】

パート2。実施例390について記載したものと類似の方法を使用して、tert-ブチル1-((4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)カルバモイル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(パート1)から、N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを黄色の固体として調製した(16 mg、80%)。

【0930】

パート3。実施例390について記載したものと類似の方法を使用して、N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート2)から、N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを灰白色の固体として調製した。

【0931】

パート4。N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(パート3)をキラルHPLC(Chiral ART Cellulose-SC、20x250 mm、5 μm; 10% IPA / (3:1 Hex / DCM (+0.5% 2M NH₃-MeOH)))により分離して、標題化合物を得た。

【0932】

ピーク1、(白色の固体、2.3 mg)、実施例423: (1S, 5S)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5R)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.95 (d, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.41 (d, 1H), 1.33 (d, 1H), 1.24 (s, 1H)。

【0933】

ピーク2、(白色の固体、3.7 mg)、実施例424: (1R, 5R)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5S)-N-(4-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 492 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H),

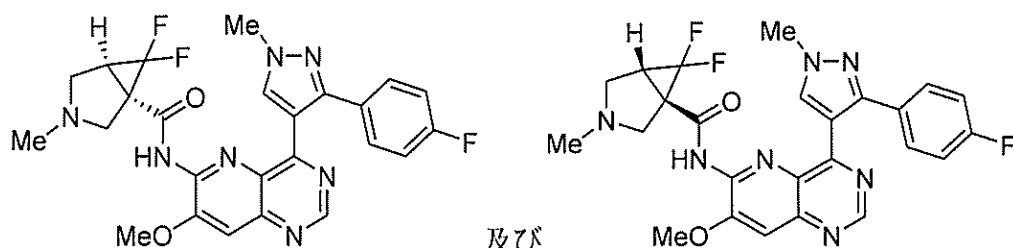
4.08 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.96 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (t, 1H), 1.33 (dd, 1H), 1.23 (s, 2H)。

【0934】

実施例425及び426：(1R, 5S) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5R) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

10

【化513】



及び

20

実施例423及び424について記載したものと類似の4パートの方法を使用して、4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物218)及び3-(tert-ブトキシカルボニル)-6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸から標題化合物を調製した。ラセミ体をキラルHPLC(Chiralpak IH, 20x250mm, 5µm; 10% EtOH/MtBE (0.5% 2M NH₃-MeOH))により精製して、以下を得た。

【0935】

30

ピーク1、(白色の固体、40.3mg)、実施例425：(1R, 5S) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1S, 5R) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: m/z = 510 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₄) δ: 10.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.25-6.93 (m, 2H), 4.04 (d, 6H), 3.30 (d, 1H), 3.06-2.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

40

【0936】

ピーク2、(白色の固体、36.6mg)、実施例426：(1S, 5R) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドまたは(1R, 5S) - 6, 6-ジフルオロ-N-(4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド。LC

50

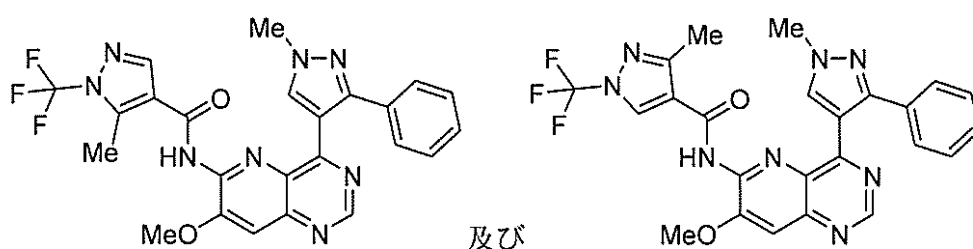
MS: $m/z = 510$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_4) δ : 10.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.25–6.93 (m, 2H), 4.04 (d, 6H), 3.30 (d, 1H), 3.06–2.80 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

【0937】

実施例427及び428: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド及びN-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

【化514】



及び

20

3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸及び5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(調製物85、100mg、0.515mmol)、HOBt(104mg、0.773mmol)、ならびにEDCI(148mg、0.773mmol)のDCM溶液(10mL)を室温で1時間攪拌した。NH₃水溶液(2mL)を加え、反応物をさらに1時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製して、3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド及び5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの混合物(80mg、収率=80.4%)を白色の固体として得た。

30

【0938】

3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド及び5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの混合物(80mg、0.414mmol)、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、145mg、0.414mmol)、K₂CO₃(86mg、0.621mmol)、XPhos(30mg、0.062mmol)、ならびにPd₂(dba)₃(57mg、0.062mmol)を含むジオキサン(5mL)を、100℃で3時間にわたりN₂下で攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を真空中で蒸発乾固させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(5% MeOH/DCM)とそれに続く分取HPLC(XBridge Prep OBD C18カラム、30x150mm、5μm; 34~54% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、以下を得た。

40

【0939】

ピーク1、白色の固体(35.4mg、17%)。実施例427、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 509$ $[M+H]^+$; 1H NMR

50

(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.53 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.32 (qd, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (d, 1H), 2.77 (q, 3H)。

【0940】

ピーク2、白色の固体 (12.2 mg、6%)。実施例428、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド。LCMS: m/z = 509 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.33 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

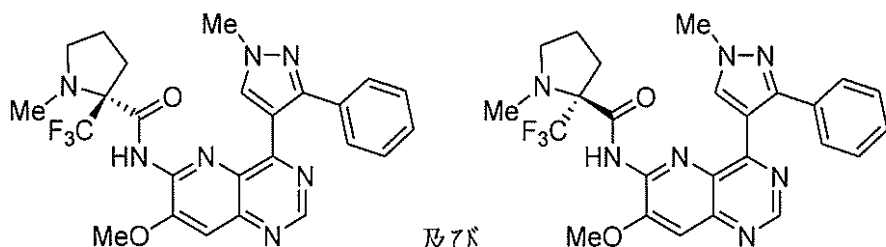
10

【0941】

実施例429及び430: (R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド及び(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

20

【化515】



30

パート1。6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン (調製物242、180 mg、0.511 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (調製物78、93.0 mg、0.511 mmol)、XPhos (58.9 mg、0.102 mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (46.7 mg、0.051 mmol) のジオキサン混合物 (10 mL) を、100°Cで16時間にわたり N_2 下で撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取 TLC (20% EtOAc/PE) により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た (100 mg、39%)。LCMS: m/z = 498 $[M+H]^+$ 。

40

【0942】

パート2。室温でホルムアルデヒド (162 mg、2.01 mmol) 及び N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg、0.201 mmol) を含む MeOH に $NaCNBH_3$ (15.2 mg、0.402 mmol) を加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。混

50

合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC(25:1 DCM/MeOH)により精製して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを黄色の固体として得た(50mg、47%)。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$.

【0943】

パート3。N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドをキラルHPLC(Lux 5um C_{el}lulose-4, 21.2x250mm, 5μm; 15% EtOH/Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH))により分離して、標題化合物を得た。

10

【0944】

ピーク1、黄色の固体(15.8mg)。実施例429、(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドまたは(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.61 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.91 (q, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.49-2.29 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 1.44 (s, 6H), 0.91 (s, 1H), 0.80 (dd, 1H)。

20

【0945】

ピーク2、黄色の固体(13.4mg)。実施例430、(S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミドまたは(R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 512$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.67 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.91 (q, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.40 (dq, 2H), 1.95 (q, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.80 (dd, 1H)。

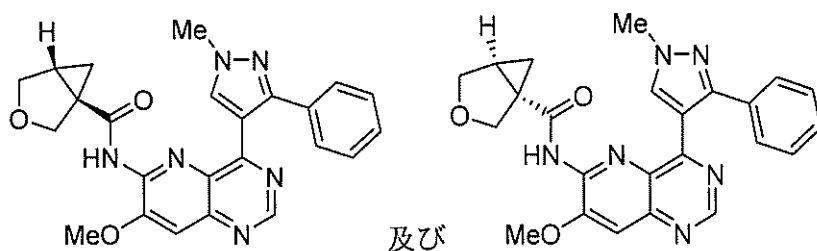
30

【0946】

実施例431及び432: (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド及び(1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

40

【化 5 1 6】



10

実施例 232 について記載したものと類似の方法を使用して、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 242) 及び 3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 64) から、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として調製した (40 mg、16%)。LCMS: $m/z = 443$ $[M+H]^+$ 。この化合物を、キラル HPLC (カラム: CHIRALPAK IH、5 * 25 cm、5 μ m; 移動相 A: Hex (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 15% 定組成) によりさらに精製して、以下を得た。

20

【0947】

ピーク 1、灰白色の固体 (25.1 mg)。実施例 431: (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 443$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 4.10-3.97 (m, 8H), 3.94-3.79 (d, 2H), 2.35 (ddd, 1H), 1.54 (dd, 1H), 0.97 (t, 1H)。

30

【0948】

ピーク 2、灰白色の固体 (22.1 mg)。実施例 432: (1S, 5S)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミドまたは (1R, 5R)-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド。LCMS: $m/z = 443$ $[M+H]^+$; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.33 (dt, 3H), 4.10-3.97 (m, 8H), 3.79 (d, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H), 0.97 (t, 1H)。

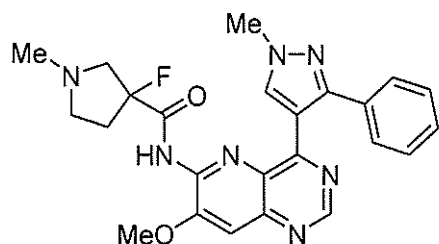
40

【0949】

実施例 433: 3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル)-1-メ

50

チルピロリジン-3-カルボキサミド
【化517】



10

パート1。実施例232について記載したものと類似の方法を使用して、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242)及び3-フルオロピロリジン-3-カルボキサミドから、3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-カルボキサミドを白色の固体として調製した(100mg、52%)。LCMS: $m/z = 446$ $[M+H]^+$.

【0950】

20

パート2。室温で3-フルオロ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド(パート1、100mg、0.223mmol)及びホルムアルデヒド溶液(0.1mL)を含むMeOH(2mL)及びAcOH(0.2mL)の混合物を20分間攪拌した後、 $NaCNBH_3$ (28.0mg、0.446mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc(3x30mL)で抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発乾固させた。残留物を分取HPLC(YMC-Actus Triart C18 ExRS、30x150mm、5 μ m; 29~51%MeCN/H₂O(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3 \cdot H_2O$))により精製して、標題化合物を白色の固体として得た(13.1mg、12%)。LCMS: $m/z = 462$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.17 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (d, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 1H).

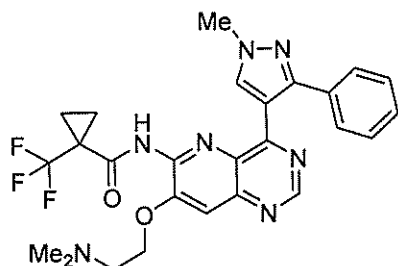
【0951】

30

実施例434: N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化518】

40



50

パート１。０℃でN-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(実施例361、150mg、0.320mmol)のTHF溶液(10mL)にL-Selectride(121mg、640μmol)を加え、反応混合物を0℃で15分間、次いで80℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、反応混合物を真空下で濃縮した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(2x50mL)で洗浄した。合わせた有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で蒸発乾固させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(10:1DCM/MeOH)により精製して、N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミドを黄色の固体として得た(90mg、62%)。LCMS: m/z = 455 [M+H]⁺.

10

【0952】

パート２。N-(7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(パート1、70mg、0.154mmol)及び2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オール(41.1mg、0.462μmol)のTHF混合物(5mL)に、PPh₃(173mg、0.66mmol)及びDIAD(93mg、0.462mmol)を氷浴温度で順次加え、反応混合物を25℃で16時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残留物を分取TLC(10:1EtOAc/MeOH)及び分取HPLC(Selects CSH C18 OBD、30x150mm、5μm、15~25%MeCN/H₂O(0.1%HCO₂H)により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た(16.3mg、14%)。LCMS: m/z = 526 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.32 (d, 3H), 4.38 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.63 (s, 2H), 1.59-1.29 (m, 2H)。

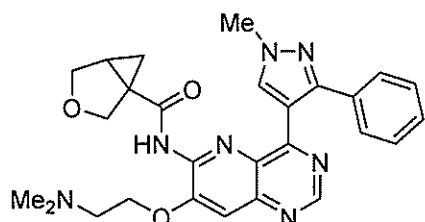
20

【0953】

実施例435: N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

30

【化519】



40

パート１。実施例232について記載したものと類似の方法を使用して、6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242)及び3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(調製物64)から、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを黄色の固体として調製した(120mg、16%)。LCMS: m/z = 443 [M+H]⁺.

50

【0954】

パート2。実施例434で記載したものと類似の方法を使用して、N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-カルボキサミド(パート1)から標題化合物を調製した。粗製物を分取HPLC(Bridge OBD C18、30×150mm、5μm; 44~69% MeCN/H₂O (10mM NH₄HCO₃+0.1% NH₄OH))により精製して、標題化合物を得た(2.1mg、2.3%)。LCMS: m/z = 500 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 4.23 (d, 2H), 4.11-3.76 (m, 5H), 3.76-3.57 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.15 (s, 7H), 1.41 (m, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.86 (t, 1H)。

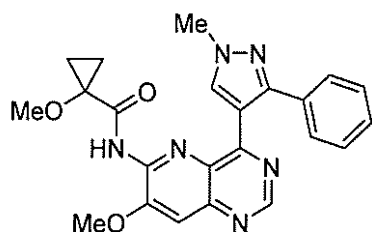
10

【0955】

実施例436: 1-メトキシ-N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化520】

20



6-クロロ-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン(調製物242、50mg、0.142mmol)のDMF溶液(1.5mL)に、Pd₂(dba)₃(6.51mg、7.11μmol)、BINAP(4.43mg、7.11μmol)、XPhos Pd G3(5.94mg、7.11μmol)、NaO^tBu(41mg、0.426mmol)及び1-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミドを加え、混合物を室温で16時間攪拌した。DCM及び水を加え、有機物を分離した。水層をDCMで再抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、蒸発乾固させた。残留物を逆相ISCO C18クロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た(46mg、75%)。LCMS: m/z = 431 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.88 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.48 (q, 2H), 1.37 (q, 2H)。

30

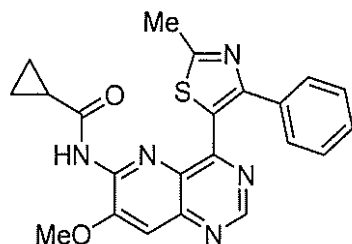
40

【0956】

実施例437: N-(7-メトキシ-4-(2-メチル-4-フェニルチアゾール-5-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパンカルボキサミド

50

【化 5 2 1】



10

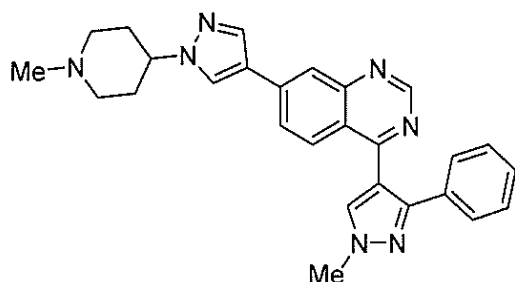
実施例 232 について記載したものと類似の方法を使用して、5-(6-クロロ-7-メトキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-2-メチル-4-フェニルチアゾール(調製物 241)及びシクロプロパンカルボキサミドから、標題化合物を黄色の固体として調製した(3.9 mg、8%)。粗製物を分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS、30 x 150 mm、5 μm; 30~54% MeCN/H₂O (10 mM NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH) により精製した。LCMS: m/z = 418 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.23 (d, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (dq, 1H), 0.88-0.76 (m, 4H)。

20

【0957】

実施例 438: 4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 5 2 2】



30

実施例 20 で記載したものと同様の手順に従って、4-クロロ-7-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 270)及び1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾールから、標題化合物を白色の固体として得た(20 mg、15%の収率)。LCMS m/z = 450 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.89-7.73 (m, 2H), 7.32 (dt, 2H), 7.22 (p, 3H), 4.26-4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18-1.88 (m, 6H)。

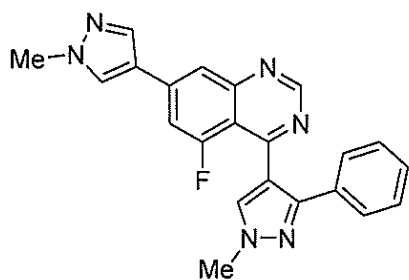
40

【0958】

実施例 439: 5-フルオロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

50

【化 5 2 3】



10

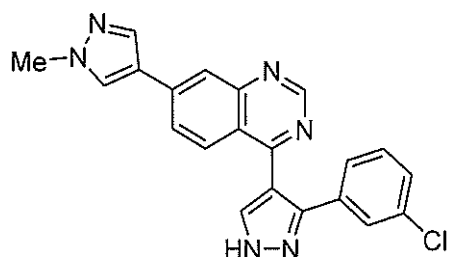
実施例 20 で記載したものと同様の手順に従って、4-クロロ-5-フルオロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 273)及び1-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから、標題化合物を灰白色の固体として得た(50mg、17%)。LCMS $m/z = 385 [M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): ppm $\delta = 9.20$ (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.19 (dq, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

20

【0959】

実施例 440: 4-(3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化 5 2 4】



30

パート 1: 3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物 47、100mg、0.361mmol)を含む DMSO (1mL)、4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物 266、105mg、0.433mmol)、Pd(PPh₃)₄ (41.7mg、0.0361mmol)、及び K₃PO₄ (153mg、722μmol) を 8mL 密封チューブに加えた。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。水を加え、反応混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄してから減圧下で蒸発させた。粗生成物を DCM/MeOH (20/1) での TLC により精製して、60mg の 4-(3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリンを灰白色の固体として得た。

40

【0960】

パート 2: TFA (1mL) を 4-(3-(3-クロロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (60mg、0.128mmol) の DCM 溶液 (4mL) に加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、分取 HPL

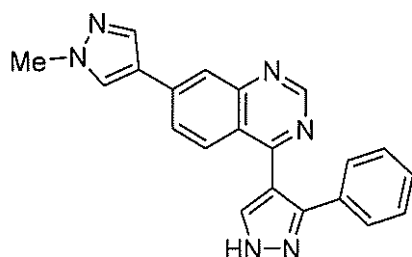
50

Cカラム：X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B Dカラム、30*150mm、5 μ m；移動相A：水（0.05% NH₃ H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60 mL／分；勾配：7分で32%Bから40%Bにより精製して、標題化合物（17mg）を白色の固体として得た。LCMS m/z = 387 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 13.65（s, 1H），9.16（s, 1H），8.47（s, 1H），8.17（dd, J = 12.1, 1.2 Hz, 2H），7.94 – 7.81（m, 2H），7.56 – 7.46（m, 1H），7.37 – 7.18（m, 4H），3.90（s, 3H）。

【0961】

実施例441：7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

【化525】

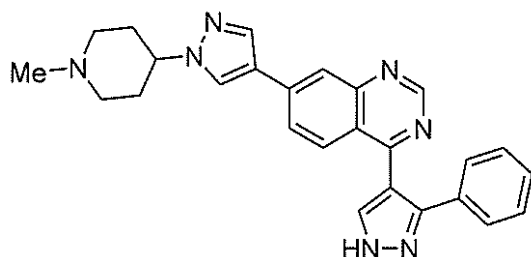


7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（3-フェニル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン（調製物267、60mg、0.137mmol）を含むDCM（2mL）を20mL密封チューブに入れ、続いてTFA（0.5mL）を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC条件：カラム：X B r i d g e P r e p O B D C 1 8カラム、30×150mm 5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60 mL／分；勾配：7分で27%Bから37%Bにより精製して、標題化合物を白色の固体として得た（17mg、35%）。LCMS m/z = 353 [M+H]⁺. ¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 9.16（s, 1H），8.46（s, 1H），8.16（dd, 3H），7.90 – 7.72（m, 2H），7.42 – 7.32（m, 3H），7.32 – 7.22（m, 3H），3.90（s, 3H）。

【0962】

実施例442：7-（1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン

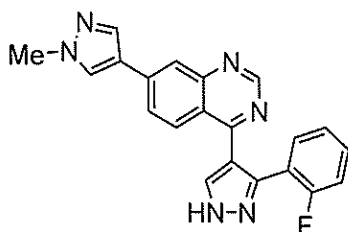
【化526】



実施例441で記載したものと同様の手順に従って、7-（1-（1-メチルピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（3-フェニル-1-（テトラヒ

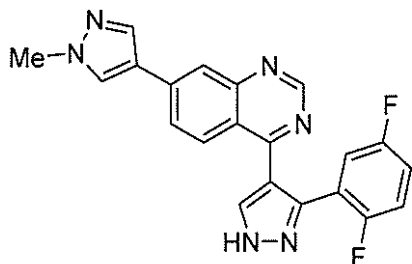
ドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物271)から、標題化合物を黄色の固体として得た(5mg、20%の収率)。LCMS $m/z = 436$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.59 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (d, 3H), 7.82 (d, 2H), 7.52 – 7.03 (m, 5H), 4.15 (dt, 1H), 2.97 – 2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 – 1.79 (m, 6H)。【0963】

実施例443: 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン
【化527】



実施例441で記載したものと同様の手順に従って、4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物268)から、標題化合物を白色の固体として得た(10mg、25%の収率)。LCMS $m/z = 371$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.72 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 – 8.24 (m, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。【0964】

実施例444: 4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン
【化528】



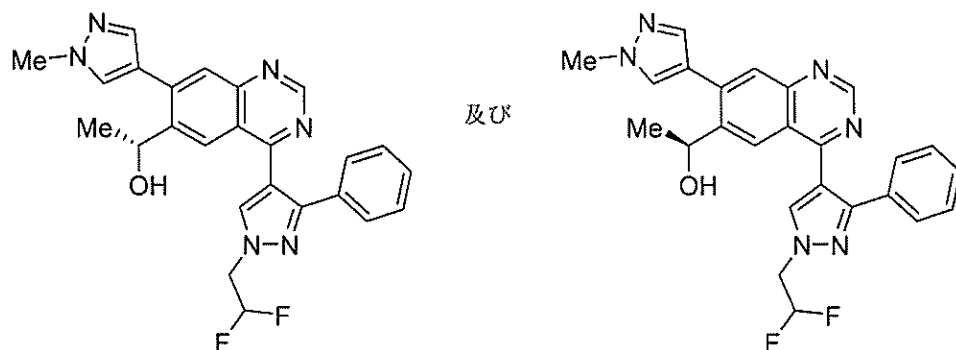
実施例441で記載したものと同様の手順を使用して、4-(3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物269)から、標題化合物を灰白色の固体として得た(20mg、31%の収率)。LCMS $m/z = 389$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (d

, 2 H), 8.16 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H), 3.91 (s, 3 H)。

【0965】

実施例445及び446：(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール及び(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール
【化529】

10



20

1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン(調製物279、220mg、0.480mmol)のMeOH溶液に、NaBH₄(18.2mg、0.479mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0.5時間攪拌し、次いで水でクエンチし、減圧下で濃縮し、次いで水(20mL)で希釈し、EtOAc(2x20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCカラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5µm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で15%Bから45%Bにより精製して、1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールを白色の固体として得た(100mg、45%)。LCMS m/z = 461 [M+H]⁺。この固体(100mg、0.217mmol)を、分取HPLCカラム：Lux 5µm Cellulose-2、2.12*25cm、5µm；移動相A：Hex(0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：30%B定組成によりさらに精製して、以下を得た。

30

【0966】

40

ピーク1、実施例445、黄色の固体として(32.6mg)、(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール

LCMS m/z = 461 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.19 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 7.74 (d, 1 H), 7.45 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 - 7.18 (m, 3 H), 6

50

. 60 - 6.25 (m, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.81 (td, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.08 (d, 3H)。

【0967】

及びピーク2、実施例446、黄色の固体として(26.4mg)、(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オールまたは(R)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)エタン-1-オール、LCMS m/z = 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.19 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 6.60 - 6.25 (m, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.81 (td, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 1.08 (d, 3H)。

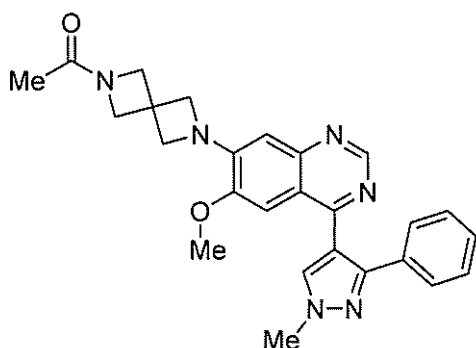
10

【0968】

実施例447：1-(6-(6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン

20

【化530】



30

XantPhos (11.6mg, 0.0202mmol)、Pd₂(dba)₃ (9.25mg, 0.0101mmol) 及び Cs₂CO₃ (82.1mg, 0.252mmol) を、7-ブロモ-6-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(調製物281、40mg, 0.0101mmol) 及び 1-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オンジヒドロクロリド(32.1mg, 0.151mmol) を含むジオキサン(4mL) に室温で加えた。反応混合物を2時間にわたりN₂下で100℃に加熱した。得られた溶液をEtOAc (3x30mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5 μ m; 移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B：MeCN; 流量：60mL/分; 勾配：7分で14%Bから44%Bにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(16.4mg, 35%)。LCMS m/z = 455 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26 (d, 6H), 4.01 (d, 5H), 3.39 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。

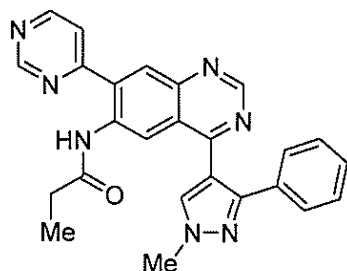
40

50

【0969】

実施例448：N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(ピリミジン-4-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

【化531】



10

4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-プロパンアミドキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート(調製物250、100mg、0.197mmol)、4-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(97.1mg、0.236mmol)、Pd(PPh₃)₄(45.4mg、0.0394mmol)及びLiCl(16.5mg、0.394mmol)のジオキサン混合物を100℃で2時間攪拌し、次いでEtOAc及び水で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150mm、5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で14%Bから44%B)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た(9.0mg、10%)。LCMS m/z = 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.33 (dt, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.31 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。

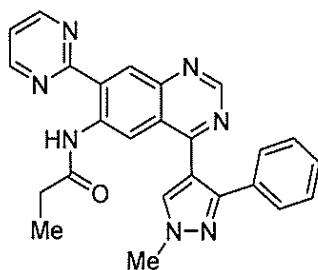
20

30

【0970】

実施例449：N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(ピリミジン-2-イル)キナゾリン-6-イル)プロピオンアミド

【化532】



40

実施例448で記載したものと同様の手順に従って、4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-プロピオンアミドキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート(調製物250)及び2-(トリブチルスタンニル)ピリジンから、標題化合物を黄色の固体として得た(3.1mg、3.6%の収率)。LCMS m/z = 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 9.15 (dd, 4H), 9.06 (s

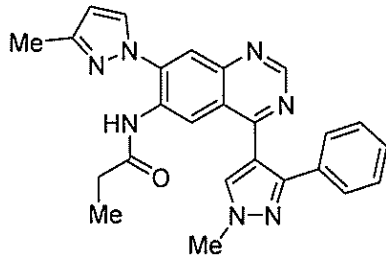
50

, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.33 (dd, 2 H), 7.26 – 7.18 (m, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 2.44 (t, 2 H), 1.14 (t, 3 H)。

【0971】

実施例450：N-（7-（3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-6-イル）プロピオンアミド

【化533】



10

4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-プロパンアミドキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート（調製物250、100mg、0.197mmol）を含むジオキサン（5mL）、3-メチル-1H-ピラゾール（32.3mg、0.394mmol）、Cs₂CO₃（128mg、0.394mmol）、及びE-Phos Pd G4（72.4mg、0.0788mmol）の混合物を、80℃で2時間にわたりN₂下で撹拌した。混合物をEtOAc（20mL）で希釈し、ブライン（10mL x 2）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：7分で21%Bから50%B、50%B）により精製して、標題化合物（1.1mg、収率：1.26%）を灰白色の固体として得た。LCMS m/z = 438 [M+H]⁺。1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.90 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.32–7.31 (m, 2 H), 7.23 – 7.22 (m, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 2.37–2.31 (m, 2 H), 2.19–2.16 (m, 3 H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)。

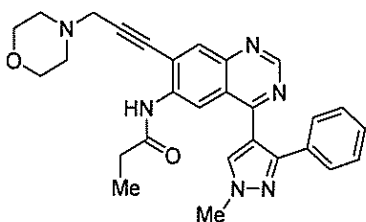
20

30

【0972】

実施例451：N-（4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル）キナゾリン-6-イル）プロピオンアミド

【化534】



40

50

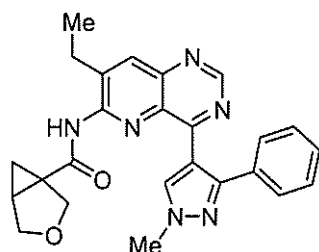
4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -6-プロピオンアミドキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホナート (調製物 250、50 mg、0.099 mmol)、4- (プロパー-2-イン-1-イル) モルホリン (14.7 mg、0.118 mmol) 及び CuI (7.5 mg、0.197 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に、TEA (198 mg、1.97 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (5.70 mg、0.00494 mmol) を室温にて N₂ 下に加えた。反応混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM で抽出した。溶媒を蒸発させ、残留物を、カラム：XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150 mm、5 µm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B：MeCN；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 12% B から 51% B、51% B により精製して、標題化合物を薄黄色の固体として得た (7.5 mg、15%)。LCMS m/z = 481 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 - 7.08 (m, 5H), 4.04 (s, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 6H), 2.57 (t, 4H), 2.39 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)。

10

【0973】

実施例 452：N- (7-エチル-4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド
【化 535】

20



30

0 °C で N- (7-クロロ-4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) -3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 292、80 mg、0.179 mmol) 及び トリス (アセチルアセトナト) 鉄 (III) (189 mg、0.537 mmol) を含む THF/NMP (4 mL/1 mL) に EtMgBr (71.5 mg、0.537 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (3 x 100 mL) 及び ブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を分取 TLC (20:1 DCM/MeOH) とそれに続く分取 HPLC (カラム：Aeris PEPTIDE 5 µm XB-C18 Axia、21.2 mm X 250 mm、5 µm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B：MeCN；流量：60 mL/分；勾配：8 分で 28% B から 58% B) により精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (23.1 mg、29%)。LCMS m/z = 451 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 4.10 - 3.93 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.82 (q, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.54 (dd, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.97 (t, 1H)。

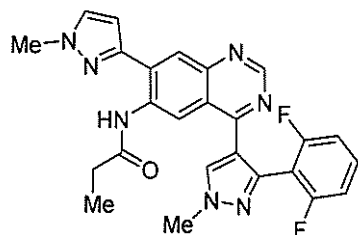
40

50

【0974】

実施例453：N-（4-（3-（2，6-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）キナゾリン-6-イル）プロピオンアミド

【化536】



10

4-（3-（2，6-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）キナゾリン-6-アミン（調製物285、25mg、0.0598mmol）、T₃P（登録商標）（0.06mL、0.119mmol）、プロパン酸（5.31mg、0.717mmol）及びピリジン（9.41mg、0.119mmol）のTHF混合物（3mL）を室温で45分間攪拌し、次いでEtOAc（50mL）で希釈し、ブライン（2x20mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：MeCN；流量：60mL/分；勾配：8分で15% Bから45% Bにより精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た（11.1mg、99%）。LCMS m/z = 474 [M+H]⁺. ¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.75（s, 1H），9.41（s, 1H），8.91（s, 1H），8.54（s, 1H），8.42（s, 1H），8.01（d, 1H），7.62 - 7.34（m, 1H），7.24（d, 1H），7.05（t, 2H），4.10（s, 3H），4.05（s, 3H），2.54（s, 1H），1.24（t, 4H）。

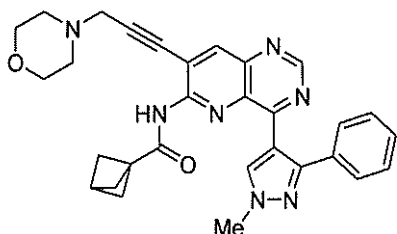
20

30

【0975】

実施例454：N-（4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル）ピリド[3，2-d]ピリミジン-6-イル）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化537】



40

0℃で1時間にわたり、TEA（23.7mg、0.235mmol）及びビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸（15.8mg、0.141mmol）のTHF混合物（4mL）に2，4，6-トリクロロベンゾイルクロリド（34.4mg、0.141mmol）を加えた。4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イ

50

ル) - 7 - (3 - モルホリノプロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - アミン (調製物 296、20 mg、0.0470 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 4 時間にわたり N₂ 下で撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、15 : 1 DCM / EtOAc) とそれに続く分取 HPLC (XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 μm; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃ + 0.1 % NH₃ · H₂O)、移動相 B : MeCN; 流量 : 60 mL / 分; 勾配 : 8 分で 15 % B から 45 % B により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (1.4 mg、6 %)。LCMS m/z = 520 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 5H), 2.62 - 2.51 (m, 7H), 2.18 (s, 6H)。

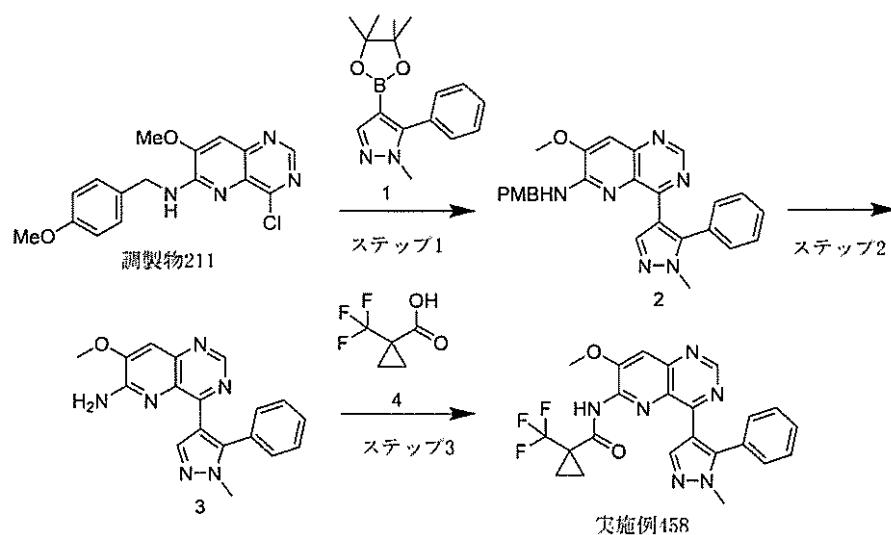
10

【0976】

実施例 458 : N - (7 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

20

【化 538】



30

ステップ 1 : 7 - メトキシ - N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - アミン (調製物 211、1.22 g、3.7 mmol)、1 - メチル - 5 - フェニル - 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 - ピラゾール (1.16 g、1.1 当量) 及び炭酸カリウム (1.03 g、2.0 当量) を含むスルホラン (8.0 mL) 及び水 (4.4 mL) の混合物を、窒素ガスを 10 分間バブリングすることにより脱気した。[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (268 mg、1.0 mol %) を加え、混合物を 90 °C (外部温度) に加熱した。1.5 の後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈した。混合物を水 (3 x 20 mL) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濾過した。減圧での溶媒の蒸発により赤色 / 褐色の油が得られた。カラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール勾配 0 ~ 5 %) による精製により、標題化合物が淡いオレンジ色の泡状物として得られた (1.45

40

50

g、3.70 mmol、87%の収率)。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.481 min, LCMS: m/z = 453.2 [M+1].

【0977】

ステップ2: 7-メトキシ-4-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン

4-クロロ-7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(150 mg、0.33 mmol)及びトリフルオロ酢酸(2.0 mL)の混合物を90℃(外部温度)で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水(5 mL)及びジクロロメタン(5 mL)で希釈し、pHを飽和重炭酸ナトリウム水溶液で9に調整した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥させた。減圧下での溶媒の蒸発により褐色の固体が得られ、これをジクロロメタン及びヘプタンから再結晶化させて、標題化合物(80 mg、0.24 mmol)を灰白色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.34 min, LCMS: m/z = 333.2 [M+1].

10

【0978】

ステップ3: N-(7-メトキシ-4-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(80 mg、0.24 mmol)を1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(56 mg、1.5当量)及びクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート(140 mg、2.0当量)と共にジクロロメタン(1.0 mL)に入れた。N-メチルイミダゾール(75 µL、4.0当量)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタン(5 mL)及び水(5 mL)を加え、層を分離した。水層をジクロロメタン(2×5 mL)で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄した。硫酸ナトリウムによる乾燥及び濾過の後、混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を灰白色の固体として得た(92 mg、0.20 mmol)。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.667 min, LCMS: m/z = 469.2 [M+1].

20

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.31 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.45 - 7.41 (m, 3H); 7.40 - 7.31 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 1.70 - 1.63 (m, 2H); 1.45 - 1.36 (m, 2H)。

30

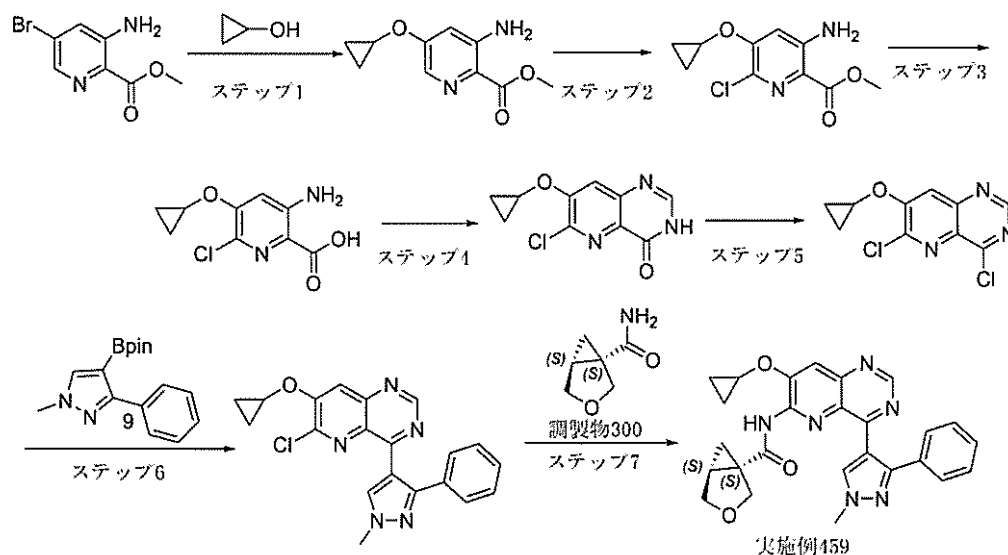
【0979】

実施例459: (1S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

40

50

【化 5 3 9】



10

20

30

40

50

ステップ1：メチル3-アミノ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボキシラート：

メチル3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキシラート（4 g、17.3 mmol）、 Cs_2CO_3 （8.44 g、25.9 mmol）及びRock phos Pd（1.41 g、1.73 mmol）、シクロプロパノール（1.50 g、25.9 mmol）の反応混合物を、ジオキサン（40 mL）に加え、100℃で3時間にわたり N_2 下で撹拌した。混合物をEA 200 mLで希釈し、ブライン100 mL*2で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をPE：EA=2：1でのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物（1 g、収率：22.6%）を灰白色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 0.956 min， LCMS： m/z = 209 [M+1]。

【0980】

ステップ2：メチル3-アミノ-6-クロロ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボキシラート：

NCS（1.01 g、5.76 mmol）をメチル3-アミノ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボキシラート（1 g、4.80 mmol）のTHF溶液（20 mL）にアイスバーで加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物をEA 100 mLで希釈し、ブライン50 mL*2で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA=15：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（750 mg、収率：87.2%）が薄黄色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 0.988 min， LCMS： m/z = 243 [M+1]。

【0981】

ステップ3：3-アミノ-6-クロロ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボン酸：

室温でメチル3-アミノ-6-クロロ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボキシラート（750 mg、3.09 mmol）を含むTHF（16 mL）及び H_2O （4 mL）にLiOH（185 mg、6.18 mmol）を加えた。得られた混合物を40℃で10時間撹拌した。混合物を塩酸でPH=3に調整した。次いで、EA 100 mLで希釈し、ブライン50 mL*2で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=18：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（600 mg、75.2%）が黄色の固体として得られた。LC-

MS: (ES, m/z): RT = 1.112 min, LCMS: m/z = 229 [M+1].

【0982】

ステップ4: 6-クロロ-7-シクロプロポキシ-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン:

室温で3-アミノ-6-クロロ-5-シクロプロポキシピリジン-2-カルボン酸 (600 mg、2.62 mmol) を含む EtOH (20 mL) にメタンイミドアミド (230 mg、5.24 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮してから DCM 100 mL で希釈し、水 50 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA = 25:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (300 mg、収率: 52%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.253 min, LCMS: m/z = 238 [M+1].

10

【0983】

ステップ5: 4, 6-ジクロロ-7-シクロプロポキシピリド [3, 2-d] ピリミジン:

POCl₃ (593 mg、3.78 mmol) 及び N-N-ジエチルアニリン (945 mg、6.30 mmol) を、6-クロロ-7-シクロプロポキシ-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン (300 mg、1.26 mmol) を含む CH₃CN (15 mL) に 0 °C で加えた。得られた混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物を EA 50 mL で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液 50 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA = 25:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (100 mg、収率: 31%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.323 min, LCMS: m/z = 256 [M+1].

20

【0984】

ステップ6: 4-{6-クロロ-7-シクロプロポキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル}-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール:

Pd(dppf)Cl₂ (28.6 mg、35.1 µmol)、K₃PO₄ (82.2 mg、386 µmol)、4, 6-ジクロロ-7-シクロプロポキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (90 mg、351 µmol) 及び 1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エタン-1-オール (99.7 mg、351 µmol) を含む ジオキサン/H₂O (9 mL/3 mL) の反応混合物を、60 °C で 3 時間にわたり N₂ 下で加熱した。反応混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、水 (30 mL) で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を DCM:EA = 1:1 での分取 TLC により精製した。標題化合物 (93 mg、収率: 70.4%) を白色の固体として収集した。

30

【0985】

LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.245 min, LCMS: m/z = 378 [M+1].

40

【0986】

ステップ7: (1S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル]-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド:

4-{6-クロロ-7-シクロプロポキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル}-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール (35 mg、92.6 µmol)、(1S, 5S)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド (調製物 300、11.7 mg、92.6 µmol)、XantPhos (10.6 mg、18.5 µmol)、Pd₂(dba)₃ (9.59 mg、9.26 µmol) 及び K₂CO₃ (19.0 mg、138 µmol) を含む ジオキサン (5 mL) の反応混合物を、10

50

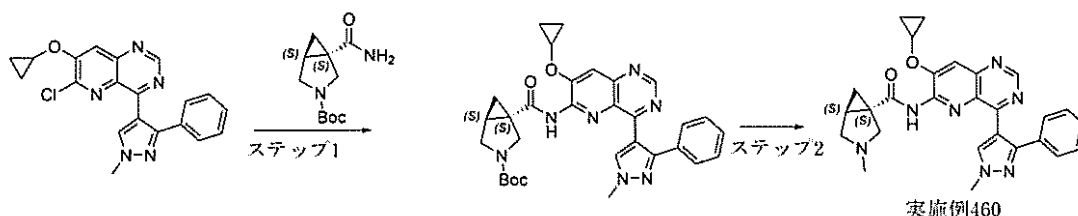
0℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc(120mL)で希釈し、水(60mL)で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=30:1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC:カラム:Xselect CSH F-Phenyl OBDカラム、19*250mm、5μm;流量:25mL/分;勾配:10分で55%Bから80%B、80%B;波長:254/220nm;RT1(min):9.87により精製し、標題化合物(1.4mg)を灰白色の固体として収集した。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.199 min, LCMS: m/z = 469 [M+1];¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.89(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.50(s, 2H), 7.36-7.30(m, 3H), 4.27(s, 1H), 4.01(d, J = 8.6 Hz, 5H), 3.78(s, 2H), 2.32(s, 1H), 1.52(s, 1H), 0.96(s, 3H), 0.85(s, 2H)。

10

【0987】

実施例460:(1S, 5S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド
【化540】

20



ステップ1:tert-ブチル(1S, 5S)-1-{[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]カルバモイル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート:

30

XantPhos(30.4mg、52.8μmol)、Pd₂(dba)₃(27.3mg、26.4μmol)、K₂CO₃(54.6mg、396μmol)、4-{6-クロロ-7-シクロプロポキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル}-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール(実施例459、ステップ6の生成物、100mg、264μmol)及びtert-ブチル(1S, 5S)-1-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(調製物302、119mg、528μmol)を含むジオキサン(10mL)の反応混合物を、100℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(30mL)で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製した。標題化合物(70mg)を灰白色の固体として収集した。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.106 min, LCMS: m/z = 568 [M+1],

40

【0988】

ステップ2:(1S, 5S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド:

室温でtert-ブチル(1S, 5S)-1-{[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン

50

-6-イル}カルバモイル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(66mg、116 μ mol)を含むDCM(15mL)にTFA(5mL)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、60mgの(1S,5S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドを白色の固体として得た。NaCNBH₃(14.6mg、232 μ mol)を数回に分け、(1S,5S)-N-[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド(60mg、116 μ mol)及びHCHO(1mL)を含むMeOH/CH₃COOH(10mL/1mL)に0℃で加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、水(20mL)で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC:カラム:Sunfire prep C18カラム、30*150mm、5 μ m;移動相A:水(0.1%FA)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:7分で5%Bから28%B;波長:254/220nmにより精製して、標題化合物(15.0mg)を白色の固体として得た。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.717 min, LCMS: m/z = 482 [M+1];¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 4.27 (dt, J = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (dq, J = 8.3, 4.3, 3.9 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.28 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 0.95 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 2H)。

10

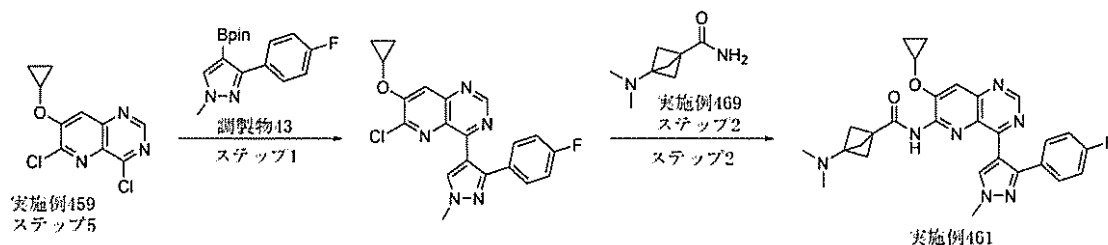
20

30

【0989】

実施例461:N-{7-シクロプロポキシ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル}-3-(ジメチルアミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化541】



40

ステップ1: 4-{6-クロロ-7-シクロプロポキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール:

Pd(dppf)Cl₂(38.1mg、46.8 μ mol)、K₃PO₄(104mg、491 μ mol)、4,6-ジクロロ-7-シクロプロポキシピリド[3,2-d]ピリミジン(実施例459、ステップ5の生成物、120mg、468 μ mol)及び3

50

－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（調製物４３、１２７ｍｇ、４２１μｍｏｌ）を含むジオキサン／Ｈ₂O（９ｍＬ／３ｍＬ）の反応混合物を、６０℃で３時間にわたりＮ₂下で加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ）で希釈し、水（６０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をＤＣＭ：ＥＡ＝１５：１での分取ＴＬＣにより精製した。標題化合物（６６ｍｇ）を灰白色の固体として収集した。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ， ｍ／ｚ）： ＲＴ＝１．０７０ ｍｉｎ， ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ＝３９６ [Ｍ＋１]。

【０９９０】

ステップ２：Ｎ－〔７－シクロプロポキシ－４－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル〕－３－（ジメチルアミノ）ビシクロ〔１．１．１〕ペンタン－１－カルボキサミド： 10

室温で４－〔６－クロロ－７－シクロプロポキシピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－４－イル〕－３－（４－フルオロフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（５５ｍｇ、１３８μｍｏｌ）、３－（ジメチルアミノ）ビシクロ〔１．１．１〕ペンタン－１－カルボキサミド（実施例４６９：ステップ２の生成物、４２．５ｍｇ、２７６μｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ（１５．８ｍｇ、２７．６μｍｏｌ）、Ｐｄ₂（ｄｂａ）₃（１４．２ｍｇ、１３．８μｍｏｌ）及びＣｓ₂ＣＯ₃（６７．４ｍｇ、２０７μｍｏｌ）を含むトルエン（５ｍＬ）の反応混合物。得られた混合物を８０℃で３時間にわたりＮ₂下で加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２５：１での分取ＴＬＣにより精製した。残留物を、次の条件での分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８カラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ₄ＨＣＯ₃）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：７分で２７％Ｂから５７％Ｂ、５７％Ｂ；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（ｍｉｎ）：５．２２により精製し、標題化合物（７．１ｍｇ）を白色の固体として収集した。

20

【０９９１】

ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ， ｍ／ｚ）： ＲＴ＝５．４２２ ｍｉｎ， ＬＣＭＳ： ｍ／ｚ＝５１４ [Ｍ＋１]；¹H NMR（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ ９．４８（ｓ， １Ｈ）， ９．３８（ｓ， １Ｈ）， ８．８７（ｓ， １Ｈ）， ７．９４（ｓ， １Ｈ）， ７．６１－７．５２（ｍ， ２Ｈ）， ７．１６（ｔ， Ｊ＝８．９ Ｈｚ， ２Ｈ）， ４．３６（ｓ， １Ｈ）， ３．９９（ｓ， ３Ｈ）， ２．１７（ｓ， ６Ｈ）， ２．０８（ｓ， ６Ｈ）， ０．９６（ｄ， Ｊ＝５．７ Ｈｚ， ２Ｈ）， ０．８７（ｓ， ２Ｈ）。 30

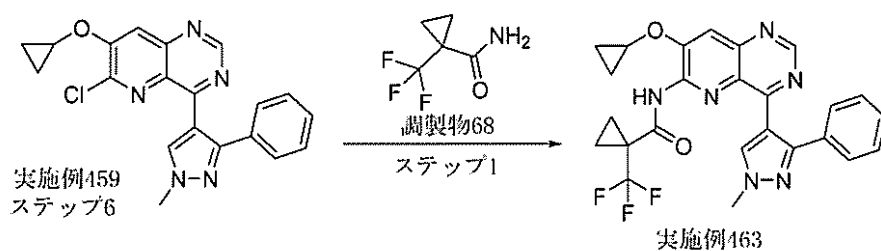
【０９９２】

実施例４６２－意図的に省略

【０９９３】

実施例４６３：Ｎ－〔７－シクロプロポキシ－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル〕－１－（トリフルオロメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド 40

【化 5 4 2】



10

ステップ1：N-[7-(シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド]：

4-{6-クロロ-7-(シクロプロポキシピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール(実施例459、ステップ6の生成物、45mg、119 μ mol)、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(調製物68、36.4mg、238 μ mol)、XantPhos(13.7mg、23.8 μ mol)、Pd₂(dba)₃(12.3mg、11.9 μ mol)及びK₂CO₃(24.5mg、178 μ mol)を含むジオキサン(5mL)の反応混合物を、100℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc(120mL)で希釈し、水(60mL)で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH=25：1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC：カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5 μ m；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：8分で42%Bから67%B、67%B；波長：254/220nmにより精製した。標題化合物(22.2mg)を黄色の固体として収集した。LC-MS：(ES, m/z)：RT=1.244min, LCMS：m/z=495[M+1]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.79(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.32(dd, J=5.1, 2.0Hz, 3H), 4.30(dt, J=5.9, 3.1Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 1.59(s, 2H), 1.56-1.41(m, 2H), 1.23(s, 1H), 1.00-0.91(m, 2H), 0.81(q, J=3.8, 2.5Hz, 2H)。

20

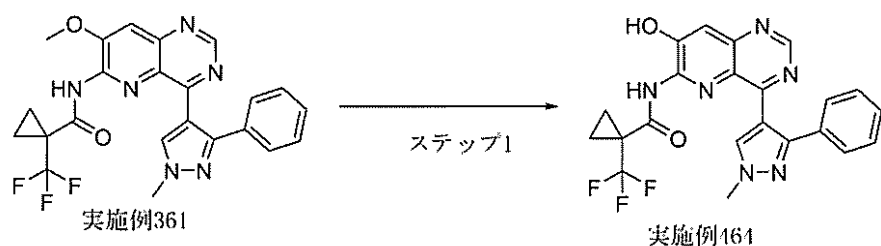
30

【0994】

実施例464：N-[7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

40

【化 5 4 3】



50

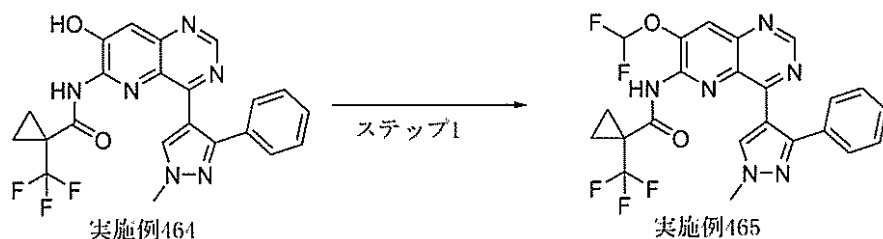
アイスバーでN-[7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(実施例361、200mg、426 μ mol)を含むTHF(10mL)にL-Selectride(218mg、852 μ mol)を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物をEA 100mLで希釈し、ブライン50mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製した。残留物を、カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:8分で9%Bから34%B;波長:220/254nmにより精製した。その結果、標題化合物(156.5mg、収率:80%)が黄色の固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): RT = 0.737 min, LCMS: m/z = 455 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H)。

10

【0995】

実施例465: N-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
【化544】

20



30

ステップ1: N-(7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド:

KF(64.3mg、1.09mmol)及びKI(182mg、1.09 μ mol)を、N-[7-ヒドロキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(実施例464、100mg、220 μ mol)及びジエチル(ブロモジフルオロメチル)ホスホナート(291mg、1.09mmol)を含むACN(5mL)に0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を3x50mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、次の条件での分取HPLC:カラム:XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5 μ m;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:7分で35%Bから68%B;波長:254/220nmにより精製した。その結果、標題化合物(15.8mg、収率:14%)が薄黄色の固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.342 min, LCMS: m/z = 505 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.00 (d, J = 10.1 Hz, 2H),

40

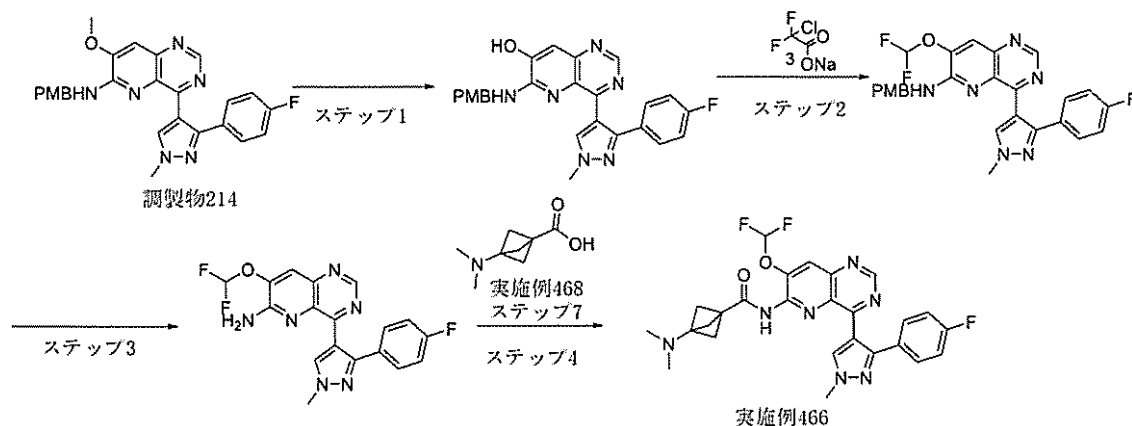
50

8.08 (s, 1H), 7.67 (d, J = 72.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.31 (p, J = 3.5 Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 1.48 (t, J = 3.8 Hz, 2H)。

【0996】

実施例466：N-[7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-3-(ジメチルアミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化545】



ステップ1：4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-{[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}ピリド[3,2-d]ピリミジン-7-オール：

室温で4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物214、1.0g、2.12mmol)を含むTHF(20mL)にL-Selectride(817mg、3.18mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で2時間撹拌した。混合物をEA(100mL)で希釈し、ブライン(50mL*2)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA=25：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(550mg、収率：53.4%)が白色の固体として得られた。A. LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.945 min, LCMS：m/z = 457 [M+1]。

【0997】

ステップ2：7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミンの合成：

2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(332mg、2.18mmol)を、4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-{[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}ピリド[3,2-d]ピリミジン-7-オール(500mg、1.09mmol)及びK₂CO₃(224mg、1.63mmol)を含むDMF(16mL)及びH₂O(4mL)の混合物に室温に加えた。得られた混合物を80℃で3時間にわたりN₂下で撹拌した。混合物をEA 50mLで希釈し、ブライン20mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=18：1でのシリカゲルカラムにより精製した。そ

の結果、標題化合物（156 mg、収率：31.4%）が白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.341 min， LCMS： m/z = 507 [M+1]。

【0998】

ステップ3：7-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-（4-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-アミン：

7-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-（4-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-〔（4-メトキシフェニル）メチル〕ピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-アミン（156 mg、308 μmol）を含むTFA（15 mL）の反応混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮してからDCM 50 mLで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液50 mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=18：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（70 mg、33.8%）が白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.251 min， LCMS： m/z = 387 [M+1]。

10

【0999】

ステップ4：N-〔7-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-（4-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-イル〕-3-（ジメチルアミノ）ピシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-カルボキサミド：

20

Py（2 mL）及びT₃P（2 mL）の混合物、3-（ジメチルアミノ）ピシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-カルボン酸（実施例468ステップ7の生成物、60.0 mg、387 μmol）、ならびに7-（ジフルオロメトキシ）-4-〔3-（4-フルオロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕ピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-アミン（50 mg、129 μmol）を含むTHF（3 mL）を、50℃で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA=18：1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150 mm、5 μm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：8分で29%Bから54%B；波長：220/254 nmにより精製した。その結果、標題化合物（9.0 mg）が灰白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.381 min， LCMS： m/z = 524 [M+1]；¹H NMR（400 MHz， DMSO-d₆） δ 10.05（s， 1H）， 9.19（s， 1H）， 8.98（s， 1H）， 8.05（d， J = 1.1 Hz， 1H）， 7.60 - 7.50（m， 3H）， 7.20 - 7.10（m， 2H）， 4.00（s， 3H）， 2.16（s， 6H）， 2.07（s， 6H）。

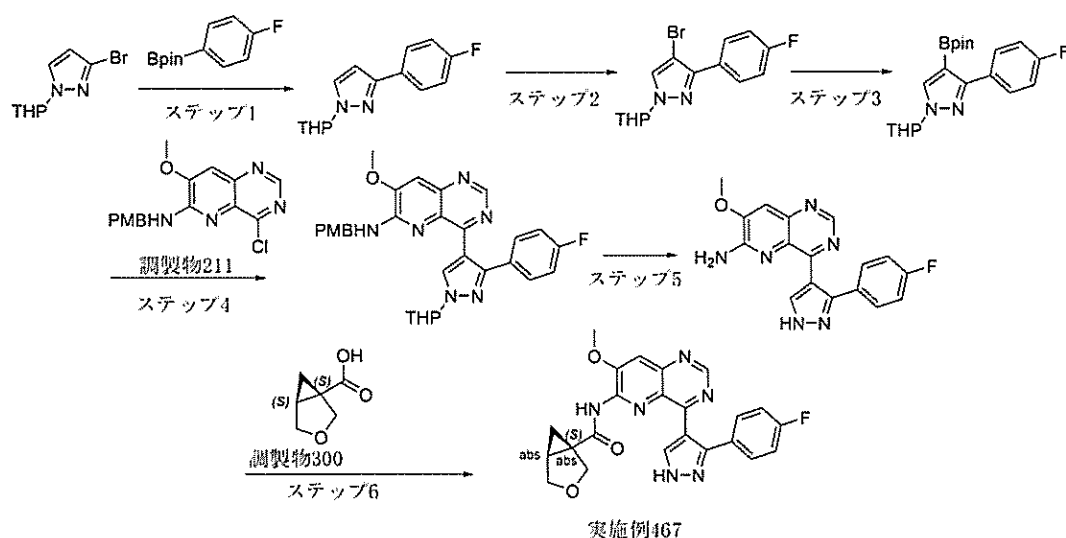
30

【1000】

実施例467：（1S，5S）-N-〔4-〔3-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-イル〕-3-オキサピシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-1-カルボキサミド

40

【化 5 4 6】



10

20

30

40

50

ステップ1：3-（4-フルオロフェニル）-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール：

Pd (p d d f) Cl₂ (705 mg、865 μmol)、K₂CO₃ (1.78 g、12.9 mmol)、3-ブロモ-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール (2 g、8.65 mmol) 及び 2-（4-フルオロフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.84 g、17.3 mmol) を含むジオキサン/H₂O (20 mL / 5 mL) の反応混合物を、100℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をPE：EA = 3：1でのシリカゲルカラムにより精製した。標題化合物 (1.9 g) を黄色の油として収集した。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 1.074 min, LCMS： m/z = 247 [M+1]。

【1001】

ステップ2：4-ブロモ-3-（4-フルオロフェニル）-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール：

NBS (984 mg、5.53 mmol) を数回に分け、3-（4-フルオロフェニル）-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール (1.05 g、4.26 mmol) を含むDMF (10 mL) に室温に加えた。得られた混合物を室温で16時間にわたりN₂下で撹拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をPE：EA = 4：1でのシリカゲルカラムにより精製した。標題化合物 (846 mg) を黄色の油として収集した。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 1.380 min, LCMS： m/z = 325 [M+1]。

【1002】

ステップ3：3-（4-フルオロフェニル）-1-（オキサン-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-ピラゾール：

Pd (p d d f) Cl₂ (200 mg、246 μmol)、AcOK (364 mg、3.68 mmol)、4-ブロモ-3-（4-フルオロフェニル）-1-（オキサン-2-イル）-1H-ピラゾール (800 mg、2.46 mmol) 及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン (1.24 g、4.92 mmol) を含むDMS

O (10 mL) の反応混合物を、60℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をPE:EA=3:1でのシリカゲルカラムにより精製した。標題化合物 (1 g) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.249 min, LCMS: m/z = 373 [M+1] .

【1003】

ステップ4: 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン:

Pd (pddf) Cl₂ (123 mg、151 μmol)、K₂CO₃ (311 mg、2.26 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (調製物 211、500 mg、1.51 mmol) 及び3-(4-フルオロフェニル)-1-(オキサン-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-ピラゾール (562 mg、1.51 mmol) を含むジオキサン/H₂O (8 mL/2 mL) の反応混合物を、80℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (60 mL) で希釈し、水 (40 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1での分取TLCにより精製した。標題化合物 (428 mg) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.099 min, LCMS: m/z = 541 [M+1] .

【1004】

ステップ5: 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン:

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(オキサン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (420 mg、776 μmol) を含むTFA (10 mL) の反応混合物を60℃で3時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、次いでEtOAc (30 mL) で希釈し、(飽和) NaHCO₃ (水溶液) (20 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。標題化合物 (348 mg) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.617 min, LCMS: m/z = 337 [M+1] .

【1005】

ステップ6: (1S, 5S)-N-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル]-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボキサミド:

0℃で(1S, 5S)-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-1-カルボン酸 (調製物 300、174 mg、1.36 mmol) 及びTEA (696 mg、6.83 mmol) を含むTHF (10 mL) に2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド (331 mg、1.36 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。そして、4-[3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (230 mg、683 μmol) を混合物に室温で加えた。得られた溶液を80℃で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (60 mL) で希釈し、水 (30 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC: カラム: YMC-Actus Triart C18 ExRS、30*150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 10分で34% Bから60% B、60% B; 波長: 254; 220 nm;

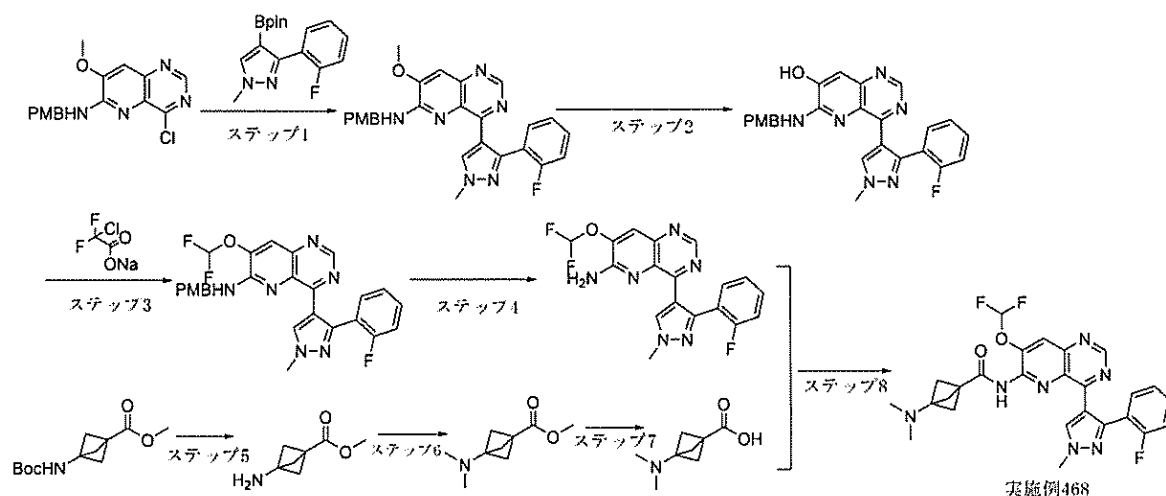
RT 1 (min) : 4.85 / 9.18により精製した。標題化合物 (42.3 mg) を灰白色の固体として収集した。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.100 min, LCMS : m/z = 421 [M+1] ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.14 - 3.96 (m, 5H), 3.79 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.97 (t, J = 4.9 Hz, 1H)。

10

【1006】

実施例 468 : N-[7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-3-(ジメチルアミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【化547】



20

30

ステップ1 : 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン :

Pd(dppf)Cl₂ (246 mg, 302 μmol)、K₂CO₃ (625 mg, 4.53 mmol)、4-クロロ-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン (調製物 211、1 g, 3.02 mmol) 及び 3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (調製物 37、1.09 g, 3.62 mmol) を含む H₂O (9 mL) 及び ジオキサン (36 mL) の反応混合物を、80℃で2時間にわたり N₂ 下で攪拌した。混合物を DCM 60 mL で希釈し、水 30 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を DCM : MeOH = 20 : 1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (800 mg、収率 : 87%) が白色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.109 min, LCMS : m/z = 471 [M+1]。

40

【1007】

ステップ2 : 4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-

50

4-イル] - 6 - { [(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}ピリド [3, 2-d]ピリミジン-7-オール:

室温で4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (840 mg、1.78 mmol) を含む THF (20 mL) に L-Selectride (686 mg、2.67 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA=25:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (550 mg、収率: 63.5%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.887 min, LCMS: m/z = 457 [M+1].

10

[1008]

ステップ3: 7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-アミン:

2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (166 mg、1.09 mmol) を、4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-{[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}ピリド [3, 2-d]ピリミジン-7-オール (250 mg、547 μmol) 及び K₂CO₃ (113 mg、820 μmol) を含む DMF (10 mL) 及び H₂O (2 mL) に室温で加えた。得られた混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物を EA 50 mL で希釈し、ブライン 20 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:MeOH=18:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (75 mg、収率: 80%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.234 min, LCMS: m/z = 507 [M+1].

20

[1009]

ステップ4: 7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-アミン:

7-(ジフルオロメトキシ)-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド [3, 2-d]ピリミジン-6-アミン (75 mg、148 μmol) を TFA (5 mL) に室温で加えた。得られた混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。混合物を EA (150 mL) で希釈し、ブライン (70 mL * 2) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:MeOH=18:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (55 mg、55.5%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.865 min, LCMS: m/z = 387 [M+1].

30

[1010]

ステップ5: メチル3-アミノピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート:

室温でメチル3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート (2 g、8.1 mmol) を含む DCM (20 mL) に TFA (5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を DCM 100 mL で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液 50 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA=25:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (1.2 g、収率: 36%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.653 min, LCMS: m/z = 142 [M+1]

40

[1011]

ステップ6: メチル3-(ジメチルアミノ)ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-カ

50

ルボキシラート：

室温で0.5時間にわたり、メチル3-アミノピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシラート (1.2 g、8.50 mmol) を含む MeOH (20 mL) 及び AcOH (2 mL) に、HCHO (254 mg、10.2 mmol) を加えた。次いで、NaBH₃CN (642 mg、10.2 mmol) をアイスバーで混合物に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEA 100 mLで希釈し、ブライン50 mL * 2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をPE : EA = 15 : 1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (800 mg、収率：78%) が灰白色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.569 min, LCMS : m/z = 170 [M+1] .
[1012]

10

ステップ7：3- (ジメチルアミノ) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボン酸：

室温でメチル3- (ジメチルアミノ) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシラート (800 mg、4.72 mmol) を含む THF (16 mL) 及び H₂O (4 mL) に LiOH (236 mg、9.44 mmol) を加えた。得られた混合物を40℃で10時間攪拌した。PH試験紙がアルカリ性になるまで混合物に希塩酸を加えた。次いで、EA 100 mLで希釈し、ブライン50 mL * 2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM : MeOH = 18 : 1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (300 mg、42.5%) が黄色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.767 min, LCMS : m/z = 156 [M+1] .

20

[1013]

ステップ8：N- [7- (ジフルオロメトキシ) -4- [3- (2-フルオロフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル] -3- (ジメチルアミノ) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド：

Py (2 mL) 及び T₃P (2 mL) の混合物、(3R)-1-メチルピロリジン-3-カルボン酸 (81.6 mg、632 μmol)、ならびに7-メトキシ-4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-アミン (70 mg、211 μmol) を含む THF (5 mL) を、50℃で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物をDCM : EA = 18 : 1でのシリカゲルカラムにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC : カラム : XBridge Prep OBD C18カラム、30 * 150 mm、5 μm ; 移動相A : 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.05% NH₃H₂O)、移動相B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 7分 ; 波長 : 220 nm nmにより精製した。その結果、標題化合物 (9.4 mg) が灰白色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.662 min, LCMS : m/z = 524 [M+1] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 10.5, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。

30

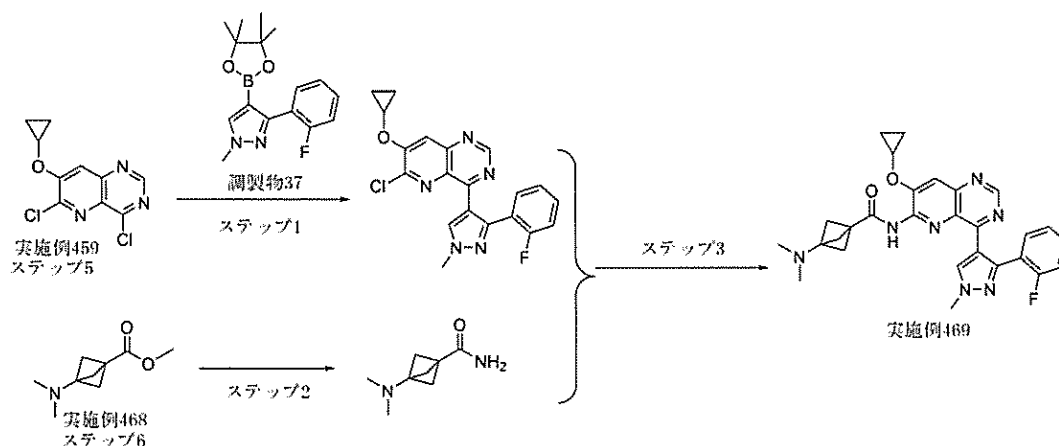
40

[1014]

実施例469：N- {7-シクロプロポキシ-4- [3- (2-フルオロフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル} -3- (ジメチルアミノ) ピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド

50

【化 5 4 8】



10

ステップ1：6-クロロ-7-シクロプロポキシ-4-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン

Pd(dppf)Cl₂ (35.7 mg、43.8 μmol)、5-ブromo-N-[5-(2-シクロプロピル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド（実施例459、ステップ5の生成物、200 mg、438 μmol）、3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（調製物37、184 mg、657 μmol）及びK₃PO₄ (90.6 mg、657 μmol)を含むH₂O (4 mL)及びジオキサン (16 mL)の反応混合物を、80℃で2時間にわたりN₂下で撹拌した。混合物をDCM 100 mLで希釈し、水50 mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=20：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (120 mg、収率：90%) が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.898 min, LCMS：m/z = 396 [M+1]。

20

30

【1015】

ステップ2：3-(ジメチルアミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド：

NH₃・H₂O (15 mL)をメチル3-(ジメチルアミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシラート（実施例468、ステップ6、4500 mg、3.8 mmol）に室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。その結果、標題化合物 (500 mg、収率：91%) が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.736 min, LCMS：m/z = 155 [M+1]。

40

【1016】

ステップ3：N-{7-シクロプロポキシ-4-[3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル}-3-(ジメチルアミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド：

4-{6-クロロ-7-シクロプロポキシピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル}-3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (60 mg、151 μmol)、3-(ジメチルアミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド (46.5 mg、302 μmol)、XantPhos (17.4 mg、30.2 μmol)、Pd₂(dba)₃ (13.8 mg、15.1 μmol)及びK₂CO₃ (3

50

0.2 μmol、41.9 mg) のジオキサン混合物 (6 mL) を、100℃で3時間にわたり N₂ 下で加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を DCM : MeOH = 25 : 1 での分取 TLC により精製し、次の条件での分取 HPLC : カラム : YMC-Actus Triart C18、30*150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 8 分で 40% B から 55% B、55% B ; 波長 : 254 nm によりさらに精製した。その結果、標題化合物 (9.7 mg) が灰白色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.049 min, LCMS : m/z = 514 [M+1] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 4.28 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 0.95 (t, J = 5.6 Hz, 4H)。

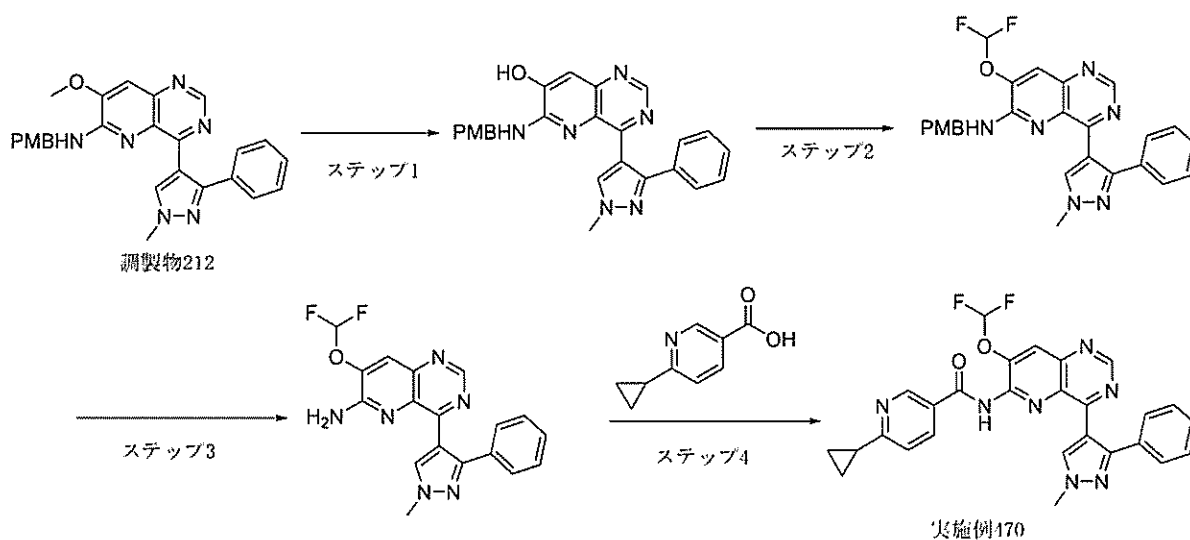
10

【1017】

実施例 470 : 6 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - オール

20

【化 549】



30

ステップ1 : 6 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 7 - オール :

40

室温で 7 - メトキシ - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - アミン (調製物 212、800 mg、1.76 mmol) を含む THF (20 mL) に、L-Selectride (678 mg、2.64 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を DCM : EA = 25 : 1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (550 mg、収率 : 67%) が白色の固体として得られた。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.997 min, LCMS : m/z = 439 [M+1]。

【1018】

ステップ2 : 7 - (ジフルオロメトキシ) - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル]

50

－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－アミン：

２－クロロ－２，２－ジフルオロ酢酸ナトリウム（３６２ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を、６－〔〔（４－メトキシフェニル）メチル〕アミノ〕－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－７－オール（７００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）及び K_2CO_3 （３２８ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）及び H_2O （５ｍＬ）の混合物に室温で加えた。得られた混合物を８０℃で３時間にわたり N_2 下で撹拌した。混合物をＥＡ ５０ｍＬで希釈し、ブライン３０ｍＬ＊２で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１８：１でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（３００ｍｇ、収率：６０％）が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ， m/z ）： $RT = 1.120 \text{ min}$ ， $LCMS: m/z = 489 [M+1]$ ．
〔１０１９〕

10

ステップ３：７－（ジフルオロメトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－アミン：

７－（ジフルオロメトキシ）－Ｎ－〔（４－メトキシフェニル）メチル〕－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－アミン（３００ｍｇ、６１４ μ ｍｏｌ）を含むＴＦＡ（１５ｍＬ）の反応混合物を、６０℃で３時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物をＤＣＭ １００ｍＬで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液５０ｍＬ＊２で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１８：１でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（２００ｍｇ、５０％）が白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ， m/z ）： $RT = 0.903 \text{ min}$ ， $LCMS: m/z = 369 [M+1]$ ．
〔１０２０〕

20

ステップ４：６－シクロプロピル－Ｎ－〔７－（ジフルオロメトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－イル〕ピリジン－３－カルボキサミド：

氷浴で１時間にわたり、ＴＥＡ（４６．５ｍｇ、４０５ μ ｍｏｌ）及び６－シクロプロピルピリジン－３－カルボン酸（４４．０ｍｇ、２７０ μ ｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）に２，４，６－トリクロロベンゾイルクロリド（５８ｍｇ、１５１ μ ｍｏｌ）を加えた。次いで、７－（ジフルオロメトキシ）－４－（１－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリド〔３，２－ｄ〕ピリミジン－６－アミン（５０ｍｇ、１３５ μ ｍｏｌ）を混合物に室温で加えた。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。混合物をＥＡ ６０ｍＬで希釈し、ブライン３０ｍＬ＊２で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をＰＥ：ＥＡ＝１５：１でのシリカゲルカラムにより精製した。残留物を、次の条件での分取ＨＰＬＣ：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５ μ ｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3 ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：６０ｍＬ／分；勾配：８分で３５％Ｂから６０％Ｂ；波長：２２０／２５４ｎｍにより精製した。その結果、標題化合物（９．７ｍｇ）が灰白色の固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ＥＳ， m/z ）： $RT = 0.826 \text{ min}$ ， $LCMS: m/z = 514 [M+1]$ ； 1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， $DMSO-d_6$ ） δ １１．０８（ｓ， １Ｈ）， ９．０１（ｓ， ３Ｈ）， ８．２１（ｄｄ， $J = 8.2, 2.3 \text{ Hz}$ ， １Ｈ）， ８．１２（ｓ， １Ｈ）， ７．５８（ｓ， ４Ｈ）， ７．５５－７．４６（ｍ， ３Ｈ）， ７．３４－７．２８（ｍ， ３Ｈ）， ３．９９（ｓ， ３Ｈ）， ２．２４（ｄｄｄ， $J = 12.6, 8.1, 5.1 \text{ Hz}$ ， １Ｈ）， １．０５（ｄｔｄ， $J = 10.1, 8.2, 5.3 \text{ Hz}$ ， ４Ｈ）。
〔１０２１〕

30

40

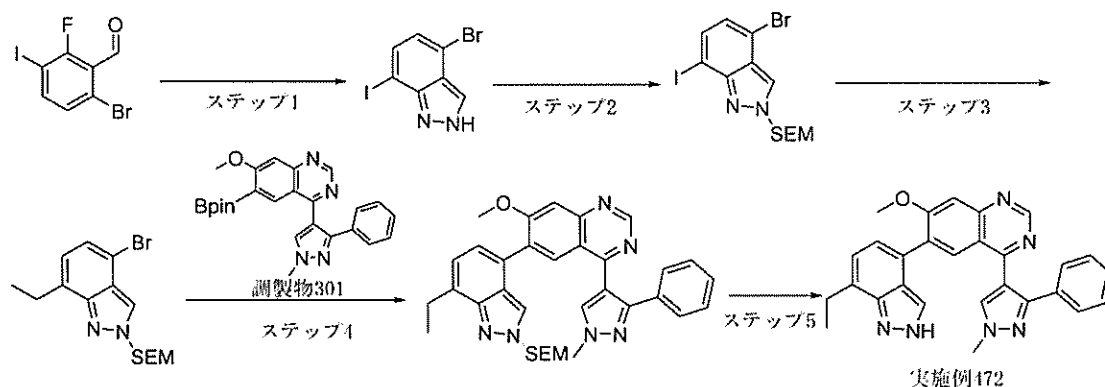
実施例４７１－意図的に省略

50

【1022】

実施例472：6-(7-エチル-2H-インダゾール-4-イル)-7-メトキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化550】



10

ステップ1：4-ブromo-7-ヨード-2H-インダゾール：

室温で6-ブromo-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド（1g、3.04mmol）を含むDMSO（16mL）に $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （2.54g、21.2mmol）を加えた。得られた混合物を120℃で2時間攪拌した。混合物をEA 100mLで希釈し、ブライン50mL*2で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をPE：EA=15：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（850mg、83%）が灰白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.121 min， LCMS： m/z = 323 [M+1]。

20

【1023】

ステップ2：4-ブromo-7-ヨード-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-インダゾール：

0℃で4-ブromo-7-ヨード-2H-インダゾール（600mg、1.85mmol）を含むDMF（10mL）にNaH（148mg、3.70mmol）を加えた。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次いで、SEM-Cl（462mg、2.77mmol）を混合物に0℃に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCM 100mL及び水50mL*2で希釈し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA=25：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（300mg、収率：49%）が白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 0.988 min， LCMS： m/z = 453 [M+1]；

30

【1024】

ステップ3：4-ブromo-7-エチル-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-インダゾール：

4-ブromo-7-ヨード-2-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-2H-インダゾール（300mg、661μmol）、 Et_2ZN （206mg、661μmol）及びPd(dppf) Cl_2 （53.9mg、66.1μmol）を含むトルエン（10mL）の反応混合物を、60℃で3時間にわたり N_2 下で攪拌した。混合物をEA 100mLで希釈し、ブライン50mL*2で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA=15：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（200mg、収率：53%）が薄黄色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 0.795 min， LCMS： m/z = 355 [M+1]。

40

50

【1025】

ステップ4：6-（7-エチル-2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾール-4-イル）-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン：

4-ブプロモ-7-エチル-2-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-2H-インダゾール（200mg、562 μ mol）、7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）-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（調製物301、248mg、562 μ mol）、Pd（dppf）Cl₂（41.1mg、56.2 μ mol）及びK₂CO₃（116mg、843 μ mol）を含むジオキサン／H₂O（8mL／2mL）の反応混合物を、80℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をEA 50mLで希釈し、ブライン30mL＊2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH＝20：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物（100mg、収率：83%）が黄色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT＝1.132 min， LCMS： m/z＝591 [M+1]。

10

【1026】

ステップ5：6-（7-エチル-2H-インダゾール-4-イル）-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン：

室温で6-（7-エチル-2-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-2H-インダゾール-4-イル）-7-メトキシ-4-（1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン（100mg、169 μ mol）を含むDCM（6mL）にTFA（2mL）を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、DCM 100mLで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液50mL＊2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：EA＝25：1でのシリカゲルカラムにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30＊150mm、5 μ m；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃＋0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：ACN；流量：60mL／分；勾配：7分で28% Bから61% B；波長：254／220nmにより精製した。その結果、標題化合物（26.3mg）が白色の固体として得られた。LC-MS：（ES， m/z）： RT＝0.840 min， LCMS： m/z＝461 [M+1]；¹H NMR（400 MHz， DMSO-d₆） δ 13.17（s， 1H）， 9.18（s， 1H）， 8.25（s， 1H）， 7.68（s， 1H）， 7.61－7.51（m， 2H）， 7.34－7.24（m， 5H）， 7.10（d， J＝7.2 Hz， 1H）， 6.47（d， J＝7.1 Hz， 1H）， 3.94（d， J＝10.1 Hz， 6H）， 2.92（q， J＝7.5 Hz， 2H）， 1.30（t， J＝7.5 Hz， 3H）。

20

30

【1027】

実施例473－意図的に省略

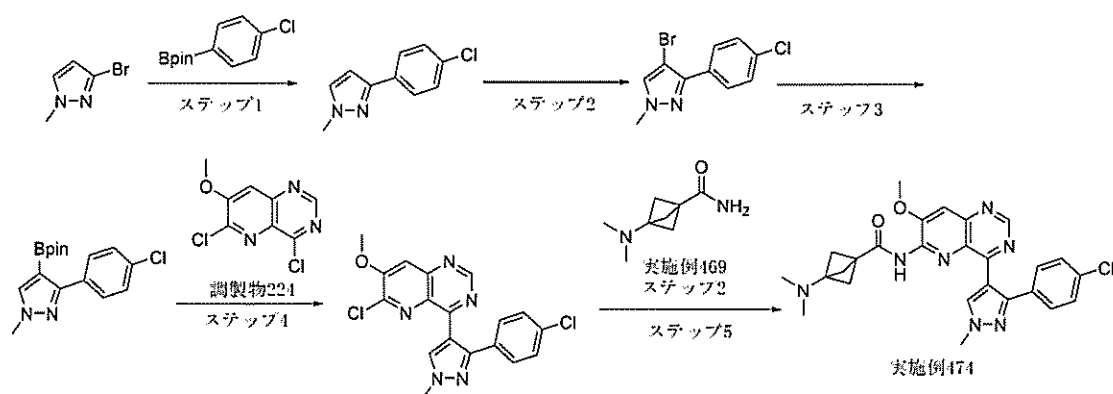
40

【1028】

実施例474：N-〔4-〔3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシピリド〔3，2-d〕ピリミジン-6-イル〕-3-（ジメチルアミノ）ピシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-カルボキサミド

50

【化 5 5 1】



10

ステップ 1：3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール：

Pd (p d d f) Cl₂ (1.01 g、1.24 mmol)、K₂CO₃ (2.56 g、18.6 mmol)、3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール (2 g、12.4 mmol) 及び 2-（4-クロロフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.53 g、14.8 mmol) を含むジオキサン/H₂O (40 mL/10 mL) の反応混合物を、80℃で16時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をPE:EA=3:1での分取TLCにより精製した。標題化合物 (1.74 g) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.670 min, LCMS: m/z = 193 [M+1],

20

【1029】

ステップ 2：4-ブロモ-3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール：

室温で3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール (1.573 g、8.14 mmol) を含むDMF (10 mL) にNBS (1.86 g、10.5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をPE:EA=5:1での分取TLCにより精製した。標題化合物 (2.10 g) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.918 min, LCMS: m/z = 273 [M+1].

30

【1030】

ステップ 3：3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール：

Pd (p d d f) Cl₂ (600 mg、736 μmol)、AcOK (1.08 g、11.0 mmol)、4-ブロモ-3-（4-クロロフェニル）-1-メチル-1H-ピラゾール (2 g、7.36 mmol) 及び 4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン (3.73 g、14.7 mmol) を含むDMSO (10 mL) の反応混合物を、80℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=30:1での分取TLCにより精製した。標題化合物 (943 mg) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.800 min, LCMS: m/z = 319 [M+1].

40

【1031】

ステップ 4：4- {6-クロロ-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン-4-

50

イル} - 3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-1H-ピラゾール:

Pd (p d d f) Cl₂ (264 mg、324 μmol)、K₃PO₄ (724 mg、3.40 mmol)、4,6-ジクロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン (調製物 224、746 mg、3.24 mmol) 及び 3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (927 mg、2.91 mmol) を含むジオキサン/H₂O (9 mL/3 mL) の反応混合物を、60℃で16時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:EA=1:1での分取TLCにより精製した。標題化合物 (432 mg) を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.692 min, LCMS: m/z = 386 [M+1].

10

[1032]

ステップ5: N-{4-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イル}-3-(ジメチルアミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド:

4-{6-クロロ-7-メトキシピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル}-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (200 mg、517 μmol)、3-(ジメチルアミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキサミド (実施例 469 ステップ2の生成物、158 mg、1.03 mmol)、XantPhos (59.3 mg、103 μmol)、Pd₂(dba)₃ (53.5 mg、51.7 μmol) 及びCs₂CO₃ (252 mg、775 μmol) を含むジオキサン (10 mL) の反応混合物を、100℃で3時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEtOAc (120 mL) で希釈し、水 (60 mL) で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。標題化合物 (32.1 mg) を灰白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.640 min, LCMS: m/z = 504 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。

20

30

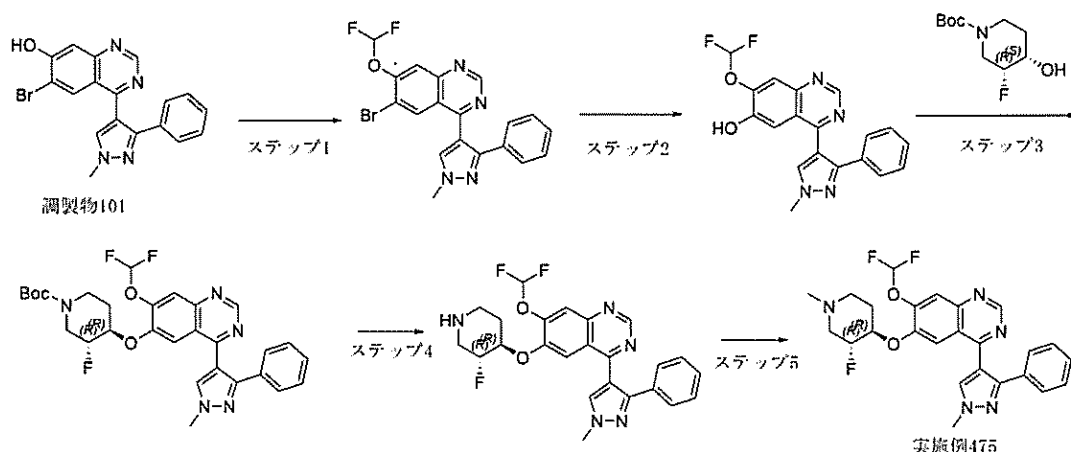
[1033]

実施例 475: 7-(ジフルオロメトキシ)-6-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン

40

50

【化 5 5 2】



10

20

30

40

50

ステップ1：6-ブromo-7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

室温でKF (121mg、2.09mmol)、KI (260mg、1.57mmol)、6-ブromo-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-7-オール (調製物101、200mg、524μmol) 及びジエチル (ブromodifluorometil) ホスホナート (419mg、1.57mmol) を含むMeCN (15mL) の反応混合物。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEA (50mL) で希釈し、水 (30mL * 3) 及び飽和ブライン (100mL * 1) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM : MeOH = 10 : 1での分取TLCにより精製して、標題化合物 (40mg、収率 : 50%) を黄色の固体として得た。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.229 min, LCMS : m/z = 431 [M+1],

【1034】

ステップ2：7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール :

BrettPhos Pd G3 (33.5mg、37.0μmol)、6-ブromo-7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (80mg、185μmol) 及びCs₂CO₃ (241mg、740μmol) を含むジオキサン/H₂O (4mL/1mL) の反応混合物を、100℃で4時間にわたりN₂下で加熱した。反応混合物をEA (50mL) で希釈し、水 (20mL * 3) 及び飽和ブライン (20mL * 1) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM : MeOH = 20 : 1での分取TLCにより精製して、標題化合物 (40mg、収率 : 58.7%) を褐色の固体として得た。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.524 min, LCMS : m/z = 369 [M+1].

【1035】

ステップ3：tert-ブチル (3R, 4R)-4-{[7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]オキシ}-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート :

0℃でPPh₃ (84.8mg、324μmol)、7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-オール (40mg、108μmol) 及びtert-ブチル (3R, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (71.0mg、324μmol) を含むTHF (5mL) にDIAD (43.6mg、216μmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEA (50mL) で希釈し、水 (50mL

* 3) 及び飽和ブライン (50 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を $\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$ での分取 TLC により精製して、標題化合物 (30 mg、収率: 48.7%) を褐色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.392 min, LCMS: m/z = 570 [M+1] .

【1036】

ステップ4: 7-(ジフルオロメトキシ)-6-{[(3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン:

室温でtert-ブチル(3R, 4R)-4-{[7-(ジフルオロメトキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]オキシ}-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (30 mg、52.6 μmol) を含むDCM (0.4 mL) にTFA (0.1 mL) を加えた。得られた混合物を2時間室温に保った。反応混合物をEA (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL * 3) 及び飽和ブライン (50 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物20 mgを得た。この粗生成物を精製せずに次のステップに使用した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.805 min, LCMS: m/z = 470 [M+1] .

【1037】

ステップ5: 7-(ジフルオロメトキシ)-6-{[(3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン:

0°Cで7-(ジフルオロメトキシ)-6-{[(3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (20 mg、42.6 μmol) 及び HCHO (12.7 mg、213 μmol) を含む $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$ (1 mL / 0.1 mL) に NaCNBH_3 (5.35 mg、85.2 μmol) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をEA (50 mL) で希釈し、水 (50 mL * 3) 及び飽和ブライン (30 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を $\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$ での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30 * 150 mm、5 μm ; 移動相A: 水 (10 mmol / L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 7分で24%Bから57%B、57%B; 波長: 254 / 220 nmにより精製して、標題化合物 (2.2 mg、収率: 10.7%) を白色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.175 min, LCMS: m/z = 484 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 4H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 5H), 1.62 (s, 1H), 1.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H)。

【1038】

実施例476: 7-シクロプロポキシ-6-((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

10

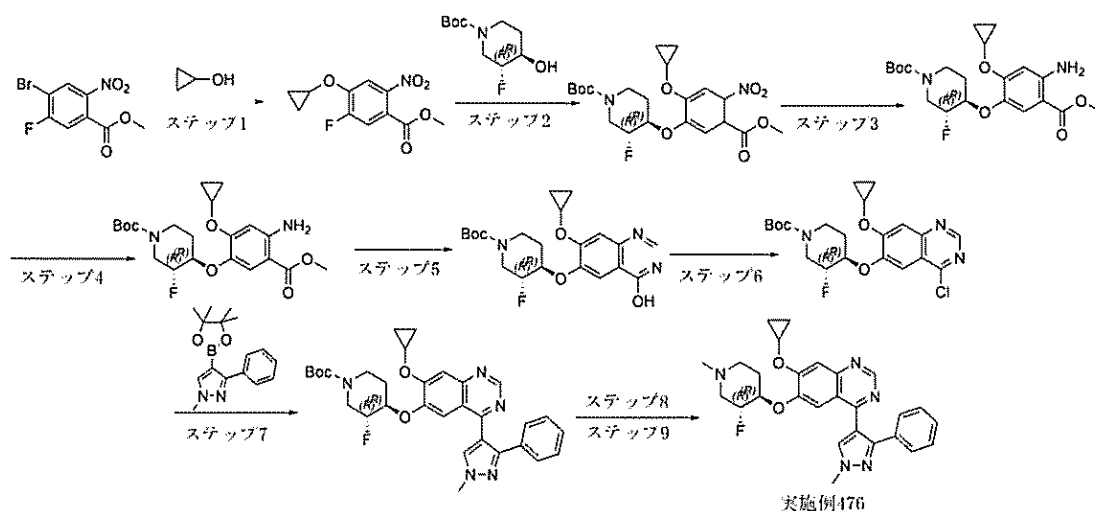
20

30

40

50

【化 5 5 3】



10

ステップ1：メチル 4-シクロプロポキシ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾアート：
 室温でメチル 4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロベンゾアート（4 g、14.3 mmol）、シクロプロパノール（4.15 g、71.5 mmol）、Rock Phos Pd G₃（1.19 g、1.43 mmol）及びCs₂CO₃（9.32 g、28.6 mmol）を含むトルエン（40 mL）の反応混合物。得られた混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物をEA（100 mL）で希釈し、水（100 mL * 3）及び飽和ブライン（100 mL * 1）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をPE：EA = 4：1での分取TLCにより精製して、標題化合物（600 mg、収率：16.4%）を褐色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.139 min， LCMS： m/z = 256 [M + 1]，
 【1039】

20

ステップ2：tert-ブチル（3R，4R）-4-[2-シクロプロポキシ-5-（メトキシカルボニル）-4-ニトロフェノキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート：
 0℃でメチル 4-シクロプロポキシ-5-フルオロ-2-ニトロベンゾアート（600 mg、2.35 mmol）及びtert-ブチル（3R，4R）-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（618 mg、2.82 mmol）を含むDMF（20 mL）にNaH（94.0 mg、2.35 mmol）を加えた。得られた混合物を50℃に2時間加熱した。反応混合物をEA（150 mL）で希釈し、水（150 mL * 3）及び飽和ブライン（150 mL * 1）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物300 mgを褐色の固体として得た。この粗生成物を精製せずに次のステップに使用した。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.271 min， LCMS： m/z = 399.2 [M - 56]。
 【1040】

30

ステップ3：tert-ブチル（3R，4R）-4-[4-アミノ-2-シクロプロポキシ-5-（メトキシカルボニル）フェノキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート：
 室温でFe（324 mg、5.80 mmol）、NH₄Cl（313 mg、5.80 mmol）及びtert-ブチル（3R，4R）-4-[2-シクロプロポキシ-5-（メトキシカルボニル）-4-ニトロフェノキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（330 mg、726 μmol）を含むEtOH/H₂O（8 mL / 2 mL）の反応混合物。得られた混合物を80℃に2時間加熱した。混合物をCeliteパッドで

40

50

濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=20:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(260mg、収率:84.4%)を黄色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.243 min, LCMS: m/z = 369.2 [M-58], [1041]

ステップ4: 2-アミノ-5-{[(3R, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-フルオロピペリジン-4-イル]オキシ}-4-シクロプロポキシ安息香酸:

室温でtert-ブチル(3R, 4R)-4-[4-アミノ-2-シクロプロポキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(260mg、612μmol)を含むMeOH/H₂O(8mL/2mL)にLiOH(88.0mg、3.67mmol)を加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物をPE:EA=4:1での分取TLCにより精製して、標題化合物(210mg、収率:83.6%)を黄色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.104 min, LCMS: m/z = 355 [M-58].

10

[1042]

ステップ5: tert-ブチル(3R, 4R)-4-[(7-シクロプロポキシ-4-ヒドロキシキナゾリン-6-イル)オキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート:

20

室温で2-アミノ-5-{[(3R, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-フルオロピペリジン-4-イル]オキシ}-4-シクロプロポキシ安息香酸(210mg、511μmol)及びホルムアミジン酢酸塩(20.1mg、194μmol)を含むEtOH(10mL)の反応混合物。得られた混合物を80℃に16時間加熱した。得られた溶液を水(200mL*2)で希釈し、固体を濾過により収集し、標題化合物(200mg、収率:93.4%)を白色の固体として収集した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.055 min, LCMS: m/z = 420 [M+1].

[1043]

ステップ6: tert-ブチル(3R, 4R)-4-[(4-クロロ-7-シクロプロポキシキナゾリン-6-イル)オキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート:

30

室温でtert-ブチル(3R, 4R)-4-[(7-シクロプロポキシ-4-ヒドロキシキナゾリン-6-イル)オキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(210mg、500μmol)及びN,N-ジエチルアニリン(525mg、3.50mmol)を含むMeCN(10mL)にPOCl₃(383mg、2.50mmol)を加えた。得られた混合物を80℃に2時間加熱した。得られた溶液を氷水に加え、次いで、pH=8になるまでNaHCO₃(1.00M)を加えた。この溶液をEAで抽出し、真空下で濃縮した。残留物をDCM:EA=3:1でのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物(200mg、収率:91.7%)を黄色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.094 min, LCMS: m/z = 438.2 [M+1].

40

[1044]

ステップ7: tert-ブチル(3R, 4R)-4-{[7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル]オキシ}-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート:

Pd(dppf)Cl₂(33.3mg、45.6μmol)、K₂CO₃(94.3mg、684μmol)、tert-ブチル(3R, 4R)-4-[(4-クロロ-7-シクロプロポキシキナゾリン-6-イル)オキシ]-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(200mg、456μmol)、及び1-メチル-3-フェニル-4-

50

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-ピラゾール (155 mg、547 μmol) ジオキサン/ H_2O (8 mL/2 mL) の反応混合物を、2時間にわたり N_2 下で80℃に加熱した。反応混合物をEA (100 mL) で希釈し、水 (100 mL * 3) 及び飽和ブライン (100 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM: MeOH = 20:1での分取TLCにより精製して、標題化合物 (40 mg、収率: 50%) を褐色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.171 min, LCMS: m/z = 560.2 [M+1].

[1045]

ステップ8: 7-シクロプロポキシ-6- { [(3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル] オキシ} -4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン:

室温でtert-ブチル (3R, 4R)-4- { [7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-6-イル] オキシ} -3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (150 mg、268 μmol) を含むDCM (4 mL) にTFA (1 mL) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発させてからEA (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL * 3) 及び飽和ブライン (50 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物110 mgを得た。この粗生成物を精製せずに次のステップに使用した。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.797 min, LCMS: m/z = 460.2 [M+1].

[1046]

ステップ9: 7-シクロプロポキシ-6- ((3R, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ)-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン:

0℃でHCHO (32.4 mg、1.08 mmol) 及び7-シクロプロポキシ-6- { [(3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル] オキシ} -4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン (100 mg、217 μmol) を含むMeOH (5 mL) に NaCNBH_3 (27.3 mg、434 μmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をEA (50 mL) で希釈し、水 (20 mL * 3) 及び飽和ブライン (100 mL * 1) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM: MeOH = 20:1での分取TLCにより精製した。残留物を、次の条件での分取HPLC: (カラム: カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30 * 150 mm、5 μm ; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8分で21% Bから46% B; 波長: 220/254 nm) により精製して、標題化合物 (6.8 mg、収率: 12.8%) を白色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.980 min, LCMS: m/z = 474.2 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.60 - 4.45 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 0.92 (q, J = 6.6, 6.1 Hz, 2H), 0.76 (s, 2H)

[1047]

実施例477: 2- [(1R)-1- { [7-シクロプロポキシ-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-イ

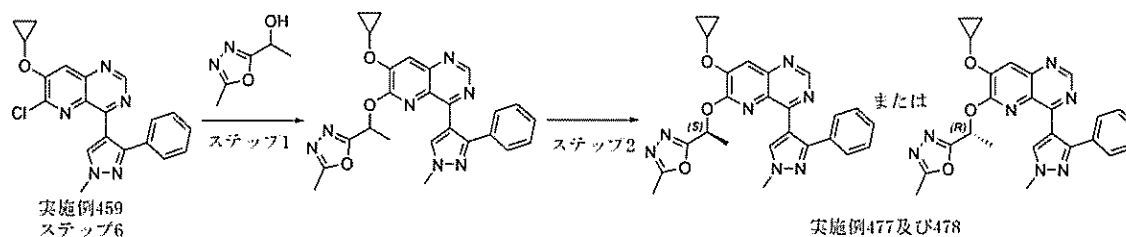
ル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾールまたは 2 - [(1 S) - 1 - {[7 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

【1048】

実施例 478 : 2 - [(1 S) - 1 - {[7 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾールまたは 2 - [(1 R) - 1 - {[7 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

10

【化 554】



20

ステップ 1 : 2 - (1 - {[7 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール :

室温で 4 - {6 - クロロ - 7 - シクロプロポキシピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル} - 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール (生成物実施例 459、ステップ 6、50.0 mg、132 μmol) 及び 1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) エタン - 1 - オール (33.8 mg、264 μmol) を含む THF (5 mL) に t-BuOK (29.5 mg、264 μmol) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (20 mL) で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を DCM : MeOH = 25 : 1 での分取 TLC により精製した。残留物を、次の条件での分取 HPLC : カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム、30 * 150 mm、5 μm ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 8 分で 35 % B から 45 % B ; 波長 : 254 / 220 nm により精製した。標題化合物 (56 mg) を白色の固体として収集した。LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.004 min, LCMS : m/z = 470 [M+1] .

30

【1049】

ステップ 2 : キラル分離 :

40

2 - (1 - {[7 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] オキシ} エチル] - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (56 mg、119 μmol) を含む MeOH を、次の条件での分取キラル HPLC : カラム : Lux 5 μm Cellulose - 4、2.12 * 25 cm、5 μm ; 移動相 A : Hex (0.5 % 2 M NH₃ - MeOH) - HPLC、移動相 B : EtOH - HPLC ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 23 分で 50 % B から 50 % B ; 波長 : 220 / 254 nm により精製して、以下を得た。

【1050】

実施例 477 : (第 1 の溶出化合物、RT 1 (min) : 15.46、3 mg) LC-MS : (ES, m/z) : RT = 1.133 min, LCMS : m/z

50

= 512 [M+1]; キラルHPLC (ES): RT = 2.46 min, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.27 (q, J = 2.9 Hz, 3H), 6.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.87 – 0.82 (m, 2H)。

【1051】

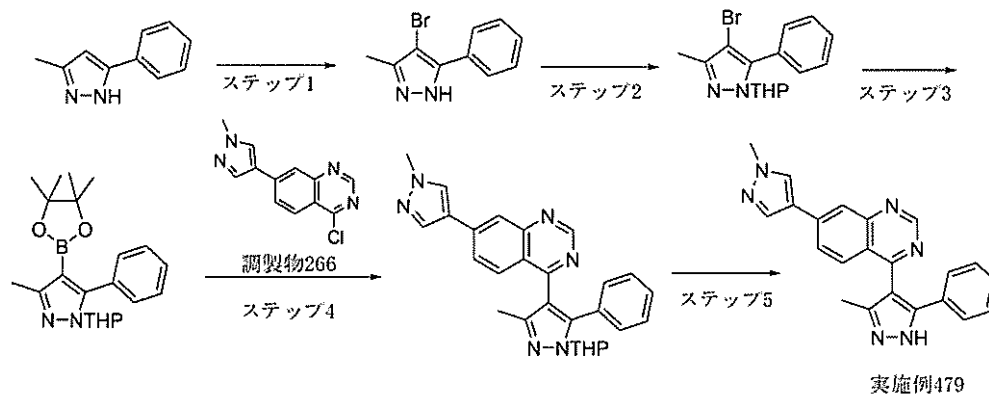
実施例478: (第2の溶出化合物、RT 2 (min): 19.486、5.1mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.133 min, LCMS: m/z = 512 [M+1]; キラルHPLC (ES): RT = 3.21 min, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (dt, J = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 7.27 (p, J = 3.9, 3.4 Hz, 3H), 6.13 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 0.85 (s, 2H)。

10

20

【1052】

実施例479: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン
【化555】



30

ステップ1: 4-ブロモ-3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール:

3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール (3 g、18.9 mmol) のDMF混合物 (30 mL) にN-ブロモスクシンイミド (4.02 g、22.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSは良好である。反応混合物を氷水に加え、EA (50 mL * 3) で抽出した。有機相を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (20% MeOH / DCM) により精製して、標題化合物 (4 g、収率: 88.8%) を黄色の油として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.075 min, LCMS: m/z = 237 [M+1];

40

【1053】

ステップ2: 4-ブロモ-3-メチル-5-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール:

4-ブロモ-3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール (4 g、16.8 mmol) のDCM混合物 (50 mL) に、ジヒドロピラン (7.06 g、84.0 mmol) 及

50

びパラートルエンスルホナート (2.89 g、16.8 mmol) を加え、反応混合物を 60℃で4時間攪拌した。LCMSは良好である。反応混合物を氷水に加え、EA (50 mL * 3) で抽出した。有機相を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (10% MeOH / DCM) により精製して、標題化合物 (2.3 g、収率: 42.6%) を黄色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.761 min, LCMS: m/z = 278 [M+1];

【1054】

ステップ3: 3-メチル-5-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール:

4-ブromo-3-メチル-1-(オキサン-2-イル)-5-フェニル-1H-ピラゾール (1.7 g、5.29 mmol) の無水DMSO溶液 (20 mL) に、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.66 g、10.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (611 mg、529 μmol) 及び酢酸カリウム (1.03 g、10.5 mmol) を窒素下で加えた。混合物を120℃で6時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却した。得られた溶液を25 mLの水で希釈した。得られた溶液を2 x 40 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を20 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をDCM: MeOH (20: 1) でのクロマトグラフィーにより精製した。その結果、標題化合物が薄黄色の固体として得られた (800 mg、収率: 41.2%)。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.958 min, LCMS: m/z = 369 [M+1];

【1055】

ステップ4: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン:

3-メチル-5-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (394 mg、1.07 mmol)、4-クロロ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (調製物 266、400 mg、1.63 mmol)、K₃PO₄ (227 mg、1.63 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (62.2 mg、53.9 μmol) を含むジオキシナン (dioxnane) / H₂O (20 mL / 5 mL) の反応混合物を、80℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却した。得られた溶液を水25 mLで希釈した。得られた溶液を2 x 40 mLのEAで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物を20 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をDCM: MeOH (50: 1) でのクロマトグラフィーにより精製した。その結果、4-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (200 mg、収率: 82.6%) が灰白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.695 min, LCMS: m/z = 451 [M+1];

【1056】

ステップ5: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン:

室温で7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (20 mg、44.3 μmol) を含むCH₂Cl₂ (2 mL) にTFA (0.5 mL) を滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を

真空下で濃縮した。残留物をDCM/MeOH(20:1)での分取TLCにより精製した。粗生成物を、次の条件での分取フラッシュHPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18、30*250, 5um;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:7分で20%Bから50%B;254, 220nm)により精製した。その結果、標題化合物(5mg、収率:30.7%)が白色の固体として得られた。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.072 min, LCMS: m/z = 367 [M+1];¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

10

【1057】

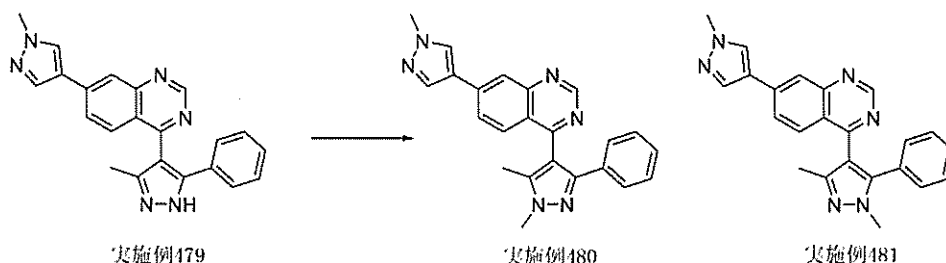
実施例480: 4-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【1058】

実施例481: 4-(1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン

【化556】

20



室温で7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(実施例479、90mg、245μmol)及びCs₂CO₃(40mg、367.5μmol)を含むDMF(2mL)にヨウ化メチル(69.5mg、490μmol)を滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。残留物をDCM/MeOH(50:1)での分取TLCにより精製した。粗生成物を、次の条件での分取フラッシュHPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5um;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:7分で24Bから39B;254/220nm)により精製して、以下を得た。

30

【1059】

実施例481、第1の溶出ピーク、白色の固体としての4-(1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(16mg、収率:17.8%)。LC-MS:(ES, m/z): RT = 1.147 min, LCMS: m/z = 381 [M+1];¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 6H), 3.86 (d, J = 18.1 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H)。

40

【1060】

実施例480: 第2の溶出ピーク、白色の固体としての4-(1,5-ジメチル-3-

50

フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン(20mg、22.2%)。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.156 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.79 – 7.56 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 6H), 3.91 (d, J = 20.3 Hz, 6H), 2.22 (s, 3H)。

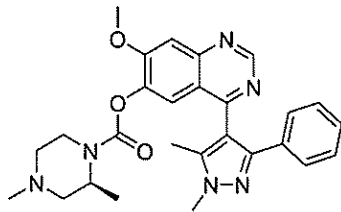
【1061】

実施例482: 4-(1,5-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシキナゾリン-6-イル(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート

10

実施例480及び実施例59と類似の化学を使用して調製した。

【化557】



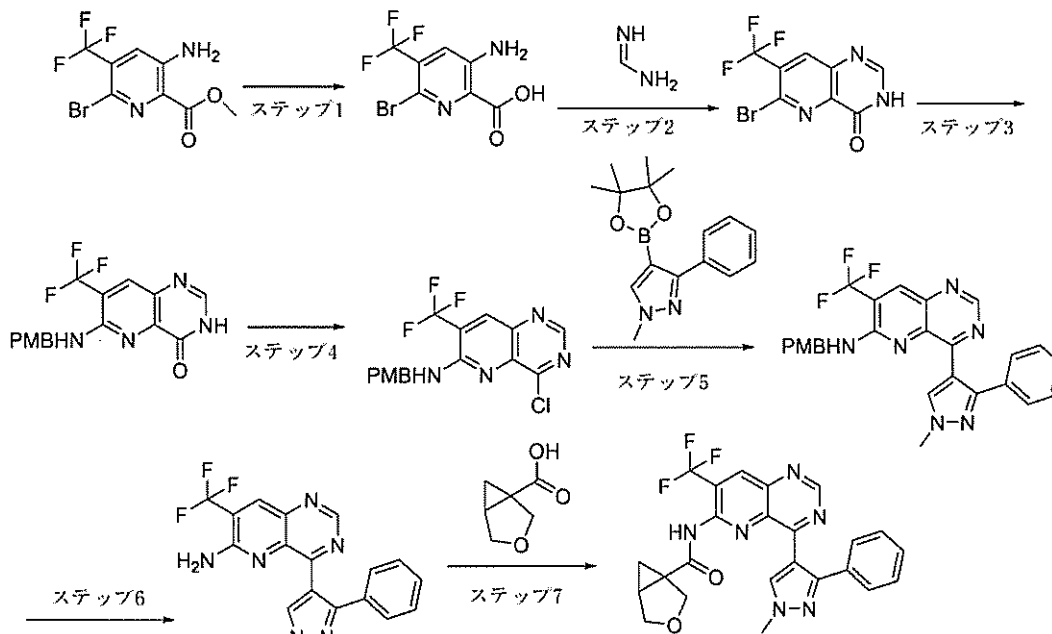
実施例482

20

【1062】

実施例483: N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化558】



実施例483

30

40

ステップ1: 3-アミノ-6-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸の合成: 0℃でメチル3-アミノ-6-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピ

50

リジン-2-カルボキシラート (600 mg、2.00 mmol) を含む THF / H₂O (12 mL / 3 mL) に LiOH (250 mg、10.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を3 x 100 mL の EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物 (500 mg、収率：87%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.697 min, LCMS: m/z = 283 [M-1] .

【1063】

ステップ2: 6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンの合成:

3-アミノ-6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボン酸 (480 mg、1.68 mmol) 及び酢酸ホルムアミジン (529 mg、5.04 mmol) を含む EtOH (20 mL) の反応混合物を、80℃で16時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を EA (100 mL) で希釈し、3 x 100 mL の EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物 (400 mg、収率：81%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.533 min, LCMS: m/z = 294 [M+1] .

【1064】

ステップ3: 6-{[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-7-(トリフルオロメチル)-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンの合成:

6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン (350 mg、1.19 mmol) 及び1-(4-メトキシフェニル)メタンアミン (326 mg、2.38 mmol) を含む DMSO (6 mL) の反応混合物を、80℃に16時間加熱した。得られた溶液を3 x 100 mL の EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を DCM : MeOH = 20 : 1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (350 mg、収率：84%) が黄色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.845 min, LCMS: m/z = 351 [M+1] .

【1065】

ステップ4: 4-クロロ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミンの合成:

0℃で6-{[(4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}-7-(トリフルオロメチル)-3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン (350 mg、999 μmol) 及び POCl₃ (763 mg、4.99 mmol) を含む ACN (15 mL) に N,N-ジエチルアニリン (1.04 g、6.99 mmol) を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。得られた溶液を氷水に加え、次いで Na₂CO₃ (水溶液) を pH = 8 に調整した。この溶液を EA で抽出し、真空下で濃縮した。粗生成物を DCM : EA = 5 : 1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (300 mg、収率：81%) が黄色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.295 min, LCMS: m/z = 369 [M+1] .

【1066】

ステップ5: N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミンの合成:

4-クロロ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (300 mg、813 μmol)、1-メチル-3-フェニル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (231 mg、813 μmol)、Pd(PPh₃)₄ (93.9 mg、81.3 μmol) 及び K₃PO₄ (257 mg、1.21 mmol) を含む ジオキサン / H₂O (10 mL / 2 mL) の反応混合物を、80℃で2時間加

熱した。得られた溶液を3 x 30 mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM:MeOH=25:1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(360 mg、収率:90%)が黄色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.258 min, LCMS: m/z = 491 [M+1]

【1067】

ステップ6: 4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン:

N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(360 mg、733 μmol)を含むTFA(5 mL)の反応混合物を60℃で2時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をEA(30 mL)で希釈し、3 x 30 mLのEAで抽出した。有機層を(飽和)NaHCO₃(水溶液)(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物(210 mg、収率:77%)が黄色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.115 min, LCMS: m/z = 371 [M+1]

【1068】

ステップ7: N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド:

0℃で3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸(206 mg、1.61 mmol)及び2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド(392 mg、1.61 mmol)を含むTHF(8 mL)にTEA(329 mg、3.23 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(200 mg、540 μmol)を混合物に0℃で加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。得られた溶液を3 x 60 mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、次の条件での分取HPLC: カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.1% FA)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で19%Bから59%B; 波長: 254/220 nmにより精製した。その結果、標題化合物(36.0 mg、収率:13%)が薄黄色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.351 min, LCMS: m/z = 481 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 5H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.0 Hz, 1H)。

【1069】

実施例484: N-(7-メトキシ-4-(3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

【1070】

実施例485: N-(7-メトキシ-4-(5-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-6-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

10

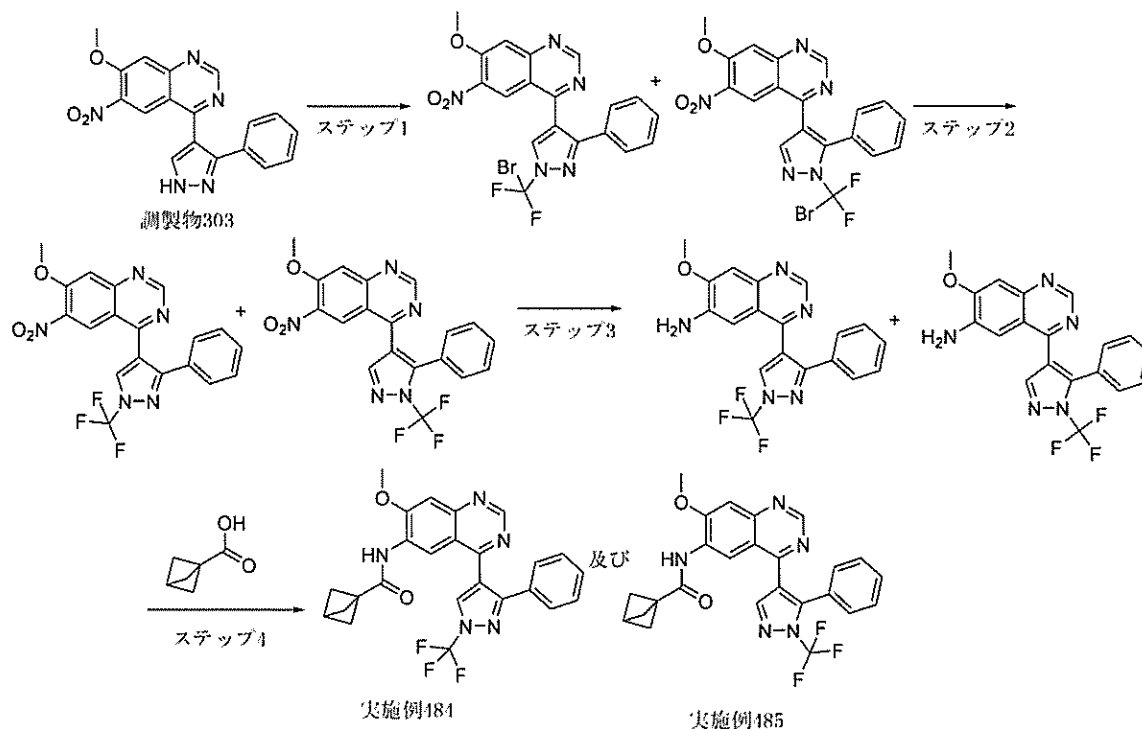
20

30

40

50

【化 5 5 9】



10

20

ステップ1：4-〔1-（ブロモジフルオロメチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン及び4-〔1-（ブロモジフルオロメチル）-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリンの合成混合物：

0℃で（調製物303、400mg、1.15mmol）を含むDMF（10mL）にNaH（92.0mg、2.30mmol）を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでCF₂Br₂（478mg、2.30mmol）を0℃に加えた。得られた混合物を16時間室温に保った。反応混合物をEA（100mL）で希釈し、水（100mL*3）及び飽和ブライン（100mL*1）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をDCM：MeOH=25：1でのプレTLCにより精製して、標題化合物（245mg、収率：44.7%）を黄色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.454 min， LCM S： m/z = 476 [M+1]，

30

【1071】

ステップ2：7-メトキシ-6-ニトロ-4-〔3-フェニル-1-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル〕キナゾリン及び7-メトキシ-6-ニトロ-4-〔5-フェニル-1-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル〕キナゾリンの合成混合物：

40

N₂下で-78℃の4-〔1-（ブロモジフルオロメチル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン及び4-〔1-（ブロモジフルオロメチル）-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕-7-メトキシ-6-ニトロキナゾリン（244mg、514μmol）のDCM混合物（10mL）にAgBF₄（198mg、1.02mmol）を加えた。得られた混合物を16時間室温に保った。固体を濾去した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH=20：1でのプレTLCにより精製して、標題化合物（150mg、収率：70.4%）を灰白色の固体として得た。LC-MS：（ES， m/z）： RT = 1.404 min， LCM S： m/z = 416 [M+1]，

【1072】

50

ステップ3：7-メトキシ-4-[3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-6-アミン及び7-メトキシ-4-[5-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-6-アミンの合成混合物：

Fe (161 mg、2.88 mmol) 及び NH₄Cl (155 mg、2.88 mmol) を、7-メトキシ-6-ニトロ-4-[3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン及び7-メトキシ-6-ニトロ-4-[3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (150 mg、361 μ mol) を含む EtOH/H₂O 混合物 (10 mL/2.5 mL) に室温で加えた。得られた混合物を 80°C に 2 時間加熱した。固体を濾去した。濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を DCM:MeOH=20:1 でのシリカゲルカラムにより精製して、標題化合物 (120 mg、収率：86.3%) を白色の固体として得た。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.307 min 及び 0.902 min, LCMS: m/z = 386 [M+1].
[1073]

ステップ4：N-{7-メトキシ-4-[3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-6-イル}ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド及び[[PH-BPM-B3116-100、X674333]]N-{7-メトキシ-4-[5-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-6-イル}ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミドの合成：T3P (2 mL) 及び Py (2 mL) を、7-メトキシ-4-[3-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン-6-アミン (120 mg、311 μ mol) 及びピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (69.7 mg、622 μ mol) を含む THF (5 mL) に室温で加えた。得られた混合物を 60°C に 2 時間加熱した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を DCM:MeOH=20:1 でのプレ TLC により精製した。残留物を、次の条件での分取 HPLC: カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30*150 mm、5 μ m; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃.H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 9 分で 29% B から 70% B、70% B; 波長: 254/220 nm により精製した。その結果、標題化合物の混合物 80 mg が得られた。
[1074]

混合物を MeOH に溶解し、次の条件を用いる分取キラル HPLC: カラム: CHIRAL ART Cellulose-SC、2*25 cm、5 μ m; 移動相 A: Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH) - HPLC、移動相 B: IPA - HPLC; 流量: 20 mL/分; 勾配: 27 分で 15% B から 15% B; 波長: 220/254 nm; RT1 (min): 16.656; RT2 (min): 22.239; 試料溶媒: EtOH-HPLC により精製して、以下を得た。
[1075]

実施例 484: 第1の溶出ピーク (33.3 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.192 min, LCMS: m/z = 480 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 5H), 4.10 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.09 (s, 6H).
[1076]

実施例 484: 第2の溶出ピーク (14.8 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.213 min, LCMS: m/z = 480 [M+1]; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),

7.47 – 7.35 (m, 6H), 4.06 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.14 (s, 6H)。

【1077】

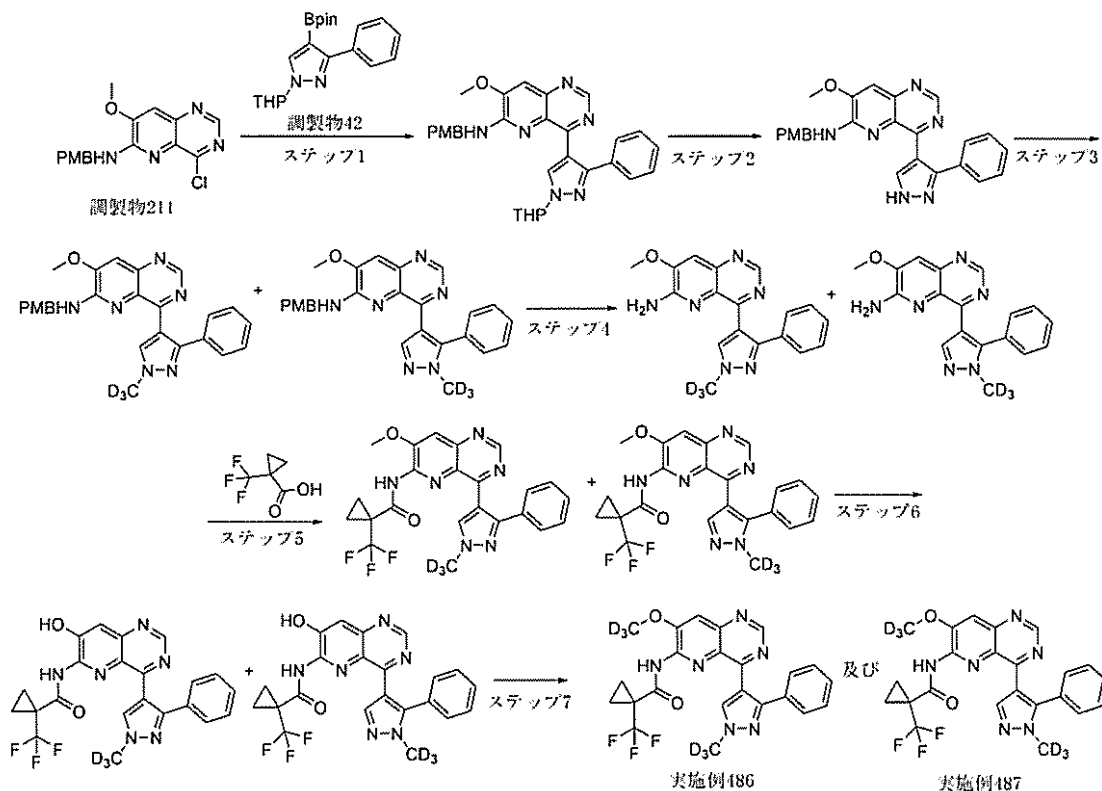
実施例486：N-(7-(メトキシ-d3)-4-(1-(メチル-d3)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【1078】

実施例487：N-(7-(メトキシ-d3)-4-(1-(メチル-d3)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

【化560】



20

30

ステップ1：7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[1-(オキサン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミンの合成：

室温で4-クロロ-7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(調製物211、3g、9.06mmol)、3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(調製物42、2.5g、9.06mmol)、Pd(dppf)Cl₂(739mg、906μmol)及びK₂CO₃(1.25g、9.06mmol)を含むH₂O(9mL)及びジオキサン(36mL)の反応混合物。得られた混合物を80℃で2時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をDCM 200mLで希釈し、水100mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM：MeOH=20：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(2.8g、収率：59%)が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.052 min, LCMS：m/z = 523 [M+1]。

40

【1079】

50

ステップ2：7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミンの合成：

室温で7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[1-(オキサン-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(2.8 g、5.35 mmol)を含むDCM(20 mL)にTFA(7 mL)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCM 200 mLで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液100 mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM:EA=25:1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(2.0 g、収率：55%)が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.126 min, LCMS：m/z = 439 [M+1]。

10

【1080】

ステップ3：7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン及び7-メトキシ-N-(4-メトキシベンジル)-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミンの合成混合物：

N₂下のアイスバーで、7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(2.5 g、5.70 mmol)、PPh₃(2.78 g、8.55 mmol)及びCD₃OD(342 mg、5.70 mmol)のTHF溶液(20 mL)にDIAD(1.61 g、8.55 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で10時間にわたりN₂下で攪拌した。混合物をEA 200 mLで希釈し、ブライン70 mL*2で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM:EA=15:1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(1.5 g、収率：75%)が薄黄色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.897 min, LCMS：m/z = 456 [M+1]。

20

【1081】

ステップ4：7-メトキシ-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン及び7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミンの合成混合物：

7-メトキシ-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-アミン(2 g、4.39 mmol)をTFA(20 mL)に室温で加えた。得られた混合物を60℃で3時間攪拌した。混合物をEA(150 mL)で希釈し、ブライン(70 mL*2)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をDCM:MeOH=18:1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物(1.2 g、収率：68%)が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.679 min, LCMS：m/z = 336 [M+1]。

30

40

【1082】

ステップ5：N-{7-ヒドロキシ-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル}-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド及びN-(7-メトキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成混合物：

0℃で1時間にわたり、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(918 mg、5.96 mmol)を含むTHF(20 mL)に2, 4, 6-トリクロロ

50

ベンゾイルクロリド (1.45 g、5.96 mmol) 及び TEA (1.23 g、8.94 mmol) を加えた。次いで、4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシピリド [3,2-d] ピリミジン-6-アミン (1.2 g、4.87 mmol) を混合物に室温で加えた。得られた混合物を 80℃で4時間にわたり N₂ 下で攪拌した。混合物を EA 150 mL で希釈し、ブライン 70 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を PE:EA=15:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (1 g、収率: 71.4%) が灰白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.234 min, LCMS: m/z = 472 [M+1]. [1083]

10

ステップ6: N-{7-ヒドロキシ-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル}-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド及び N-(7-ヒドロキシ-4-(1-(メチル-d₃)-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成混合物:

室温で N-{7-メトキシ-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル}-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (500 mg、1.06 mmol) を含む THF (10 mL) に L-Selectride (339 mg、1.06 mmol) を加えた。得られた混合物を 80℃で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA=25:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (150 mg、収率: 31%) が白色の固体として得られた。LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.116 min, LCMS: m/z = 458 [M+1]. [1084]

20

ステップ7: 実施例 486 及び 487 の合成:

N₂ 下のアイスバーで、N-{7-ヒドロキシ-4-[1-(²H₃)メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリド [3,2-d] ピリミジン-6-イル}-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (80 mg、174 μmol) 及び PPh₃ (31.3 mg、522 μmol) 及び CD₃OD (31.3 mg、522 μmol) の THF 溶液 (10 mL) に DIAD (83.5 mg、261 μmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で10時間にわたり N₂ 下で攪拌した。混合物を EA 100 mL で希釈し、ブライン 50 mL * 2 で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を DCM:EA=15:1 でのシリカゲルカラムにより精製した。残留物を、カラム: Xselect CSH F-Phenyl OBD カラム、19*250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: MeOH-HPLC; 流量: 25 mL/分; 勾配: 10 分で 66% B から 77% B; 波長: 254 220 nm により精製して、以下を得た。

30

[1085]

実施例 486: 第1の溶出ピーク (9.9 mg) LC-MS (ES, m/z): RT = 1.313 min, LCMS: m/z = 475 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H).

40

[1086]

実施例 487: 第2の溶出ピーク (5.3 mg) LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.288 min, LCMS: m/z = 475 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7

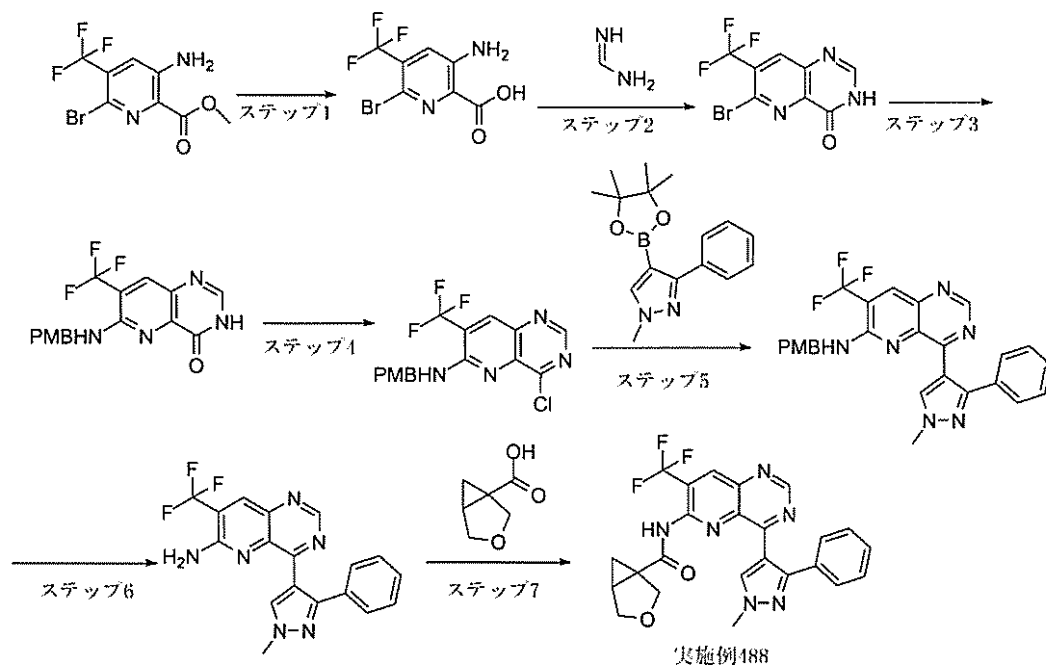
50

. 49 - 7.36 (m, 5H), 1.65 (s, 2H), 1.38 (s, 2H)。

【1087】

実施例488：N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミド

【化561】



10

20

30

ステップ1：3-アミノ-6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸の合成：

0℃でメチル3-アミノ-6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシレート(600mg、2.00mmol)を含むTHF/H₂O(12mL/3mL)にLiOH(250mg、10.0mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を3x100mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物(500mg、収率：87%)が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.697 min, LCMS：m/z = 283 [M-1]。

40

【1088】

ステップ2：6-ブロモ-7-(トリフルオロメチル)-3H,4H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オンの合成：

3-アミノ-6-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸(480mg、1.68mmol)及び酢酸ホルムアミジン(529mg、5.04mmol)を含むEtOH(20mL)の反応混合物を、80℃で16時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をEA(100mL)で希釈し、3x100mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物(400mg、収率：81%)が白色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.533 min, LCMS：m/z = 294 [M+1]。

50

【1089】

ステップ3：6- { [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ } -7- (トリフルオロメチル) -3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンの合成：

6-ブプロモ-7- (トリフルオロメチル) -3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン (350mg、1.19mmol) 及び1- (4-メトキシフェニル) メタンアミン (326mg、2.38mmol) を含むDMSO (6mL) の反応混合物を、80℃に16時間加熱した。得られた溶液を3x100mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH=20：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (350mg、収率：84%) が黄色の固体として得られた。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 0.845 min, LCMS： m/z = 351 [M+1] .

10

【1090】

ステップ4：4-クロロ-N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -7- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミンの合成：

0℃で6- { [(4-メトキシフェニル) メチル] アミノ } -7- (トリフルオロメチル) -3H, 4H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オン (350mg、999µmol) 及びPOCl₃ (763mg、4.99mmol) を含むACN (15mL) にN, N-ジエチルアニリン (1.04g、6.99mmol) を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。得られた溶液を氷水に加え、次いでNa₂CO₃ (水溶液) をpH=8に調整した。この溶液をEAで抽出し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：EA=5：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (300mg、収率：81%) が黄色の固体として得られた。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 1.295 min, LCMS： m/z = 369 [M+1] .

20

【1091】

ステップ5：N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミンの合成：

4-クロロ-N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -7- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (300mg、813µmol)、1-メチル-3-フェニル-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-ピラゾール (231mg、813µmol)、Pd (PPh₃)₄ (93.9mg、81.3µmol) 及びK₃PO₄ (257mg、1.21mmol) を含むジオキサン/H₂O (10mL/2mL) の反応混合物を、80℃で2時間加熱した。得られた溶液を3x30mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM：MeOH=25：1でのシリカゲルカラムにより精製した。その結果、標題化合物 (360mg、収率：90%) が黄色の固体として得られた。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 1.258 min, LCMS： m/z = 491 [M+1]

30

【1092】

ステップ6：4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミンの合成：

N- [(4-メトキシフェニル) メチル] -4- (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-6-アミン (360mg、733µmol) を含むTFA (5mL) の反応混合物を60℃で2時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をEA (30mL) で希釈し、3x30mLのEAで抽出した。有機層を (飽和) NaHCO₃ (水溶液) (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、標題化合物 (210mg、収率：77%) が黄色の固体として得られた。LC-MS： (ES, m/z)： RT = 1.115 min, LCMS： m/z = 371 [M+1]

40

【1093】

50

ステップ7：[[PH-BPM-B3185-0,]]N-(4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキサミドの合成：

0℃で3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸(206mg、1.61mmol)及び2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド(392mg、1.61mmol)を含むTHF(8mL)にTEA(329mg、3.23mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、4-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-6-アミン(200mg、540μmol)を混合物に0℃で加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。得られた溶液を3x60mLのEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄により乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、次の条件での分取HPLC：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30*150mm、5μm；移動相A：水(0.1%FA)、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：7分で19%Bから59%B；波長：254/220nmにより精製した。その結果、標題化合物(36.0mg、収率：13%)が薄黄色の固体として得られた。LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.351 min, LCMS：m/z = 481 [M+1]；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 5H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.0 Hz, 1H)。

【1094】

以下の化合物は、適切な出発物質及び上述の方法を使用して調製した。

10

20

30

40

50

【表 27-1】

実施例	構造	データ
489		LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.945 min, LCMS: m/z = 441 [M+1] ; キラル HPLC RT = 1.549min. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.87 - 6.09 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.84 (td, J = 15.0, 3.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H)。
490		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.770 min, LCMS: m/z = 441 [M+1] ; キラル HPLC RT = 2.018min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.46 (tt, J = 54.7, 3.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.61 (td, J = 14.6, 3.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 0.94 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 2H)。
492	 実施例 320 の追加の生成物	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.197 min, LCMS: m/z = 472 [M+1], ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。
493		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.400 min, LCMS: m/z = 473 [M+1] ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H)。
494		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.095 min, LCMS: m/z = 473 [M+1] ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 4.09 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.09 (s, 6H)。

10

20

30

40

50

【表 27-2】

495		LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.978 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
496		LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.982 min, LCMS: m/z = 381 [M+1]; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 - 7.66 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 4.6, 2.8 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。
497		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.301 min, LCMS: m/z = 367 [M+1]; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 3.90 (s, 6H)。
498		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.087 min, LCMS: m/z = 458 [M+1], ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 6H), 4.07 - 3.90 (m, 6H), 3.37 (s, 2H), 2.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (td, J = 12.2, 4.4 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
499		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.022 min, LCMS: m/z = 430 [M+1], ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (七重線, J = 3.5 Hz, 3H), 5.77 (tt, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (p, J = 6.8 Hz, 4H), 4.07 (s, 3H), 2.43 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
500		LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.154 min, LCMS: m/z = 438 [M+1], ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.46 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 14.5, 3.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.45 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

20

30

40

【1095】

実験データ：

生物学の実施例 1。生化学的 EGFR 阻害アッセイ

100 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸 (HEPES)、pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.015% Brij-35、1 mM ジチオスレイトール (DTT)、1.0% ジメチルスルホキシド (DMSO) におけるアデノシン-5'-三リン酸 (ATP) 及び様々な濃度の試験化合物の存在下で、2.5 マイクロモルの 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH₂ ペプチド基質 (ProfilerPro Kinase Peptide Substrate

50

22、PerkinElmer、品番760366)をリン酸化するEGFR酵素のリン酸化活性を測定する生化学的アッセイにおいて、本開示の化合物の阻害効果を測定した。アッセイは、1.0mM ATPで、またはEGFR酵素のATP Kmで行った。反応は、総ペプチドの10%~20%が室温(25℃)でリン酸化されるまで進行させ、35mM 2, 2', 2'', 2'''-(エタン-1, 2-ジイルジニトリロ)四酢酸(EDTA)で終了させた。リン酸化されたペプチド(生成物)及び基質を電気泳動で分離して測定するキャリパー移動度シフト検出法を使用して、生成物を検出した。活性率を化合物の対数濃度及び点に対してプロットし、見かけのIC₅₀を生成した。以下のEGFRの酵素形態が、これらのアッセイで使用した例であった:

EGFR WT (SignalChem、E10-112G)

EGFR L858R (SignalChem、E10-122BG)

EGFR (d746-750) (SignalChem、E10-122JG)

EGFR L858R C797S (SignalChem、E10-122ZG)

EGFR (d746-750) C797S (SignalChem、E10-122TG)

10

【1096】

生物学の実施例2。細胞EGFR阻害アッセイ

PC-9/A431 pEGFR AlphaLISAアッセイ

AlphaLISA sureFire ultra p-EGFR (Tyr1068)アッセイキット(PerkinElmer、ALSU-PEGFR-A50K)を使用してPC-9(EGACC、#90071810、Milipore/Sigma)及びA431細胞株(ATCC、CRL-1555)におけるEGFRの細胞内リン酸化のレベルを測定する細胞アッセイにおいて、化合物の阻害効果を評価した。PC-9細胞は、384ウェルプレート(Corning、3764)のウェルごとに10%FBSを補足した40μLフェノール不含DMEMに細胞3.125x10⁵個/mLで播種し、A431は、0.5%FBSを含むフェノール不含DMEMの40μLに細胞3.125x10⁵個/mLで播種した。細胞を37℃/5%CO₂で一晩接着させた。翌日、リキッドハンドラーEcho550を使用して、化合物を4倍10点段階希釈で化合物ソースプレートから細胞プレートに移し、37℃/5%CO₂で4時間インキュベートした。A431細胞を採取前に10分間、インキュベータ内で30ng/mLの最終濃度でEGFにより刺激した。培地をプレートから除去し、細胞を10μLの1xAlphaLISA溶解バッファー(1xプロテアーゼ/ホスファターゼ阻害剤カクテルを補足)で溶解させ、続いて600rpmで30分間にわたり室温で振盪した。溶解物をOptiplate (Apricot designs)に移し、5μLの1xアクセプタービーズミックス(使用直前に調製)を各ウェルに加え、続いて室温で1.5~2時間にわたり暗所でインキュベートした。次いで、新しく作製した5μLのドナービーズミックスを薄明かりまたは緑色フィルタの下で各ウェルに加え、シェーカーでよく混合し、プレートを密封し、室温で暗所における一晩のインキュベーションのために放置した。翌日、標準的なAlphaLISA設定を使用してEnvisionでプレートを読み取った。pEGFR阻害率を化合物の対数濃度に対してプロットして、IC₅₀値を生成した。

20

30

40

【1097】

試験化合物の生物学アッセイデータを下表2に示す。EGFR L858R C797S及びEGFR (d746-750) C797S変異体に対する阻害活性について、また細胞内の変異体EGFRのリン酸化の阻害について、次の表記を使用する: 10nM以下=A、10.1~50nM=B、及び50.1nm超=C。

【表 2 8 - 1】

表 2

実施例 番号	Enz EGFR_L858R IC ₅₀ (nM)	Enz EGFR_Exon19- del746-750 IC ₅₀ (nM)	Ext pEGFR_PC- 9 Ex19Del IC ₅₀ (nM)
1	4.2	1.8	4.2
2	4.3	1.9	4.9
3	2.4	1.5	0.3
4	4.1	2.4	8.5
5	3.0	2.0	4.6
6	2.3	1.7	3.5
7	3.2	1.6	5.5
8	4.8	3.4	4.5
9	13.1	6.4	9.8
10	3.5	1.9	2.8
11	2.9	2.4	5.1
12	2.8	1.3	5.6
13	4.0	1.9	6.2
14	3.6	2.0	5.0
15	1.5	0.8	1.5
16	1.8	1.2	2.1
17	1.8	1.1	2.4
18	3.1	1.8	4.3
19	1.6	0.8	1.3
20	1.2	0.5	0.9
21	7.4	3.0	10.5
22	1.7	1.2	4.8
23	1.9	0.9	0.8
24	1.3	0.8	2.6
25	1.4	0.9	2.1
26	2.9	1.6	8.0
27	5.5	3.0	8.1
28	1.2	0.9	0.7
29	4.8	1.9	11.3
30	1.4	1.0	1.1
31	1.0	0.8	1.1
32	1.1	0.8	1.2
33	1.1	0.7	0.8
34	6.1	1.6	2.5
35	2.3	1.9	2.7
36	9.7	3.2	14
37	5.3	2.0	4.6
38	5.9	6.7	25.6
39	3.5	2.1	5.3

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 2】

40	4.2	2.9	1.5
41	8.3	4.1	9.2
42	9.6	2.9	43.9
43	1.4	0.8	1.9
44	3.9	2.4	14.6
45	9.4	3.6	14.3
46	4.4	1.9	11.7
47	2.6	1.4	2.1
48	1.8	1.4	1.1
49	1.3	0.6	1.2
50	0.5	0.3	0.3
51	6.9	5.3	30.6
52	12.3	2.7	6.3
53	12.8	1.1	2.7
54	10.6	1.0	1.6
55	5.0	2.0	3.6
56	3.4	2.1	3.0
57	2.3	1.7	2.2
58	4.5	2.5	5.1
59	3.3	2.0	4.2
60	5.1	3.6	3.6
61	4.5	2.3	7.9
62	4.2	2.5	8.7
63	4.8	2.4	2.5
64	6.1	2.1	13.7
65	6.1	2.5	2.5
66	2.9	2.2	5.2
67	8.3	2.8	12.4
68	6.3	2.7	3.0
69	7.1	3.1	5.8
70	2.7	1.7	1.6
71	4.5	2.5	6.8
72	3.8	1.7	5.1
73	2.9	1.6	11.1
74	829.1	661.9	4.5
75	3.6	2.2	3.6
76	2.1	0.9	1.4
77	7.2	3.5	9.7
78	7.0	2.4	8.1
79	6.5	3.1	9.60
80	6.0	3.1	9.6
81	6.1	2.2	5.2
82	5.3	3.3	3.9

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 3】

83	3.0	2.2	4.9
84	4.9	3.3	6.5
85	3.9	2.7	13.3
86	5.0	2.5	5.8
87	4.9	2.1	5.7
88	3.2	1.9	7.5
89	5.4	1.9	5.7
90	14.0	8.5	31.6
91	9.3	5.6	9.5
92	9.3	3.4	13.4
93	4.3	2.5	4.3
94	6.4	3.2	11.3
95	3.0	1.7	2.4
96	1.6	1.1	1.9
97	7.8	4.9	12.4
98	6.8	3.4	9.3
99	2.0	1.1	4.2
100	2.9	2.0	7.6
101	3.2	1.9	5.7
102	2.0	1.2	4.1
103	1.7	0.6	2.7
104	2.1	1.3	5.2
105	3.3	1.3	6.5
106	3.4	1.8	10.9
107	1.3	0.6	3.3
108	1.3	0.9	2.7
109	3.8	2.2	4.7
110	1.8	1.4	2.5
111	1.4	0.7	2.5
112	1.9	1.2	3.8
113	5.5	2.4	11.2
114	2.9	2.3	28.9
115	2.3	1.2	10.6
116	1.2	1.1	11.5
117	1.9	0.6	3.4
118	3.9	2.4	6.0
119	3.9	2.1	13.6
120	2.9	0.8	7.3
121	7.6	2.7	13.8
122	1.9	1.3	2.8
123	1.6	1.0	3.0
124	1.3	0.9	3.0
125	1.4	0.9	2.1

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 4】

126	1.9	0.9	3.2
127	2.6	1.4	2.6
128	3.6	2.5	12.5
129	4.3	1.1	2.7
130	21.5	5.2	16.1
131	1.6	1.9	3.3
132	1.4	0.9	0.6
133	1.1	0.5	2.4
134	4.0	2.1	11.6
135	1.2	0.7	3.1
136	0.8	0.4	1.3
137	3.9	2.2	3.6
138	5.6	2.1	4.6
139			5.1
140	4.5	1.9	6.7
141	7.1	1.9	7.6
142	3.2	2.8	7.1
143	4.5	1.7	3.2
144			8.3
145			5.9
146	8.2	4.0	10.8
147	13.7	1.2	2.3
148	7.0	3.0	8.3
149	4.9	2.1	12.8
150	2.2	1.2	1.5
151	8.2	1.9	8.7
152	2.0	1.0	1.9
153	1.0	0.5	0.9
154	3.8	1.1	13
155	7.3	2.0	5.1
156	3.2		2.4
157	1.0	0.6	1.0
158	1.7	1.4	0.2
159	3.0	1.5	3.8
160	20.0	2.9	8.3
161	4.6	2.5	8.1
162	7.0	2.6	6.0
163	3.6	1.4	5.5
164	2.9	1.7	6.4
165	3.4	1.7	10.2
166	1.7	0.7	3.2
167	1.9	1.1	1.7
168	1.5	1.0	0.8

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 5】

169	1.7	0.9	1.9
170	2.0	0.9	1.2
171	5.2	2.9	4.8
172	6.7	2.2	11.7
173	9.0	3.6	13.8
174	2.8	2.3	3.4
175	1.6	1.0	1.2
176	5.4	3.0	11
177	4.3	2.1	6.1
178	6.2	3.3	5.4
179	5.5	2.8	4.0
180	3.8	2.2	4.0
181	4.3	2.7	4.5
182	4.1	1.8	5.2
183	8.0	3.6	10.7
184	3.5	1.8	7.9
185	2.1	1.3	3.1
186	3.2	2.3	4.0
187	2.6	1.5	4.0
188	2.0	0.8	1.3
189	4.0	1.9	4.3
190	1.1	0.8	1.5
191	3.8	1.8	6.4
192	1.1	0.7	1.6
193	1.5	0.7	2.9
194	1.4	0.7	1.7
195	3.8	1.6	5.9
196	1.7	0.9	1.5
197	1.8	0.8	2.5
198	1.3	0.8	1.1
199	1.6	1.1	1.9
200	5.7	2.4	8.4
201	2.0	1.4	3.8
202	0.9	0.6	0.6
203	2.1	1.1	4.9
204	2.1	1.3	1.4
205	1.2	0.8	0.8
206	0.8	0.4	0.5
207	1.4	0.8	1.0
208	1.1	0.7	1.8
209	1.5	0.8	0.9
210	1.1	0.6	1.7
211	2.8	1.5	3.3

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 6】

212	0.4	0.2	1.0
213	0.9	0.6	0.6
214	1.6	0.9	1.2
215	2.7	1.6	1.1
216	2.1	0.9	3.8
217	1.7	0.9	1.2
218	2.1	1.0	2.7
219	1.9	1.1	1.7
220	5.0	1.7	4.7
221	1.8	1.0	2.3
222	1.5	0.9	1.5
223	2.9	2.1	3.2
224	5.1	3.0	3.9
225	14.0	9.0	5.1
226	1.6	1.0	1.4
227	15.2	2.7	6.7
228	2.8	1.7	5.6
229	3.5	1.7	3.7
230	1.5	0.9	2.3
231	1.5	1.0	2.4
232	2.7	1.5	4.1
233	2.9	1.7	2.5
234	1.9	1.1	2.8
235	1.6	0.9	1.5
236	3.8	1.4	3.9
237	5.4	2.0	6.6
238	12.0	8.2	26
239	4.1	1.7	4.0
240	1.8	0.8	1.4
241	3.0	1.5	2
242	7.0	2.1	6.6
243	4.9	2.4	4.4
244	2.2	1.3	2.3
245	1.9	1.0	2.6
246	5.6	2.5	7.8
247	1.0	0.7	0.8
248	2.0	1.5	1.3
249	2.2	1.4	2.1
250	1.4	1.0	0.9
251			3.5
252			3.2
253	2.4	1.9	3.9
254	2.1	0.8	2.5

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 7】

255	2.7	1.8	3.8
256	0.8	0.4	2.0
257	1.5	0.9	4.8
258	3.8	0.9	4.2
259	2.6	1.1	4.2
260	6.8	1.2	3.2
261	2.8	1.3	6.1
262	1.1	0.6	1.1
263	1.7	0.7	2.7
264	0.6	0.4	0.3
265	3.2	1.8	2.3
266	1.5	1.0	4.9
267	108.7	9.8	12.1
268	1.8	1.1	0.8
269	1.3	0.9	0.9
270	2.1	1.4	1.4
271	1.3	0.8	1.0
272	1.2	1.0	0.5
273	1.5	1.0	0.6
274	1.5	0.9	0.6
275	1.9	1.3	1.9
276	2.0	1.6	1.3
277	3.7	1.9	6.0
278	4.5	2.3	7.8
279	3.3	1.8	6.5
280	2.4	1.7	2.5
281	2.2	1.4	2.3
282	2.2	1.6	0.7
283	1.7	0.9	1.1
284	8.7	4.7	18.7
285	1.3	0.8	0.5
286	3.5	1.6	4.3
287	4.5	1.2	13
288	1.9	1.2	2.0
289	1.5	0.8	1.5
290	1.3	0.9	1.5
291	1.6	1.0	1.7
292	145.0	3.2	9.6
293	277.0	3.4	8.9
294	1.0	0.5	1.1
295	4.6	2.1	5.3
296	1.4	0.7	1.1
297	0.9	0.5	0.9

10

20

30

40

50

【表 28 - 8】

298	1.6	0.9	1.0
299	15.3	5.4	7.1
300	5.0	1.7	3.5
301	2.7	2.0	0.8
302	1.4	0.7	1.6
303	11.0	2.9	8.8
304	1.8	1.0	1.2
305	5.1	3.3	3.5
306	1.4	1.1	0.6
307	1.7	0.9	1.4
308	7.3	3.5	6.1
309	3.1	1.9	2.8
310	3.4	1.3	3.1
311	3.4	1.9	2.1
312	6.9	3.2	8.8
313	2.7	0.8	3.8
314	1.4	0.8	1.1
315	1.7	1.1	0.6
316	3.5	0.8	3.1
317	2.7	1.2	1.5
318	0.7	0.4	0.7
319	1.1	0.7	0.4
320	2.0	0.6	1.1
321	5.2	2.7	5.3
322	2.1	1.7	1.6
323	3.3	1.6	3.9
324	3.8	2.0	2.6
325	1.7	1.0	2.0
326	1.2	0.8	1.0
327	10.4	5.1	10.4
328	2.3	1.1	4.5
329	1.4	0.9	1.3
330	1.0	0.7	0.8
331	1.7	1.0	1.5
332	2.3	1.6	2.1
333	1.3	0.8	1.7
334	2.4	1.5	2.2
335	2.9	1.6	3.0
336			4.0
337			5.9
338	1.9	1.2	2.3
339	1.7	1.0	0.8
340	3.3	1.6	2.5

10

20

30

40

50

【表 28 - 9】

341	6.4	3.0	8.3
342	6.7	3.5	11.2
343			4.5
344	1.6	1.0	0.8
345	4.7	1.9	7.8
346	2.1	1.3	0.9
347	2.4	1.2	0.6
348	3.2	1.7	3.4
349	2.0	1.0	3.5
350	3.1	1.5	4.4
351	3.1	1.7	4.6
352	3.6	1.7	4.9
353	2.3	1.3	1.6
354	2.6	1.2	0.8
355	1.7	1.0	0.8
356	1.9	1.1	1.2
357	2.2	1.1	4.4
358	1.8	1.1	1.0
359	1.6	0.7	1.6
360	1.8	1.0	2.7
361	1.6	0.9	1.2
362	1.1	0.5	0.7
363	5.4	1.7	3.5
364	2.1	1.0	4.0
365	1.8	0.9	2.0
366	1.4	0.8	1.4
367	1.6	0.9	0.5
368	3.9	1.5	4.6
369	1.3	0.7	0.9
370	1.1	0.7	0.4
371	1.4	0.9	0.8
372	1.6	0.7	1.5
373	2.2	0.8	2.3
374	4.3	1.4	3.6
375	2.4	0.9	2.5
376	1.3	0.4	2.7
377	2.2	1.3	2.8
378	1.3	0.7	1.2
379	2.5	0.7	0.8
380	2.5	0.7	1.4
381	1.9	0.7	1.4
382	2.4	0.6	1.6
383	4.5	1.7	5.7

10

20

30

40

50

【表 28 - 10】

384	1.1	0.3	1.1
385	1.7	0.4	0.7
386	2.1	1.1	1.7
387	2.0	0.9	1.5
388	4.8	0.5	0.4
389	6.4	0.7	0.4
390	9.3	3.9	8.7
391	2.5	1.3	0.7
392	6.1	2.2	5.9
393	2.1	0.9	3.5
394	6.9	2.7	9.3
395	3.1	1.2	5.3
396	1.7	1.1	0.5
397	2.3	1.0	1.6
398	2.6	1.4	1.3
399	1.2	0.9	1.3
400	141.0	1.6	2.0
401	53.0	1.2	2.3
402	3.1	1.3	3.8
403	4.2	1.2	5
404	5.9	0.7	3.6
405	2.0	0.8	1.7
406	1.2	0.7	0.9
407	2.1	0.7	1.4
408	1.5	0.7	0.7
409	1.0	0.6	0.8
410	2.9	1.1	2.5
411	2.6	1.3	2.3
412	26.0		6.7
413	10.0		23.2
414	2.1	1.3	1.2
415	3.0	1.5	7.8
416	1.8	1.0	0.8
417	1.5	0.8	0.9
418	1.8	0.6	1.8
419	1.6	1.0	0.4
420	30.4	1.7	5.9
421	1.3	1.8	1.9
422	6.7	1.0	4.1
423	4.1	1.6	3.8
424	2.3	1.2	1.5
425	2.8	1.0	0.8
426	2.8	1.1	1.3

10

20

30

40

50

【表 2 8 - 1 1】

427	2.0	0.7	2.1
428	3.9	1.2	7.7
429	5.9	2.7	11.4
430	19.0	3.7	16
431	1.4	0.6	1.2
432	1.9	0.9	2.5
433	24.9	1.6	10.5
434	6.8	2.0	3.5
435	25.8	3.1	9.7
436	8.0	1.0	4.6
437	1.4	0.8	4.2
438	1.2	0.8	0.3
439	0.7	0.4	1.7
440	0.9		1.1
441	1.1	0.7	0.40
442	1.4	1.1	0.4
443	0.8	0.4	0.3
444	0.5	0.4	0.5
445	1.5	1.0	2.7
446	0.9	0.6	0.7
447	1.6	0.9	1.6
448			6.5
449	1.3	0.9	1.9
450	1.2	0.7	1.0
451	3.5	2.0	2.8
452	28.9	5.3	14.8
453	1.3	0.7	0.4
454	18.1	4.8	11
458			
459	3.8	1.0	1.2
460	5.7	1.5	3.2
461	12.7	2.9	7.2
463	3.9	0.8	1.7
464	0.9	0.3	1.4
465	4.9	0.8	3.5
466	39.0	7.3	31.2
467	5.5	1.3	5.3
468	60.4	7.4	22.0
469	11.1	2.4	2.7
470	26.0	4.5	23.8
472	7.6	1.9	2.7
474	5.6	2.0	3.6
475	65.5	21.0	71.6

10

20

30

40

50

【表 28-12】

476	5.4	1.3	
477	7.7	9.0	25.0
478	10.5	2.8	3.6
479	2.7	2.1	25.9
480	5.6	4.4	69.1
481	70.5	78	953
482	207.0	97.0	320.0
483	748.5	299.5	1706
484	48.7	13.4	184
485	121	76.3	1208
486	2.2	0.7	1.5
487	50.0	19.5	173.1
488	416.0	126	980.8
489	6.9	3.9	13.8
490	82	237	836
492	70.7	47.3	636
493	92.4	31.9	257.6
494	4.4	1.2	3.6
495	1.2	2.3	15.3
496	0.7	0.6	0.4
497	1.4	1.8	38.6
498	306	349	589
499	17	33	495
500	2.9	7.0	55.7
調製物 190	1.3	0.8	5.4

10

20

30

【1098】

追加の実施例455～457及び458Aも調製し、試験した。これらは、生物学的実施例1及び2で上述したEGFR L858R、EGFR (d746-750) 及びEGFR PC9の3つ全ての生物学的アッセイにおいて、10 μ Mを超える阻害活性を有することが見出された。下表3を参照のこと。

40

50

【表 2 9】

表 3

実施例 番号	構造
455	
456	
457	
458A	

10

20

30

【1 0 9 9】

均等物

特許請求の範囲において、「a」、「an」、及び「the」などの冠詞は、別段で反意が示されない限り、または文脈から明らかでない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。群の1つ以上のメンバー間に「または」を含む特許請求の範囲または記載は、別段で反意が示されていない限り、または文脈から明らかでない限り、群メンバーのうちの1つ、2つ以上、または全てが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または他の方法で関連する場合に満たされているとみなされる。本開示は、群の正確に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または他の方法で関連する実施形態を含む。本開示は、2つ以上、または全ての群メンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、使用されるか、または他の方法で関連する実施形態を含む。

40

【1 1 0 0】

さらに、本開示は、列挙された請求項のうちの1つ以上からの、1つ以上の制限、要素、節、及び説明用語が他の請求項に導入される全ての変形、組み合わせ、及び順列を包含

50

する。例えば、他の請求項に従属する任意の請求項は、同じ基本の請求項に従属する任意の他の請求項に見出される1つ以上の制限を含むように修正することができる。要素が、一覧として、例えば、Markush群形式で提示される場合、要素の各亜群も開示され、いずれの要素（複数可）もこの群から除去され得る。一般に、本開示または本開示の態様が特定の要素及び／または特徴を含むと言及される場合、本開示の特定の実施形態または本開示の態様は、そのような要素及び／または特徴からなるか、または本質的にそれからなることを理解されたい。簡略化のために、これらの実施形態は、本明細書にこれらの言葉で具体的に記載されていない。範囲が指定されている場合、エンドポイントが含まれる。さらに、別段の記載がない限り、または文脈及び当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈に特に明記されていない限り、その範囲の下限の単位の10分の1まで、本開示の様々な実施形態における規定範囲内の任意の特定の値または部分的範囲をとることができる。

10

【1101】

当業者は、本明細書に記載され特許請求される本開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または定型的な実験を使用するだけでそれらを確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14
C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D498/18 A61P35/00
A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/066122 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; POULIOT MARTIN [CH] ET AL.) 24 May 2012 (2012-05-24) compounds based on scaffolds A222 and A223; page 1, line 3 - page 1, line 6 -----	1-48
A	CN 110 498 804 A (XUANZHU PHARMA CO LTD) 26 November 2019 (2019-11-26) paragraph [0004] - paragraph [0009]; claims; examples 1-23 -----	1-48
A	EP 3 822 263 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 19 May 2021 (2021-05-19) paragraph [0001]; claims; examples 1-63 -----	1-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2023

Date of mailing of the international search report

04/07/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/017384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012066122 A1	24-05-2012	NONE	
CN 110498804 A	26-11-2019	NONE	
EP 3822263 A1	19-05-2021	AU 2019297889 A1	18-02-2021
		BR 112020027064 A2	25-05-2021
		CA 3105602 A1	09-01-2020
		CN 112334460 A	05-02-2021
		CO 2021000800 A2	08-02-2021
		EP 3822263 A1	19-05-2021
		IL 279858 A	01-03-2021
		JP 7288904 B2	08-06-2023
		JP WO2020009156 A1	15-07-2021
		KR 20210029165 A	15-03-2021
		PH 12021550003 A1	20-09-2021
		SG 11202013218Q A	25-02-2021
		TW 202012391 A	01-04-2020
		US 2023025510 A1	26-01-2023
		WO 2020009156 A1	09-01-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/538(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
	C 0 7 D 417/04	
	C 0 7 D 519/00	3 1 1
	C 0 7 D 487/10	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 バービアン, ケビン・ケイ
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 キャンベル, ジョン・エマーソン
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 ディニン, トーマス・エイ
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 イノー, メレディス・スザンヌ
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 フェルナンド, ディリニー・プラサディーニ
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 ペローラ, エマニュエル
- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, シドニー・ストリート 4 5
- (72)発明者 リベイロ・ダ・シルバ, ビニシウス・バロス
- フランス国 7 5 0 1 7 パリ, リュ・ドゥ・プロニー 6 5 , ケア・オブ・イクトス・ソシエテ・アノニム
- (72)発明者 ペロン, クエンティン
- フランス国 7 5 0 1 7 パリ, リュ・ドゥ・プロニー 6 5 , ケア・オブ・イクトス・ソシエテ・アノニム

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC73 BC74 BC79 BC82 CB05

F ターム (参考)

CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02
MA04 NA05 NA14 ZA59 ZB26 ZC41 ZC75