

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-544656

(P2022-544656A)

(43)公表日 令和4年10月20日(2022.10.20)

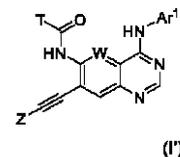
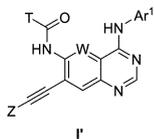
(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	C S P 4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 2
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全391頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-508853(P2022-508853)	(71)出願人	521123091
(86)(22)出願日	令和2年8月14日(2020.8.14)		ブラック ダイヤモンド セラピューティクス, インコーポレイティド
(85)翻訳文提出日	令和4年3月30日(2022.3.30)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ワン メインストリート, テンス フロア
(86)国際出願番号	PCT/US2020/046425	(74)代理人	100099759
(87)国際公開番号	WO2021/030711		弁理士 青木 篤
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)	(74)代理人	100123582
(31)優先権主張番号	62/887,392		弁理士 三橋 真二
(32)優先日	令和1年8月15日(2019.8.15)	(74)代理人	100117019
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 渡辺 陽一
(31)優先権主張番号	63/065,028	(74)代理人	100141977
(32)優先日	令和2年8月13日(2020.8.13)		弁理士 中島 勝
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100138210
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		最終頁に続く
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 アルキニルキナゾリン化合物

(57)【要約】

本開示は、式(I')の化合物、



ならびにその薬学的に許容可能な塩および立体異性体に関連する。本開示は、これらの化合物の作製方法、これらの化合物を含む組成物、および哺乳動物、特にヒトにおける異常細胞の増殖の予防または治療におけるそれらの使用方法にも関連する。

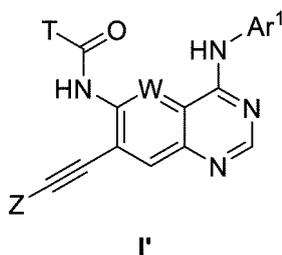
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I ') の化合物、

【化 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であって、

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールであり、前記-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換され、

20

各 R^{Za} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールであり、

30

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、前記-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールであり、前記-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、

40

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリーール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリーールであり、

Ar¹は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換されるC₆-C₁₀アリーールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A1a}、-O-(C₁

50

- C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、前記 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{A1a}で任意で置換され、

各R^{A1a}は独立して、ハロゲン、CN、 - OH、 - NH₂、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、前記 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{A1b}で任意で置換され、および

各R^{A1b}は独立して、ハロゲン、CN、 - OH、または - NH₂である、化合物。

【請求項2】

前記化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3 ~ 12員のヘテロシクロアルキルであり、各R^Zは独立して、ハロゲン、CN、 - OH、 - NH₂、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、前記 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Za}で任意で置換され、

各R^{Za}は独立して、ハロゲン、CN、 - OH、 - NH₂、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH (C₁ - C₆アルキル)、 - N (C₁ - C₆アルキル)₂、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、

Tは、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH - (C₁ - C₆アルキル)、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、またはC₂ - C₆アルキニルであり、前記 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 - NH - (C₁ - C₆アルキル)、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、またはC₂ - C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、

各R^Tは独立して、ハロゲン、CN、 - OH、 - NH₂、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、前記 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換され、

各R^{Ta}は独立して、ハロゲン、CN、 - OH、 - NH₂、 - C(=O)OH、 - O - (C₁ - C₆アルキル)、 C₁ - C₆アルキル、 C₂ - C₆アルケニル、 C₂ - C₆アルキニル、 C₃ - C₁₀シクロアルキル、 C₆ - C₁₀アリール、 3 ~ 10員のヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、

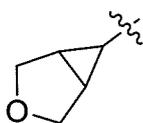
各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{A1a}$ 、 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ であり、前記 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ は、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、および

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ であり、前記 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ は、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ であり、

ただしZが、

【化2】



であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

Wは、 CH であり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、または3～10員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、または3～10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換され、

Tは、 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ であり、前記 $C_1 - C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2 - C_6 \text{アルキニル}$ は、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、または3～7員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、または3～7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5～10員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

前記化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異

10

20

30

40

50

性体であり、

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または C_1-C_6 アルキルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)または C_1-C_6 アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

Tは、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または3～7員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または3～7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり、前記 C_6-C_{10} アリールまたは5～10員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

ただしZが、

【化3】



であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される C_6-C_{10} アリールである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

前記化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または C_1-C_6 アルキルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)または C_1-C_6 アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

Tは、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、前記 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または3～7員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または3～7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される C_6-C_{10} アリールである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

前記化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上の C_1-C_6 アルキルで任意で置換される3～12員のヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルであり、

Tは、一つ以上の6員ヘテロシクロアルキルで任意に置換されるC₂-C₆アルケニルであり、および

A_r¹は、一つ以上のハロゲンで任意に置換されるC₆アリールである、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

WがCHである、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

Zが、一つ以上のR^Zで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、各R^Zは独立して、ハロゲン、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルであり、前記-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項9】

Zが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上のR^Zで任意で置換される、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項10】

Zが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、前記オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上のR^Zで任意で置換される、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物。

30

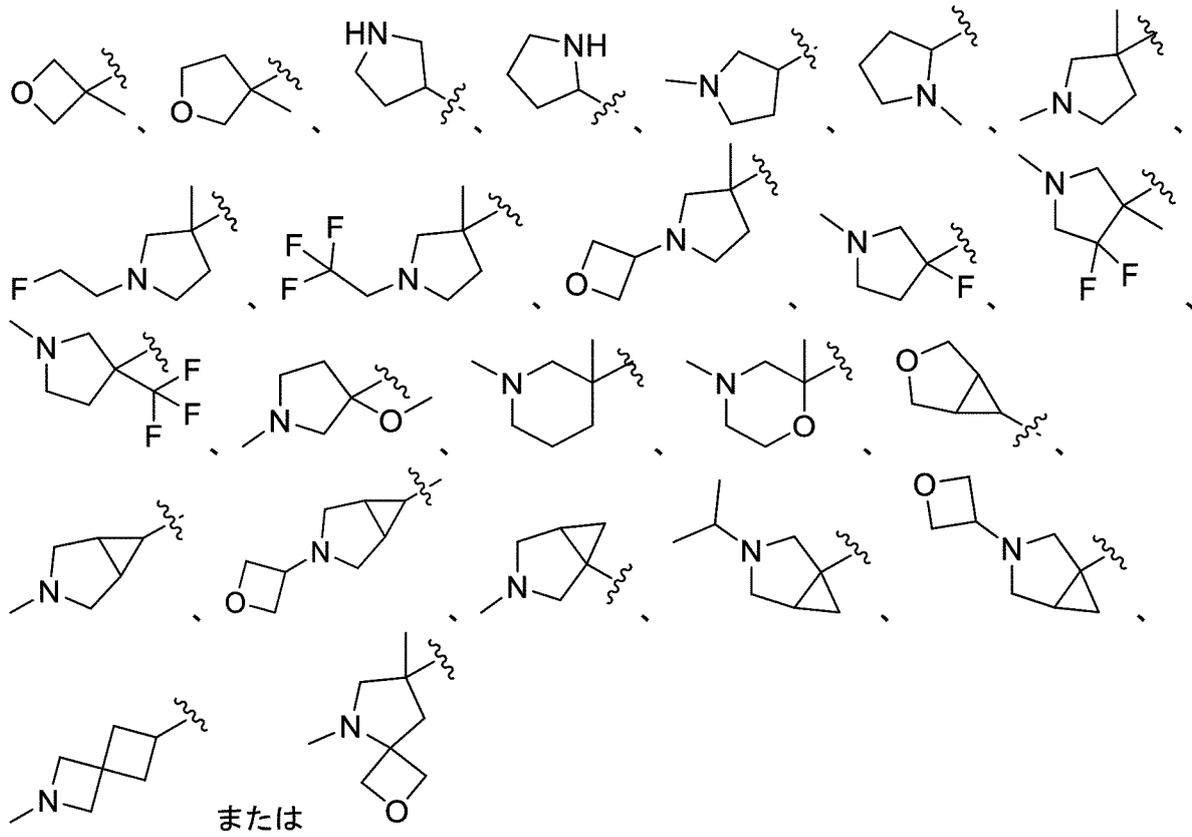
【請求項11】

Zが、

40

50

【化 4】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Z が、

10

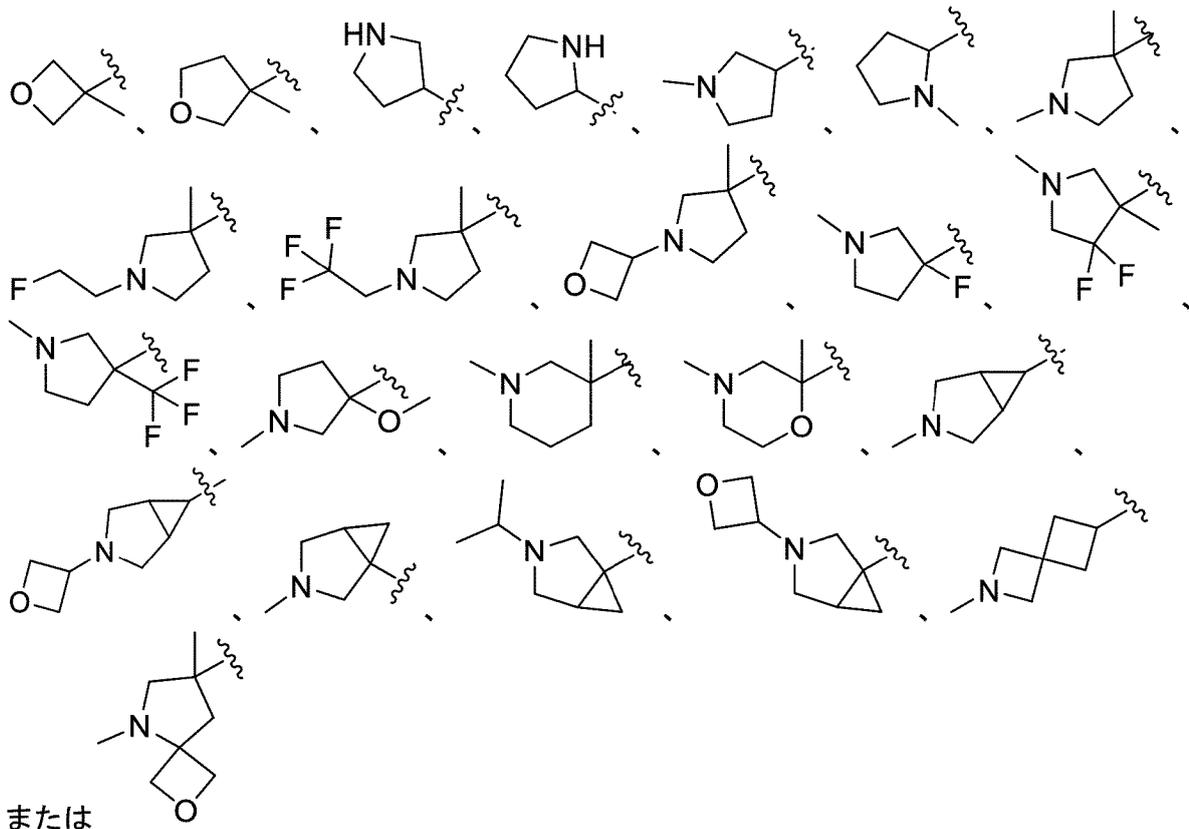
20

30

40

50

【化 5】



である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

少なくとも一つの R^Z が、ハロゲンである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

少なくとも一つの R^Z が、F または Cl である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される - O - (C₁ - C₆ アルキル) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

少なくとも一つの R^Z が、- OCH₃ である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

少なくとも一つの R^Z が、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

少なくとも一つの R^Z が、メチル、エチルまたはプロピルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

少なくとも一つの R^Z が、一つ以上のハロゲンで置換される C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

少なくとも一つの R^Z が、CF₃ である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

少なくとも一つの R^Z が、オキセタニルである、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、前記 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、前記 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、および

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、前記 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、前記 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、前記 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) である、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 27

のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

T が、 $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

T は、一つ以上のハロゲンで置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

T が、 $-CHFCI$ である、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

T が、 $C_2 - C_6$ アルケニルである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 33】

T は、一つ以上の $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、前記 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

T が、 $C_2 - C_6$ アルキニルである、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

T が、プロピニルである、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

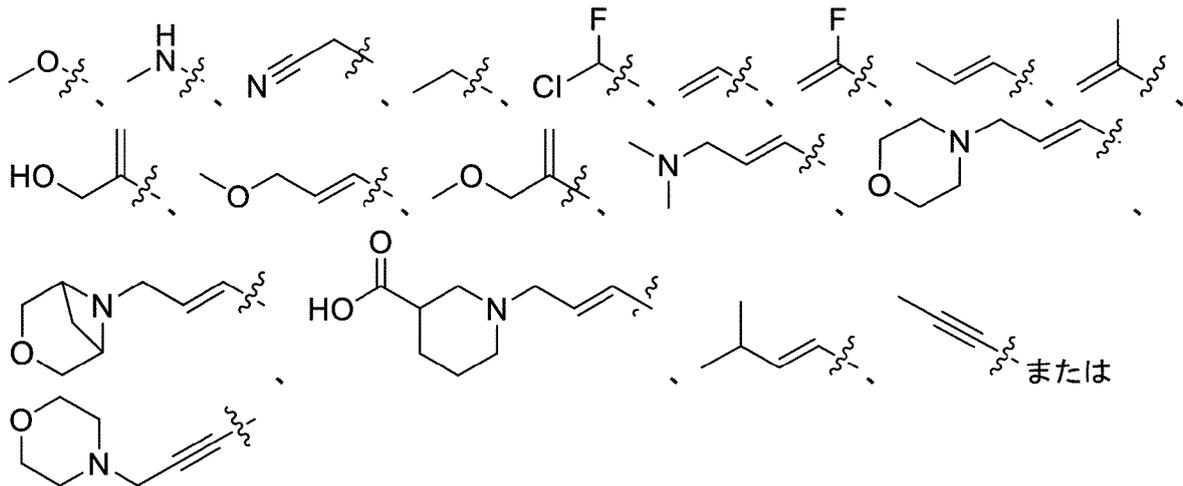
T は、一つ以上の 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで置換されるプロピニルである、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 37】

T は、

【化 6】



30

40

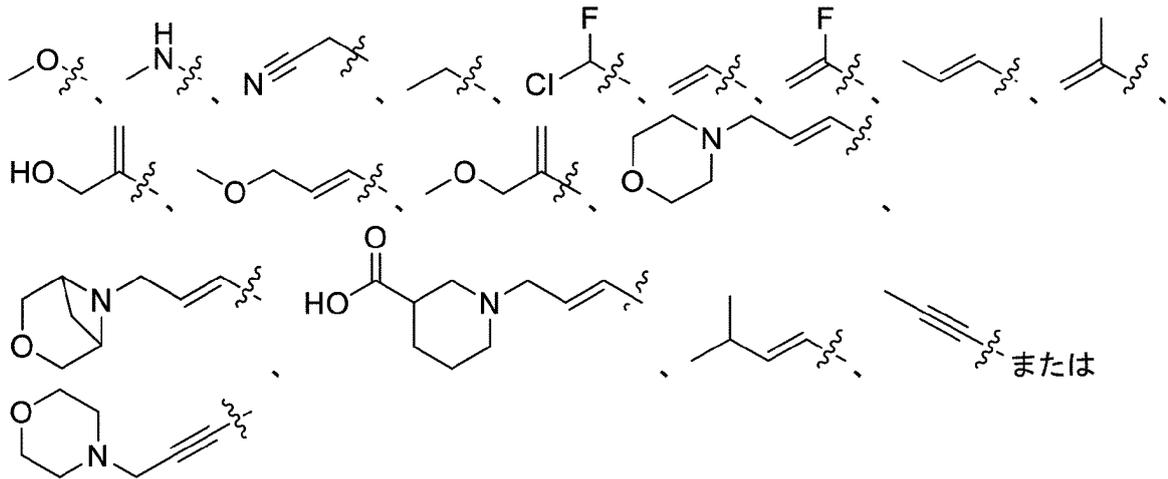
である、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

T は、

50

【化 7】



10

である、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

少なくとも一つの R^T が、ハロゲンである、請求項 1 ~ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 40】

少なくとも一つの R^T が、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

少なくとも一つの R^T は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) または $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ である、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

少なくとも一つの $R^{T a}$ は、 $C(=O)OH$ である、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 44】

Ar^1 は、一つ以上の $R^{A 1}$ で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、各 $R^{A 1}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{A 1 a}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の $R^{A 1 a}$ で任意で置換され、

40

各 $R^{A 1 a}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、前記 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の $R^{A 1 b}$ で任意で置換され、および

各 $R^{A 1 b}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

Ar^1 が、一つ以上の $R^{A 1}$ で置換される C_6-C_{10} アリールである、請求項 1 ~ 4

50

4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項46】

Ar¹は、一つ以上のハロゲンで置換されるフェニルである、請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

Ar¹は、一つのFおよび一つのClで置換されるフェニルである、請求項1～46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、前記フェニルは、
-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5～10員のヘテロアリール)でさらに置換され、前記-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5～10員のヘテロアリール)は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項49】

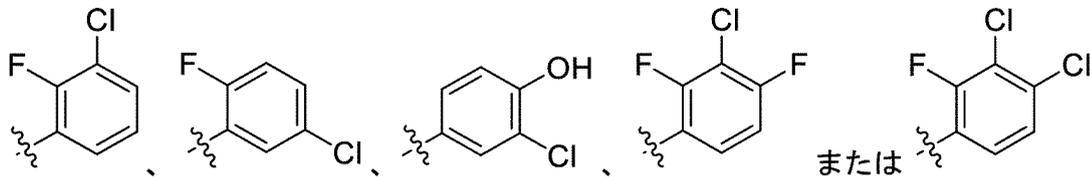
Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、前記フェニルは、
-O-フェニルまたは-O-ピリジニルでさらに置換され、前記-O-フェニルまたは-O-ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項1～48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

Ar¹は、

20

【化8】



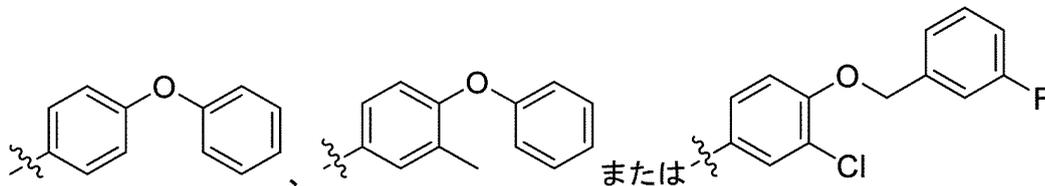
である、請求項1～49のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項51】

30

Ar¹は、

【化9】



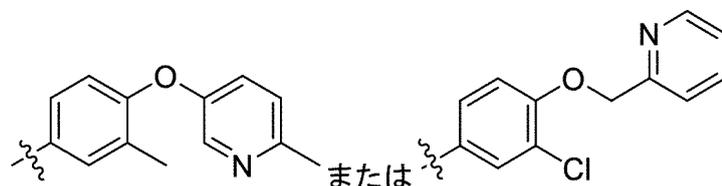
である、請求項1～50のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項52】

Ar¹は、

【化10】



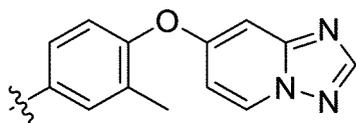
50

である、請求項 1 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

Ar¹ は、

【化 1 1】



である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 5 4】

少なくとも一つの R^{A 1} が、ハロゲンである、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

少なくとも一つの R^{A 1} が、F であり、少なくとも一つの R^{A 1} が、Cl である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

少なくとも一つの R^{A 1} は、-O-フェニルまたは-O-ピリジニルであり、前記-O-フェニルまたは-O-ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 5 7】

少なくとも一つの R^{A 1} は、-O-CH₂-フェニルまたは-O-CH₂-ピリジニルであり、前記-O-CH₂-フェニルまたは-O-CH₂-ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

少なくとも一つの R^{A 1 a} は、フェニルまたはピリジニルであり、前記フェニルまたはピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

少なくとも一つの R^{A 1 b} が、ハロゲンである、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

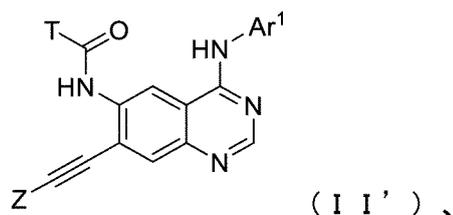
【請求項 6 0】

少なくとも一つの R^{A 1 b} が、F であり、少なくとも一つの R^{A 1 b} が、Cl である、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

前記化合物が、以下の式 (I I') の化合物

【化 1 2】



40

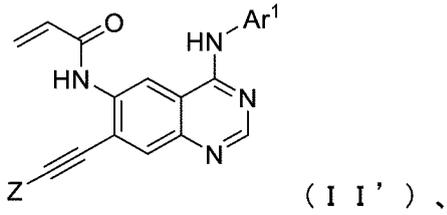
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

前記化合物が、以下の式 (I I') の化合物

50

【化 1 3】

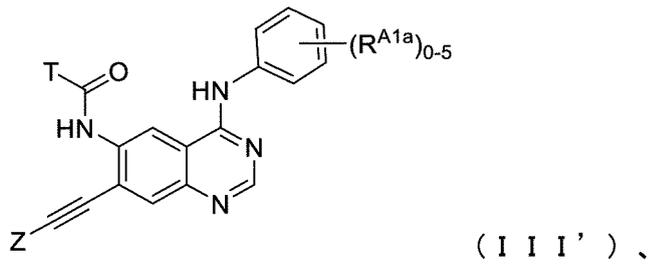


またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか 10
一項に記載の化合物。

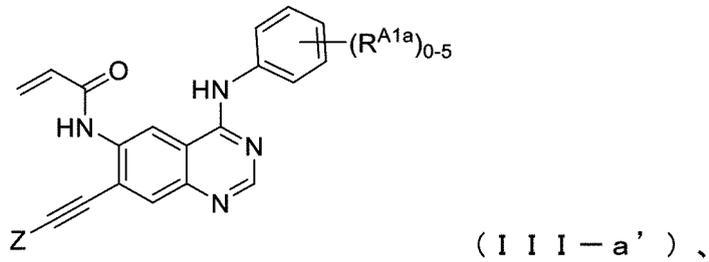
【請求項 6 3】

前記化合物が、以下の式 (I I I') または (I I I' - a) の化合物

【化 1 4】



20



30

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか
一項に記載の化合物。

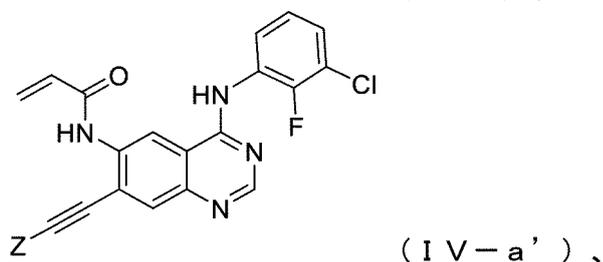
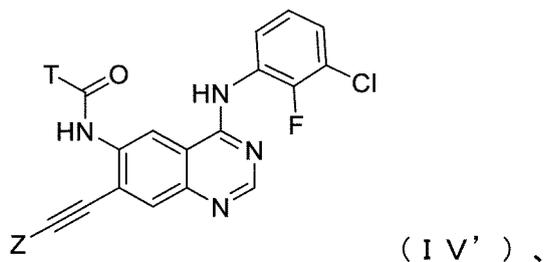
【請求項 6 4】

前記化合物が、以下の式 (I V') または (I V' - a) の化合物

40

50

【化 1 5】



10

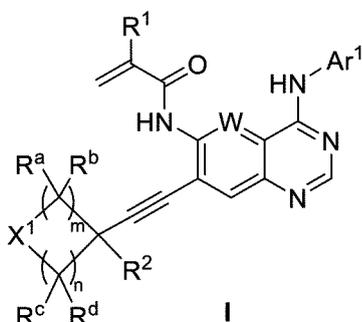
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、請求項 1 ~ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 65】

前記化合物が、式 I の化合物

【化 1 6】



30

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

W は、C または N であり、

X¹ は、-O-、-S-、-NR³- であり、

R^a、R^b は互いに独立して、水素または C₁-4 アルキルであり、または R^a の一つは、X¹ が NR³ である場合は、X¹ とともに環を形成する -(CH₂)_p- であり、または R^a の一つは、R² とともに環を形成する -(CH₂)_p- であり、

R^c、R^d は互いに独立して、水素または C₁-4 アルキルであり、

40

R¹ は、H または F であり、

R² は、水素または C₁-4 アルキルであるか、または R³ とともに環を形成する、もしくは R^a の一つとともに環を形成する -(CH₂)_q- であり、

R³ は、水素または C₁-4 アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R² とともに環を形成する -(CH₂)_p- であり、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 であり、

p は、1 または 2 であり、

q は、0、1 または 2 であり、および

Ar¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-6 アルキル、C₁-6 ア

50

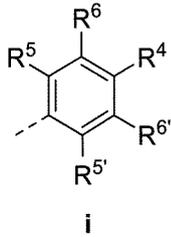
ルコキシ、C₃-7シクロアルキル、ヒドロキシC₁-5アルキル、C₁-6アルコキシ-C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ-C₆アリール、C₁-6アルコキシ-C₅-6ヘテロアリール、アミノ、アミノC₁-4アルキル、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6アミノアルキル-C₆アリール、C₁-6アミノアルキル-C₅-6ヘテロアリール、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルコシアマミノカルボニル、アリールC₁-6アルコキシ、もしくはC₆アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリールである、請求項1~64のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項66】

Ar¹が、式iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

10

【化17】



式中、

20

R⁴は、水素、ハロゲン、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₃-7シクロアルキル、ヒドロキシC₁-5アルキル、C₁-6アルコキシ-C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ-C₆アリール、C₁-6アルコキシ-C₅-6ヘテロアリール、アミノC₁-4アルキル、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6アミノアルキル-C₆アリール、C₁-6アミノアルキル-C₅-6ヘテロアリール、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルコシアマミノカルボニル、アリールC₁-6アルコキシ、またはC₆アリールであり、

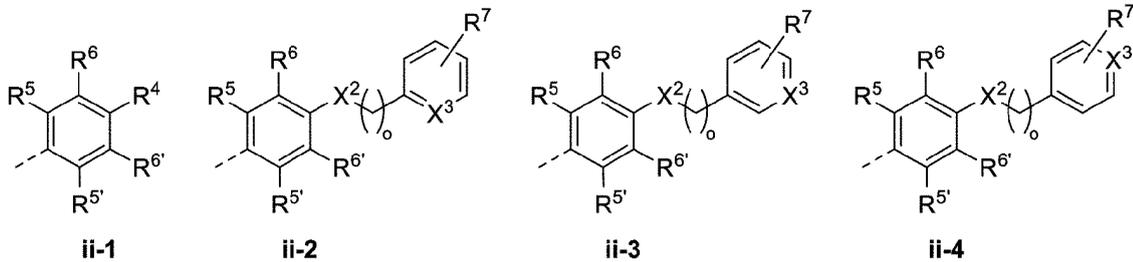
R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}は互いに独立して、水素、-CF₃またはハロゲン、好ましくはFまたはClである、請求項1~65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項67】

Ar¹が、式ii-1、ii-2、ii-3、またはii-4の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

30

【化18】



40

式中、

X²は、O、NH、またはNMeであり、

X³は、CHまたはNであり、

oは、0または1であり、

R⁴は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}は互いに独立して、水素、-CF₃またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

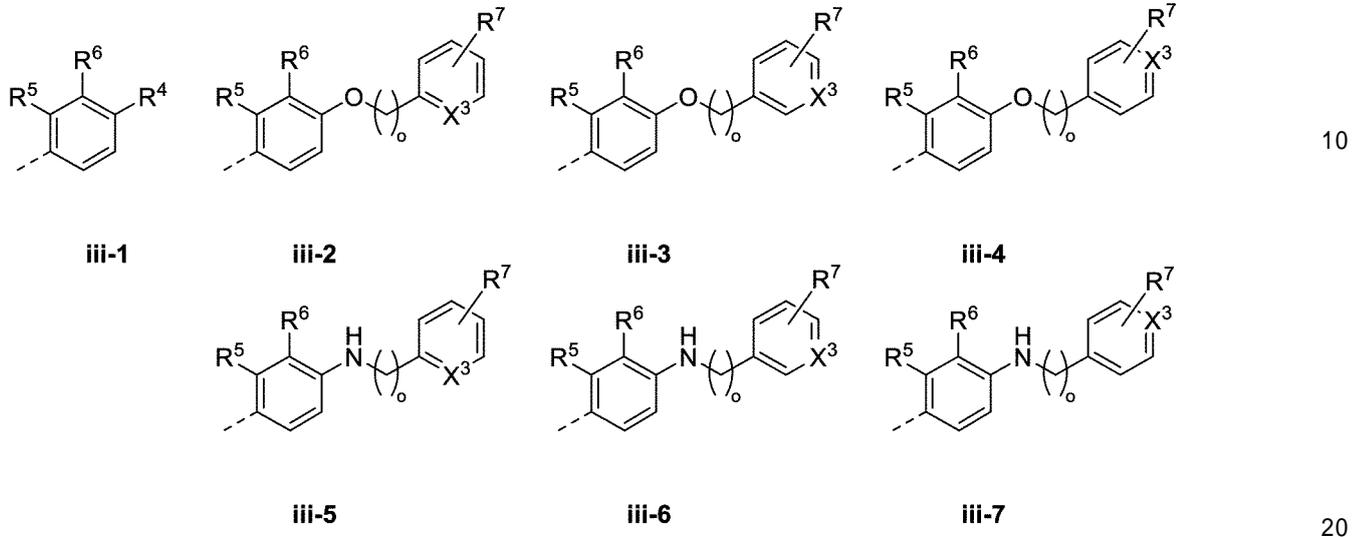
R⁷は、水素またはハロゲン、好ましくはFである、請求項1~66のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 68】

Ar¹は、式 iii-1、iii-2、iii-3、もしくはiii-4、iii-5、iii-6、もしくはiii-7、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化 19】



式中、

X³は、CHまたはN、好ましくはNであり、

oは、0または1であり、

R⁴は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R⁵、R⁶は、互いに独立して、水素、-CF₃、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R⁷は、水素またはハロゲン、好ましくはFである、請求項1～67のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 69】

Ar¹は、式 iv-1、iv-2、iv-3、もしくはiv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、もしくはiv-9、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

10

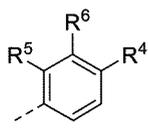
20

30

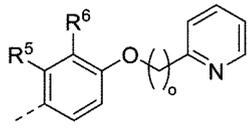
40

50

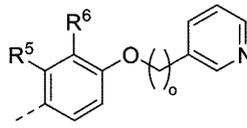
【化 2 0】



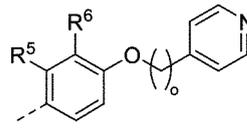
iv-1



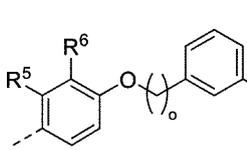
iv-2



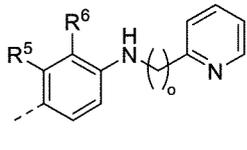
iv-3



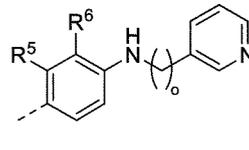
iv-4



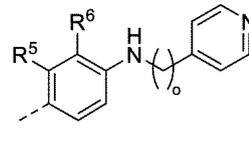
iv-5



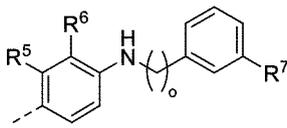
iv-6



iv-7



iv-8



iv-9

10

20

式中、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

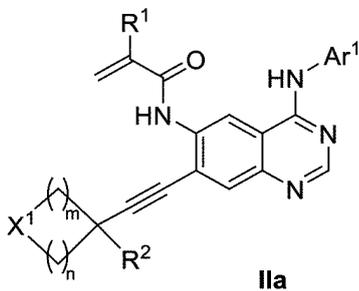
R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である、請求項 1 ~ 68 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

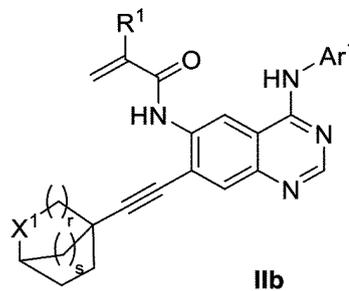
式 I I a または式 I I b の化合物、

30

【化 2 1】



IIa



IIb

40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

X^1 は、 $-O-$ または $-NR^3-$ であり、

R^1 は、H または F であり、

R^2 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ であり、

R^3 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)_p-$ であり、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 であり、

50

p は、1 または 2 であり、
 q は、0、1 または 2 であり、
 r は、0 または 1 であり、
 s は、1 または 2 であり、および

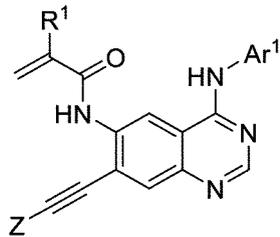
Ar¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、ヒドロキシ C₁-5 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₆ アリール、C₁-6 アルコキシ-C₅-6 ヘテロアリール、アミノ、アミノ C₁-4 アルキル、C₁-6 アルキルアミノ、C₁-6 アミノアルキル-C₆ アリール、C₁-6 アミノアルキル-C₅-6 ヘテロアリール、C₁-6 アルコキシカルボニル、C₁-6 アルコキシアミノカルボニル、アリール C₁-6 アルコキシ、もしくは C₆ アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される 6 員のアリールである、請求項 1 ~ 69 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 71】

式 III の化合物、

【化 22】



III

20

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

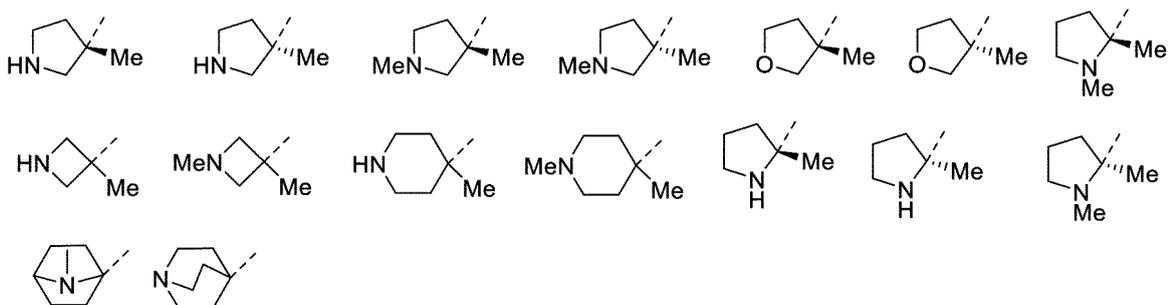
R¹ は、H または F であり、

Ar¹ は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、ヒドロキシ C₁-5 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₆ アリール、C₁-6 アルコキシ-C₅-6 ヘテロアリール、アミノ、アミノ C₁-4 アルキル、C₁-6 アルキルアミノ、C₁-6 アミノアルキル-C₆ アリール、C₁-6 アミノアルキル-C₅-6 ヘテロアリール、C₁-6 アルコキシカルボニル、C₁-6 アルコキシアミノカルボニル、または C₆ アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される 6 員のアリールであり、

30

Z は、以下から選択される、請求項 1 ~ 70 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 23】



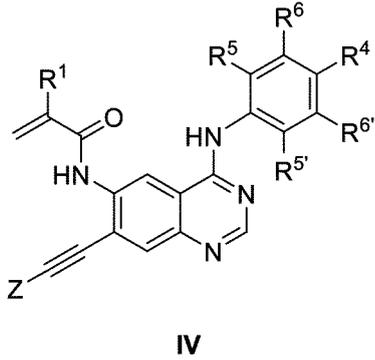
40

【請求項 72】

式 IV の化合物、

50

【化 2 4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、H または F であり、

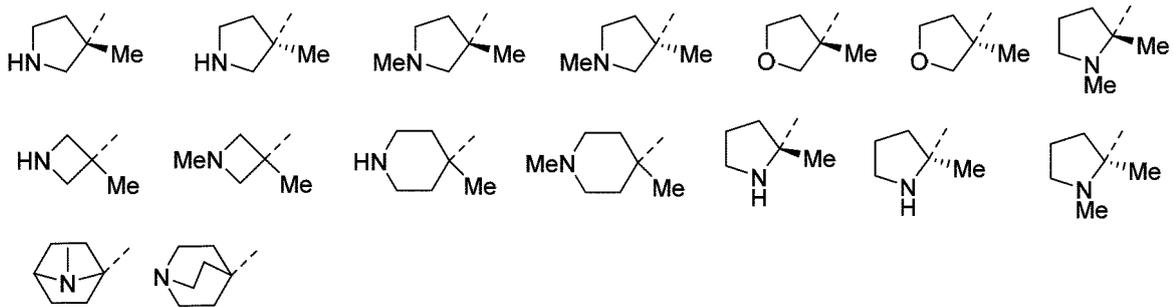
R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル - C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル - C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコシアミノカルボニル、または C_6 アリールであり、

20

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

Z は、以下から選択される、請求項 1 ~ 71 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 2 5】



30

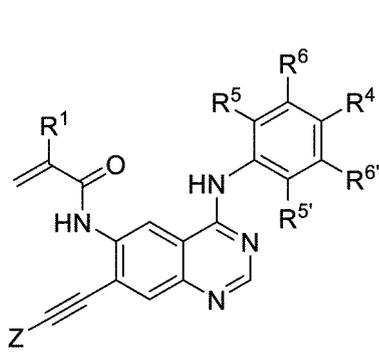
【請求項 7 3】

式 V - 1、V - 2、V - 3、または V - 4 の化合物、

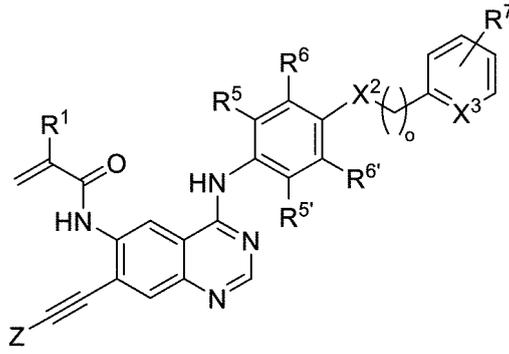
40

50

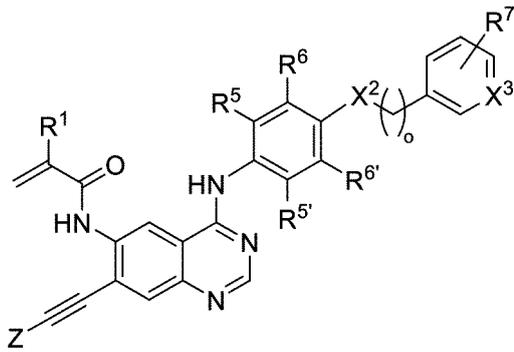
【化 2 6】



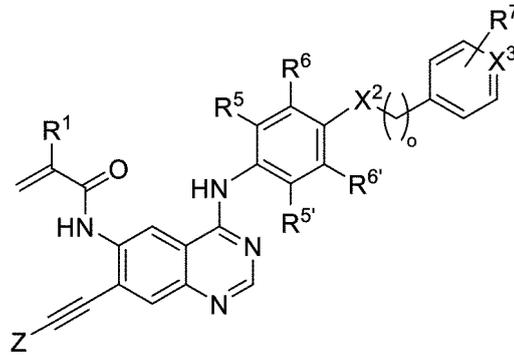
V-1



V-2



V-3



V-4

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R¹ は、H または F であり、

X² は、O、NH、または NMe であり、

X³ は、C または N であり、

o は、0 または 1 であり、

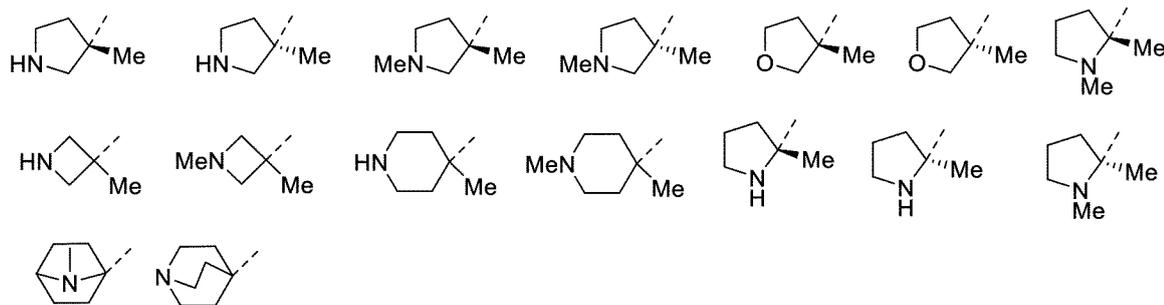
R⁴ は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} は互いに独立して、水素、-CF₃ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R⁷ は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される、請求項 1 ~ 72 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 2 7】



【請求項 7 4】

式 VI - 1、VI - 2、VI - 3、または VI - 4 の化合物、

10

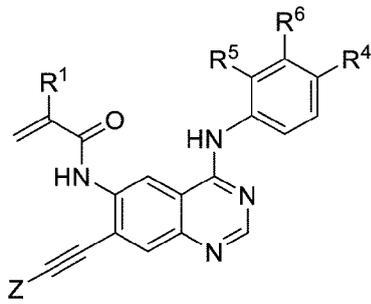
20

30

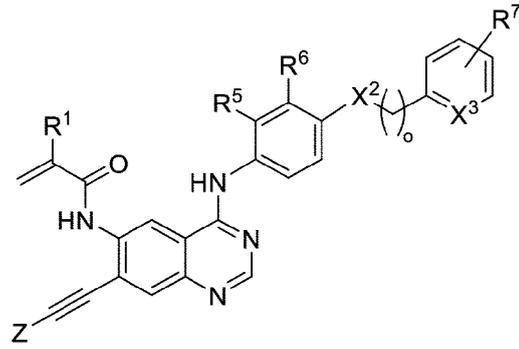
40

50

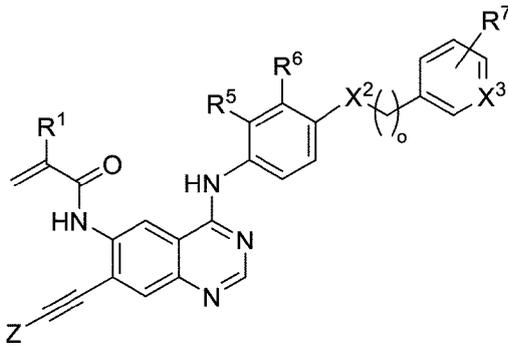
【化 2 8】



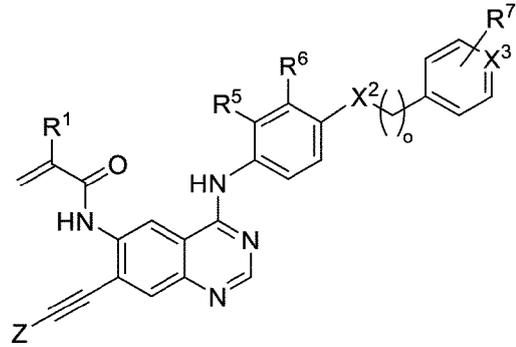
VI-1



VI-2



VI-3



VI-4

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、HまたはFであり、

X^2 は、O、NH、またはNMeであり、

X^3 は、CまたはNであり、

o は、0または1であり、

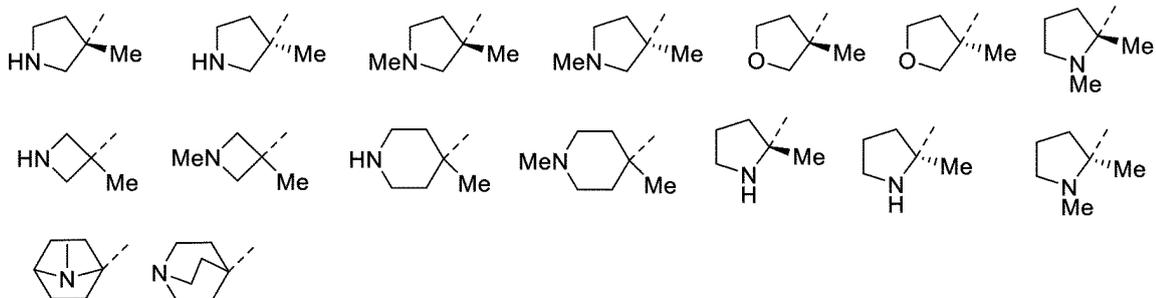
R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される、請求項1～73のいずれか一項に記載の化合物：

【化 2 9】



【請求項 7 5】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物、

10

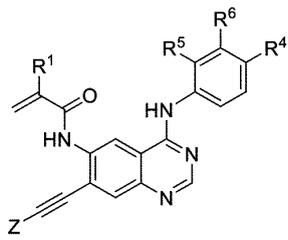
20

30

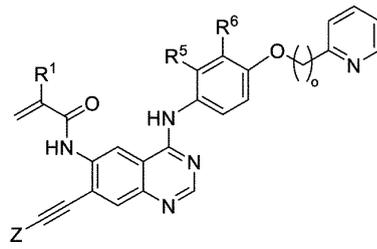
40

50

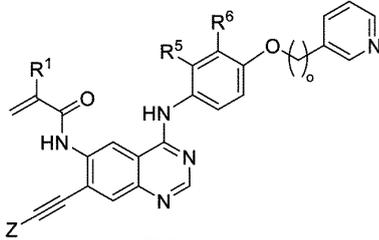
【化 3 0】



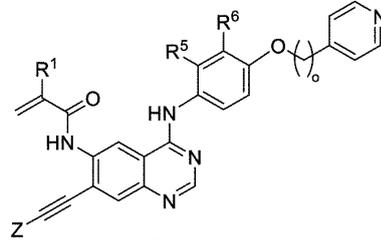
VII-1



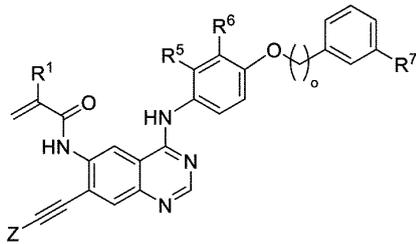
VII-2



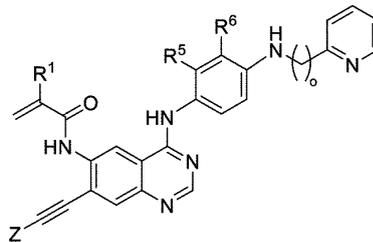
VII-3



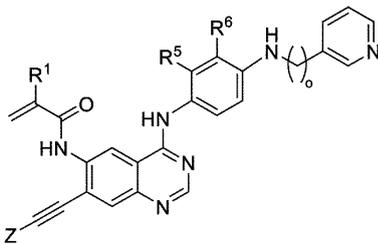
VII-4



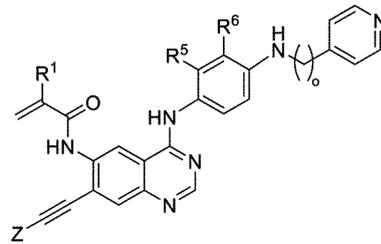
VII-5



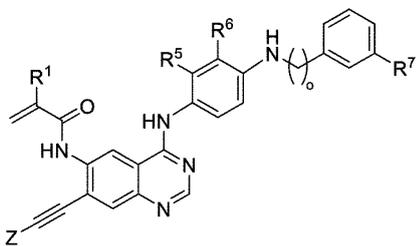
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

10

20

30

40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、HまたはFであり、

o は、0または1であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

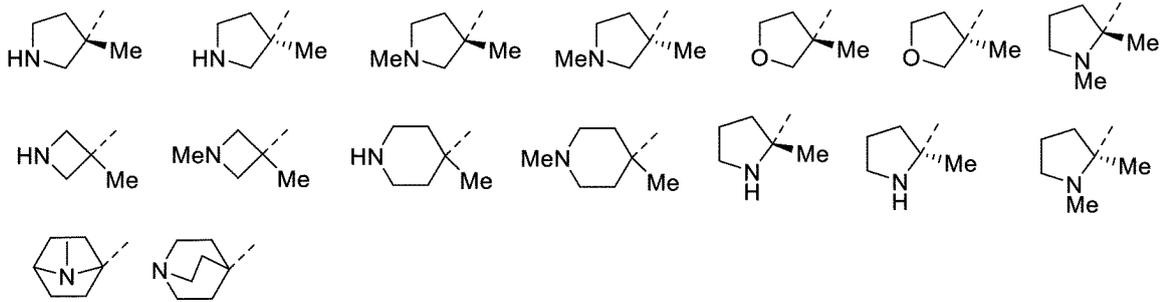
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Z は、以下から選択される、請求項1～74のいずれか一項に記載の化合物：

50

【化 3 1】



10

【請求項 7 6】

表 1 および表 2 に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される、請求項 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む、組成物。

【請求項 7 8】

E r b B 受容体の発癌性バリエントを阻害する方法であって、その必要のある対象に、請求項 1 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法

20

【請求項 7 9】

癌を予防または治療する方法であって、その必要のある前記対象に、請求項 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 8 0】

癌の予防または治療に使用するための、請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 1】

E r b B 受容体の発癌性バリエントの阻害に使用するための、請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 2】

前記癌が、固形腫瘍である、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法または化合物

30

【請求項 8 3】

前記癌が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、グリア芽腫 (G B M)、頭頸部癌、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、またはそれらの任意のサブタイプである、請求項 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 8 4】

前記癌が、グリア芽腫 (G B M) またはその任意のサブタイプである、請求項 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 8 5】

前記癌が、グリア芽腫である、請求項 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

40

【請求項 8 6】

前記癌、または腫瘍、またはその細胞が、E r b B 受容体の発癌性バリエントを発現する、請求項 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 8 7】

前記 E r b B 受容体の前記発癌性バリエントが、アロステリック変異を含む、請求項 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 8 8】

E r b B 受容体の前記発癌性バリエントが、前記 E r b B 受容体のアロステリックバリ

50

アントである、請求項 1 ~ 87 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 89】

前記発癌性バリエーションまたは発癌性変異が、食品医薬品局（FDA）認可の診断法によって検出される、請求項 1 ~ 88 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 90】

グリア芽腫を予防または治療する方法であって、その必要のある前記対象に、請求項 1 ~ 89 のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 91】

グリア芽腫の予防または治療に使用するための、請求項 1 ~ 89 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 92】

前記化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される、請求項 1 ~ 91 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 93】

前記化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 ~ 92 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項 94】

前記化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物から選択される、請求項 1 ~ 93 のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2020年8月13日に提出された米国出願第63/065,028号および2019年8月15日に提出された同第62/887,392号に対して優先権およびそれらの利益を主張するものであり、その各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、ErbB受容体の特定の発癌変異体における受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害剤としての新規化合物に関する。本開示は、これらの化合物の調製方法、これらの化合物を含む組成物、および哺乳動物、特にヒトにおける異常細胞の増殖の予防または治療におけるそれらの使用方法にも関する。

30

【背景技術】

【0003】

ErbB受容体の細胞内触媒ドメインまたは細胞外リガンド結合ドメインいずれかに影響を及ぼす突然変異は、発癌活性を生じさせる可能性がある（ErbBタンパク質ファミリーは、ヒトにおいて上皮成長因子受容体（EGFR）とも称されるErbB-1およびHER2とも称されるErbB-2を含む4つのメンバーからなる）。ErbB阻害剤は、いくつかの癌のための既知の治療である。しかしながら、全ての患者がこの治療に十分に応答するわけではない。したがって、既知の療法に対する癌患者の可変応答性に対処することができる新たな療法の長年にわたる必要性が当該技術分野において存在する。本開示は、これらErbB変異体を有する患者が既存の標準治療を使用して治療される場合に観察される反応性の変動を伴わず、これら発癌性変異を有する患者の癌を予防または治療するための組成物および方法を提供する。

40

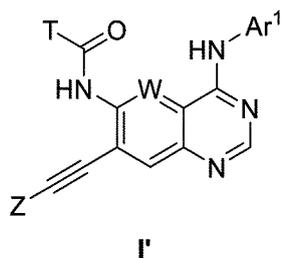
【発明の概要】

【0004】

一部の態様では、本開示は、以下の式（I'）の化合物、

50

【化 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり、

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換され、

20

各 R^{Za} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

30

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

40

Ar¹は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換されるC₆-C₁₀アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A1a}、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C

50

6 アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

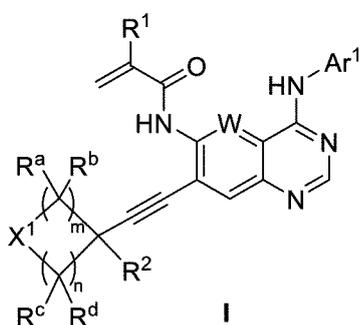
10

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、または-NH₂である。

【0005】

一部の態様では、本開示は以下の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化2】



20

式中、

Wは、CHまたはN、好ましくはCHであり、

30

X^1 は、-O-、-S-、または-NR³-であり、

R^a 、 R^b は互いに独立して、水素またはC₁-₄アルキルであり、または R^a の一つは、 X^1 がNR³である場合は、 X^1 とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、または R^a の一つは、 R^2 とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

R^c 、 R^d は互いに独立して、水素またはC₁-₄アルキルであり、

R^1 は、HまたはFであり、

R^2 は、水素またはC₁-₄アルキルであるか、または R^3 とともに環を形成する、もしくは R^a の一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-であり、

R^3 は、水素またはC₁-₄アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R^2 とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

40

mは、1、2または3であり、

nは、0、1または2であり、

pは、1または2であり、

qは、0、1または2であり、および

Ar¹は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₃-₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁-₅アルキル、C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ-C₆アリール、C₁-₆アルコキシ-C₅-₆ヘテロアリール、アミノ、アミノC₁-₄アルキル、C₁-₆アルキルアミノ、C₁-₆アミノアルキル-C₆アリール、C₁-₆アミノアルキル-C₅-₆ヘテロアリール、C₁-₆アルコキシカルボニル、C₁-₆アルコシミアミノカルボニル、アリールC₁-₆アルコ

50

キシ、もしくはC₆アリアルから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリアルである。

【0006】

一部の実施形態では、X¹が、-NR³-である場合、R²は、水素ではない。

【0007】

一部の実施形態では、X¹が-、NR³-である場合、R²は、C₁-₄アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

【0008】

一部の実施形態では、X¹は、-NR³-であり、R²は、水素ではない。

10

【0009】

一部の実施形態では、X¹は-、NR³-であり、R²は、C₁-₄アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

【0010】

一部の実施形態では、X¹は、NR³またはOであり、式中、R³は、メチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルである。

【0011】

一部の実施形態では、R¹は、水素である。

【0012】

一部の実施形態では、R²は、メチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチル-、好ましくはメチルであるか、またはR²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-であるか、またはR²は、R^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-である。

20

【0013】

R^aの一つがR³とともに環を形成する一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0014】

R^aの一つがR³とともに環を形成する一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、もしくは6員の環である。

30

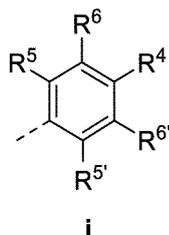
【0015】

R²の一つがR³とともに環を形成する一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

【0016】

一部の実施形態では、Ar¹は、式iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化3】



40

式中、

R⁴は、水素、ハロゲン、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、C₃-₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁-₅アルキル、C₁-₆アルコキシ-C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ-C₆アリアル、C₁-₆アルコキシ-C₅-₆ヘテロアリアル、アミノC₁-₄アルキル、C₁-₆アルキルアミノ、C₁-₆アミノアルキル-C₆アリアル、C₁-₆ア

50

ミノアルキル - C₅₋₆ヘテロアリール、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコキシアミノカルボニル、アリールC₁₋₆アルコキシ、またはC₆アリールであり、

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}は、互いに独立して、水素、-CF₃またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

【0017】

一部の実施形態では、R¹は、水素である。

【0018】

一部の実施形態では、R^cおよびR^dは、水素である。一部の実施形態では、R^b、R^cおよびR^dは、水素である。

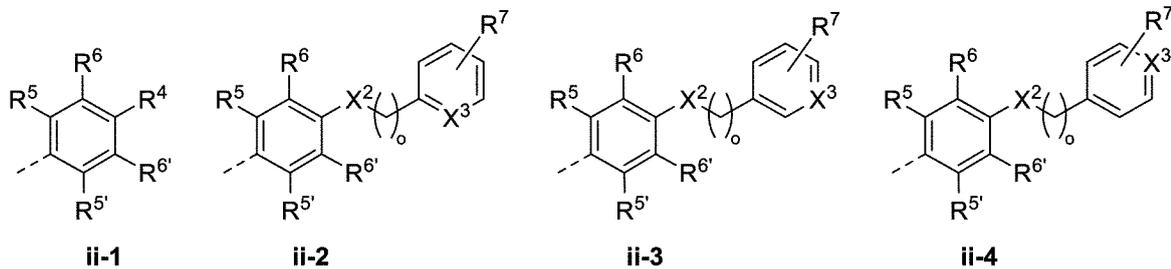
【0019】

一部の実施形態では、R²は、メチルであるか、またはR²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-であるか、またはR²は、R^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-である。

【0020】

一部の実施形態では、Ar¹は、式ii-1、ii-2、ii-3、もしくはii-4、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化4】



式中、

X²は、O、NH、またはNMeであり、

X³は、CHまたはNであり、

oは、0または1であり、

R⁴は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}は互いに独立して、水素、-CF₃またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R⁷は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

【0021】

一部の実施形態では、R⁵は、Fであり、および/またはR⁶は、FまたはClである。

【0022】

一部の実施形態では、R¹は、水素である。

【0023】

一部の実施形態では、R²は、メチルであるか、またはR²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-であるか、またはR²は、R^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-である。

【0024】

一部の実施形態では、R^cおよびR^dは、水素である。一部の実施形態では、R^b、R^cおよびR^dは、水素である。

【0025】

一部の実施形態では、Ar¹は、式iii-1、iii-2、iii-3、もしくはiii-4、iii-5、iii-6、もしくはiii-7、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

10

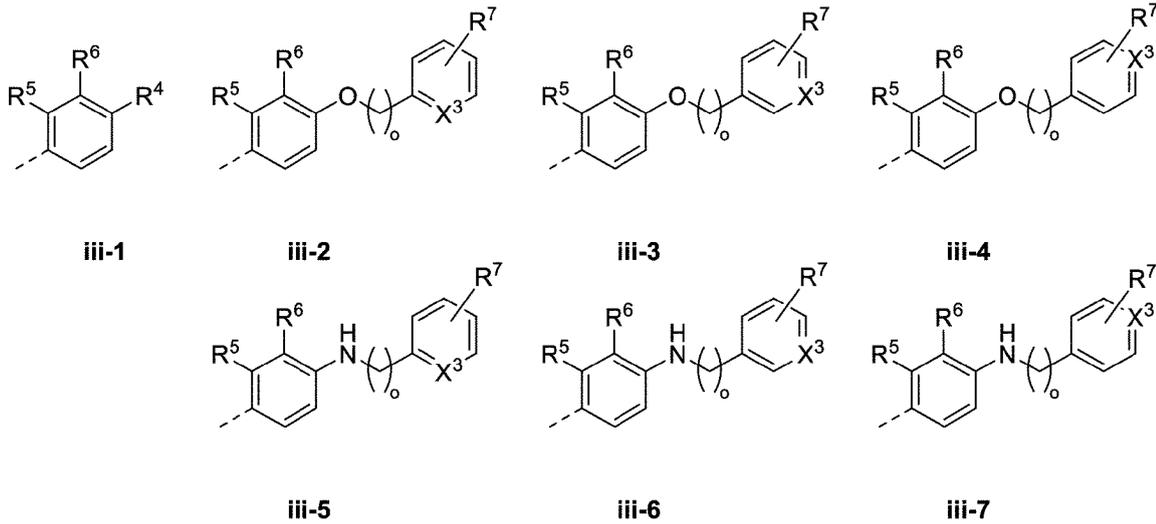
20

30

40

50

【化5】



10

式中、

X^3 は、CH または N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

20

【0026】

一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0027】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0028】

一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

30

【0029】

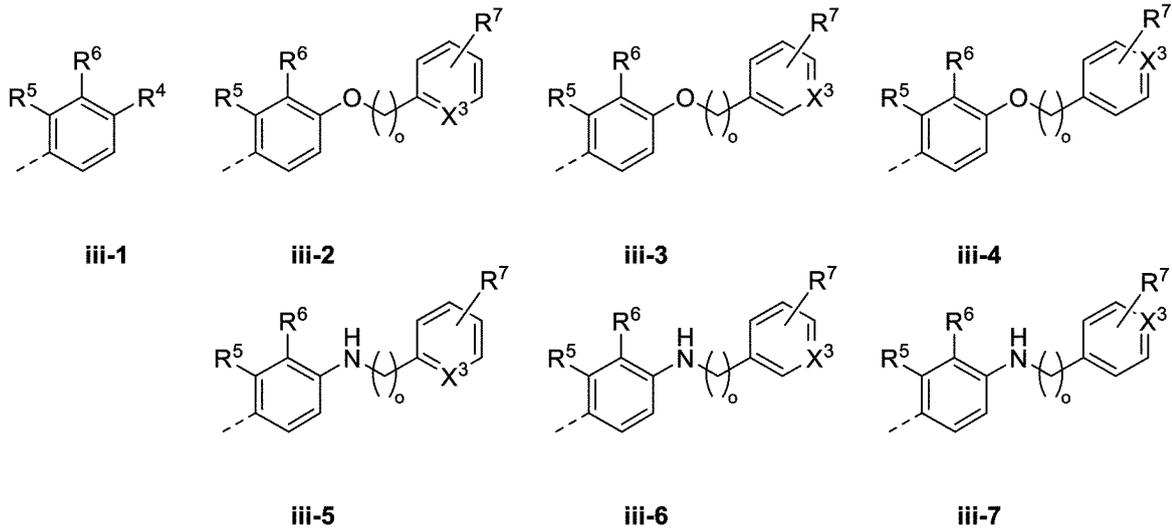
一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0030】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 iii-1、iii-2、iii-3、もしくは iii-4、iii-5、iii-6、もしくは iii-7、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

【化6】



10

式中、

X³は、CまたはN、好ましくはNであり、

oは、0または1であり、

R⁴は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、R⁵、R⁶は、互いに独立して、水素、-CF₃、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、R⁷は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

20

【0031】

一部の実施形態では、R⁵は、Fであり、および/またはこの場合においてR⁶は、FまたはClである。

【0032】

一部の実施形態では、R¹は、水素である。

【0033】

一部の実施形態では、R^cおよびR^dは、水素である。一部の実施形態では、R^b、R^cおよびR^dは、水素である。

30

【0034】

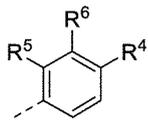
一部の実施形態では、R²は、メチルであるか、またはR²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-であるか、またはR²は、R^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)-または-(CH₂)₂-である。

【0035】

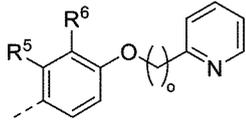
一部の実施形態では、Ar¹は、式iv-1、iv-2、iv-3、もしくはiv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、もしくはiv-9、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

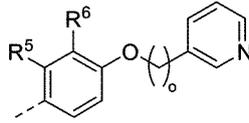
【化 7】



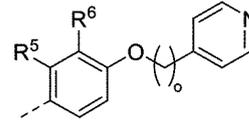
iv-1



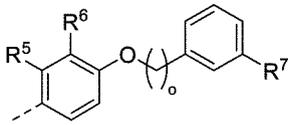
iv-2



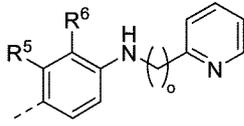
iv-3



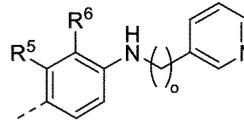
iv-4



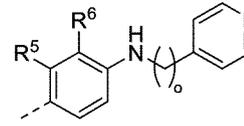
iv-5



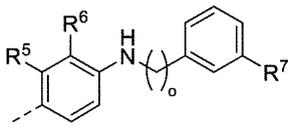
iv-6



iv-7



iv-8



iv-9

10

20

式中、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0036】

一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

30

【0037】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0038】

一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

【0039】

一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。一部の実施形態では、 R^7 は、F である。

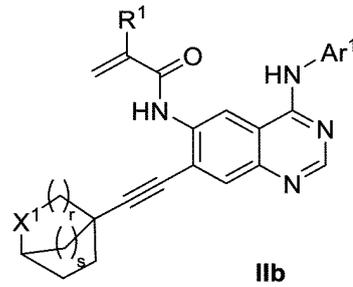
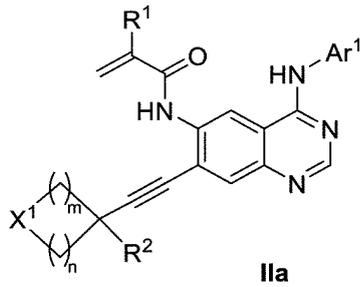
40

【0040】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 II a または II b の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

50

【化 8】



10

式中、

X^1 は、 $-O-$ または $-NR^3-$ であり、

R^1 は、 H または F であり、

R^2 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ であり、

R^3 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)_p-$ であり、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 であり、

p は、1 または 2 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

r は、0 または 1 であり、

s は、1 または 2 であり、および

Ar^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、もしくは C_6 アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される 6 員のアリールである。

20

30

【0041】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0042】

一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0043】

一部の実施形態では、 X^1 が、 $-NR^3-$ である場合、 R^2 は、水素ではない。

【0044】

一部の実施形態では、 X^1 が、 $-$ 、 NR^3- である場合、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^3 とともに環を形成する、もしくは R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である。

40

【0045】

一部の実施形態では、 X^1 は、 $-NR^3-$ であり、 R^2 は、水素ではない。

【0046】

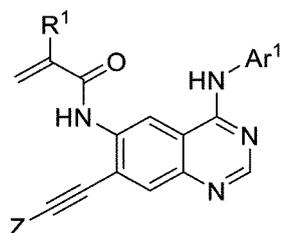
一部の実施形態では、 X^1 は、 $-$ 、 NR^3- であり、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^3 とともに環を形成する、もしくは R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である。

【0047】

50

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 I I I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化 9】



III

10

式中、

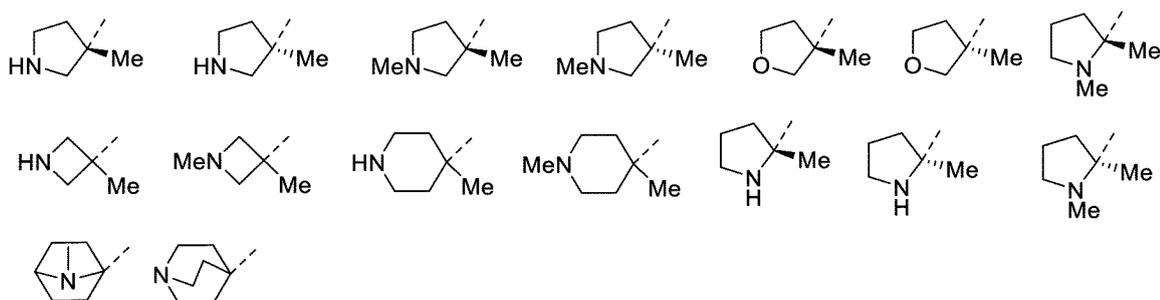
R^1 は、H または F であり、

Ar^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコシアミノカルボニル、または C_6 アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される 6 員のアリールであり、および

20

Z は、以下から選択される：

【化 10】



30

【0048】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

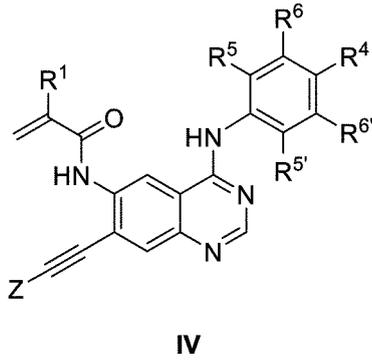
【0049】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 I V の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

40

50

【化 1 1】



10

式中、

R¹ は、H または F であり、

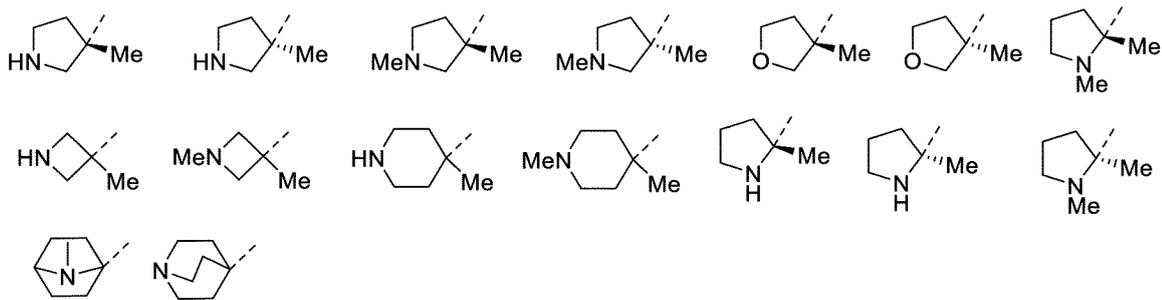
R⁴ は、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、ヒドロキシC₁-5 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₆ アリール、C₁-6 アルコキシ-C₅-6 ヘテロアリール、アミノC₁-4 アルキル、C₁-6 アルキルアミノ、C₁-6 アミノアルキル-C₆ アリール、C₁-6 アミノアルキル-C₅-6 ヘテロアリール、C₁-6 アルコキシカルボニル、C₁-6 アルコキシアミノカルボニル、またはC₆ アリールであり、

20

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} は互いに独立して、水素、-CF₃ またはハロゲン、好ましくはF またはCl であり、および

Z は、以下から選択される：

【化 1 2】



30

【0050】

一部の実施形態では、R⁵ は、F であり、および/または R⁶ は、F または Cl である。

【0051】

一部の実施形態では、R¹ は、水素である。

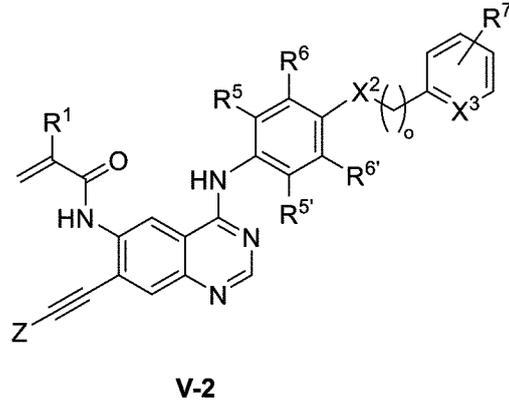
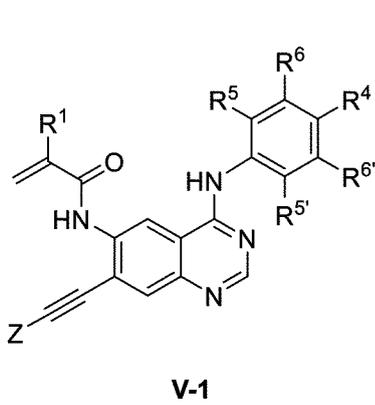
40

【0052】

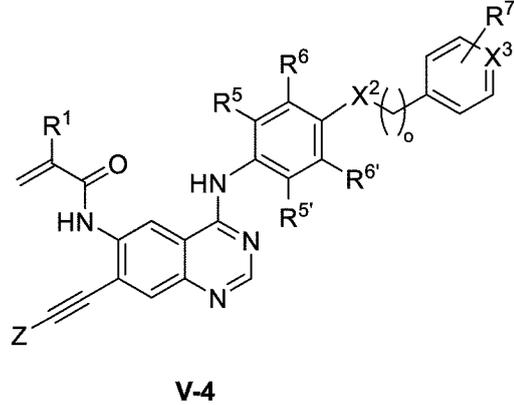
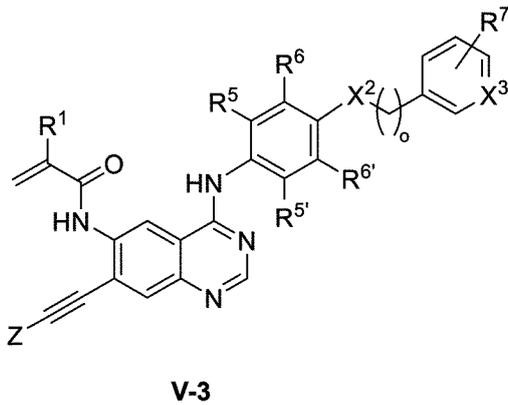
一部の実施形態では、本開示は、以下の式 V-1、V-2、V-3、または V-4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

50

【化 1 3】



10



20

式中、

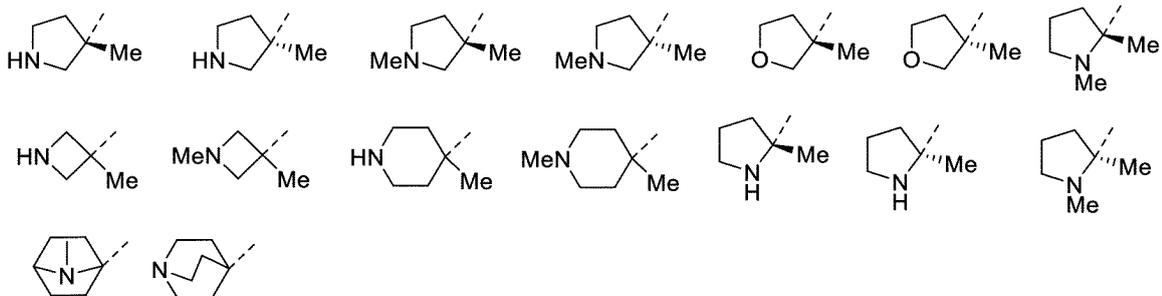
X² は、O、NH、またはNMeであり、X³ は、CまたはNであり、R¹ は、HまたはFであり、R⁴ は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} は互いに独立して、水素、-CF₃ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

o は、0または1であり、

R⁷ は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、および

Z は、以下から選択される：

【化 1 4】



40

【0053】

一部の実施形態では、R⁵ は、Fであり、および/またはR⁶ は、FまたはClである。

【0054】

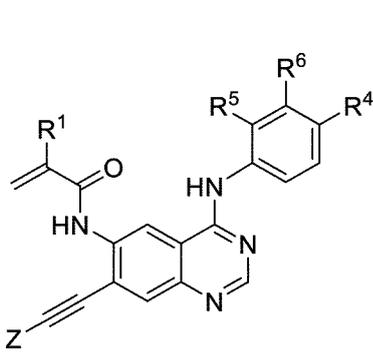
一部の実施形態では、R¹ は、水素である。

50

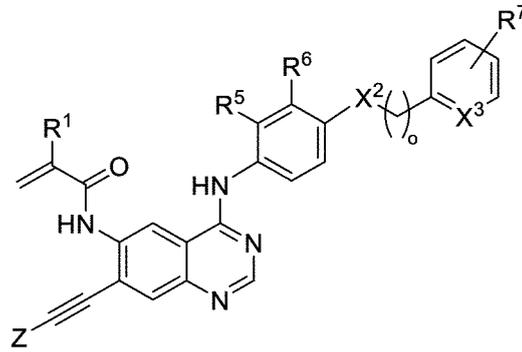
【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 VI - 1、VI - 2、VI - 3、または VI - 4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

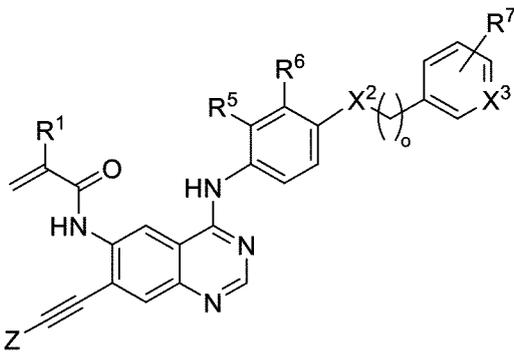
【 化 1 5 】



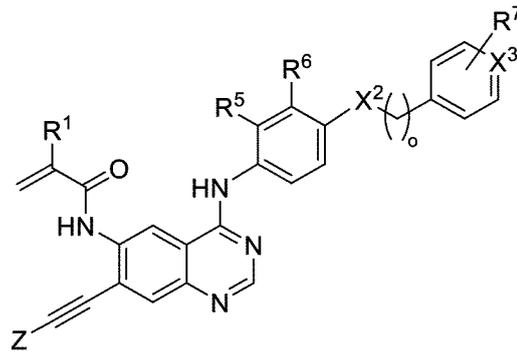
VI-1



VI-2



VI-3



VI-4

式中、

X^2 は、O、NH、または NMe であり、

X^3 は、C または N であり、

R^1 は、H または F であり、

o は、0 または 1 であり、

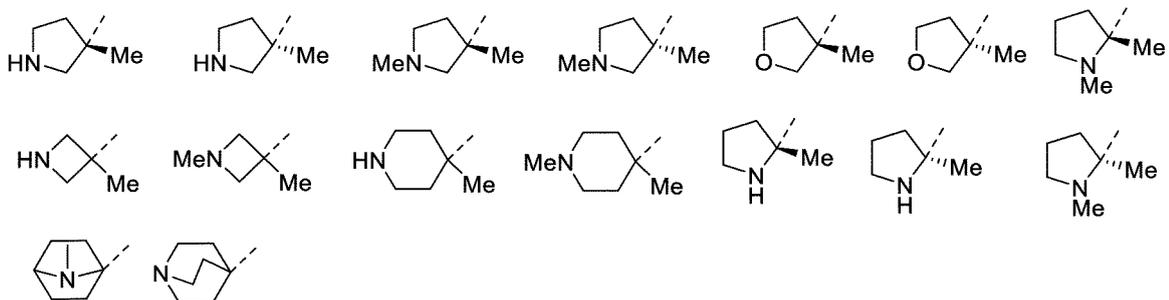
R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、および

Z は、以下から選択される：

【 化 1 6 】



10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、 R^5 は、Fであり、および/または R^6 は、FまたはClである。

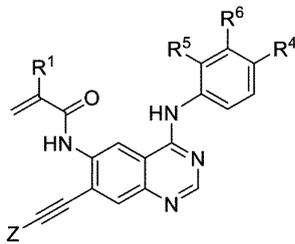
【 0 0 5 7 】

一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

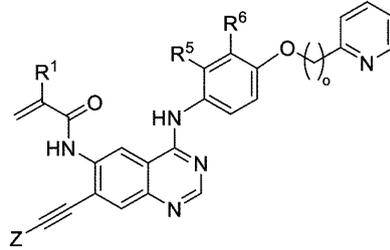
【 0 0 5 8 】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式VII-1、VII-2、VII-3もしくはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8もしくはVII-9の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

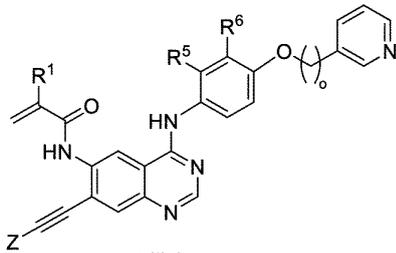
【 化 1 7 】



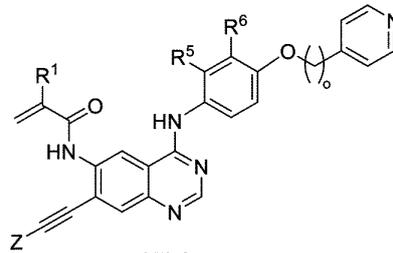
VII-1



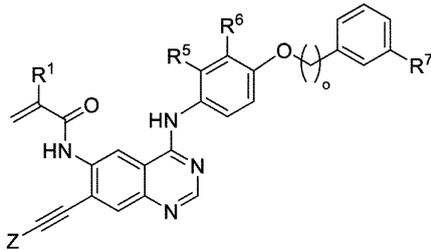
VII-2



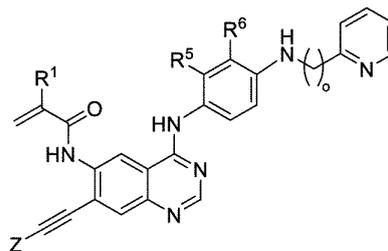
VII-3



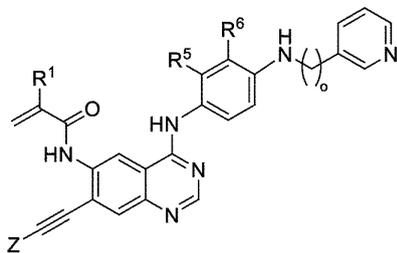
VII-4



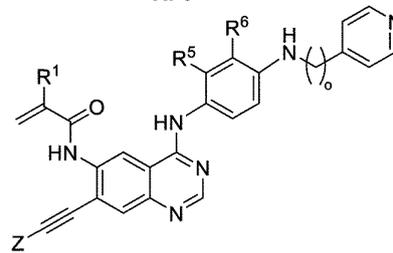
VII-5



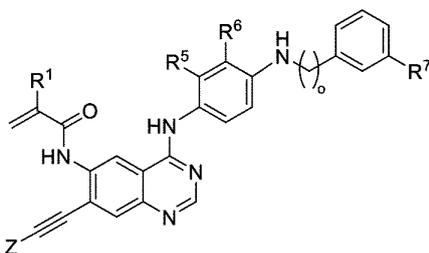
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

10

20

30

40

50

式中、

R¹ は、H または F であり、

o は、0 または 1 であり、

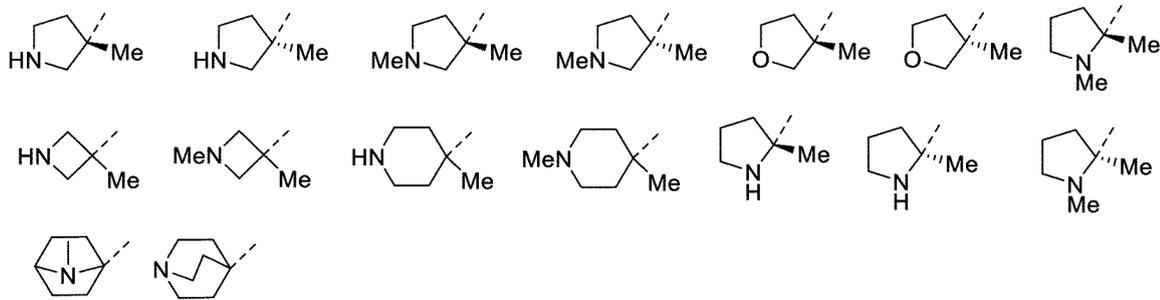
R⁴ は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R⁵、R⁶ は、互いに独立して、水素、-CF₃、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R⁷ は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

【化 18】



10

【0059】

一部の実施形態では、R⁵ は、F であり、および / または R⁶ は、F または Cl である。

20

【0060】

一部の実施形態では、R¹ は、水素である。特定の実施形態では、R⁷ は、F である。

【0061】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の実施形態のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を含む組成物を対象とする。

【0062】

いくつかの実施形態では、本組成物は、薬学的に許容される担体を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、本組成物は、第二の治療活性剤を含む。

30

【0064】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB 受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFR の発癌性バリエーション）を阻害する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。

【0065】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB 受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFR の発癌性バリエーション）を阻害する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

【0066】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。

40

【0067】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

【0068】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB 受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFR の発癌性バリエーション）の阻害に使用するための本明細書に記載の化合物を対象とする。

【0069】

50

いくつかの態様では、本開示は、癌の予防または治療に使用するための本明細書に記載の化合物を対象とする。

【0070】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）の阻害に使用するための本明細書に記載の組成物を対象とする。

【0071】

いくつかの態様では、本開示は、癌の予防または治療に使用するための本明細書に記載の組成物を対象とする。

【0072】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）を阻害するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用を対象とする。

10

【0073】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用を対象とする。

【0074】

いくつかの実施形態では、癌は、グリア芽腫である。

【0075】

いくつかの態様では、本開示は、グリア芽腫を予防または治療する方法を対象とし、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に記載される実施形態のいずれかに記載される化合物の治療有効量を投与することを含む。

20

【0076】

いくつかの態様では、本開示は、グリア芽腫の予防または治療に使用するための本明細書に記載の実施形態のいずれかに記載の化合物を対象とする。

【0077】

いくつかの態様では、本開示は、グリア芽腫を予防または治療する方法を対象とし、当該方法は、その必要のある対象に、本明細書に記載される実施形態のいずれかに記載される組成物を投与することを含む。

【0078】

いくつかの態様では、本開示は、グリア芽腫の予防または治療に使用するための本明細書に記載の実施形態のいずれかに記載の組成物を対象とする。

30

【発明を実施するための形態】

【0079】

本開示は、ErbB受容体の特定の発癌変異体における受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害剤として有用な化合物に関する。本発明のいくつかの実施形態では、ErbB受容体の発癌変異体は、ErbB受容体のアロステリック変異体でもある。いくつかの実施形態では、アロステリック変異体は、ATP結合部位の外側の配列に突然変異を有するErbB受容体バリエーションを含むか、またはそれからなり得る。いくつかの実施形態では、アロステリック変異体は、エクソン19、エクソン20、またはC1-C2細胞外二量体化界面内のうちの一つ以上の配列に突然変異を有するErbB受容体バリエーションを含むか、またはそれからなり得る。

40

【0080】

ErbB受容体の細胞内触媒ドメインまたは細胞外リガンド結合ドメインいずれかに影響を及ぼす突然変異は、発癌活性を生じさせる可能性がある（ErbBタンパク質ファミリーは、ヒトにおいて上皮成長因子受容体（EGFR）とも称されるErbB-1およびHER2とも称されるErbB-2を含む4つのメンバーからなる）。EGFR-Viii（EGFR-V3も）およびHER2-S310Fを含む癌におけるErbB受容体の細胞外変異体は、リガンドの不在で構造的に活性化され、下方制御に耐性がある持続的なシグナル伝達を呈し、形質転換性および腫瘍原性の両方である（Nishikawa, Jiet al. 1994, 2013, Francis, Zhang et al. 20

50

14)。それらの発現は、転移および長期全生存期間の不良に関連している。

【0081】

グリア芽腫（多形グリア芽腫またはGBMとも）において、EGFR-Viiiは、20%の腫瘍によって発現される（Sugawa, Ekstrand et al. 1990, Brennan, Verhaak et al. 2013）。GBMにおけるEGFR-Viiiの発現は、たった7%のGBM腫瘍においてEGFRバリエーションと共発現される他のRTK癌遺伝子の発現と相互排他的である傾向がある（Furnari, Cloughesy et al. 2015）。これらのデータは、他の発癌ドライバーと比較して、GBMにおけるEGFR-Viiiがどのように主要かつ相互排他的な発現パターンを有するかを示す。EGFR-Viiiは、約30%のSCCHN腫瘍（Sok, Coppelli et al. 2006, Keller, Shroyer et al. 2010, Wheeler, Suzuki et al. 2010, Tinhofner, Klinghammer et al. 2011, Wheeler, Egloff et al. 2015）および10%の扁平上皮NSCLC（Ji, Zhao et al. 2006, Sasaki, Kawano et al. 2007）によっても発現され、抗EGFR抗体のセツキシマブを含む現在の治療法に対する耐性に関連している（Sok, Coppelli et al. 2006, Tinhofner, Klinghammer et al. 2011）。正常な組織は、この発癌受容体バリエーションを発現しない。

【0082】

RNA配列決定データは、GBM腫瘍において発現されたEGFRのいくつかの異常にスプライシングされたバリエーションのうちの一つであることを明らかにした。他の2つは、エクソン12~13（EGFR-Vvi）および14~15の切り詰め（EGFR-Vii）をもたらした。EGFR-Viiiと同様、EGFR-Viiは、形質転換および腫瘍原性の両方である。スプライスバリエーションに加えて、GBM腫瘍は、形質転換および腫瘍原性である、C620Y、A289V、およびG598Vを含む一群のEGFR点突然変異も発現する。

【0083】

HER2-S310Fは、全腫瘍の約0.5%によって発現される、ヒト腫瘍において発現されるHER2の最も一般的な突然変異である。HER2-S310Fの発現は、HER2増幅の発現と相互排他的である。HER2-S310Fは、高度に発癌性であり、BAF3細胞（マウスインターロイキン-3（IL-3）依存性プロB細胞株）をIL-3非依存性に形質転換し、インビボで腫瘍成長を促進する。

【0084】

EGFRおよびHER2のエクソン20内の短い挿入は、肺腺癌腫瘍および他の腫瘍群によって発現される。ErbBエクソン20挿入変異体は、4~5%の肺腺癌腫瘍によって発現される。例としては、HER2-YVMA、EGFR-SVD、およびEGFR-NPHが挙げられる。これらのErbBエクソン20挿入変異体は、高度に発癌性であり、BAF3細胞をIL-3非依存性に形質転換し、インビボで腫瘍成長を促進する。

【0085】

ErbB阻害剤は、いくつかの癌のための既知の治療である。しかしながら、全ての患者がこの治療に十分に応答するわけではない。したがって、既知の療法に対する癌患者の可変応答性に対処することができる新たな療法の長年にわたる必要性が当該技術分野において存在する。本明細書に開示される組成物および方法の開発の前に存在した、標準治療のこれらの欠点のいくつかを本発明は克服することができる。

【0086】

逆説的なErbB受容体活性化

本明細書に記載の機構は、本開示のこれらのEGFRバリエーションが発現される癌のいずれの形態にも適用されるが、グリア芽腫（GBM）におけるこれらのバリエーションの広がり、例として提供される。本開示のEGFRバリエーションを発現する他の癌には、固形癌、上皮癌、および/または上皮由来の癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜

癌、胃癌、グリア芽腫（GBM）、頭頸部癌、肺癌、ならびに非小細胞肺癌（NSCLC）が含まれるが、これらに限定されない。

【0087】

GBM腫瘍において、EGFRは、細胞外二量体界面の変化をもたらすゲノム突然変異および代替のスプライシング事象の標的であることが多い。多くの腫瘍が二つ以上の異常なアイソフォームを発現する。本開示は、最も一般的に生じるバリエーションのEGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598V、およびEGFR-A289Vの活性化の機構を提供する。各アイソフォーム/点変異は、独特な外部ドメイン変化の結果であるが、全てが共有結合リガンド依存二量体化を伴う一般的な機構によって活性化される。

10

【0088】

AMG-595（Amgen）は、野生型EGFRまたは他のスプライス活性化バリエーションに対して活性を有さないEGFR-Viiiアイソフォーム選択的抗体である。リンドペピムト（Rindopepimut）（Celldex）は、EGFR-Viiiを発現するが、野生型EGFRまたは他のスプライス活性化アイソフォームを発現しない腫瘍細胞に対して選択的に免疫学的応答をもたらすワクチンである。GBM腫瘍（EGFR-ViiおよびEGFR-Vvi）において発現される他のEGFRアイソフォームは、構成的に活性な共有結合受容体であり、それらの発現は、EGFR-Viiiにのみ選択的であるErbb阻害剤の治療利益の幅および持続期間を制限し得る。したがって、腫瘍がEGFR-Vii、EGFR-Vvi、またはEGFR外部ドメイン点突然変異体を発現する患者を、EGFR-Viii選択的療法での治療から除外することが有用であり得る。

20

【0089】

腫瘍におけるErbb受容体の複数の外部ドメインバリエーションの異種遺伝子型発現パターンは、全てのバリエーションを阻害する低分子阻害剤が好ましいことを示す。共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームのファミリーは、NSCLCにおいて観察されるEGFR触媒ドメイン突然変異と比較して、低分子Erbb阻害剤に対して非常に異なった応答をする。重要なことには、エルロチニブを含むI型阻害剤は全て、共有結合EGFR二量体の形成を誘導し、Erbb阻害剤が洗い流されたときにさらに強化される活性である、飽和未満濃度でのEGFRリン酸化を増加させる。これは、飽和未満濃度で増殖の逆説的活性化として現れる。

30

【0090】

I型Erbb阻害剤の飽和未満濃度での増殖の逆説的活性化の発見は、乳房および膀胱を含むいくつかの癌に広まっているHER2の一連の細胞外バリエーションに対してさらに示される。共有結合により活性化された受容体として存在する全てのバリエーション、および共有結合二量体のレベルは、サピチニブ（sapitinib）およびアフアチニブを含むI型阻害剤での治療後に増加した。共有結合により活性化されたEGFRバリエーションと同様に、飽和未満用量のI型阻害剤は、逆説的にHER2バリエーションのリン酸化を増加させ、それらが発現する細胞の増殖を増加させた。

【0091】

I型阻害剤とは対照的に、本開示は、ネラチニブを含む非I型（例えば、II型）阻害剤がErbb外部ドメインバリエーションを発現する細胞に対する逆説的活性化がないことを示す。ネラチニブは、野生型EGFRと比較して、共有結合により活性化されたEGFRファミリーの各メンバーに対し、強力かつ選択的の両方である好ましい分子の典型例であることが判明した。

40

【0092】

まとめると、本開示は、活性部位に遠位の受容体領域に影響を及ぼす構造変動がどのように低分子活性部位阻害剤に対して劇的に異なる応答を付与し得るかを予測するための構造/機能関係を提供する。I型阻害剤による共有結合により活性化されたErbb受容体バリエーションの逆説的活性化に関する本明細書に記載の発見は、重要な臨床的意義を有する

50

。本開示のデータは、共有結合により活性化された E r b B 受容体の発現が広まっている腫瘍型における I 型阻害剤の失敗した臨床研究の機械論的説明を提供する。これには、G B M 腫瘍におけるエルロチニブおよびゲフィチニブ、S C C H N 腫瘍におけるエルロチニブ、ならびに乳房腫瘍におけるサピチニブが含まれる。

【0093】

グリア芽腫

グリア芽腫 (G B M)、グレード I V 星細胞腫は、最も一般的な形態の脳癌である。この疾患の転帰は不良である。手術に続く放射線およびテモゾロミドの治療レジメンは、標準治療であるが、これによる全生存期間 (O S) 中央値はたった 1 4 . 6 ヶ月であり、ほとんどの患者は 5 年間生存しない。過去 1 0 年間にわたって、G B M 患者の生存延長における進歩はほとんどない。再発設定において、ペバシズマブは無増悪生存利益の改善を示したが、最先端設定における標準治療の療法へのペバシズマブの追加は、O S 利益をもたらさなかった。

10

【0094】

E G F R は、G B M において最も頻繁に変化した癌遺伝子である。E G F R 遺伝子増幅に加えて、多くの腫瘍が異常なスプライシングまたはゲノム突然変異によって生成されたバリエーションを発現する。最初に認識されたバリエーションは、E G F R - V i i i であり、エクソン 2 ~ 7 の切り詰め起因し、約 2 0 % の G B M 腫瘍によって発現される。E G F R - V i i i は、発癌性である。E G F R - V i i i は、E G F R リガンドの不在で構成的に活性化され、下方制御に耐性がある持続的なシグナル伝達を呈する。したがって、E G F R - V i i i は、形質転換および腫瘍原性の両方である。E G F R - V i i i の発現は、G B M において、長期全生存の不良に関連する。

20

【0095】

R N A 配列決定データは、G B M 腫瘍において発現された E G F R のいくつかの異常にスプライシングされたバリエーションのうちの一つであることを明らかにした。他の 2 つは、エクソン 1 2 ~ 1 3 (E G F R - V v i、および 1 4 ~ 1 5 の短縮化 (E G F R - V i i)) をもたらす。E G F R - V i i i と同様、E G F R - V i i は、形質転換および腫瘍原性の両方である。スプライスバリエーションに加えて、G B M 腫瘍は、形質転換および腫瘍原性である、C 6 2 0 Y、A 2 8 9 V、および G 5 9 8 V を含む一群の E G F R 点突然変異も発現する。G B M における E G F R 変化の複雑な状況は、多くの腫瘍が二つ以上の受容体バリエーションを発現するという知見によってさらに複雑になる。

30

【0096】

G B M における複数の E G F R バリエーションの発現が形質転換および腫瘍原性活性を生じさせるため、および E G F R が G B M 腫瘍に存在する最も頻繁に変化した癌遺伝子であるため、E G F R は、低分子 E r b B 阻害剤の特に魅力的な標的である。E G F R において活性化突然変異を保有する N S C L C 腫瘍に対する低分子 E G F R 治療薬 (エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびアフアチニブ) の成功後、これらの薬物は G B M において試験された。 > 3 0 の臨床試験および > 1 5 0 0 人の患者を伴う、G B M におけるこの群の E r b B 阻害剤の集中的な臨床調査にもかかわらず、E G F R - V i i i を発現したそれらの腫瘍に対してさえも、全て何の利益ももたらすことができなかった。驚くことに、一部のエビデンスからは、エルロチニブが疾患の進行を促進したことが示唆される。放射線およびテモゾロミドと組み合わせたエルロチニブを評価する第二相試験は、放射線およびテモゾロミドのみを受けた患者の 6 . 9 ヶ月および 1 4 . 6 ヶ月と比較して、2 . 8 ヶ月および 8 . 6 ヶ月の P F S 中央値 (m P F S) および O S 中央値 (m O S) を示した。エルロチニブを用いた別の無作為化第 I I 相試験は、腫瘍が E G F R - V i i i を発現した患者を含む、エルロチニブを投与された患者は、標準治療を受けた患者と比較して、進行が乏しかったことが示された。G B M 腫瘍におけるエルロチニブなどの E r b B 阻害剤の臨床失敗は、G B M における腫瘍成長のドライバーとしての E G F R の役割に対して疑問を投げかけ、肺癌における E G F R 突然変異の治療に非常に有効であった E r b B 阻害剤が G B M における E G F R バリエーションの治療になぜ非常に効果がなかったのかに関する追及に

40

50

つながった。

【0097】

GBMにおいて発現されたEGFRバリアントの独特な特徴は、細胞外ドメイン内でのそれらの位置である。これは、細胞内触媒ドメインに存在することが多い、肺癌で見られるEGFRの活性化突然変異とは対照的である。EGFRは、4つの細胞外ドメイン(2つのリガンド結合ドメインおよび2つのシステイン豊富領域)、膜貫通ドメイン、および細胞内触媒ドメインから構成される。リガンド結合は、細胞内ドメインの二量体化および受容体触媒活性の活性化を付与する事象である、細胞外システイン豊富ドメイン(CR1およびCR2)の二量体化を促進する。GBMにおけるほぼ全てのEGFRスプライシング事象および突然変異が、細胞外領域、特に細胞外二量体界面を形成する2つのシステイン豊富領域(CR1およびCR2)に影響を及ぼしている。CR領域は、>40のシステイン残基を含有し、その全てが分子内ジスルフィド結合を形成する。EGFR-Viiiにおいて、エクソン2~7の切り詰めは、CR1領域をコードする配列の部分的な喪失をもたらす。結果は、Cys295-Cys307対からの1つのシステインの喪失であり、Cys307を遊離の不对システインとして残す。EGFR-Viiiについて、このシステインは、別のEGFR単量体と分子間ジスルフィド結合を形成して、共有結合により二量体化され、構成的に活性化された受容体を導く。システイン307のセリン(C307S)への突然変異は、共有結合により二量体化されるEGFR-Viiiの形成を妨げ、不活性である。

10

【0098】

最近のいくつかの前臨床研究は、エルロチニブなどのEGFRキナーゼ阻害剤がEGFR-Viiiの阻害にあまり効果がないことを示唆したが、この効果に対して提案された機構はない。EGFR-ViiおよびEGFR-A289Vを含む、GBMにおける他の外部ドメインバリアントの活性化に関与している機構についての現在の理解も欠けている。本開示は、GBMにおいて最も一般的な外部ドメインバリアントの4つの群、EGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598VおよびEGFR-A289Vの受容体活性化の機構およびErbB阻害剤活性に対する影響を提供する。

20

【0099】

本開示は、EGFR-Viiiと同様、GBMにおいて一般的に生じるEGFRバリアント(EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598V、およびEGFR-A289V)のさらなる群は全て、構成的に活性化された共有結合二量体として存在し、この一般的な機構によって活性化されるEGFRアイソフォームのファミリーと一緒に形成することを示す。さらに、本開示は、これらのバリアントが共有結合により二量体化する傾向は、細胞内触媒部位の立体構造に関連し、この遠位部位に結合する低分子阻害剤のクラスに対して独特な活性を付与することを示す。キナーゼ(I型阻害剤、エルロチニブを含む)の活性立体構造を安定させる阻害剤は、全ての共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームに対して共有結合二量体の形成を誘導する。これは、I型阻害剤が飽和未満濃度でEGFRリン酸化を増加させ、共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームを発現する細胞の増殖を逆説的に刺激する傾向と関連している。

30

40

【0100】

EGFRの強化された二量体化または逆説的活性化のいずれも不活性キナーゼ立体構造を安定させる低分子阻害剤(I型阻害剤、ラパチニブおよびネラチニブを含む)では見られない。共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームの強力な阻害剤であり、WT-EGFRと比較してこのファミリーに選択的であるII型阻害剤の例が特定された。

【0101】

EGFRに対して特定された突然変異と同様に、本開示は、HER2およびHER4のCRドメインに影響を及ぼす一群のスプライス事象および突然変異を特定する。本開示は、HER2およびHER4のCRドメインに影響を及ぼすこの群のスプライス事象および

50

突然変異が共有結合二量体として存在し、I型結合モードの薬剤によって逆説的に活性化されることを示す。これらのデータは、GBMにおけるI型Erbb阻害剤の>30の臨床試験を含む、I型阻害剤を伴う複数の臨床試験の失敗の機械論的説明を提供する。まとめると、これらのデータは、共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームを発現する腫瘍が逆説的活性化により、エルロチニブなどのI型Erbb阻害剤での治療から除外されるべきであることを示す。これらのデータは、共有結合により活性化されたErbbファミリーに対してII型Erbb阻害剤を最適化することに対する有用性をさらに示す。

【0102】

定義

10

別段の指定がない限り、以下の一般的な定義は、説明による本開示の化合物に適用される。

【0103】

本明細書で使用される場合、「本開示の化合物」という用語は、本明細書に記載される式(例えば、式(I')~(IV')および式(I)~(VII))のいずれかによって表される化合物、および本明細書に開示される特定の実施例のいずれかを指す。

【0104】

とはいえ、本明細書に開示される化合物は、一つの特定の構造で表され得ることが理解される。そのような特定の構造は、一つまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体に限定されるとして解釈されるべきではなく、まして異性体、互変異性体、位置異性体、または立体異性体の混合物を除外するものでもない。一部の実施形態では、特定の構造での本明細書の化合物の表現は、化合物、またはその任意の混合物の入手可能な異性体、互変異性体、位置異性体、および立体異性体の各々を包含し、およびそれらを指すことが意図され、一方で当該表現はさらに、当該化合物の特定の構造を指すことも意図されている。

20

【0105】

さらに、本明細書に開示される化合物は、特定の構造を伴わずに(例えば、特定の立体化学を伴わずに)表され得ることが理解される。そうした表現は、化合物の全ての利用可能な異性体、互変異性体、位置異性体、および立体異性体を包含することが意図される。一部の実施形態では、特定の構造を伴わない、本明細書の化合物の表現は、化合物の利用可能な異性体、互変異性体、位置異性体、および立体異性体、またはそれらの任意の混合物の各々を指すことが意図される。

30

【0106】

本明細書において使用される場合、「異性」という用語は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合順序又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」又は場合によっては光学異性体と呼ばれる。等量の反対のキラリティーの個々のエナンチオマー型を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

40

【0107】

本明細書で使用される場合、「キラル中心」という用語は、四つの非同一の置換基に結合された炭素原子を指す。

【0108】

本明細書で使用される場合、「キラル異性体」という用語は、少なくとも一つのキラル中心を有する化合物を意味する。二つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在し得る。一つのキラル中心が存在する場合、そのキラル中心の絶対配置(R又はS)により立体異性体の特徴付けることができる。絶対配置は、キラル中心に結合する置換基の空間における配置を指す。検討中のキラル中心に結合する置換基は、Seq

50

ence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116) に従ってランク付けされる。

【0109】

本明細書で使用される場合、「幾何異性体」という用語は、その存在が、二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シクロブチル）についての回転の妨げとなっているジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、Cahn-Ingold-Prelog 則に従って、基が分子内の二重結合の同じ側又は反対側にあることを示す接頭語 *cis* 及び *trans*、又は *Z* 及び *E* によってその名称が異なる。

10

【0110】

「互いに独立して」とは、基が任意の化合物において2回以上生じる場合、各発生についてのその定義が任意の他の発生とは無関係であることを意味すると理解される。

【0111】

破線（または結合に対して直角である波）は、残基の結合部位（すなわち、部分式）を示すとさらに理解される。

【0112】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハル」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくは、フルオロまたはクロロであり得る。

20

【0113】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆アルキル」または「C₁-C₆アルキル」とは、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆の直鎖（線形）飽和脂肪族炭化水素の基、およびC₃、C₄、C₅またはC₆の分岐鎖飽和脂肪族炭化水素の基を含むことが意図される。例えば、C₁-C₆アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆のアルキル基を含むことが意図される。アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n* プロピル、*i* プロピル、*n* ブチル、*s* ブチル、*t* ブチル、*n* ペンチル、*i* ペンチル、または *n*-ヘキシルなどの、1~6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。一部の実施形態では、直鎖または分岐鎖のアルキルは、6個以下の炭素原子（例えば、直鎖についてはC₁-C₆、分岐鎖についてはC₃-C₆）を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐鎖のアルキルは、4個以下の炭素原子を有する。一部の実施形態では、「アルキル」という用語は、完全に飽和された分枝または非分枝の炭化水素部分を指す。「C₁-₄アルキル」という用語は、1つ、2つ、3つ、または4つの炭素原子を有する完全に飽和された分枝状または非分枝状炭化水素部分を指す。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0114】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されるアルキル」という用語は、非置換アルキル、または指定置換基が、炭化水素骨格の一つ以上の炭素上の一つ以上の水素原子を置換するアルキルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル

40

50

およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

【0115】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、上述のアルキルに対して、長さ、および置換の可能性において類似しているが、少なくとも一つの二重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）および分岐鎖アルケニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖のアルケニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $C_2 - C_6$ 、分岐鎖については $C_3 - C_6$ ）。「 $C_2 - C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。「 $C_3 - C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

10

【0116】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されるアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または指定置換基が、一つ以上の炭化水素骨格の炭素上の一つ以上の水素原子を置換するアルケニルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

20

【0117】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、上述のアルキルに対して、長さ、および置換の可能性において類似しているが、少なくとも一つの三重結合を含有する不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」という用語は、直鎖アルキニル基（例えば、エリニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）および分岐鎖アルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖のアルキニル基は、その骨格中に6個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $C_2 - C_6$ 、分岐鎖については $C_3 - C_6$ ）。「 $C_2 - C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。「 $C_3 - C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。本明細書で使用される場合、「 $C_2 - C_6$ アルケニレンリンカー」または「 $C_2 - C_6$ アルキニレンリンカー」は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 の鎖（直鎖または分岐鎖）の二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニレンリンカーは、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 のアルケニレンリンカー基を含むことが意図される。

30

40

【0118】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されるアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または指定置換基が、一つ以上の炭化水素骨格の炭素上の一つ以上の水素原子を置換するアルキニルを指す。そのような置換基としては例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニ

50

ル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。

【0119】

他の任意に置換される部分（例えば、任意に置換されるシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなど）は、非置換部分と、指定置換基のうちの一つ以上を有する部分の両方を含む。例えば、置換ヘテロシクロアルキルは、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジニル、および 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルなどの一つ以上のアルキル基で置換されたものを含む。

10

【0120】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換アルキルおよび非置換アルキル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシルラジカルの例としては、限定されないが、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、およびペントキシ基が挙げられる。

【0121】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 30 個の炭素原子（例えば、C₃ - C₁₂、C₃ - C₁₀、または C₃ - C₈）を有する飽和または部分不飽和の炭化水素の単環式または多環式（例えば、融合、架橋、またはスピロ環）の系を指す。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、アダマンチル、ヘキサヒドロインダセニルが挙げられる。多環式（例えば、融合、架橋、またはスピロ環）の系については、その中の環のうちの一つのみが非芳香族である必要があることが理解される。

20

【0122】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、一つ以上の芳香族環を有する「コンジュゲートされた」または多環式の系を含む、芳香族性を有する基を指し、環構造中にヘテロ原子を含まない。アリールという用語は、一価種および二価種の両方を含む。アリール基の例としては、限定されないが、フェニル、ピフェニル、ナフチルなどが挙げられる。一部の実施形態では、アリールは、フェニルである。

30

【0123】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の特定がなければ、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立して選択される、一つ以上のヘテロ原子（例えば、O、N、S、P、または Se）、例えば、1 個、1 ~ 2 個、1 ~ 3 個、1 ~ 4 個、1 ~ 5 個、または 1 ~ 6 個のヘテロ原子、例えば、1、2、3、4、5 または 6 個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の 3 ~ 8 員単環式、7 ~ 12 員の二環式（融合、架橋またはスピロ環）、または 11 ~ 14 員三環式の環系（融合、架橋またはスピロ環）を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定されないが、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニ

40

50

ル、2, 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカニル、1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカニル、1 - オキサスピロ [4 . 5] デカニル、1 - アザスピロ [4 . 5] デカニル、3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1 ' - イソベンゾフラン] - イル、7 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 5 ' - フロ [3, 4 - b] ピリジン] - イル、3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1 ' - フロ [3, 4 - c] ピリジン] - イル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル、2 - アザスピロ [4 . 5] デカニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカニル、2 - オキサ - アザスピロ [3 . 4] オクタニル、2 - オキサ - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イルなどが挙げられる。多環式ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロシクロアルキル中の環のうちの一つのみが、非芳香族である必要がある。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピベリジニル、モルホリニル、3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピベリジニル、モルホリニル、3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、または 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタニルである。

10

20

【 0 1 2 4 】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、例えば、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立して選択される一つ以上のヘテロ原子、例えば 1 個または 1 ~ 2 個または 1 ~ 3 個または 1 ~ 4 個または 1 ~ 5 個または 1 ~ 6 個のヘテロ原子、または例えば 1, 2, 3, 4, 5, または 6 個のヘテロ原子からなる安定な 5 員、6 員または 7 員の単環式、または 7 員、8 員、9 員、10 員、11 員または 12 員の二環式芳香族複素環を含むことが意図される。窒素原子は、置換または非置換であってもよい（すなわち、N または NR であってもよく、この場合において R は、H または規定される他の置換基である）。窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、任意で酸化されてもよい（すなわち、N O、および S (O)_p、式中、p = 1 または 2）。芳香族複素環中の S 原子および O 原子の合計数は、1 以下であることに注意されたい。一部の実施形態では、「ヘテロアリール」という用語は、C、N、O または S、好ましくは C、N または O、より好ましくは C、N から選択される 3, 4, 5, または 6 個の環原子、好ましくは 6 個の環原子を有し、N 原子の数は好ましくは 0, 1, 2 または 3 個であり、O 原子および S 原子の数は各々 0, 1 または 2 個である（完全）芳香族環系を指す。「ヘテロアリール」の例としては、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル（ピラジル）、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル等が挙げられる。「ヘテロアリール」の好ましい例としては、ピリジニルが挙げられる。

30

40

【 0 1 2 5 】

一部の実施形態では、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、一つ以上の環の位置（例えば、環形成炭素、または例えば N 等のヘテロ原子）で、上述の置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカ

50

ルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、リン酸塩、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、アルキルスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分もしくはヘテロ芳香族部分で置換される。一部の実施形態では、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルは、ハロゲン（例えば、FまたはCl）で置換される。

10

【0126】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定される原子上の任意の一つ以上の水素原子が、指定される基からの選択基で置換されることを意味し、ただし、指定される原子の正常な原子価を超えておらず、および当該置換によって、安定した化合物が生じることが条件とする。置換基が、オキソまたはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2つの水素原子が置換される。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用される場合、二つの隣接する環原子（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$ ）の間に形成される二重結合である。

【0127】

「核酸」および「ポリヌクレオチド」という用語は、本明細書において、1本鎖または2本鎖のRNA、DNAまたは混合ポリマーを指すように同義に使用される。ポリヌクレオチドは、ポリペプチドを発現する、または発現するように適応され得るゲノム配列、ゲノム外およびプラスミド配列、およびより小さい操作された遺伝子セグメントを含み得る。

20

【0128】

「単離された核酸」は、天然配列に自然に伴う、他のゲノムDNA配列、ならびにリボソームおよびポリメラーゼなどのタンパク質または複合体から実質的に分離される核酸である。本用語は、その天然に生じる環境から取り除かれた核酸配列を包含し、組換えまたはクローニングされたDNA単離体、および化学的に合成された類似体または異種系により生物学的に合成された類似体を含む。実質的に純粋な核酸は、核酸の単離された形態を含む。もちろんこれは、元々の単離された核酸を指しているが、当該単離された核酸に後にヒトの手により付加された遺伝子または配列も除外しない。

30

【0129】

「ポリペプチド」という用語は、その従来の意味において、すなわち、アミノ酸の配列として使用される。ポリペプチドは、産物の特定の長さには限定されない。ペプチド、オリゴペプチド、およびタンパク質は、ポリペプチドの定義内に含まれ、そのような用語は、本明細書において、具体的な別段の指示がない限り、同義に使用され得る。この用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、天然に生じるおよび非天然に生じる両方の、グリコシル化、アセチル化、リン酸化等、ならびに当該技術分野で既知の他の修飾を指さないか、または除外する。ポリペプチドは、タンパク質全体またはその部分であり得る。

40

【0130】

「単離されたポリペプチド」は、特定され、その自然環境の構成成分から分離され、かつ/または回収されたものである。好ましい実施形態では、単離されたポリペプチドは、(1)ローリー法により決定されるポリペプチドの95重量%超まで、最も好ましくは99重量%超まで、(2)スピニングカップ配列決定装置の使用によりN末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15の残基を得るのに十分な程度まで、または(3)クマシーブルー、もしくは好ましくは銀染色を使用して、還元もしくは非還元条件下で、SDS-PAGEにより均質まで精製される。単離されたポリペプチドは、ポリペプチドの自然環境の少なくとも1つの構成成分が存在しないため、組換え細胞内の*in situ*でのポリペプチドを含む。しかし通常は、単離されたポリペプチドは、少なくとも1つの精製工程

50

により調製される。

【0131】

「天然配列」のポリヌクレオチドは、自然に由来するポリヌクレオチドと同じヌクレオチド配列を有するものである。「天然配列」のポリペプチドは、自然（例えば任意の種）に由来するポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するもの（例えばEGFR）である。そのような天然配列のポリヌクレオチドおよびポリペプチドは、自然から単離され得るか、または組換えもしくは合成手段によって産生され得る。

【0132】

ポリヌクレオチドの「バリエント」は、当該用語が本明細書で使用される場合、1つ以上の置換、欠失、付加、および/または挿入において、本明細書に具体的に開示されるポリヌクレオチドとは典型的には異なるポリヌクレオチドである。

10

【0133】

ポリペプチドの「バリエント」は、当該用語が本明細書で使用される場合、1つ以上の置換、欠失、付加、挿入、または逆位において、本明細書に具体的に開示されるポリペプチドとは典型的には異なるポリペプチドである。そのようなバリエントは、天然に生じる、非天然に生じてもよいが、または合成により生成されてもよい。

【0134】

本開示のEGFRの突然変異（またはバリエント）は、得られるタンパク質の機能を改変するアミノ酸配列の一つ以上の置換、欠失、付加、および/もしくは挿入、または反転を含み得る。突然変異は、例えば、核酸またはアミノ酸配列と野生型配列との比較またはアライメントにより検出され得る。

20

【0135】

ポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列を比較する場合、2つの配列は、以下に記載されるように、最大一致についてアライメントされたとき、2つの配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸の配列が同じである場合、「同一」とされると言われる。2つの配列の間の比較は、典型的には、比較ウィンドウ上の配列を比較して、配列類似性の局所的な領域を特定し、比較することによって実施される。本明細書において使用される場合、「比較ウィンドウ」とは、少なくとも約20個の連続する位置、通常は30～約75個、40～約50個の連続する位置のセグメントを指し、そのセグメントにおいて、二つの配列が最適に整列された後、配列は同数の連続位置の参照配列と比較され得る。

30

【0136】

比較のための配列の最適なアライメントは、デフォルトのパラメータを使用して、Lasergene suite of bioinformaticsソフトウェア(DNASTAR, Inc., Madison, WI)のMegalignプログラムを使用して実施され得る。このプログラムは、以下の参考文献に記載されるいくつかのアライメントスキームを具現化するものである。Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345 - 358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626 - 645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. and Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151 - 153; Myers, E.W. and Muller W. (1988) CABIOS 4: 11 - 17; Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 11: 105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4: 406 - 425; Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R. (197

40

50

3) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80: 726 - 730.

【0137】

あるいは比較のための最適な配列アライメントは、Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2: 482の局所的同一性アルゴリズムにより実施されてもよく、Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443の同一性アライメントアルゴリズムにより実施されてもよく、Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444の類似性に関する探索方法により実施されてもよく、これらのコンピューター実装アルゴリズム (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WIのGAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、およびTFASTA) により実施されてもよく、または目視検査により実施されてもよい。

【0138】

配列同一性パーセントおよび配列類似性パーセントの決定に好適なアルゴリズムに関する一つの好ましい例は、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムであり、これらは、それぞれ、Altschul et al. Nucl. (1977) Nucl. Acids Res. 25: 3389 - 3402、およびAltschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 - 410に記載されている。BLASTおよびBLAST 2.0は、例えば、本発明のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの配列同一性パーセントを決定するために、本明細書に記載のパラメータを用いて使用され得る。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、National Center for Biotechnology Informationを通して公的に入手可能である。

【0139】

一つの例では、累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメータM (一对の一致残基のリワードスコア; 常に > 0) およびN (一对のミスマッチ残基のペナルティスコア; 常に < 0) を使用して計算することができる。各方向におけるワードヒットの拡張は、累積アライメントスコアがその最大達成値から量Xだけ低下する場合、累積スコアが一つ以上の負のスコア残基アライメントの蓄積によりゼロ以下になる場合、またはいずれかの配列が終わりに達する場合、停止する。BLASTアルゴリズムのパラメータW、T、およびXは、アライメントの感度および速度を決定する。BLASTNプログラム (ヌクレオチド配列については)、ワード長 (W) 11、期待値 (E) 10、そしてBLOSUM62スコアマトリックス (Henikoff and Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915を参照されたい) アルゴリズムは、(B) 50、期待値 (E) 10、M = 5、N = -4、および両鎖の比較をデフォルトとして使用する。

【0140】

アミノ酸配列については、スコアマトリックスは、累積スコアを計算するために使用され得る。各方向におけるワードヒットの拡張は、累積アライメントスコアがその最大達成値から量Xだけ低下する場合、累積スコアが一つ以上の負のスコア残基アライメントの蓄積によりゼロ以下になる場合、またはいずれかの配列が終わりに達する場合、停止する。BLASTアルゴリズムのパラメータW、T、およびXは、アライメントの感度および速度を決定する。

【0141】

一つの方法では、「配列同一性パーセント」は、最適にアライメントされた二つの配列

を、少なくとも20個の位置の比較ウィンドウ上で比較することにより決定され、この場合において比較ウィンドウ中のポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列の一部は、二配列の最適アライメントのために、参照配列（付加または欠失を含まない）と比較して20%以下、通常は5～15%、または10～12%の付加または欠失（すなわちギャップ）を含む場合がある。同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が両配列で生じる位置数を決定して、一致位置数を得、一致位置数を参照配列の総位置数（すなわち、ウィンドウサイズ）で割り、結果を100で掛けて、配列同一性のパーセンテージを得ることによって計算される。

【0142】

本開示の野生型EGFR配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る： 10

```

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev
61 vlgnleityv qrnyslflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gige fkdsis inatnikhfk
361 nctsisgdh ilpvafrgds fthtppldpq eldilkvke itgflliqaw penrtdlhaf
421 enleirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl
481 fgtsgqtki isnrgensck atgqvchalc spegcwgppep rdcvscrnvs rgrecvdkck 20
541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm
601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vgailllllv
661 algiglfmrr rhivrkrtr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
721 gafgtvykgl wipegekvi pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrligi
781 cltstvlit qlmpfgclld yvrehkdng sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa
841 rnlvktph vkitdfglak llgaekeyh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy
901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc wmidadsrpk
961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv vdadeylipq
1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
1081 siddtflpvp eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnp 30
eyln
1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs taenaeylrv
1201 apqssefiga (配列番号1、上皮成長因子受容体 [ Homo sapiens ] および Genbank アクセス番号 CAA25240 に相当する)。
```

【0143】

本開示の野生型HER2受容体配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれからなり得る：

```

1 melaalcrwg llallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl
61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqlr ivrgtqlfed nyalavldng
121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvlirnpq lcyqdtlwk difhknnqla 40
181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcrcckgp lptdccheqc
241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgciclhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
301 ynylstdvgs ctlvcpilhq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
361 iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip
421 dlsvfqnlqv irgrilnga yslltqglgi swlglrlre lgsglali h nthlcfvhtv
481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfge adqcvacahy kdppfcvarc
601 psgvkpdisy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
661 illvvvlgvv fgilikrrq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
721 rkvkvlgsa fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp 50
```

781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrgrlgsq dlnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvppqggf fcpdpapgag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseeee prsplapseg
 1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq ryledptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv
 1141 nqpdvrpqqp spregplpaa rpagatlerp ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
 1201 ggaapqphpp pafspafdni yywdqpper gappstfkgp ptaenpeylg ldvpv (10
 配列番号2、受容体チロシン - タンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム a 前駆体
 [Homo sapiens] および GenBank アクセション番号 NP_0044
 39 に相当する) 。

【0144】

本開示の野生型 HER2 受容体配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれから
 なり得る :

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvlirnpq lcyqdtlwk difhknnqla ltlidtnsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarrckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdivgs ctlvcpnlhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta 20
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrsire lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnrhc lpchpecppq
 541 ngsvtcfge adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvldddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrri
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlgsa fgtvykigiwi pdgenkipv
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv
 781 renrgrlgsq dlnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq 30
 961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvppqggf fcpdpapgag gmvhhrhrss
 1021 strsgggdlt lglepseeee prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
 1081 ryledptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvrpqqp spregplpaa rpagatlerp
 1141 ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdni yywdq
 pper

1201 gappstfkgp ptaenpeylg ldvpv (配列番号3、受容体チロシン - タンパク質キ
 ナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム b [Homo sapiens] および GenBank
 アクセション番号 NP_001005862 に相当する) 。

【0145】

本開示の野生型 HER2 受容体配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれから 40
 なり得る :

1 mprgswkpv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
 61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqlrlivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrsl teilkggvli qrnplqcyqd tilwkdfhk nnqlaltlid tnrsrachpc
 181 spmckgsrcw gessedcql trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lfnhsgice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlv
 301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehltreva vtsaniqefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdsipdlsvf qnlqvirgri
 421 lhnaysltl qglgiswgl rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
 481 tanrpdecv geglachqlc arghcwggpp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv 50

541 narhclpchp ecqpqngsvt cfgpeadqcv acahykdppf cvarcpsgvk pdlsym
 piwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvfgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvvk lgsgafgtvy
 721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentsapkank eildeayvma gvgspyvsvrl lgictstsvq
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvvtwel
 901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse
 961 fsmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslleddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp
 1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmgaa 10
 1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnpdv rpqppspreg
 1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvkvdf afggavenpe yltpqggaap qphppafsp
 1201 afdnlywdq dpperpapps tfkgtptaen peylgldvpv (配列番号4、受容体チ
 ロシン - タンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム c [H o m o s a p i e n s
] および G e n B a n k アクセション番号 N P _ 0 0 1 2 7 6 8 6 5 に相当する) 。
 【 0 1 4 6 】

本開示の野生型 H E R 2 受容体配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれから
 なり得る :

1 melaalcrwg llallppga astqvctgt mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl
 61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng 20
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtlwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcpnhq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafpes fdgdpasnta plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrlsre lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrrq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel 30
 721 rkvkvlgsa fgtvykigiwi pdgenkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrft
 901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcw
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strnm (配列番号5、受容体チロシ
 ン - タンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム d 前駆体 [H o m o s a p i e n
 s] および G e n B a n k アクセション番号 N P _ 0 0 1 2 7 6 8 6 6 に相当する) 。
 【 0 1 4 7 】

本開示の野生型 H E R 2 受容体配列は、以下のアミノ酸配列を含むか、またはそれから 40
 なり得る :

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvggnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqlrl ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtlwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcpnhq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslafpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqv etleeitgyl yisawpdsip dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlglrlsre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq 50

541 ngsvtcf gpe adqcvacahy kdppfcvarc psgv kpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 ths (配列番号6、受容体チロシン-タンパク質キナーゼerbB-2アイソフォ
ームe [Homo sapiens] およびGenBankアクセッション番号NP_0
01276867に相当する)。

【0148】

本出願を通して与えられた定義に基づいて、当業者は、どの組み合わせが合成的に実現可能かつ現実的であるか、例えば、互いに直接連結されるヘテロ原子をもたらす基の典型的な組み合わせは企図されないことが分かる。

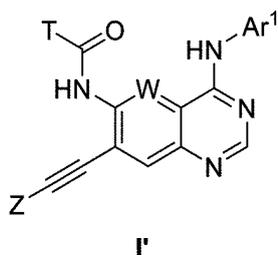
【0149】

本開示の化合物

10

一部の態様では、本開示は、以下の式(I')の化合物、

【化19】



I'

20

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり、

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、

各R^Zは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Za}で任意で置換され、

30

各R^{Za}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、

40

各R^Tは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換され、

各R^{Ta}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-

50

($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{A1a}$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である。

【0150】

一部の態様では、化合物は、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

Wは、 CH または N であり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換され、

各 R^{Za} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

Tは、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 C

2 - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₃ - C₁₀シクロアルキル、C₆ - C₁₀アリール、3 ~ 7員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{T a}で任意で置換される。

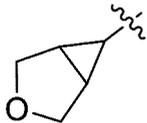
各R^{T a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、

Ar¹は、一つ以上のR^{A 1}で任意で置換されるC₆ - C₁₀アリールであり、各R^{A 1}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A 1 a}、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A 1 a}で任意で置換され、および

各R^{A 1 a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A 1 b}で任意で置換され、および

各R^{A 1 b}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、または-NH₂であり、ただしZが、

【化20】



であるとき、Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるC₆ - C₁₀アリールである。

【0151】

一部の態様では、化合物は、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3 ~ 12員のヘテロシクロアルキルであり、

各R^Zは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3または5 ~ 10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Z a}で任意で置換され、

各R^{Z a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリールであり、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-

C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、

各R^Tは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換される。

各R^{Ta}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、

Ar¹は、一つ以上のR^{A1}で任意で置換されるC₆-C₁₀アリールであり、各R^{A1}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A1a}、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A1a}で任意で置換され、および

各R^{A1a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A1b}で任意で置換され、および

各R^{A1b}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、または-NH₂であり、

ただしZが、

【化21】



であるとき、Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるC₆-C₁₀アリールである。

【0152】

一部の実施形態では、化合物は、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、

各R^Zは独立して、ハロゲン、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換され、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換される。

10

【0153】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換され、

T は、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

20

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ であり、および

30

各 R^{A1a} は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換される。

【0154】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または C_1-C_6 アルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ または C_1-C_6 アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

T は、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換さ

50

れる - O - (C₁ - C₆ アルキル) であり、 および
 各 R^{A1a} は独立して、 C₆ - C₁₀ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、
 C₆ - C₁₀ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、 一つ以上のハロゲンで任意に
 置換され、
 ただし Z が、
 【化 2 2】



10

であるとき、 Ar¹ は、 一つ以上のハロゲンで任意で置換される C₆ - C₁₀ アリールで
 ある。

【0155】

一部の実施形態では、 化合物は、 式 (I ') の化合物、 またはその薬学的に許容可能な
 塩もしくは立体異性体であり、 式中：

W は、 CH であり、

Z は、 一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、 ハロゲン、 - O - (C₁ - C₆ アルキル)、 または C₁ - C₆ アル
 キルであり、 - O - (C₁ - C₆ アルキル) または C₁ - C₆ アルキルは、 一つ以上のハ
 ロゲンで任意に置換され、

20

T は、 - O - (C₁ - C₆ アルキル)、 - NH - (C₁ - C₆ アルキル)、 C₁ - C₆
 アルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、 または C₂ - C₆ アルキニルであり、 C₁ - C₆ アル
 キル、 C₂ - C₆ アルケニル、 または C₂ - C₆ アルキニルは、 一つ以上の R^T で任意で
 置換され、

各 R^T は独立して、 ハロゲン、 - OH、 - O - (C₁ - C₆ アルキル)、 または 3 ~ 7
 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 - O - (C₁ - C₆ アルキル)、 または 3 ~ 7
 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、 一つ以上の - C (= O) OH で任意で置換され、

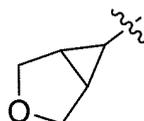
Ar¹ は、 一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C₆ - C₁₀ アリールであり、
 各 R^{A1} は独立して、 ハロゲン、 - OR^{A1a}、 または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換さ
 れる - O - (C₁ - C₆ アルキル) であり、 および

30

各 R^{A1a} は独立して、 C₆ - C₁₀ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、
 C₆ - C₁₀ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、 一つ以上のハロゲンで任意に
 置換され、

ただし Z が、

【化 2 3】



40

であるとき、 Ar¹ は、 一つ以上のハロゲンで任意で置換される C₆ - C₁₀ アリールで
 ある。

【0156】

一部の実施形態では、 化合物は、 式 (I ') の化合物、 またはその薬学的に許容可能な
 塩もしくは立体異性体であり、 式中：

W は、 CH であり、

Z は、 一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

50

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) または $C_1 - C_6$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

10

【0157】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) または $C_1 - C_6$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

20

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

【0158】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

30

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の $C_1 - C_6$ アルキルで任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

T は、一つ以上の 6 員ヘテロシクロアルキルで任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、および

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意に置換される C_6 アリールである。

【0159】

一部の実施形態では、化合物は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、式中：

W は、CH であり、

40

Z は、一つ以上の $C_1 - C_6$ アルキルで任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

T は、一つ以上の 6 員単環式ヘテロシクロアルキルで任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、および

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意に置換される C_6 アリールである。

【0160】

変数 W

いくつかの実施形態では、W は、CH である。

【0161】

いくつかの実施形態では、W は、N である。

50

【0162】

変数 Z、R^Z、および R^Za

いくつかの実施形態では、Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、および

各 R^Z は独立して、ハロゲン、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0163】

いくつかの実施形態では、Zは、3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルである。 10

【0164】

いくつかの実施形態では、Zは、一つ以上の R^Z で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルである。

【0165】

一部の実施形態では、Zは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または 2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上の R^Z で任意で置換される。 20

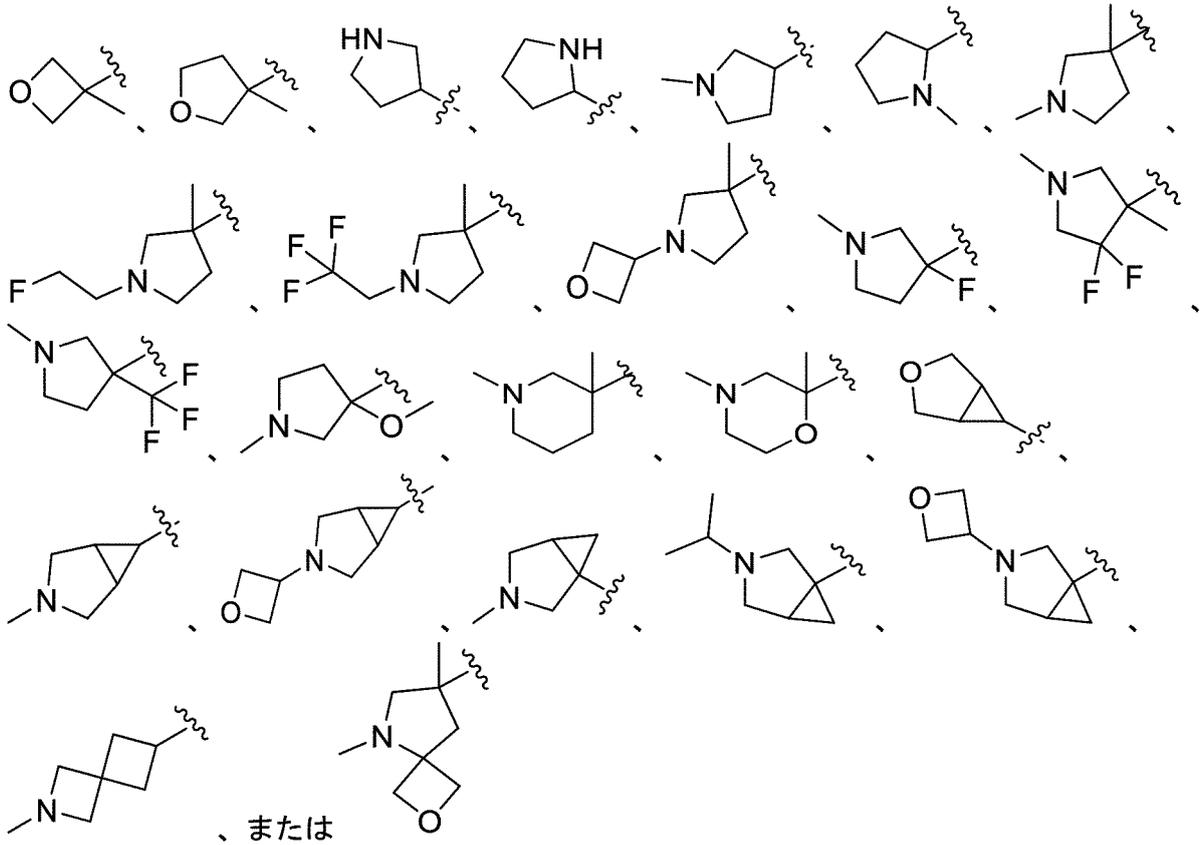
【0166】

一部の実施形態では、Zは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または 2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上の R^Z で任意で置換される。 30

【0167】

一部の実施形態では、Zは、

【化 2 4】



10

20

である。

【 0 1 6 8 】

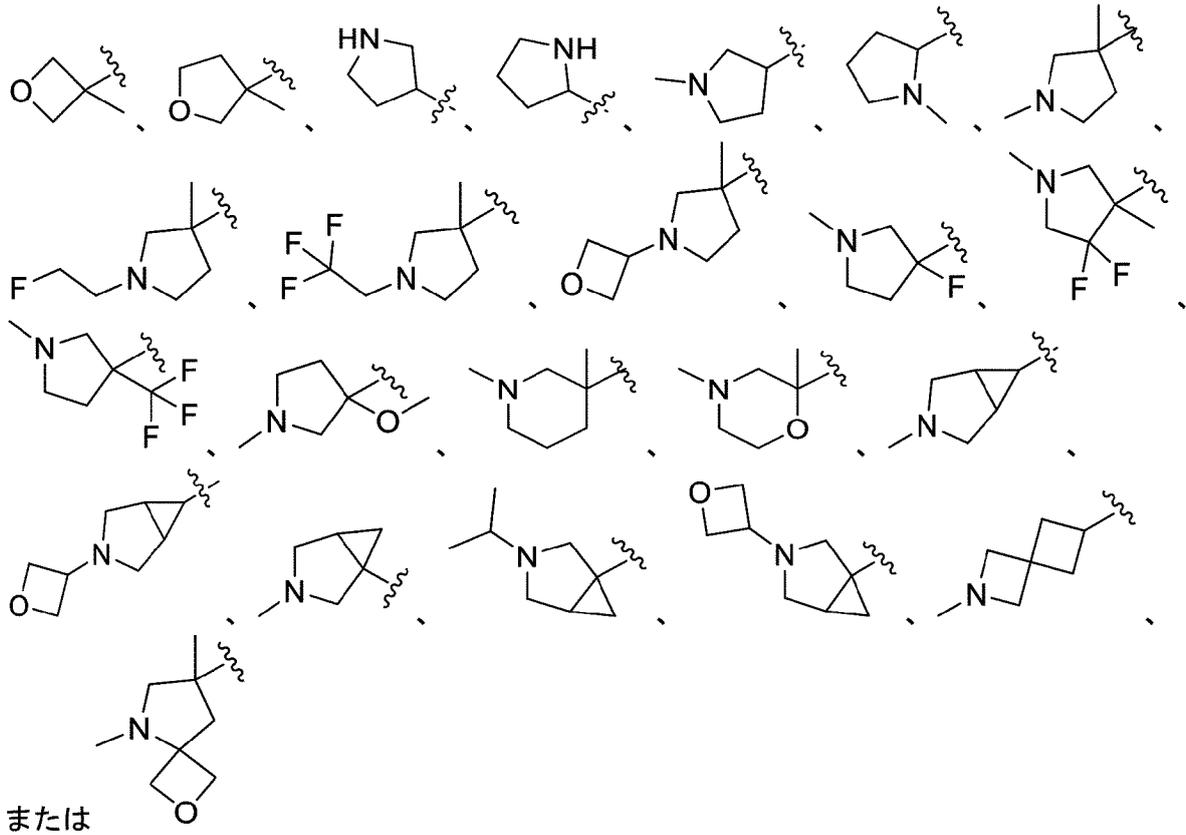
一部の実施形態では、Zは、

30

40

50

【化 2 5】

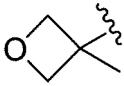


である。

【0169】

いくつかの実施形態では、Zは、

【化 2 6】

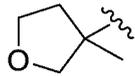


である。

【0170】

いくつかの実施形態では、Zは、

【化 2 7】



である。

【0171】

一部の実施形態では、Zは、

10

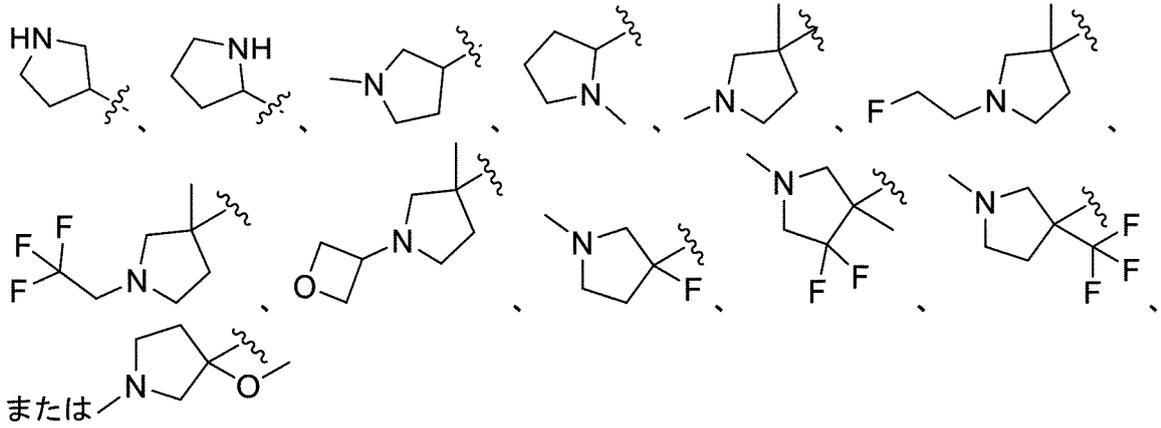
20

30

40

50

【化 2 8】



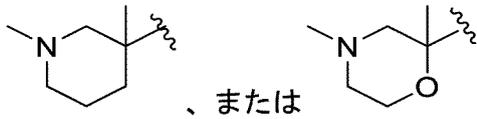
10

である。

【0 1 7 2】

一部の実施形態では、Zは、

【化 2 9】



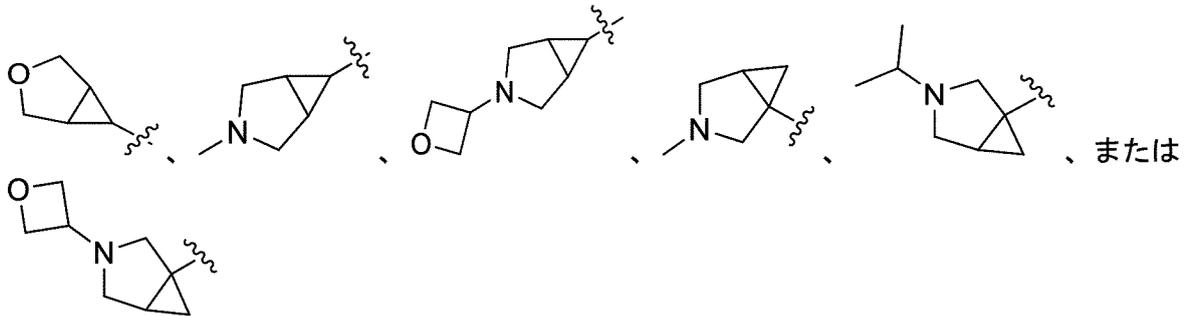
20

である。

【0 1 7 3】

一部の実施形態では、Zは、

【化 3 0】



30

である。

【0 1 7 4】

一部の実施形態では、Zは、

【化 3 1】



40

である。

【0 1 7 5】

50

いくつかの実施形態では、Zは、
【化32】

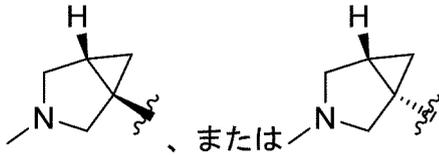


である。

【0176】

いくつかの実施形態では、Zは、
【化33】

10

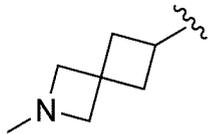


である。

【0177】

いくつかの実施形態では、Zは、
【化34】

20

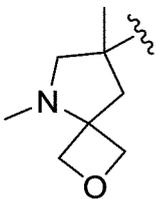


である。

【0178】

いくつかの実施形態では、Zは、
【化35】

30



である。

【0179】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Zは、ハロゲンである。

【0180】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Zは、FまたはClである。

【0181】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Zは、Fである。

【0182】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Zは、Clである。

【0183】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Zは、Fであり、および少なくとも一つのR

40

50

Z は、C 1 である。

【 0 1 8 4 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、C N、- O H、または - N H₂ である。

【 0 1 8 5 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、- O - (C₁ - C₆ アルキル)、- N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、
- O - (C₁ - C₆ アルキル)、- N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、一つ以上の R^{Z a} で任意で置換される。

10

【 0 1 8 6 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Z a} で任意で置換される - O - (C₁ - C₆ アルキル) である。

【 0 1 8 7 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、- O - (C₁ - C₆ アルキル) である。

【 0 1 8 8 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、- O C H₃ である。

20

【 0 1 8 9 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Z a} で置換される - O - (C₁ - C₆ アルキル) である。

【 0 1 9 0 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上のハロゲン (例えば、F または C 1) で置換される - O - (C₁ - C₆ アルキル) である。

【 0 1 9 1 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、- N H (C₁ - C₆ アルキル) または - N (C₁ - C₆ アルキル)₂ であり、- N H (C₁ - C₆ アルキル) または - N (C₁ - C₆ アルキル)₂ は、一つ以上の R^{Z a} で任意で置換される。

30

【 0 1 9 2 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Z a} で任意で置換される C₁ - C₆ アルキルである。

【 0 1 9 3 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、C₁ - C₆ アルキルである。

【 0 1 9 4 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、メチル、エチル、またはプロピル (例えば、i - プロピル) である。

【 0 1 9 5 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Z a} で置換される C₁ - C₆ アルキルである。

40

【 0 1 9 6 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上のハロゲン (例えば、F または C 1) で置換される C₁ - C₆ アルキルである。

【 0 1 9 7 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の F で置換される C₁ - C₆ アルキルである。

【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、C F₃ である。

50

【0199】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルであり、この場合において $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される。

【0200】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される。

10

【0201】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。

【0202】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

【0203】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される3員～10員のヘテロシクロアルキルである。

【0204】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される4員ヘテロシクロアルキルである。

20

【0205】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、4員ヘテロシクロアルキルである。

【0206】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、オキセタニルである。

【0207】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される5～10員のヘテロアリールである。

【0208】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{Za} は、ハロゲンである。

30

【0209】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{Za} は、FまたはClである。

【0210】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{Za} は、Fである。

【0211】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{Za} は、Clである。

【0212】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{Za} は、CN、-OH、-NH₂、-O-($C_1 - C_6$ アルキル)、-NH($C_1 - C_6$ アルキル)、-N($C_1 - C_6$ アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールである。

40

【0213】

変数T、 R^T 、および R^{Ta}

一部の実施形態では、Tは、-O-($C_1 - C_6$ アルキル)、-NH-($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、-O-($C_1 - C_6$ アルキル)、-NH-($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

50

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T a} で任意で置換され、および

各 R^{T a} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールである。

10

【0214】

一部の実施形態では、Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T a} で任意で置換され、および

20

各 R^{T a} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールである。

【0215】

一部の実施形態では、Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

30

各 R^T は独立して、ハロゲン、-OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、または3~7員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、または3~7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の -C(=O)OH で任意で置換される。

【0216】

一部の実施形態では、Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

40

各 R^T は独立して、ハロゲン、-OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の -C(=O)OH で任意で置換される。

【0217】

一部の実施形態では、Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

50

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$ 、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される。

【0218】

一部の実施形態では、 T は、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_1-C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2-C_6 \text{アルキニル}$ であり、 $C_1-C_6 \text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{アルケニル}$ 、または $C_2-C_6 \text{アルキニル}$ は、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ 、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される。

10

【0219】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ である。

【0220】

一部の実施形態では、 T は、 $-O-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ である。

【0221】

一部の実施形態では、 T は、 $-OCH_3$ である。

【0222】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $-NH-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ である。

20

【0223】

一部の実施形態では、 T は、 $-NH-(C_1-C_6 \text{アルキル})$ である。

【0224】

一部の実施形態では、 T は、 $-NHCH_3$ である。

【0225】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上の R^T で任意で置換される $C_1-C_6 \text{アルキル}$ である。

【0226】

一部の実施形態では、 T は、 $C_1-C_6 \text{アルキル}$ である。

30

【0227】

一部の実施形態では、 T は、メチルまたはエチルである。

【0228】

一部の実施形態では、 T は、メチルである。

【0229】

一部の実施形態では、 T は、エチルである。

【0230】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上の R^T で置換される $C_1-C_6 \text{アルキル}$ である。

【0231】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上のハロゲン（例えば、 F または Cl ）で置換される $C_1-C_6 \text{アルキル}$ である。

40

【0232】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上のハロゲン（例えば、 F または Cl ）で置換されるメチルである。

【0233】

一部の実施形態では、 T は、 $-CHFCl$ である。

【0234】

一部の実施形態では、 T は、一つ以上の CN で置換される $C_1-C_6 \text{アルキル}$ である。

【0235】

50

一部の実施形態では、Tは、 $-CH_2CN$ である。

【0236】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の R^T で任意で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0237】

一部の実施形態では、Tは、 $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0238】

一部の実施形態では、Tは、エテニル（すなわち、 $-CH=CH_2$ ）である。

【0239】

一部の実施形態では、Tは、プロペニル（例えば、 $-C(CH_3)=CH_2$ または $-CH=CH-CH_3$ ）である。 10

【0240】

一部の実施形態では、Tは、ペンテニル（例えば、 $-CH=CH-C(CH_3)_2$ ）である。

【0241】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の R^T で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0242】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ 、または3～10員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、この場合において3～10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される。 20

【0243】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-OH$ で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0244】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-O-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0245】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-OCH_3$ で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。 30

【0246】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0247】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の $-N(CH_3)_2$ で置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0248】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～10員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。 40

【0249】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～10員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、この場合において3～10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される。

【0250】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルである。

【0251】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員のヘテロシクロアルキルで置換される $C_2 - C_6$ アルケニルであり、この場合において3～7員のヘテロシクロアルキルは、一 50

つ以上の - C (= O) O H で任意で置換される。

【 0 2 5 2 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員のヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルである。

【 0 2 5 3 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルである。

【 0 2 5 4 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルであり、この場合において3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の - C (= O) O H で任意で置換される。

10

【 0 2 5 5 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルである。

【 0 2 5 6 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の6員のヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルであり、この場合において6員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の - C (= O) O H で任意で置換される。

【 0 2 5 7 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の6員のヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルである。

20

【 0 2 5 8 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の6員の単環式ヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルであり、この場合において6員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の - C (= O) O H で任意で置換される。

【 0 2 5 9 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の6員の単環式ヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルである。

【 0 2 6 0 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の R^T で任意で置換される C₂ - C₆ アルキニルである。

30

【 0 2 6 1 】

一部の実施形態では、Tは、C₂ - C₆ アルキニルである。

【 0 2 6 2 】

一部の実施形態では、Tは、プロピニル（例えば、- C C - C H₃）である。

【 0 2 6 3 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の R^T で置換される C₂ - C₆ アルキニルである。

【 0 2 6 4 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の R^T で置換されるプロピニルである。

40

【 0 2 6 5 】

一部の実施形態では、Tは、- C C - C H₂ - R^T である。

【 0 2 6 6 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～10員のヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルキニルである。

【 0 2 6 7 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～10員のヘテロシクロアルキルで置換されるプロピニルである。

【 0 2 6 8 】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員のヘテロシクロアルキルで置換される

50

C₂ - C₆ アルキニルである。

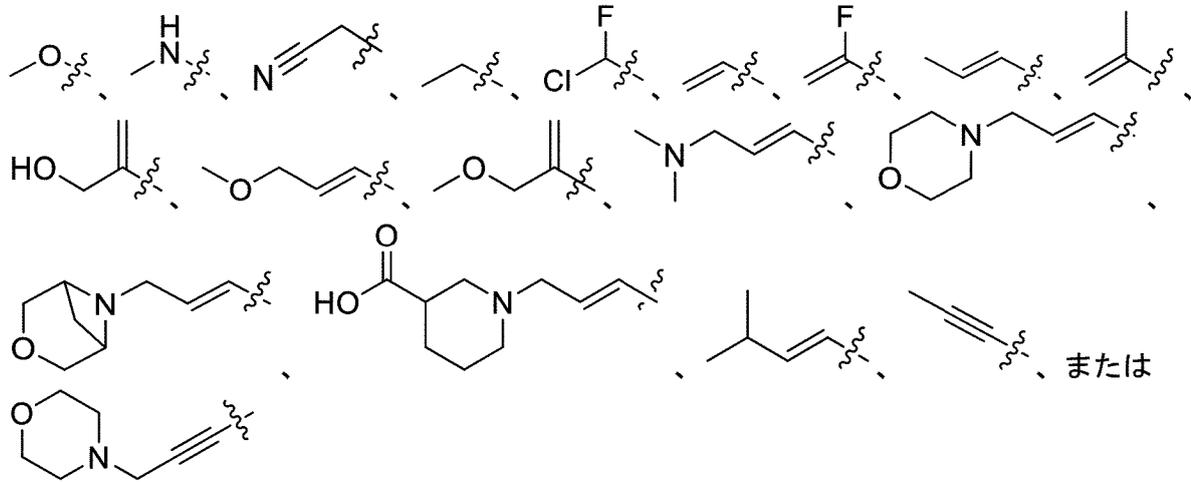
【0269】

一部の実施形態では、Tは、一つ以上の3～7員のヘテロシクロアルキルで置換されるプロピニルである。

【0270】

一部の実施形態では、Tは、

【化36】



10

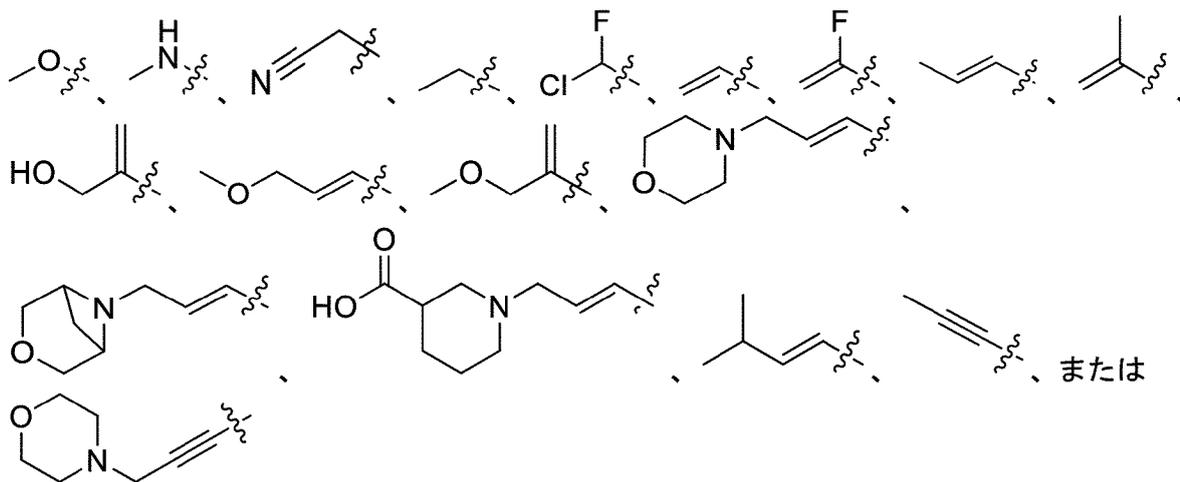
20

である。

【0271】

一部の実施形態では、Tは、

【化37】



30

40

である。

【0272】

一部の実施形態では、Tは、

【化38】



である。

50

【0273】

一部の実施形態では、Tは、

【化39】

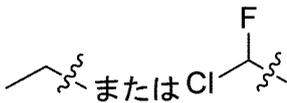


である。

【0274】

一部の実施形態では、Tは、

【化40】

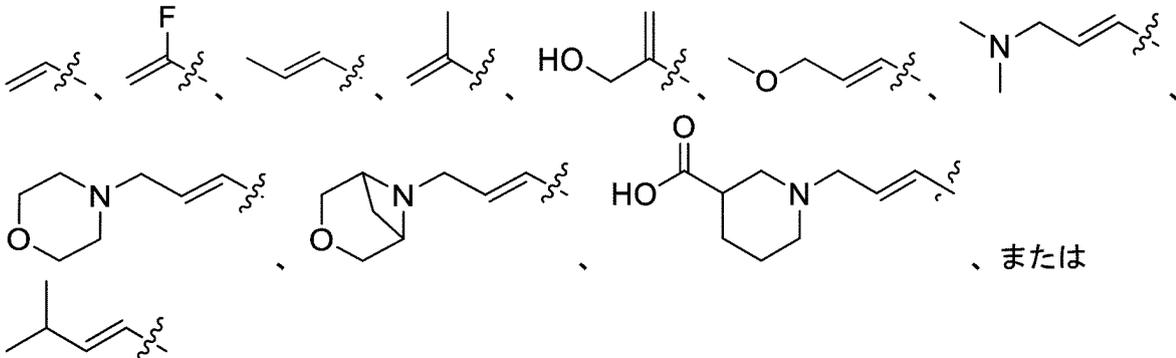


である。

【0275】

一部の実施形態では、Tは、

【化41】



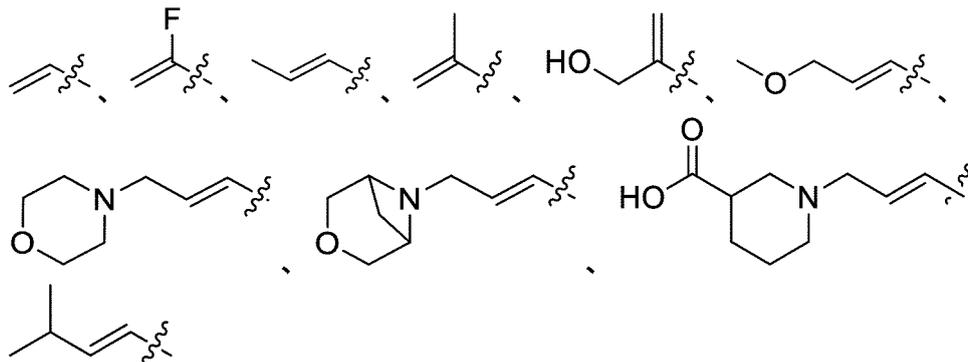
、または

である。

【0276】

一部の実施形態では、Tは、

【化42】



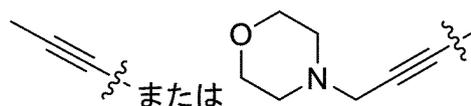
、または

である。

【0277】

一部の実施形態では、Tは、

【化43】



である。

【0278】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、ハロゲン（例えば、FまたはCl）である。

10

【0279】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、Fである。

【0280】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、Clである。

【0281】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、CN、-OH、または-NH₂である。

【0282】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、CNである。

20

【0283】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-OHである。

【0284】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、または-N(C₁-C₆アルキル)₂であり、この場合において-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、または-N(C₁-C₆アルキル)₂は、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換される。

【0285】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)または-N(C₁-C₆アルキル)₂であり、この場合においてO-(C₁-C₆アルキル)または-N(C₁-C₆アルキル)₂は、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換される。

30

【0286】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)または-N(C₁-C₆アルキル)₂である。

【0287】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)である。

【0288】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、-N(C₁-C₆アルキル)₂である。

40

【0289】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、この場合においてC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{Ta}で任意で置換される。

【0290】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^Tは、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシ

50

クロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される。

【0291】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される 3 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである。

【0292】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で置換される 3 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである。

【0293】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される 3 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである。 10

【0294】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される 3 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。

【0295】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。

【0296】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で置換される 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。 20

【0297】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される 3 員 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルである。

【0298】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される 6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0299】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0300】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で置換される 6 員のヘテロシクロアルキルである。 30

【0301】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される 6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0302】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される 3 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0303】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルである。 40

【0304】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で置換される 3 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0305】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される 3 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0306】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される 6 員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0307】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、6員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0308】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $R^{T a}$ で置換される6員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0309】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される6員の単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0310】

一部の実施形態では、少なくとも一つの $R^{T a}$ は、 $C(=O)OH$ である。 10

【0311】

一部の実施形態では、少なくとも一つの $R^{T a}$ は、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールである。

【0312】

変数 $A r^1$ 、 $R^{A 1}$ 、 $R^{A 1 a}$ 、および $R^{A 1 b}$

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、一つ以上の $R^{A 1}$ で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、 20

各 $R^{A 1}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O R^{A 1 a}$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の $R^{A 1 a}$ で任意で置換され、

各 $R^{A 1 a}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の $R^{A 1 b}$ で任意で置換され、および 30

各 $R^{A 1 b}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である。

【0313】

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、 C_6-C_{10} アリールである。

【0314】

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、一つ以上の $R^{A 1}$ で置換される C_6-C_{10} アリールである。

【0315】

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、一つ以上の $R^{A 1}$ で置換されるフェニルである。 40

【0316】

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、一つ以上のハロゲン、 $-O R^{A 1 a}$ 、または $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)で置換されるフェニルであり、この場合において $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)は、一つ以上の $R^{A 1 a}$ で任意で置換され、および各 $R^{A 1 a}$ は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは5~10員のヘテロアリールであり、この場合において C_6-C_{10} アリールまたは5~10員のヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0317】

一部の実施形態では、 $A r^1$ は、一つ以上のハロゲンで置換されるフェニルである。

【0318】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つ以上のFまたはClで置換されるフェニルである。

【0319】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つのFと一つのClとで置換されるフェニルである。

【0320】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O-$ (C_6-C_{10} アリール)または $-O-$ ($5\sim 10$ 員のヘテロアリール)でさらに置換され、この場合において $-O-$ (C_6-C_{10} アリール)または $-O-$ ($5\sim 10$ 員のヘテロアリール)は、一つ以上のハロゲンで任意

10

【0321】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O-$ フェニルまたは $-O-$ ピリジニルでさらに置換され、この場合において $-O-$ フェニルまたは $-O-$ ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0322】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O-$ フェニルでさらに置換され、この場合において $-O-$ フェニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

20

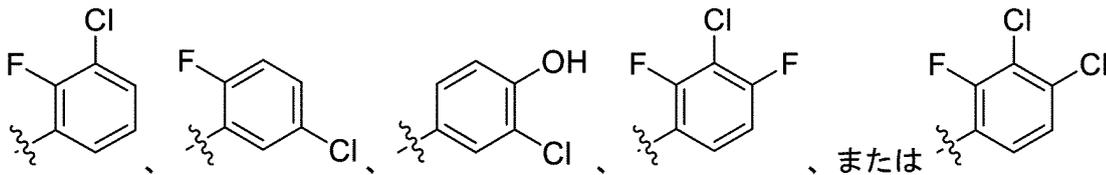
【0323】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O-$ ピリジニルでさらに置換され、この場合において $-O-$ ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0324】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、

【化44】



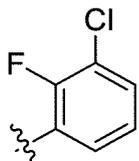
30

である。

【0325】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、

【化45】



40

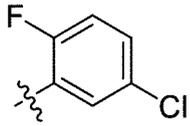
である。

【0326】

一部の実施形態では、 Ar^1 は、

50

【化 4 6】



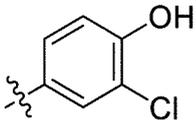
である。

【0327】

一部の実施形態では、Ar¹は、

10

【化 4 7】



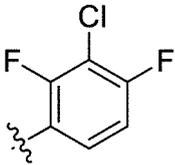
である。

【0328】

一部の実施形態では、Ar¹は、

20

【化 4 8】



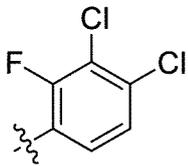
である。

【0329】

一部の実施形態では、Ar¹は、

30

【化 4 9】



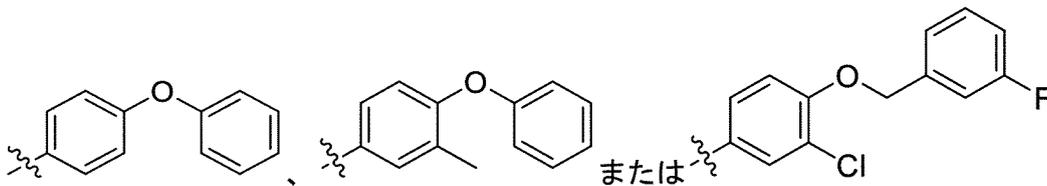
である。

【0330】

一部の実施形態では、Ar¹は、

40

【化 5 0】



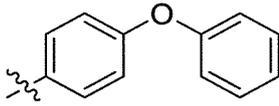
である。

【0331】

一部の実施形態では、Ar¹は、

50

【化 5 1】

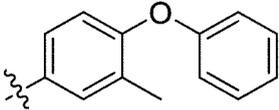


である。

【 0 3 3 2】

一部の実施形態では、Ar¹は、

【化 5 2】

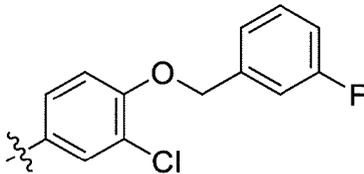


である。

【 0 3 3 3】

一部の実施形態では、Ar¹は、

【化 5 3】

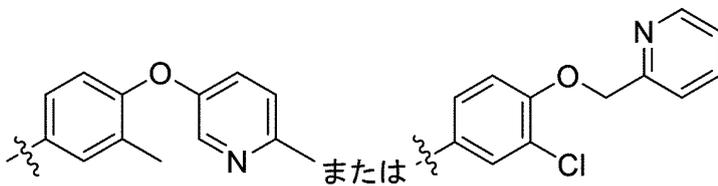


である。

【 0 3 3 4】

一部の実施形態では、Ar¹は、

【化 5 4】

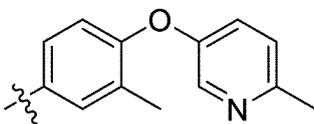


である。

【 0 3 3 5】

一部の実施形態では、Ar¹は、

【化 5 5】



である。

【 0 3 3 6】

一部の実施形態では、Ar¹は、

10

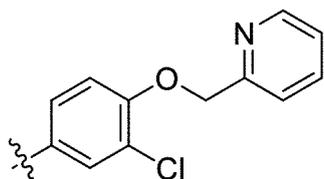
20

30

40

50

【化56】



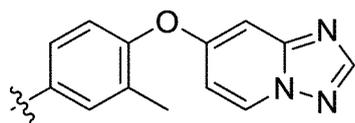
である。

【0337】

10

一部の実施形態では、Ar¹は、

【化57】



である。

【0338】

20

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、ハロゲン（例えば、FまたはCl）である。

【0339】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、Fである。

【0340】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、Clである。

【0341】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、Fであり、および少なくとも一つのR^{A1}は、Clである。

【0342】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、CN、-OH、または-NH₂である。

30

【0343】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、-OR^{A1a}である。

【0344】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5~10員ヘテロアリール)であり、この場合において-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5~10員ヘテロアリール)は、一つ以上のR^{A1b}で任意で置換される。

【0345】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5~10員ヘテロアリール)であり、この場合において-O-(C₆-C₁₀アリール)または-O-(5~10員ヘテロアリール)は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

40

【0346】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、-O-フェニルまたは-O-ピリジニルであり、この場合において-O-フェニルまたは-O-ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0347】

一部の実施形態では、少なくとも一つのR^{A1}は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される-O-フェニルである。

50

【0348】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される - O - ピリジニルである。

【0349】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- NH ($C_1 - C_6$ アルキル)、- N ($C_1 - C_6$ アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、この場合において - O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- NH ($C_1 - C_6$ アルキル)、- N ($C_1 - C_6$ アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される。

10

【0350】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される - O - ($C_1 - C_6$ アルキル) である。

【0351】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上の R^{A1a} で置換される - O - ($C_1 - C_6$ アルキル) である。

【0352】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上の $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員のヘテロアリールで置換される - O - ($C_1 - C_6$ アルキル) であり、この場合において $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

20

【0353】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、- O - CH₂ - R^{A1a} である。

【0354】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、- O - CH₂ - ($C_6 - C_{10}$ アリール) または - O - CH₂ - (5 ~ 10 員ヘテロアリール) であり、この場合において - O - CH₂ - ($C_6 - C_{10}$ アリール) または - O - CH₂ - (5 ~ 10 員ヘテロアリール) は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0355】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、- O - CH₂ - フェニルまたは - O - CH₂ - ピリジニルであり、この場合において - O - CH₂ - フェニルまたは - O - CH₂ - ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

30

【0356】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される - O - CH₂ - フェニルである。

【0357】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される - O - CH₂ - ピリジニルである。

【0358】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1} は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される。

40

【0359】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、ハロゲン、CN、- OH、- NH₂、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- NH ($C_1 - C_6$ アルキル)、- N ($C_1 - C_6$ アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、- O - ($C_1 - C_6$ アルキル)、- NH ($C_1 - C_6$ アルキル)、- N ($C_1 - C_6$ アルキル)₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アル

50

キニルは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換される。

【0360】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換される。

【0361】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

10

【0362】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

【0363】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、フェニルまたはピリジニルであり、この場合においてフェニルまたはピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される。

20

【0364】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルである。

【0365】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1a} は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるピリジニルである。

【0366】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1b} は、ハロゲンである。

【0367】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1b} は、F である。

30

【0368】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1b} は、Cl である。

【0369】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1b} は、F であり、および少なくとも一つの R^{A1b} は、Cl である。

【0370】

一部の実施形態では、少なくとも一つの R^{A1b} は、CN、-OH、または -NH₂ である。

【0371】

化合物の例示的な実施形態

40

一部の実施形態では、Z が

【化58】



であるとき、

50

Tは、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、この場合において $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、およびこの場合において $C_2 - C_6$ アルケニルは、一つ以上の R^T で置換され、

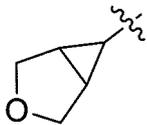
各 R^T は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の $R^{T a}$ で任意で置換され、および

各 $R^{T a}$ は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールである。

【0372】

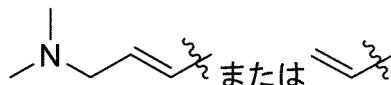
一部の実施形態では、Zが

【化59】



であるとき、Tは、

【化60】



ではない。

【0373】

一部の実施形態では、Zが

【化61】



であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

【0374】

一部の実施形態では、Zは、

【化62】



10

20

30

40

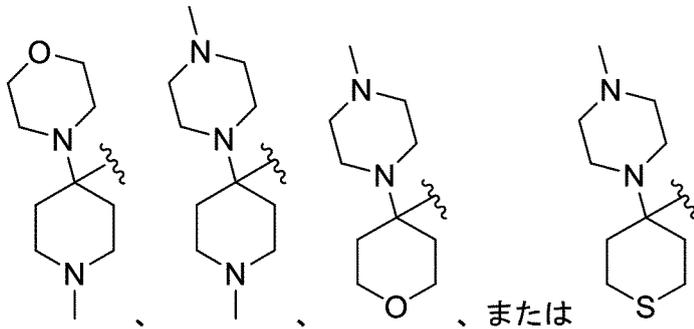
50

ではない。

【0375】

一部の実施形態では、Zは、

【化63】



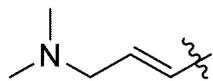
10

ではない。

【0376】

一部の実施形態では、Tは、

【化64】



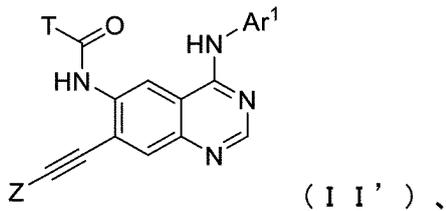
20

ではない。

【0377】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 (I I') の化合物

【化65】



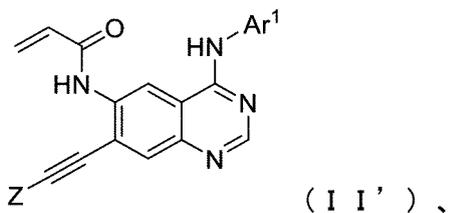
30

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である。

【0378】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 (I I') の化合物

【化66】



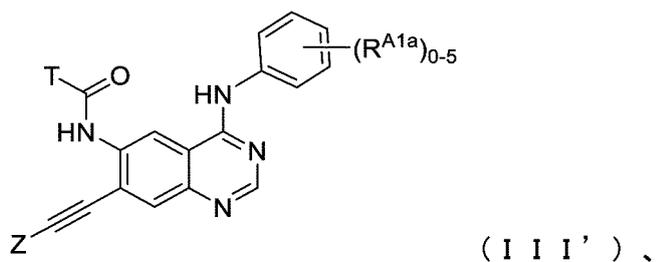
40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である。

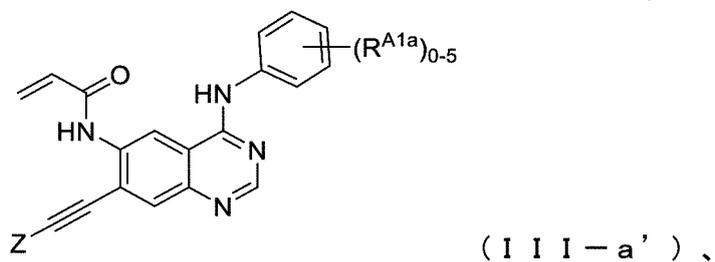
【0379】

一部の実施形態では、化合物は、以下の式 (I I I') または (I I I' - a) の化合物 50

【化 6 7】



10



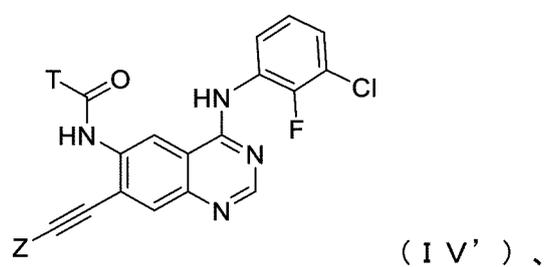
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である。

【0380】

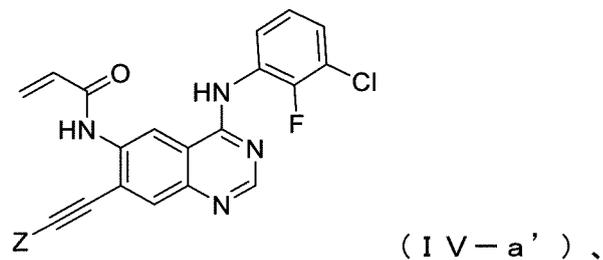
一部の実施形態では、化合物は、以下の式(IV')または(IV'-a)の化合物

20

【化 6 8】



30



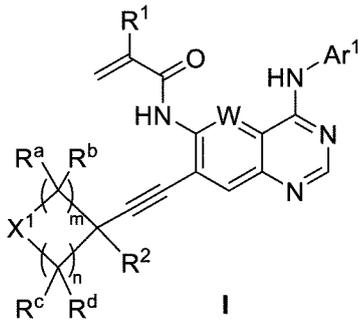
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である。

【0381】

一部の態様では、本開示は、以下の式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

40

【化 6 9】



10

式中、

Wは、CHまたはN、好ましくはCHであり、

X¹は、-O-、-S-、-NR³-であり、

R^a、R^bは互いに独立して、水素またはC₁-4アルキルであり、またはR^aの一つは、X¹がNR³である場合は、X¹とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、またはR^aの一つは、R²とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

R^c、R^dは互いに独立して、水素またはC₁-4アルキルであり、

R¹は、HまたはFであり、

20

R²は、水素またはC₁-4アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-であり、

R³は、水素またはC₁-4アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、またはR²とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

mは、1、2または3であり、

nは、0、1または2であり、

pは、1または2であり、

qは、0、1または2であり、および

Ar¹は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₃-7シクロアルキル、ヒドロキシC₁-5アルキル、C₁-6アルコキシ-C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ-C₆アリール、C₁-6アルコキシ-C₅-6ヘテロアリール、アミノ、アミノC₁-4アルキル、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6アミノアルキル-C₆アリール、C₁-6アミノアルキル-C₅-6ヘテロアリール、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルコキシアミノカルボニル、アリールC₁-6アルコキシ、もしくはC₆アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリールである。

30

【0382】

式Iの化合物の一部の実施形態では、Wは、CHである。

【0383】

一部の実施形態では、nが0であるとき、R²は、R³とともに、またはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

40

【0384】

一部の実施形態では、nが0であるとき、R²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

【0385】

一部の実施形態では、nは0であり、R²は、R³とともに、またはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

【0386】

一部の実施形態では、nは0であり、R²は、R³とともに環を形成する-(CH₂)_q-である。

50

【0387】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、 $-O-$ または $-NR^3-$ 、より好ましくは $-NR^3-$ である。

【0388】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^b は常に水素であり、そのため R^a のみが水素ではない場合がある。例えば、 R^b は、水素であってもよく、 R^a は、 R^2 とともに環を形成するメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチルもしくは t -ブチル、または $-(CH_2)-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ から選択されてもよい。好ましくは、 R^b は水素であってもよく、 R^a は、 R^2 とともに環を形成するメチルまたは $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であってもよい。さらに、 R^a および R^b の両方が、水素であってもよい。

10

【0389】

一部の実施形態では、 X^1 がその一部である環は、単環式または二環式である。

【0390】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^c は常に水素であり、そのため R^d のみが水素ではない場合がある。例えば、 R^c は水素であってもよく、 R^d は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、または t -ブチルから選択されてもよい。好ましくは、 R^c は水素であってもよく、 R^d はメチルであってもよい。さらに、 R^c および R^d の両方が、水素であってもよい。

20

【0391】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0392】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c 、および R^d は、水素である。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^1 、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

【0393】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0394】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、もしくは6員の環である。

30

【0395】

R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^3 もしくは R^a とともに環を形成する $-(CH_2)_q$ である。例えば、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、または t -ブチルから選択されてもよく、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ である。好ましくは、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、または i -ブチルから選択されてもよく、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ である。より好ましくは、 R^2 は、メチルであってもよい。

40

【0396】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^3 は、水素またはメチルであるか、または R^3 は、 R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0397】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 n は、0であり、 m は、1、2または3であるか、または n は、0であり、 m は、1または2であるか、または n は、1であり、 m は、1

50

、2または3であるか、またはnは、1であり、mは、1または2であるか、またはnは、2であり、mは、1、2または3であるか、またはnは、2であり、mは、1または2であるか、またはnは、0、1または2であり、mは、1または2であるか、またはnは、0、1または2であり、mは、1であるか、またはnは、1または2であり、mは、1、2または3であるか、またはnは、1または2であり、mは、1または2であるか、またはnは、1または2であり、mは、1または3であるか、またはnは、1または2であり、mは、2または3である。

【0398】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、 R^2 が直接結合する炭素と複素環を形成してもよい。例えば、 X^1 は、4、5、6または7員の複素環を形成してもよい。式Iの化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、置換または非置換のオキセタニル、チアタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、またはアザピシクロ[2.2.2]オクタン、好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、より好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルを形成してもよい。

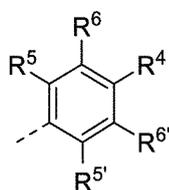
10

【0399】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

20

【化70】



i

式中、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリーール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリーール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリーール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリーール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノ-カルボニル、アリーール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリーールであり、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^6' は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

30

【0400】

Ar^1 が式iの化合物である、式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_6 アリーール、 C_{1-4} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリーール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アミノアルキル- C_6 アリーール、 C_{1-4} アミノアルキル- C_6 ヘテロアリーール、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシアミノカルボニル、または C_6 アリーールである。

40

【0401】

Ar^1 が式iの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_6 アリーール、 C_{1-4} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリーール、または C_6 アリーールである。

50

【0402】

Ar¹が式iの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、R⁴は、概して、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、n-ペントキシ、i-ペントキシ、n-ヘキソキシ、i-ヘキソキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロフェブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、エトキシペンチル、エトキシヘキシル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、プロポキシブチル、プロポキシペンチル、プロポキシヘキシル、ブトキシメチル、ブトキシエチル、ブトキシプロピル、ブトキシブチル、ブトキシペンチル、ブトキシヘキシル、ペントキシメチル、ペントキシエチル、ペントキシプロピル、ペントキシブチル、ペントキシペンチル、ペントキシヘキシル、ヘキソキシメチル、ヘキソキシエチル、ヘキソキシプロピル、ヘキソキシブチル、ヘキソキシペンチル、ヘキソキシヘキシル、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、メトシアマミノカルボニル、エトシアマミノカルボニル、プロポシアマミノカルボニル、ブトシアマミノカルボニル、ペントシアマミノカルボニル、ヘキソシアマミノカルボニル、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシ、フェニルペントキシ、フェニルヘキソキシ、m-フルオロフェニルメトキシ、m-フルオロフェニルフェニルエトキシ、m-フルオロフェニルフェニルプロポキシ、m-フルオロフェニルフェニルブトキシ、m-フルオロフェニルフェニルペントキシ、m-フルオロフェニルフェニルヘキソキシ、ピリジニルメトキシ、ピリジニルエトキシ、ピリジニルプロポキシ、ピリジニルブトキシ、ピリジニルペントキシ、ピリジニルヘキソキシ、フェニル、ピリジニルまたはナフチルである。

10

20

Ar¹が式iの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は互いに独立して、水素、-CF₃、FまたはClであり、ならびにR⁵'およびR⁶'は、水素である。好ましくは、R⁴は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₆アリーール、C₁₋₆アルコキシ-C₅₋₆ヘテロアリーール、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アミノアルキル-C₆アリーール、C₁₋₆アミノアルキル-C₅₋₆ヘテロアリーール、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコシアマミノ-カルボニル、アリーールC₁₋₆アルコキシ、またはC₆アリーールである。

30

【0403】

Ar¹が式iの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、R⁵およびR⁶は互いに独立して、水素、-CF₃、FまたはClであり、ならびにR⁵'およびR⁶'は、水素である。好ましくは、R⁴は、水素、フルオロ、クロロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₆アリーール、C₁₋₄アルコキシ-C₅₋₆ヘテロアリーール、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アミノアルキル-C₆アリーール、C₁₋₄アミノアルキル-C₆ヘテロアリーール、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルコシアマミノカルボニル、またはC₆アリーールである。

40

【0404】

Ar¹が式iの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、Ar¹は、水素ではない1、2または3個の置換基のみを含む。したがって、R⁴、R⁵、R⁵'、R⁶、また

50

は R^6 のうちの少なくとも二つは、水素であってもよい。

【0405】

Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよく、および / または R^2 は、メチルであってもよく、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であり、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0406】

Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

10

【0407】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0408】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または6員の環である。

【0409】

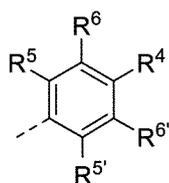
R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 i の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

20

【0410】

式 I の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 ii - 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化71】



ii-1

30

式中、

R^4 は、水素、F または Cl であり、

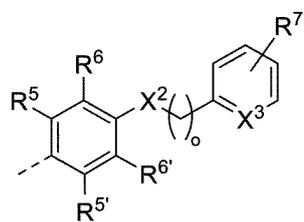
R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^6' は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F、Cl である。

【0411】

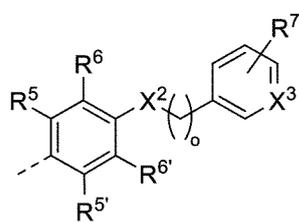
式 I の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 ii - 2、ii - 3、または ii - 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

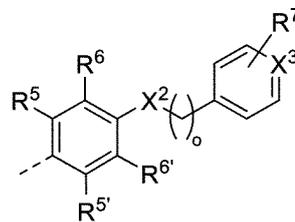
【化72】



ii-2



ii-3



ii-4

50

式中、

X^2 は、O、NH、またはNMeであり、

X^3 は、CHまたはNであり、

o は、0または1であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

【0412】

当業者は、 X^3 がCHを表す場合、 R^7 は概して、この炭素にも結合されてもよく、それにより X^3 は CR^7 であり得ることを理解する。好ましくは、対応するアリールまたはヘテロアリールは、単一の R^7 でのみ置換される。さらに、 X^3 がNである場合、 R^7 は概してNに結合され得ないことが理解される。

10

【0413】

Ar^1 が、式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

【0414】

Ar^1 が、式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 がNである場合、水素であり、および/または R^7 は、 X^3 がCHである場合、Fである。

20

【0415】

Ar^1 が、式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、o は、1である。

【0416】

Ar^1 が、式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、Fであり、および/または R^6 は、FまたはClである。

【0417】

Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

30

【0418】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0419】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または6員の環である。

40

【0420】

R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

【0421】

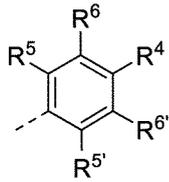
Ar^1 が式 $ii-1$ 、 $ii-2$ 、 $ii-3$ 、または $ii-4$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0422】

50

一部の実施形態では、 X^2 は、Oであり、それにより、 Ar^1 は、式 ii-1a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化73】



ii-1a

10

式中、

R^4 は、水素、FまたはClであり、

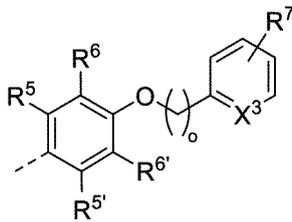
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

【0423】

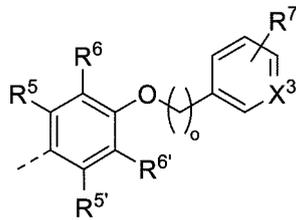
一部の実施形態では、 X^2 は、Oであり、それにより、 Ar^1 は、式 ii-2a、ii-3a、またはii-4aの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化74】

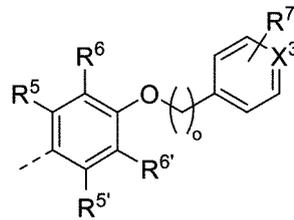
20



ii-2a



ii-3a



ii-4a

30

式中、

X^3 は、CHまたはN、好ましくはNであり、

o は、0または1であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

【0424】

Ar^1 が式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、またはii-4aの化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

40

【0425】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、またはii-4aの化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、o は、1である。

【0426】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、またはii-4aの化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、Fであり、および/または R^6 は、FまたはClである。

【0427】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、またはii-4aの化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 がNである場合、水素であり、および

50

／または R^7 は、 X^3 が CH である場合、 F である。

【0428】

Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0429】

Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

10

【0430】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0431】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または6員の環である。

【0432】

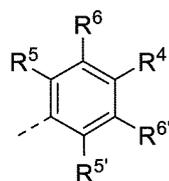
R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が、式 $ii-1a$ 、 $ii-2a$ 、 $ii-3a$ 、または $ii-4a$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

20

【0433】

一部の実施形態では、 X^3 は、 N であり、それにより、 Ar^1 は、式 $ii-1b$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化75】



ii-1b

30

式中、

R^4 は、水素、 F または Cl であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F 、 Cl である。

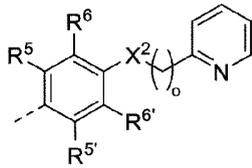
【0434】

一部の実施形態では、 X^3 は、 N であり、それにより、 Ar^1 は、式 $ii-2b$ 、 $ii-3b$ 、 $ii-4b$ 、 $ii-5b$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

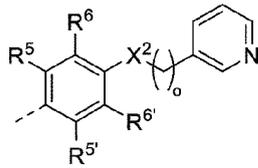
40

50

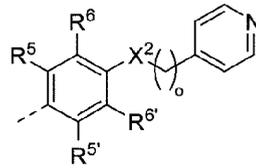
【化 7 6】



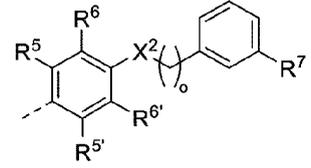
ii-2b



ii-3b



ii-4b



ii-5b

式中、

X^2 は O、NH または NMe であり、好ましくは O であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F、Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0435】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

【0436】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0437】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0438】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、F である。

【0439】

Ar^1 が式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0440】

Ar^1 が式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、または ii-4b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、または ii-4b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

【0441】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、または ii-4b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは 6 員の環、または 5 もしくは 6 員の環、または 5 員環である。

【0442】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、または ii-4b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または 6 員の環である。

【0443】

R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、または ii-4b の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される

10

20

30

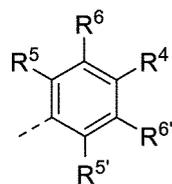
40

50

環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

【0444】

一部の実施形態では、 X^2 は、Oであり、 X^3 は、Nであり、それにより、 Ar^1 は、式ii-1cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、



ii-1c

10

式中、

R^4 は、水素、FまたはClであり、

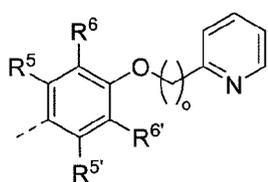
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

【0445】

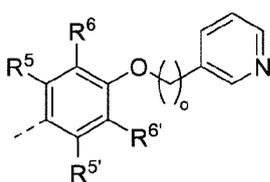
一部の実施形態では、 X^2 は、Oであり、 X^3 は、Nであり、それにより、 Ar^1 は、式ii-2c、ii-3c、ii-4c、ii-5cの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

20

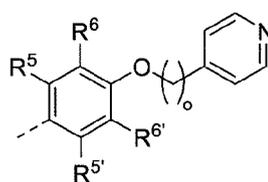
【化78】



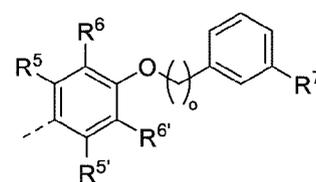
ii-2c



ii-3c



ii-4c



ii-5c

30

式中、

o は、0または1であり、

R^4 は、水素、FまたはClであり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

【0446】

Ar^1 が、式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4cまたはii-5cの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

40

【0447】

Ar^1 が、式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4cまたはii-5cの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 o は、1である。

【0448】

Ar^1 が、式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4cまたはii-5cの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、Fであり、および/または R^6 は、FまたはClである。

【0449】

Ar^1 が、式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4cまたはii-5cの化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、Fである。

50

【0450】

Ar^1 が、式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ 、 $ii-4c$ または $ii-5c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0451】

Ar^1 が、式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ または $ii-4c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が、式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ または $ii-4c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

10

【0452】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ または $ii-4c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0453】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ または $ii-4c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または6員の環である。

【0454】

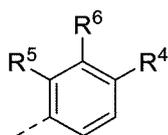
R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 $ii-1c$ 、 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ または $ii-4c$ の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

20

【0455】

式 I の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 $iii-1$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化79】



30

iii-1

式中、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

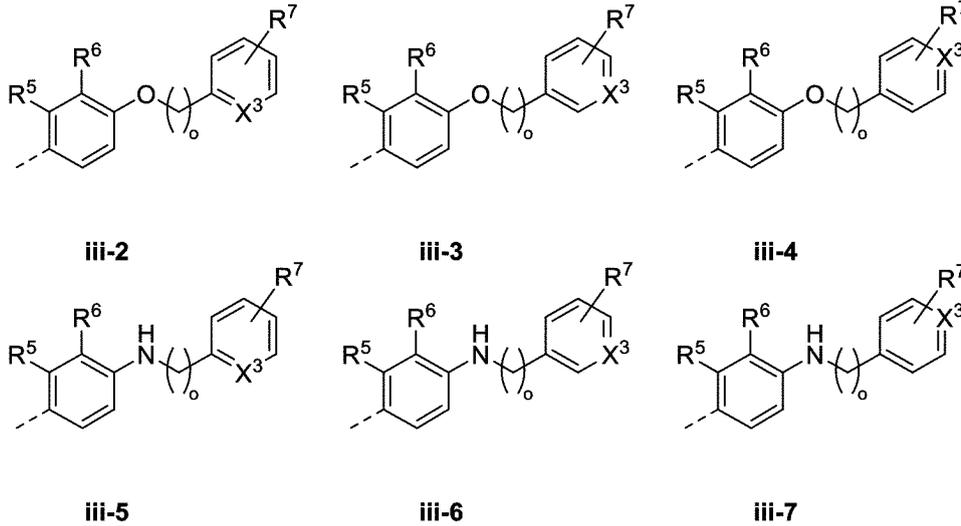
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F、Cl である。

【0456】

式 I の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 $iii-2$ 、 $iii-3$ 、または $iii-4$ 、 $iii-5$ 、 $iii-6$ 、または $iii-7$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

【化 8 0】



10

式中、

X^3 は、CH または N、好ましくは N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0457】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4、iii-5、iii-6、または iii-7 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。

【0458】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4、iii-5、iii-6、または iii-7 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0459】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4、iii-5、iii-6、または iii-7 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0460】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 が N である場合、水素であり、および / または R^7 は、 X^3 が CH である場合、F である。

【0461】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4、iii-5、iii-6、または iii-7 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0462】

Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または iii-4、iii-5、iii-6、または iii-7 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が、式 iii-1、iii-2、iii-3、または

40

iii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

【0463】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式iii-1、iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または5員環である。

【0464】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式iii-1、iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または6員の環である。

10

【0465】

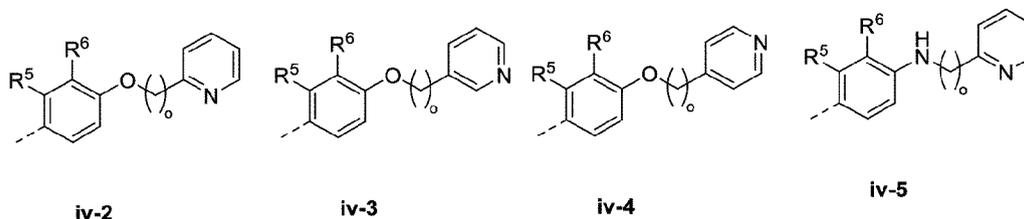
R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式iii-1、iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは6員の環、または5もしくは6員の環、または6員環である。

【0466】

一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、それにより Ar^1 が、式iv-2、iv-3、またはiv-4、iv-5、iv-6、またはiv-7の化合物であり、または X^3 は、Cであり、それにより Ar^1 が、式iv-8またはiv-9の化合物である。

20

【化81】

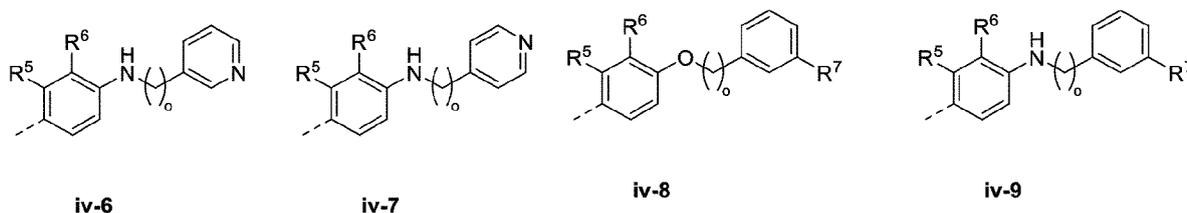


iv-2

iv-3

iv-4

iv-5



iv-6

iv-7

iv-8

iv-9

30

式中、

o は、0または1であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

40

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

【0467】

Ar^1 が、式iv-2、iv-3、またはiv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8またはiv-9の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。

【0468】

Ar^1 が、式iv-2、iv-3、またはiv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、またはiv-9の化合物である式Iの化合物の一部の実施形態では、 o は、1

50

である。

【0469】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0470】

Ar^1 が、式 iiv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、F である。

【0471】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0472】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^c および R^d は、水素である。 Ar^1 が、式 iv-1、iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、 R^b 、 R^c および R^d は、水素である。

【0473】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは 6 員の環、または 5 もしくは 6 員の環、または 5 員環である。

【0474】

R^a の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、3、4、5、または 6 員の環である。

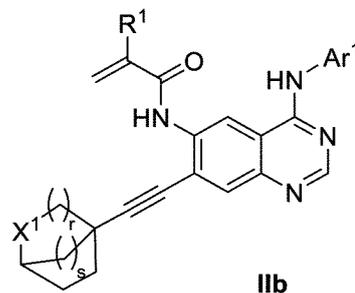
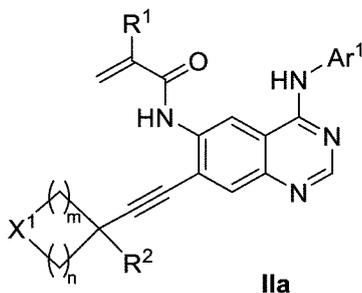
【0475】

R^2 の一つが R^3 とともに環を形成する、 Ar^1 が式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I の化合物の一部の実施形態では、形成される環は、4、5、もしくは 6 員の環、または 5 もしくは 6 員の環、または 6 員環である。

【0476】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 IIa または IIb の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化82】



式中、

10

20

30

40

50

X^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ であり、

R^1 は、H または F であり、

R^2 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ であり、

R^3 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)_p-$ であり、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1 または 2 であり、

p は、1 または 2 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

r は、0 または 1 であり、

s は、1 または 2 であり、および

Ar^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、もしくは C_6 アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される 6 員のアリールである。

【0477】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、 $-NR^3-$ である。

【0478】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0479】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である。例えば、 R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチルまたは t -ブチル R^2 から選択されてもよい。好ましくは、 R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、または i -ブチル R^2 から選択されてもよい。より好ましくは、 R^2 は、 R^2 が R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2$ であるメチルであってもよい。

【0480】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^3 は、 R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である水素またはメチルである。

【0481】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、 NR^3 である。

【0482】

式 I I a の化合物の一部の実施形態では、 n は、0 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、2 または 3 である。

【0483】

式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 r は、0 であり、 s は、1 または 2 であるか

10

20

30

40

50

、または r は、1 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は 1 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は、2 である。

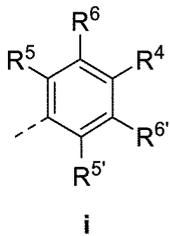
【0484】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、 R^2 が直接結合する炭素と複素環を形成してもよい。例えば、 X^1 は、4、5、6 または 7 員の複素環または複素二環を形成してもよい。式 I の化合物の一部の実施形態では、 X^1 は、置換または非置換のオキサニル、チアタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、またはアザビシクロ[2.2.2]オクタン、好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、テ
10
トラヒドロフラニル、ピペリジニル、より好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルを形成してもよい。

【0485】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 i の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化83】



20

式中、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコ
30
キシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリールであり、

R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^6' は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

【0486】

Ar^1 が式 i の化合物である、式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-4} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-4} アミノアルキル- C_6 ヘテロアリール、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アル
40
コキシアミノカルボニル、または C_6 アリールである。

【0487】

Ar^1 が式 i の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-4} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、または C_6 アリールである。

【0488】

Ar^1 が式 i の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、概して、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 i -ペンチル、 n -ヘキシル
50

、*i* - ヘキシル、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、*i* - プロポキシ、*n* - プロポキシ、*n* - ブトキシ、*i* - ブトキシ、*n* - ペントキシ、*i* - ペントキシ、*n* - ヘキソキシ、*i* - ヘキソキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロフェブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、エトキシペンチル、エトキシヘキシル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、プロポキシブチル、プロポキシペンチル、プロポキシヘキシル、ブトキシメチル、ブトキシエチル、ブトキシプロピル、ブトキシブチル、ブトキシペンチル、ブトキシヘキシル、ペントキシメチル、ペントキシエチル、ペントキシプロピル、ペントキシブチル、ペントキシペンチル、ペントキシヘキシル、ヘキソキシメチル、ヘキソキシエチル、ヘキソキシプロピル、ヘキソキシブチル、ヘキソキシペンチル、ヘキソキシヘキシル、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、メトシアマミノカルボニル、エトシアマミノカルボニル、プロポシアマミノカルボニル、ブトシアマミノカルボニル、ペントシアマミノカルボニル、ヘキソシアマミノカルボニル、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシ、フェニルペントキシ、フェニルヘキソキシ、*m* - フルオロフェニルメトキシ、*m* - フルオロフェニルフェニルエトキシ、*m* - フルオロフェニルフェニルプロポキシ、*m* - フルオロフェニルフェニルブトキシ、*m* - フルオロフェニルフェニルペントキシ、*m* - フルオロフェニルフェニルヘキソキシ、ピリジニルメトキシ、ピリジニルエトキシ、ピリジニルプロポキシ、ピリジニルブトキシ、ピリジニルペントキシ、ピリジニルヘキソキシ、フェニル、ピリジニルまたはナフチルである。

10

20

30

40

50

【0489】

Ar^1 が式 *i* の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル - C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル - C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノ - カルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリールである。

【0490】

Ar^1 が式 *i* の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-4} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アミノアルキル - C_6 アリール、 C_{1-4} アミノアルキル - C_6 ヘテロアリール、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシアミノカルボニル、または C_6 アリールである。

【0491】

Ar^1 が式 *i* の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、水素ではない 1、2 または 3 個の置換基のみを含む。したがって、 R^4 、 R^5 、 R^5 、 R^6 、または R^6 のうちの少なくとも二つは、水素であってもよい。

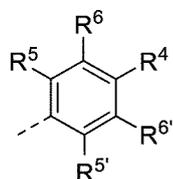
【0492】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 i の化合物であり、 R^1 は、水素であってもよく、および / または R^2 は、メチルであってもよく、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であってもよい。

【0493】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 ii-1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化84】



ii-1

10

式中、

R^4 は、水素、F または Cl であり、

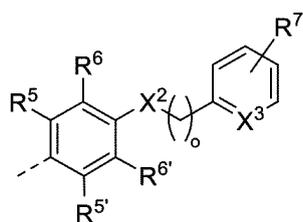
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F、Cl である。

【0494】

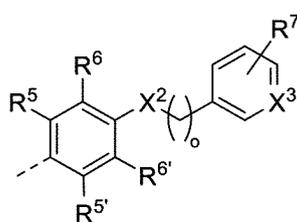
20

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 ii-2、ii-3、または ii-4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

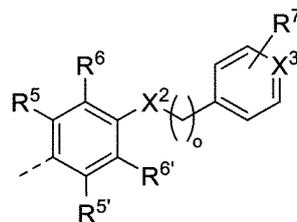
【化85】



ii-2



ii-3



ii-4

30

式中、

X^2 は、O、NH、または NMe であり、

X^3 は、C または N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

40

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0495】

Ar^1 が、式 ii-1、ii-2、ii-3、または ii-4 の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

【0496】

Ar^1 が、式 ii-1、ii-2、ii-3、または ii-4 の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、o は、1 である。

【0497】

Ar^1 が、式 ii-1、ii-2、ii-3、または ii-4 の化合物である式 I I a

50

または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0498】

Ar^1 が、式 ii - 1、ii - 2、ii - 3、または ii - 4 の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0499】

Ar^1 が、式 ii - 1、ii - 2、ii - 3、または ii - 4 の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 が N である場合、水素であり、および / または R^7 は、 X^3 が CH である場合、F である。

10

【0500】

Ar^1 が、式 ii - 1、ii - 2、ii - 3、または ii - 4 の化合物である式 I I a の化合物の一部の実施形態では、 n は、0 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、2 または 3 である。

20

【0501】

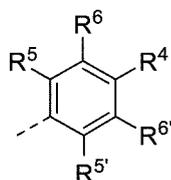
Ar^1 が、式 ii - 1、ii - 2、ii - 3、または ii - 4 の化合物である式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 r は、0 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、1 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は 1 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は、2 である。

【0502】

一部の実施形態では、 X^2 は、O であり、それにより、 Ar^1 は、式 ii - 1 a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化 86】

30



ii-1a

式中、

R^4 は、水素、F または Cl であり、

40

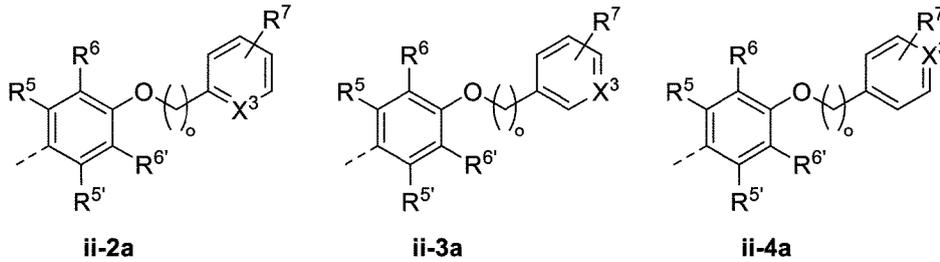
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F、Cl である。

【0503】

一部の実施形態では、 X^2 は、O であり、それにより、 Ar^1 は、式 ii - 2 a、ii - 3 a、または ii - 4 a の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

50

【化 8 7】



式中、

X^3 は、CH または N、好ましくは N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0504】

Ar^1 が式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

【0505】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0506】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0507】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 が N である場合、水素であり、および / または R^7 は、 X^3 が CH である場合、F である。

【0508】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0509】

Ar^1 が、式 ii-a-1、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ia の化合物の一部の実施形態では、 n は、0 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、2 または 3 である。

【0510】

Ar^1 が、式 ii-1a、ii-2a、ii-3a、または ii-4a の化合物である式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 r は、0 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、1 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s

10

20

30

40

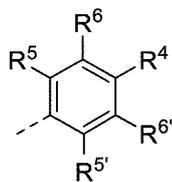
50

は 1 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は、2 である。

【0511】

式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 X^3 は、N であり、それにより、 Ar^1 は、式 ii-1b の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化88】



ii-1b

10

式中、

R^4 は、水素、F または Cl であり、

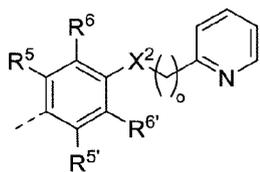
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F、Cl である。

【0512】

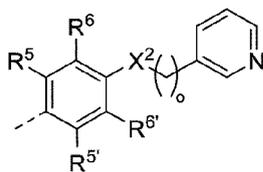
式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 X^3 は、N であり、それにより、 Ar^1 は、式 ii-2b、ii-3b、ii-4b、ii-5b の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

20

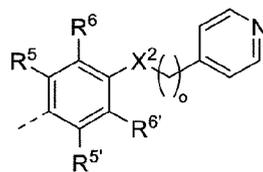
【化89】



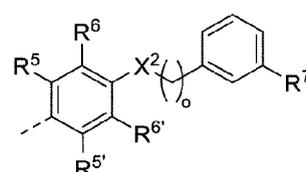
ii-2b



ii-3b



ii-4b



ii-5b

30

式中、

X^2 は O、NH または NMe であり、好ましくは O であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0513】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。

40

【0514】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0515】

Ar^1 が、式 ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b、または ii-5b の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0516】

50

Ar^1 が、式 $ii-1b$ 、 $ii-2b$ 、 $ii-3b$ 、 $ii-4b$ 、または $ii-5b$ の化合物である式 IIa または式 IIb の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 F である。

【0517】

Ar^1 が、式 $ii-1b$ 、 $ii-2b$ 、 $ii-3b$ 、 $ii-4b$ または $ii-5b$ の化合物である式 IIa または式 IIb の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0518】

Ar^1 が、式 $ii-1b$ 、 $ii-2b$ 、 $ii-3b$ 、または $ii-4b$ の化合物である式 IIa の化合物の一部の実施形態では、 n は、0 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、 m は、1 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、1 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、 m は、2 または 3 である。

10

【0519】

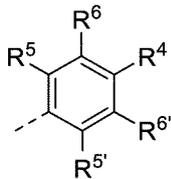
Ar^1 が、式 $ii-1b$ 、 $ii-2b$ 、 $ii-3b$ 、または $ii-4b$ の化合物である式 IIb の化合物の一部の実施形態では、 r は、0 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、1 であり、 s は、1 または 2 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は 1 であるか、または r は、0 または 1 であり、 s は、2 である。

20

【0520】

式 IIa または式 IIb の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式 $ii-1c$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化90】



ii-1c

30

式中、

R^4 は、水素、 F または Cl であり、

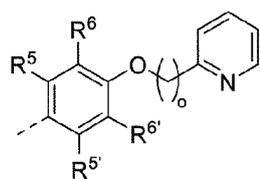
R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^6' は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F 、 Cl である。

【0521】

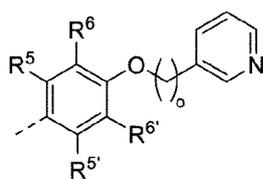
式 IIa または式 IIb の化合物の一部の実施形態では、 X^2 は、 O であり、 X^3 は、 N であり、それにより、 Ar^1 は、式 $ii-2c$ 、 $ii-3c$ 、 $ii-4c$ 、 $ii-5c$ の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

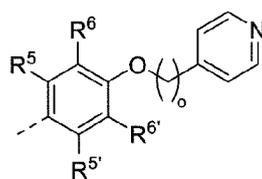
【化 9 1】



ii-2c



ii-3c



ii-4c



ii-5c

10

式中、

o は、0 または 1 であり、

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} は互いに独立して、水素、-CF₃ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R⁷ は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0522】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c または ii-5c の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、R⁵ および R⁶ は互いに独立して、水素、-CF₃、F または Cl であり、ならびに R^{5'} および R^{6'} は、水素である。

20

【0523】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c または ii-5c の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、o は、1 である。

【0524】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c または ii-5c の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、R⁵ は、F であり、および / または R⁶ は、F または Cl である。

【0525】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c または ii-5c の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、R⁷ は、F である。

30

【0526】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c または ii-5c の化合物である式 I I a または式 I I b の化合物の一部の実施形態では、R² は、メチルであるか、または R³ とともに環を形成する -(CH₂)- または -(CH₂)₂- である。

【0527】

Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、または ii-4c の化合物である式 I I a の化合物の一部の実施形態では、n は、0 であり、m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であり、m は、1 であるか、または n は、1 または 2 であり、m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、m は、1 または 2 であるか、または n は、1 または 2 であり、m は、1 または 3 であるか、または n は、1 または 2 であり、m は、2 または 3 である。

40

【0528】

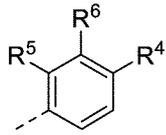
Ar¹ が、式 ii-1c、ii-2c、ii-3c、または ii-4c の化合物である式 I I b の化合物の一部の実施形態では、r は、0 であり、s は、1 または 2 であるか、または r は、1 であり、s は、1 または 2 であるか、または r は、0 または 1 であり、s は 1 であるか、または r は、0 または 1 であり、s は、2 である。

50

【0529】

式IIaまたは式IIbの化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式iii-1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化92】



iii-1

10

式中、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

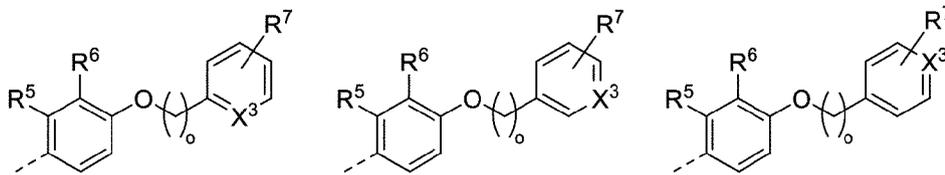
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはF、Clである。

【0530】

式IIaまたは式IIbの化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、式iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

20

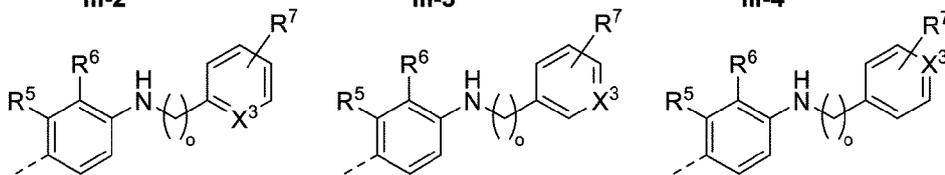
【化93】



iii-2

iii-3

iii-4



iii-5

iii-6

iii-7

30

式中、

X^3 は、CHまたはN、好ましくはNであり、

o は、0または1であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFである。

40

【0531】

Ar^1 が、式iii-1、iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、iii-6、またはiii-7の化合物である式IIaまたは式IIbの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。

【0532】

Ar^1 が、式iii-1、iii-2、iii-3、またはiii-4、iii-5、

50

i i i - 6、または *i i i* - 7 の化合物である式 *I I a* または式 *I I b* の化合物の一部の実施形態では、*o* は、1 である。

【0533】

*A r*¹ が、式 *i i i* - 1、*i i i* - 2、*i i i* - 3、または *i i i* - 4、*i i i* - 5、*i i i* - 6、または *i i i* - 7 の化合物である式 *I I a* または式 *I I b* の化合物の一部の実施形態では、*R*⁵ は、F であり、および / または *R*⁶ は、F または Cl である。

【0534】

*A r*¹ が、式 *i i i* - 1、*i i i* - 2、*i i i* - 3、または *i i i* - 4 の化合物である式 *I I a* または式 *I I b* の化合物の一部の実施形態では、*R*⁷ は、*X*³ が N である場合、水素であり、および / または *R*⁷ は、*X*³ が CH である場合、F である。

10

【0535】

*A r*¹ が、式 *i i i* - 1、*i i i* - 2、*i i i* - 3、または *i i i* - 4、*i i i* - 5、*i i i* - 6 または *i i i* - 7 の化合物である式 *I I a* または式 *I I b* の化合物の一部の実施形態では、*R*² は、メチルであるか、または *R*³ とともに環を形成する - (CH₂) - または - (CH₂)₂ - である。

【0536】

*A r*¹ が、式 *i i i* - 1、*i i i* - 2、*i i i* - 3、または *i i i* - 4 の化合物である式 *I I a* の化合物の一部の実施形態では、*n* は、0 であり、*m* は、1、2 または 3 であるか、または *n* は、0 であり、*m* は、1 または 2 であるか、または *n* は、1 であり、*m* は、1、2 または 3 であるか、または *n* は、1 であり、*m* は、1 または 2 であるか、または *n* は、2 であり、*m* は、1、2 または 3 であるか、または *n* は、2 であり、*m* は、1 または 2 であるか、または *n* は、0、1 または 2 であり、*m* は、1 または 2 であるか、または *n* は、0、1 または 2 であり、*m* は、1 であるか、または *n* は、1 または 2 であり、*m* は、1、2 または 3 であるか、または *n* は、1 または 2 であり、*m* は、1 または 2 であるか、または *n* は、1 または 2 であり、*m* は、1 または 3 であるか、または *n* は、1 または 2 であり、*m* は、2 または 3 である。

20

【0537】

*A r*¹ が、式 *i i i* - 1、*i i i* - 2、*i i i* - 3、または *i i i* - 4 の化合物である式 *I I b* の化合物の一部の実施形態では、*r* は、0 であり、*s* は、1 または 2 であるか、または *r* は、1 であり、*s* は、1 または 2 であるか、または *r* は、0 または 1 であり、*s* は 1 であるか、または *r* は、0 または 1 であり、*s* は、2 である。

30

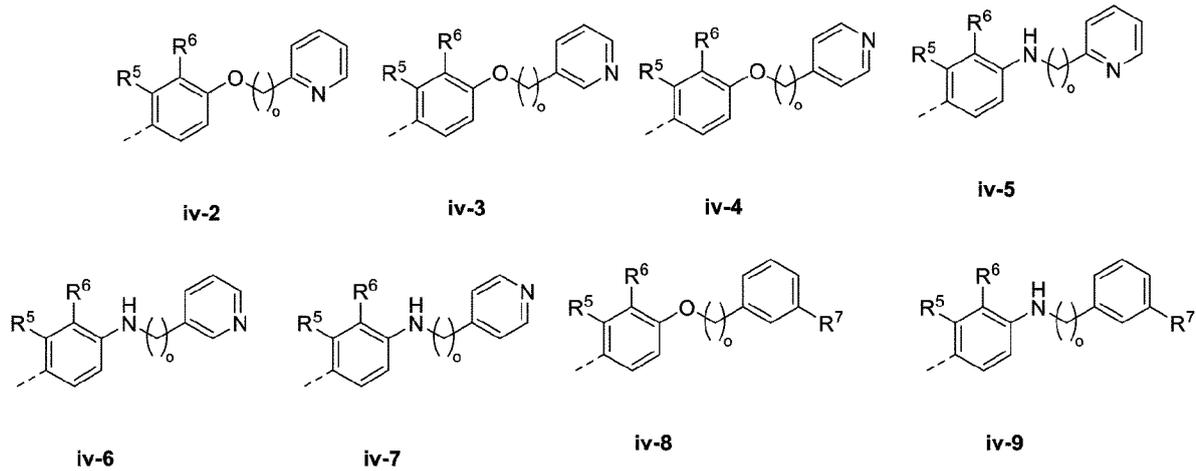
【0538】

一部の実施形態では、*X*³ は、N であり、それにより *A r*¹ が、式 *i v* - 2、*i v* - 3、または *i v* - 4、*i v* - 5、*i v* - 6、または *i v* - 7 の化合物であり、または *X*³ は、C であり、それにより *A r*¹ が、式 *i v* - 8 または *i v* - 9 の化合物である。

40

50

【化 9 4】



10

式中、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

20

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

【0539】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8 または iv-9 の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。

【0540】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

30

【0541】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

【0542】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、F である。

【0543】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I Ia または式 I Ib の化合物の一部の実施形態では、 R^2 は、メチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

40

【0544】

Ar^1 が、式 iv-2、iv-3、または iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、または iv-9 の化合物である式 I Ia の化合物の一部の実施形態では、 n は、0 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、0 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、1 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、1 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、2 であり、 m は、1、2 または 3 であるか、または n は、2 であり、 m は、1 または 2 であるか、または n は、0、1 または 2 であ

50

り、 m は、1または2であるか、または n は、0、1または2であり、 m は、1であるか、または n は、1または2であり、 m は、1、2または3であるか、または n は、1または2であり、 m は、1または2であるか、または n は、1または2であり、 m は、1または3であるか、または n は、1または2であり、 m は、2または3である。

【0545】

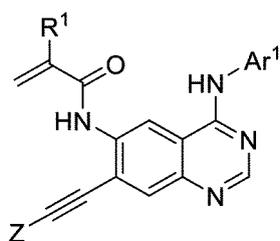
Ar^1 が、式iv-2、iv-3、またはiv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、またはiv-9の化合物である式IIbの化合物の一部の実施形態では、 r は、0であり、 s は、1または2であるか、または r は、1であり、 s は、1または2であるか、または r は、0または1であり、 s は1であるか、または r は、0または1であり、 s は、2である。

10

【0546】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式IIIの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化95】



III

20

式中、

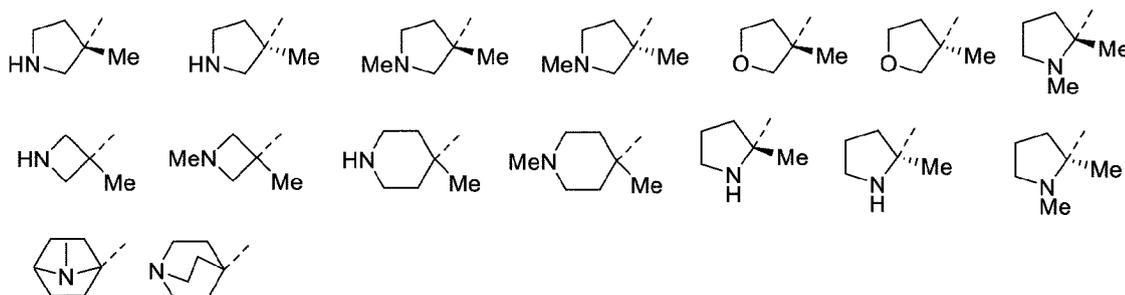
R^1 は、HまたはFであり、

Ar^1 は、非置換の6員アリールであるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリールから選択される基の一つ以上で置換される6員アリールであり、

30

Z は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物：

【化96】



40

【0547】

式IIIの化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素である。

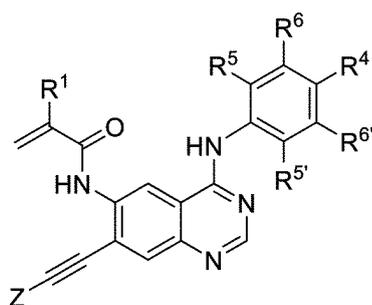
【0548】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式IVの化合物またはその薬学的に許容可能な

50

塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化 9 7】



IV

10

式中、

R^1 は、H または F であり、

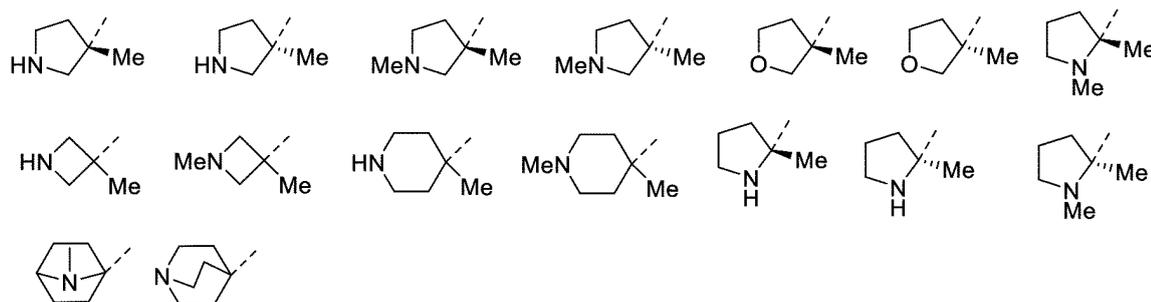
R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル - C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル - C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリールであり、

20

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

Z は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物：

【化 9 8】



30

【0 5 4 9】

式 IV の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-4} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アミノアルキル - C_6 アリール、 C_{1-4} アミノアルキル - C_6 ヘテロアリール、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルコキシアミノカルボニル、または C_6 アリールである。

40

【0 5 5 0】

式 VI の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_6 アリール、 C_{1-4} アルコキシ - C_{5-6} ヘテロアリール、または C_6 アリールである。

【0 5 5 1】

式 IV の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、概して、水素、フルオロ、クロロ、メ

50

チル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、i-ヘキシル、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、i-プロボキシ、n-プロボキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、n-ペントキシ、i-ペントキシ、n-ヘキソキシ、i-ヘキソキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロフェブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、エトキシペンチル、エトキシヘキシル、プロボキシメチル、プロボキシエチル、プロボキシプロピル、プロボキシブチル、プロボキシペンチル、プロボキシヘキシル、ブトキシメチル、ブトキシエチル、ブトキシプロピル、ブトキシブチル、ブトキシペンチル、ブトキシヘキシル、ペントキシメチル、ペントキシエチル、ペントキシプロピル、ペントキシブチル、ペントキシペンチル、ペントキシヘキシル、ヘキソキシメチル、ヘキソキシエチル、ヘキソキシプロピル、ヘキソキシブチル、ヘキソキシペンチル、ヘキソキシヘキシル、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル、メトシアミノカルボニル、エトシアミノカルボニル、プロボシアミノカルボニル、ブトシアミノカルボニル、ペントシアミノカルボニル、ヘキソシアミノカルボニル、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロボキシ、フェニルブトキシ、フェニルペントキシ、フェニルヘキソキシ、m-フルオロフェニルメトキシ、m-フルオロフェニルフェニルエトキシ、m-フルオロフェニルフェニルプロボキシ、m-フルオロフェニルフェニルブトキシ、m-フルオロフェニルフェニルペントキシ、m-フルオロフェニルフェニルヘキソキシ、ピリジニルメトキシ、ピリジニルエトキシ、ピリジニルプロボキシ、ピリジニルブトキシ、ピリジニルペントキシ、ピリジニルヘキソキシ、フェニル、ピリジニルまたはナフチルである。

【0552】

式IVの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、-CF₃、FまたはClであり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₇シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₆アリーール、C₁₋₆アルコキシ-C₅₋₆ヘテロアリーール、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アミノアルキル-C₆アリーール、C₁₋₆アミノアルキル-C₅₋₆ヘテロアリーール、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコシアミノ-カルボニル、アリーールC₁₋₆アルコキシ、またはC₆アリーールである。

【0553】

式IVの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、-CF₃、FまたはClであり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₅アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₆アリーール、C₁₋₄アルコキシ-C₅₋₆ヘテロアリーール、アミノC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アミノアルキル-C₆アリーール、C₁₋₄アミノアルキル-C₆ヘテロアリーール、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₄アルコシアミノカルボニル、またはC₆アリーールである。

【0554】

式IVの化合物の一部の実施形態では、Ar¹は、水素ではない1、2または3個の置換基のみを含む。したがって、 R^4 、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、または R^6' のうち少なくとも二つは、水素であってもよい。

【0555】

10

20

30

40

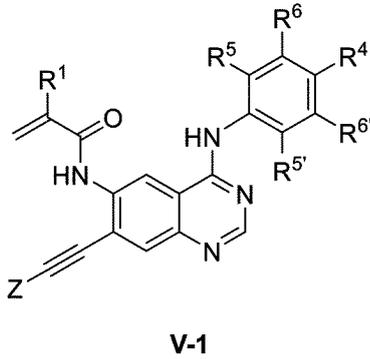
50

式 I V の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

【 0 5 5 6 】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 V - 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【 化 9 9 】



10

式中、

R^1 は、H または F であり、

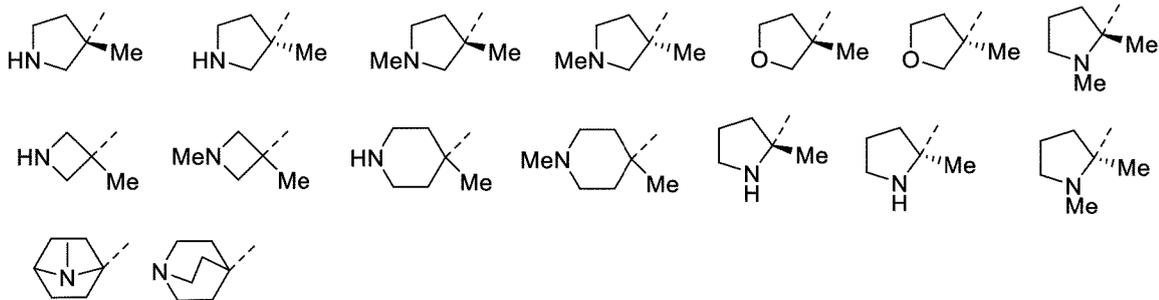
R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

20

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

Z は、以下から選択される：

【 化 1 0 0 】



30

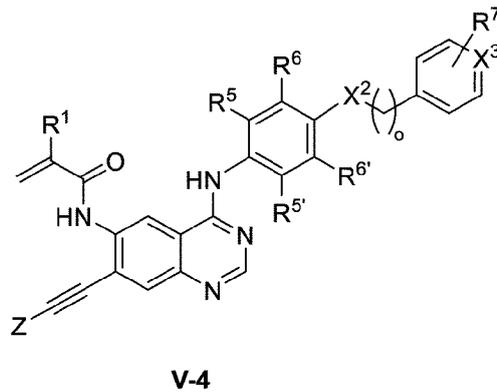
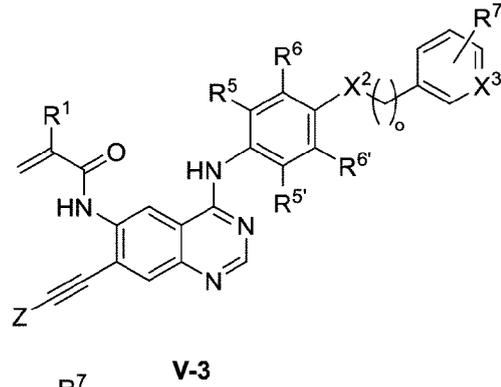
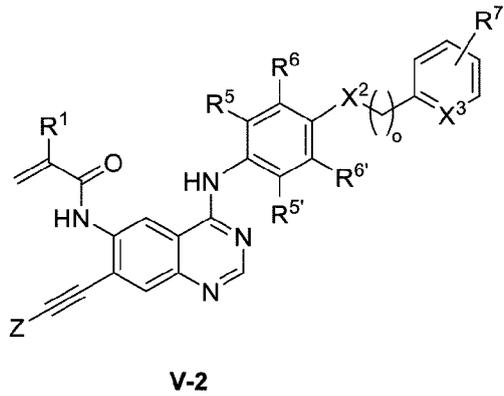
【 0 5 5 7 】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 V - 2、V - 3、または V - 4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

40

50

【化 1 0 1】



10

20

式中、

X^2 は、O または NH または NMe であり、

X^3 は、CH または N であり、

R^1 は、H または F であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

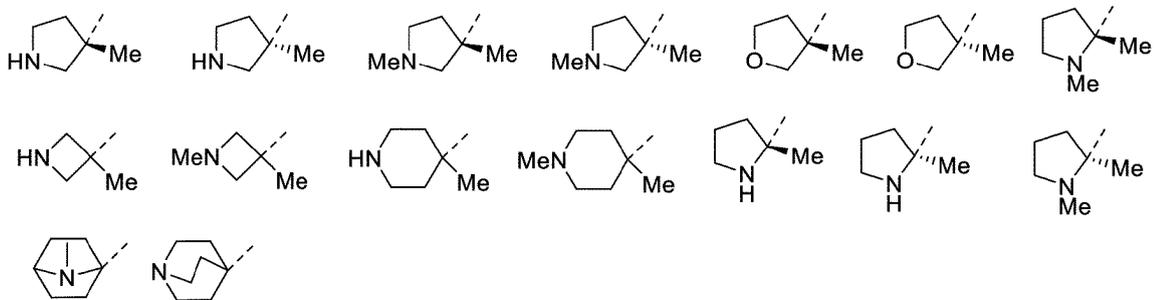
30

o は、0 または 1 であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

【化 1 0 2】



40

【0 5 5 8】

式 V - 1、V - 2、V - 3、または V - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

【0 5 5 9】

式 V - 1、V - 2、V - 3 または V - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$

50

は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

【0560】

式V-1、V-2、V-3またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに R^5' および R^6' は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

【0561】

式V-1、V-2、V-3またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、水素ではない1、2または3個の置換基のみを含む。したがって、 R^4 、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、または R^6' のうちの少なくとも二つは、水素であってもよい。

【0562】

式V-1、V-2、V-3、またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 がNである場合、水素であり、および/または R^7 は、 X^3 がCHである場合、Fである。

【0563】

式V-1、V-2、V-3、またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 o は、1である。

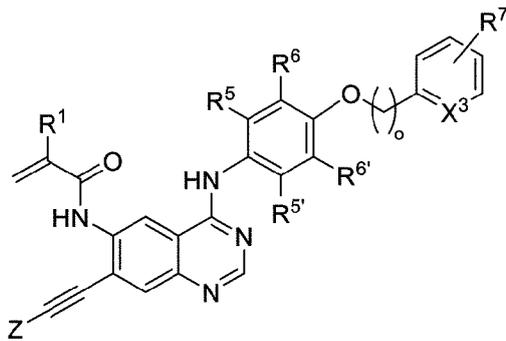
【0564】

式V-1、V-2、V-3、またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

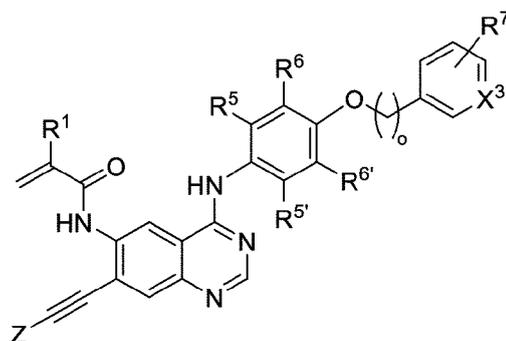
【0565】

式V-2、V-3、またはV-4の化合物の一部の実施形態では、 X^2 はOであり、式V-2a、V-3a、またはV-4aの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはは立体異性体を生じさせる。

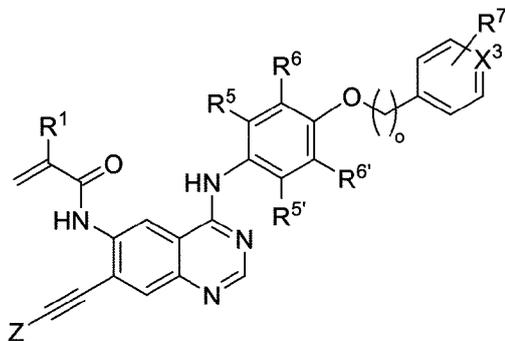
【化103】



V-2a



V-3a



V-4a

式中、

X^3 は、CHまたはNであり、

R^1 は、HまたはFであり、

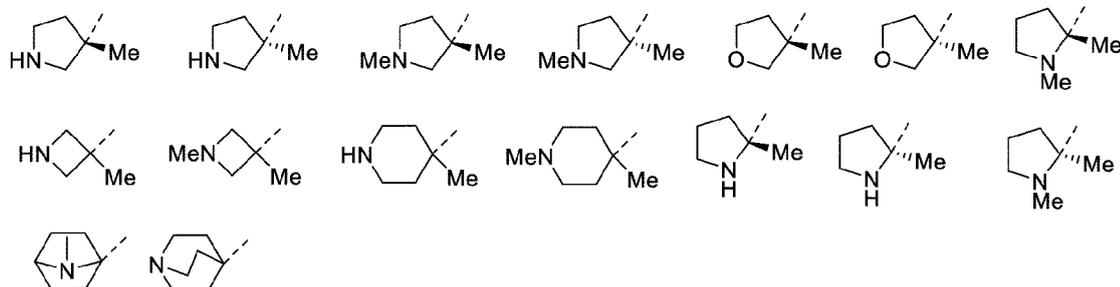
R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

α は、0 または 1 であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

【化 104】



10

【0566】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a、または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、またはクロロである。

【0567】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

20

【0568】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、F または Cl であり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

【0569】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、水素ではない 1、2 または 3 個の置換基のみを含む。したがって、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、または $R^{6'}$ のうちの少なくとも二つは、水素であってもよい。

30

【0570】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a、または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 が N である場合、水素であり、および / または R^7 は、 X^3 が CH である場合、F である。

【0571】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a、または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 α は、1 である。

【0572】

式 V - 1、V - 2 a、V - 3 a、または V - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

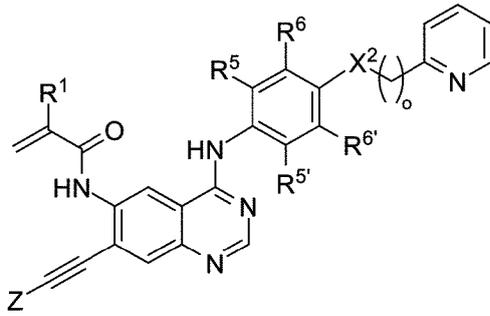
40

【0573】

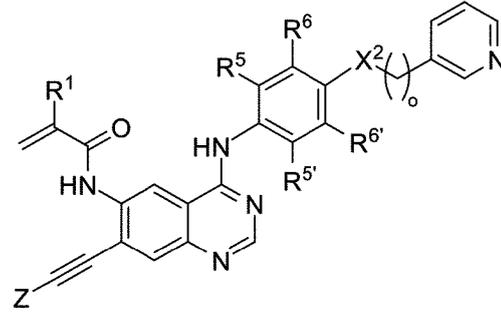
式 V - 2、V - 3、または V - 4 の化合物の一部の実施形態では、 X^3 は、N であり、式 V - 2 b、V - 3 b、V - 4 b の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を生じさせ、または X^3 は、C であり、式 V - 5 b の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を生じさせる。

50

【化105】

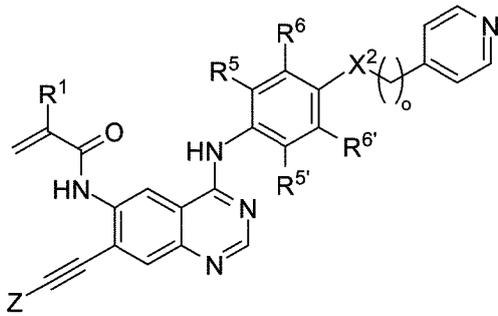


V-2b

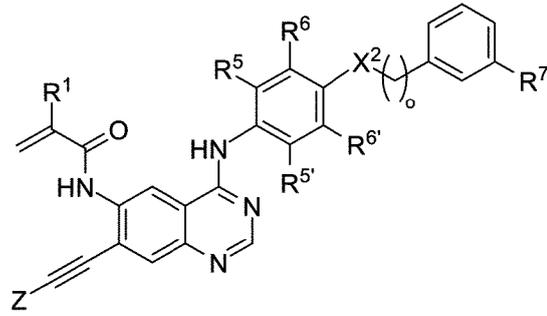


V-3b

10



V-4b



V-5b

20

式中、

X^2 は、O、NH、またはNMeであり、

R^1 は、HまたはFであり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

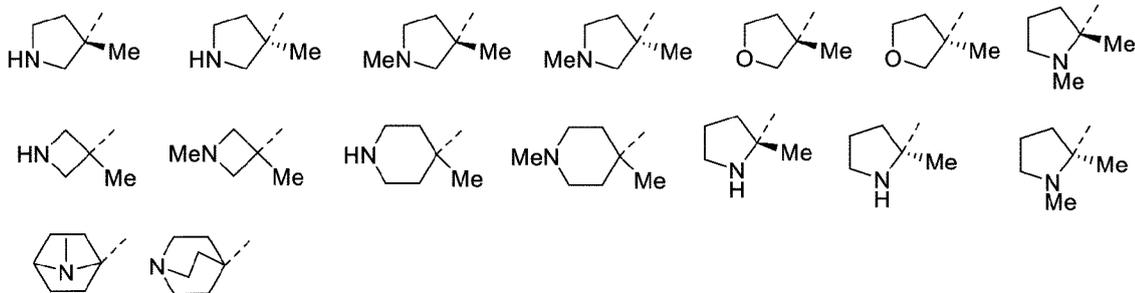
o は、0または1であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される：

30

【化106】



40

【0574】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4b、またはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロである。

【0575】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4bまたはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロ

50

である。

【0576】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4bまたはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、FまたはClであり、ならびに R^5 および R^6 は、水素である。好ましくは、 R^4 は、水素、フルオロ、クロロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルコシアミノカルボニル、アリーール C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリーール C_{1-4} アルコキシ、またはアリーールである。

【0577】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4bまたはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 Ar^1 は、水素ではない1、2または3個の置換基のみを含む。したがって、 R^4 、 R^5 、 R^5' 、 R^6 、または R^6' のうちの少なくとも二つは、水素であってもよい。

【0578】

V-2b、V-3b、V-4b、またはV-5bの一部の実施形態では、oは、1である。

【0579】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4b、またはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、Fである。

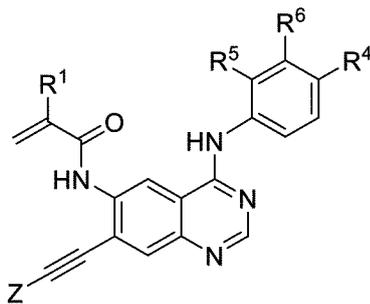
【0580】

式V-1、V-2b、V-3b、V-4b、またはV-5bの化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

【0581】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式VI-1の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化107】



VI-1

式中、

R^1 は、HまたはFであり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される：

10

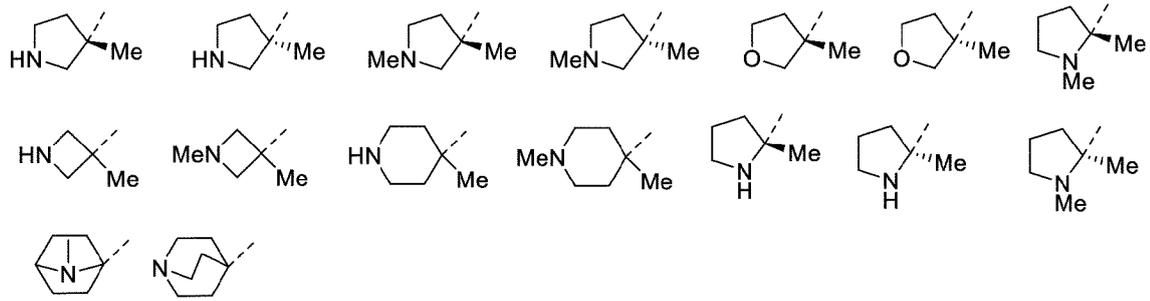
20

30

40

50

【化 1 0 8】

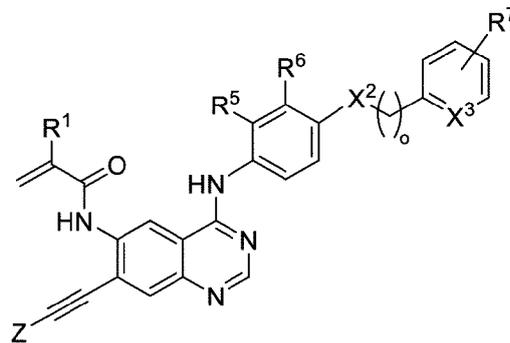


10

【 0 5 8 2】

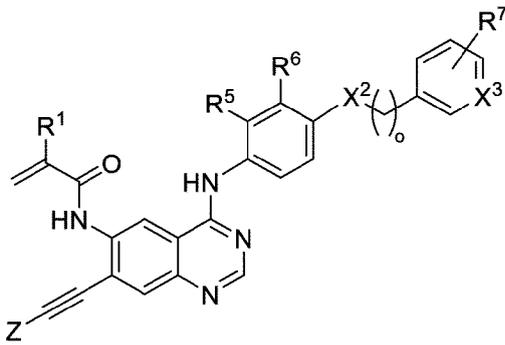
一部の実施形態では、本開示は、以下の式 VI - 2、VI - 3、または VI - 4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化 1 0 9】

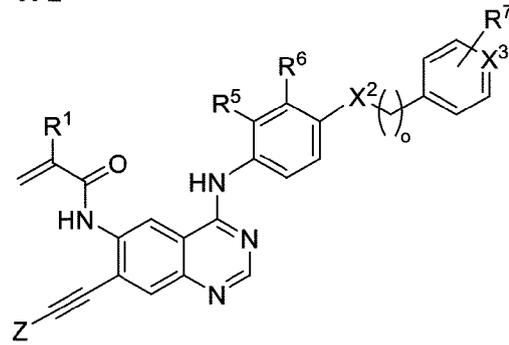


20

VI-2



VI-3



VI-4

30

式中、

X^2 は、O、NH、または NMe であり、

X^3 は、CH または N であり、

R^1 は、H または F であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

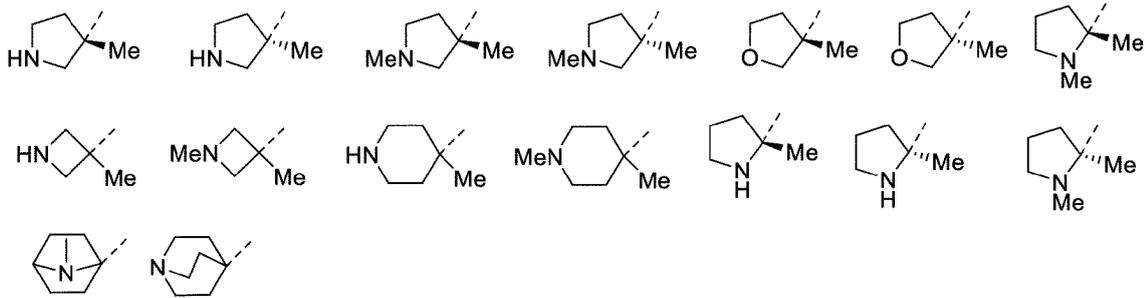
R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

40

50

【化 1 1 0】



10

【0 5 8 3】

式 V I - 1、V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、クロロ、またはフルオロである。

【0 5 8 4】

式 V I - 1、V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0 5 8 5】

式 V I - 1、V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

20

【0 5 8 6】

式 V I - 1、V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 が N である場合、水素であり、および / または R^7 は、 X^3 が CH である場合、F である。

【0 5 8 7】

式 V I - 1、V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

【0 5 8 8】

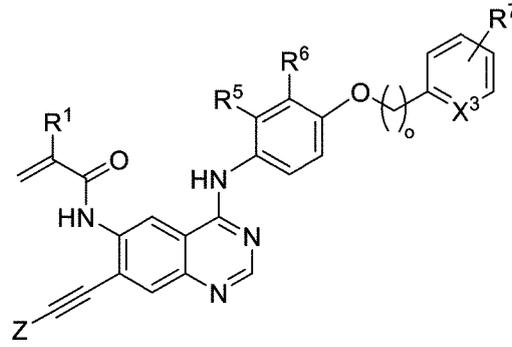
式 V I - 2、V I - 3、または V I - 4 の化合物の一部の実施形態では、 X^2 は O であり、式 V I - 2 a、V I - 3 a、または V I - 4 a の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を生じさせる。

30

40

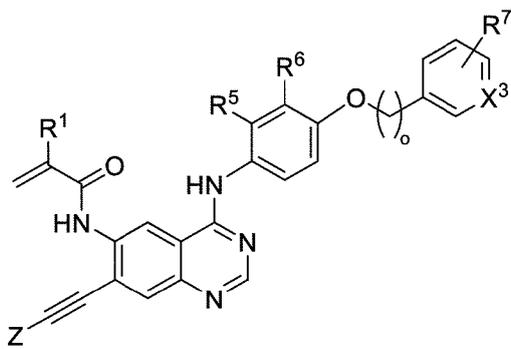
50

【化 1 1 1】

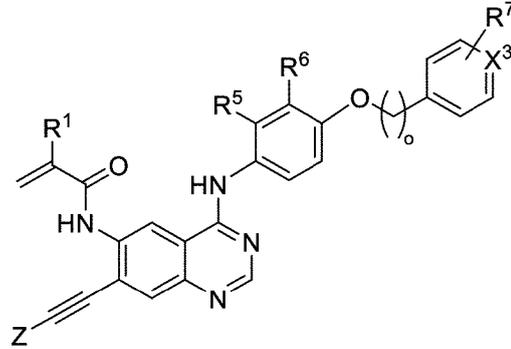


VI-2a

10



VI-3a



VI-4a

20

式中、

X^3 は、C H または N であり、

R^1 は、H または F であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

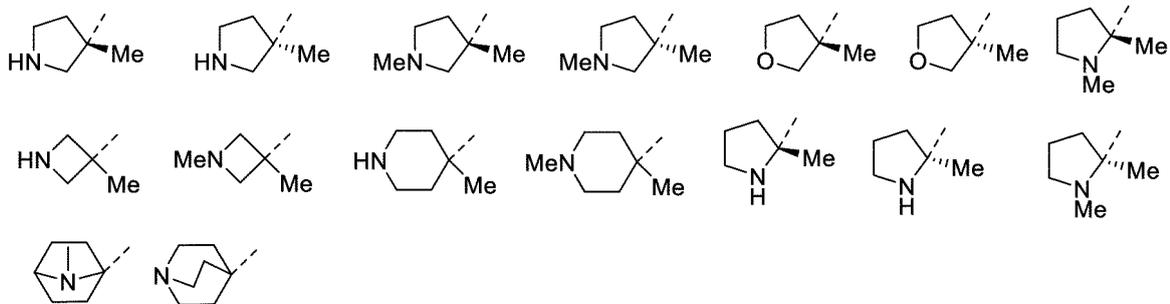
30

o は、0 または 1 であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

【化 1 1 2】



40

【0589】

式 VI - 1、VI - 2 a、VI - 3 a、または VI - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、またはクロロである。

【0590】

式 VI - 1、VI - 2 a、VI - 3 a、または VI - 4 a の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

50

【0591】

式VI-1、VI-2a、VI-3a、またはVI-4aの化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、Fであり、および/または R^6 は、FまたはClである。

【0592】

式VI-1、VI-2a、VI-3a、またはVI-4aの化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、 X^3 がNである場合、水素であり、および/または R^7 は、 X^3 がCHである場合、Fである。

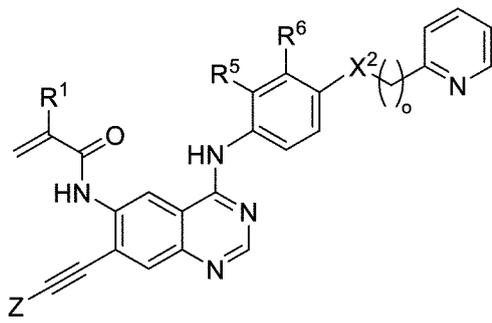
【0593】

式VI-1、VI-2a、VI-3a、またはVI-4aの化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

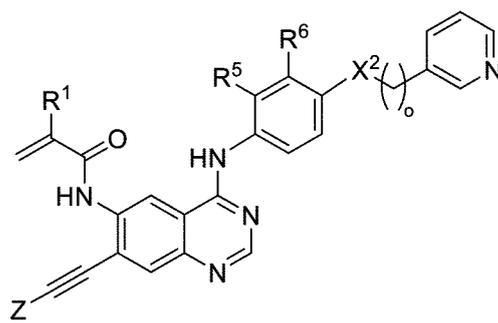
【0594】

式VI-2、VI-3、またはVI-4の化合物の一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、式VI-2b、VI-3b、またはVI-4bの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を生じさせ、または X^3 は、Cであり、式VI-5bの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を生じさせる。

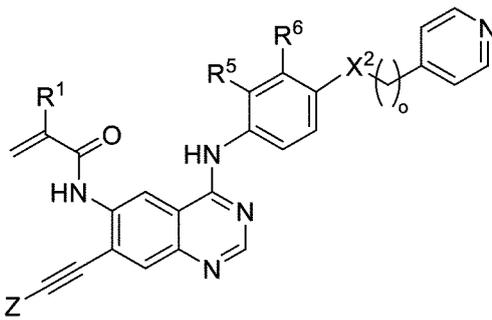
【化113】



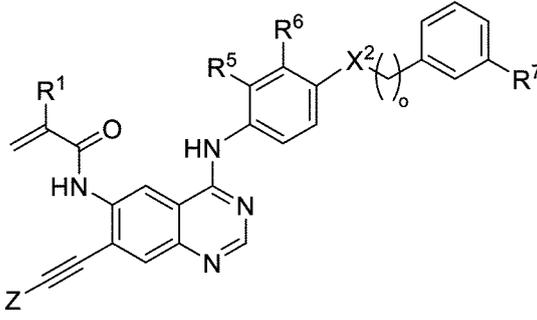
VI-2b



VI-3b



VI-4b



VI-5b

式中、

X^2 は、O、NH、またはNMeであり、

R^1 は、HまたはFであり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

o は、0または1であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される：

10

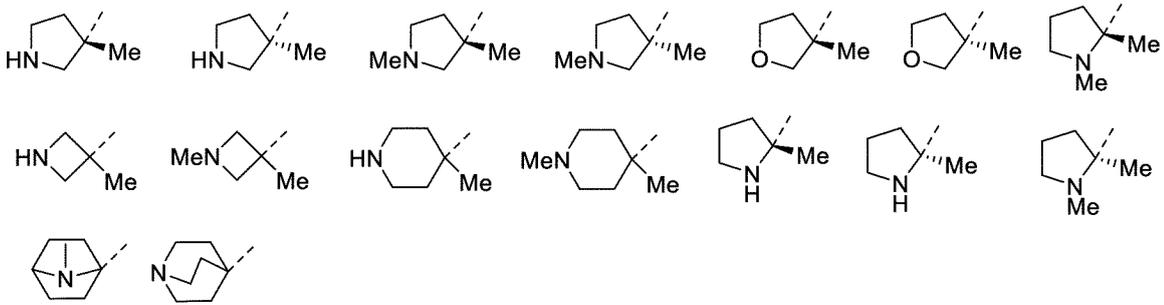
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

【0 5 9 5】

式 VI - 1、VI - 2 b、VI - 3 b、VI - 4 b または VI - 5 b の化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、水素、フルオロ、またはクロロである。

【0 5 9 6】

式 VI - 1、VI - 2 b、VI - 3 b、VI - 4 b または VI - 5 b の化合物の一部の実施形態では、 o は、1 である。

【0 5 9 7】

式 VI - 1、VI - 2 b、VI - 3 b、VI - 4 b または VI - 5 b の化合物の一部の実施形態では、 R^5 は、F であり、および / または R^6 は、F または Cl である。

20

【0 5 9 8】

式 VI - 1、VI - 2 b、VI - 3 b、VI - 4 b または VI - 5 b の化合物の一部の実施形態では、 R^7 は、F である。

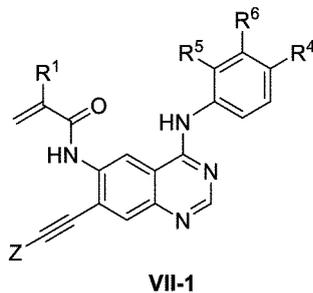
【0 5 9 9】

式 VI - 1、VI - 2 b、VI - 3 b、VI - 4 b、または VI - 5 b の化合物の一部の実施形態では、 R^1 は、水素であってもよい。

【0 6 0 0】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式 VII - 1 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

【化 1 1 5】



VII-1

30

式中、

R^1 は、H または F であり、好ましくは H であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

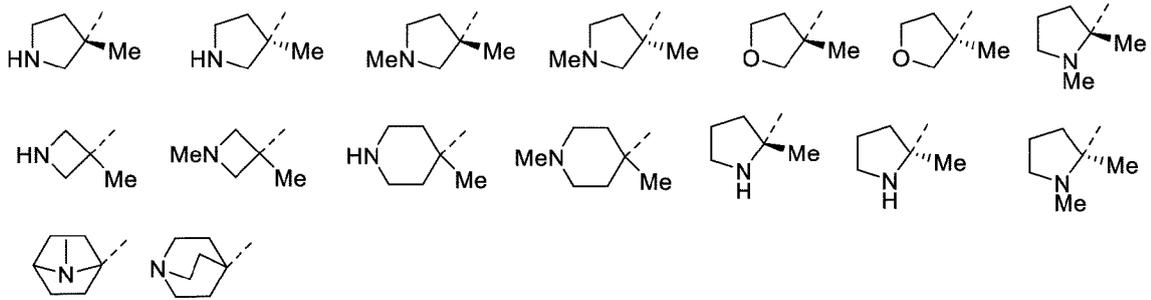
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

Z は、以下から選択される：

40

50

【化 1 1 6】



10

【0 6 0 1】

一部の実施形態では、本開示は、以下の式VII-2、VII-3もしくはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8もしくはVII-9の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体を提供するものであり：

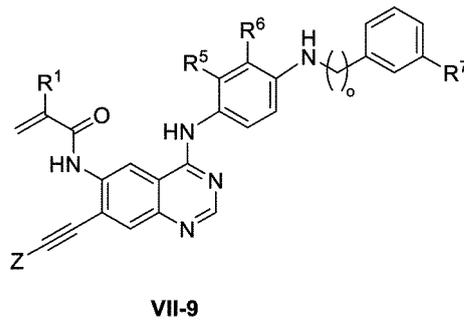
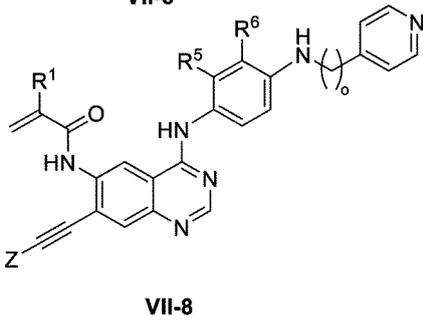
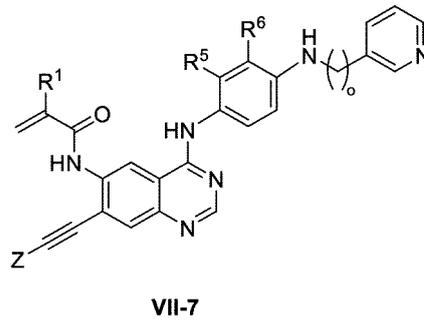
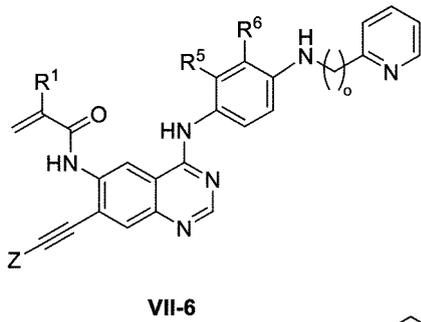
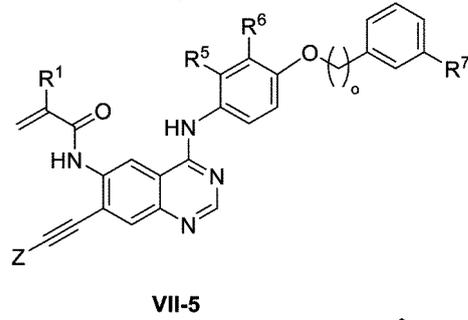
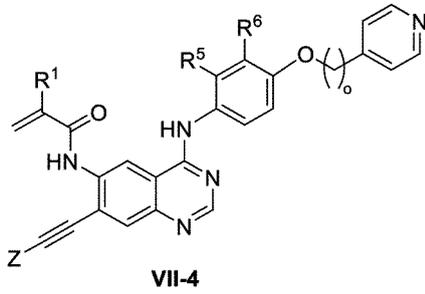
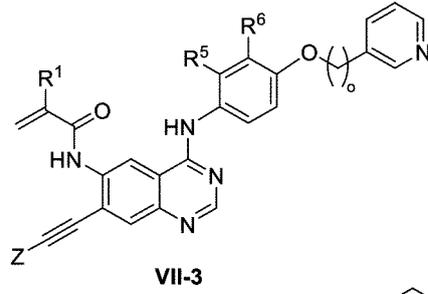
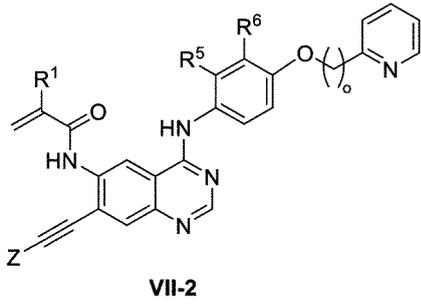
20

30

40

50

【化 1 1 7】



式中、

R^1 は、H または F であり、好ましくは H であり、

o は、0 または 1 であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される：

10

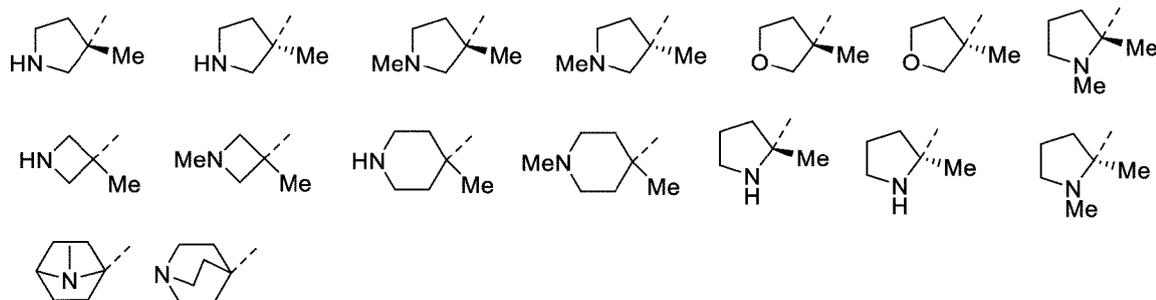
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

【0 6 0 2】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物の一部の実施形態では、R⁴は、水素、フルオロ、またはクロロである。

【0 6 0 3】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物の一部の実施形態では、oは、1である。

【0 6 0 4】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物の一部の実施形態では、R⁵は、Fであり、および/またはこの場合においてR⁶は、FまたはClである。

20

【0 6 0 5】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物の一部の実施形態では、R⁷は、Fである。

【0 6 0 6】

式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物の一部の実施形態では、R¹は、水素であってもよい。

30

【0 6 0 7】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される。

【0 6 0 8】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0 6 0 9】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物から選択される。

【0 6 1 0】

一部の実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される。

40

【0 6 1 1】

一部の実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0 6 1 2】

一部の実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物から選択される。

【0 6 1 3】

一部の実施形態では、化合物は、表2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される。

50

【0614】

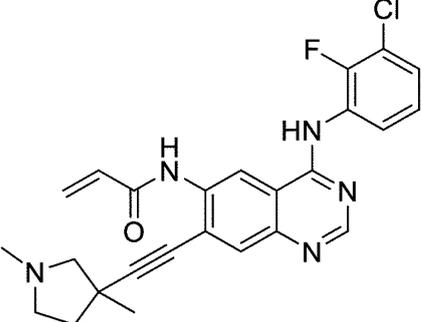
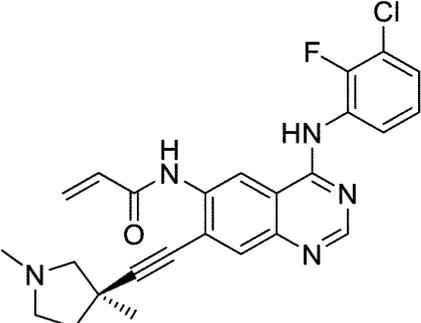
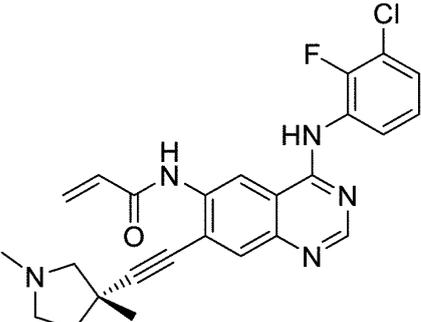
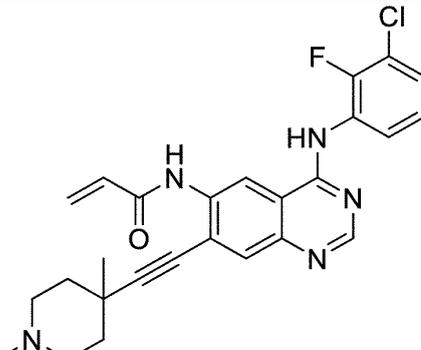
一部の実施形態では、化合物は、表2に記載の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0615】

一部の実施形態では、化合物は、表2に記載の化合物から選択される。

【表1-1】

表1:

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

10

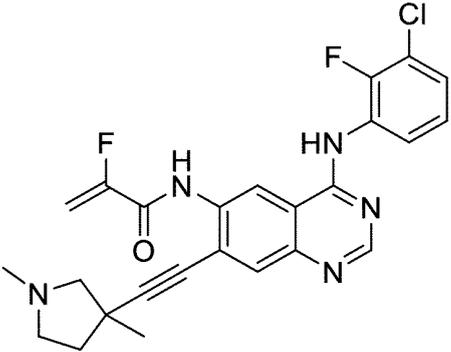
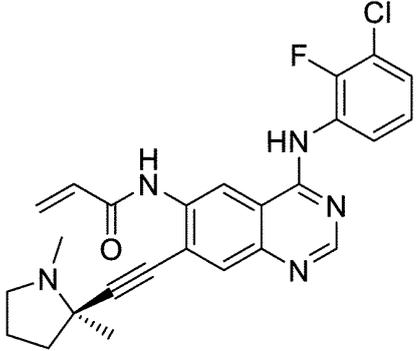
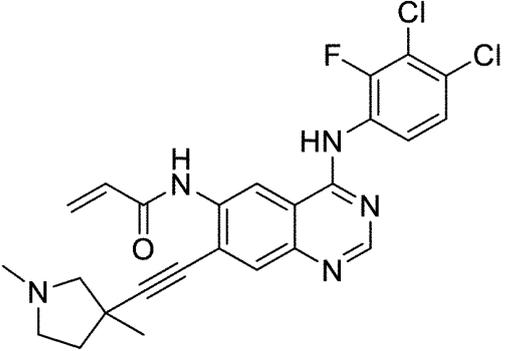
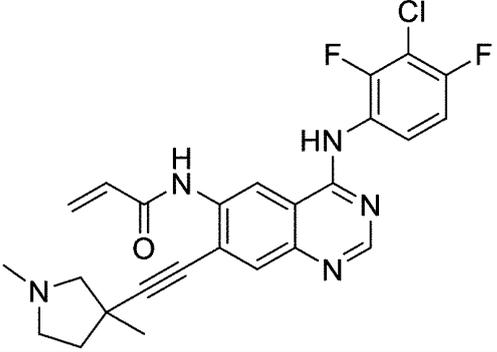
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5	
6	
7	
8	

10

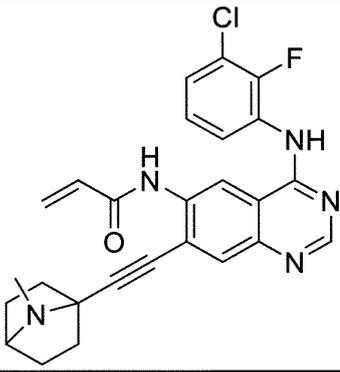
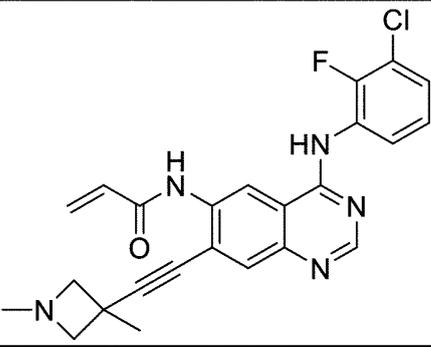
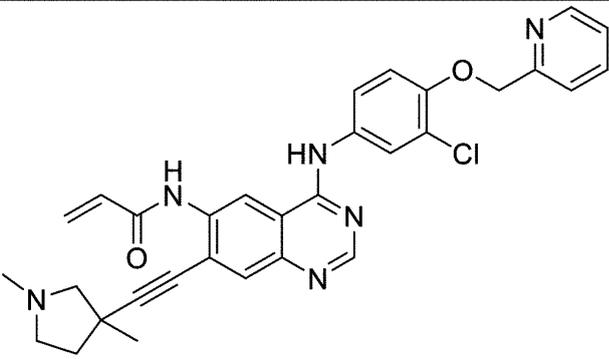
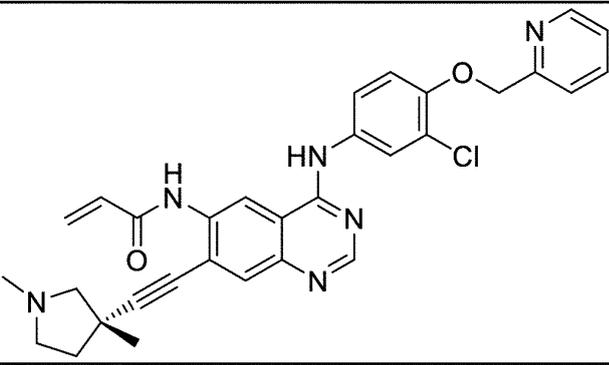
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10	
11	
12	
13	

10

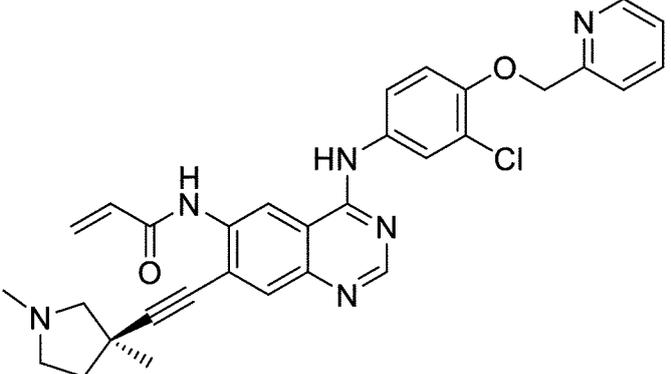
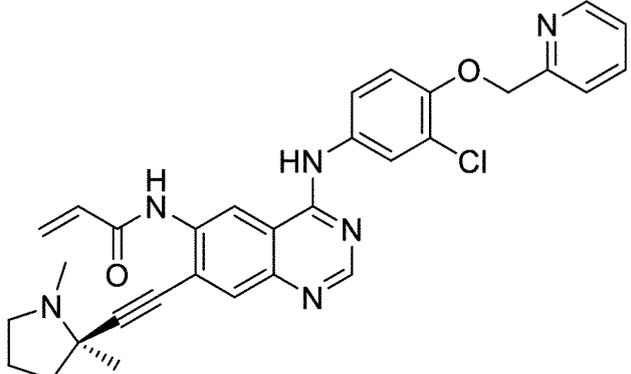
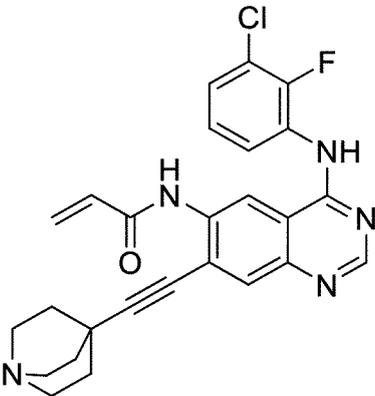
20

30

40

50

【表 1 - 4】

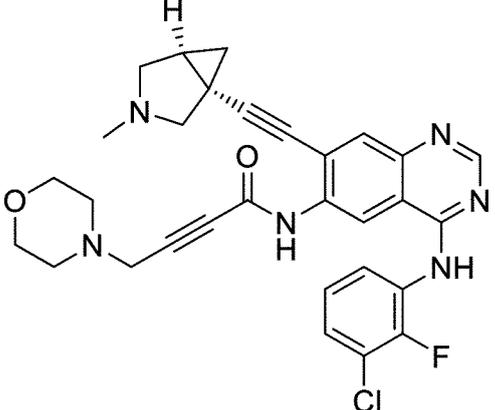
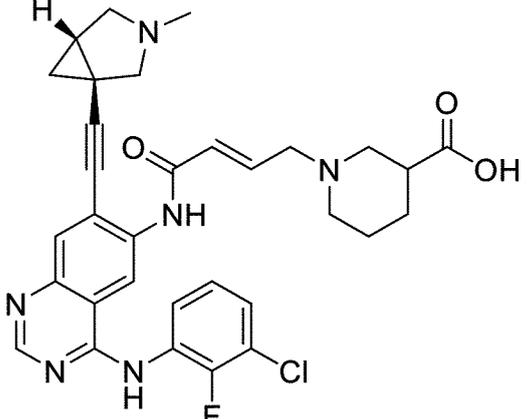
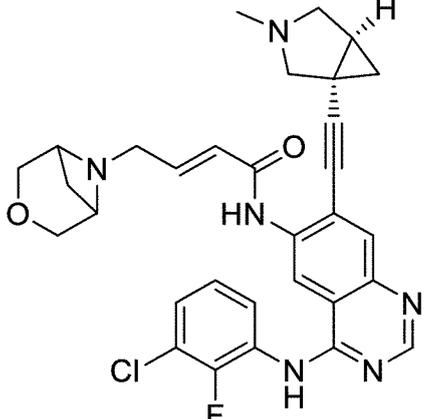
14		10
16		20
17		30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

化合物番号	構造
18	
19	
20	

10

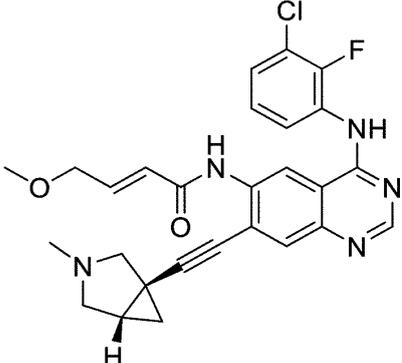
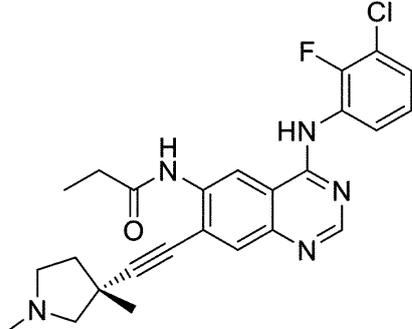
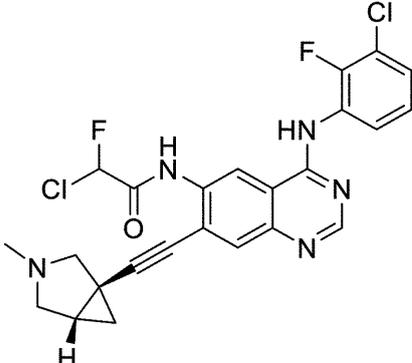
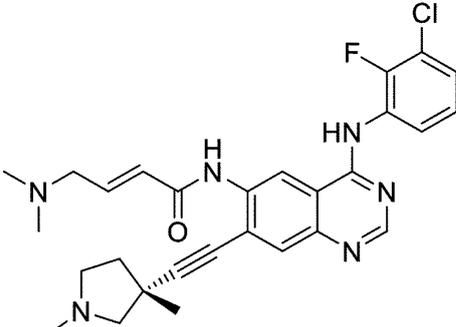
20

30

40

50

【表 2 - 2】

21	
22	
23	
24	

10

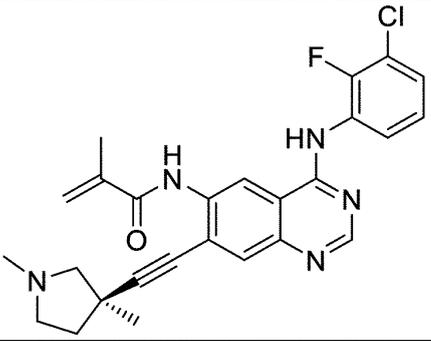
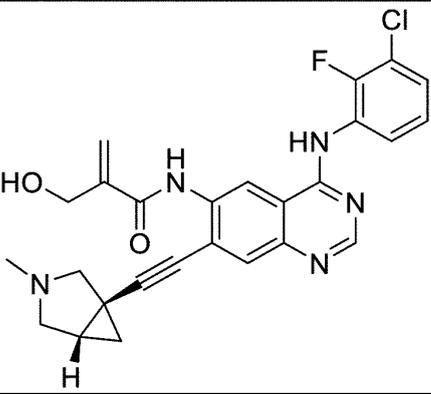
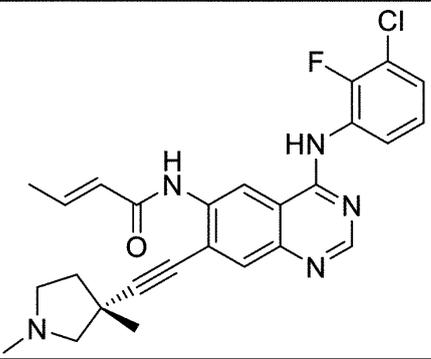
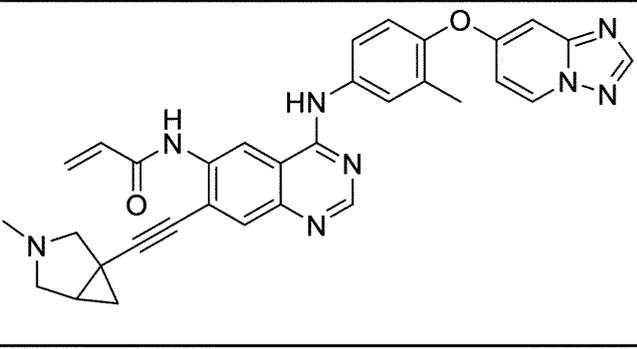
20

30

40

50

【表 2 - 3】

25	
26	
27	
28	

10

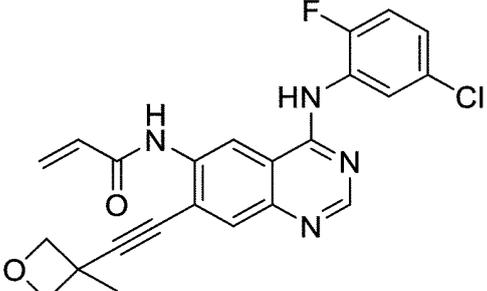
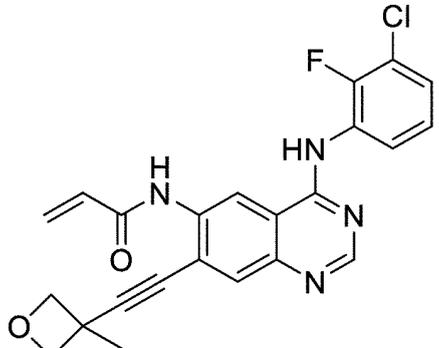
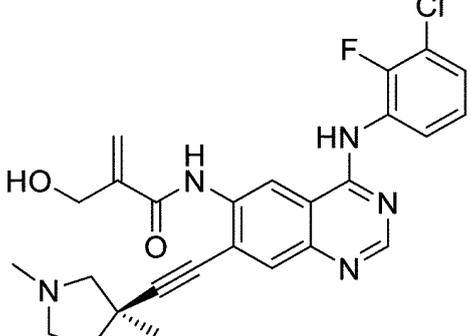
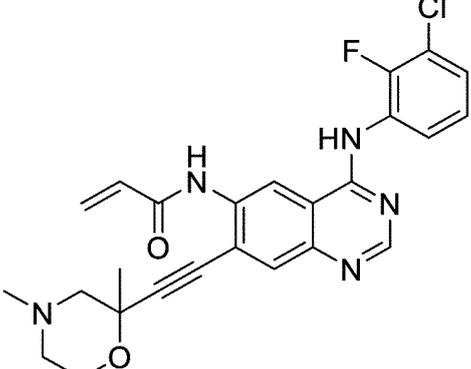
20

30

40

50

【表 2 - 4】

29	
30	
31	
32	

10

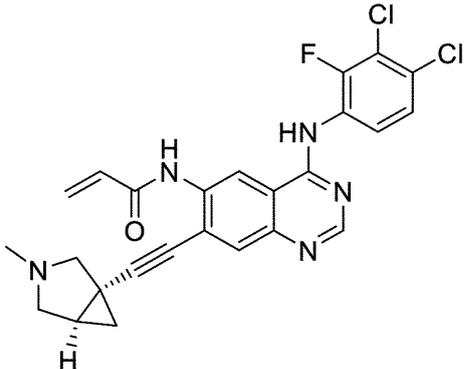
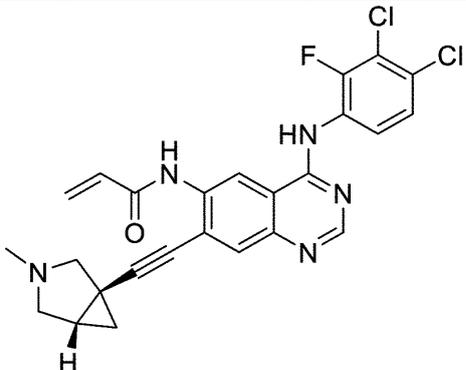
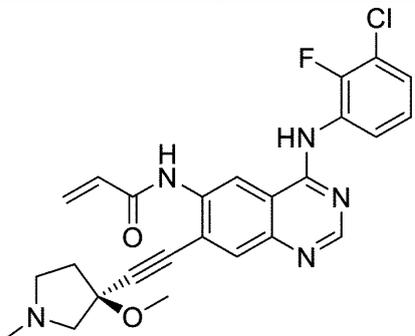
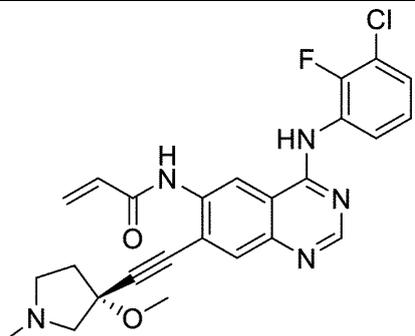
20

30

40

50

【表 2 - 5】

33	
34	
35	
36	

10

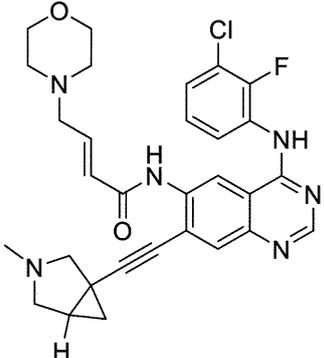
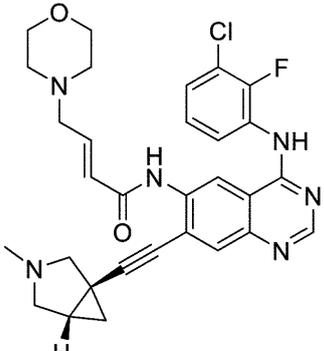
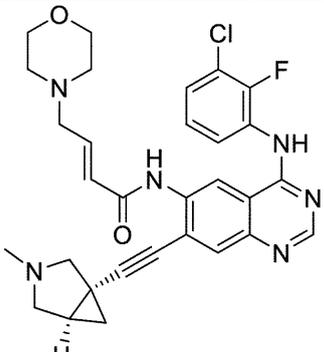
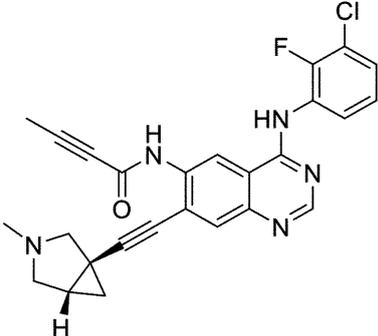
20

30

40

50

【表 2 - 6】

37		10
37A		20
37B		30
38		40

【表 2 - 7】

39	
40	
41	
42	

10

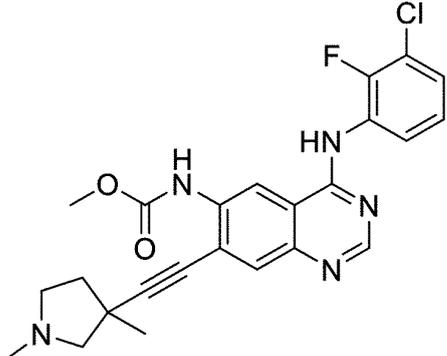
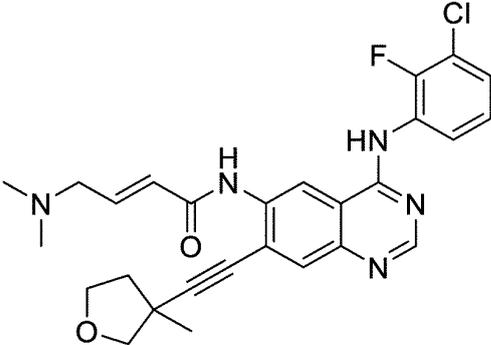
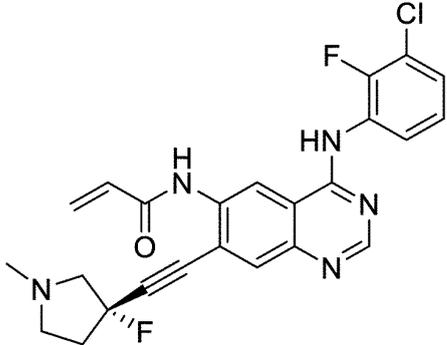
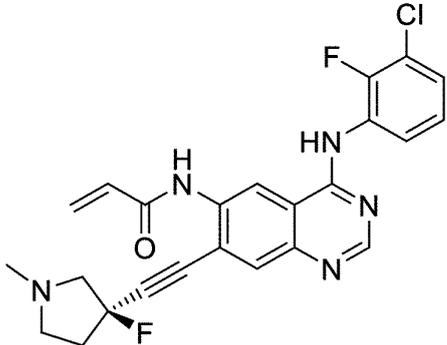
20

30

40

50

【表 2 - 8】

43	
44	
45	
46	

10

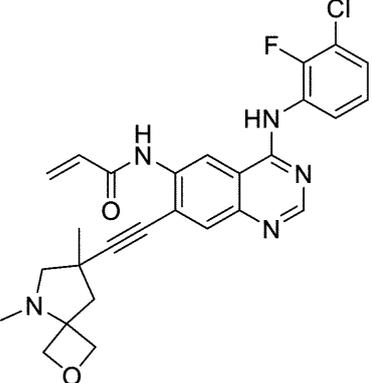
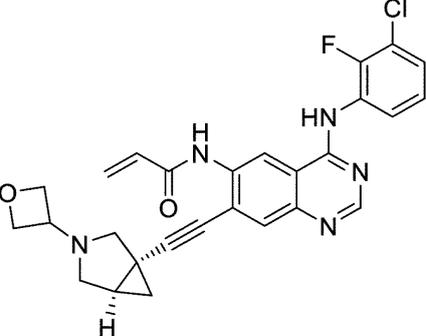
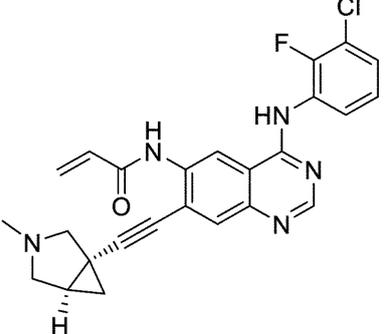
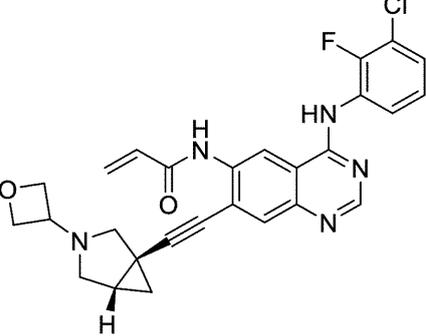
20

30

40

50

【表 2 - 9】

47	
48	
49	
50	

10

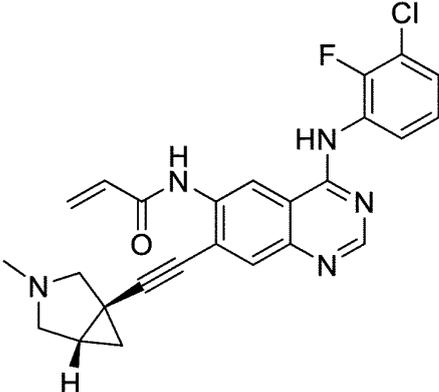
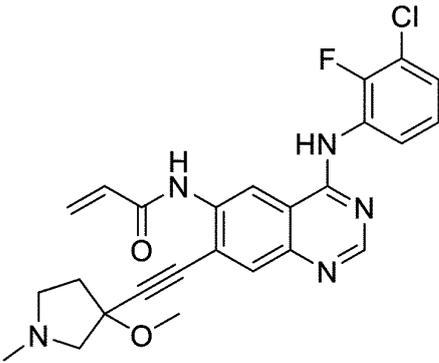
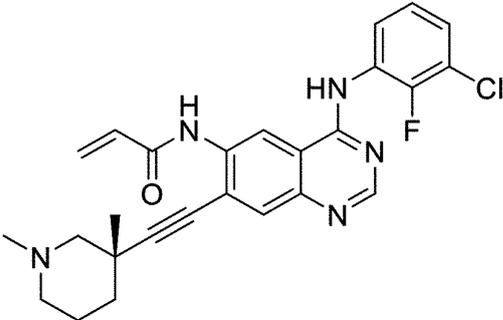
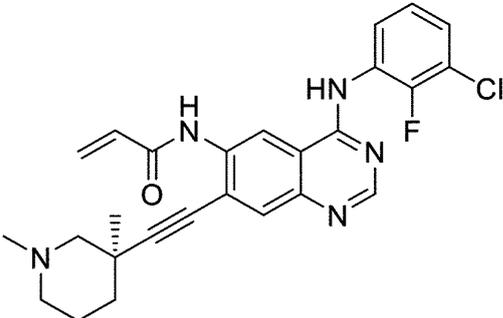
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

51	
52	
53	
54	

10

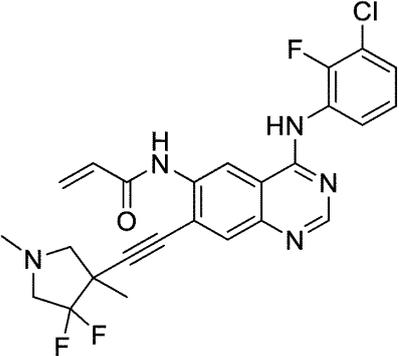
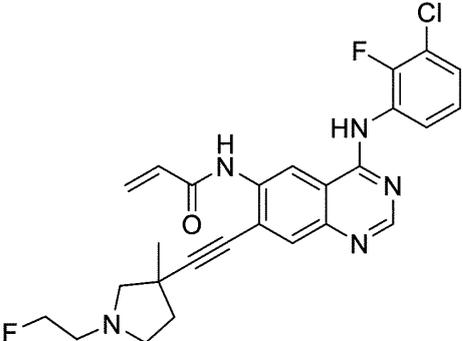
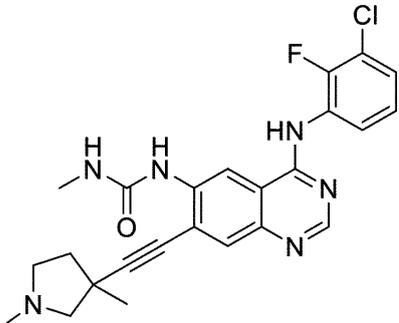
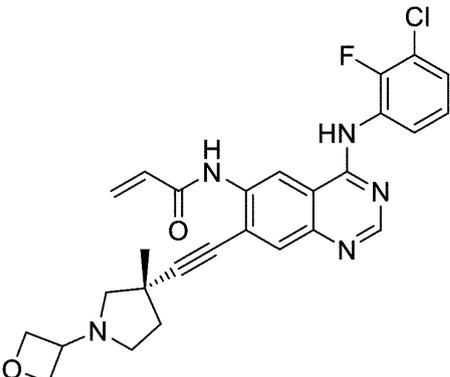
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

55	
56	
57	
58	

10

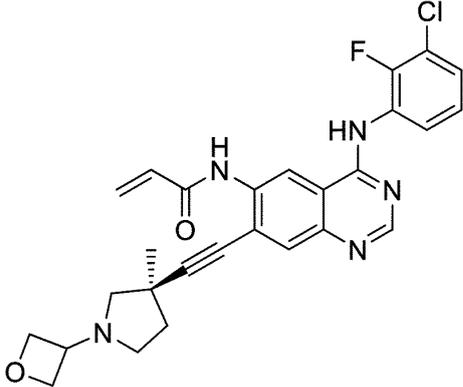
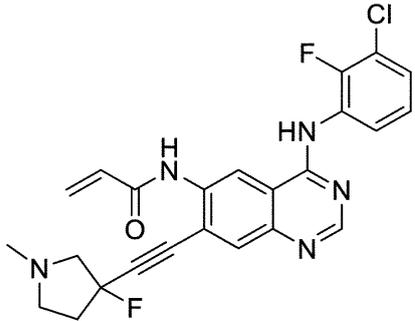
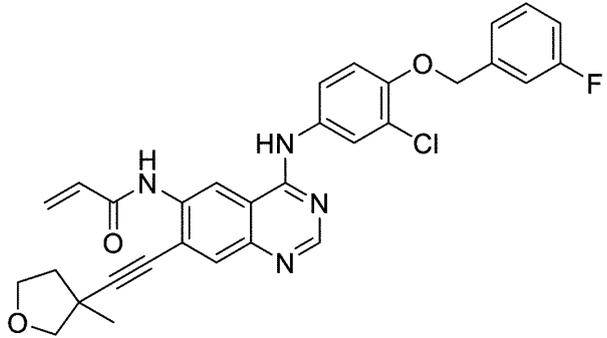
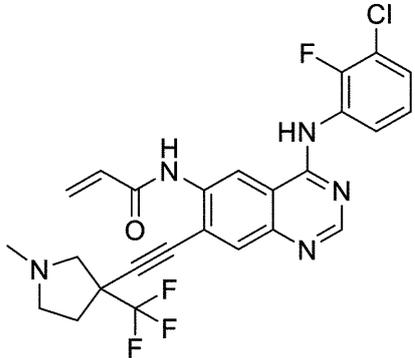
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

59	
60	
61	
62	

10

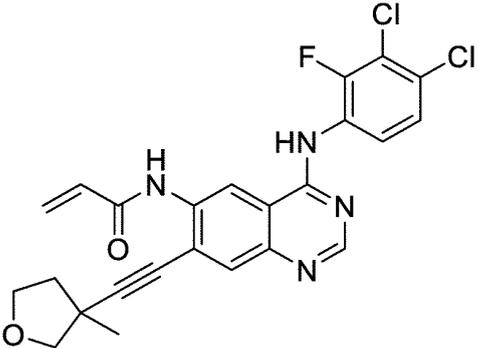
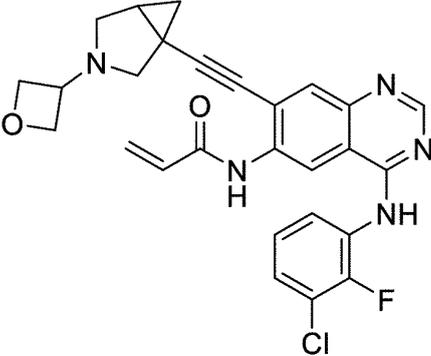
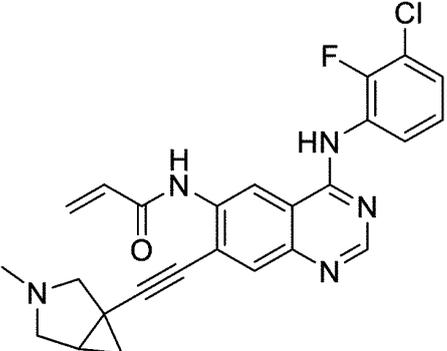
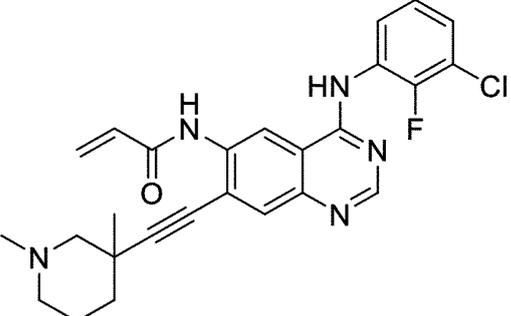
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

63	
64	
65	
66	

10

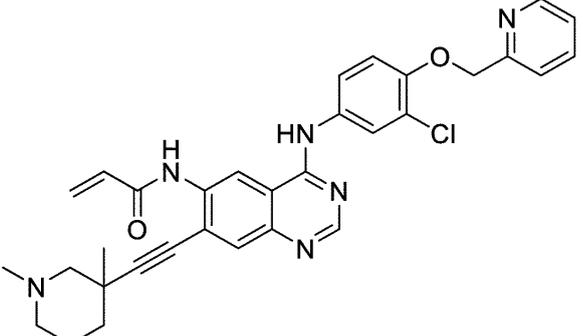
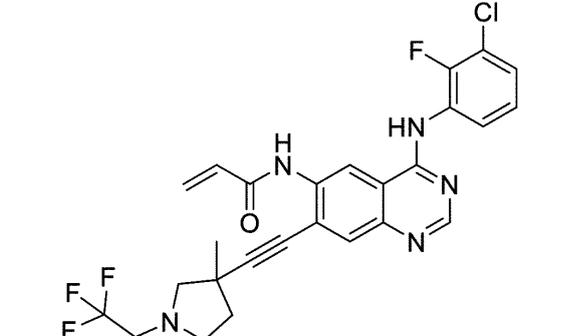
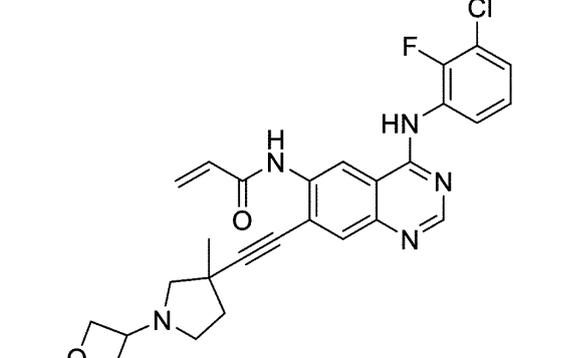
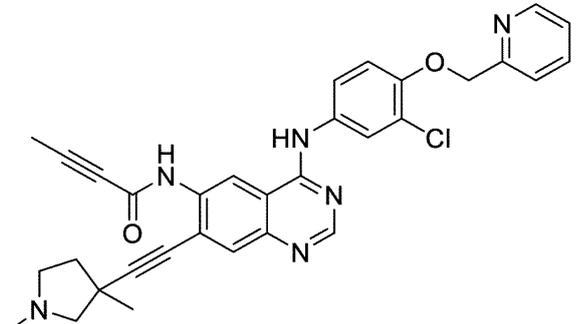
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

67	
68	
69	
70	

10

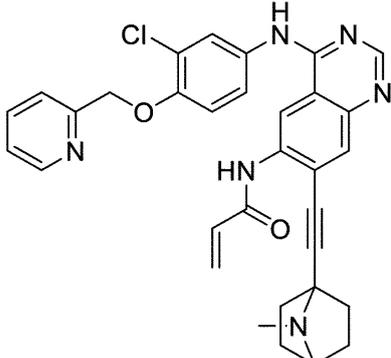
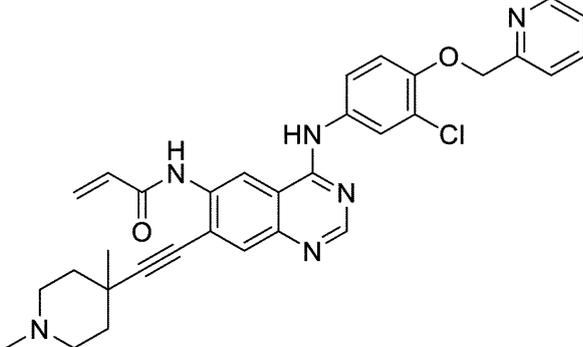
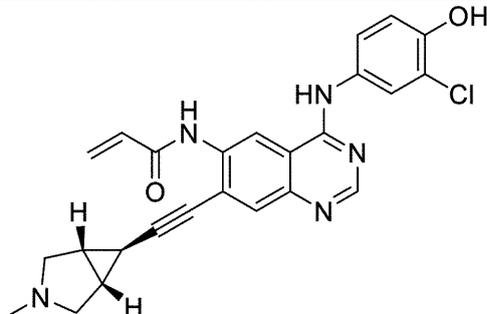
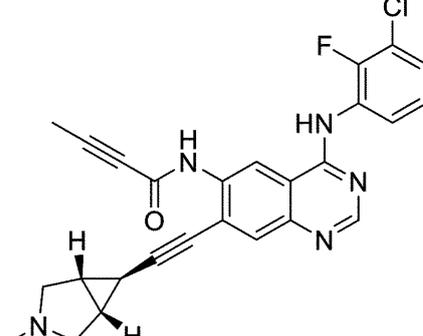
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

71	
72	
73	
74	

10

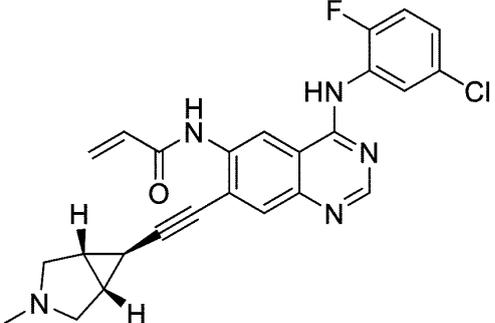
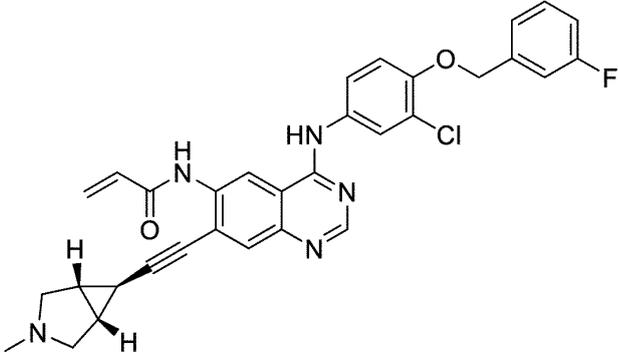
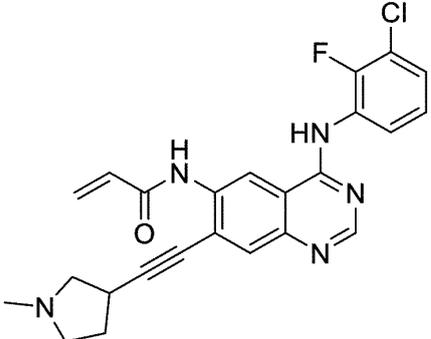
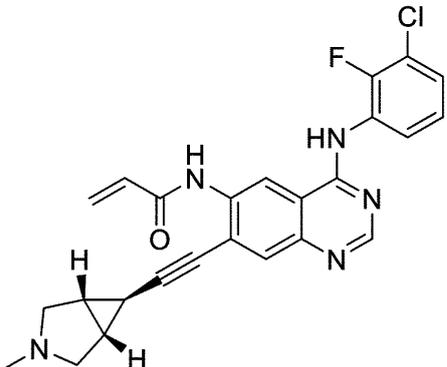
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

75	
76	
77	
78	

10

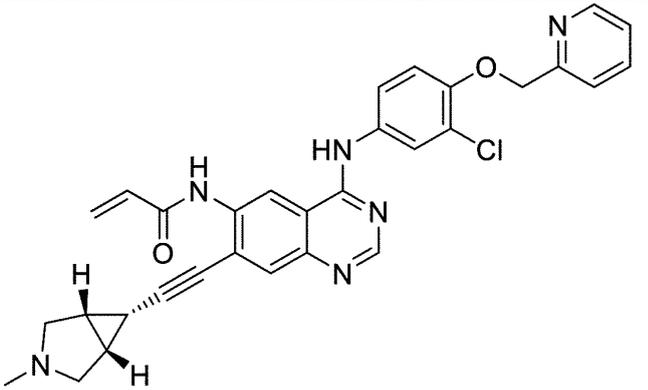
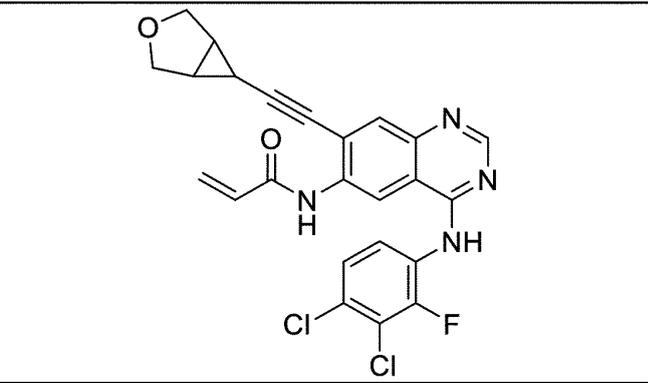
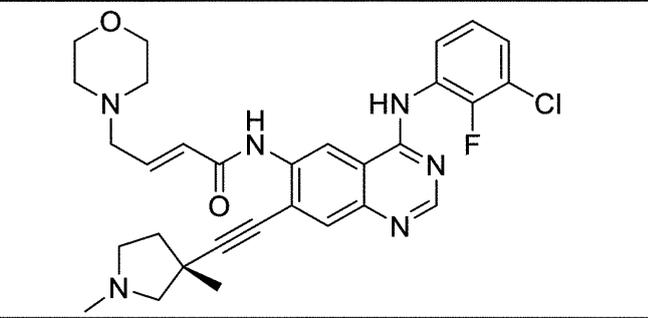
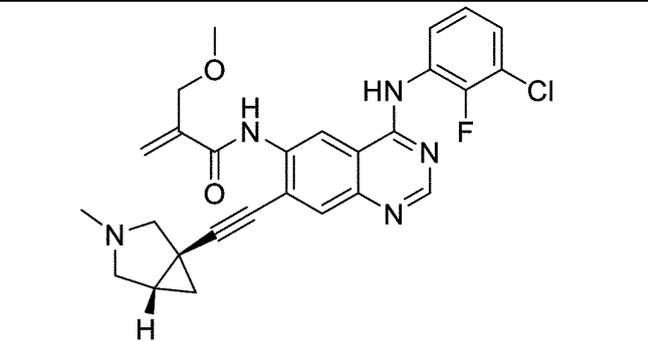
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

79	
80	
81	
82	

10

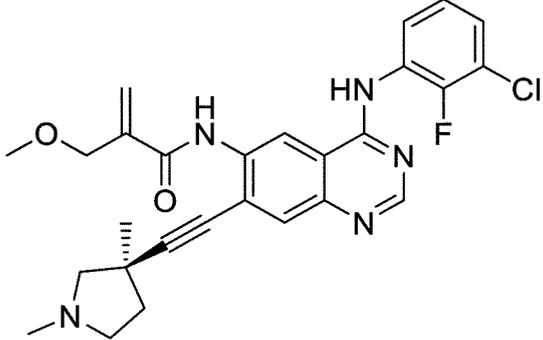
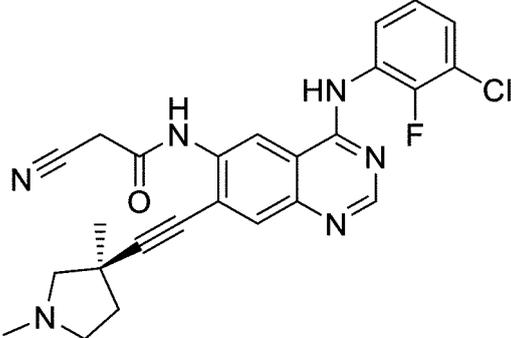
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

83	
84	

10

20

【0616】

一部の態様では、本開示は、本明細書に開示される式の化合物のいずれか一つの同位体誘導体（例えば、同位体標識化合物）である化合物を提供する。

【0617】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体のいずれか一つの同位体誘導体である。

【0618】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩のいずれか一つの同位体誘導体である。

30

【0619】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物のいずれか一つの同位体誘導体である。

【0620】

同位体誘導体は、様々な当技術分野で認識される技術のいずれかを用いて作製され得ることが理解される。例えば、同位体誘導体は、概して、本明細書に記載されるスキームおよび/または実施例に開示されている手順を実行することによって作製されることができ、非同位体標識された試薬と同位体標識された試薬を置換することによって作製することができる。

40

【0621】

一部の実施形態では、同位体誘導体は、重水素標識化合物である。

【0622】

一部の実施形態では、同位体誘導体は、本明細書に開示される式の化合物のいずれか一つの重水素標識化合物である。

【0623】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体のいずれか一つの重水素標識化合物である。

【0624】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、ならびにその薬学的

50

に許容可能な塩のいずれか一つの重水素標識化合物である。

【0625】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物のいずれか一つの重水素標識化合物である。

【0626】

一部の実施形態では、化合物は、表3に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される。

【0627】

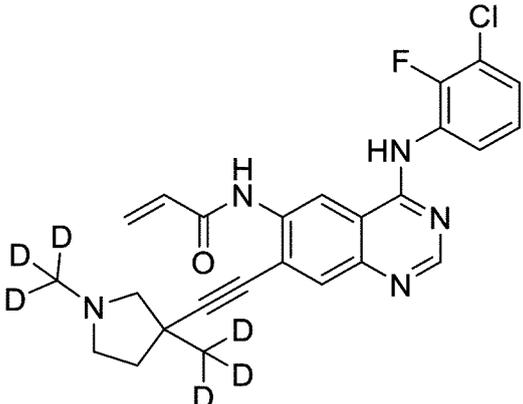
一部の実施形態では、化合物は、表3に記載の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0628】

一部の実施形態では、化合物は、表3に記載の化合物である。

【表3】

表3

化合物番号	構造
D-1	

【0629】

重水素標識化合物は、重水素の天然存在量よりもはるかに多い、0.015%の重水素存在量を有する重水素原子を含む。

【0630】

一部の実施形態では、重水素標識化合物は、各重水素原子に対して少なくとも3500（各重水素原子において52.5%の重水素取り込み）、少なくとも4000（60%の重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素取り込み）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素取り込み）、少なくとも6000（90%の重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素取り込み）、少なくとも6600（99%の重水素取り込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素取り込み）の重水素富化因子を有する。本明細書で使用される場合、「重水素富化係数」という用語は、重水素の存在量と重水素の天然の存在量との間の比を意味する。

【0631】

重水素標識化合物は、当技術分野で認識されている様々な技術のいずれかを使用して作製されることが理解される。例えば、重水素標識化合物は、概して、本明細書に記載されるスキームおよび/または実施例に開示されている手順を実行することによって作製されることができ、非重水素標識試薬と重水素標識試薬を置換することによって作製することができる。

【0632】

前述の重水素原子を含む本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに重水素（すなわち²H）を用いた置換は、代謝安

10

20

30

40

50

定性の高さから生じる特定の治療上の有益性、例えばインビボ半減期の延長または必要用量の減少をもたらし得る。

【0633】

本開示の化合物は、分子に1つ以上の不斉中心を含有し得る。立体化学と指定されない化合物は、純粋なまたは実質的に純粋な形態の全ての光学異性体（例えば、ジアステレオマー、鏡像異性体等）、ならびにその混合物（例えば、ラセミ混合物または鏡像異性的に濃縮された混合物）を含むことを理解するべきである。そのような光学的に活性な形態を調製する方法（例えば、再結晶技法によるラセミ形態の分割により、光学的に活性な出発材料からの合成により、キラル合成により、キラル固定相を使用するクロマトグラフ分離により、および他の方法）は、当該技術分野において周知である。

10

【0634】

本化合物は、同位体的に標識された化合物、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、または塩素の様々な同位体を含む化合物であり得る。本開示の化合物は、互変異性形態で存在し得、混合物および別個の個々の互変異性体が企図される。加えて、一部の化合物は多型を呈し得る。

【0635】

本開示の化合物は、遊離形態ならびにその薬学的に許容可能な塩および立体異性体を含む。薬学的に許容可能な塩は、全ての典型的な薬学的に許容可能な塩を含む。本化合物の薬学的に許容可能な塩は、従来化学的方法により、塩基性または酸性部分を含有する本開示の化合物から合成され得、例えば、Berge et al, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977: 66: 1-19を参照されたい。

20

【0636】

例えば、塩基性化合物の従来薬学的に許容可能な塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等に由来するもの、ならびに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ-安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、トリフルオロ酢酸等から調製された塩を含む。酸性化合物の従来薬学的に許容可能な塩は、無機塩基に由来するものを含む、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩は、一級、二級、および三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタインカフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩を含む。

30

40

【0637】

本開示の化合物は、固体、すなわち、結晶もしくは非晶質形態（任意選択的に溶媒和物として）、または液体形態で存在し得る。固体状態において、それは、その混合物中に、またはその混合物として存在し得る。結晶溶媒和物において、溶媒分子は、結晶化中に結晶格子に組み込まれる。溶媒和物の形成には、限定されないが、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、もしくは酢酸エチルなどの非水性溶媒、または水などの水性溶媒（「水和物」とも呼ばれる）が含まれ得る。結晶形態（およびその溶媒和物）が多型を呈し得る、すなわち、「多形」として知られる異なる結晶構造で存在し、同じ化学組成を有するが、パッキング、幾何学的配置、および結晶の固体状態の他の

50

記述的特性が異なることは、一般的な知識である。したがって、多形は、形状、密度、硬度、変形態、安定性、および溶解特性などの異なる物理的特性を有し得、特定のために使用され得る、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し得る。そのような異なる多形は、本開示の化合物の調製中に、例えば、反応条件または試薬を変更または調整することにより生成することができる。

【0638】

一部の態様では、本開示は、本開示の化合物の作製方法も提供する。典型的には、本開示化合物は、実験セクションに示される合成に従って作製される。

【0639】

本開示の合成プロセスは、幅広い官能基を許容することができ、したがって、様々な置換開始材料を使用することができることが理解される。プロセスは、概して、プロセス全体の終了時または終了に近いときに所望の最終化合物を提供するが、特定の例では、化合物をその薬学的に許容可能な塩にさらに変換することが望ましい場合がある。

【0640】

本開示の化合物は、当業者に公知であるか、または本明細書の教示に照らして当業者に明白となるであろう標準的な合成方法および手順を採用することによって、市販の出発材料、文献において公知の化合物、または容易に作製される中間体を使用して、様々な方法で作製され得ることが理解される。有機分子の作製および官能基の変換ならびに操作に関する標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献または当該分野の標準的な教科書から取得することができる。任意の一つまたは複数のソースに限定されないが、例えば、Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) などの古典的なテキストが、当業者に公知の有機合成に関する有用で広く認められている参照文献であり、それらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0641】

当業者であれば、本明細書に記載される反応シーケンスおよび合成スキームの間、例えば保護基の導入および除去など、特定の工程の順序が変化し得ることに留意するであろう。当業者であれば、特定の基が、保護基の使用を介した反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基は、分子中の類似の官能基を区別するためにも使用され得る。保護基のリスト、およびこれら保護基の導入方法および除去方法は、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出すことができる。

【0642】**生物学的アッセイ**

本明細書に記載の方法により設計、選択、および/または最適化された化合物は、生成されると、化合物が生物学的活性を有するかを決定するために、当業者に既知の様々なアッセイを使用して特徴付けされ得る。例えば、分子は、それらが予測された活性、結合活性、および/または結合特異性を有するかを決定するために、限定されないが、以下に記

載のそれらのアッセイを含む従来のアッセイにより特徴付けされ得る。

【0643】

さらに、高処理スクリーニングを使用して、そのようなアッセイを使用する分析をスピードアップすることができる。結果として、当該技術分野で既知の技法を使用して、活性について本明細書に記載の分子を迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。高処理スクリーニングを行うための一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。高処理アッセイは、限定されないが、以下に記載のものを含む一つ以上の異なるアッセイ技法を使用することができる。

【0644】

様々なインビトロまたはインビボの生物学的アッセイが本開示の化合物の効果を検出するのに好適であり得る。これらのインビトロまたはインビボ生物学的アッセイには、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存アッセイ、および本明細書に記載のアッセイが含まれ得るが、これらに限定されない。

【0645】

医薬組成物

いくつかの態様では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物のうちの一つ以上またはその薬学的に許容可能な塩と、一つ以上の薬学的に許容される担体および/もしくは賦形剤（希釈剤とも称される）を含む医薬組成物をさらに提供する。賦形剤は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエント（すなわち、患者）に有害ではないという意味で許容可能である。本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、ある所望の治療効果をもたらすのに有効である本開示の化合物（それ自体または医薬組成物の形態で）の量を指す。

【0646】

医薬組成物は、単位用量あたり所定量の本開示の化合物を含有する単位用量形態であり得る。そのような単位は、治療有効量の本開示の化合物もしくはその塩、または複数の単位剤形が所望の治療有効量を達成するために所与の時間で投与され得るような治療有効量の画分を含有し得る。好ましい単位投薬量製剤は、本開示の化合物またはその塩の1日量もしくは副用量 (sub-dose)、またはその適切な画分を含有するものである。

【0647】

本開示の化合物は、(1)経口投与、例えば、ドレンチ（水溶液もしくは非水溶液、または懸濁液）、錠剤、例えば、口腔、舌下、および全身性吸収、ポアラスを標的としたもの、舌に適用するための粉末、顆粒、ペースト、(2)例えば、滅菌溶液もしくは懸濁液のような、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、もしくは硬膜外注射による非経口投与、または徐放性製剤、(3)例えば、クリーム、軟膏のような局所適用、または皮膚に適用される制御放出パッチもしくはスプレー、(4)例えば、ベッサリー、クリーム、もしくはフォームのような腔内または直腸内、(5)舌下、(6)眼、(7)経皮的、(8)経鼻的、(9)肺、あるいは(10)髄腔内を含む、固体または液体形態の任意の許容される手段により投与され得る。

【0648】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という句は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、滑沢剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくは亜鉛、またはステアリン酸）、または対象化合物を1つの臓器もしくは身体の一部から別の臓器もしくは身体の一部に運ぶもしくは輸送することに関与する溶媒封入材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に傷害性ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体としての役割を果たし得る物質のいくつかの例としては、(1)糖類、例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース、(2)デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン、(3)セルロー

10

20

30

40

50

スおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース、(4) 粉末トラガカント、(5) 麦芽、(6) ゼラチン、(7) タルク、(8) 賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス、(9) 油、例えば、落花生油、綿実油、紅花油、胡麻油、オリーブ油、コーン油、および大豆油、(10) グリコール、例えばプロピレングリコール、(11) ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール、(12) エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル、(13) 寒天、(14) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム、(15) アルギン酸、(16) パイロジェンフリー水、(17) 等張食塩水、(18) リンゲル液、(19) エチルアルコール、(20) pH 緩衝液、(21) ポリエステル、ポリカーボネート、および/またはポリ無水物、ならびに(22) 医薬組成物に用いられる他の非毒性の適合性がある物質が挙げられる。

10

【0649】

そのような組成物は、薬学的調製物で常用の構成成分、例えば、湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤および香味剤、保存剤および酸化防止剤、pH 調整剤、増量剤、ならびにさらなる活性剤をさらに含有し得る。薬学的に許容可能な抗酸化剤の例としては、(1) 例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤、(2) 例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤、および(3) 例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤、が挙げられる。

20

【0650】

そのような組成物は、当該技術分野で既知の任意の方法、例えば、活性成分を一つ以上の担体および/または賦形剤と組み合わせる(bring into association)ことにより調製され得る。異なる組成物ならびに担体および/または賦形剤の例は、当業者に周知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press, 2013、Rowe, Sheskey, Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, 2009に詳細に記載されている。医薬組成物の調製に使用され得る賦形剤は、選択の投与に好適な組成物を提供するために、緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、酸化防止剤、不透明化剤(opaque agent)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、香味剤、風味剤、希釈剤、および他の既知の添加物を含み得る。

30

【0651】

上述のように、本開示の化合物は、固体または液体形態であってよく、任意の従来の投与形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐剤、ゲル、エマルジョン、パッチ等の様々な経路により投与され得る。

40

【0652】

経口投与用の本開示の固形の剤形(カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチなど)において、化合物は、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および/または以下のうちのいずれかなどの一つ以上の薬学的に許容可能な担体と混合される:(1) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸;(2) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア;(3) 例えば、グリセロールなどの保湿剤;(4) 例えば、アガー-アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤;(5) 例えば、パラフィンなどの溶液遅延

50

剤；（６）例えば、四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ならびに例えばポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤；（７）例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、および非イオン性界面活性剤などの湿潤剤；（８）例えば、カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤；（９）例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、およびそれらの混合物などの潤滑剤；（１０）着色剤、ならびに；（１１）例えば、クロスポビドンまたはエチルセルロースなどの制御放出剤。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、医薬組成物は、緩衝剤も含み得る。類似する種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用するソフトシェルおよびハードシェルゼラチンカプセルにおける充填剤としても用いることができる。錠剤は、任意選択的に、一つ以上の補助成分と圧縮もしくは成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作製され得る。本開示の医薬組成物の錠剤および他の固形剤、例えば、糖衣錠、カプセル、丸剤、および顆粒は、任意選択的に、刻み目が入られるか、または腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらはまた、例えば、様々な割合で、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、その中の活性成分の緩徐もしくは制御放出を提供して、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リポソーム、および/またはマイクロスフェアを提供するように製剤化され得る。それらは、速放性用に製剤化され、例えば、凍結乾燥され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルタを介する濾過によって、または使用直前に、滅菌水、もしくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で、滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。当該組成物は任意で乳白剤を含有してもよく、および活性成分のみを放出する組成物であってもよく、または好ましくは、任意で遅延様式で消化管の特定部分で活性成分のみを放出する組成物であってもよい。使用することができる埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上述の賦形剤のうちの一つ以上とともに、マイクロカプセル化形態であり得る。

【 0 6 5 3 】

本開示の化合物の経口投与用の液剤には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液剤は、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、および胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。経口用組成物は、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤、および懸濁剤、甘味剤、風味剤、着色剤、香味剤、および保存剤も含み得る。

【 0 6 5 4 】

懸濁液の形態において、化合物は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド (aluminum metahydroxide)、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにそれらの混合物のような懸濁剤を含有し得る。

【 0 6 5 5 】

本開示の化合物の直腸または膣投与用の剤形には、本開示の一つ以上の化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、またはサリチレートを含み

、室温で固体であるが、体温で液体であり、したがって、直腸または腹腔で融解し、活性化合物を放出する、1つ以上の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製され得る坐剤が含まれる。他の好適な形態には、適切であることことが当該技術分野で既知の担体などを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤が含まれる。

【0656】

本開示の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤、または推進剤と混合され得る。そのような軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、本開示の化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有し得る。

10

【0657】

本開示の化合物の投与用の粉末およびスプレーなどの剤形は、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはそれらの物質の混合物などの賦形剤を含有し得る。スプレーは、追加で、クロロフルオロ炭化水素 (chlorofluorocarbon) などの通例の推進剤、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有し得る。

20

【0658】

本開示の化合物の投与用の経皮パッチなどの剤形には、皮膚にわたって化合物の流動を増加または減少させるために、吸収増強剤または遅延剤が含まれ得る。そのような流動速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散するかのいずれかによって制御することができる。企図される他の剤形は、点眼用製剤、眼軟膏、粉末、溶液等を含む。全ての企図される組成物は、製造および貯蔵の条件下で安定しており、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならないことが理解される。

【0659】

本開示の医薬組成物における本開示の化合物の投薬量レベルは、患者に有害であることなく、特定の患者、化合物、および投与モードに対して所望の治療応答を達成するのに有効な本開示の化合物の量を得るために調整され得る。選択の投薬量は、使用される本開示の特定の化合物の性質、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出または代謝速度、吸収速度およびその程度、治療または予防の期間、特定の化合物と組み合わせで使用される他の薬物、化合物、および/または材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康、および以前の病歴を含む様々な要因、ならびに医療分野で周知の同様の要因に依存する。当該技術分野の医師は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

30

【0660】

典型的には、本開示の化合物の好適な1日量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量である化合物のその量である。そのような有効量は一般的に、上述の要因に依存する。概して、患者の本開示の化合物の経口、静脈内、脳室内、および皮下用量は、示される鎮痛効果に使用される場合、1日あたりレシピエント(患者、哺乳動物)の体重のキログラムあたり約0.0001~約100mg、より通常には0.1~100mg/kgの範囲である。許容可能な1日の投薬量は、約1~約1000mg/日、例えば、約1~約1000mg/日であり得る。

40

【0661】

本開示の化合物の有効量は、任意選択的に、単位剤形で、指定期間を通して適切な間隔で(1日あたり、または1週間あたり、または1ヶ月あたり)別個に投与される2回、3回、4回、5回、6回以上の副用量として投与され得る。好ましい投与量は、上記に示さ

50

れる要因、例えば、投与にも依存し、医薬また薬学技術分野の当業者によって容易に達成され得る。

【0662】

化合物および組成物の使用

本開示の化合物は、受容体チロシンキナーゼ、特に、ErbB-受容体、例えば、限定されないがEGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-A289VおよびEGFR-G598VならびにHER2-S310Fなどの細胞外変異体の活性を阻害または調節する。したがって、本開示の化合物および組成物は、医薬品として、すなわち、以下に詳述されるように、より具体的には癌の予防または治療のための治療法における医薬品として有用であり得る。したがって、さらなる態様では、本開示は、以下に詳述されるように癌を患っている哺乳動物、例えばヒトの予防方法または治療方法を提供する。

10

【0663】

「予防」または「予防すること」という用語は、疾患（例えば癌）の症状または合併症の発症を低減または排除することを指す。そのような予防は、治療有効量の式Iの化合物もしくはその塩（または式Iの化合物もしくはその塩を含有する医薬組成物）を該哺乳動物、例えばヒトに投与するステップを含む。

【0664】

「治療」または「治療すること」という用語は、療法および治癒を包含することを意図する。そのような治療は、治療有効量の式Iの化合物もしくはその塩（または式Iの化合物もしくはその塩を含有する医薬組成物）を該哺乳動物、例えばヒトに投与するステップを含む。

20

【0665】

したがって、本開示は、哺乳動物、例えばヒトにおいて、以下に詳述されるように、癌の治療のための、本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体、またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0666】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）を阻害する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。

30

【0667】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）を阻害する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

【0668】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。

【0669】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療する方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

40

【0670】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）の阻害に使用するための本明細書に記載の化合物を対象とする。

【0671】

いくつかの態様では、本開示は、癌の予防または治療に使用するための本明細書に記載の化合物を対象とする。

【0672】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）の阻害に使用するための本明細書に記載の組成物を対象とする。

50

【0673】

いくつかの態様では、本開示は、癌の予防または治療に使用するための本明細書に記載の組成物を対象とする。

【0674】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌性バリエーション（例えばEGFRの発癌性バリエーション）を阻害するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用を対象とする。

【0675】

いくつかの態様では、本開示は、癌を予防または治療するための薬剤の製造における本明細書に記載の化合物の使用を対象とする。

【0676】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される。

【0677】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【0678】

一部の実施形態では、化合物は、表1および表2に記載の化合物から選択される。

【0679】

いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。

【0680】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、グリア芽腫（GBM）、頭頸部癌、肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、またはそれらの任意のサブタイプである。

【0681】

いくつかの実施形態では、癌は、グリア芽腫（GBM）またはその任意のサブタイプである。

【0682】

いくつかの実施形態では、癌は、グリア芽腫である。

【0683】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、ErbB受容体の発癌性バリエーションを発現する。

【0684】

いくつかの実施形態では、ErbB受容体の発癌性バリエーションは、アロステリック変異を含む。

【0685】

いくつかの実施形態では、ErbB受容体の発癌性バリエーションは、ErbB受容体のアロステリックバリエーションである。

【0686】

いくつかの実施形態では、ErbB受容体は、上皮成長因子受容体（EGFR）またはヒト上皮成長因子受容体2（HER2）受容体である。

【0687】

いくつかの実施形態では、ErbB受容体は、上皮成長因子受容体（EGFR）である。

【0688】

いくつかの実施形態では、ErbB受容体は、HER2受容体である。

【0689】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体（EGFR）の発癌性バリエーションを発現する。

【0690】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRのアロステリックバリエーションである。

【0691】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、アロステリック変異を含む。

【0692】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER2受容体の発癌性バリエーションを発現する。

【0693】

いくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションである。 10

【0694】

いくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌性バリエーションは、アロステリック変異を含む。

【0695】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRバリエーションIII(EGFR-Viii)変異を含む。

【0696】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRバリエーションII(EGFR-Vii)変異を含む。 20

【0697】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRバリエーションVI(EGFR-Vvi)変異を含む。

【0698】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、配列番号1の289位でアラニン(A)とバリン(V)の置換を含む。

【0699】

いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、配列番号1の598位でグリシン(G)とバリン(V)の置換を含む。

【0700】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌性バリエーションを発現し、この場合においてEGFRの発癌性バリエーションは、EGFRのアロステリックバリエーションであり、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRの構造の改変を含み、この場合において、EGFRの発癌性バリエーションは、共有結合された二量体を形成することができ、この場合において共有結合された二量体は、構造的に活性であり、この場合において共有結合された二量体は、I型Erbb阻害剤に接触されたとき、EGFRの活性を強化する。いくつかの実施形態では、EGFRの構造の修飾は、核酸配列、アミノ酸配列、二次構造、三次構造、および四次構造のうちの一つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、発癌性バリエーションは、突然変異、スプライシング事象、翻訳後プロセス、立体構造変化、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、EGFRの構造の修飾は、EGFRの第一のシステイン豊富(CR1)および/または第二のシステイン豊富(CR2)領域内で生じる。いくつかの実施形態では、EGFRの第一のシステイン豊富(CR1)および/または第二のシステイン豊富(CR2)領域は、それぞれ、配列番号1のアミノ酸残基T211~R334および/またはC526~S645を含む。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、CR1および/またはCR2領域内でのジスルフィド結合の形成に対する物的障壁を生成する。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、CR1および/またはCR2領域内でのジスルフィド結合の形成に対する物的障壁を除去する。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、EGFRの二量体界面に位置する一つ以上の遊離または不對システイン(C)残基を含む。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌性バリエーションは、配 40 50

列番号 1 による C 1 9 0 ~ C 1 9 9、C 1 9 4 ~ C 2 0 7、C 2 1 5 ~ C 2 2 3、C 2 1 9 ~ C 2 3 1、C 2 3 2 ~ C 2 4 0、C 2 3 6 ~ C 2 4 8、C 2 5 1 ~ C 2 6 0、C 2 6 4 ~ C 2 9 1、C 2 9 5 ~ C 3 0 7、C 3 1 1 ~ C 3 2 6、C 3 2 9 ~ C 3 3 3、C 5 0 6 ~ C 5 1 5、C 5 1 0 ~ C 5 2 3、C 5 2 6 ~ C 5 3 5、C 5 3 9 ~ C 5 5 5、C 5 5 8 ~ C 5 7 1、C 5 6 2 ~ C 5 7 9、C 5 8 2 ~ C 5 9 1、C 5 9 5 ~ C 6 1 7、C 6 2 0 ~ C 6 2 8、および C 6 2 4 ~ C 6 3 6 からなる群から選択される部位の一つ以上の遊離または不對システイン (C) 残基を含む。いくつかの実施形態では、修飾は、配列番号 1 による C 1 9 0 ~ C 1 9 9、C 1 9 4 ~ C 2 0 7、C 2 1 5 ~ C 2 2 3、C 2 1 9 ~ C 2 3 1、C 2 3 2 ~ C 2 4 0、C 2 3 6 ~ C 2 4 8、C 2 5 1 ~ C 2 6 0、C 2 6 4 ~ C 2 9 1、C 2 9 5 ~ C 3 0 7、C 3 1 1 ~ C 3 2 6、C 3 2 9 ~ C 3 3 3、C 5 0 6 ~ C 5 1 5、C 5 1 0 ~ C 5 2 3、C 5 2 6 ~ C 5 3 5、C 5 3 9 ~ C 5 5 5、C 5 5 8 ~ C 5 7 1、C 5 6 2 ~ C 5 7 9、C 5 8 2 ~ C 5 9 1、C 5 9 5 ~ C 6 1 7、C 6 2 0 ~ C 6 2 8、および C 6 2 4 ~ C 6 3 6 からなる群から選択される部位の 1 0 オングストローム以内またはそれ以下の分子内ジスルフィド結合で生じる。

10

【 0 7 0 1 】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、E G F R の発癌性バリエーションを発現し、E G F R の発癌性バリエーションは、E G F R の変異であり、E G F R の発癌性バリエーションをコードするヌクレオチド配列は、アデノシン三リン酸 (A T P) 結合部位をコードする一つ以上のアミノ酸を含む欠失または置換を含む。いくつかの実施形態では、A T P 結合部位は、配列番号 1 のアミノ酸 E 7 4 6 ~ A 7 5 0 を含む。いくつかの実施形態では、A T P 結合部位またはその欠失もしくは置換は、配列番号 1 の K 8 5 8 を含む。いくつかの実施形態では、欠失は、配列番号 1 の K 8 5 8 を含む。いくつかの実施形態では、配列番号 1 の位置 8 5 8 で、リジン (K) をアルギニン (R) で置換する (K 8 5 8 R) 。

20

【 0 7 0 2 】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、E G F R の発癌性バリエーションを発現し、この場合において E G F R の発癌性バリエーションは、E G F R のアロステリックバリエーションであり、E G F R の発癌性バリエーションをコードするヌクレオチド配列は、エクソン 2 0 またはその一部をコードする配列内に挿入を含む。いくつかの実施形態では、エクソン 2 0 またはその一部をコードする配列は、K E I L D E A Y V M A S V D N P H V C A R (配列番号 7) をコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、エクソン 2 0 またはその一部をコードする配列は、C - ヘリックス、C - ヘリックスの末端、または C - ヘリックス後のループをコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、挿入は、A S V、S V D、N P H、または F Q E A のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エクソン 2 0 またはその一部をコードする配列は、以下のうちの一つ以上を含む：(a) 配列番号 1 の V 7 6 9 ~ D 7 7 0 位の間アミノ酸配列 A S V の挿入、(b) 配列番号 1 の D 7 7 0 ~ N 7 7 1 位の間アミノ酸配列 S V D の挿入、(c) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間アミノ酸配列 N P H の挿入、(d) 配列番号 1 の A 7 6 3 ~ Y 7 6 4 位の間アミノ酸配列 F Q E A の挿入、(e) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間アミノ酸配列 P H の挿入、(f) 配列番号 1 の D 7 7 0 ~ N 7 7 1 位の間アミノ酸 G の挿入、(g) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間アミノ酸 H の挿入、(h) 配列番号 1 の V 7 7 4 ~ C 7 7 5 位の間アミノ酸配列 H V の挿入、(i) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間アミノ酸配列 A H の挿入、(j) 配列番号 1 の A 7 6 7 ~ S 7 6 8 位の間アミノ酸配列 S V A の挿入、(k) 配列番号 1 の 7 7 0 ~ 7 7 1 位の間アミノ酸配列 G Y N の挿入、(l) 配列番号 1 の N 7 7 1 ~ P 7 7 2 位の間アミノ酸 H の挿入、(m) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間アミノ酸 Y の挿入、(n) 配列番号 1 の C 7 7 5 ~ R 7 7 6 位の間アミノ酸配列 P H V C の挿入、(o) 配列番号 1 の 7 7 3 位の H と、アミノ酸配列 Y N P Y の置換、(p) 配列番号 1 の P 7 7 2 ~ H 7 7 3 位の間アミノ酸配列 D N P の挿入、(q) 配列番号 1 の S 7 6 8 ~ V 7 6 9 位の間アミノ酸配列 V D S の挿入、(r) 配列番号 1 の D 7 7 0 ~ N 7 7 1 位の間アミノ酸 H の挿入

30

40

50

入、(s) 配列番号 1 の N 7 7 1 ~ P 7 7 2 位の間にはアミノ酸 N の挿入、(t) 配列番号 1 の P 7 7 2 ~ H 7 7 3 位の間にはアミノ酸配列 P N P の挿入、(u) 配列番号 1 の 7 7 0 ~ 7 7 1 位の間は D N と、アミノ酸配列 G S V D N の置換、(v) 配列番号 1 の 7 7 1 ~ 7 7 2 位の間は N P と、アミノ酸配列 G Y P の置換、(w) 配列番号 1 の N 7 7 1 ~ P 7 7 2 位の間にはアミノ酸 G の挿入、(x) 配列番号 1 の P 7 7 2 ~ H 7 7 3 位の間にはアミノ酸配列 G N P の挿入、(y) 配列番号 1 の V 7 6 9 ~ D 7 7 0 位の間にはアミノ酸配列 G S V の挿入、(z) 配列番号 1 の 7 7 4 ~ 7 7 5 位の間は V C と、アミノ酸配列 G N P H V C の置換、(a a) 配列番号 1 の A 7 6 3 ~ Y 7 6 4 位の間にはアミノ酸配列 L Q E A の挿入、(b b) 配列番号 1 の D 7 7 0 ~ N 7 7 1 位の間にはアミノ酸配列 G L の挿入、(c c) 配列番号 1 の D 7 7 0 ~ N 7 7 1 位の間にはアミノ酸 Y の挿入、(d d) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間にはアミノ酸配列 N P Y の挿入、(e e) 配列番号 1 の H 7 7 3 ~ V 7 7 4 位の間にはアミノ酸配列 T H の挿入、(f f) 配列番号 1 の 7 7 1 ~ 7 7 2 位の間は N P と、アミノ酸配列 K G P の置換、(g g) 配列番号 1 の 7 7 1 ~ 7 7 2 位の間は N P と、アミノ酸配列 S V D N P の置換、(h h) 配列番号 1 の N 7 7 1 ~ P 7 7 2 位の間にはアミノ酸配列 N N の挿入、(i i) 配列番号 1 の N 7 7 1 ~ P 7 7 2 位の間にはアミノ酸 T の挿入、および (j j) 配列番号 1 の 7 6 8 ~ 7 6 9 位の間は S V と、アミノ酸配列 S T L A S V の置換。

10

【0703】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、E G F R の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、E G F R の発癌性バリエーションは、E G F R のアロステリックバリエーションであり、E G F R の発癌性バリエーションは、E G F R - V i i 、 E G F R - V v i 、 E G F R - R 2 2 2 C 、 E G F R - R 2 5 2 C 、 E G F R - R 2 5 2 P 、 E G F R - R 2 5 6 Y 、 E G F R - T 2 6 3 P 、 E G F R - Y 2 7 0 C 、 E G F R - A 2 8 9 T 、 E G F R - A 2 8 9 V 、 E G F R - A 2 8 9 D 、 E G F R - H 3 0 4 Y 、 E G F R - G 3 3 1 R 、 E G F R - P 5 9 6 S 、 E G F R - P 5 9 6 L 、 E G F R - P 5 9 6 R 、 E G F R - G 5 9 8 V 、 E G F R - G 5 9 8 A 、 E G F R - G 6 1 4 D 、 E G F R - C 6 2 0 Y 、 E G F R - C 6 1 4 W 、 E G F R - C 6 2 8 F 、 E G F R - C 6 2 8 Y 、 E G F R - C 6 3 6 Y 、 E G F R - G 6 4 5 C 、 E G F R - 6 6 0 、 E G F R - 7 6 8 、 またはそれらの任意の組み合わせを含む。

20

【0704】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、以下のうちの一つ以上を発現する：(a) 野生型ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2) 受容体または H E R - 2 受容体の発癌性バリエーション。

30

【0705】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、野生型 H E R - 2 受容体を発現し、野生型 H E R 2 受容体は、配列番号 2、3、4、5、または 6 のアミノ酸配列を含む。

【0706】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、H E R - 2 受容体の発癌性バリエーションを発現し、H E R 2 受容体の発癌性バリエーションは、H E R 2 受容体のアロステリックバリエーションである。

40

【0707】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、H E R - 2 受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、H E R 2 受容体の発癌性バリエーションは、H E R 2 受容体のアロステリックバリエーションであり、H E R 2 受容体の発癌性バリエーションは、配列番号 2 または 5 の 3 1 0 位でセリン (S) とフェニルアラニン (F) の置換を含む。

【0708】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、H E R - 2 受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、H E R 2 受容体の発癌性バリエーションは、H

50

HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の310位でセリン(S)とチロシン(Y)の置換を含む。

【0709】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の678位でアルギニン(R)とグルタミン(Q)の置換を含む。

【0710】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の777位でバリン(V)とロイシン(L)の置換を含む。

10

【0711】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の777位でバリン(V)とメチオニン(M)の置換を含む。

【0712】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の842位でバリン(V)とイソロイシン(I)の置換を含む。

20

【0713】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の755位でロイシン(L)とアラニン(A)の置換を含む。

【0714】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の755位でロイシン(L)とプロリン(P)の置換を含む。

30

【0715】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、配列番号2または5の755位でロイシン(L)とセリン(S)の置換を含む。

【0716】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションをコードするヌクレオチド配列は、エクソン20またはその一部をコードする配列内に挿入を含む。いくつかの実施形態では、エクソン20またはその一部をコードする配列は、K E I L D E A Y V M A G V G S P Y V S R (配列番号8)をコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、エクソン20またはその一部をコードする配列は、C-ヘリックス、C-ヘリックスの末端、またはC-ヘリックス後のループをコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、挿入は、G S PまたはY V M Aのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エクソン20またはその一部をコードする配列は、以下のうちの一つ以上を含む：(a)配列番号2のA775~G776位の間にアミノ酸配列Y V M Aの挿入、(b)配列番号2のP780~Y781位の間にアミノ酸配列G S Pの挿入、(c)配列番

40

50

号2のA771～Y772位の間にはアミノ酸配列YVMAの挿入、(d)配列番号2のA775～G776位の間にはアミノ酸配列YVMAの挿入、(e)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸Vの挿入、(f)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸Vの挿入、(g)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列AVGCVの置換、(h)配列番号2の776位の間はGとアミノ酸配列LCの置換、(i)配列番号2の776位の間はGと、アミノ酸配列LCVの置換、(j)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸配列GSPの挿入、(k)配列番号2の755～757位の間はLREと、アミノ酸配列PSの置換、(l)配列番号2の779～780位の間はSPと、アミノ酸配列CPGSPの置換、(m)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸Cの挿入、(n)配列番号2の775～776位の間はAGと、アミノ酸配列VYMAの置換、(o)配列番号2の776位のGと、アミノ酸配列VVの置換、(p)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列AVCVの置換、(q)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列VCVの置換、(r)配列番号2のG778～S779位の間にはアミノ酸Gの挿入、(s)配列番号2の755～757位の間はLREと、アミノ酸配列PKの挿入、(t)配列番号2のA775～G776位の間にはアミノ酸Vの挿入、(u)配列番号2のA775～G776位の間にはアミノ酸配列YAMAの挿入、(v)配列番号2の776位のGと、アミノ酸配列CVの置換、(w)配列番号2の776～778位の間はGVGと、アミノ酸配列AVCGGの置換、(x)配列番号2の776～778位の間はGVGと、アミノ酸配列CVCGの置換、(y)配列番号2の776～778位の間はGVGと、アミノ酸配列VVVGの置換、(z)配列番号2の776～779位の間はGVGSと、アミノ酸配列SVGGの置換、(aa)配列番号2の776～779位の間はGVGSと、アミノ酸配列VVGESの置換、(bb)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列AVGSGVの置換、(cc)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列CVCの置換、(dd)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列HVCの置換、(ee)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列VAGVの置換、(ff)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列VAGVの置換、(gg)配列番号2の776～777位の間はGVと、アミノ酸配列VVVの置換、(hh)配列番号2のG778～S779位の間にはアミノ酸配列FPGの挿入、(ii)配列番号2のS779～P780位の間にはアミノ酸配列GSの挿入、(jj)配列番号2の754～757位の間はVIREと、アミノ酸配列VPSの置換、(kk)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸配列Eの挿入、(ll)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸配列MAGVの挿入、(mm)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸Sの挿入、(nn)配列番号2のV777～G778位の間にはアミノ酸配列SCVの挿入、および(oo)配列番号2のY772～V773位の間にはアミノ酸配列LMAYの挿入。

【0717】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-2受容体の発癌性バリエーションを発現し、この場合において、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2受容体のアロステリックバリエーションであり、HER2受容体の発癌性バリエーションは、HER2-16、HER2-C311R、HER2-S310F、p95-HER2-M611、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0718】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、HER-4受容体の発癌性バリエーションを発現する。いくつかの実施形態では、HER-4受容体の発癌性バリエーションは、HER4受容体のアロステリックバリエーションである。いくつかの実施形態では、HER4受容体の発癌性バリエーションは、エクソン16の欠失(HER4-16)を含む。

【0719】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌性バリエーション

アントを発現し、この場合において、EGFRの発癌性バリエーションをコードする配列は、エクソン20またはその一部の欠失を含み、この場合において、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRのエクソン20以外の配列に第二の発癌多様性を含まない。いくつかの実施形態では、第二の発癌多様性は、EGFRキナーゼドメイン(KD)、BRAF、NTRK、およびKRASのうちの一つ以上をコードする配列を含む。

【0720】

一部の実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌性バリエーションを発現し、この場合において、EGFRの発癌性バリエーションをコードする配列は、エクソン20またはその一部の欠失を含み、この場合において、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、免疫療法に対する応答性を示唆するマーカーを含まない。

10

【0721】

いくつかの実施形態では、発癌性バリエーション(例えばアロステリックバリエーション)または発癌性変異(例えばアロステリック変異)は、食品医薬品局(FDA)認可の診断法によって検出される。

【0722】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を用いた治療の前に、対象は、本開示の化合物とは異なる治療剤で治療される。

【0723】

いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、本開示の化合物とは異なる治療剤を用いた治療に対して非感受性であるか、または耐性である。いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、I型阻害剤を用いた治療に対して非感受性であるか、または耐性である。いくつかの実施形態では、癌、または腫瘍、またはそれらの細胞は、ゲフィニチニブ(gefitinib)、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネシツヌマブ(necitumumab)、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、アファチニブ、サピチニブ(sapitinib)、ダコミチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、WZ4002、WZ8040、WZ3146、CO-1686、およびAZD9291のうちの一つ以上を用いた治療に対して、非感受性であるか、または耐性である。

20

【0724】

いくつかの実施形態では、対象は、本開示の化合物とは異なる治療薬での治療に有害反応を有する。いくつかの実施形態では、対象は、I型阻害剤での治療に有害反応を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ゲフィニチニブ(gefitinib)、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネシツヌマブ(necitumumab)、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、アファチニブ、サピチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、WZ4002、WZ8040、WZ3146、CO-1686、およびAZD9291のうちの一つ以上での治療に有害反応を有する。いくつかの実施形態では、有害反応はEGFRの発癌性バリエーションの活性化であり、発癌性バリエーションは受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む。いくつかの実施形態では、有害反応は、HER-2受容体の発癌性バリエーションの活性化であり、発癌性バリエーションは受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む。

30

40

【0725】

いくつかの実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に治療有効量の非I型阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、低分子I型阻害剤を含む。

【0726】

いくつかの実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に治療有効量の非I型阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、低分子I型阻害剤を含む。

【0727】

いくつかの実施形態では、本化合物は、治療有効量の非I型阻害剤と組み合わせて使用

50

される。いくつかの実施形態では、非 I 型阻害剤は、低分子 I I 型阻害剤を含む。

【 0 7 2 8 】

いくつかの実施形態では、組成物は、非 I 型阻害剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、非 I 型阻害剤は、低分子 I I 型阻害剤を含む。

【 0 7 2 9 】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、癌の兆候または症状の重症度を低下させる。

【 0 7 3 0 】

いくつかの実施形態では、癌の兆候は、腫瘍悪性度を含み、兆候の重症度の低減は腫瘍悪性度の減少を含む。

【 0 7 3 1 】

いくつかの実施形態では、癌の兆候は、腫瘍転移を含み、兆候の重症度の低減は、転移の排除または転移の速度もしくは程度の低減を含む。

【 0 7 3 2 】

いくつかの実施形態では、癌の兆候は、腫瘍体積を含み、兆候の重症度の低減は、腫瘍の排除または体積の低減を含む。

【 0 7 3 3 】

いくつかの実施形態では、癌の症状は、疼痛を含み、兆候の重症度の低減は、疼痛の排除または低減を含む。

【 0 7 3 4 】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、寛解期を誘導する。

【 0 7 3 5 】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、対象の予後を改善する。

【 0 7 3 6 】

主題のそのような使用（または治療方法もしくは予防方法）は、E G F R および H E R - 2 受容体のアロステリックおよび / または発癌性バリエーションを標的とすることにより、そのような予防または治療を必要とする対象に、治療有効量の本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはその医薬組成物を投与することを含む。

【 0 7 3 7 】

本開示は、本開示の化合物単独での投与、または一つ以上の追加の治療薬、例えば、他のチロシンキナーゼ阻害剤：エルロチニブ塩酸塩（例えば、Genentech / Roche 社による Tarceva（登録商標））、リニファニブ（または Genentech 社による ABT 869）、リンゴ酸スニチニブ（例えば、Pfizer 社の Sutent（登録商標））、ボスチニブ（または SKI - 606、US 6,780,996 に記載される）、ダサチニブ（例えば、Bristol - Myers Squibb 社による Sprycel（登録商標））、armala（例えば、パゾパニブ、例えば、GlaxoSmithKline 社による Votrient（登録商標））、イマチニブおよびメシル酸イマチニブ（例えば、Novartis 社による Gilevec（登録商標）および Gleevec（登録商標））；血管内皮成長因子（VEG）受容体阻害剤（ベバシズマブ、または Genentech / Roche 社による Avastin（登録商標））、アキシチニブ（または AG013736、WO01/002369 に記載される）、プリバニブアラニナート（または BMS - 582664）、モテサニブ（または AMG - 706、PCT WO02/066470 に記載される）、パシレオチド（例えば、SOM230、WO02/010192 に記載される）、ソラフェニブ（例えば、Nexavar（登録商標））；HER2 受容体阻害剤：トラスツズマブ（例えば、Genentech / Roche 社による Herceptin（登録商標））、ネラチニブ（または HKI - 272、WO05/028443 に記載される）、ラパチニブまたはニトシル酸ラパチニブ（例えば、GlaxoSmithKline 社による Tykerb（登録商標））；CD20 抗体：リツキシマブ（例えば、Genentech / Roche 社による Riuxan（登録商標））および MabThera（登録商標）、トシツモマブ（例えば、GlaxoSmithKline 社による Bexxar（登録商標））、GlaxoSmithK

10

20

30

40

50

lineによるオフアツムマブ(例えば、Arzerra(登録商標)); Bcr/Ab
 lキナーゼ阻害剤:ニロチニブ塩酸塩(例えば、Novartis社によるTasigna(登録商標)); DNA合成阻害剤:カベシタピン(例えば、Roche社によるXeloda(登録商標))、ゲムシタピン塩酸塩(例えば、Eli Lilly and
 Company社によるGemzar(登録商標))、ネララビン(またはGlaxo
 SmithKline社によるArranon(登録商標)およびAtriance(登録商標)); 抗腫瘍剤:オキサリプラチン(例えば、US 4,169,846に記載され
 るSanofi-Aventis社によるEloxatin(登録商標)); 上皮成長因子
 受容体(EGFR)阻害剤:ゲフィチニブ(またはIressa(登録商標))、アフ
 チニブ(またはBoehringer Ingelheim社によるTovok(登録商
 標))、セツキシマブ(例えば、Bristol-Myers Squibb社によるE
 rbibitux(登録商標))、パニツムマブ(例えば、Amgen社によるVecti
 bix(登録商標)); HER二量体化阻害剤:ペルツズマブ(例えば、Genentec
 h社によるOmnitarg(登録商標)); ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF
)修飾薬:フィルグラスチム(例えば、Amgen社によるNeupogen(登録商標
)); 免疫調節薬:アフツズマブ(Roche社による(登録商標))、ペグフィルグラ
 スチム(例えば、Amgen社によるNeulasta(登録商標))、レナリドマイド
 (例えば、CC-5013、例えば、Revlimid(登録商標))、サリドマイド
 (例えば、Thalomid(登録商標)); (m)CD40阻害剤:ダセツズマブ(例え
 ば、Seattle Genetics, IncによるSGN-40またはhUS2C6
)); アポトーシス促進受容体作動薬(PARA):ドゥラネルミン(例えば、Amgen
 /Genentech社によるAMG-951); ヘッジホッグ拮抗薬:ビスモデギブ
 (またはGDC-0449、WO 06/028958に記載される); PI3K阻害剤:ピ
 クチリシブ(またはWO 09/036082およびWO 09/055730に記載される
 GDC-0941)、ダクトリシブ(またはBEZ 235もしくはNVP-BEZ 2
 35、WO 06/122806に記載される); ホスホリパーゼA2阻害剤:アナグレリ
 ド(例えば、Agrilyn(登録商標)); BCL-2阻害剤:ナビトクラックス(ま
 たはABT-263、WO 09/155386に記載される); 分裂促進因子活性化タン
 パク質キナーゼキナーゼ(MEK)阻害剤:XL-518(ACC Corp.によるC
 as 番号1029872-29-4); アロマターゼ阻害剤:エキセメスタン(例えば、
 Pfizer社によるAromasin(登録商標))、レトロゾール(例えば、Nov
 ar蒂斯社によるFemara(登録商標))、アナストロゾール(例えば、Arim
 idex(登録商標))、トポイソメラーゼI阻害剤:イリノテカン(例えば、Pfizer
 社によるCamptosar(登録商標))、トポテカン塩酸塩(例えば、Glaxo
 SmithKline社によるHycamtin(登録商標)); トポイソメラーゼI
 I阻害剤:エトポシド(例えば、VP-16およびリン酸エトポシド、例えば、Topo
 sar(登録商標)、Vepesid(登録商標)、およびEtopophos(登録商
 標))、テニポシド(例えば、VM-26、例えば、Vumon(登録商標))、mTO
 R阻害剤:テムシロリムス(例えば、Torisel(登録商標)、Pfizer社)、
 リダホロリウムス(以前にはデフェロリムスとして知られる、(またはAP23573お
 よびMK8669、WO 03/064383に記載される)、エペロリムス(例えば、
 Afinitor(登録商標)、Novartis社)、破骨細胞骨吸収阻害剤:ゾレド
 ロン酸(またはZometax(登録商標)、Novartis社)、CD33抗体薬剤コン
 ジュゲート:ゲムツズマブオゾガマイシン(例えば、Mylotarg(登録商標)、
 Pfizer/Wyeth社)、CD22抗体薬剤コンジュゲート:イノツズマブオゾ
 ガマイシン(CMC-544およびWAY-207294とも呼称される、Hangzh
 ou Sage Chemical Co., Ltd.)、CD20抗体薬剤コンジュゲ
 ート:イブリツモマブチウキセタン(例えば、Zevalin(登録商標))、ソマトス
 タチンアナログ:オクトレオチド(例えば、酢酸オクトレオチド、例えば、Sandos
 tatin(登録商標)およびSandostatineLAR(登録商標))、合成イ

10

20

30

40

50

ンターロイキン - 11 (I L - 11) : オブレルベキン (例 えば、 N e u m e g a (登 録 商 標)、 P f i z e r / W y e t h 社)、 合 成 エ リ ス ロ ポ エ チ ン : ダ ル ベ ポ エ チ ン ア ル フ

ア (例 えば、 A r a n e s p (登 録 商 標)、 A m g e n 社)、 核 内 因 子 カ ッ パ B の 受 容 体

活 性 化 因 子 (R A N K) 阻 害 剤 : デ ノ ス マ プ (例 えば、 P r o l i a (登 録 商 標)、 A m

g e n 社)、 ト ロ ン ボ ポ エ チ ン 模 倣 ペ プ チ ボ デ ィ : ロ ミ プ ロ ス チ ム (例 えば、 N p l a t

e (登 録 商 標)、 A m g e n 社、 細 胞 増 殖 刺 激 物 質 : パ リ フェ ル ミ ン (例 えば、 K e p i

v a n c e (登 録 商 標)、 A m g e n 社)、 抗 イ ン ス リ ン 様 増 殖 因 子 1 受 容 体 (I G F -

1 R) 抗 体 : フ ィ ギ ツ ム マ プ (例 えば、 C P - 7 5 1 , 8 7 1、 A C C C o r p)、 ロ

バ ツ ム マ プ (C A S N o . 9 3 4 2 3 5 - 4 4 - 6)、 抗 C S 1 抗 体 : エ ロ ツ ズ マ プ (

H u L u c 6 3、 C A S N o . 9 1 5 2 9 6 - 0 0 - 3)、 C D 5 2 抗 体 : ア レ ム ツ ズ

マ プ (例 えば、 C a m p a t h (登 録 商 標))、 C T L A - 4 阻 害 剤 : ト レ メ リ ム マ プ (

I g G 2 モ ノ ク ロ ー ナ ル 抗 体、 P f i z e r 社、 以 前 に は チ シ リ ム マ プ と し て 知 ら れ る、

C P - 6 7 5 , 2 0 6)、 イ ピ リ ム マ プ (C T L A - 4 抗 体、 例 えば、 M D X - 0 1 0、

C A S N o . 4 7 7 2 0 2 - 0 0 - 9)、 ヒ ス ト ン デ ア セ チ ラ ー ゼ 阻 害 剤 (H D I) :

ボ ニ ノ ス タ ッ ト (例 えば、 Z o l i n z a (登 録 商 標)、 M e r c k 社)、 ア ル キ ル 化 剤

: テ モ ゴ ロ ミ ド (例 えば、 T e m o d a r (登 録 商 標) お よ び T e m o d a l (登 録 商 標

)、 S c h e r i n g - P l o u g h / M e r c k 社)、 ダ ク チ ノ マ イ シ ン (例 えば、 ア

ク チ ノ マ イ シ ン D お よ び 例 えば、 C o s m e g e n (登 録 商 標))、 メ ル フ ア ラ ン (例

えば、 L - P A M、 L - サ ル コ リ シ ン お よ び フェ ニ ル ア ラ ニ ン マ ス タ ー ド、 例 えば、 A l k

e r a n (登 録 商 標))、 ア ル ト レ タ ミ ン (例 えば、 ヘ キ サ メ チ ル メ ラ ミ ン (H M M)、

例 えば、 H e x a l e n (登 録 商 標))、 カ ル ム ス チ ン (例 えば、 B i C N U (登 録 商 標

))、 ベ ン ダ ム ス チ ン (例 えば、 T r e a n d a (登 録 商 標))、 ブ ス ル フ ァ ン (例 えば

、 B u s u l f e x (登 録 商 標) お よ び M y l e r a n (登 録 商 標))、 カ ル ボ プ ラ チ ン

(例 えば、 P a r a p l a t i n (登 録 商 標))、 ロ ム ス チ ン (例 えば、 C C N U、 例 えば

、 C e e N U (登 録 商 標))、 シ ス プ ラ チ ン (例 えば、 C D D P、 例 えば、 P l a t i n

o l (登 録 商 標) お よ び P l a t i n o l (登 録 商 標) - A Q)、 ク ロ ラ ム ブ シ ル (例

えば、 L e u k e r a n (登 録 商 標))、 シ ク ロ ホ ス フ ァ ミ ド (例 えば、 C y t o x a n

(登 録 商 標) お よ び N e o s a r (登 録 商 標))、 デ カ ル バ ジ ン (例 えば、 D T I C、 D

I C お よ び イ ミ ダ ゴ ー ル - カ ル ボ キ サ ミ ド、 例 えば、 D T I C - D o m e (登 録 商 標))

、 ア ル ト レ タ ミ ン (例 えば、 ヘ キ サ メ チ ル メ ラ ミ ン (H M M)、 例 えば、 H e x a l e n

(登 録 商 標))、 イ ホ ス フ ァ ミ ド (例 えば、 I f e x (登 録 商 標))、 プ ロ カ ル バ ジ ン (

例 えば、 M a t u l a n e (登 録 商 標))、 メ ク ロ レ タ ミ ン (m e c h l o r e t h a m

i n e) (例 えば、 ナ イ ト ロ ジ ェ ン マ ス タ ー ド、 ム ス チ ン、 お よ び メ ク ロ ロ エ タ ミ ン 塩 酸

塩 (m e c h l o r o e t h a m i n e h y d r o c h l o r i d e)、 例 えば、 M u

s t a r g e n (登 録 商 標))、 ス ト レ プ ト ゴ シ ン (例 えば、 Z a n o s a r (登 録 商 標

))、 チ オ テ パ (例 えば、 チ オ ホ ス ホ ア ミ ド、 T E S P A お よ び T S P A、 例 えば、 T h

i o p l e x (登 録 商 標))、 生 物 学 的 応 答 改 変 剤 : カ ル メ ッ ト - ゲ ラ ン 桿 菌 (例 えば、

t h e r a C y s (登 録 商 標) お よ び T I C E (登 録 商 標) B C G)、 デ ニ ロ イ キ ン ジ

フ チ ト ク ス (例 えば、 O n t a k (登 録 商 標))、 抗 腫 瘍 抗 生 物 質 : ド キ ソ ル ビ シ ン (例

えば、 A d r i a m y c i n (登 録 商 標) お よ び R u b e x (登 録 商 標))、 プ レ オ マ イ

シ ン (例 えば、 l e n o x a n e (登 録 商 標))、 ダ ウ ノ ル ビ シ ン (例 えば、 ダ ウ ノ ル ビ

シ ン 塩 酸 塩、 ダ ウ ノ マ イ シ ン、 お よ び ル ビ ド マ イ シ ン 塩 酸 塩、 例 えば、 C e r u b i d i

n e (登 録 商 標))、 ダ ウ ノ ル ビ シ ン リ ポ ソ ー ム (ク エ ン 酸 ダ ウ ノ ル ビ シ ン リ ポ ソ ー ム、

例 えば、 D a u n o X o m e (登 録 商 標))、 ミ ト キ サ ン ト ロ ン (例 えば、 D H A D、 例

えば、 N o v a n t r o n e (登 録 商 標))、 エ ピ ル ビ シ ン (例 えば、 E l l e n c e (

商 標))、 イ ダ ル ビ シ ン (例 えば、 I d a m y c i n (登 録 商 標))、 I d a m y c i n P

F S (登 録 商 標))、 マ イ ト マ イ シ ン C (例 えば、 M u t a m y c i n (登 録 商 標))、

高 微 小 管 剤 : エ ス ト ラ ム ス チ ン (例 えば、 E m c y l (登 録 商 標))、 カ テ プ シ ン K 阻 害

剤 : オ ダ ナ カ チ プ (また は M K - 0 8 2 2、 L a n z h o u C h o n C h e m i c a

l s , A C C C o r p .、 お よ び C h e m i e T e k 社、 W O 0 3 / 0 7 5 8 3 6 に

記載)、エボチロンBアナログ:イキサベピロン(例えば、L x e m p r a (登録商標)、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b社)、ヒートショックプロテイン(H S P)阻害剤:タネスピマイシン(17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、例えば、K O S - 9 5 3および17-A A G、S I G M A社、U S 4, 2 6 1, 9 8 9に記載)、T p o Rアゴニスト:エルトロンボパグ(例えば、P r o m a c t a (登録商標)およびR e v o l a d e (登録商標)、G l a x o S m i t h K l i n e社)、抗

系分裂剤:ドセタキセル(例えば、T a x o t e r e (登録商標)、S a n o f i - A v e n t i s社)、副腎ステロイド阻害剤:アミノグルテチミド(例えば、C y t a d r e n (登録商標))、抗アンドロゲン:ニルタミド(例えば、N i l a n d r o n (登録商標)およびA n a n d r o n (登録商標))、ピカルタミド(商品名 C a s o d e x (登録商標))、フルタミド(例えば、F u l e x i n (商標))、アンドロゲン:フルオキシメステロン(例えば、h a l o t e s t i n (登録商標))、プロテアソーム阻害剤:ボルテゾミブ(例えば、V e l c a d e (登録商標))、CDK1阻害剤:アルボシジブ(例えば、フロボピルドール(f l o v o p i r d o l)またはH M R - 1 2 7 5、U S 5, 6 2 1, 0 0 2に記載される)、ゴナドトロピン放出ホルモン(G n R H)受容体アゴニスト:ロイプロリドまたは酢酸ロイプロリド(例えば、V i a d u r e (登録商標)、B a y e r A G社、E l i g a r d (登録商標)、S a n o f i - A v e n t i s社、およびL u p r o n (登録商標)、A b b o t t L a b社)、タキサン抗新生物剤:カバジタキセル、ラロタキセル、5 H T 1 a 受容体アゴニスト:キサリプロデン(またはS R 5 7 7 4 6、U S 5, 2 6 6, 5 7 3に記載)、H P Cワクチン:C e r v a r i x (登録商標)、G l a x o S m i t h K l i n e社により販売、G a r d a s i l (登録商標)、M e r c k社により販売、鉄キレート剤:デフェラシノクス(D e f e r a s i n o x) (例えば、E x j a d e (登録商標)、N o v a r t i s社により販売)、抗代謝剤:クラリビン(2-クロロデオキシアデノシン、例えば、l e u s t a t i n (登録商標))、5-フルオロウラシル(例えば、A d r u c i l (登録商標))、6-チオグアニン(例えば、P u r i n e t h o l (登録商標))、ペメトレキセド(例えば、A l i m t a (登録商標))、シタラビン(例えば、アラビノシルシトシン(A r a - C)、例えば、C y t o s a r - U (登録商標))、シタラビンリポソーム(例えば、L i p o s o m a l A r a - C、例えば、D e p o C y t (商標))、デシタピン(例えば、D a c o g e n (登録商標))、ヒドロキシウレア(例えば、H y d r e a (登録商標)、D r o x i a (商標)およびM y l o c e l (商標))、フルダラビン(例えば、F l u d a r a (登録商標))、フロクスウリジン(例えば、F U D R (登録商標))、クラドリピン(例えば、2-クロロデオキシアデノシン(2-C d A)、例えば、L e u s t a t i n (商標))、メトトレキサート(例えば、アメトプテリン、メトトレキサートナトリウム(M T X)、例えば、R h e u m a t r e x (登録商標)およびT r e x a l l (商標))、ペントスタチン(例えば、N i p e n t (登録商標))、ビスホスホナート:パミドロナート(例えば、A r e d i a (登録商標))、ゾレドロン酸(例えば、Z o m e t a (登録商標))、脱メチル化剤:5-アザシチジン(例えば、V i d a z a (登録商標))、デシタピン(例えば、D a c o g e n (登録商標))、植物アルカロイド:パクリタキセルタンパク質結合型(例えば、A b r a x a n e (登録商標))、ピンブラスチン(例えば、硫酸ピンブラスチン、ピンカロイコブラスチンおよびV L B、例えば、A l k a b a n - A Q (登録商標)およびV e l b a n (登録商標))、ピンクリスチン(例えば、硫酸ピンクリスチン、L C RおよびV C R、例えば、O n c o v i n (登録商標)およびV i n c a s a r P f s (登録商標))、ピノレルピン(例えば、N a v e l b i n e (登録商標))、パクリタキセル(例えば、T a x o l およびO n x a l (商標))、レチノイド:アリトレチノイン(例えば、P a n r e t i n (登録商標))、トレチノイン(全-トランスレチノイン酸、例えば、A T R A、例えば、V e s a n o i d (登録商標))、イソトレチノイン(13-シス-レチノイン酸、例えば、A c c u t a n e (登録商標))、A m n e s t e e m (登録商標)、C l a r a v i s (登録商

10

20

30

40

50

標)、Clarulus(登録商標)、Decutan(登録商標)、Isotane(登録商標)、Izotech(登録商標)、Oratane(登録商標)、Isotret(登録商標)、およびSotret(登録商標)、ベキサロテン(例えば、Targretin(登録商標))、グルココルチコステロイド：ヒドロコルチゾン(例えば、コルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、および例えば、Ala-Cort(登録商標)、リン酸ヒドロコルチゾン、Solucortef(登録商標)、Hydrocort Acetate(登録商標)、およびLanacort(登録商標))、デキサメタゾン、プレドニゾン(例えば、Delta-Cortel(登録商標)、Orapred(登録商標)、Pediapred(登録商標))およびPrelone(登録商標)、プレドニゾン(例えば、Deltasone(登録商標)、Liquid Red(登録商標)、Meticorten(登録商標))およびOrasone(登録商標)、メチルプレドニゾン(例えば、6-メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、例えば、Duralone(登録商標)、Medralone(登録商標)、Medrol(登録商標)、M-Prednisol(登録商標))およびSolucortel(登録商標)、サイトカイン：インターロイキン-2(例えば、アルデスロイキンおよびIL-2、例えば、Proleukin(登録商標))、インターロイキン-11(例えば、オブレルベキン、例えば、Neumega(登録商標))、アルファインターフェロンアルファ(例えば、IFN-アルファ、例えば、Intron(登録商標)A、およびRoferon-A(登録商標))、；黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)アゴニスト：ゴセレリン(例えば、Zoladex(登録商標))、プロゲステロンメゲストロール(例えば、酢酸メゲストロール、例えば、Megace(登録商標))、混合型細胞障害剤：三酸化ヒ素(例えば、Trisenox(登録商標))、アスパラギナーゼ(例えば、L-アスパラギナーゼ、エルウィニア L-アスパラギナーゼ、例えば、Elspar(登録商標))およびKidrolase(登録商標))、吐き気止め：NK-1受容体アンタゴニスト：カソピタント(例えば、Rezonic(登録商標))およびZunrisa(登録商標)、GlaxoSmithKline社)、ならびに細胞保護剤：アミホスチン(例えば、Ethyol(登録商標))、ロイコボリン(例えば、ロイコボリンカルシウム、シトロボラム因子(citrovorum factor))およびフォリン酸)との併用での投与を予期する。

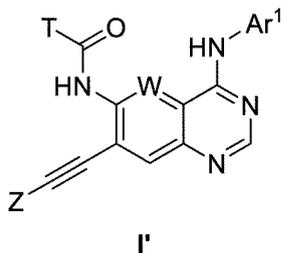
[実施形態]

例示的实施形態

実施形態1：

以下の式(I')の化合物、

【化119】



またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であって、

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、

各R^Zは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリー

ルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換され、

各 R^{Za} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{A1a}$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である。

実施形態 2 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

W は、 CH または N であり、

Zは、一つ以上のR^Zで任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、

各R^Zは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{Z a}で任意で置換され、

各R^{Z a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、

各R^Tは独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上のR^{T a}で任意で置換され、

各R^{T a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Ar¹は、一つ以上のR^{A 1}で任意で置換されるC₆-C₁₀アリールであり、

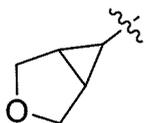
各R^{A 1}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A 1 a}、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A 1 a}で任意で置換され、および

各R^{A 1 a}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^{A 1 b}で任意で置換され、および

各R^{A 1 b}は独立して、ハロゲン、CN、-OH、または-NH₂であり、

ただしZが、

【化120】



であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

実施形態3：

化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中：

Wは、CHまたはNであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3～12員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換され、

各 R^{Za} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Tは、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-C(=O)OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₀シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、

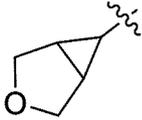
各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-OR^{A1a}、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、および

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、-NH₂、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、CN、-OH、または-NH₂であり、

ただしZが、

【化 1 2 1】



であるとき、 $A r^1$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

実施形態 4 :

化合物が、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3 ~ 12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または3 ~ 10員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または3 ~ 10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換され、

Tは、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NH - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、または3 ~ 7員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、または3 ~ 7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

$A r^1$ は、一つ以上の R^{A^1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、

各 R^{A^1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A^1a}$ 、または一つ以上の R^{A^1a} で任意で置換される $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)であり、および

各 R^{A^1a} は独立して、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5 ~ 10員ヘテロアリールであり、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5 ~ 10員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換される。

実施形態 5 :

化合物が、式 (I ') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上の R^Z で任意で置換される3 ~ 12員のヘテロシクロアルキルであり、各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または3 ~ 10員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または3 ~ 10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換され、

Tは、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NH - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、または3 ~ 7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O - (C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、または3 ~ 7員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

$A r^1$ は、一つ以上の R^{A^1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換される。

実施形態 6 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または C_1-C_6 アルキルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) または C_1-C_6 アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

T は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

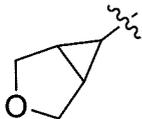
Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される C_6-C_{10} アリールであり、

各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 C_6-C_{10} アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

ただし Z が、

【化 122】



であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される C_6-C_{10} アリールである。

実施形態 7 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、

各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または C_1-C_6 アルキルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) または C_1-C_6 アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

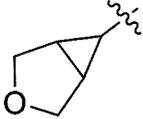
T は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキル)、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

$A r^1$ は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールであり、
各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル) であり、および

各 R^{A1a} は独立して、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、
 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

ただし Z が、
【化 1 2 3】



10

であるとき、 $A r^1$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

実施形態 8 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

W は、CH であり、

20

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、
各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル) または $C_1 - C_6$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

T は、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

30

$A r^1$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

実施形態 9 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中 :

W は、CH であり、

Z は、一つ以上の R^Z で任意で置換される 3 ~ 12 員のヘテロシクロアルキルであり、
各 R^Z は独立して、ハロゲン、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル) または $C_1 - C_6$ アルキルは、一つ以上のハロゲンで任意に置換され、

40

T は、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NH-(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル)、または 3 ~ 7 員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換され、

$A r^1$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである。

実施形態 10 :

化合物が、式 (I') の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体

50

である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中：

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上のC₁-C₆アルキルで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、

Tは、一つ以上の6員ヘテロシクロアルキルで任意に置換されるC₂-C₆アルケニルであり、および

Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意に置換されるC₆アリールである。

実施形態11：

化合物が、式(I')の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物であって、式中：

10

Wは、CHであり、

Zは、一つ以上のC₁-C₆アルキルで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、

Tは、一つ以上の6員単環式ヘテロシクロアルキルで任意に置換されるC₂-C₆アルケニルであり、および

Ar¹は、一つ以上のハロゲンで任意に置換されるC₆アリールである。

実施形態12：

Wが、CHである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態13：

Wが、Nである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態14：

Zが、一つ以上のR^Zで任意で置換される3~12員のヘテロシクロアルキルであり、各R^Zは独立して、ハロゲン、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、または3~10員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態15：

Zが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上のR^Zで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

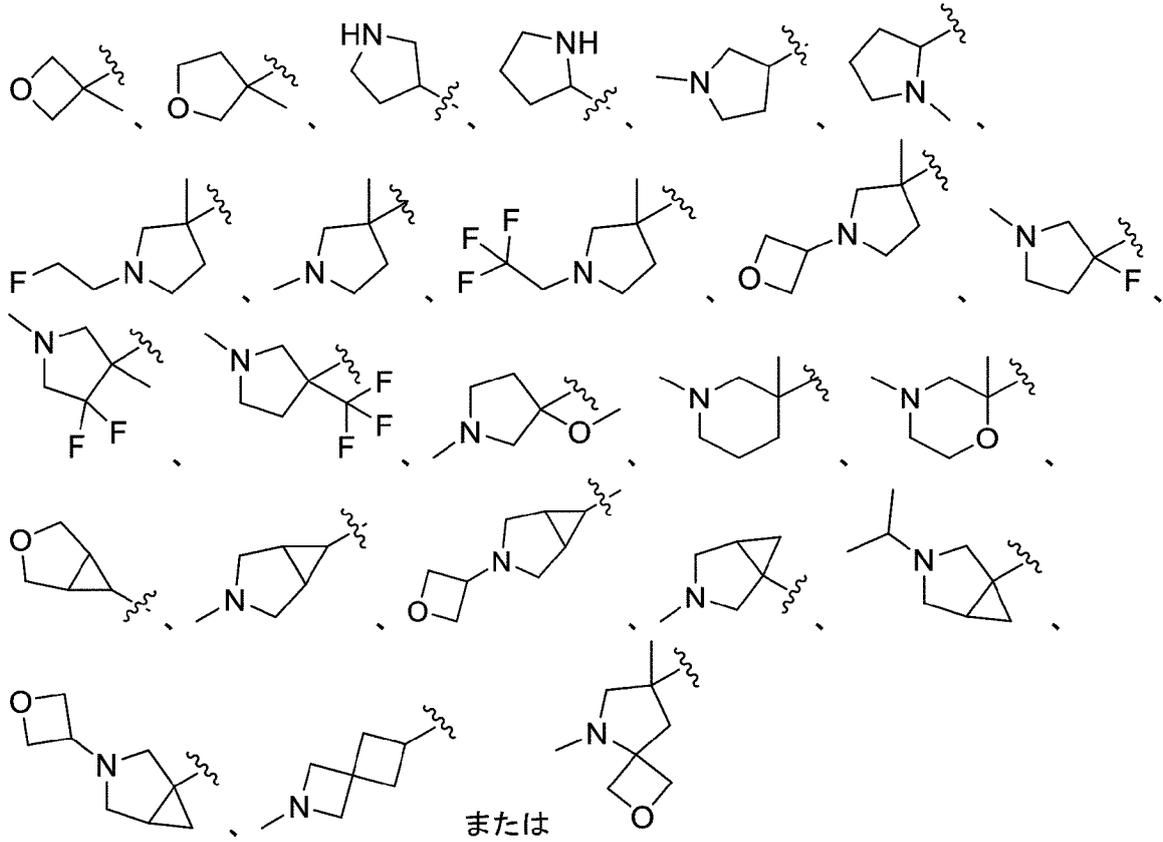
実施形態16： Zが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルであり、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、または2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタニルは、一つ以上のR^Zで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態17：

Zが、

【化 1 2 4】



10

20

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 8 :

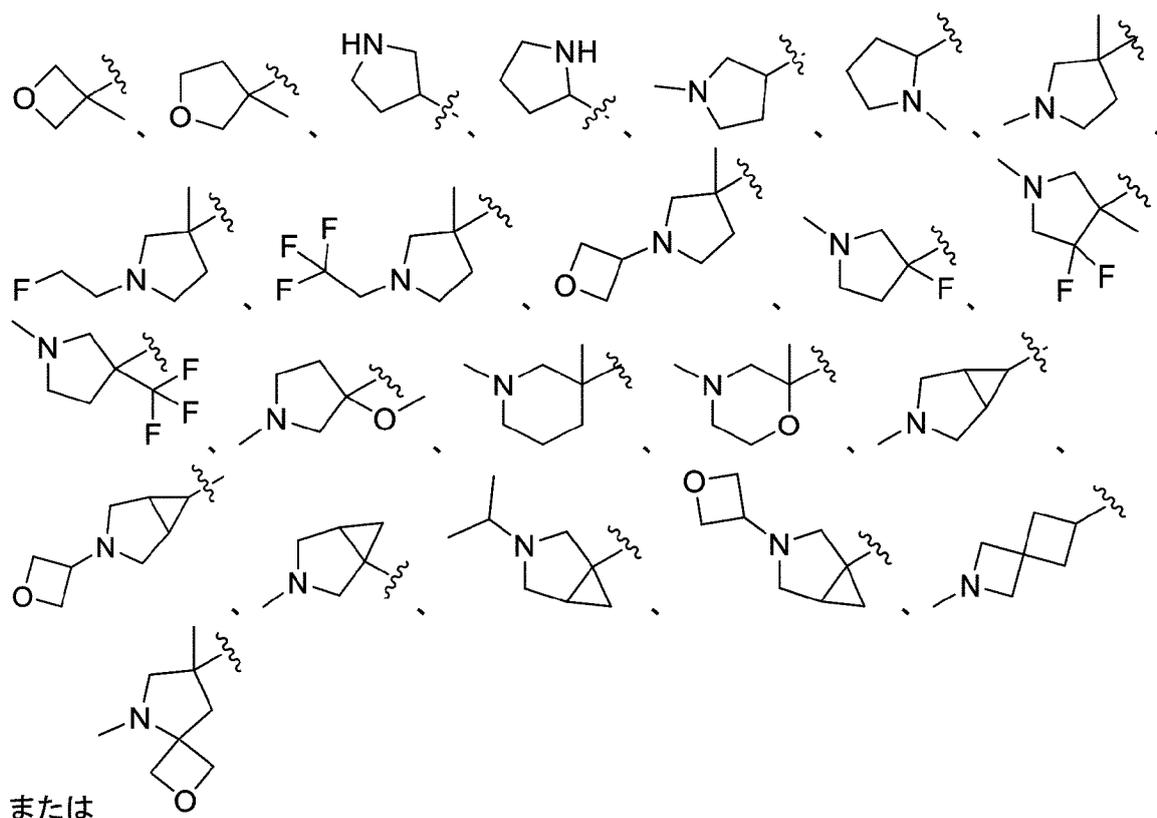
Z が、

30

40

50

【化 1 2 5】



10

20

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 19 :

少なくとも一つの R^Z が、ハロゲンである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 20 :

少なくとも一つの R^Z が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 21 :

少なくとも一つの R^Z が、CN、-OH、または $-NH_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 22 :

少なくとも一つの R^Z は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、3~10 員のヘテロシクロアルキル、または 5~10 員のヘテロアリールであり、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、3~10 員のヘテロシクロアルキル、または 5~10 員のヘテロアリールであり、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 23 :

少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 24 :

少なくとも一つの R^Z が、 $-OCH_3$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の

50

化合物。

実施形態 25 :

少なくとも一つの R^Z が、一つ以上のハロゲンで置換される $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル) である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 26 :

少なくとも一つの R^Z が、 $C_1 - C_6$ アルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 27 :

少なくとも一つの R^Z が、メチル、エチルまたはプロピルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 28 :

少なくとも一つの R^Z が、一つ以上のハロゲンで置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 29 :

少なくとも一つの R^Z が、 CF_3 である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 30 :

少なくとも一つの R^Z は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 31 :

少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される 3 員 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 32 :

少なくとも一つの R^Z は、一つ以上の R^{Za} で任意で置換される 4 員ヘテロシクロアルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 33 :

少なくとも一つの R^Z が、オキセタニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 34 :

少なくとも一つの R^{Za} が、ハロゲンである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 35 :

少なくとも一つの R^{Za} が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 36 :

少なくとも一つの R^{Za} は、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 37 :

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シク

50

ロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～7員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換され、および

各 R^{T^a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態38:

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、

各 R^T は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～7員の単環式ヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換され、および

20

各 R^{T^a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3～10員のヘテロシクロアルキル、または5～10員のヘテロアリールである。

実施形態39:

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

30

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)₂、または3～7員のヘテロシクロアルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)₂、または3～7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態40:

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

40

各 R^T は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)₂、または3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)₂、または3～7員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の $-C(=O)OH$ で任意で置換される。

実施形態41:

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、および

50

各 R^T は独立して、ハロゲン、-OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員のヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の-C(=O)OHで任意で置換される。

実施形態 4 2 :

T は、-O-(C₁-C₆アルキル)、-NH-(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルであり、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、またはC₂-C₆アルキニルは、一つ以上のR^Tで任意で置換され、および

各 R^T は独立して、ハロゲン、-OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員の単環式ヘテロシクロアルキルであり、-O-(C₁-C₆アルキル)、または3~7員の単環式ヘテロシクロアルキルは、一つ以上の-C(=O)OHで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 4 3 :

T は、一つ以上のR^Tで任意で置換される-O-(C₁-C₆アルキル)である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 4 :

T が、-OCH₃である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 5 :

T は、一つ以上のR^Tで任意で置換される-NH-(C₁-C₆アルキル)である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 4 6 :

T が、-NHCH₃である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 7 :

T は、一つ以上のR^Tで任意で置換されるC₁-C₆アルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 8 :

T が、C₁-C₆アルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 4 9 :

T が、メチルまたはエチルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 0 :

T は、一つ以上のハロゲンで置換されるC₁-C₆アルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 5 1 :

T が、-CHFClである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 2 :

T は、一つ以上のR^Tで任意で置換されるC₂-C₆アルケニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 3 :

T が、C₂-C₆アルケニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 4 :

T が、エチニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 5 5 :

T が、プロペニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 6 :

T が、ペンテニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 7 :

T は、一つ以上のR^Tで置換されるC₂-C₆アルケニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 5 8 :

T は、一つ以上の-OH、-O-(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)

50

) 2、または 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで置換される C₂ - C₆ アルケニルであり、この場合において 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、一つ以上の - C(=O)OH で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 59 :

T が、C₂ - C₆ アルキニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 60 :

T が、プロピニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 61 :

T は、一つ以上の R^T で置換される C₂ - C₆ アルキニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 62 :

T は、一つ以上の R^T で置換されるプロピニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

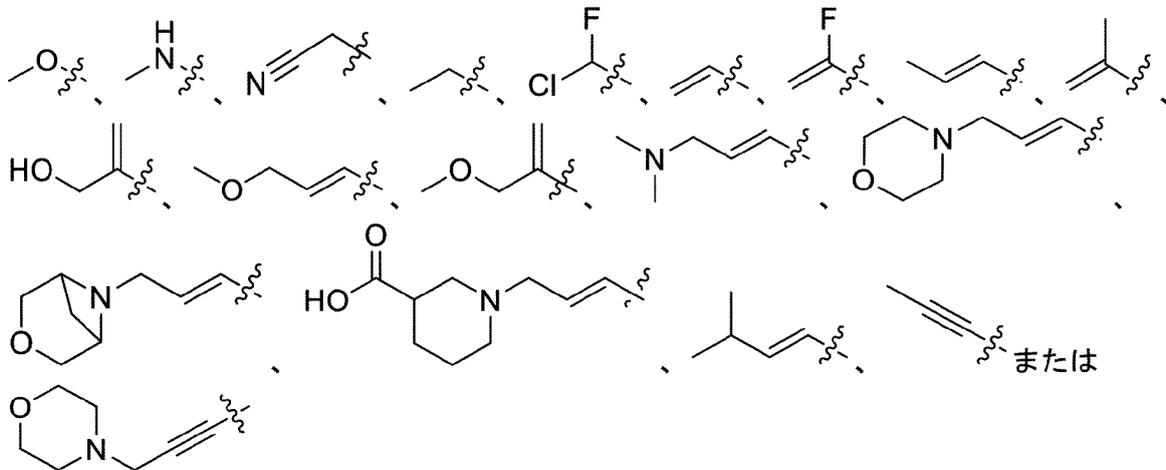
実施形態 63 :

T は、一つ以上の 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで置換されるプロピニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 64 :

T は、

【化 1 2 6】



20

30

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

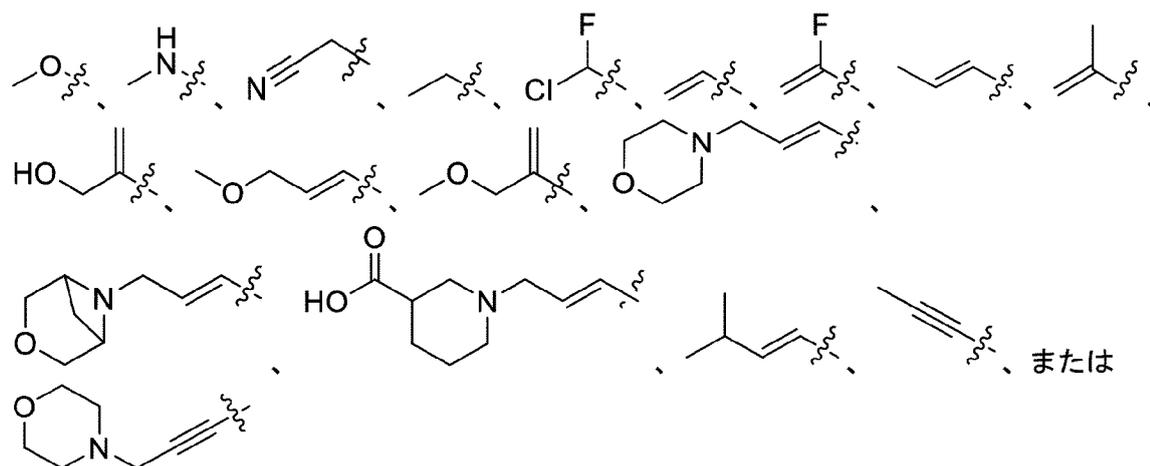
実施形態 65 :

T は、

40

50

【化 1 2 7】



10

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 66 :

少なくとも一つの R^T が、ハロゲンである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 67 :

少なくとも一つの R^T が、CN、-OH、または $-NH_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 68 :

少なくとも一つの R^T は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、または $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ であり、この場合において $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6)$ アルキル)、または $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ は、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 69 :

少なくとも一つの R^T は、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル) または $-N(C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 70 :

少なくとも一つの R^T は、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、この場合において C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 71 :

少なくとも一つの R^T は、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールであり、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、3~10員のヘテロシクロアルキル、または5~10員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{T^a} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 72 :

少なくとも一つの R^T は、一つ以上の $C(=O)OH$ で置換される3員~10員のヘテロシクロアルキルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 73 :

少なくとも一つの R^{T^a} は、 $C(=O)OH$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 74 :

少なくとも一つの R^{T^a} は、ハロゲン、CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_6$

50

アルキル)、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリーール、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル、または5 ~ 10員のヘテロアリーールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態75:

Ar^1 は、一つ以上の R^{A1} で任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリーールであり、各 R^{A1} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{A1a}$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、

各 R^{A1a} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換され、および

各 R^{A1b} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態76:

Ar^1 が、 $C_6 - C_{10}$ アリーールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態77:

Ar^1 が、一つ以上の R^{A1} で置換される $C_6 - C_{10}$ アリーールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態78:

Ar^1 は、一つ以上のハロゲン、 $-OR^{A1a}$ 、または $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ で置換されるフェニルであり、この場合において $-O - (C_1 - C_6 \text{アルキル})$ は、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換され、および各 R^{A1a} は独立して、 $C_6 - C_{10}$ アリーールまたは5 ~ 10員のヘテロアリーールであり、この場合において $C_6 - C_{10}$ アリーールまたは5 ~ 10員のヘテロアリーールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態79:

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで置換されるフェニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態80:

Ar^1 は、一つのFおよび一つのClで置換されるフェニルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態81:

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O - (C_6 - C_{10} \text{アリーール})$ または $-O - (5 \sim 10 \text{員のヘテロアリーール})$ でさらに置換され、この場合において $-O - (C_6 - C_{10} \text{アリーール})$ または $-O - (5 \sim 10 \text{員のヘテロアリーール})$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

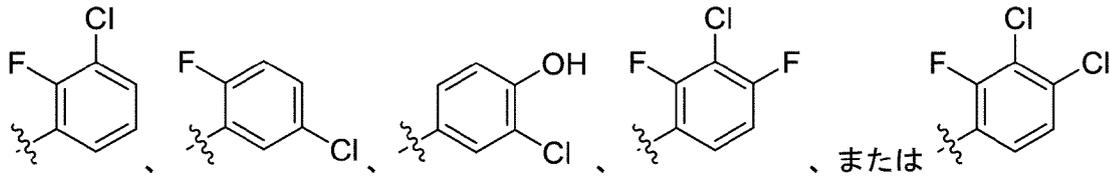
実施形態82:

Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換されるフェニルであり、この場合においてフェニルは、 $-O - \text{フェニル}$ または $-O - \text{ピリジニル}$ でさらに置換され、この場合において $-O - \text{フェニル}$ または $-O - \text{ピリジニル}$ は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 83 :

Ar¹ は、

【化 1 2 8】



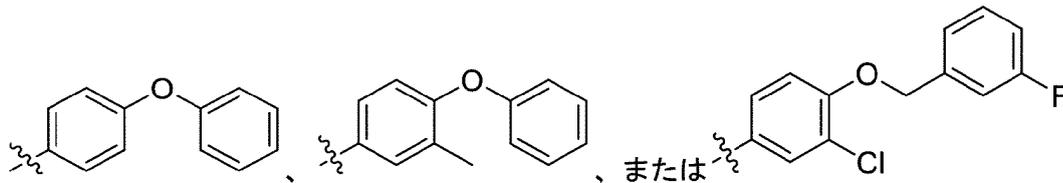
10

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 84 :

Ar¹ は、

【化 1 2 9】



20

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 85 :

Ar¹ は、

【化 1 3 0】



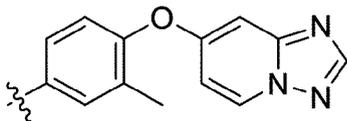
30

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 86 :

Ar¹ は、

【化 1 3 1】



40

である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 87 :

少なくとも一つの R^{A1} が、ハロゲンである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 88 :

少なくとも一つの R^{A1} が、F であり、少なくとも一つの R^{A1} が、Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 89 :

50

少なくとも一つの R^{A1} が、CN、-OH、または $-NH_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 90 :

少なくとも一つの R^{A1} が、 $-OR^{A1a}$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 91 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、この場合において $-O-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) は、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 92 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、この場合において $-O-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 93 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O$ -フェニルまたは $-O$ -ピリジニルであり、この場合において $-O$ -フェニルまたは $-O$ -ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 94 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル)₂、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルであり、この場合において $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル)₂、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、または C_2-C_6 アルキニルは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 95 :

少なくとも一つの R^{A1} は、一つ以上の C_6-C_{10} アリールまたは $5\sim 10$ 員のヘテロアリールで置換される $-O-(C_1-C_6$ アルキル) であり、この場合において C_6-C_{10} アリールまたは $5\sim 10$ 員のヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 96 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O-CH_2-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-CH_2-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) であり、この場合において $-O-CH_2-(C_6-C_{10}$ アリール) または $-O-CH_2-(5\sim 10$ 員ヘテロアリール) は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 97 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 $-O-CH_2$ -フェニルまたは $-O-CH_2$ -ピリジニルであり、この場合において $-O-CH_2$ -フェニルまたは $-O-CH_2$ -ピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

40

実施形態 98 :

少なくとも一つの R^{A1} は、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $3\sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、または $5\sim 10$ 員のヘテロアリールであり、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $3\sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、または $5\sim 10$ 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1a} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 99 :

少なくとも一つの R^{A1a} は、ハロゲン、CN、-OH、 $-NH_2$ 、 $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル)₂、 C_1-C

50

C_6 アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 100 :

少なくとも一つの R^{A1a} は、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{A1b} で任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

10

実施形態 101 :

少なくとも一つの R^{A1a} は、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 102 :

少なくとも一つの R^{A1a} は、フェニルまたはピリジニルであり、この場合においてフェニルまたはピリジニルは、一つ以上のハロゲンで任意で置換される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 103 :

少なくとも一つの R^{A1b} が、ハロゲンである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 104 :

少なくとも一つの R^{A1b} が、F であり、少なくとも一つの R^{A1b} が、Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 105 :

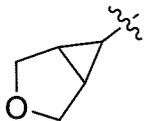
少なくとも一つの R^{A1b} が、CN、 $-OH$ 、または $-NH_2$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 106 :

Z が、

【化 132】

30



であり、

T は、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルであり、この場合において $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、一つ以上の R^T で任意で置換され、およびこの場合において $C_2 - C_6$ アルケニルは、一つ以上の R^T で置換され、

40

各 R^T は独立して、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールであり、 $-O-$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、一つ以上の R^{Ta} で任意で置換され、および

各 R^{Ta} は独立して、ハロゲン、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-O-$

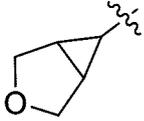
50

($C_1 - C_6$ アルキル)、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 10 員のヘテロアリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 107 :

Z が、

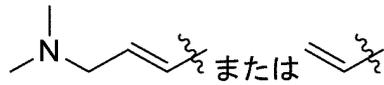
【化 1 3 3】



10

であるとき、T は、

【化 1 3 4】



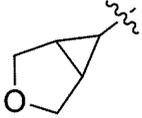
20

ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 108 :

Z が、

【化 1 3 5】



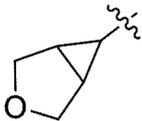
30

であるとき、 Ar^1 は、一つ以上のハロゲンで任意で置換される $C_6 - C_{10}$ アリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 109 :

Z が、

【化 1 3 6】



40

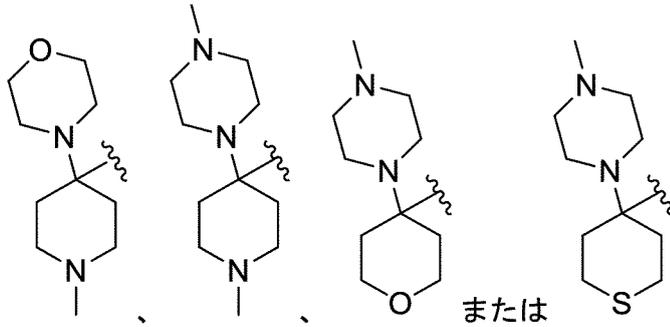
ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 110 :

Z が、

50

【化 1 3 7】



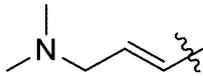
10

ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 1 :

T が、

【化 1 3 8】



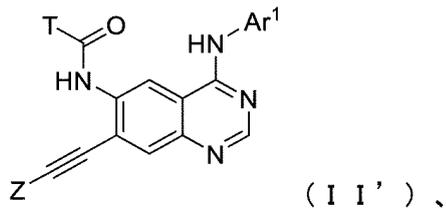
20

ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 2 :

化合物が、以下の式 (I I ') の化合物

【化 1 3 9】



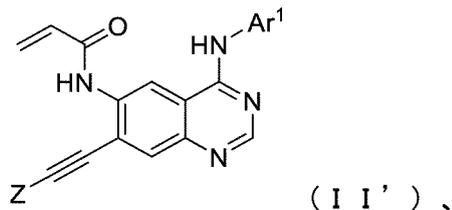
30

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 3 :

化合物が、以下の式 (I I ') の化合物

【化 1 4 0】



40

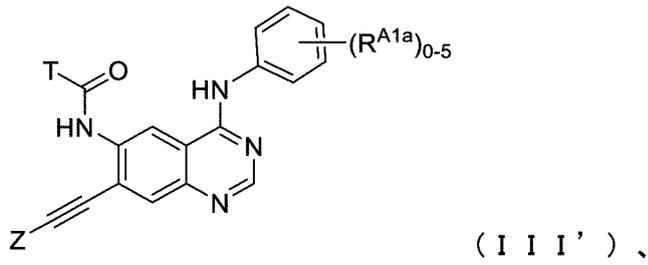
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 4 :

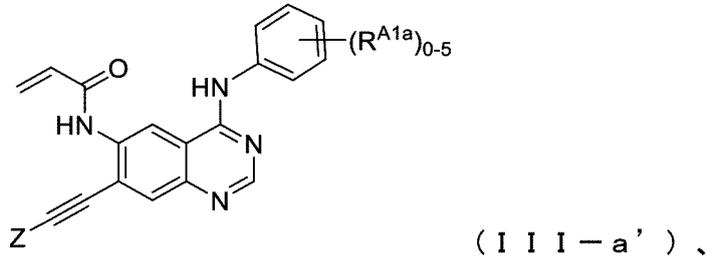
化合物が、以下の式 (I I I ') または (I I I ' - a) の化合物

50

【化 1 4 1】



10



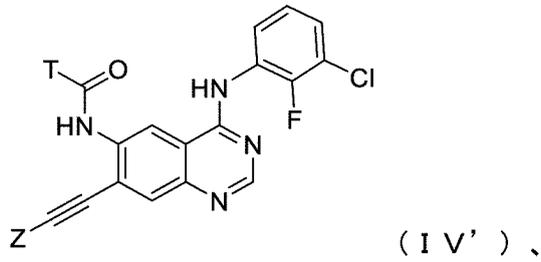
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 115：

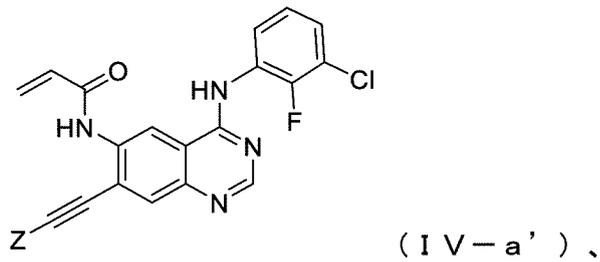
20

化合物が、以下の式 (IV') または (IV'-a) の化合物

【化 1 4 2】



30



またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

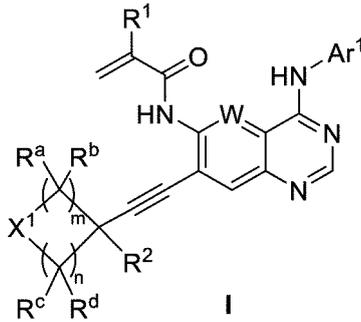
40

実施形態 116：

化合物が、式 I の化合物

50

【化 1 4 3】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

Wは、CHまたはNであり、

X¹は、-O-、-S-、-NR³-であり、

R^a、R^bは互いに独立して、水素またはC₁-4アルキルであり、またはR^aの一つは、X¹がNR³である場合は、X¹とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、またはR^aの一つは、R²とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

R^c、R^dは互いに独立して、水素またはC₁-4アルキルであり、

R¹は、HまたはFであり、

20

R²は、水素またはC₁-4アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-であり、

R³は、水素またはC₁-4アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、またはR²とともに環を形成する-(CH₂)_p-であり、

mは、1、2または3であり、

nは、0、1または2であり、

pは、1または2であり、

qは、0、1または2であり、および

Ar¹は、非置換であるか、またはハロゲン、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、C₃-7シクロアルキル、ヒドロキシC₁-5アルキル、C₁-6アルコキシ-C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ-C₆アリール、C₁-6アルコキシ-C₅-6ヘテロアリール、アミノ、アミノC₁-4アルキル、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6アミノアルキル-C₆アリール、C₁-6アミノアルキル-C₅-6ヘテロアリール、C₁-6アルコキシカルボニル、C₁-6アルコシアミノカルボニル、アリールC₁-6アルコキシ、もしくはC₆アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 1 1 7 :

X¹が、-NR³-である場合、R²は、水素ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 8 :

40

X¹が-、NR³-である場合、R²は、C₁-4アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 1 9 :

X¹が、-NR³-であり、およびR²は、水素ではない、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 0 :

X¹が-、NR³-であり、およびR²は、C₁-4アルキルであるか、またはR³とともに環を形成する、もしくはR^aの一つとともに環を形成する-(CH₂)_q-である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

50

実施形態 1 2 1 :

n が 0 である場合、 R^2 は、 R^3 とともに、または R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 2 :

n が 0 である場合、 R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 3 :

n が 0 であり、および R^2 が、 R^3 とともに、または R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 4 :

n が 0 であり、および R^2 が、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 5 :

X^1 が、 NR^3 または O であり、 R^3 が、メチル、エチル、 n -プロピルまたは n -ブチルである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 6 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

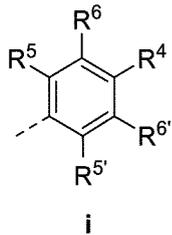
実施形態 1 2 7 :

R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピルまたは n -ブチル、好ましくはメチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 8 :

Ar^1 が、式 i の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化 1 4 4】



式中、

R^4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、または C_6 アリールであり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 2 9 :

R^5 が、 F であり、および / または R^6 が、 F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 3 0 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 3 1 :

10

20

30

40

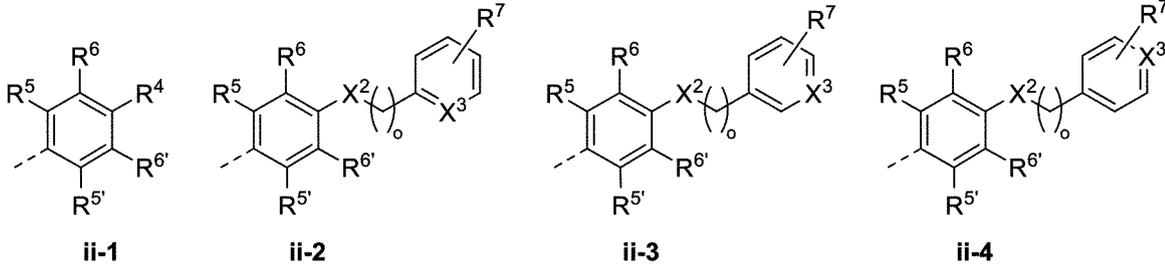
50

R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、または R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 132 :

Ar^1 が、式 ii-1、ii-2、ii-3、または ii-4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

【化 145】



10

式中、

X^2 は、O、NH、または NMe であり、

X^3 は、CH または N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である。

実施形態 133 :

R^5 が、F であり、および / または R^6 が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 134 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 135 :

R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、 R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

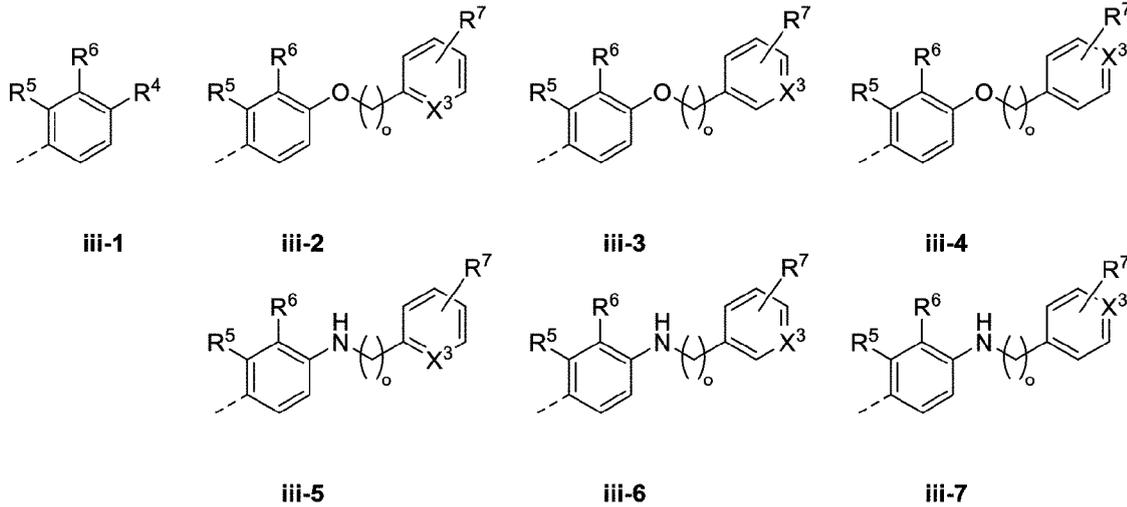
実施形態 136 :

Ar^1 は、式 iii-1、iii-2、iii-3、もしくは iii-4、iii-5、iii-6、もしくは iii-7、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

50

【化 1 4 6】



10

式中、

X^3 は、C H または N、好ましくは N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 137 :

R^5 が、F であり、および / または R^6 が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 138 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 139 :

R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、 R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

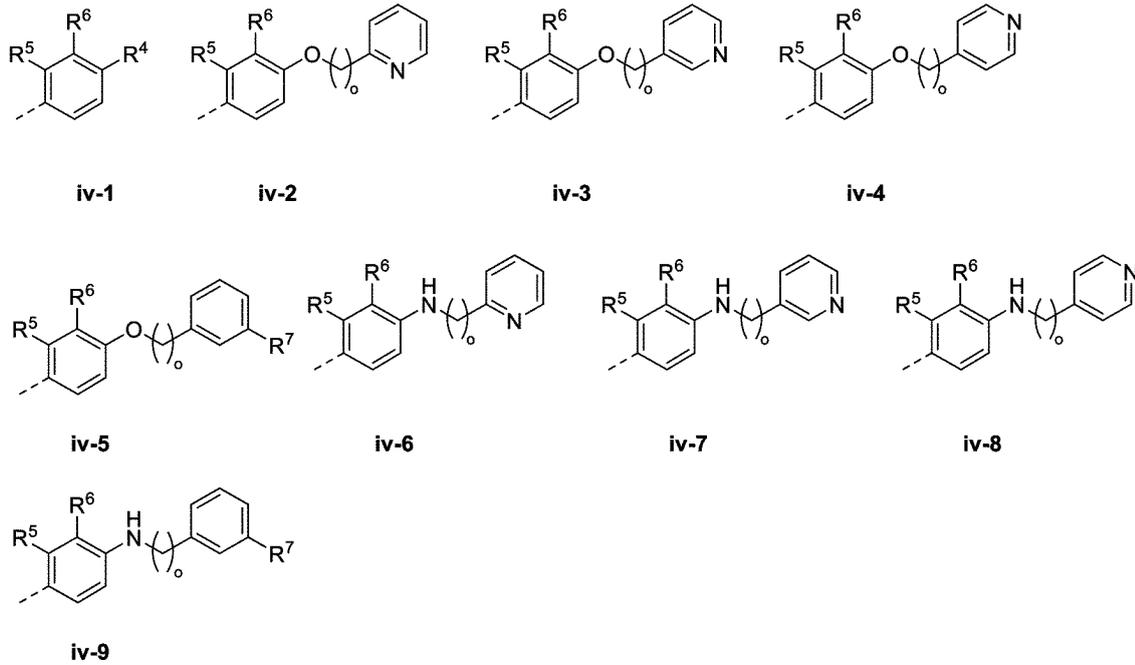
実施形態 140 :

Ar^1 は、式 iv-1、iv-2、iv-3、もしくは iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8、もしくは iv-9、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

40

50

【化 1 4 7】



10

20

式中、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 4 1 :

R^5 が、F であり、および / または R^6 が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

30

実施形態 1 4 2 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

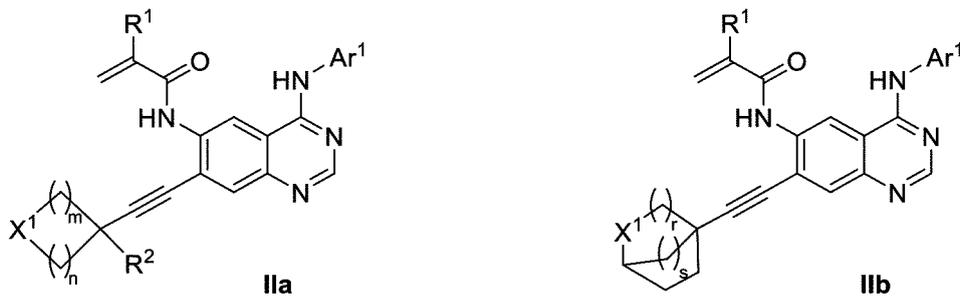
実施形態 1 4 3 :

R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ であるか、 R^2 は、 R^a の一つとともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 4 4 :

式 I I a または式 I I b の化合物、

【化 1 4 8】



40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

50

X^1 は、 $-O-$ または $-NR^3-$ であり、

R^1 は、 H または F であり、

R^2 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくはメチルであるか、または R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)_q-$ であり、

R^3 は、水素または C_{1-4} アルキル、好ましくは水素またはメチルであるか、または R^2 とともに環を形成する $-(CH_2)_p-$ であり、

m は、 1 、 2 または 3 であり、

n は、 0 、 1 または 2 であり、

p は、 1 または 2 であり、

q は、 0 、 1 または 2 であり、

r は、 0 または 1 であり、

s は、 1 または 2 であり、および

Ar^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル、アリール C_{1-6} アルコキシ、もしくは C_6 アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリールである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 145 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

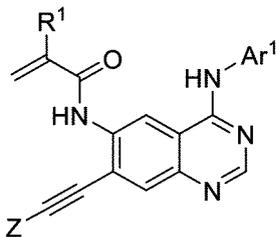
実施形態 146 :

R^2 は、メチルであるか、または R^2 は、 R^3 とともに環を形成する $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 147 :

式 III の化合物、

【化 149】



III

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、 H または F であり、

Ar^1 は、非置換であるか、またはハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_6 アリール、 C_{1-6} アルコキシ- C_{5-6} ヘテロアリール、アミノ、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アミノアルキル- C_6 アリール、 C_{1-6} アミノアルキル- C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル、または C_6 アリールから選択される基のうちの一つ以上で置換される6員のアリールであり、

Z は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物：

10

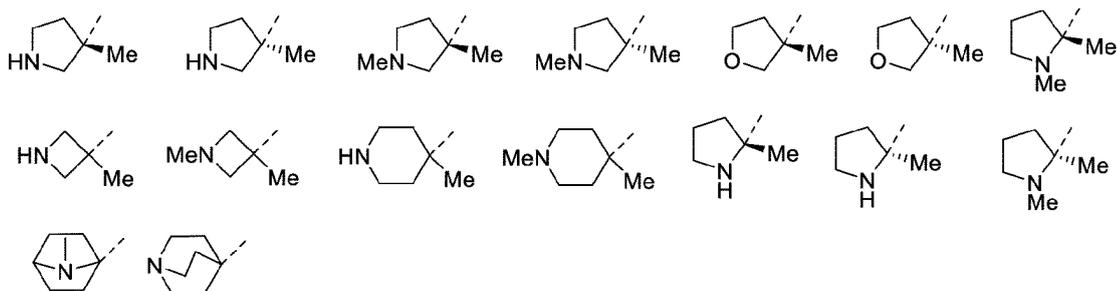
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

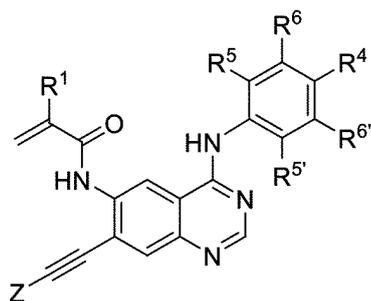
実施形態 1 4 8 :

R¹ が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 4 9 :

式 I V の化合物、

【化 1 5 1】



IV

20

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R¹ は、H または F であり、

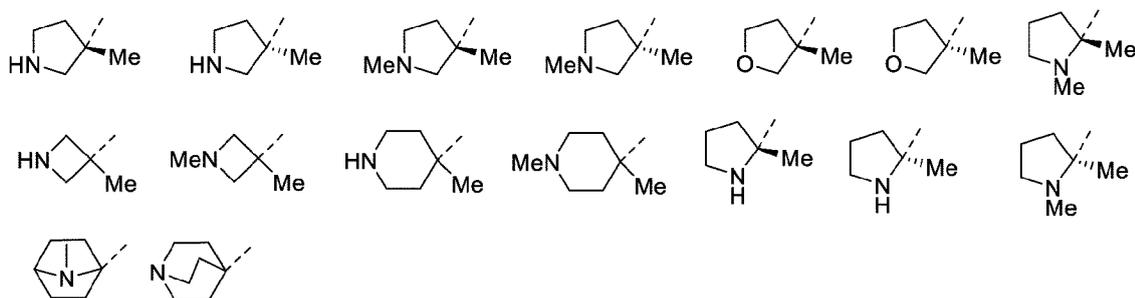
R⁴ は、水素、ハロゲン、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ、C₃-7 シクロアルキル、ヒドロキシ C₁-5 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ-C₆ アリール、C₁-6 アルコキシ-C₅-6 ヘテロアリール、アミノ C₁-4 アルキル、C₁-6 アルキルアミノ、C₁-6 アミノアルキル-C₆ アリール、C₁-6 アミノアルキル-C₅-6 ヘテロアリール、C₁-6 アルコキシカルボニル、C₁-6 アルコキシアミノカルボニル、または C₆ アリールであり、

30

R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} は互いに独立して、水素、-CF₃ またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

Z は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物 :

【化 1 5 2】



40

実施形態 1 5 0 :

50

R^5 が、Fであり、および/または R^6 が、FまたはClである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

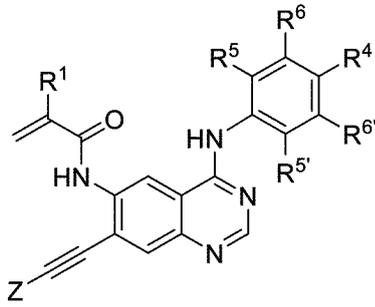
実施形態 151 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

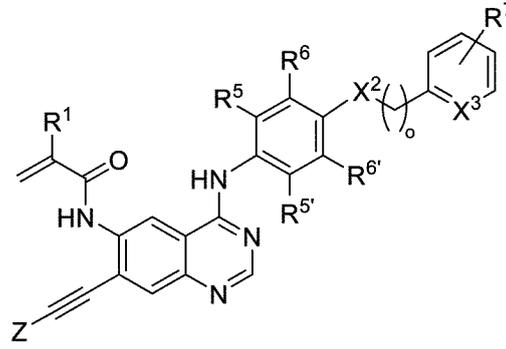
実施形態 152 :

式 V - 1、V - 2、V - 3、または V - 4 の化合物、

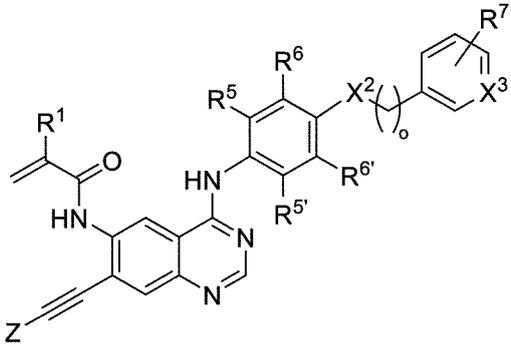
【化 153】



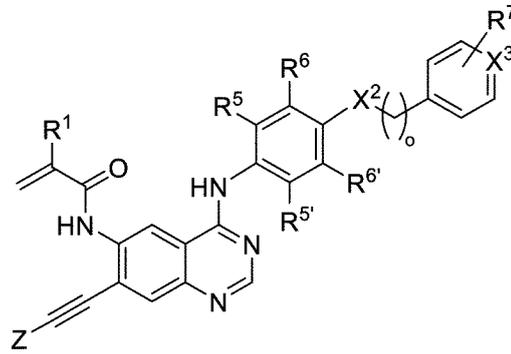
V-1



V-2



V-3



V-4

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、HまたはFであり、

X^2 は、O、NH、またはNMeであり、

X^3 は、CまたはNであり、

o は、0または1であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ は互いに独立して、水素、 $-CF_3$ またはハロゲン、好ましくはFまたはClであり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物 :

10

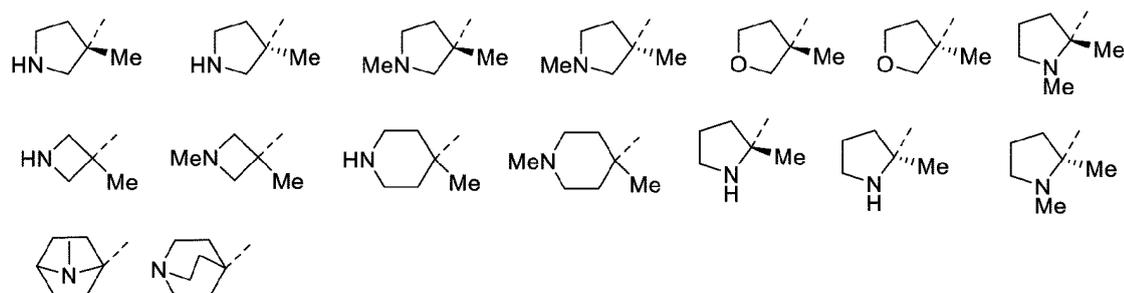
20

30

40

50

【化 1 5 4】



10

実施形態 1 5 3 :

R^5 が、F であり、および / または R^6 が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

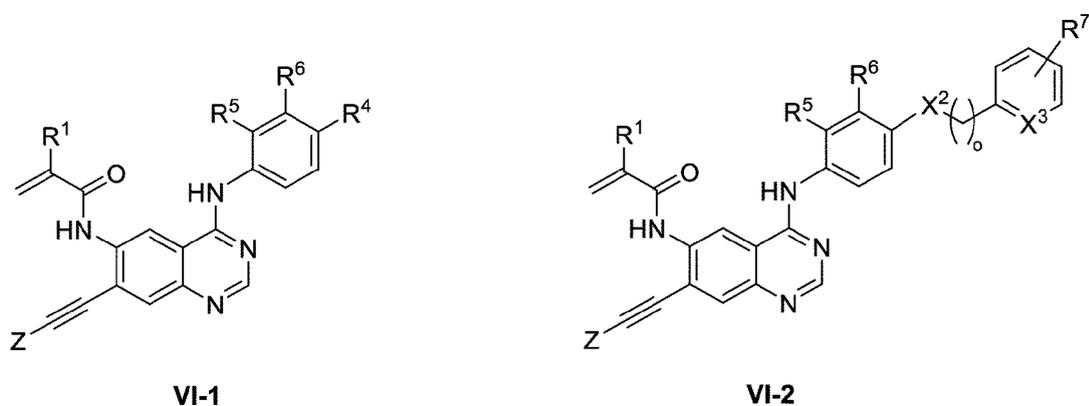
実施形態 1 5 4 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 5 5 :

式 VI - 1、VI - 2、VI - 3、または VI - 4 の化合物、

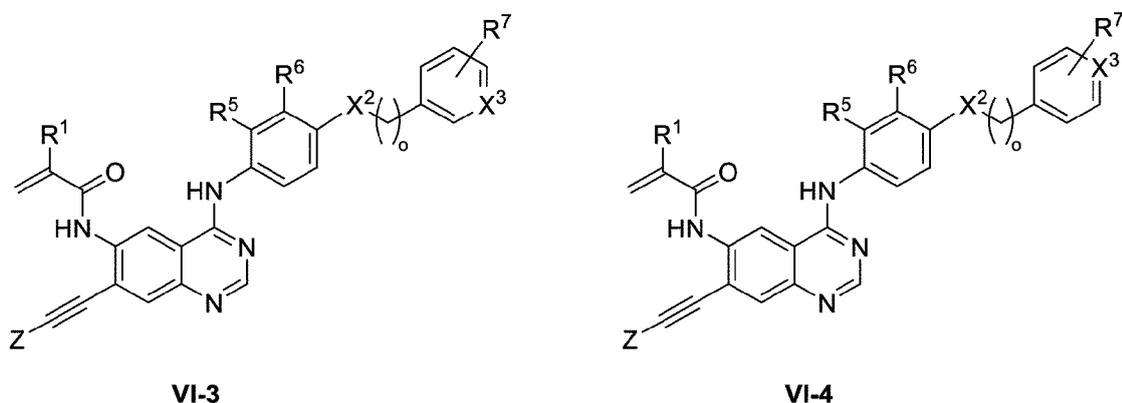
【化 1 5 5】



VI-1

VI-2

20



VI-3

VI-4

30

40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、H または F であり、

X^2 は、O、NH、または NMe であり、

X^3 は、C または N であり、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

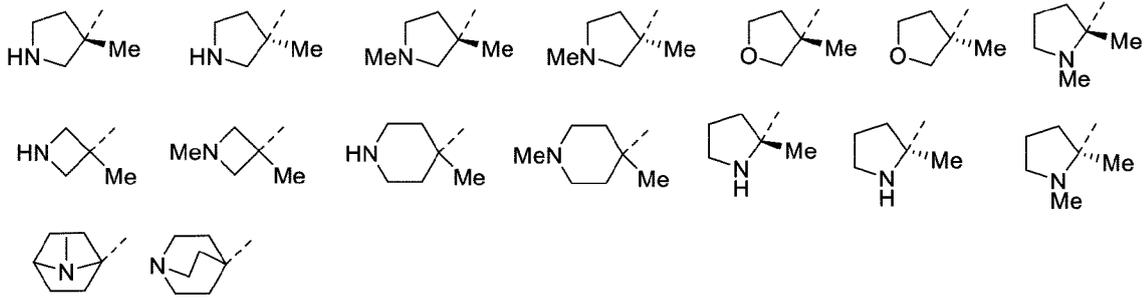
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

50

R⁷ は、水素またはハロゲン、好ましくはFであり、

Zは、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物：

【化156】



10

実施形態156：

R⁵ が、Fであり、および/またはR⁶ が、FまたはClである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態157：

R¹ が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態158：

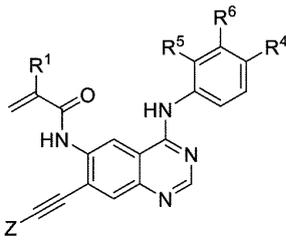
式VII-1、VII-2、VII-3、またはVII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8、またはVII-9の化合物、

30

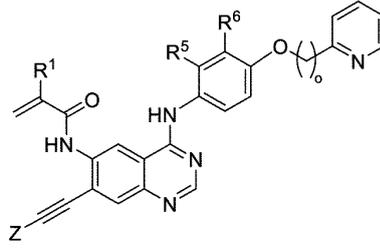
40

50

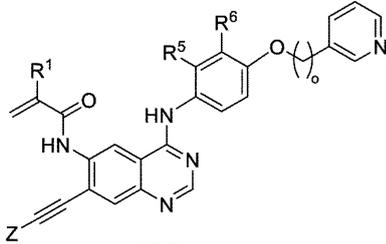
【化 1 5 7】



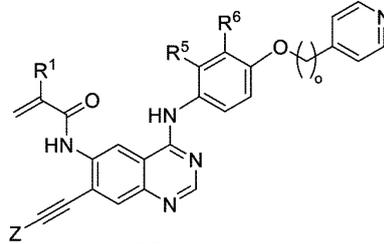
VII-1



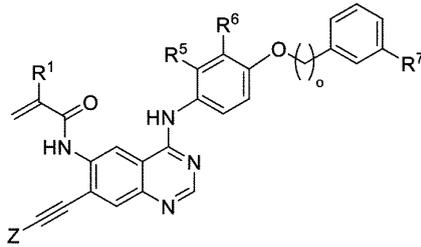
VII-2



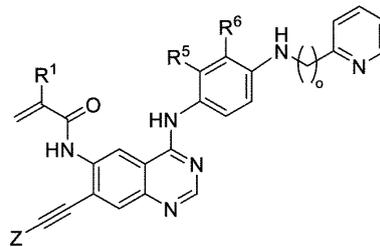
VII-3



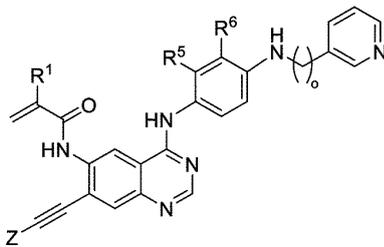
VII-4



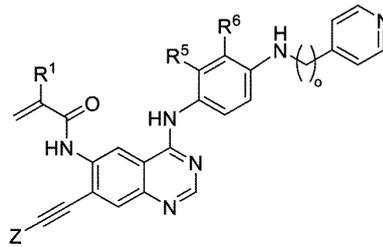
VII-5



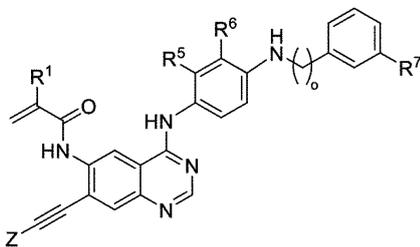
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

10

20

30

40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは立体異性体であり、

R^1 は、H または F であり、

o は、0 または 1 であり、

R^4 は、水素またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

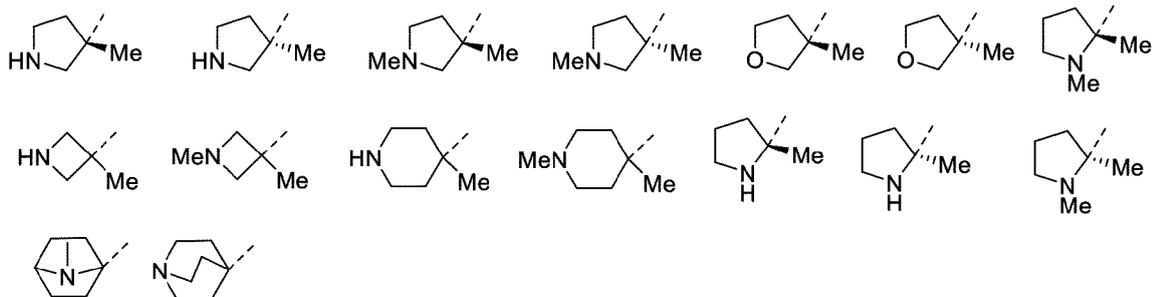
R^5 、 R^6 は、互いに独立して、水素、 $-CF_3$ 、またはハロゲン、好ましくは F または Cl であり、

R^7 は、水素またはハロゲン、好ましくは F であり、

Z は、以下から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物：

50

【化 1 5 8】



10

実施形態 1 5 9 :

R^5 が、F であり、および / または R^6 が、F または Cl である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 6 0 :

R^1 が、水素である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 6 1 :

表 1 および表 2 に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 6 2 :

表 1 および表 2 に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

20

実施形態 1 6 3 :

表 1 および表 2 に記載の化合物から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 6 4 :

前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

実施形態 1 6 5 :

第二の治療活性剤をさらに含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

30

実施形態 1 6 6 :

Er b B 受容体の発癌性バリエントを阻害する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

実施形態 1 6 7 :

Er b B 受容体の発癌性バリエントを阻害する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を投与することを含む、方法。

実施形態 1 6 8 :

癌を予防または治療する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

40

実施形態 1 6 9 :

癌を予防または治療する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を投与することを含む、方法。

実施形態 1 7 0 :

癌の予防または治療に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 7 1 :

Er b B 受容体の発癌性バリエントの阻害に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 1 7 2 :

50

E r b B 受容体の発癌性バリエーションの阻害に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

実施形態 173 :

癌の予防または治療に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

実施形態 174 :

癌が、固形腫瘍である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 175 :

癌が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、グリア芽腫 (G B M)、頭頸部癌、肺癌、非小細胞肺癌 (N S C L C)、またはそれらの任意のサブタイプである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

10

実施形態 176 :

癌が、グリア芽腫 (G B M) またはその任意のサブタイプである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 177 :

癌が、グリア芽腫である、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 178 :

癌、または腫瘍、またはその細胞が、E r b B 受容体の発癌性バリエーションを発現する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

20

実施形態 179 :

E r b B 受容体の発癌性バリエーションが、アロステリック変異を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 180 :

E r b B 受容体の発癌性バリエーションが、E r b B 受容体のアロステリックバリエーションである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

実施形態 181 :

癌、または腫瘍、またはその細胞が、上皮成長因子受容体 (E G F R) の発癌性バリエーションを発現する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 182 :

E G F R の発癌性バリエーションが、E G F R のアロステリックバリエーションである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 183 :

E G F R の発癌性バリエーションが、アロステリック変異を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

40

実施形態 184 :

癌、または腫瘍、またはその細胞が、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2) 受容体の発癌性バリエーションを発現する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 185 :

H E R 2 受容体の発癌性バリエーションが、H E R 2 受容体のアロステリックバリエーションである、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 186 :

50

H E R 2 受容体の発癌性バリエーションが、アロステリック変異を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 187 :

発癌性バリエーションまたは発癌性変異が、食品医薬品局 (F D A) 認可の診断法によって検出される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 188 :

本開示の化合物を用いた治療の前に、対象が、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物とは異なる治療剤で治療される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

10

実施形態 189 :

癌、または腫瘍、またはその細胞が、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物とは異なる治療剤を用いた治療に対して非感受性であるか、または耐性がある、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 190 :

対象が、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物とは異なる治療剤を用いた治療に対して有害な反応をする、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 191 :

治療有効量が、癌の兆候または症状の重症度を低下させる、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

20

実施形態 192 :

癌の兆候が、腫瘍悪性度を含み、兆候の重症度の低下が、腫瘍悪性度の低下を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 193 :

癌の兆候が、腫瘍転移を含み、兆候の重症度の低下が、転移の排除、または転移の速度もしくは程度の低下を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 194 :

癌の兆候が、腫瘍体積を含み、兆候の重症度の低下が、腫瘍の排除または腫瘍体積の低下を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

実施形態 195 :

癌の症状が、疼痛を含み、兆候の重症度の低下が、疼痛の排除または低下を含む、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 196 :

治療有効量が、寛解期を誘導する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

40

実施形態 197 :

治療有効量が、対象の予後を改善する、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 198 :

グリア芽腫を予防または治療する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

実施形態 199 :

グリア芽腫を予防または治療する方法であって、その必要のある対象に、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物を投与することを含む、方法。

実施形態 200 :

50

グリア芽腫の予防または治療に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の化合物。

実施形態 201 :

グリア芽腫の予防または治療に使用するための、前述の実施形態のいずれか一つに記載の組成物。

実施形態 202 :

化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物、その薬学的に許容可能な塩、および立体異性体から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

実施形態 203 :

化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

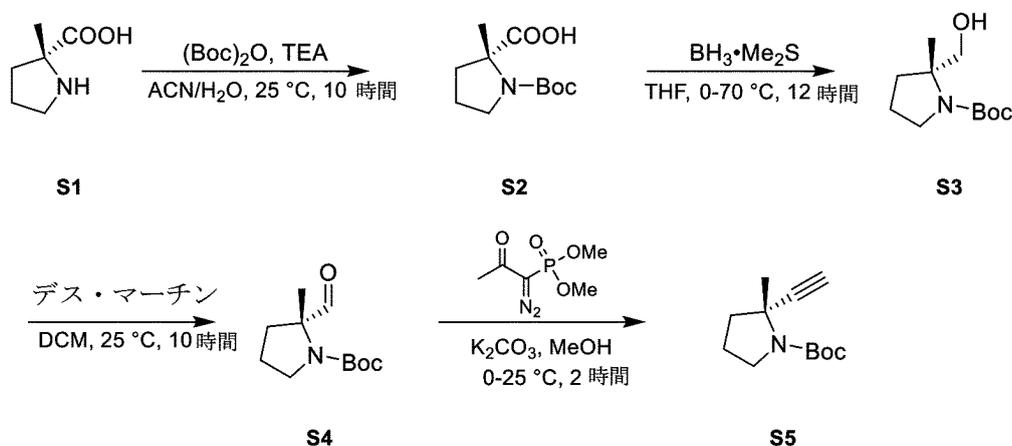
実施形態 204 :

化合物が、表 1 および表 2 に記載の化合物から選択される、前述の実施形態のいずれか一つに記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

[実施例]

(R) - t e r t - ブチル 2 - エチニル - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (S 5) の調製

【 化 1 5 9 】



【 0 7 3 8 】

S 2 : (R) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 S 1 (3 . 0 0 g 、 2 3 . 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびトリエチルアミン (7 . 0 5 g 、 6 9 . 7 m m o l 、 9 . 7 0 m L 、 3 . 0 0 当量) の水 (2 0 . 0 m L) とアセトニトリル (2 0 . 0 m L) の混合溶媒に、ジ - t e r t - ブチル重炭酸塩 (5 . 5 8 g 、 2 5 . 6 m m o l 、 5 . 8 7 m L 、 1 . 1 0 当量) を加えた。混合液を、25 で 1 0 時間攪拌した。反応混合液の p H を、塩酸水溶液 (2 . 0 0 M 、 1 5 . 0 m L) を徐々に加えることにより約 2 . 0 0 に調整した。混合液を濾過し、濃縮して、(R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 S 2 (4 . 2 0 g 、 粗) を白色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) = 3 . 6 5 - 3 . 4 6 (m , 4 H) , 2 . 5 9 (b r d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 2 . 3 4 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 1 . 7 9 (m , 4 H) , 1 . 6 3 (s , 3 H) , 1 . 5 5 - 1 . 5 3 (m , 3 H) , 1 . 4 9 (s , 9 H) .

【 0 7 3 9 】

S 3 : (R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 S 2 (5 . 3 0 g 、 2 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のテトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン (50.0 mL) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (10.0 M、4.62 mL、2.00 当量) を 0 で滴下して加えた。次いで混合液を 70 で 12 時間攪拌した。反応混合液を、メタノール (15.0 mL) でクエンチして、濃縮して、残留物を得た。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 = 3 / 1) により精製して、(R) - tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 3 (1.10 g、5.11 mmol、収率 22%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.03 - 1.70 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 3H)。

【0740】

S 4 : (R) - tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 3 (1.10 g、5.11 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (15.0 mL) の溶液に、(1, 1 - ジアセトキシ - 3 - オキソ - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 1 - イル) 酢酸塩 (2.60 g、6.13 mmol、1.90 mL、1.20 当量) を加えた。混合液を、25 で 10 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾液を炭酸ナトリウム (60.0 mL) の飽和水溶液中に注いだ。水層を、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (2 x 30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、(R) - tert - ブチル 2 - ホルミル - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 4 (0.900 g、4.22 mmol、収率 83%) を黄色油状物として得た。これを次の工程に直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.26 (s, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 1.3, 5.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.31 (s, 3H)。

【0741】

S 5 : (R) - tert - ブチル 2 - ホルミル - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 4 (0.900 g、4.22 mmol、1.00 当量) のメタノール (8.00 mL) の溶液に、炭酸カリウム (1.17 g、8.44 mmol、2.00 当量) およびジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸塩 (1.22 g、6.33 mmol、1.50 当量) を滴下して 0 で加えた。次いで混合液を 2 時間、25 で攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮して、残留物を得た。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) により精製して、(R) - tert - ブチル 2 - エチニル - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 5 (0.620 g、2.96 mmol、収率 70%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.56 - 3.40 (m, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.55 (br s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

実施例 1 : 化合物 1 の合成

10

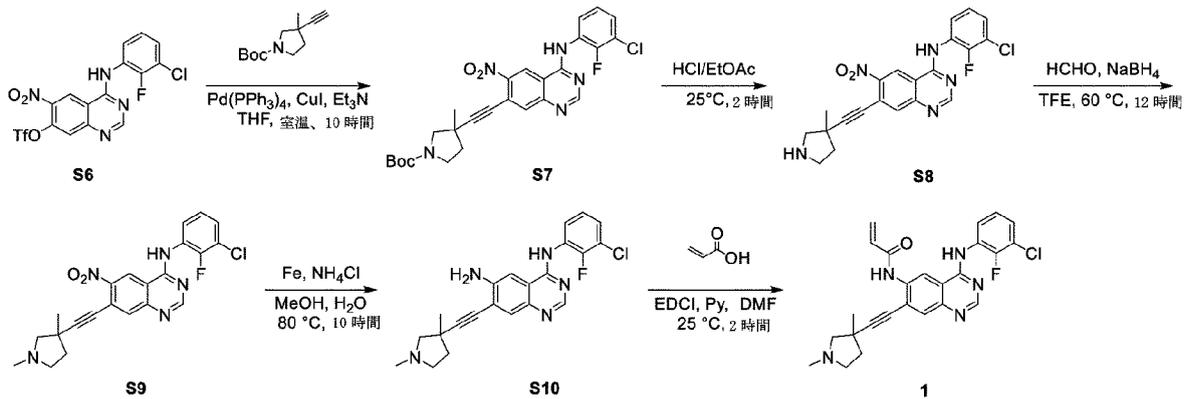
20

30

40

50

【化 1 6 0】



10

【 0 7 4 2】

S 6 の合成：7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - オール (5 . 0 0 g 、 2 3 . 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の塩化チオニル (8 2 . 0 g 、 6 8 9 m m o l 、 5 0 . 0 m L 、 2 8 . 8 当量) の溶液に、ジメチルホルムアミド (1 7 5 m g 、 2 . 3 9 m m o l 、 1 8 4 u L 、 0 . 1 0 0 当量) を触媒として滴下して加えた。反応混合液を 8 0 に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (5 . 4 4 g 、 2 3 . 9 m m o l 、 収率 1 0 0 %) を白色固形物として得た。生成物を次の工程に直接使用した。

20

【 0 7 4 3】

4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (5 . 4 4 g 、 2 3 . 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のイソプロパノール (1 0 0 m L) の溶液に、3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニン (3 . 8 3 g 、 2 6 . 3 m m o l 、 1 . 1 0 当量) を加えた。混合液を、9 0 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して、黄色固形物を得て、これを酢酸エチル (5 0 . 0 m L) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (2 0 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (8 . 4 0 g 、 粗) を黄色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 1 2 . 5 (b r s , 1 H) , 9 . 7 - 1 0 . 0 (m , 1 H) , 8 . 8 - 8 . 9 (m , 1 H) , 7 . 9 - 8 . 1 (m , 1 H) , 7 . 6 (t d , J = 7 . 4 6 , 1 . 4 7 H z , 1 H) , 7 . 5 (b r t , J = 7 . 3 4 H z , 1 H) , 7 . 3 - 7 . 4 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 3 3 6 . 9 [M + H] +

30

【 0 7 4 4】

N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 . 4 0 g 、 2 5 . 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) の溶液に、酢酸カリウム (1 2 . 2 g 、 1 2 5 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を 1 5 で加えた。混合液を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (1 0 0 m L) で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水 (3 0 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S 9 3 (9 . 0 0 g 、 粗) を褐色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 9 . 0 (s , 1 H) , 8 . 3 (s , 1 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 2 H) , 7 . 2 - 7 . 3 (m , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 1 (m , 1 H) . M S (E S I) m / z 3 3 5 . 2 [M + H] +

40

【 0 7 4 5】

4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S 9 3 (9 . 0 0 g 、 2 6 . 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (1 0 . 6 g 、 1 3 4 m m o l 、 1 0 . 9 m L 、 5 . 0 0 当量) のジクロロメタン (2 0 0 m L) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1 5 . 2 g 、 5 3 . 8 m m o l 、 8 .

50

87 mL、2.00 当量) を 0 で加えた。混合液を 20 で 12 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (4.00 g、7.97 mmol、収率 30%、純度 93%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.9 (br s, 1H), 9.7 (br s, 1H), 8.7 (br d, J = 9.41 Hz, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.3 - 7.4 (m, 1H). MS (ESI) m/z 467.2 [M + H]⁺

【0746】

S7 : 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (0.500 g、1.07 mmol、1.00 当量)、tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (291 mg、1.39 mmol、1.30 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (124 mg、107 μmol、0.100 当量)、ヨウ化第一銅 (40.8 mg、214 μmol、0.200 当量) およびトリエチルアミン (325 mg、3.21 mmol、447 μL、3.00 当量) のテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合液を 25、窒素雰囲気下で 10 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、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(石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 1) により精製して、tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S7 (525 mg、998 μmol、収率 93%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 12H)

【0747】

S8 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S7 (0.520 g、998 μmol、1.00 当量) の塩酸/酢酸エチル (5.00 mL) の混合液を、25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S8 (0.500 g、粗、塩酸) を黄色固形物として得た。

【0748】

S9 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S8 (0.500 g、1.17 mmol、1.00 当量) およびパラホルムアルデヒド (176 mg、5.87 mmol、162 μL、5.00 当量) のトリフルオロエタノール (8.00 mL) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (88.8 mg、2.35 mmol、2.00 当量) を加えた。次いで混合液を、60 で 12 時間攪拌した。反応混合液を、メタノール (10.0 mL) 添加によりクエンチし、濃縮して、残留物を得た。次いで混合液を水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 25.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (15.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S9 (0.500 g、粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.91 - 8.78 (m, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 7.63 (br dd, J = 8.

10

20

30

40

50

0, 12.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.17 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 2.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.53 (s, 3H).

【0749】

S10: N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S9 (0.500 g、1.14 mmol、1.00 当量)、塩化アンモニウム (182 mg、3.41 mmol、3.00 当量) および鉄粉 (190 mg、3.41 mmol、3.00 当量) の水 (8.00 mL) とメタノール (8.00 mL) の混合液を、10 時間、80 で攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー (カラム: C18、条件: H₂O - 0.1% FA - アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥させて、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S10 (二工程にわたり 0.220 g、444 μmol、純度 85%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (br dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 3.87 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.38 (br d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 3H).

【0750】

1: N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S10 (0.250 g、609 μmol、1.00 当量)、アクリル酸 (57.1 mg、792 μmol、54.4 μL、1.30 当量)、ピリジン (144 mg、1.83 mmol、147 μL、3.00 当量) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (350 mg、1.83 mmol、3.00 当量) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) の混合液を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を、分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 48% ~ 78%、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 1 (35.3 mg、74.5 μmol、収率 12%、純度 98%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.13 (s, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.28 (dt, J = 2.2, 7.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 6.40 - 6.29 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 5.8, 8.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 5.8, 8.8, 12.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464.2 [M+H]⁺.

実施例 2 化合物 2 の合成

10

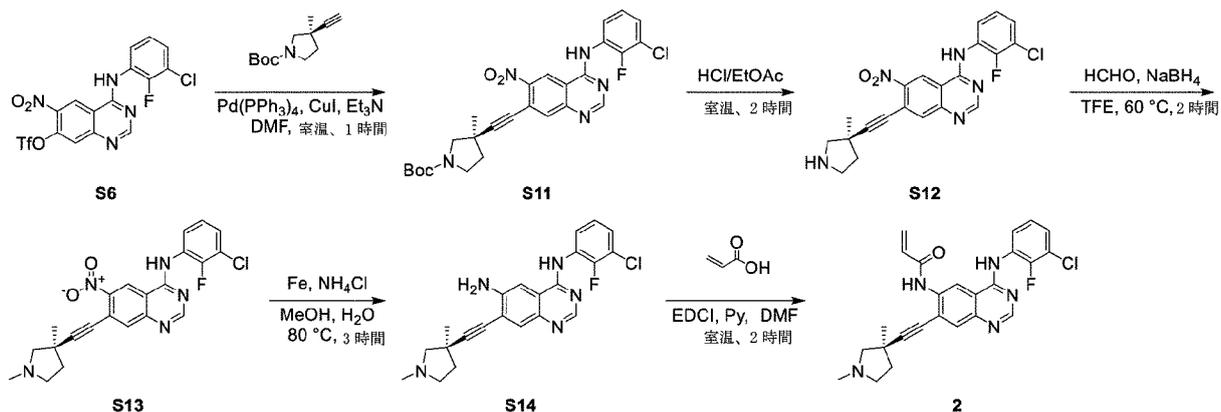
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

【0 7 5 1】

S 1 1 : 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 6 (7 1 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 (R) - t e r t - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 5 0 m g 、 1 . 6 7 m m o l 、 1 . 1 0 当量) およびヨウ化第一銅 (5 7 . 9 m g 、 3 0 4 u m o l 、 0 . 2 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (2 . 0 0 m L) とトリエチルアミン (2 . 0 0 m L) の混合液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1 7 6 m g 、 1 5 2 u m o l 、 0 . 1 0 0 当量) を窒素雰囲気下で加えた。混合液を、15 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1) により精製し、(R) - t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 1 1 (8 0 0 m g 、 1 . 5 2 m m o l 、 収率 9 9 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 1 0 . 6 2 (b r s , 1 H) , 9 . 4 1 (b r s , 1 H) , 8 . 6 7 (b r s , 1 H) , 7 . 9 9 (b r s , 1 H) , 7 . 4 3 (b r s , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 3 . 6 1 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 4 1 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 2 4 - 2 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 9 H) . M S (E S I) m / z 5 2 6 . 0 [M + H] ⁺ .

20

30

【0 7 5 2】

S 1 2 : (R) - t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 1 1 (7 0 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の酢酸エチル (1 0 . 0 m L) の混合液に、塩酸/酢酸エチル (4 . 0 0 M 、 1 2 . 0 m L) を加え、混合液を15 で2時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (1 0 . 0 m L) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (5 . 0 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、(R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 1 2 (6 0 0 m g 、 1 . 3 0 m m o l 、 収率 9 7 % 、 塩酸) を黄色固形物として得た。M S (E S I) m / z 4 2 6 . 0 [M + H] ⁺ .

40

【0 7 5 3】

S 1 3 : (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 1 2 (5 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 パラホルムアルデヒド (1 7 6 m g 、 5 . 8 7

50

mmol、5.00当量)のトリフルオロエタノール(8.00mL)の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(88.8mg、2.35mmol、2.00当量)を15 で加えた。混合液を2時間、60 で攪拌した。混合液を、メタノール(5.00ml)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20.0mL)で希釈し、水(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミンS13(500mg、1.14mmol、収率97%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.87(br s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.32(br s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.71-7.59(m, 1H), 7.46(dt, J = 3.2, 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 2.96(d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.65(d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.38(m, 4H), 1.96(td, J = 7.2, 12.6 Hz, 1H), 1.54(s, 3H). MS(ESI)m/z 439.8 [M+H]⁺.

【0754】

S14:(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミンS13(450mg、1.02mmol、1.00当量)、鉄粉(286mg、5.12mmol、5.00当量)および塩化アンモニウム(274mg、5.12mmol、5.00当量)のメタノール(10.0mL)と(3.00mL)の混合液を80 で3時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20.0mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20.0mL)、ブライン(15.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S14(260mg、634μmol、収率62%)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z 410.1 [M+H]⁺.

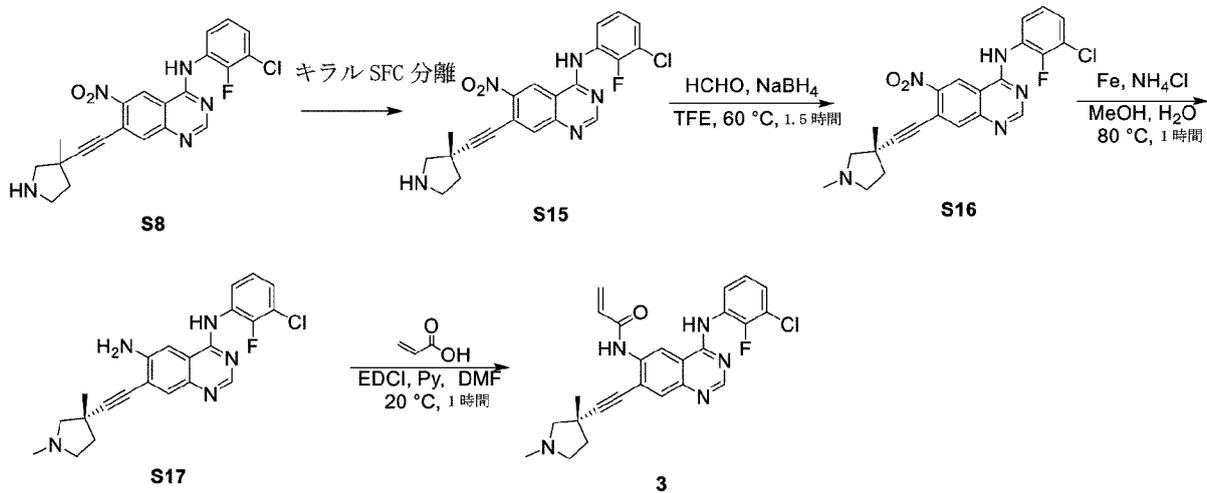
【0755】

2:(R)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S14(200mg、488μmol、1.00当量)、アクリル酸(45.7mg、634μmol、1.30当量)およびピリジン(154mg、1.95mmol、4.00当量)のジメチルホルムアミド(3.00mL)の混合液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩(374mg、1.95mmol、4.00当量)を15 で加えた。混合液を15 で2時間攪拌し、次いでろ過した。ろ過液を、分取HPLC(カラム:Xtimate C18 10μ 250mm*80mm;移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN];B%:47%~67%、10分)および(カラム:Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;移動相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%~50%、9分)により精製して、(R)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 2(60.0mg、129μmol、収率27%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.28(br s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.44(br s, 1H), 8.37-8.31(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.25-7.14(m, 2H), 6.67-6.56(m, 2H), 5.87(dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.52(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.73-2.67(m, 4H), 2.50(ddd, J = 5.6, 7.8, 13.2 Hz, 1H), 2.12(ddd, J = 7

. 0 , 8 . 6 , 1 3 . 1 H z , 1 H) , 1 . 6 2 (s , 3 H) . M S (E S I) m / z
4 6 4 . 0 [M + H] + .

実施例 3 化合物 3 の合成

【化 1 6 2】



10

【0756】

S 1 5 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン S 8 (2 3 . 0 g 、 5 4 . 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) をキラル分割 (カラム : P h e n o m e n e x - C e l l u l o s e - 2 (2 5 0 m m * 3 0 m m 、 1 0 μ m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H 3 H 2 O M E O H] ; B % : 7 0 % - 7 0 % 、 8 . 9 分 ; 1 9 0 0 m i n m i n) により分離させて、(S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 1 5 (8 . 4 0 g 、 1 8 . 2 m m o l 、 収率 3 4 % 、 純度 9 2 % 、 9 9 % e e) および (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 1 2 (8 . 3 0 g 、 1 6 . 6 m m o l 、 収率 3 1 % 、 純度 8 5 % 、 9 5 % e e) を黄色固形物として得た。S 1 5 : M S (E S I) m / z 4 2 6 . 1 [M + H] + ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 1 1 . 0 2 - 1 0 . 6 0 (m , 1 H) , 9 . 5 0 (b r d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 8 0 - 8 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 0 4 (m , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 4 7 (m , 2 H) , 7 . 3 2 (b r t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 4 . 1 2 (q , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 3 (m , 2 H) , 3 . 1 7 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 2 . 3 4 - 2 . 2 5 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 5 3 (s , 3 H) ; S 1 2 : M S (E S I) m / z 4 2 6 . 1 [M + H] + ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 9 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 5 1 (t d , J = 6 . 8 , 1 3 . 8 H z , 2 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 3 . 6 9 - 3 . 5 9 (m , 2 H) , 3 . 1 7 (s , 2 H) , 2 . 3 0 - 2 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 4 9 (s , 3 H) .

20

30

40

【0757】

S 1 6 : (S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 1 5 (8 . 4 0 g 、 1 9 . 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (8 0 . 0 m L) の溶液に、パラホルムアルデヒド (2 . 9 6 g 、 9 8 . 6 m m o l 、 2 . 7 2 m L 、 5 . 0 0 当量) を数回に分けて加えた。混合液を、60 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 4 9 g 、 3 9 . 5 m m o l 、 2 . 0 0 当量) に混

50

合液を 60 で数回に分けて加えた。混合液を 1 時間、60 で攪拌した。混合液にメタノール (50.0 mL) を加え、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 70.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、(S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 16 (7.50 g、粗) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 440.1 [M + H]⁺.

【0758】

S 17 : (S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 16 (7.50 g、17.1 mmol、1.00 当量) および塩化アンモニウム (4.56 g、85.5 mmol、5.00 当量) のメタノール (80.0 mL) と水 (20.0 mL) の溶液に、鉄粉 (4.76 g、85.3 mmol、5.00 当量) を数回に分けて加えた。混合液を、80 で 1 時間攪拌した。混合液にメタノール (200 mL) を加え、濾過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、(S) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 17 (6.10 g、粗) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 410.1 [M + H]⁺.

【0759】

3 : (S) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 17 (5.60 g、13.7 mmol、1.00 当量)、アクリル酸 (1.18 g、16.4 mmol、1.13 mL、1.20 当量) およびピリジン (4.32 g、54.7 mmol、4.41 mL、4.00 当量) のジメチルホルムアミド (40.0 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (10.5 g、54.7 mmol、4.00 当量) を数回に分けて加えた。混合液を、20 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 1/0 ~ 10/1) により精製し、さらに分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge C18 150 * 50 mm * 10 um; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B% : 38% ~ 68%, 11.5 分) により精製して、凍結乾燥し、(S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 3 (1.76 g、3.71 mmol、収率 27%、純度 98%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (dt, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 5.89 (dd, J = 1.2, 10.1 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.01 (dt, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (dt, J = 6.1, 9.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.00 (ddd, J = 5.6, 8.8, 12.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H). MS (ESI) m/z 464.2 [M + H]⁺.

実施例 4 . 化合物 4 の合成

10

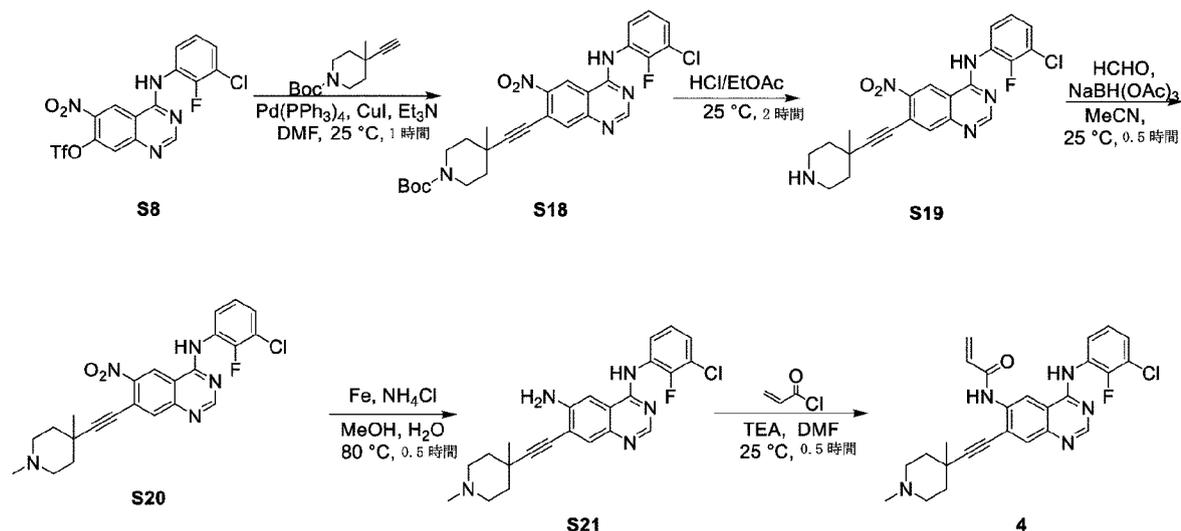
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

【0760】

S18 : 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (600 mg、1.29 mmol、1.00 当量)、tert - ブチル 4 - エチニル - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (315 mg、1.41 mmol、1.10 当量)、トリエチルアミン (390 mg、3.86 mmol、536 μ L、3.00 当量) およびヨウ化銅 (I) (48.9 mg、257 μ mol、0.200 当量) のジメチルホルムアミド (1.00 mL) の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (148 mg、128 μ mol、0.100 当量) を 25 で加えた。混合液を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、ジメチルホルムアミドを除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) により精製して、tert - ブチル 4 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 S18 (700 mg、粗) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m / z 540.2 [M + H]⁺.

20

30

【0761】

S19 : tert - ブチル - 4 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 S18 (700 mg、1.30 mmol、1.00 当量) の塩化水素 / 酢酸エチル (4 M、3.00 mL、9.26 当量) の混合液を、25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (10.0 mL) で粉砕して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S19 (550 mg、1.25 mmol、収率 96%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m / z 440.2 [M + H]⁺.

40

【0762】

S20 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S19 (450 mg、1.02 mmol、1.00 当量) およびホルムアルデヒド (415 mg、5.12 mmol、5.00 当量) のアセトニトリル (5.00 mL) の溶液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (650 mg、3.07 mmol、3.00 当量) を加えた。混合液を、25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 50.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2

50

-フルオロフェニル)-7-((1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S 2 0 (500 mg、粗)を黄色固形物として得た。
MS (ESI) m/z 454.4 [M+H]⁺.

【0763】

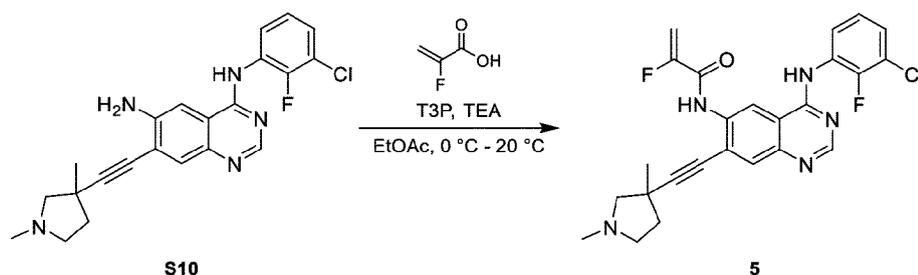
S 2 1 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 0 (400 mg、881 μmol、1.00 当量)、鉄粉 (492 mg、8.81 mmol、10.0 当量) および塩化アンモニウム (471 mg、8.81 mmol、10.0 当量) のメタノール (2.00 mL) と水 (1.00 mL) の混合液を、80 で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残留物を得た。粗生成物を逆相 HPLC (0.1% NH₃・H₂O) により精製し、凍結乾燥させて、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 2 1 (200 mg、粗) を得た。MS (ESI) m / z 424.2 [M + H] ⁺.

【0764】

4 : N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 2 1 (100 mg、235 μmol、1.00 当量) およびトリエチルアミン (47.7 mg、471 μmol、2.00 当量) のジメチルホルムアミド (1.00 mL) の溶液に、プロパ - 2 - エノイルクロリド (23.5 mg、259 μmol、1.10 当量) を 25 で加えた。混合液を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を濾過した。ろ過液を、分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 5 μ ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN] ; B % : 27% ~ 57%、10 分) により精製し、さらに分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 μ ; 移動相 : [水 (0.225% FA) - ACN] ; B % : 10% - 40%、10 分) によりさらに精製して、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 4 (3.51 mg、7.27 μmol、収率 3%、純度 99%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.10 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.30 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.3, 17.2 Hz, 1H), 6.34 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.85 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.64 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 3.7, 12.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H). MS (ESI) m / z 478.3 [M + H] ⁺.

実施例 5 . 化合物 5 の合成

【化 1 6 4】



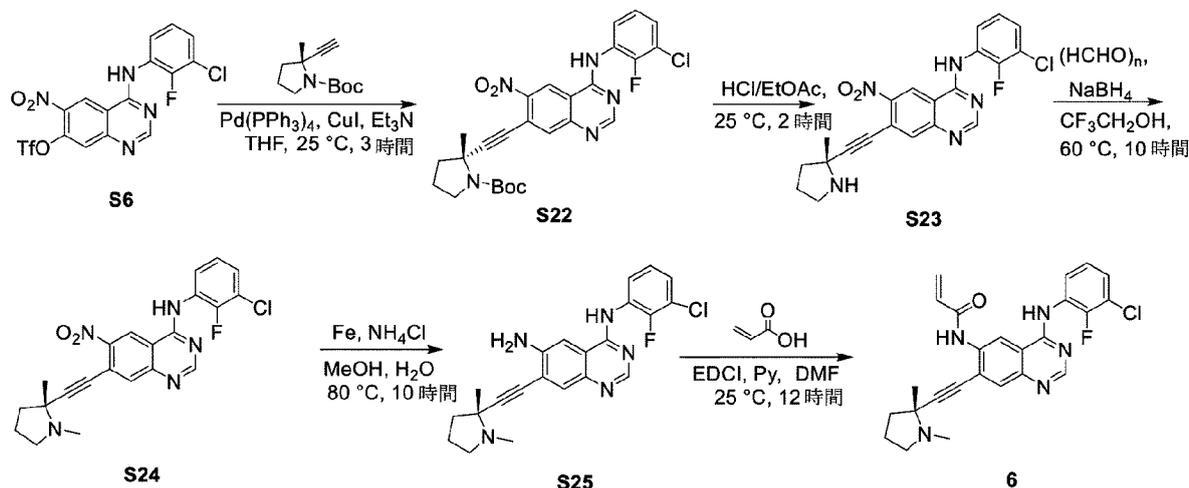
【0765】

5 : N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 1 0 (250 mg、61

0 μmol 、1.00 当量)、2-フルオロアクリル酸 (82.4 mg、915 μmol 、1.50 当量) およびトリエチルアミン (494 mg、4.88 mmol、679 μL 、8.00 当量) の酢酸エチル (3.00 mL) の溶液に、プロピルホスホン酸無水物 (1.55 g、2.44 mmol、1.45 mL、純度 50%、4.00 当量) を 0 で滴下して加えた。混合液を 20 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - ACN (= MeCN)] ; B% : 32% ~ 62%、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロアクリルアミド 5 (35.2 mg、67.9 μmol 、収率 11%、純度 93%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.12 (br s, 1H), 10.04 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 - 5.69 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 3.7, 15.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.86 (td, J = 7.3, 12.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H) . LC-MS (ESI) m/z 482.1 [M+H]⁺.

実施例 6 . 化合物 6 の合成

【化 165】



【0766】

S22 : 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (1.20 g、2.57 mmol、1.00 当量)、(R)-tert-ブチル 2-エチニル-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S5 (591 mg、2.83 mmol、1.10 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (297 mg、257 μmol 、0.100 当量)、ヨウ化第一銅 (97.9 mg、514 μmol 、0.200 当量) およびトリエチルアミン (780 mg、7.71 mmol、1.07 mL、3.00 当量) のテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合液を脱気し、窒素で 3 回パージした。次いで混合液を、窒素雰囲気下、25 で 3 時間攪拌した。反応混合液をろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。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 = 3 / 1) により精製し、(R)-tert-ブチル 2-((4-(3-クロロ-2-フ

ルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 2 2 (1.43 g、粗)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.92 - 8.69 (m, 2H), 8.14 - 7.99 (m, 1H), 7.67 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.45 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.49 (br s, 9H).

【0767】

S 2 3 : (R) - tert - ブチル 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 2 2 (1.90 g、3.61 mmol、1.00 当量)の塩酸/酢酸エチル(4 M、18.0 mL)の溶液。混合液を、25 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 3 (1.60 g、3.46 mmol、収率96%、塩酸塩)を褐色固形物として得た。これを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.28 - 10.05 (m, 2H), 9.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (dt, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.83 (s, 3H).

10

20

【0768】

S 2 4 : (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 3 (1.60 g、3.46 mmol、1.00 当量、塩酸塩)およびパラホルムアルデヒド(519 mg、17.3 mmol、476 μ L、5.00 当量)のトリフルオロエタノール(16.0 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(654 mg、17.3 mmol、5.00 当量)をゆっくりと加えた。混合液を、60 で10時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相クロマトグラフィー(カラム: C18、330 g、条件: CH₃CN - 0.1% NH₃ · H₂O)により精製して、(R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 2 - ジメチルピロリジン - 2 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 4 (0.360 g、0.818 mmol、収率23%)を褐色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (br t, J = 7.30 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 3H), 1.54 (s, 3H).

30

【0769】

S 2 5 : (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 2 - ジメチルピロリジン - 2 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 4 (0.358 g、813 μ mol、1.00 当量)のメタノール(8.00 mL)および水(5.00 mL)の溶液に、塩化アンモニウム(348 mg、6.51 mmol、8.00 当量)および鉄粉(363 mg、6.51 mmol、8.00 当量)を加えた。次いで混合液を、80 で10時間攪拌した。反応混合液をろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(20.0 mL)に注いだ。水層を、酢酸エチル(3 x 30.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(3 x 30.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相クロマトグラフィー(カラム: C18、80 g、条件: CH₃CN - 0.1% NH₃ H

40

50

20)により精製して、(R)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S25 (0.160 g、390 μmol、収率48%)を褐色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.59-8.52 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.45 (s, 3H).

【0770】

6: (R)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S25 (0.076 g、185 μmol、1.00当量)およびアクリル酸 (26.7 mg、370 μmol、25.5 μL、2.00当量)のジメチルホルムアミド (3.00 mL)の溶液に、ピリジン (44.0 mg、556 μmol、44.9 μL、3.00当量)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (88.9 mg、463 μmol、2.50当量)を加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。反応混合液をろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC (カラム: Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 μm; 移動相: [水 (0.05%水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 38%~68%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、(R)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)-エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 6 (18.09 mg、38.60 μmol、収率21%、純度99%)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45-8.28 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 0.7, 16.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 10.3, 16.8 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), MS (ESI) m/z 464.2 [M+H]⁺.

実施例7. 化合物7の合成

10

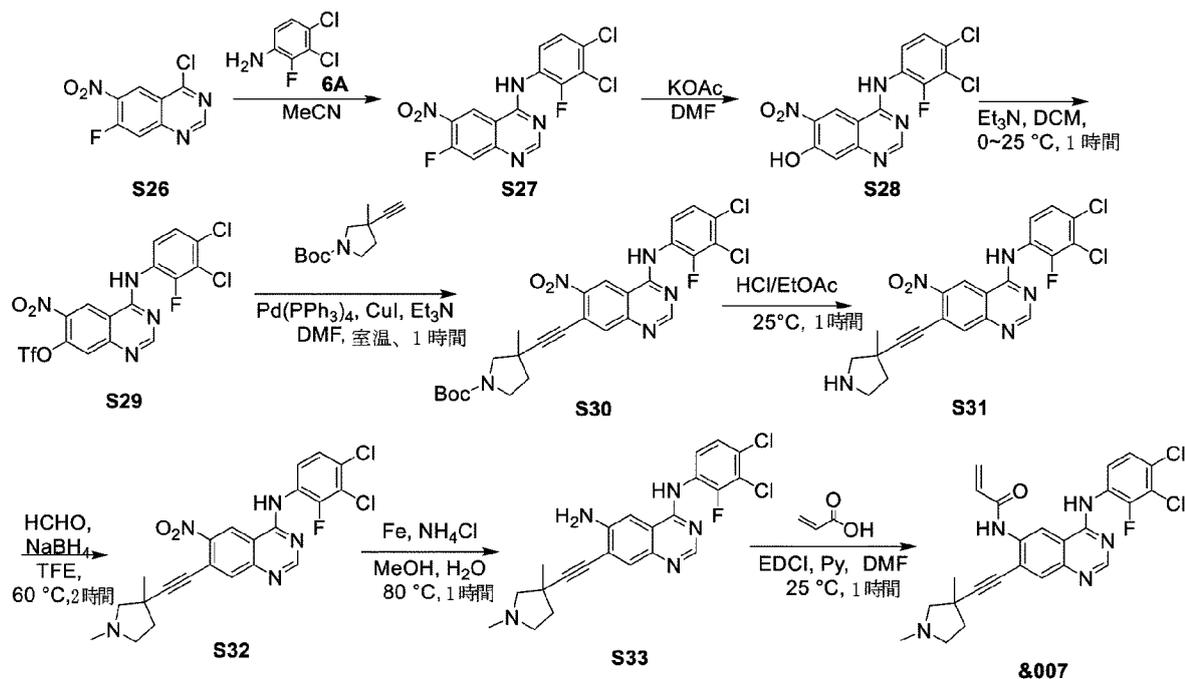
20

30

40

50

【化 1 6 6】



10

20

【0 7 7 1】

S 2 7 : 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン S 2 6 (3 . 0 0 g 、 1 3 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - アニリン (2 . 3 7 g 、 1 3 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のアセトニトリル (3 0 . 0 m L) の混合液を 2 5 で 1 2 時間、攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (2 0 . 0 m L) で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (1 0 . 0 m L) で洗浄して、濃縮して乾燥させ、N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 7 (4 . 0 0 g 、 1 0 . 8 m m o l 、 収率 8 2 %) をオフホワイト色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 9 . 8 7 - 9 . 7 2 (m , 1 H) , 8 . 9 0 - 8 . 7 9 (m , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 8 . 0 5 - 7 . 9 6 (m , 1 H) , 7 . 8 1 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 5 (m , 1 H) . MS (E S I) m / z 3 7 0 . 8 [M + H] ⁺ .

30

【0 7 7 2】

S 2 8 : N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 2 7 (4 . 0 0 g 、 1 0 . 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (4 0 . 0 m L) の溶液に、酢酸カリウム (5 . 2 9 g 、 5 3 . 9 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を 2 5 で加えた。混合液を 1 0 0 で 5 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (5 0 . 0 m L) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水 (3 0 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S 2 8 (3 . 5 0 g 、 9 . 4 8 m m o l 、 収率 8 8 %) を褐色固形物として得た。MS (E S I) m / z 3 6 8 . 9 [M + H] ⁺ .

40

【0 7 7 3】

S 2 9 : 4 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - アニリン) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - オール S 2 8 (3 . 5 0 g 、 9 . 4 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (3 . 7 5 g 、 4 7 . 4 m m o l 、 3 . 8 3 m L 、 5 . 0 0 当量) のジクロロメタン (4 0 . 0 m L) の溶液に、トリフルオロメタンスルホンペルオキシ無水物 (5 . 3 5 g 、 1 8 . 9 m m o l 、 3 . 1 3 m L 、 2 . 0 0 当量) を 0 で滴下して加えた。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 0 m L) に注ぎ、水層を酢酸エチル (3 x 1

50

00 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(150 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=8/1)により精製して、4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S29(700 mg、1.40 mmol、収率14%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z 500.9[M+H]⁺。
【0774】

S30: 4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S29(600 mg、1.20 mmol、1.00当量)、tert-ブチル 3-エチニル-3-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸塩(250 mg、1.20 mmol、1.00当量)およびトリエチルアミン(4.36 g、43.1 mmol、6.00 mL、36.0当量)のジメチルホルムアミド(6.00 mL)の溶液に、ヨウ化第一銅(45.6 mg、239 μmol、0.200当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(138 mg、119 μmol、0.100当量)を窒素雰囲気下、25 で加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。反応混合液を水(120 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3×60.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=6/1~3/1)により精製し、tert-ブチル 3-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S30(600 mg、1.07 mmol、収率89%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 10.84-10.57(m, 1H), 9.57-9.22(m, 1H), 8.66(br s, 1H), 8.03-7.86(m, 2H), 7.49-7.36(m, 1H), 3.61(d, J=10.2 Hz, 1H), 3.56-3.44(m, 2H), 3.30-3.22(m, 1H), 2.26-2.13(m, 1H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.47-1.44(m, 3H), 1.42(s, 9H)。MS(ESI)m/z 504.1[M+H-56]⁺。

10

20

30

【0775】
S31: tert-ブチル 3-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S30(500 mg、892 μmol、1.00当量)のジクロロメタン(5.00 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.54 g、13.5 mmol、1.00 mL、15.1当量)を25 で加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、869 μmol、収率97%) S31を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z 460.1[M+H]⁺。

40

【0776】
S32: N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S31(400 mg、869 μmol、1.00当量)およびパラホルムアルデヒド(130 mg、4.35 mmol、119 μL、5.00当量)のトリフルオロエタノール(4.00 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(65.7 mg、1.74 mmol、2.00当量)を25 で加えた。混合液を60 で2時間攪拌した。反応液をメタノールでゆっくりとクエンチし、次いで濃縮して残留物を得て、これを水(80.0 mL)中に注いで、10分間攪拌した。水層を、酢酸エチル(3×60.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-(1,3

50

- ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 2 (4 0 0 m g、粗) を黄色固形物として得た。MS (E S I) m / z 4 7 4 . 4 [M + H] ⁺ .

【 0 7 7 7 】

S 3 3 : N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 2 (4 0 0 m g、8 4 3 u m o l、1 . 0 0 当量)、鉄粉 (1 4 1 m g、2 . 5 3 m m o l、3 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (2 2 5 m g、4 . 2 2 m m o l、5 . 0 0 当量) のメタノール (4 . 0 0 m L) および水 (2 . 0 0 m L) の混合液を、8 0 で1時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して残留物を得て、その残留物を水 (8 0 . 0 m L) 中に注いで、水層を酢酸エチル (3 x 4 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相 H P L C (0 . 1 % 水酸化アンモニウム) により精製し、N⁴ - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 3 3 (1 4 0 m g、3 1 5 u m o l、収率 3 7 %) を黄色固形物として得た。MS (E S I) m / z 4 4 4 . 1 [M + H] ⁺ .

10

【 0 7 7 8 】

7 : N⁴ - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 3 3 (1 0 0 m g、2 2 5 u m o l、1 . 0 0 当量)、アクリル酸 (1 6 . 2 m g、2 2 5 u m o l、1 5 . 4 u L、1 . 0 0 当量) およびピリジン (8 9 . 0 m g、1 . 1 3 m m o l、9 0 . 8 u L、5 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (1 7 2 m g、9 0 0 u m o l、4 . 0 0 当量) を加え、混合液を 2 5 で2時間攪拌した。反応混合液を濾過して、ろ過液を得た。ろ過液を、分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 m m * 5 u m ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % 水酸化アンモニア v / v) - A C N] ; B % : 5 1 % ~ 7 0 %、1 0 分) および分取 H P L C (カラム : U n i S i l 3 - 1 0 0 C 1 8 U I t r a (1 5 0 * 2 5 m m * 3 u m) ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 1 4 % ~ 4 4 %、1 0 分) により精製して、N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 7 (2 9 . 0 m g、5 3 . 2 u m o l、収率 2 3 %、F A) を黄色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 8 2 (b r s , 1 H) , 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (b r s , 1 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 2 . 0 , 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 1 - 6 . 3 5 (m , 2 H) , 5 . 8 3 - 5 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (b r d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 3 . 1 4 - 3 . 0 5 (m , 1 H) , 2 . 6 0 (d t , J = 6 . 0 , 9 . 4 H z , 1 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 0 (m , 2 H) , 1 . 9 6 (d d d , J = 6 . 2 , 8 . 8 , 1 3 . 0 H z , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 3 H) . MS (E S I) m / z 4 9 8 . 1 [M + H] ⁺ .

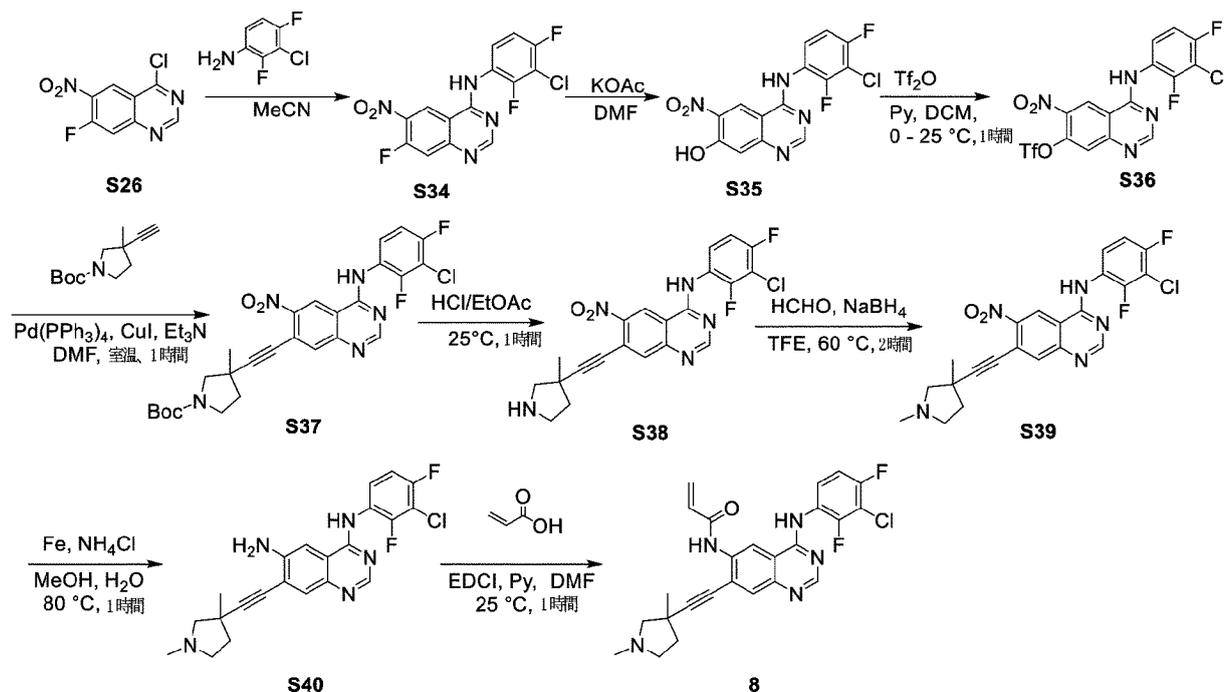
20

30

40

実施例 8 . 化合物 8 の合成

【化 1 6 7】



10

20

【0 7 7 9】

S 3 4 : 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン S 2 6 (3 . 5 0 g 、 1 5 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロアニリン (2 . 5 2 g 、 1 5 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のアセトニトリル (3 0 . 0 m L) の混合液を 2 5 ° C で 1 2 時間、攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (2 0 . 0 m L) で粉砕し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (1 0 . 0 m L) で洗浄して、濃縮して乾燥させ、N - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 4 (4 . 2 0 g 、 1 1 . 8 m m o l 、 収率 7 7 %) をオフホワイト色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 354 . 9 [M + H] ⁺ .

30

【0 7 8 0】

S 3 5 : N - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 4 (4 . 0 5 g 、 1 1 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (4 0 . 0 m L) の溶液に、酢酸カリウム (5 . 6 0 g 、 5 7 . 1 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を 2 5 ° C で添加した。混合液を 1 0 0 ° C で 5 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (5 0 . 0 m L) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを水 (3 0 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S 3 5 (3 . 5 0 g 、 9 . 9 2 m m o l 、 収率 8 7 %) を褐色固形物として得た。MS (ESI) m/z 353 . 0 [M + H] ⁺ .

40

【0 7 8 1】

S 3 6 : 4 - ((3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S 3 5 (3 . 0 0 g 、 8 . 5 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (3 . 3 6 g 、 4 2 . 5 m m o l 、 3 . 4 3 m L 、 5 . 0 0 当量) のジクロロメタン (4 0 . 0 m L) の溶液に、トリフルオロメタンスルホンペルオキシ無水物 (4 . 8 0 g 、 1 7 . 0 m m o l 、 2 . 8 1 m L 、 2 . 0 0 当量) を 0 ° C で滴下して加え、混合液を 2 5 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合液を水 (1 5 0 m L) に注ぎ、水層を酢酸エチル (3 x 5 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残

50

留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル = 8 / 1）により精製し、4 - （（3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル）アミノ） - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 3 6 （1 . 2 0 g、2 . 4 8 m m o l、収率 2 9 %）を黄色油状物として得た。¹H NMR（4 0 0 M H z , C D C l 3） = 9 . 0 2 - 8 . 9 6（m , 1 H）, 8 . 9 0（s , 1 H）, 8 . 0 7（d t , J = 5 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H）, 8 . 0 1 - 7 . 8 9（m , 2 H）, 7 . 1 8 - 7 . 1 1（m , 1 H）. MS（ESI）m / z 4 8 4 . 9 [M + H]⁺.

【 0 7 8 2 】

S 3 7 : 4 - （（3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル）アミノ） - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 3 6 （1 . 0 0 g、2 . 0 6 m m o l、1 . 0 0 当量）、tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩（5 1 8 m g、2 . 4 8 m m o l、1 . 2 0 当量）およびトリエチルアミン（2 . 1 8 g、2 1 . 6 m m o l、3 . 0 0 m L、1 0 . 5 当量）のジメチルホルムアミド（6 . 0 0 m L）の溶液に、ヨウ化第一銅（7 8 . 6 m g、4 1 3 u m o l、0 . 2 0 0 当量）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（2 3 8 m g、2 0 6 u m o l、0 . 1 0 0 当量）を窒素雰囲気下、2 5 で加え、混合液を 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合液を水（1 2 0 m L）に注ぎ、1 0 分間攪拌した。水層を酢酸エチル（3 x 6 0 . 0 m L）で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン（1 0 0 m L）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル = 6 / 1 ~ 3 / 1）により精製し、tert - ブチル 3 - （（4 - （（3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル）アミノ） - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル）エチニル） - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 3 7 （1 . 2 0 g、粗）を黄色油状物として得た。¹H NMR（4 0 0 M H z , D M S O - d 6） = 1 0 . 6 3（s , 1 H）, 9 . 3 9（s , 1 H）, 8 . 6 7（br s , 1 H）, 8 . 0 1（br s , 1 H）, 7 . 4 1（br s , 2 H）, 3 . 6 1（d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H）, 3 . 5 4 - 3 . 4 2（m , 2 H）, 3 . 2 9 - 3 . 2 2（m , 1 H）, 2 . 2 4 - 2 . 1 5（m , 1 H）, 1 . 9 9 - 1 . 9 2（m , 1 H）, 1 . 4 5（s , 3 H）, 1 . 4 2（s , 9 H）. MS（ESI）m / z 4 8 7 . 9 [M + H - 5 6]⁺.

【 0 7 8 3 】

S 3 8 : tert - ブチル 3 - （（4 - （（3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル）アミノ） - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル）エチニル） - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 3 7 （9 0 0 m g、1 . 6 5 m m o l、1 . 0 0 当量）の酢酸エチル（4 . 0 0 m L）の溶液に、4 M 塩酸塩 / 酢酸エチル（4 . 0 0 m L）を 2 5 で加え、混合液を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル（5 . 0 0 m L）で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル（2 . 0 0 m L）で洗浄し、真空中で乾燥させて、N - （3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル） - 7 - （（3 - メチルピロリジン - 3 - イル）エチニル） - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 8 （1 . 0 0 g、粗、塩酸塩）を黄色固形物として得た。¹H NMR（4 0 0 M H z , D M S O - d 6） = 9 . 7 4（br s , 1 H）, 9 . 6 1（s , 2 H）, 8 . 8 0（br s , 1 H）, 8 . 2 1（br s , 1 H）, 7 . 4 6（d t , J = 1 . 6 , 8 . 8 H z , 1 H）, 3 . 5 1 - 3 . 4 2（m , 3 H）, 3 . 2 5 - 3 . 1 8（m , 1 H）, 2 . 3 3（t d , J = 6 . 2 , 1 2 . 6 H z , 1 H）, 2 . 1 2 - 2 . 0 7（m , 1 H）, 1 . 5 3（s , 3 H）. MS（ESI）m / z 4 4 4 . 0 [M + H]⁺.

【 0 7 8 4 】

S 3 9 : N - （3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル） - 7 - （（3 - メチルピロリジン - 3 - イル）エチニル） - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 3 8 （6 0 0 m g、1 . 3 5 m m o l、1 . 0 0 当量）およびパラホルムアルデヒド（2 0 3 m g、6 . 7 6 m m o l、5 . 0 0 当量）のトリフルオロエタノール（4 . 0 0 m L）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（1 0 2 m g、2 . 7 0 m m o l、2 . 0 0 当量）を 2 5 で加えた

。混合液を 60 で 2 時間攪拌した。反応液をメタノールでゆっくりとクエンチし、次いで濃縮して残留物を得て、これを水 (50.0 mL) 中に注いで、10 分間攪拌した。水層を、酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 39 (550 mg、粗) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 458.1 [M + H]⁺.

【0785】

S 40 : N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 39 (700 mg、1.53 mmol、1.00 当量)、鉄粉 (256 mg、4.59 mmol、3.00 当量) および塩化アンモニウム (409 mg、4.64 mmol、5.00 当量) のメタノール (7.00 mL) および水 (3.00 mL) の混合液を、80 で 1 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して残留物を得て、その残留物を水 (80.0 mL) 中に注いで、水層を酢酸エチル (3 × 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N 4 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 40 (500 mg、1.17 mmol、収率 76%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 428.2 [M + H]⁺.

【0786】

8 : N 4 - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 40 (200 mg、467 μmol、1.00 当量)、アクリル酸 (34.0 mg、468 μmol、32.0 μL、1.00 当量) およびピリジン (185.0 mg、2.34 mmol、189 μL、5.00 当量) のジメチルホルムアミド (1.00 mL) の溶液に、1 - エチル - 3 - ((3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (358 mg、1.87 mmol、4.00 当量) を加え、混合液を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過して、ろ過液を得た。ろ過液を、分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 37% ~ 65%、10 分) により精製し、N - (4 - ((3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 8 (40.6 mg、1.84 mmol、収率 18%、FA) を黄色固形物として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.04 (dt, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 2.27 (m, 1H). MS (ESI) m/z 482.2 [M + H]⁺.

実施例 9 . 化合物 10 の合成

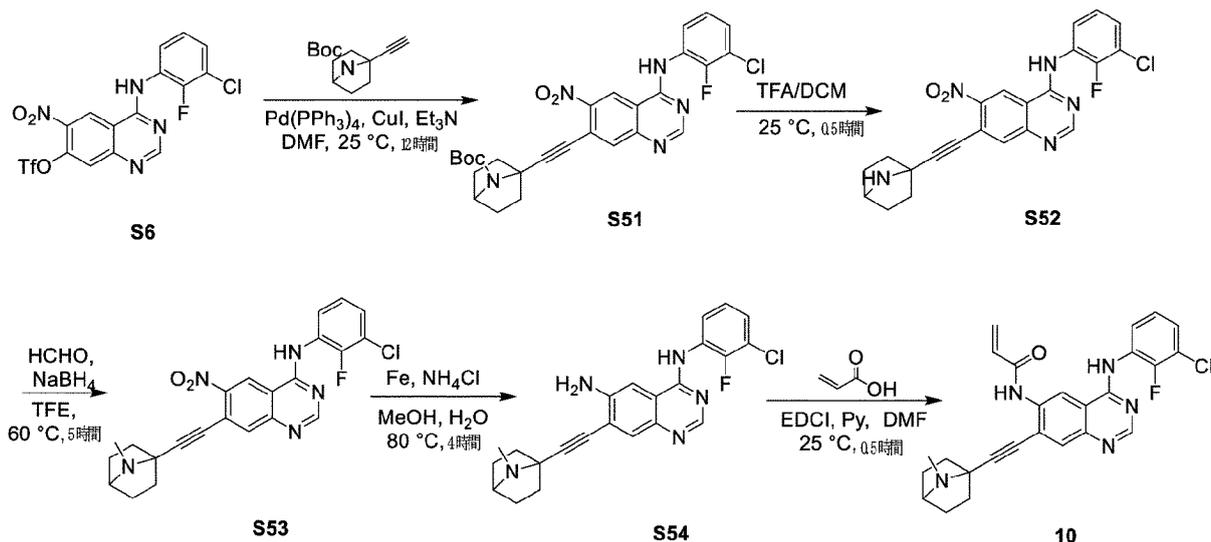
10

20

30

40

【化 1 6 8】



10

【0787】

S51 : 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (1 . 0 0 g 、 2 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 tert - ブチル 1 - エチニル - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 S45 (6 1 6 m g 、 2 . 7 9 m m o l 、 1 . 3 0 当量) 、 トリエチルアミン (2 . 1 7 g 、 2 1 . 4 2 m m o l 、 2 . 9 8 m L 、 1 0 . 0 当量) およびヨウ化銅 (8 1 . 6 m g 、 4 2 8 u m o l 、 0 . 2 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (2 5 . 0 m L) の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (1 2 8 m g 、 1 0 7 u m o l 、 0 . 0 5 0 0 当量) を 2 5 で加えた。混合液を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、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、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 / 1) により精製し、tert - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 S51 (7 0 0 m g 、 1 . 3 0 m m o l 、 収率 6 0 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) = 1 0 . 6 6 (s , 1 H) , 9 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 5 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (d t , J = 1 . 0 , 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 2 . 1 0 - 1 . 9 4 (m , 4 H) , 1 . 8 1 (t d , J = 5 . 6 , 1 0 . 8 H z , 2 H) , 1 . 6 2 - 1 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) . M S (E S I) m / z 5 3 8 . 2 [M + H]⁺

20

30

【0788】

S52 : tert - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 S51 (6 5 0 m g 、 1 . 2 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (2 5 . 0 m L) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 . 5 1 g 、 4 8 . 3 m m o l 、 3 . 5 8 m L 、 4 0 . 0 当量) を滴下して加え、混合液を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物に、飽和重炭酸ナトリウム溶液を pH = 8 まで添加した。次いで、混合液を濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、7 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S52 (5 0 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。M S (E S I) m / z 4 3 8 . 2 [M + H]⁺

40

50

【0789】

S53: 7 - (7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S52 (450 mg、1.03 mmol、1.00 当量) およびパラホルムアルデヒド (154 mg、5.14 mmol、5.00 当量) のトリフルオロエタノール (25.0 mL) の混合液を、窒素雰囲気下、60 で0.5時間攪拌した。次いで混合液に、水素化ホウ素ナトリウム (77.7 mg、2.06 mmol、2.00 当量) を60 で数回に分けて加え、混合液を60 で4.5時間還流した。反応混合液を、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、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、酢酸エチル) により精製し、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S53 (300 mg、664 μmol、収率64%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.88 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (br d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.02 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.49 (br s, 2H). MS (ESI) m/z 452.3 [M + H]⁺

10

20

【0790】

S54: N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S53 (300 mg、664 μmol、1.00 当量)、鉄粉 (185 mg、3.32 mmol、5.00 当量)、塩化アンモニウム (177 mg、3.32 mmol、5.00 当量) の水 (10.0 mL) およびメタノール (15.0 mL) の混合液を脱気し、窒素で3回パージして、次いで混合液を窒素雰囲気下、80 で4時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、メタノール/酢酸エチル = 0/1 ~ 1/5) により精製し、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S54 (90.0 mg、213 μmol、収率32%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 422.3 [M + H]⁺

30

【0791】

10: N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S54 (45.0 mg、107 μmol、1.00 当量)、ピリジン (16.8 mg、213 μmol、14.6 μL、2.00 当量) およびアクリル酸 (15.4 mg、213 μmol、14.6 μL、2.00 当量) のジメチルホルムアミド (1.50 mL) の攪拌溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (81.8 mg、427 μmol、4.00 当量) を25 で数回に分けて加えた。混合液を25 で0.5時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を分取 - HPLC (カラム: Xtimate C₁₈ 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN]; B%: 43% ~ 73%, 10分) により精製し、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 10 (15.79 mg、32.8 μmol、収率30%、純度99%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.22 (s, 1H

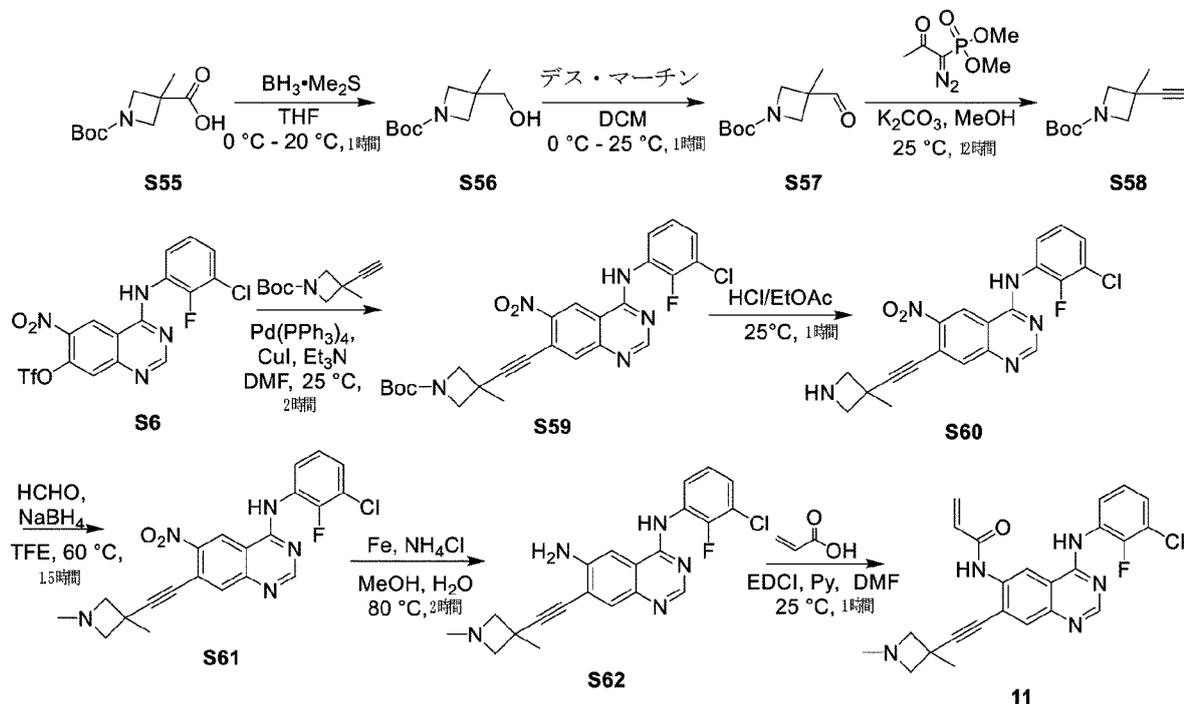
40

50

) , 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (b r s , 1 H) , 8 . 3 5 (b r t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (b r s , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 5 (m , 2 H) , 6 . 6 2 - 6 . 4 2 (m , 2 H) , 5 . 9 1 (b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 4 9 (b r s , 1 H) , 2 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 1 7 (b r d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 1 . 9 4 (b r d , J = 1 0 . 4 H z , 2 H) , 1 . 5 7 (b r s , 2 H) . M S (E S I) m / z 4 7 6 . 3 [M + H] ⁺

実施例 10 . 化合物 11 の合成

【化 169】



10

20

30

【0792】

S56 : 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - カルボン酸 S55 (800 mg 、 3 . 72 mmol 、 1 . 00 当量) のテトラヒドロフラン (10 . 0 mL) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (10 . 0 M 、 558 μ L 、 1 . 50 当量) を 0 で滴下して加えた。混合液を 20 で 1 時間攪拌した。混合液をメタノール (50 . 0 mL) でクエンチし、濃縮して、tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S56 (750 mg 、 粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) = 3 . 70 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 3 . 63 (b r t , J = 5 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 54 (s , 2 H) , 3 . 48 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 1 . 37 (s , 9 H) , 1 . 20 (s , 3 H) .

40

【0793】

S57 : tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S56 (750 mg 、 3 . 73 mmol 、 1 . 00 当量) のジクロロメタン (10 . 0 mL) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (3 . 16 g 、 7 . 45 mmol 、 2 . 31 mL 、 2 . 00 当量) を 0 で数回に分けて加えた。混合液を 25 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、tert - ブチル 3 - ホルミル - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S57 (740 mg 、 粗) を無色油状物として得た。

【0794】

50

S 5 8 : tert - ブチル 3 - ホルミル - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S 5 7 (7 4 0 m g 、 3 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および炭酸カリウム (1 . 0 3 g 、 7 . 4 3 m m o l 、 2 . 0 0 当量) のメタノール (8 . 0 0 m L) の溶液に、ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸塩 (9 2 8 m g 、 4 . 8 3 m m o l 、 1 . 3 0 当量) を滴下して加えた。混合液を、25 で12時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) により精製して、tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S 5 8 (7 0 0 m g 、 3 . 5 9 m m o l 、 収率 9 7 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 4 . 0 0 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 3 . 6 6 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 1 H) , 1 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) .

10

【 0 7 9 5 】

S 5 9 : 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 6 (9 0 0 m g 、 1 . 9 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 (4 1 4 m g 、 2 . 1 2 m m o l 、 1 . 1 0 当量) およびヨウ化銅 (I) (7 3 . 5 m g 、 3 8 6 u m o l 、 0 . 2 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (5 . 0 0 m L) およびトリエチルアミン (5 . 0 0 m L) の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (2 2 3 m g 、 1 9 3 u m o l 、 0 . 1 0 0 当量) を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 x 4 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (2 0 . 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 3 / 1) により精製し、tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S 5 9 (6 5 0 m g 、 1 . 2 7 m m o l 、 収率 6 6 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 8 8 - 1 0 . 5 2 (m , 1 H) , 9 . 4 3 (b r s , 1 H) , 8 . 6 7 (b r s , 1 H) , 8 . 0 6 (b r s , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 1 1 (b r d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 3 . 8 8 (b r d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 1 . 6 2 (s , 3 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H) . MS (E S I) m / z 5 1 2 . 0 [M + H] ⁺

20

30

【 0 7 9 6 】

S 6 0 : tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボン酸塩 S 5 9 (6 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のメタノール (5 . 0 0 m L) 溶液に、塩酸 / 酢酸エチル (4 M 、 5 . 0 0 m L 、 1 7 . 1 当量) を滴下して加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 6 0 (4 8 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 収率 9 9 %) を黄色油状物として得た。MS (E S I) m / z 4 1 1 . 9 [M + H] ⁺

40

【 0 7 9 7 】

S 6 1 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 6 0 (4 8 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 0 . 0 m L) の溶液に、パラホルムアルデヒド (1 7 5 m g 、 5 . 8 3 m m o l 、 1 6 1 u L 、 5 . 0 0 当量) を 6 0 で数回に分けて加えた。混合液を 6 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで混合液を、水素化ホウ素ナトリウム (8 8 . 2 m g 、 2 . 3 3 m m o l 、 2 . 0 0 当量) に数回に分けて加えた。混合液を、60 で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。残留物を水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 3 0 . 0 m L) で抽出

50

した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 6 1 (500 mg、粗) を黄色固形物として得た。

【0798】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 9.36 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 - 7.42 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) .

【0799】

S 6 2 : N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 6 1 (500 mg、1.17 mmol、1.00 当量) および塩化アンモニウム (314 mg、5.87 mmol、5.00 当量) のメタノール (20.0 mL) および水 (5.00 mL) の溶液に、鉄粉 (328 mg、5.87 mmol、5.00 当量) を数回に分けて加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液にメタノール (200 mL) を加え、濾過した。濾過液を濃縮して、粗生成物を得た。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 6 2 (450 mg、1.14 mmol、収率 97%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 396.0 [M + H]⁺

【0800】

11 : N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S 6 2 (400 mg、1.01 mmol、1.00 当量)、アクリル酸 (87.4 mg、1.21 mmol、83.2 μ L、1.20 当量) およびピリジン (320 mg、4.04 mmol、326 μ L、4.00 当量) のジメチルホルムアミド (6.00 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (775 mg、4.04 mmol、4.00 当量) を数回に分けて加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ過液を、分取 - HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μ m ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN] ; B% : 37% ~ 67%、10分) により精製し、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルアゼチジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 11 (14.08 mg、30.7 μ mol、収率 3%、純度 98%) を黄色固形物として得た。

【0801】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) = 9.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.35 (dt, $J = 1.9, 7.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.60 - 6.44 (m, 2H), 5.94 - 5.88 (m, 1H), 3.66 (br d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.36 (br d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) . MS (ESI) m/z 449.9 [M + H]⁺

実施例 11 . 化合物 12 の合成

10

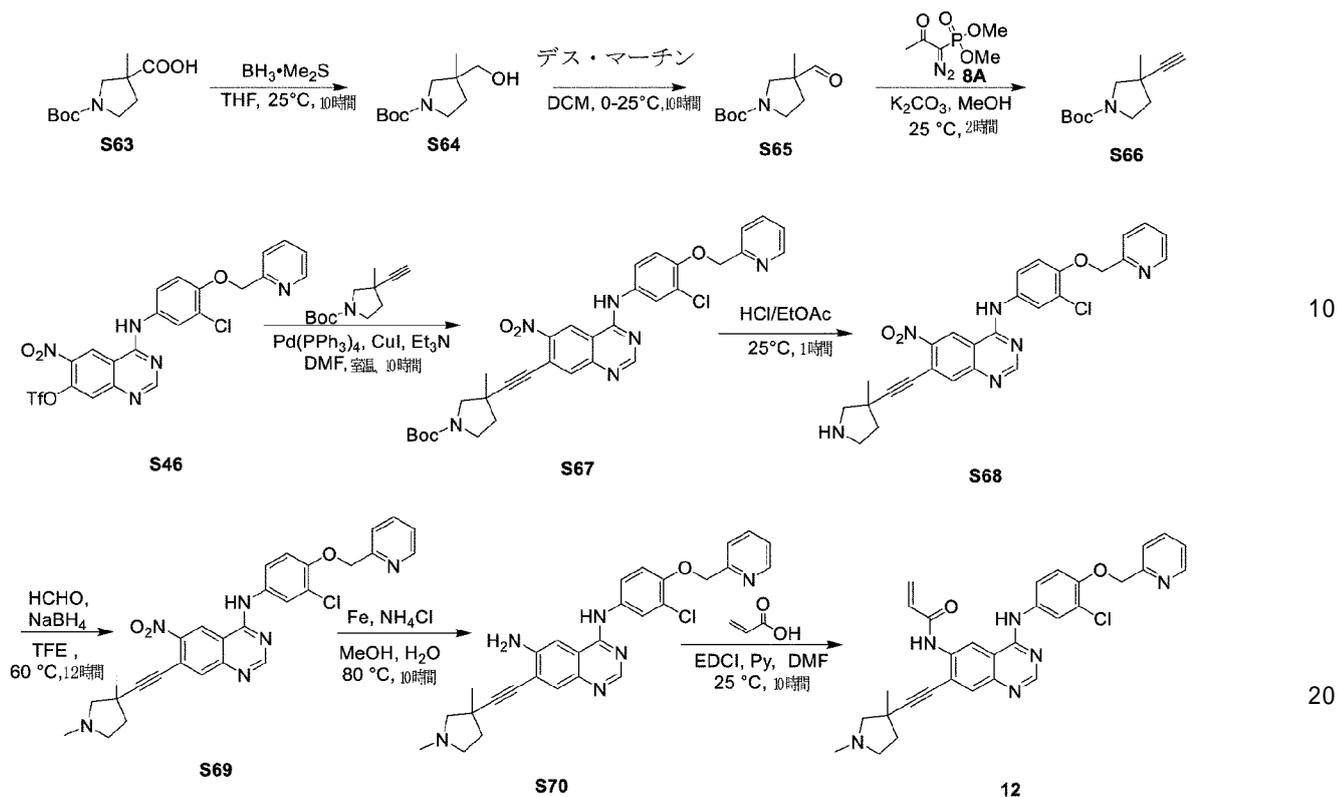
20

30

40

50

【化170】



10

20

【0802】

S64 : 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 S63 (1.50 g、6.54 mmol、1.00 当量) の THF (10.0 mL) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (10.0 M、654 μL 、1.00 当量) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で 10 時間攪拌した。反応混合液をメタノール (15.0 mL) の添加によりクエンチし、次いで水 (30.0 mL) で希釈して、酢酸エチル (3 x 60.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗淨し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S64 (1.65 g、粗) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) = 3.48 - 3.27 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 9H), 1.03 (s, 3H).

30

【0803】

S65 : tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S64 (1.83 g、8.50 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (20.0 mL) の溶液に、(1,1 - ジアセトキシ - 3 - オキソ - 1,2 - ベンズヨードキソール - 1 - イル) 酢酸塩 (3.61 g、8.50 mmol、2.63 mL、1.00 当量) を加えた。次いで混合液を、25 で 10 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、ジクロロメタンを除去した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (40.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 80.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (45.0 mL) で洗淨し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 3 - ホルミル - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S65 (1.90 g、粗) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) = 9.48 (s, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.

40

50

6.4 (br dd, $J = 7.6$, 12.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

【0804】

S66: tert-ブチル3-ホルミル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S65 (1.90 g、8.91 mmol、1.00 当量) および炭酸カリウム (2.46 g、17.8 mmol、2.00 当量) のメタノール (20.0 mL) の溶液に、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸塩 (2.05 g、10.7 mmol、1.20 当量) を 0 で滴下して加えた。次いで混合液を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、tert-ブチル3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S66 (1.40 g、6.69 mmol、収率 75%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 3.55 - 3.29 (m, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (s, 3H).

10

【0805】

S67: 4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 S46 (1.00 g、1.80 mmol、1.00 当量)、tert-ブチル3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S66 (489 mg、2.34 mmol、1.30 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (208 mg、180 μmol、0.100 当量)、ヨウ化第一銅 (68.5 mg、360 μmol、0.200 当量) およびトリエチルアミン (546 mg、5.40 mmol、751 μL、3.00 当量) のテトラヒドロフラン (10.0 mL) の混合液を窒素雰囲気下、25 で 10 時間攪拌した。反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) により精製して、tert-ブチル3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S67 (0.862 g、1.40 mmol、収率 78%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 9.03 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 3.2, 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.31 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 12H).

20

30

【0806】

S68: tert-ブチル3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S67 (0.862 g、1.40 mmol、1.00 当量) の塩酸/酢酸エチル (2.00 mL) の混合液を、25 で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S68 (0.800 g、粗、塩酸) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.61 (s, 1H), 9.57 - 9.42 (m, 2H), 8.85 - 8.81 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 5.0, 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 3.24 - 3

40

50

. 16 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

【0807】

S69: N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S68 (0.800g, 1.45mmol, 1.00当量、塩酸)、パラホルムアルデヒド (218mg, 7.25mmol, 200 μ L, 5.00当量) および水素化ホウ素ナトリウム (110mg, 2.90mmol, 2.00当量) のトリフルオロエタノール (10.0mL) の混合液を、60 で12時間攪拌した。反応混合液を、メタノール (15.0mL) 添加によりクエンチし、濃縮して、残留物を得た。次いで混合液を水 (15.0mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 35.0mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S69 (0.800g, 粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) = 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 2H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.33 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 3H).

【0808】

S70: N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S69 (0.800g, 1.51mmol, 1.00当量)、塩化アンモニウム (243mg, 4.54mmol, 3.00当量) および鉄粉 (253mg, 4.54mmol, 3.00当量) のメタノール (8.00mL) および水 (8.00mL) の混合液を80 で10時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー (カラム: C18, 80g; 条件: 水-0.1% ギ酸-アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥させて、N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S70 (160mg, 317 μ mol, 収率21%、純度99%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) = 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (br d, J = 7.8Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.17 (br d, J = 6.5Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 5.25 - 5.14 (m, 2H), 3.19 (br d, J = 10.0Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.72 (br d, J = 10.0Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (br d, J = 5.4Hz, 1H), 1.97 (td, J = 7.7, 12.9Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

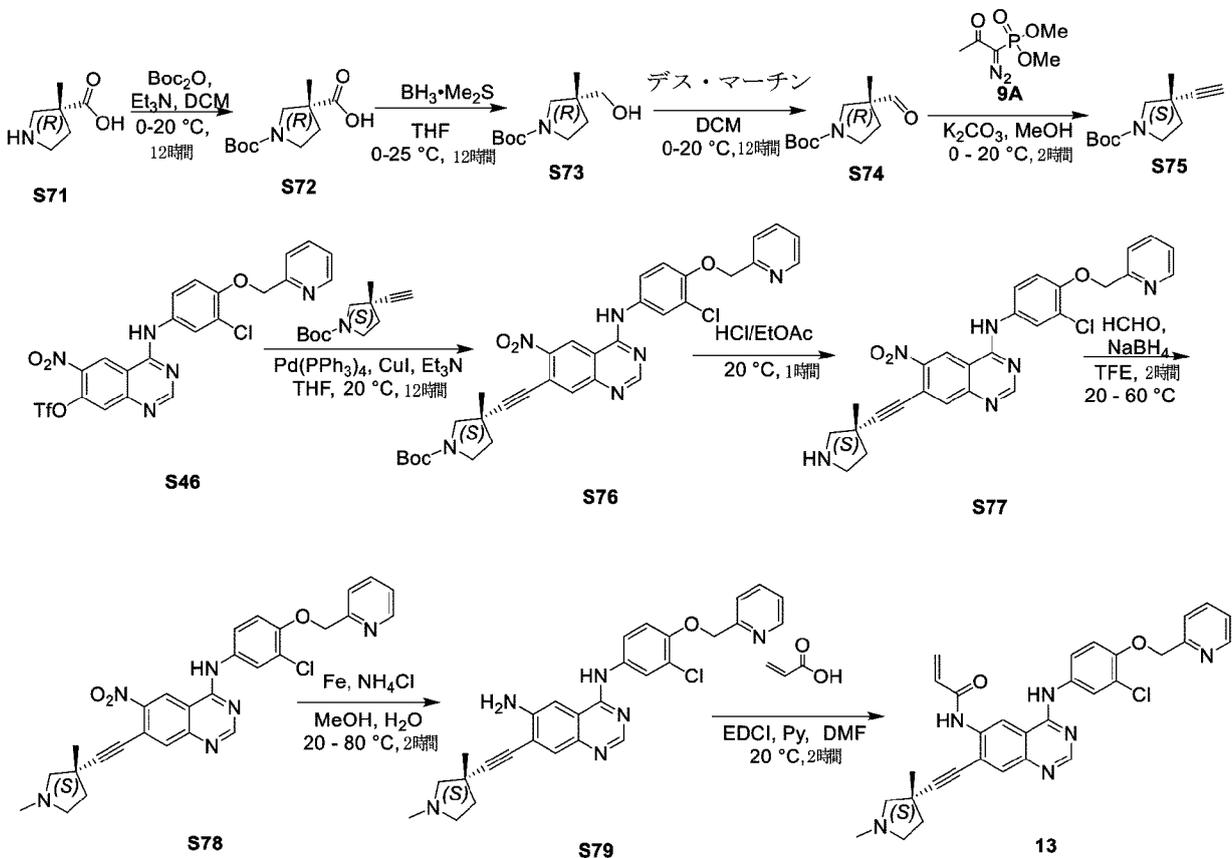
【0809】

12: N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S70 (80.0mg, 160 μ mol, 1.00当量)、アクリル酸 (15.0mg, 208 μ mol, 14.3 μ L, 1.30当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (92.2mg, 481 μ mol, 3.00当量) およびピリジン (38.0mg, 481 μ mol, 38.8 μ L, 3.00当量) のジメチルホルムアミド (2.00mL) の混合液を、25 で10時間攪拌した。反応混合

液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 - HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 45% ~ 69%、10分) により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 12 (27.35 mg、49.0 μmol、収率 30%、純度 99%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 9.02 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.54 - 8.50 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 2.49 (dt, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 5.6, 8.8, 13.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553.4 [M + H]⁺

実施例 12: 化合物 13 の合成

【化 171】



【0810】

S72: (R)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S71 (1.20 g、9.29 mmol) のジクロロメタン (40.0 mL) の溶液に、ジ-tert-ブチル重炭酸塩 (2.43 g、11.2 mmol) およびトリエチルアミン (1.88 g、18.6 mmol) を 0 で加えた。混合液を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲル上の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、ジクロロメタン/メタノール/ギ酸 = 10/1/0.0

01)により精製して、(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S72 (2.20 g、粗)を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.46 (br s, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 1H), 1.47 (br s, 9H), 1.39 (br s, 3H).

【0811】

S73: (R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S72 (2.20 g、9.60 mmol)のテトラヒドロフラン(30.0 mL)の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体(10.0 M、0.960 mL)を0で滴下して加えた。混合液を25で12時間攪拌した。反応混合液を、メタノール(15.0 mL)の添加によりクエンチし、次いで真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(60.0 mL)で希釈し、ブライン(2×20.0 mL)で洗浄した。一つにまとめた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、(R)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S73 (1.90 g、粗)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.49 (br d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (s, 3H).

10

【0812】

S74: (R)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S73 (1.90 g、8.83 mmol)のジクロロメタン(100 mL)の溶液に、(1,1-ジアセトキシ-3-オキソ-1,2-ベンズヨードキソール-1-イル)酢酸塩(3.74 g、8.83 mmol)を0で加えた。混合液を20で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンを除去して残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム(40.0 mL)および酢酸エチル(100 mL)で希釈した。混合液をろ過し、ろ過液を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(45.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、(R)-tert-ブチル3-ホルミル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S74 (1.70 g、粗)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.55 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (s, 3H).

20

30

【0813】

S75: (R)-tert-ブチル3-ホルミル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S74 (1.70 g、7.97 mmol)、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(1.84 g、9.57 mmol)のメタノール(10.0 mL)の懸濁液に、炭酸カリウム(2.20 g、15.9 mmol)を0で加えた。混合液を20で2時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)により精製して、(S)-tert-ブチル3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S75 (1.10 g、5.26 mmol、収率65%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.62 - 3.40 (m, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 3H).

40

【0814】

S76: 4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S46 (2.

50

7.8 g、5.01 mmol)、(S)-tert-ブチル 3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S75 (1.10 g、5.26 mmol)、ヨウ化第一銅 (0.191 g、1.00 mmol)、トリエチルアミン (1.52 g、15.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30.0 mL) の懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.578 g、0.501 mmol) を 20 で加えた。混合液を窒素で 0.1 時間脱気し、窒素雰囲気下、20 で 12 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 0/1) により精製し、(S)-tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S76 (2.50 g、4.06 mmol、収率 81%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (td, J = 0.8, 4.1 Hz, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (dt, J = 2.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.19 (br dd, J = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.50 (br s, 3H), 1.49 (s, 9H).

10

20

【0815】

S77: (S)-tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S76 (1.50 g、2.44 mmol) の塩酸/酢酸エチル (4.00 M、10.0 mL) の溶液を、20 で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (20.0 mL) で粉碎して、(S)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S77 (塩酸塩、1.30 g、2.36 mmol、収率 96%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.74 - 11.47 (m, 1H), 9.74 (s, 2H), 9.69 - 9.58 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.07 (td, J = 8.2, 12.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H). MS (ESI) m/z 515.3 [M + H]⁺

30

【0816】

S78: (S)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S77 (1.40 g、2.54 mmol、塩酸塩) およびパラホルムアルデヒド (0.762 g、25.4 mmol) のトリフルオロエタノール (60.0 mL) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.192 g、5.08 mmol) を 20 で加えた。混合液を 60 で 2 時間攪拌した。反応混合液を、メタノール (15.0 mL) の添加によりクエンチし、濃縮して、残留物を得た。次いで残留物を水 (15.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 35.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、石油エーテル (5.00 mL) および酢酸エチル (1.00 mL) で粉碎して、(S)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-

40

50

((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 7 8 (1 . 1 0 g 、 2 . 0 8 m m o l 、 収率 8 1 %) を黄色固形物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 8 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 6 1 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 8 . 3 1 (b r s , 1 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 8 (b r d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 2 H) , 3 . 0 8 (b r d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 2 . 9 5 (b r s , 2 H) , 2 . 8 3 (b r d , J = 9 . 4 H z , 1 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 9 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 8 (m , 1 H) , 1 . 5 4 (s , 3 H) . M S (E S I) m / z 5 2 9 . 3 [M + H] ⁺

10

【 0 8 1 7 】

S 7 9 : (S) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 7 8 (1 . 1 0 g 、 2 . 0 8 m m o l) のメタノール (1 0 0 m L) および水 (2 0 . 0 m L) の懸濁液に、鉄粉 (0 . 8 1 3 g 、 1 4 . 6 m m o l) 、塩化アンモニウム (0 . 7 7 9 m g 、 1 4 . 6 m m o l) を 2 0 で加えた。混合液を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合液にメタノール (1 0 0 m L) を加え、濾過した。ろ過液を真空下で濃縮した。残留物を、逆相クロマトグラフィー (カラム : C 1 8 、 8 0 g 、 条件 : 水 - 0 . 1 % 水酸化アンモニウム - アセトニトリル) により精製し、濃縮して、(S) - N ⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 7 9 (0 . 9 0 0 g 、 1 . 8 0 m m o l 、 収率 8 7 %) を黄色固形物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 8 . 6 0 (d , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 2 . 6 , 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 9 1 (s , 1 H) , 5 . 3 0 (s , 2 H) , 4 . 5 7 (b r s , 2 H) , 2 . 9 4 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 7 4 - 2 . 6 6 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 0 1 - 1 . 9 1 (m , 1 H) , 1 . 5 3 (s , 3 H) . M S (E S I) m / z 4 9 9 . 2 [M + H] ⁺

20

30

【 0 8 1 8 】

1 3 : (S) - N ⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン S 7 9 (0 . 7 0 0 g 、 1 . 4 0 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (0 . 8 0 7 g 、 4 . 2 1 m m o l) 、ピリジン (0 . 3 3 3 g 、 4 . 2 1 m m o l) のジメチルホルムアミド (5 . 0 0 m L) の溶液に、アクリル酸 (0 . 1 3 1 g 、 1 . 8 2 m m o l) を 2 0 で加えた。混合液を 2 0 で 2 時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ過液を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - A C N] ; B % : 3 8 % ~ 6 8 % 、 分) により精製し、凍結乾燥させて、(S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 1 3 (3 4 5 . 9 m g 、 6 1 9 . 1 8 u m o l 、 収率 4 4 % 、 純度 9 9 %) を黄色固形物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 9 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 9 0 (s , 2 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 6 7 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 2 . 6 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (b r d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 .

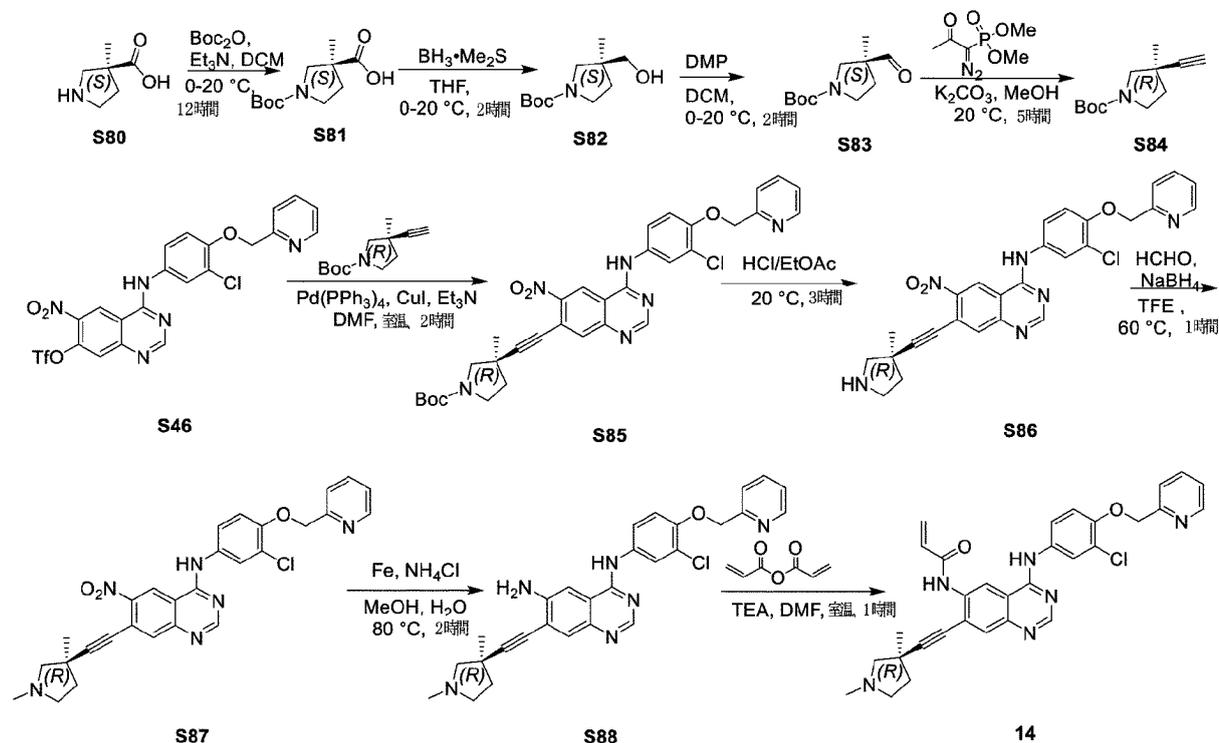
40

50

5.6 - 6.49 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 5.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.98 (dt, J = 5.6, 8.7 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.54 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553.3 [M + H]⁺

実施例 13. 化合物 14 の合成

【化 172】



10

20

30

40

50

【0819】

S81: (S)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S80 (1.70 g, 13.2 mmol, 1.00 当量) およびトリエチルアミン (2.66 g, 26.3 mmol, 3.66 mL, 2.00 当量) のジクロロメタン (30.0 mL) の混合液に、ジ-tert-ブチル重炭酸塩 (4.31 g, 19.7 mmol, 4.54 mL, 1.50 当量) を 0 で加えた。混合液を 20 で 12 時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/ギ酸 = 10/1/0.001) により精製して、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S81 (2.83 g, 12.3 mmol, 収率 94%) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.91 (br s, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 1.71 (td, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (s, 3H).

【0820】

S82: (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-カルボン酸 S81 (2.80 g, 12.2 mmol, 1.00 当量) のテトラヒドロフラン (20.0 mL) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (10.0 M, 2.50 mL, 2.00 当量) を 0 で加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌した。反応混合液を、メタノール (20.0 mL) の添加によりクエンチし、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を、酢酸エチル (60.0 mL) で希釈し、水 (50.0 mL) で洗浄した。有機

層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 2 (2.10 g、粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.42 - 3.30 (m, 4H), 3.21 (br dd, J = 10.8, 18.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.51 (td, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (s, 3H).

【0821】

S 8 3 : (S)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 2 (2.10 g、9.75 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (10.0 mL) の溶液に、(1,1-ジアセトキシ-3-オキソ-1,2-ベンズヨードキソール-1-イル)酢酸塩 (6.20 g、14.6 mmol、1.50 当量) を 0 で加えた。混合液を 20 で2時間攪拌した。混合液を水 (5.00 mL) および飽和炭酸ナトリウム (5.00 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 x 20.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を水 (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1) により精製して、(S)-tert-ブチル3-ホルミル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 3 (1.60 g、7.50 mmol、収率 77%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.48 (s, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

10

20

【0822】

S 8 4 : (S)-tert-ブチル3-ホルミル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 3 (1.50 g、7.03 mmol、1.00 当量) および炭酸カリウム (1.94 g、14.1 mmol、2.00 当量) のメタノール (20.0 mL) の混合液に、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸塩 (1.76 g、9.14 mmol、1.30 当量) を 20 で加えた。混合液を 20 で5時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1) により精製して、(R)-tert-ブチル3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 4 (1.10 g、5.26 mmol、収率 75%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (s, 3H).

30

【0823】

S 8 5 : 4 - ((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 4 6 (2.00 g、3.60 mmol、1.00 当量)、(R)-tert-ブチル3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S 8 4 (753 mg、3.60 mmol、1.00 当量) およびトリエチルアミン (3.64 g、35.9 mmol、5.00 mL、10.0 当量) のジメチルホルムアミド (5.00 mL) の混合液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (416 mg、360 μmol、0.10 当量) およびヨウ化第一銅 (140 mg、735.10 μmol、0.20 当量) を 25 で加えた。混合液を窒素雰囲気下、20 で2時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2 / 1 ~ 1 / 2) により精製し、(R)-tert-ブチル3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 8 5 (2.00 g、3.25 mmol、収率 90%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 1.00 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.70 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.50 (s, 1H), 0.40 (s, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.20 (s, 1H), 0.10 (s, 1H), 0.00 (s, 1H).

40

50

1、収率90%)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.36 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.19 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 615.1 [M + H]⁺

【0824】

S86: (R)-tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 S85 (2.00 g、3.25 mmol、1.00 当量)の酢酸エチル(20.0 mL)の混合液に、塩酸/酢酸エチル(4.00 M、12.00 mL)を加え、混合液を20 で3時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20.0 mL)で粉砕した。ろ過後、ろ過ケーキを酢酸エチル(10.0 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、(R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S86 (2.00 g、粗、HCl)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.83 (br s, 2H), 9.77 - 9.65 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.76 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 - 8.16 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.53 (s, 3H). MS (ESI) m/z 515.0 [M + H]⁺

【0825】

S87: (R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S86 (1.00 g、1.94 mmol、1.00 当量)、パラホルムアルデヒド(195 mg、9.70 mmol、5.00 当量)のトリフルオロエタノール(15.0 mL)の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(148 mg、3.91 mmol、2.00 当量)を20 で加えた。混合液を60 で1時間攪拌した。混合液をメタノール(5.00 mL)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex luna C18 150*25 10u; 移動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 13% ~ 43%、10分)により精製し、(R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S87 (1.40 g、粗)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.31 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (br dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.65 (dt, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 2.56 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 3H)

10

20

30

40

50

. MS (ESI) m/z 529.0 [M+H]⁺

【0826】

S88: (R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S87 (900 mg, 1.70 mmol, 1.00 当量)、鉄粉 (383 mg, 6.86 mmol, 4.00 当量) および塩化アンモニウム (460 mg, 8.50 mmol, 5.00 当量) のメタノール (15.0 mL) および水 (7.00 mL) の混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (20.0 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20.0 mL)、ブライン (20.0 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、(R)-N⁴-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S88 (750 mg, 1.50 mmol, 収率 88%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 499.4 [M+H]⁺

10

【0827】

14: (R)-N⁴-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S88 (600 mg, 1.20 mmol, 1.00 当量) およびトリエチルアミン (254 mg, 2.51 mmol, 350 μ L, 2.00 当量) のジメチルホルムアミド (6.00 mL) の混合液に、アクリル酸無水物 (200 mg, 1.59 mmol, 1.30 当量) を20 で加えた。混合液を20 で1時間攪拌し、その後ろ過した。ろ過液を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 39% ~ 69%、分) により精製し、(R)-N-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 14 (130 mg, 235.06 μ mol, 収率 19.55%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.11 (s, 1H), 8.71 - 8.59 (m, 3H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.38 (m, 2H), 5.88 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.55 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553.6 [M+H]⁺

20

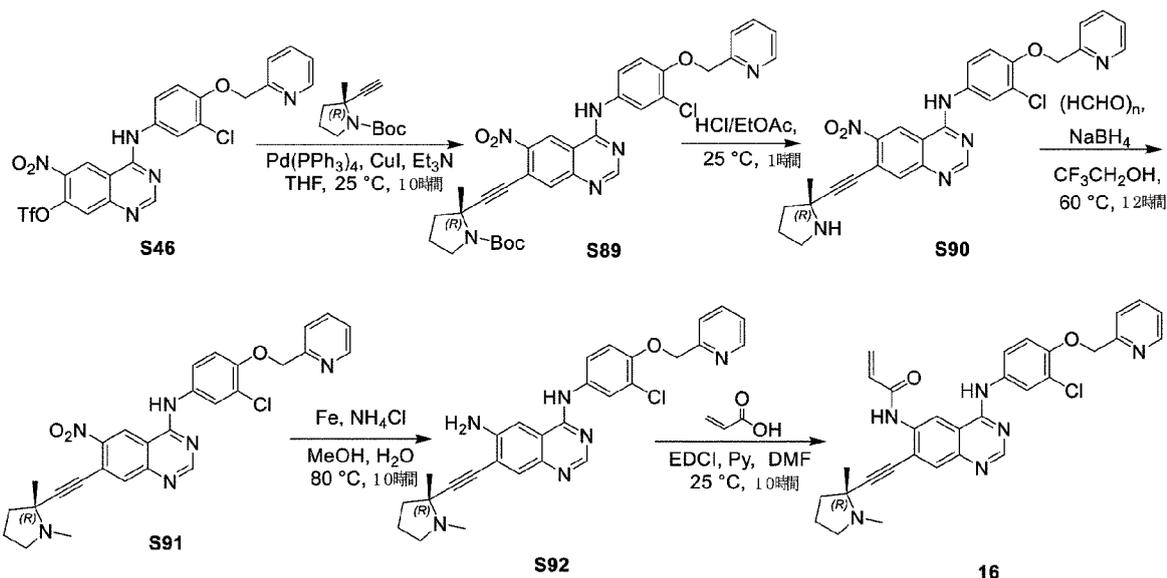
30

実施例 14 . 化合物 16 の合成

40

50

【化 1 7 3】



10

【0 8 2 8】

S 8 9 : 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 S 4 6 (0 . 5 4 0 g 、 9 7 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 (R) - t e r t - ブチル 2 - エチニル - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (2 0 3 m g 、 9 7 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 1 2 m g 、 9 7 . 1 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 ヨウ化第一銅 (3 7 . 0 m g 、 1 9 4 μ m o l 、 0 . 2 0 当量) およびトリエチルアミン (1 9 7 m g 、 1 . 9 4 m m o l 、 2 7 0 μ L 、 2 . 0 0 当量) のテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) の混合液を、25 で10時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。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 = 1 / 1) により精製し、(R) - t e r t - ブチル 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 8 9 (0 . 6 g 、 粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 8 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 7 3 - 8 . 5 8 (m , 1 H) , 8 . 5 3 (b r d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 8 . 0 1 - 7 . 8 7 (m , 1 H) , 7 . 6 9 (d d , J = 1 . 7 , 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 4 6 (q d , J = 1 . 7 , 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 6 (m , 2 H) , 5 . 3 0 - 5 . 1 5 (m , 2 H) , 3 . 7 5 - 3 . 5 5 (m , 1 H) , 3 . 4 5 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 1 6 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 6 7 (s , 3 H) , 1 . 5 8 (s , 9 H) .

20

30

【0 8 2 9】

S 9 0 : (R) - t e r t - ブチル 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 S 8 9 (0 . 6 0 0 g 、 9 7 6 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の塩酸 / 酢酸エチル (2 . 0 0 m L) の混合液を25 で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、(R) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((2 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン S 9 0 (0 . 5 5 g 、 粗、塩酸塩) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 1 . 5 2 - 1 1 . 2 8 (m , 1 H) , 1 0 . 0 7 (b r s , 2 H) , 9 . 7 9 - 9 . 7 1 (m , 1 H) , 8 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 7 2 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d

40

50

t, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.27 - 2.07 (m, 4H), 1.82 (s, 3H).

【0830】

S91: (R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((2-メチルピロリジン-2-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S90 (0.55 g, 1.07 mmol, 1.00 当量) およびパラホルムアルデヒド (160 mg, 5.34 mmol, 147 μ L, 5.00 当量) のトリフルオロエタノール (10.0 mL) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (80.8 mg, 2.14 mmol, 2.00 当量) をゆっくりと加えた。混合液を、60 で12時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。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 = 0/1) により精製して、(R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S91 (130 mg, 246 μ mol, 収率 23%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 3H).

10

20

【0831】

S92: (R)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン S91 (130 mg, 246 μ mol, 1.00 当量)、塩化アンモニウム (39.4 mg, 737 μ mol, 3.00 当量) および鉄粉 (41.2 mg, 737 μ mol, 3.00 当量) のメタノール (3.00 mL) と水 (3.00 mL) の混合溶液中の混合液を、80 で10時間攪拌した。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー (カラム: C18, 80 g, 条件: H₂O - 0.1% NH₃ · H₂O - CH₃ CN) により精製し、凍結乾燥させて、(R)-N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S92 (60.0 mg, 120 μ mol, 収率 49%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.54 (s, 3H).

30

40

【0832】

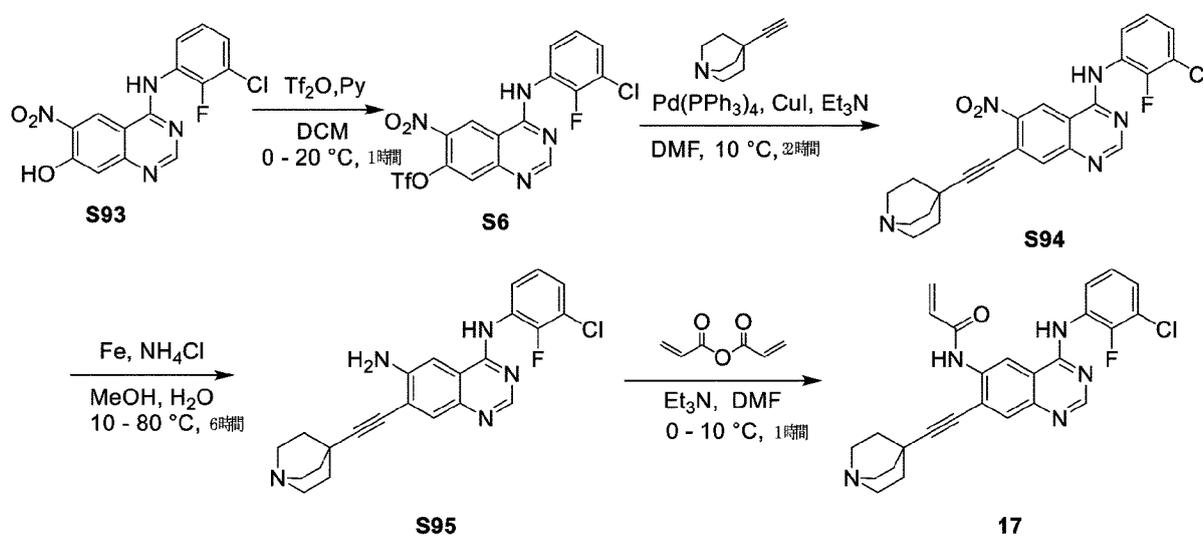
16: (R)-N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン S92 (50.0 mg, 100 μ mol, 1.00 当量)、アクリル酸 (10.8 mg, 150 μ mol, 10.3 μ L, 1.50 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (57.6 mg, 300 μ mol, 3.00 当量) およびピリジン (23.8 mg, 300 μ mol, 24.3 μ L, 3.00 当

50

量)のジメチルホルムアミド(1.00 mL)の混合液を25 で10時間攪拌した。反応混合液を濾過し、ろ過液を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150 × 25 5 μ; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 35% ~ 65%、10分)により精製し、(R)-N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(1,2-ジメチルピロリジン-2-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 16 (28.33 mg、50.7 μmol、収率51%、純度99%、>99% ee)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.04 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 0.7, 16.9 Hz, 1H), 6.28 - 6.16 (m, 1H), 5.89 - 5.78 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.08 (ddd, J = 3.7, 7.7, 9.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z 553.4 [M + H]⁺

実施例15. 化合物17の合成

【化174】



【0833】

4-エチニルキヌクリジンの合成キヌクリジン-4-カルボニトリル(900 mg、6.61 mmol、1.00当量)のトルエン(10.0 mL)の溶液に、ジイソブチル水素化アルミニウム(1Mのトルエン溶液、13.2 mL、2.00当量)を-78 で加えた。次いで混合液を-78 で1時間攪拌した。反応混合液を、硫酸ナトリウムデカ水和物(15.0 g)の添加によりクエンチし、次いでろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、キヌクリジン-4-カルボアルデヒド(1 g、粗)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.34 (s, 1H), 2.77 - 2.75 (m, 6H), 1.48 (br d, J = 2.4 Hz, 6H).

【0834】

キヌクリジン-4-カルボアルデヒド(540 mg、3.88 mmol、1.00当量)および炭酸カリウム(1.07 g、7.76 mmol、2.00当量)のメタノール(10.0 mL)の溶液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(894 mg、4.66 mmol、1.20当量)を0 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグ

ラフィー（シリカ、ジクロロメタン/メタノール = 10/1）により精製して、4-エチニルキヌクリジン（600 mg、粗）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） = 2.98 (s, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 6H), 1.69 - 1.64 (m, 6H) .

【0835】

S6: 4 - ((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール S93 (2.00 g, 5.98 mmol, 1.00 当量) のジクロロメタン (20.0 mL) の混合液に、ピリジン (2.36 g, 29.9 mmol, 2.41 mL, 5.00 当量) を 20 で加えた。0 に冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.53 g, 8.96 mmol, 1.48 mL, 1.50 当量) を滴下して加え、混合液を 20 で 1 時間攪拌した。混合液を真空下、20 で濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (50.0 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (2 x 50.0 mL) で抽出した。すべての有機層を一つにまとめ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上の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 ~ 1/1）により精製して、4 - ((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (1.40 g, 2.95 mmol, 収率 49%, 純度 98%) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z 467.0 [M + H]⁺

10

【0836】

S94: 4 - ((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 S6 (600 mg, 1.29 mmol, 1.00 当量) および 4-エチニルキヌクリジン (220 mg, 1.63 mmol, 1.27 当量) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (49.0 mg, 257 μmol, 0.200 当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (149 mg, 129 μmol, 0.100 当量) およびトリエチルアミン (1.30 g, 12.9 mmol, 1.79 mL, 10.0 当量) を窒素雰囲気下、10 で加えた。次いで混合液を、10 で 32 時間攪拌した。混合液を水酸化アンモニウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。全ての有機層を一つにまとめ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール = 1/0 ~ 1/1）により精製して、N - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン S94 (150 mg, 279 μmol, 収率 21%, 純度 84%) を褐色固形物として得た。MS (ESI) m/z 452.3 [M + H]⁺

20

30

【0837】

S95: N - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン S94 (150 mg, 332 μmol, 1.00 当量) のメタノール (4.00 mL) の溶液に、塩化アンモニウム (88.8 mg, 1.66 mmol, 5.00 当量) の水 (1.00 mL) および鉄粉 (92.7 mg, 1.66 mmol, 5.00 当量) の溶液を 10 で加えた。混合液を 80 で 6 時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して残留物を得た。残留物を水 (2.00 mL) で希釈し、酢酸エチル (5 x 10.0 mL) で抽出した。全ての有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、N⁴ - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S95 (100 mg, 171 μmol, 収率 51%, 純度 72%) を黄色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z 422.3 [M + H]⁺

40

【0838】

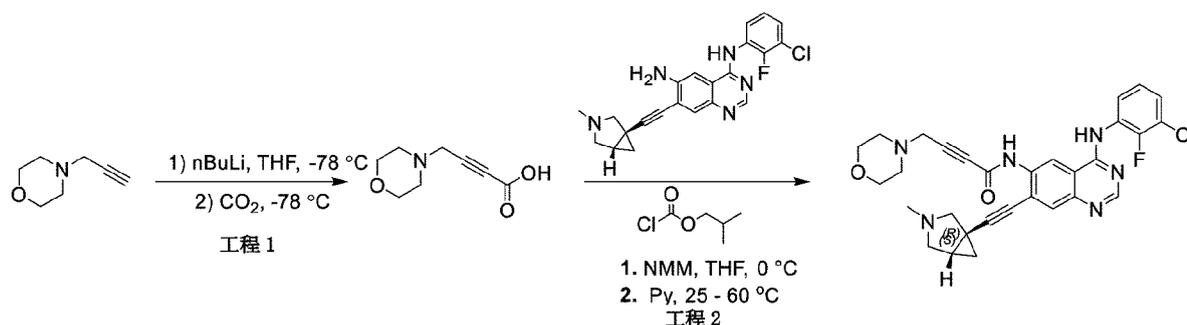
17: N⁴ - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン S95 (50.0 mg, 119 μmol, 1

50

0.00当量)のジメチルホルムアミド(1.00 mL)の溶液に、トリエチルアミン(36.0 mg、356 μmol 、49.5 μL 、3.00当量)のジメチルホルムアミド(0.100 mL)の溶液を加え、続いてアクリル酸無水物(15.0 mg、119 μmol 、1.00当量)のジメチルホルムアミド(0.100 mL)の溶液を加え、混合液を0で30分攪拌した。次いでアクリル酸無水物(4.48 mg、35.6 μmol 、0.300当量)のジメチルホルムアミド(30.0 μL)の溶液を0で加え、混合液を10で30分間攪拌した。混合液をジメチルホルムアミド(1.00 mL)で希釈し、溶液を得た。溶液を分取-HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウム/v/v) - ACN]; B%: 30%~60%、10分)により精製し、さらに分取-HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; 移動相: [水(0.225%FA) - ACN]; B%: 8%~38%、10分)により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(キヌクリジン-4-イルエチニル)-キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 17(1.75 mg、3.35 μmol 、収率2%、純度100%、ギ酸)を黄色固形物として得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) = 10.09 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57-8.41 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.95-7.65 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.33-7.19 (m, 1H), 6.57 (br dd, J = 10.4, 17.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.5, 16.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 1.5, 10.3 Hz, 1H), 2.82 (br s, 6H), 1.75 (br s, 6H). MS (ESI) m/z 476.2 [M+H] $^+$.

実施例16. 化合物番号18(N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(1R,5S)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-4-モルホリノブタ-2-インアミド)の合成

【化175】



【0839】

工程1. 4-プロパ-2-インイルモルホリン(500 mg、3.99 mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 mL)の溶液に、n-BuLi(2.5 M、1.60 mL)を-78で滴下して加えた。混合液を-78で1時間攪拌した。次いで、ドライアイス(175 mg、3.99 mmol)を加えた。混合液を、25で16時間攪拌した。完了時に、得られた溶液を飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)中に注いで、酢酸エチル(50 mL)で洗浄した。水層を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をメタノール(20 mL)中に溶解させ、次いで濾過して不溶性塩を除去した。ろ過液を回収し、真空中で乾燥させて、4-モルホリノブタ-2-イン酸(500 mg、純度90%)を黄色固形物として得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) = 3.63-3.59 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.52 (s, 4H).

【0840】

工程 2 . 4 - モルホリノブタ - 2 - イン酸 (3 1 . 1 m g 、 1 8 3 u m o l) のテトラヒドロフラン (3 . 0 m L) の溶液に、4 - メチルモルホリン (1 8 . 6 m g 、 1 8 3 u m o l) およびイソブチル カルボノクロリド酸塩 (2 5 . 1 m g 、 1 8 3 u m o l) を 0 で加えた。混合液を 0 で 3 0 分間攪拌した。N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 5 . 0 m g 、 6 1 . 2 u m o l) のピリジン (0 . 6 m L) の混合液を加えた。混合液を、0 で 2 時間攪拌した。完了時、混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i - N X C 1 8 7 5 * 3 0 m m * 3 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 % - 3 0 % , 7 分) により精製し、N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 4 - モルホリノ - ブタ - 2 - インアミド (6 . 0 m g 、 収率 1 6 . 6 %) を黄色固形物として得た。

10

【 0 8 4 1 】

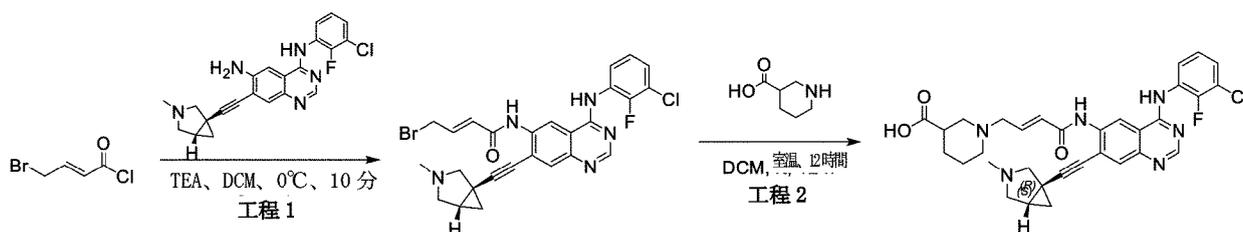
m / z E S + [M + H] + 5 5 9 . 4 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 4 7 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 1 0 . 0 6 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (s , 2 H) , 8 . 3 0 - 8 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 2 9 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 1 (m , 4 H) , 3 . 5 8 (s , 2 H) , 3 . 1 2 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 4 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 5 7 (d , J = 1 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 1 (d d , J = 4 . 0 , 9 . 2 H z , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 3 9 (t , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 1 . 0 7 - 1 . 0 2 (m , 1 H)

20

実施例 1 7 . 化合物番号 1 9 (1 - ((E) - 4 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン - 1 - イル) ピペリジン - 3 - カルボン酸) の合成

【 化 1 7 6 】

30



【 0 8 4 2 】

工程 1 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 0 0 m g 、 2 4 5 u m o l) およびトリエチルアミン (7 4 . 4 m g 、 7 3 5 u m o l) のジクロロメタン (2 m L) の溶液に、(E) - 4 - プロモブタ - 2 - エノイルクロリド (8 9 . 9 m g 、 粗) のジクロロメタン (0 . 5 m L) の溶液を 0 で滴下して加えた。混合液を 0 で 1 0 分間攪拌した。完了時、反応混合液を真空下で濃縮し、(E) - 4 - プロモ - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) ブタ - 2 - エナミド (1 4 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。m / z E S + [M + H] + 5 5 6 . 0 .

40

【 0 8 4 3 】

50

工程 2 . (E) - 4 - プロモ - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] ブタ - 2 - エナミド (1 3 4 m g , 2 4 2 μ m o l) 、 ピペリジン - 3 - カルボン酸 (4 6 . 8 m g , 3 6 2 μ m o l) およびトリエチルアミン (4 8 . 9 m g , 4 8 3 μ m o l) のジクロロメタン (3 . 0 m L) の混合液を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。完了時に反応混合液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュクロマトグラフィー [アセトニトリル / (水中、 0 . 1 % $NH_3 \cdot H_2O$) 、 0 % ~ 9 0 %] により精製し、さらに分取 H P L C [カラム : P h e n o m e n e x 1 u n a C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 3 % ~ 3 3 % 、 1 0 分] により精製して、

10

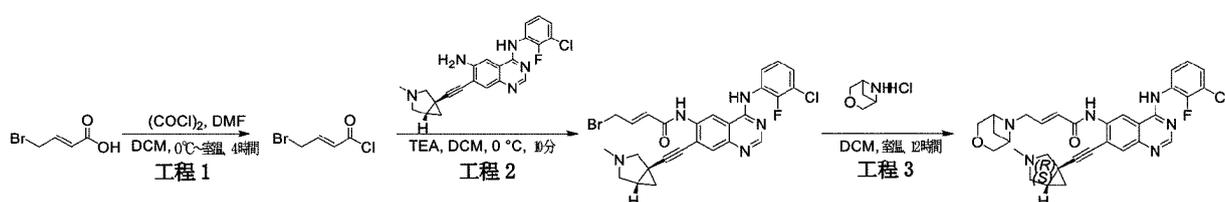
1 - [(E) - 4 - [[4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] アミノ] - 4 - オキソ - ブタ - 2 - エニル] ピペリジン - 3 - カルボン酸 (8 . 0 1 m g 、 収率 5 . 5 %) を褐色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 6 0 3 . 4 ; 1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d $_6$) 1 0 . 2 9 - 9 . 8 7 (m , 1 H) , 9 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 5 1 - 8 . 3 9 (m , 1 H) , 8 . 3 3 - 8 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 0 (m , 1 H) , 6 . 8 1 (t d , J = 6 . 0 , 1 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 1 8 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 6 7 (m , 1 H) , 2 . 4 5 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 2 . 4 0 (d d , J = 3 . 6 , 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (t d , J = 3 . 9 , 8 . 0 H z , 1 H) , 1 . 8 4 (d d , J = 3 . 6 , 1 2 . 4 H z , 1 H) , 1 . 7 1 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 3 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 2 5 - 1 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 0 2 (d d , J = 4 . 0 , 8 . 0 H z , 1 H) .

20

実施例 1 8 . 化合物番号 2 0 ((E) - 4 - (3 - オキサ - 6 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) ブタ - 2 - エナミド) の合成

30

【化 1 7 7】



【 0 8 4 4】

工程 1 . (E) - 4 - プロモブタ - 2 - エン酸 (5 0 0 m g , 3 . 0 3 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) の溶液に、(C O C l) $_2$ (3 8 5 m g , 3 . 0 3 m m o l) 、 および 1 滴のジメチルホルムアミドを、 N_2 下、0 で加えた。混合液をゆっくりと 2 5 に加温し、2 5 で 4 時間攪拌した。完了時、反応混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として (E) - 4 - プロモブタ - 2 - エノイルクロリド (5 6 0 m g 、 粗) を黄色油状物として得た。

40

【 0 8 4 5】

工程 2 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 0 0 m g , 2 4 5 μ m o l) およびトリエチルアミン (7 4 . 4 m g , 7 3 6 μ m o l) のジクロロメタン (2 . 0 m L) の溶液に、(E)

50

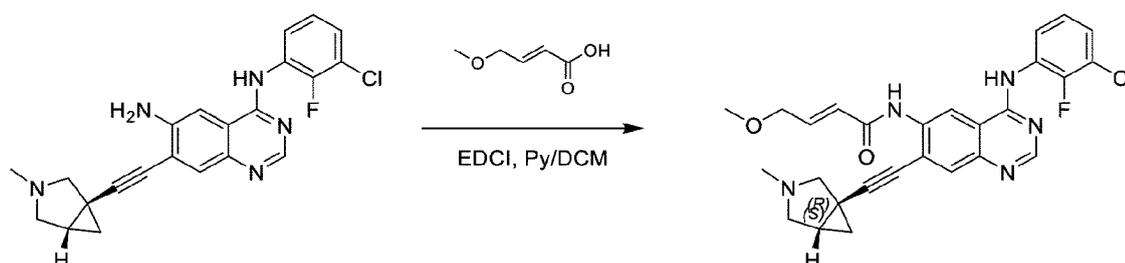
- 4 - プロモブタ - 2 - エノイルクロリド (89.9 mg、490) のジクロロメタン (0.5 mL) の溶液を 0 で滴下して加えた。混合液を 0 で 10 分間攪拌した。完了時、反応混合液を真空下で濃縮し、(E) - 4 - プロモ - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) ブタ - 2 - エナミド (140 mg、粗) を黄色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。m / z ES + [M + H] + 556.1

【 0846 】

工程 3 . (E) - 4 - プロモ - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] ブタ - 2 - エナミド (100 mg、180 μ mol)、3 - オキサ - 6 - アザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン (48.9 mg、360 μ mol、HCl 塩)、トリエチルアミン (36.5 mg、360 μ mol) のジクロロメタン (2.0 mL) の混合液を 25 で 12 時間攪拌した。完了時に反応混合液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、逆相フラッシュ [アセトニトリル / (水中、0.1% NH₃ · H₂O)、0% ~ 90%] により精製し、さらに分取 HPLC [カラム : Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μ m ; 移動相 : [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v / v) - アセトニトリル] ; B% : 27% ~ 57%、11.5 分] により精製して、30 mg の粗生成物を得た。次いで粗生成物を分取 HPLC [カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル] ; B% : 2% ~ 32%、10 分] により精製して、(E) - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] - エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 4 - (3 - オキサ - 6 - アザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) ブタ - 2 - エナミド (3.6 mg、収率 3%) を白色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 573.4 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.31 - 9.97 (m , 1 H) , 9.74 (s , 1 H) , 8.66 (s , 1 H) , 8.46 (s , 1 H) , 8.36 (s , 1 H) , 7.86 - 7.69 (m , 1 H) , 7.49 (d , J = 1.2 Hz , 2 H) , 7.28 (t , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.83 (td , J = 5.2 , 15.6 Hz , 1 H) , 6.47 (d , J = 15.6 Hz , 1 H) , 4.10 (d , J = 10.8 Hz , 2 H) , 3.65 (d , J = 10.8 Hz , 2 H) , 3.52 - 3.47 (m , 4 H) , 3.10 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 2.93 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) , 2.56 (d , J = 6.4 Hz , 1 H) , 2.46 - 2.39 (m , 2 H) , 2.25 (s , 3 H) , 1.98 - 1.90 (m , 1 H) , 1.77 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 1.37 (t , J = 4.4 Hz , 1 H) , 1.02 (dd , J = 3.6 , 8.0 Hz , 1 H) .

例 19 . 化合物番号 21 ((E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メトキシブタ - 2 - エナミド) の合成

【 化 178 】



【 0847 】

10

20

30

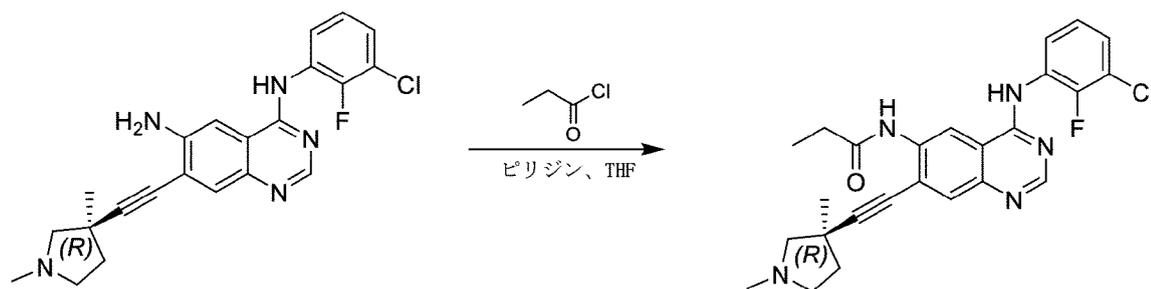
40

50

N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル]キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (100 mg, 245 μ mol)、(E) - 4 - メトキシブタ - 2 - エン酸 (42.7 mg, 367 μ mol) のピリジン (1.5 mL) およびジクロロメタン (1.5 mL) の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (141 mg, 735 μ mol) を 0 で加えた。混合液を 25 で 16 時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 36% ~ 66%、8 分) により精製し、(E) - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル]キナゾリン - 6 - イル] - 4 - メトキシ - ブタ - 2 - エナミド (10.0 mg、収率 8%) を黄色固形物として得た。m/z ES⁺ [M + H]⁺ 506.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.22 - 9.93 (m, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 - 8.35 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 6.87 (td, J = 4.4, 15.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (td, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 3.6, 8.0 Hz, 1H)。

実施例 20. 化合物番号 22 ((R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 6 - イル)プロピオンアミド) の合成

【化 179】



30

【0848】

N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3R) - 1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル]エチニル]キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (0.05 g, 122 μ mol) およびピリジン (482.45 mg, 6.10 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) の混合液に、塩化プロパノイル (33.86 mg, 365.96 μ mol) を N₂ 下、25 で滴下して加えた。混合液を、25 で 1 時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 45% ~ 75%、8 分) により精製し、(R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 6 - イル)プロピオンアミド (3.4 mg、収率 6%) を白色固形物として得た。

40

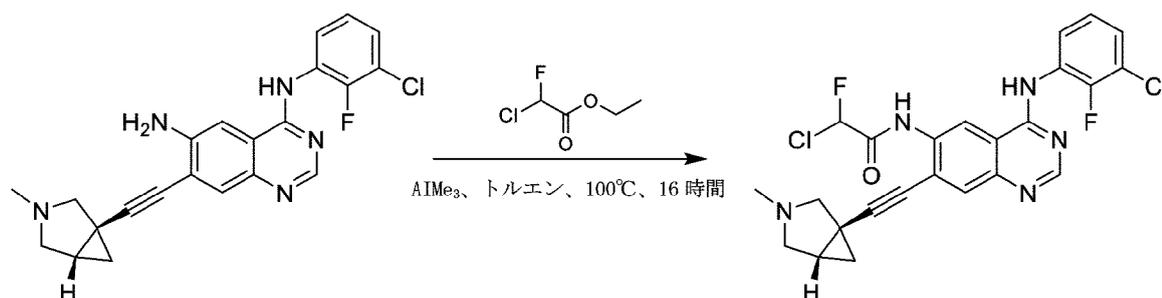
【0849】

50

m/z ES+ [M+H]⁺ 466.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.06 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.15 - 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

実施例 21. 化合物番号 23 (2-クロロ-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-アミノ)-7-((1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロアセトアミド)の合成

【化180】



【0850】

N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(100 mg、245 μmol)、エチル 2-クロロ-2-フルオロ酢酸塩(68.9 mg、490 μmol)のトルエン(1.0 mL)の混合液に、トリメチルアルミニウム(2 Mのトルエン溶液、245 μL)を加え、混合液を100で16時間攪拌した。完了時に、混合液を0.2 mLのMeOHでクエンチし、濾過した。ろ過液を真空下で濃縮した。得られた残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル]; B%: 42%~72%、8分)により精製し、2-クロロ-N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]-キナゾリン-6-イル]-2-フルオロ-アセトアミド(20.2 mg、収率16%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 502.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.65 - 8.45 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.39 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.04 (td, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H).

実施例 22. 化合物番号 24 ((R, E)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド)の合成

10

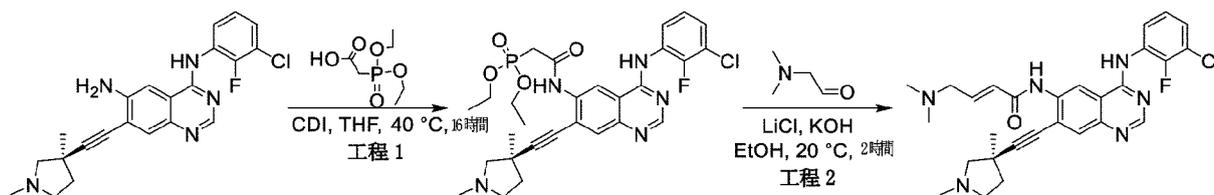
20

30

40

50

【化 1 8 1】



【 0 8 5 1】

10

工程 1 . 2 - ジエトキシホスホリル酢酸 (1 4 3 m g 、 7 3 1 u m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) の溶液に、 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (1 2 2 m g 、 7 5 6 u m o l) を 2 0 で加えた。混合液を 4 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで (R) - N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 0 0 m g 、 2 4 3 u m o l) を加え、混合液を 4 0 で 1 6 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を酢酸エチル (1 0 m L) で希釈し、飽和 Na H C O ₃ 水溶液 (5 m L) 、 H ₂ O (5 m L) 、 およびブライン (5 m L × 3) で洗浄した。有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 2 - ジエトキシホスホリル - アセトアミド (1 4 3 m g 、 粗) を褐色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。m / z E S + [M + H] + 5 8 8 . 1 .

20

【 0 8 5 2】

工程 2 . N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル]

エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 2 - ジエトキシホスホリル - アセトアミド (1 4 3 m g 、 2 4 3 u m o l) のエタノール (1 . 2 m L) の混合液に、 L i C l (4 1 . 2 m g 、 9 7 2 u m o l) を N ₂ 下、 2 0 で一度に加えた。次いで K O H (1 8 1 m g 、 1 . 4 6 m m o l 、 4 5 % 水溶液) を加え、混合液を 2 0 で 5 分攪拌した。次いで 2 - (ジメチルアミノ) アセトアルデヒド (8 2 . 3 m g 、 4 8 6 u m o l 、 H ₂ S O ₃ 塩) の水溶液 (0 . 7 m L) を加え、混合液を 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。完了時に、混合液を H ₂ O (5 m L) でクエンチし、次いで濾過して固形物を得た。固形物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i - N X C 1 8 7 5 * 3 0 m m * 3 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 0 % ~ 5 0 % 、 6 分) により精製し、 (E) - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エナミド (1 6 . 9 m g 、 収率 1 3 %) を白色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 5 2 1 . 1 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 0 8 (b r s , 1 H) , 9 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 5 (m , 1 H) , 6 . 3 9 (d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 0 8 (b r d , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 5 9 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 5 3 - 2 . 5 2 (m , 1 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (d d , J = 6 . 4 , 1 2 . 8 H z , 1 H) , 2 . 1 8 (s , 6 H) , 1 . 8 4 (t d , J = 7 . 2 , 1 2 . 8 H z , 1 H) , 1 . 4 2 (s , 3 H) .

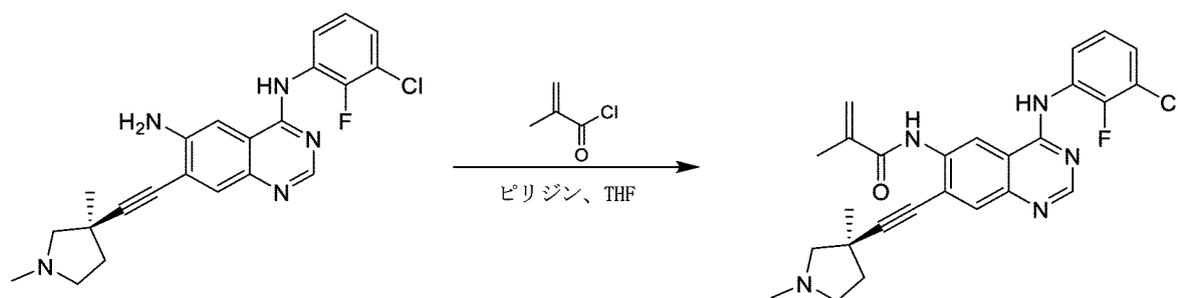
30

40

実施例 2 3 . 化合物番号 2 5 ((R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) メタクリルアミド) の合成

50

【化182】



10

【0853】

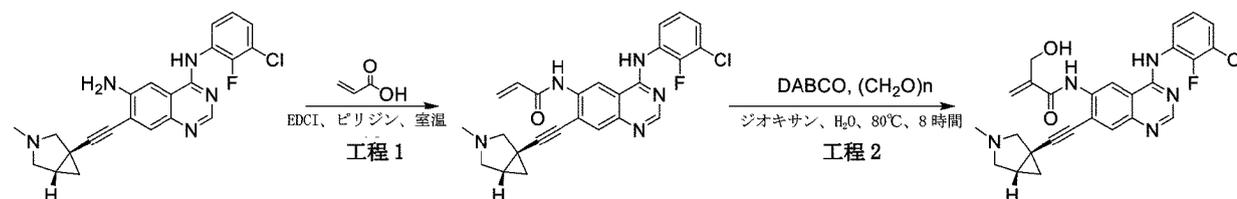
(R)-N4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(20.0 mg、49 μmol)のピリジン(1.5 mL)の混合液に、2-メチルプロパ-2-エノイルクロリド(6.1 mg、58.6 μmol)を N_2 下、0 で滴下して加えた。混合液を、0 で0.5時間攪拌した。次いで反応混合液を50 に加温し、1.5時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: 3-Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm ; 移動相: [水(0.2% 酢酸)-アセトニトリル]; B%: 15%~50%, 8分)により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]-キナゾリン-6-イル]-2-メチル-プロパ-2-エナミド(5.4 mg、収率23%、酢酸塩)を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 478.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.08(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.50(t, J=6.8 Hz, 2H), 7.30-7.25(m, 1H), 6.01(s, 1H), 5.62(s, 1H), 2.77(d, J=8.8 Hz, 1H), 2.62-2.55(m, 2H), 2.55-2.50(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.22-2.15(m, 1H), 2.04(s, 3H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.43(s, 3H).

20

30

例24. 化合物番号26(N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-(ヒドロキシル-メチル)アクリルアミド)の合成

【化183】



40

【0854】

工程1. N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(1S,5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(150 mg、367 μmol)およびアクリル酸(31.8 mg、441 μmol)のピリジン(3.0 mL)およびジクロロメタン(3.0 mL)の混合液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(211 mg、1.10 mmol)を0 で一度に加えた。混合液を0~20 で1時間攪拌した。完了時に、混合液を0.1 mLの水でクエンチし、濃縮した。得られた残留物を分取H

50

PLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 32% ~ 62%、9分) により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1S, 5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド (40.0 mg、収率 23%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.16 - 10.00 (m, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.89 - 5.81 (m, 1H), 3.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.38 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.03 (dd, J = 3.6, 8.0 Hz, 1H).

10

【0855】

工程 2. N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド (40.0 mg、86.6 μmol) のジオキサン (2.0 mL) および H₂O (1.0 mL) の溶液に、パラホルムアルデヒド (20.0 mg、432 μmol) および DABCO (29.1 mg、259 μmol) を加えた。混合液を 8 時間、80 に加熱した。完了時に、混合液を濃縮した。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% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 30% ~ 60%、7分) により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-2-(ヒドロキシメチル)プロパ-2-エナミド (30.0 mg、収率 70%) を白色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 492.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.10 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (td, J = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.07 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H).

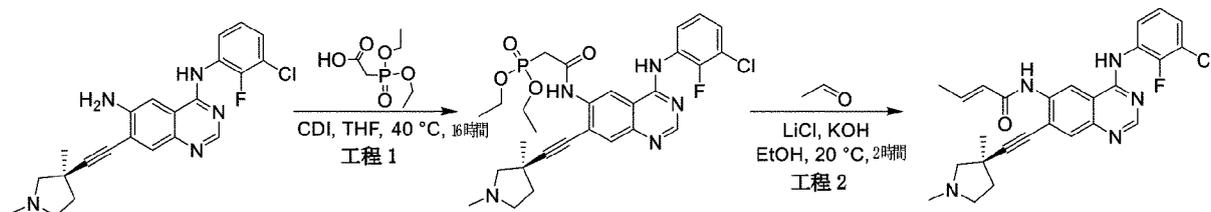
20

30

例 25. 化合物番号 27 ((R, E)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-エナミド) の合成

【化184】

40



【0856】

工程 1. 2-ジエトキシホスホリル酢酸 (143 mg、731 μmol) のテトラヒド

50

ロフラン (2 mL) の溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (122 mg、756 μmol) を20 で加えた。混合液を40 で0.5時間攪拌した。次いでN4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン (100 mg、243 μmol) を加え、混合液を45 で16時間攪拌した。完了時に、反応混合液を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL)、H₂O (5 mL)、およびブライン (5 mL x 3) で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-2-ジエトキシホスホリル-アセトアミド (143 mg、粗) を褐色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。m/z ES+ [M+H]⁺ 588.3.

10

【0857】

工程2. N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-2-ジエトキシホスホリル-アセトアミド (143 mg、243 μmol) のエタノール (1.2 mL) の混合液に、LiCl (41.2 mg、972 μmol) を20、N₂下で一度に加えた。次いで、KOH水溶液 (181 mg、1.46 mmol、45重量%) を加え、混合液を20 で5分間攪拌した。次いで、H₂O (0.7 mL) において、アセトアルデヒド (53.5 mg、486 μmol 、40%水溶液) を加え、混合液を20 で1時間攪拌した。完了時に、混合液を5 mLのH₂Oでクエンチし、ろ過した。得られた沈殿物を、分取HPLC (カラム: Waters Xbridge BEH C18 100 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 35% ~ 65%、10分) により精製し、(E)-N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]ブタ-2-エナミド (20.5 mg、収率17%) を白色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 478.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.07 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 1H), 6.26 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 1.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 3H). SFC 保持時間: 1.31分

20

30

実施例26. 化合物番号28 (N-(4-((4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-3-メチルフェニル)アミノ)-7-((3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド) の合成

【0858】

工程1. 2-メチル-4-ニトロフェノール (9.00 g、58.8 mmol) のN-メチルピロリドン (65 mL) の溶液に、ジソプロピルエチルアミン (22.8 g、176 mmol) および4-クロロピリジン-2-アミン (7.56 g、58.8 mmol) を加えた。混合液を、135 で48時間攪拌した。完了時に、反応混合液を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL x 4) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、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 [石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 0/1] により精製して、4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (1.14 g、収率8%) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

40

50

), 6.19 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

【0859】

工程 2.4 - (2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-アミン (1.14 g、4.65 mmol) のエチルアルコール (12 mL) の混合液に、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (665 mg、5.58 mmol) を加え、混合液を 75 で 16 時間攪拌した。完了時に、混合液を真空下で濃縮して、(E)-N,N-ジメチル-N'- (4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ホルムイミドアミド (1.40 g、粗) を褐色油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0860】

工程 3. (E)-N,N-ジメチル-N'- (4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ホルムイミドアミド (1.40 g、4.66 mmol) のエチルアルコール (12 mL) の混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (389 mg、5.59 mmol) を加えた。混合液を、窒素雰囲気下、50 で 3 時間攪拌した。完了時に、混合液を 20 に冷却し、得られた沈殿物を濾過した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させ、(E)-N-ヒドロキシ-N'- (4- (2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル)ホルムイミドアミド (800 mg、収率 60%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.07 (s, 1H), 9.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

【0861】

工程 4.7 - (2-メチル-4-ニトロ-フェノキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン (420 mg、1.55 mmol、10% loading) のテトラヒドロフラン (10 mL) の混合液を脱気し、水素で 3 回パージした。次いで混合液を水素雰囲気下、40 で 16 時間攪拌した。完了時に、混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、4- ([1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ) - 3-メチルアニリン (420 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 241.4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H).

【0862】

工程 5.3 - メチル-4- ([1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリン (485 mg、2.02 mmol) の CH_3CN (10 mL) の溶液に、4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン (505 mg、2.22 mmol) を加えた。混合液を 60 で 2 時間攪拌した。完了時に、混合液を濃縮した。残留物を CH_3CN (5 mL) で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、7-フルオロ-N- [3-メチル-4- ([1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル] - 6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (1.00 g、収率 93%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 432.0

【0863】

工程 6.7 - フルオロ-N- [3-メチル-4- ([1, 2, 4]トリアゾロ [1, 5-a]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル] - 6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (1.00 mg、2.32 mmol) のジメチルホルムアミド (8 mL) の溶液に、KOA (1.14 g、11.6 mmol) を 15 で加えた。混合液を 100 で 2 時間攪拌した。完了時に、混合液を濃縮して黄色固形物を得て、これを H_2O (50 mL) で粉砕

10

20

30

40

50

した。その後、ろ過ケーキをH₂O (20 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、化合物4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-オール(400 mg、収率38%)を得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 430.0

【0864】

工程7. 4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-オール(400 mg、931 μmol)およびピリジン(368 mg、4.66 mmol)のCH₂Cl₂(5 mL)の混合液に、Tf₂O(394 mg、1.40 mmol)を0 で加えた。混合液を20 で3時間攪拌した。完了時に混合液を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を10 カラムクロマトグラフィー[石油エーテル/酢酸エチル=1/1~0/1]により精製して、[4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩(400 mg、収率74%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 562.0

【0865】

工程8. tert-ブチル 1-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(310 mg、1.50 mmol)、[4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩(700 mg、1.25 mmol)、CuI(47.5 mg、249 μmol)およびトリエチルアミン(4.16 g、41.1 mmol)のジメチルホルムアミド(7 mL)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(144 mg、125 μmol)を20 で加えた。混合液をN₂下、20 で12時間攪拌した。完了時に混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を10 カラムクロマトグラフィー[石油エーテル/酢酸エチル=1/1~0/1]により精製して、tert-ブチル 1-[2-[4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]エチニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(400 mg、収率38%)を黄色ゴム状物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 619.2

【0866】

工程9. tert-ブチル 1-[2-[4-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]エチニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(400 mg、647 μmol)のCH₂Cl₂(5 mL)の溶液に、HCl/酢酸エチル(4 M、3.23 mL)を加え、混合液を20 で1時間攪拌した。完了時に混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム(15.0 mL)で中和し、酢酸エチル(30 mL×2)で抽出した。一つにまとめた有機層を、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物の7-[2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル]-N-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ)-フェニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(270 mg、収率69%)を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 519.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.87 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=2.0, 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.60-3.35 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.55 (t, J=6.0 Hz, 1H), 1.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 1H).

【0867】

10

20

30

40

50

工程 10 . 7 - [2 - (3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - N - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (125 mg , 241 μ mol) のジメチルホルムアミド (3 mL) の溶液に、ギ酸 (222 mg , 4.82 mmol) および (HCHO)_n (145 mg , 4.82 mmol) を加えた。混合液を 60 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応物を 10% NaOH 溶液 (10 mL) でクエンチし、次いで酢酸エチル (15 mL \times 2) で抽出した。一つにまとめた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - N - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (120 mg , 収率 79%) を褐色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 533.2

10

【 0868 】

工程 11 . 7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - N - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (110 mg , 207 μ mol) および NH₄Cl (122 mg , 2.27 mmol) の MeOH (2 mL) および H₂O (2 mL) の溶液に、鉄粉 (101 mg , 1.81 mmol) を 20 で加えた。混合液を 80 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を濾過し、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (10 mL) で希釈し、30 分間攪拌した。濾過後、濾過ケーキを水 (15 mL) で洗浄し、回収した。濾過液を酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出して、追加の生成物を回収した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、化合物の 7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - N - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - フェニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (100 mg , 収率 76%) を褐色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 503.1

20

【 0869 】

工程 12 . 7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - N - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (90.0 mg , 179 μ mol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (137 mg , 716 μ mol) およびピリジン (42.5 mg , 537 μ mol) のジメチルホルムアミド (2 mL) の混合液に、アクリル酸 (15.5 mg , 215 μ mol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を 20 で滴下して加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を、H₂O (5 mL) でクエンチした。水層を、酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。有機層を一つにまとめ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μ m ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]、B% : 26% ~ 56%、9 分)、および分取 HPLC (ギ酸条件 ; カラム : Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μ m ; 移動相 : [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル] ; B% : 10% ~ 30%、10 分) により精製して、N - [7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - 4 - [3 - メチル - 4 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) アニリノ] キナゾリン - 6 - イル] プロバ - 2 - エナミド (15.0 mg , 収率 15%、ギ酸塩) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 557.3 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9.92 (s , 2 H) , 8.93 (d , J = 7.6 Hz , 1 H) , 8.74 (s , 1 H) , 8.58 (s , 1 H) , 8.38 (s , 1 H) , 8.35 (s , 1 H) , 7.88 - 8.80 (m , 2 H) , 7.79 (s , 1 H) , 7.21 (d , J = 8.8 Hz

30

40

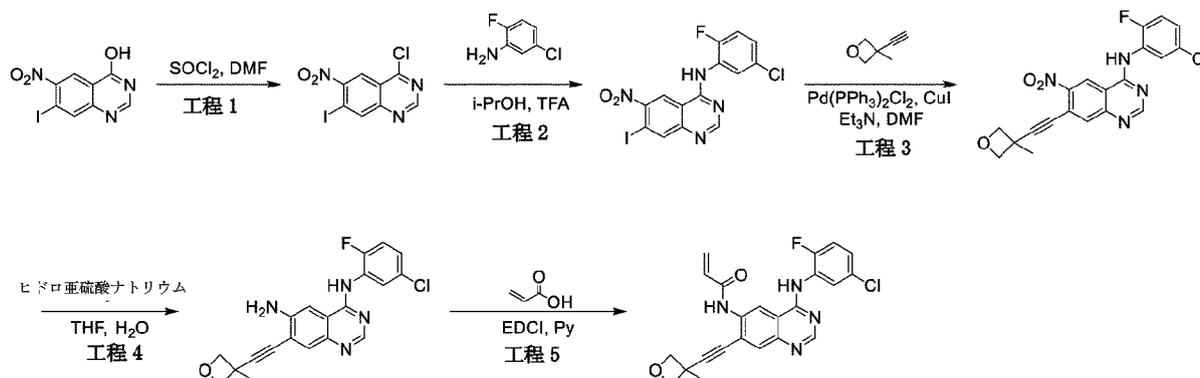
50

z, 1 H), 7.03 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 10.4, 17.6 Hz, 1 H), 6.34 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 5.89 - 5.83 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.39 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.95 - 1.88 (m, 1 H), 1.37 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 1.01 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1 H).

実施例 27. 化合物番号 29 (N-(4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-メチルオキサタン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

10

【化 185】



20

【0870】

工程 1. 7-ヨード-6-ニトロ-キナゾリン-4-オール (300 mg、946 μmol) の SOCl_2 (3.0 mL) の溶液に、ジメチルホルムアミド (69.1 mg、946 μmol) を 20 で加えた。次いで混合液を 90 で 4 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。次いで、これをジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム (5 mL) を用いて 0 で洗浄した。有機層をブライン (3 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-7-ヨード-6-ニトロ-キナゾリン (240 mg、収率 75%) を褐色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.59 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H).

30

【0871】

工程 2. 4-クロロ-7-ヨード-6-ニトロ-キナゾリン (240 mg、715 μmol) の *i*-PrOH (2.0 mL) およびジクロロメタン (2 mL) の溶液に、5-クロロ-2-フルオロ-アニリン (124 mg、858 μmol) および Tギ酸 (120 mg、1.05 mmol) を 0 で加えた。次いで混合液を 20 で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) 中へと注ぎ、酢酸エチル (10 mL \times 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 15/1 ~ 3/1) により精製して、N-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-ヨード-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (120 mg、収率 37%) を黄色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10.45 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

40

【0872】

工程 3. N-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-ヨード-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (120 mg、269 μmol)、3-エチニル-3-メチル-オ

50

キセタン (31.1 mg、323 μmol)、CuI (10.2 mg、53.9 μmol)、Et₃N (872 mg、8.62 mmol) および Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18.9 mg、26.9 μmol) のジメチルホルムアミド (1.2 mL) の混合液を脱気し、N₂ で3回パージし、次いで混合液を20 で1時間、N₂ 下で攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) 中へと注ぎ、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 15 / 1 ~ 2 / 1) により精製して、N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (100 mg 収率 89%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.57 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H) .

10

【0873】

工程4. N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (90.0 mg、218 μmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) および H₂O (1.0 mL) の混合液に、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (303.67 mg、1.74 mmol) を20 で加えた。混合液を60 で16時間攪拌した。反応混合液を水 (5 mL) 中へと注ぎ、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を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 ~ 1 / 1) により精製して、N4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (50.0 mg、収率 60%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H) .

20

30

【0874】

工程5. N4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (45.0 mg、117 μmol) および アクリル酸 (8.47 mg、118 μmol) のピリジン (1.0 mL) 混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (22.5 mg、118 μmol) を20 で加えた。混合液を20 で16時間攪拌した。有機溶媒を、窒素パージにより除去した。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B% : 36% ~ 56%、6分) により精製し、N4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (20.4 mg、収率 45%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 437.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.93 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 1.6, 10.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H) .

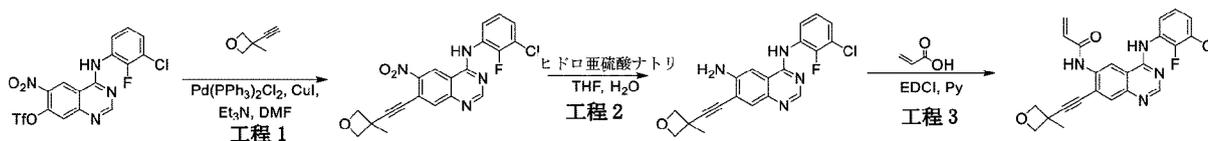
40

実施例 28. 化合物 30 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリル

50

ルアミド)の合成

【化186】



【0875】

工程 1 . [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル] トリフルオロメタンスルホン酸塩 (200 mg、428 μmol) のジメチルホルムアミド (2.0 mL) の溶液に、CuI (16.3 mg、85.7 μmol)、Et₃N (1.45 g、14.3 mmol)、3 - エチニル - 3 - メチル - オキセタン (45.3 mg、471 μmol) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (30.0 mg、42.8 μmol) を加えた。混合液を N₂ 下で 1 時間、20 で攪拌した。完了時に、反応混合液を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を飽和 NH₄Cl 溶液 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (150 mg、収率 84%) を橙色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H).

【0876】

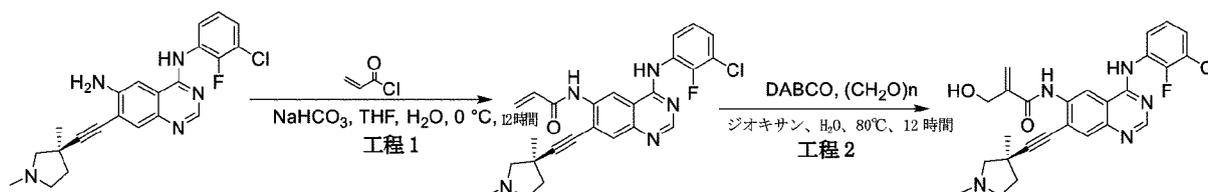
工程 2 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (80.0 mg、194 μmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) および H₂O (1.0 mL) の混合液に、ヒドロ亜硫酸ナトリウム (270 mg、1.55 mmol) を 20 で加えた。混合液を 60 で 16 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を水 (5 mL) 中に注いで、ジクロロメタン (10 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を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 ~ 1 / 1) により精製して、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (50.0 mg、収率 67%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H).

【0877】

工程 3 . N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) エチニル) ウイナゾリン - 4, 6 - ジアミン (30.0 mg、78.4 μmol) のピリジン (1.0 mL) の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (18.0 mg、94.0 μmol) およびアクリル酸 (6.78 mg、94.0 μmol) を 20 で加えた。混合液を 20 で 16 時間攪拌した。完了時に有機溶媒を窒素パーズにより除去した。残留物を分取 HPLC (カラム Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μm ;

移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]；B%：34% ~ 54%、6分)により精製して、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(12.8 mg、収率37%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 437.1；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.13(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.51(q, J=7.2 Hz, 2H), 7.29(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.63(dd, J=10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.35(br d, J=17.2 Hz, 1H), 5.86(br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.83(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.46(d, J=5.6 Hz, 2H), 1.68(s, 3H).

実施例 29. 化合物番号 31 ((R)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)アクリルアミド)の合成【化187】



20

【0878】

工程 1. N-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(100 mg、243.97 μmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)およびH₂O(0.25 mL)の混合液に、NaHCO₃(102.48 mg、1.22 mmol)およびプロパ-2-エノイルクロリド(66.1 mg、730 μmol)のテトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液を0 で滴下して加えた。次いで混合液を20 で12時間攪拌した。完了時に反応物を真空中で濃縮した。残留物をH₂O(2 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド(80 mg、収率70.68%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 464.1

30

【0879】

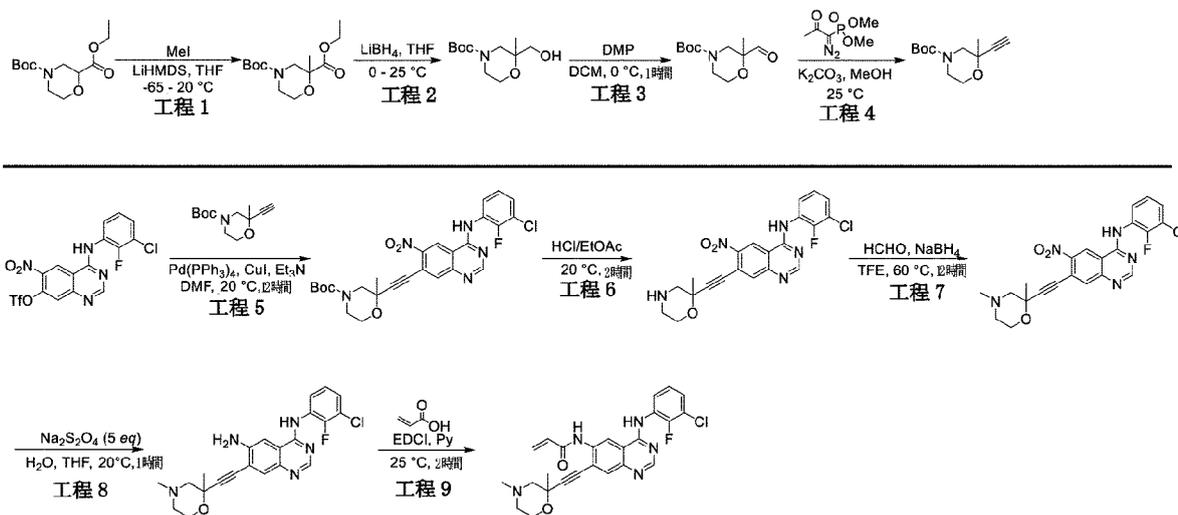
工程 2. N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド(60 mg、129.33 μmol)のジオキサン(4 mL)およびH₂O(1 mL)の混合液に、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(43.52 mg、387.99 μmol)および(CH₂O)_n(18.11 mg、646.64 μmol)を20 で加えた。次いで混合液を80 で12時間攪拌した。完了時に、反応物をDMSO(1 mL)で希釈した。混合物を分取HPLC(カラム：Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μm；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]；B%：33% ~ 53%、8分)により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-2-(ヒドロキシメチル)プロパ-2-エナミド(5 mg、収率7.83%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 494.0；¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

40

50

11.01 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.26 (br t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 4H), 2.34 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H), 1.61 (s, 4H).

実施例 30. 化合物番号 32 (N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((2,4-ジメチルモルホリン-2-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成
【化 188】



10

20

【0880】

工程 1. 4-(tert-ブチル)2-エチルモルホリン-2,4-ジカルボン酸塩 (5g、19.3mmol) のテトラヒドロフラン (38mL) 溶液に、LiHMDS (1M、38.6mL) を N₂ 下、-65 で 1 時間にわたり滴下して加えた。次いで混合物を、-65 で 1.5 時間攪拌した。そして MeI (11.0g、77.1mmol、4.80mL) を -65 で滴下して加えた。混合液を 20 に徐々に加温し、20 で 12 時間攪拌した。完了時に、反応混合物を、15 で飽和 NH₄Cl 溶液 (50mL) によってクエンチし、酢酸エチル (50mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー [SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 3/1] により精製し、4-tert-ブチル 2-エチルモルホリン-2,4-ジカルボン酸塩 (3.03g、収率 57.49%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 4.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 3H), 3.02 (br s, 1H), 2.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

30

40

【0881】

工程 2. 4-tert-ブチル 2-エチルモルホリン-2,4-ジカルボン酸塩 (3g、11.0mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) の混合液に、LiBH₄ (960mg、44.1mmol) を N₂ 下、0 で加えた。混合液を 25 で 6 時間攪拌した。完了時に、混合液を MeOH (30mL) により注意深くクエンチし、次いで真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、HCl (0.5N、20mL) と酢酸エチル (10mL) との間で分配した。水層を、酢酸エチル (20mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ

50

過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー [SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 0 ~ 0 / 1] により精製して、tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (1 . 8 g、収率 70 . 65 %) を黄色油状物として得た。m / z ES + [M + H] + 176 . 2

【 0882 】

工程 3 . tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (1 . 4 g、6 . 05 mmol) のジクロロメタン (15 mL) の混合液に、DMP (3 . 34 g、7 . 87 mmol) を N₂ 下、0 ° で一度に加えた。混合液を、0 ° で 1 時間攪拌した。完了時に、混合液を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) およびジクロロメタン (10 mL) に注いだ。水層をジクロロメタン (5 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、tert - ブチル 2 - ホルミル - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (2 . 2 g、粗) を白色固形物として得た。

10

【 0883 】

工程 4 . tert - ブチル 2 - ホルミル - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (2 . 2 g、9 . 60 mmol) および 1 - ジアゾ - 1 - ジメトキシホスホリル - プロパン - 2 - オン (2 . 77 g、14 . 4 mmol) の MeOH (30 mL) の混合液に、K₂CO₃ (2 . 65 g、19 . 2 mmol) を N₂ 下、0 ° で一度に加えた。混合液を 25 ° で 2 時間攪拌した。完了時に、混合液を濾過し、濾過ケーキを MeOH (4 mL x 2) で洗浄した。次いでろ過液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー [SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 0 ~ 0 / 1] により精製して、tert - ブチル 2 - エチニル - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (1 . 2 g、収率 55 . 51 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 3 . 95 - 3 . 83 (m, 1 H), 3 . 83 - 3 . 73 (m, 2 H), 3 . 62 (dd, J = 11 . 2, 2 . 8 Hz, 1 H), 3 . 47 (s, 1 H), 2 . 83 (s, 1 H), 2 . 90 - 2 . 70 (m, 2 H), 1 . 40 (s, 9 H), 1 . 35 (s, 3 H) .

20

【 0884 】

工程 5 . tert - ブチル 2 - エチニル - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (265 mg、1 . 18 mmol)、CuI (40 . 8 mg、214 μmol)、Et₃N (3 . 63 g、35 . 9 mmol、4 . 99 mL) および [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アミノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]

30

トリフルオロメタンスルホン酸塩 (500 mg、1 . 07 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) の混合液に、Pd (PPh₃)₄ (124 mg、107 μmol) を 20 ° で一度に加えた。混合液を脱気し、N₂ で 3 回パージして、次いで 20 ° で 12 時間攪拌した。完了時に、混合液を、H₂O (10 mL) および酢酸エチル (5 mL) に注いだ。水層を、酢酸エチル (5 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、カラムクロマトグラフィー [SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 1 / 0 ~ 0 / 1] により精製し、tert - ブチル 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (0 . 65 g、粗) を褐色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9 . 46 (s, 1 H), 8 . 68 (s, 1 H), 8 . 02 (s, 1 H), 7 . 95 (s, 1 H), 7 . 60 - 7 . 45 (m, 2 H), 7 . 37 - 7 . 27 (m, 1 H), 4 . 15 - 4 . 05 (m, 1 H), 4 . 05 - 3 . 95 (m, 1 H), 3 . 95 - 3 . 80 (m, 1 H), 3 . 80 - 3 . 70 (m, 1 H), 3 . 10 - 2 . 93 (m, 1 H), 2 . 89 - 2 . 80 (m, 1 H), 1 . 52 (s, 3 H), 1 . 32 (s, 9 H) .

40

【 0885 】

工程 6 . tert - ブチル 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミ

50

ノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸塩 (500 mg、923 μmol) の HCl / 酢酸エチル (6 mL) の混合液を 20 で 2 時間攪拌した。完了時に混合液を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) および酢酸エチル (10 mL) 中に注いだ。水層を、酢酸エチル (8 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2 - メチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (500 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 442.2

【0886】

10

工程 7. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2 - メチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (500 mg、1.13 mmol) のトリフルオロエタノール (5 mL) の溶液に、(CH₂O)_n (170 mg、5.66 mmol) を 60 で加えた。混合液を 60 で 10 分間攪拌した。次いで NaBH₄ (85.6 mg、2.26 mmol) を加えた。混合液を 60 で 12 時間攪拌した。完了時に混合液を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) によりクエンチした。水層を、酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 TLC [SiO₂、ジクロロメタン / MeOH = 10 / 1、R_f = 0.21] により精製し、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2, 4 - ジメチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (0.2 g、収率 38.77%) を白色固形物として得た。

20

【0887】

工程 8. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2, 4 - ジメチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (200 mg、439 μmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) および H₂O (1 mL) の混合液に、ヒドロ硫酸ナトリウム (382 mg、2.19 mmol) を N₂ 下、20 で一度に加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌した。完了時に、混合液を H₂O (5 mL) およびジクロロメタン (3 mL) に注いだ。水層をジクロロメタン (3 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 mL x 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 TLC [ジクロロメタン / MeOH = 10 / 1、R_f = 0.24] により精製して、N₄ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2, 4 - ジメチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (0.1 g、収率 53.52%) を白色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 399.1

30

【0888】

工程 9. N₄ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((2, 4 - ジメチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (0.06 g、140 μmol) およびアクリル酸 (15.2 mg、112 μmol) のジメチルホルムアミド (1 mL) の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (108 mg、564 μmol) およびピリジン (89.16 mg、1.13 mmol) を N₂ 下、25 で一度に加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌した。完了時に混合液を真空下で濃縮して、残留物を得た。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) - アセトニトリル]; B%: 35% ~ 60%、8 分) により精製し、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((2, 4 - ジメチルモルホリン - 2 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (2 mg、収率 2.79%) を白色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 480.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.14 (br s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.88

40

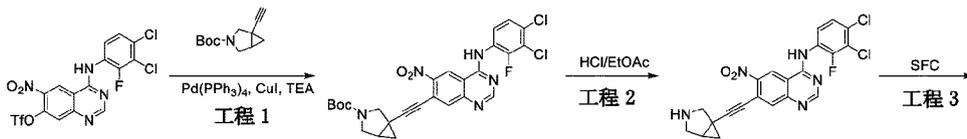
50

(s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.47 (m, 1H), 6.41 - 6.28 (m, 1H), 5.88 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.49 (s, 3H).

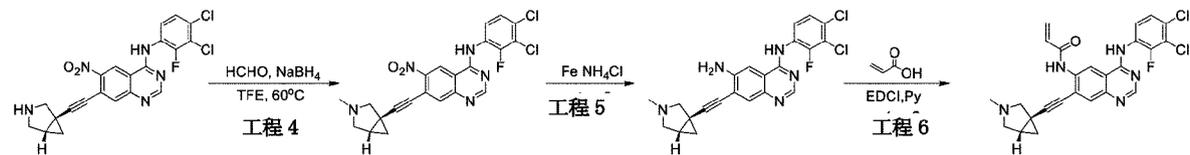
実施例 31. 化合物番号 33 (N-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1S,5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)および化合物番号 34 (N-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

10

【化189】



20



30

【0889】

工程 1. [4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩 (2.4 g、4.79 mmol) および tert-ブチル 1-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (1.09 g、5.27 mmol) のジメチルホルムアミド (20 mL) およびトリエチルアミン (14.5 g、144 mmol、20 mL) の溶液に、CuI (182 mg、958 μmol) および Pd(PPh₃)₄ (277 mg、239 μmol) を窒素下で一度に加えた。混合液を、25 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を H₂O (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、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 (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) により精製して、tert-ブチル 1-((4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (2.60 g、収率 88%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 558.2; 1

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.93 - 8.78 (m, 2H), 8.62 - 8.36 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.2$, 11.6 Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)

【0890】

工程2. tert-ブチル 1 - [2 - [4 - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]エチニル] - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (2.40 g、4.30 mmol) の酢酸エチル (20 mL) の溶液に、HCl / 酢酸エチル (4 M、7.68 mL) を加え、20 で2時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C8 250 * 50 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% 酢酸) - アセトニトリル]; B%: 5% ~ 40%、14.5分) により精製し、7 - (3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (780 mg、収率36%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 458.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 6.0$, 11.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

10

20

【0891】

工程3. 7 - [2 - (3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)エチニル] - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (780 mg、1.53 mmol、純度90%) を、SFC (カラム: Phenomenex - Cellulose - 2 (250 mm * 30 mm、10 μm); 移動相: [0.1% 水酸化アンモニウム メタノール]; B%: 60% ~ 60%、分) により精製して、7 - ((1R, 5S) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (300 mg、収率40%) を黄色固形物として得て、7 - ((1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (300 mg、収率40%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 458.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.27 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 1.93 (dd, $J = 6.0$, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 1H). m/z ES+ [M+H]⁺ 458.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 3H), 1.97 (dd, $J = 5.2$, 7.6 Hz, 1H), 1.14 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 1H).

30

40

【0892】

工程4. 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル] - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (150 mg、327 μmol) のトリフルオロエタノール (3 mL) の溶液に、HCHO (49.1 mg、1.64 mmol) を加え、混合液を25 で0.5時間攪拌した。次いで NaBH_4 (37.2 mg、982 μmol) を加え、60 で3時間攪拌した。完了時に、混合液をメタノール (8.0 mL) でクエンチし

50

て、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。反応混合液をH₂O (20 mL)で希釈し、酢酸エチル (30 mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (25 mL x 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (200 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 472.2
【0893】

工程5. N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (150 mg、318 μmol)のエタノール (3 mL)の溶液に、Fe (177 mg、3.18 mmol)およびHOAc (1.05 g、17.48 mmol、1.00 mL)を加え、80 で2時間攪拌した。完了時、反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をH₂O (50 mL)で希釈し、酢酸エチル (50 mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (6 - メチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3.4]オクタン - 2 - イル)キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (150 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 442.1

10

【0894】

工程6. N4 - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル]キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (65.6 mg、148 μmol)のピリジン (1 mL)の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (142 mg、741 μmol)およびアクリル酸 (10.7 mg、148 μmol)を加え、20 で1時間攪拌した。完了時に、反応混合液をH₂O (10 mL)で希釈し、酢酸エチル (10 mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 46% ~ 76%、10分)により精製し、N - (4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 7 - (((1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル)エチニル)キナゾリン - 6 - イル)アクリルアミド (16.3 mg、収率21%)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 496.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.35 - 9.97 (m, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 - 8.30 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 - 7.37 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.94 - 5.71 (m, 1H), 3.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.37 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.03 (s, 1H).

20

30

40

【0895】

工程7. 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 1 - イル]エチニル] - N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (150 mg、327 μmol)のトリフルオロエタノール (5 mL)の溶液に、HCHO (49.1 mg、1.64 mmol)を加え、混合液を25 で0.5時間攪拌した。次いでNaBH₄ (37.2 mg、982 μmol)を加え、混合液を60 で3時間攪拌した。完了時に、混合液をメタノール (8 mL)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。反応混合液をH₂O 20 mLで希釈し、酢酸エチル (30 mL x 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (25 mL x 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N - (3, 4 - ジクロ

50

ロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (130 mg、粗) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 472 . 1
【 0896】

工程 8 . N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (65 . 0 mg、138 μ mol) の MeOH (1 mL) および H₂O (1 mL) の溶液に、Fe (38 . 4 mg、688 μ mol) および NH₄Cl (73 . 6 mg、1 . 38 mmol) を加え、80 で 2 時間攪拌した。完了時、反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を H₂O (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N4 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (60 mg、粗) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 442 . 2

【 0897】

工程 9 . N4 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (55 . 0 mg、124 μ mol) のピリジン (1 mL) 溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (119 mg、622 μ mol) およびアクリル酸 (9 . 86 mg、137 μ mol) を加え、20 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を H₂O (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。これを分取 HPLC (カラム : Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 mm * 3 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 225 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 15 % ~ 45 %、9 分) により精製し、N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (14 . 4 mg、収率 21 %、ギ酸) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 496 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10 . 22 - 10 . 02 (m , 1 H) , 9 . 86 (s , 1 H) , 8 . 68 (s , 1 H) , 8 . 55 - 8 . 35 (m , 1 H) , 8 . 33 - 8 . 26 (m , 1 H) , 7 . 79 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 55 (s , 2 H) , 6 . 60 (dd , J = 10 . 0 , 16 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 33 (dd , J = 1 . 6 , 17 . 2 Hz , 1 H) , 5 . 85 (dd , J = 1 . 6 , 10 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 10 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 92 (d , J = 9 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 39 (dd , J = 3 . 6 , 9 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 25 (s , 3 H) , 1 . 94 (t d , J = 4 . 4 , 8 . 0 Hz , 1 H) , 1 . 37 (t , J = 4 . 4 Hz , 1 H) , 1 . 03 (dd , J = 3 . 6 , 8 . 0 Hz , 1 H) .

実施例 32 . 化合物番号 35 ((S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) および化合物番号 36 ((R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

10

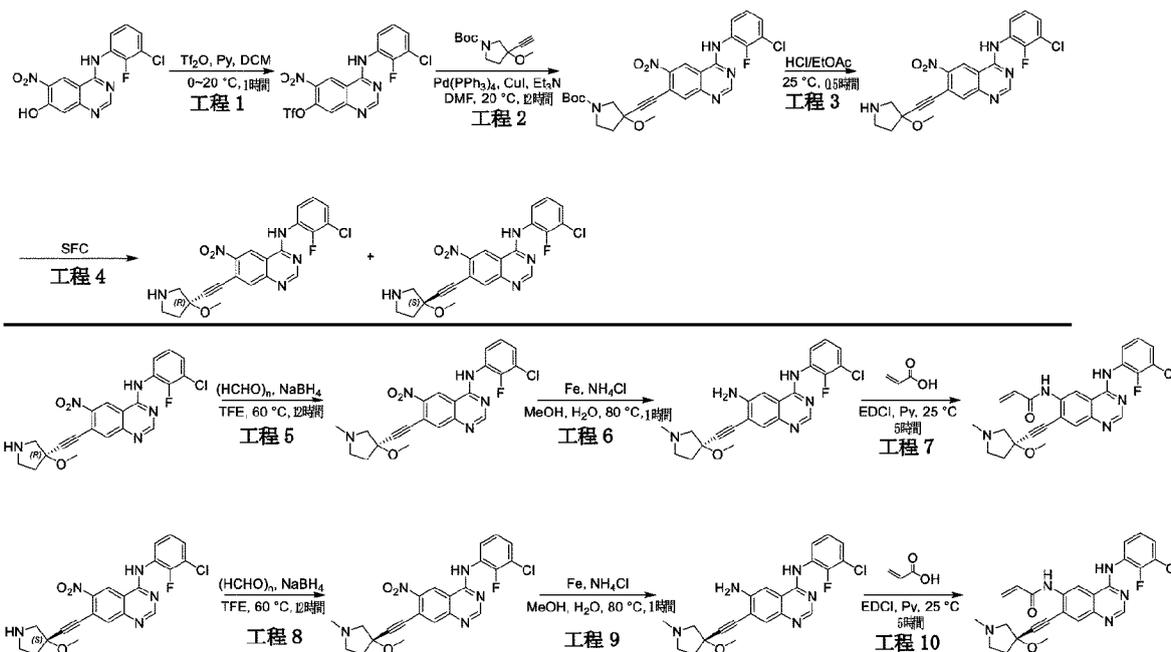
20

30

40

50

【化190】



10

20

【0898】

工程1. 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - オール (8.00 g、23.9 mmol) のジクロロメタン (120 mL) の溶液に、 Tf_2O (20.2 g、71.7 mmol) およびピリジン (7.56 g、95.6 mmol) を0 で加えた。混合液を20 で2時間攪拌した。完了時に、有機溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (50 mL \times 3) およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、[4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩 (4.10 g、粗) を橙色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 466.9

30

【0899】

工程2. [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]

トリフルオロメタンスルホン酸塩 (2.00 g、4.28 mmol) および tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (965 mg、4.28 mmol) のジメチルホルムアミド (20 mL) の溶液に、CuI (163 mg、857 μmol)、 Et_3N (14.5 g、144 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (495 mg、428 μmol) を加えた。混合液を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで20 で12時間攪拌した。完了時に、反応物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (50 mL) で洗浄して、tert - ブチル 3 - [2 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]エチニル] - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (2 g、粗) を褐色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 542.1

40

【0900】

工程3. tert - ブチル 3 - [2 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]エチニル] - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (2.50 g、4.61 mmol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、HCl / 酢酸エチル (4 M、5 mL) を加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。完了時に、有機溶媒を真空下で除去し、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メトキシピロリジン - 3 - イル)エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン

50

- 4 - アミン (2 . 0 0 g、粗) を褐色固形物として得た。m / z E S + [M + H]
+ 4 4 2 . 0

【 0 9 0 1 】

工程 4 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - メトキシピロリジン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (1 . 5 0 g、3 . 3 9 m m o l) を、S F C (カラム : D A I C E L C H I R A L P A K A D - H (2 5 0 m m * 3 0 m m , 5 u m) ; 移動相 : [N e u - E T O H] ; B % : 0 % ~ 0 %、0 分 ; 0 分) により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 3 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0 . 3 2 g、7 2 4 u m o l、収率 2 1 %、純度 1 0 0 %) および N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 3 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0 . 3 0 g、6 5 9 u m o l、収率 1 9 %、純度 9 7 %) を赤色固形物として得た。S F C 保持時間 : 1 . 6 2 5 分、2 . 5 6 6 分

【 0 9 0 2 】

工程 5 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 3 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0 . 3 0 g、6 7 9 u m o l) のトリフルオロエタノール (6 m L) の溶液に、H C H O (1 0 2 m g、3 . 4 m m o l) および N a B H 4 (5 1 . 4 m g、1 . 3 6 m m o l) を加えた。混合液を、6 0 で 4 時間攪拌した。完了時に、反応物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、E A (3 0 m L x 3) で抽出し、ブライン (4 0 m L) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0 . 3 0 g、粗) を褐色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 5 6 . 0

【 0 9 0 3 】

工程 6 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0 . 3 0 g、6 5 8 u m o l) の M e O H (3 . 0 m L) および H 2 O (3 . 0 m L) の溶液に、N H 4 C l (4 2 2 m g、7 . 9 m m o l) および F e (3 3 1 m g、5 . 9 m m o l) を加えた。混合液を、8 0 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応物を、まだ高温のままセライトパッドを通して濾過し、濾過ケーキを M e O H (1 0 m L) で洗浄した。一つにまとめた有機溶媒を真空中で濃縮し、N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (0 . 2 2 g、粗) を褐色固形物として得た。

【 0 9 0 4 】

工程 7 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 0 0 m g、4 7 0 u m o l) のピリジン (4 . 0 0 m L) の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (3 6 0 m g、1 . 8 8 m m o l) およびアクリル酸 (5 0 . 8 m g、7 0 4 . 4 u m o l) を加えた。混合液を、0 で 2 時間攪拌した。完了時に、有機溶媒を真空下で除去し、粗生成物を分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 m m * 5 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H 4 H C O 3) - アセトニトリル] ; B % : 2 6 % ~ 5 6 %、8 分) で精製し、分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i - N X C 1 8 7 5 * 3 0 m m * 3 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 5 % ~ 2 5 %、9 分) によりさらに精製して、N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - メトキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (2 4 m g、5 0 u m o l、収率

10.7%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 480.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.36-9.90 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.55-8.42 (m, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.49 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 17.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 1H)

【0905】

工程8. N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3S)-3-メトキシピロリジン-3-イル]エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(0.30g、679 μmol)のトリフルオロエタノール(6.0 mL)の溶液に、HCHO(102 mg、3.40 mmol)およびNaBH₄(51.4 mg、1.36 mmol)を加えた。混合液を、60 で4時間攪拌した。完了時に、反応物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(30 mL×3)で抽出し、ブライン(40 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3S)-3-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル]

10

【0906】

エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(0.30g、粗)を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 456.0

20

【0907】

工程9. N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3S)-3-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル]エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(0.30g、658 μmol)のMeOH(3.0 mL)およびH₂O(3.0 mL)の溶液に、NH₄Cl(422 mg、7.90 mmol)およびFe(331 mg、5.90 mmol)を加えた。混合液を、80 で1時間攪拌した。完了時に、反応物を、まだ高温のままセライトパッドを通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(10 mL)で洗浄した。一つにまとめた有機溶媒を真空中で濃縮し、N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3S)-3-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(0.24g、粗)を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 426.1

30

【0908】

工程10. N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3S)-3-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(0.20g、470 μmol)のピリジン(4.0 mL)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(360 mg、1.88 mmol)およびアクリル酸(33.8 mg、470 μmol)を加えた。混合液を、0 で2時間攪拌した。完了時に、反応物を真空下で濃縮し、粗生成物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル]; B%: 26%~56%、8分)で精製し、分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm* 3 μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 15%~25%、9分)によりさらに精製して、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3S)-3-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド(26.0 mg、54.2 μmol、収率11.5%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 480.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.33-9.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s

40

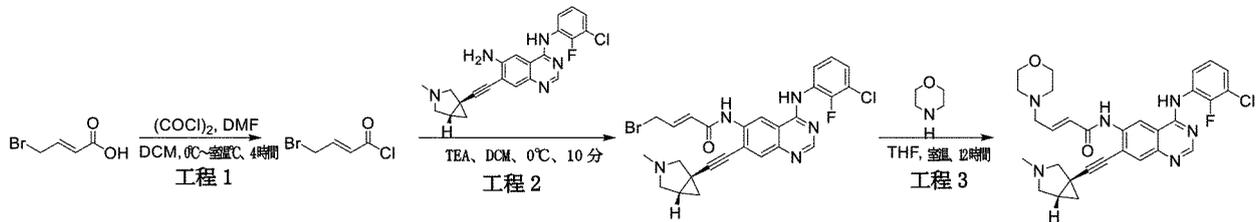
50

, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 7.55 - 7.41 (m, 2 H), 7.33 - 7.25 (m, 1 H), 6.56 (dd, J = 10.2, 16.8 Hz, 1 H), 6.33 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1 H), 5.90 - 5.81 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.94 - 2.82 (m, 2 H), 2.70 - 2.57 (m, 2 H), 2.34 - 2.27 (m, 4 H), 2.22 - 2.12 (m, 1 H).

実施例 33. 化合物番号 37 ((E)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((1R, 5S)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-4-モルホリノブタ-2-エナミド)の合成

【化 191】

10



【0909】

工程 1. (E)-4-プロモブタ-2-エン酸 (5.00 g、30.3 mmol) およびジメチルホルムアミド (22.2 mg、303 μmol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、(COCl)₂ (3.85 g、30.3 mmol) を N₂ 下、0 °C で滴下して加えた。混合液を、0 ~ 25 °C で 4 時間攪拌した。完了時、反応混合液を真空中で濃縮して、黄色油状物として (E)-4-プロモブタ-2-エノイルクロリド (5.8 g、粗) を黄色油状物として得た。

20

【0910】

工程 2. N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[[2-[(1S, 5R)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン (4.00 g、9.81 mmol) およびトリエチルアミン (2.98 g、29.4 mmol) のジクロロメタン (70 mL) の溶液に、(E)-4-プロモブタ-2-エノイルクロリド (3.60 g、19.6 mmol) のジクロロメタン (15 mL) の溶液を 0 °C で滴下して加えた。混合液を 0 °C で 10 分間攪拌した。完了時に、反応混合液を真空下で濃縮し、(E)-4-プロモ-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((1R, 5S)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-エナミド (5.44 g、粗) を黄色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。

30

m/z ES+ [M+H]⁺ 556.0

【0911】

工程 3. (E)-4-プロモ-N-[[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[[2-[(1S, 5R)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]ブタ-2-エナミド (5.44 g、9.80 mmol)、モルホリン (1.71 g、19.6 mmol)、トリエチルアミン (992 mg、9.80 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) の混合液を脱気し、N₂ で 3 回バージし、次いで混合液を 25 °C で 12 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。完了時に反応混合液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュ [アセトニトリル / (0.1% ギ酸水溶液)、0 ~ 90%] により精製して、2.8 g の粗生成物を得た。残留物を分取 HPLC [カラム: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 35% ~ 55%、22 分] により精製して、2.2 g の粗生成物を得た。次いで粗生成物を、EA / 石油エーテル = 5 / 1 (200 mL) で 2 回粉砕して、

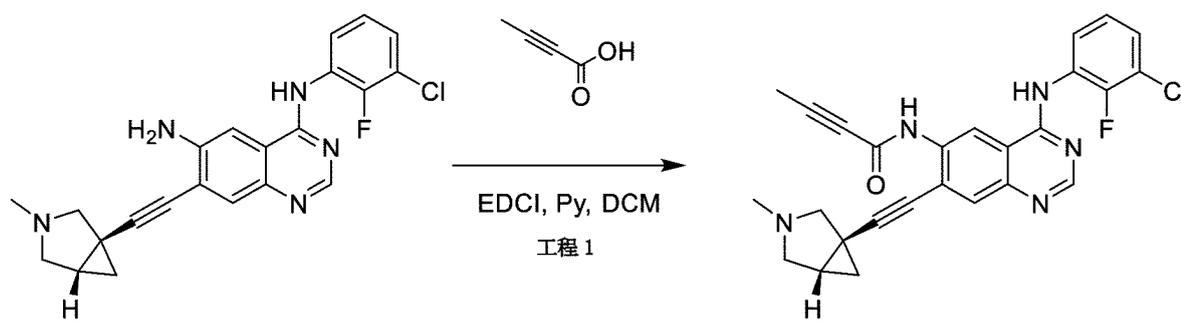
40

50

(E)-N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1S,5R)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-4-モルホリノ-ブタ-2-エナミド(1.84g、収率33%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 561.3; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.06 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.29 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.81 (td, J=5.6, 15.6Hz, 1H), 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.93 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.38 (t, J=4.4Hz, 1H), 1.03 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H).

10

実施例34. 化合物番号38 (N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R,5S)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-インアミド)の合成【化192】



20

【0912】

工程1. N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(1R,5S)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(100mg、245μmol)、ブタ-2-イン酸(41.2mg、490μmol)のピリジン(1.0mL)およびジクロロメタン(1.0mL)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(188mg、980μmol)を0で加えた。混合液を0~25で1時間攪拌した。完了時に、混合液を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10μm; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-アセトニトリル]; B%: 42%~72%、11分)により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1S,5R)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]-キナゾリン-6-イル]ブタ-2-インアミド(38.0mg、収率31%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 474.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 10.25 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 3.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.93 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.40 (dd, J=3.6, 9.2Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.39 (t, J=4.4Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.03 (dd, J=4.0, 8.0Hz, 1H).

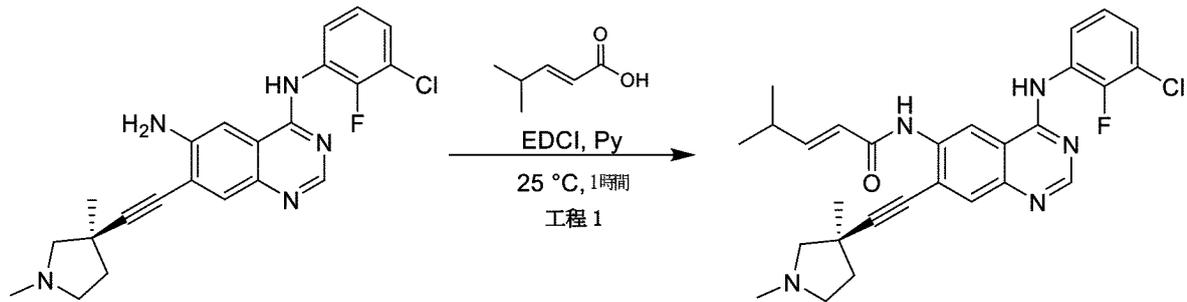
30

40

実施例35. 化合物番号39 ((E)-N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-4-メチル-ペンタ-2-エナミド)の合成

50

【化 1 9 3】



10

【0 9 1 3】

工程 1 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (6 0 . 0 m g 、 1 4 6 μ m o l) 、 (E) - 4 - メチルペンタ - 2 - エン酸 (2 1 . 7 m g 、 1 9 0 μ m o l) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1 1 2 m g 、 5 8 6 μ m o l) のピリジン (0 . 6 m L) の溶液を、25 で 1 時間 攪拌した。完了時に、反応混合物を蒸発させた。残留物を、分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 m m * 5 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H 4 H C O 3) - アセトニトリル] ; B % : 5 6 % ~ 8 6 % 、 1 0 分) により精製し、(E) - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 4 - メチル - ペンタ - 2 - エナミド (2 0 . 0 m g 、 収率 2 7 % 、 純度 1 0 0 %) を黄色固形物として 得た。m / z E S + [M + H] + 5 0 6 . 3 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 1 0 . 0 4 (b r s , 1 H) , 9 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 6 7 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 2 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 6 . 8 7 (d d , J = 6 . 8 , 1 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 2 0 (d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H) , 2 . 7 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 6 (m , 2 H) , 2 . 5 5 - 2 . 5 2 (m , 2 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 2 6 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 4 3 (s , 3 H) , 1 . 0 7 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) .

20

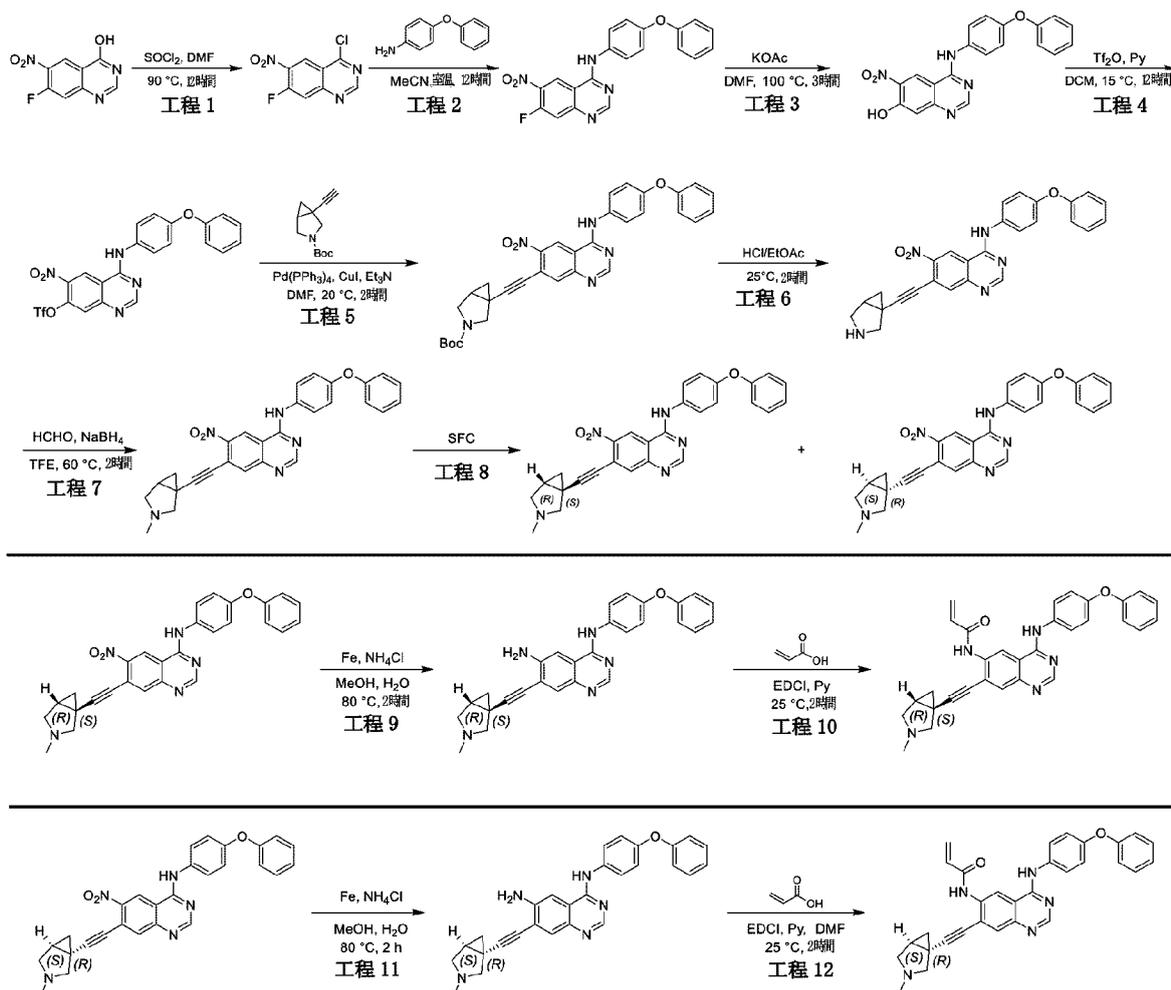
30

実施例 3 6 . 化合物番号 4 0 (N - (7 - ((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 4 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) および化合物番号 4 1 (N - (7 - ((1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 4 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

40

50

【化 1 9 4】



10

20

30

40

50

【 0 9 1 4】

工程 1 . 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - オール (5 g 、 2 3 . 9 m m o l) の $S O C l_2$ (5 0 m L) 溶液に、ジメチルホルムアミド (1 7 5 m g 、 2 . 3 9 m m o l) を加えた。混合液を、90 で 1 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (5 . 5 g 、 粗) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 2 2 8 . 0

【 0 9 1 5】

工程 2 . 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (5 g 、 2 2 . 0 m m o l) の $C H_3 C N$ (6 0 m L) 溶液に、4 - フェノキシアニリン (4 . 0 7 g 、 2 2 . 0 m m o l) を加えた。混合液を、20 で 1 2 時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物を 2 5 で 3 0 分間、酢酸エチル (5 0 0 m L) で粉砕して、7 - フルオロ - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (9 g 、 粗) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 3 7 7 . 2

【 0 9 1 6】

工程 3 . 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (9 g 、 2 3 . 9 m m o l) のジメチルホルムアミド (8 0 m L) の溶液に、K O A c (1 1 . 3 g 、 1 1 5 m m o l) を加えた。混合液を、100 で 3 時間攪拌した。完了時に、混合液を水 (1 5 0 m L) 中に注いだ。得られた黄色沈殿物を、濾過により収集し、真空中で乾燥させて、6 - ニトロ - 4 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - オール (7 g 、 粗) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M +

$H]^+$ 375.2; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) = 12.11 - 11.77 (m, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.18 - 6.98 (m, 6H).

【0917】

工程4.6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン-7-オール(1.5 g、4.01 mmol)のジクロロメタン(20 mL)の懸濁液に、ピリジン(1.58 g、20.0 mmol)および Tf_2O (2.26 g、8.01 mmol)を加えた。混合液を、15 で12時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5 / 1 ~ 1 / 1)により精製して、6-ニトロ-4-(4-フェノキシフェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(1.1 g、収率52.6%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 507.2

10

【0918】

工程5.[6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン-7-イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩(1 g、1.97 mmol)およびtert-ブチル 1-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(409 mg、1.97 mmol)のジメチルホルムアミド(12 mL)およびトリエチルアミン(600 mg、5.92 mmol)の溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$ (228 mg、197 μ mol)およびCuI(75.2 mg、395 μ mol)を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、20 で2時間攪拌した。完了時に、反応混合液を H_2O (100 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL \times 3)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(50 mL \times 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、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(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=5 / 1 ~ 1 / 1)により精製して、tert-ブチル 1-(6-ニトロ-4-(4-フェノキシフェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(1 g、収率79.1%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 564.4

20

【0919】

工程6.tert-ブチル 1-[2-[6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン-7-イル]エチニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(1 g、1.58 mmol)の酢酸エチル(10 mL)の溶液に、HCl/酢酸エチル(4 mL)を加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、7-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルエチニル)-6-ニトロ-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(1 g、粗、HCl)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 464.2

30

【0920】

工程7.7-[2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル]-6-ニトロ-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(1.2 g、2.40 mmol、HCl)、HCHO(360 mg、12.0 mmol)のトリフルオロエタノール(20 mL)の混合液に、 $NaBH_4$ (185 mg、4.90 mmol)を25 で加えた。混合液を60 で2時間攪拌した。完了時に、混合液をメタノール(5.00 mL)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(50.0 mL)で希釈し、水(50.0 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 150 \times 4.0 mm \times 15 μ m; 移動相: [水(0.25%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 20% - 50%、11分)により精製し、7-(3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)-6-ニトロ-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(700 mg、収率59.9%)を白色固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 478.3

40

50

【0921】

工程 8.7 - [2 - (3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (620 mg、1.30 mmol) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRAL PAK AS (250 mm * 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% 水酸化アンモニウム メタノール]; B%: 50% ~ 50%、4.8 分; 580 min min) により精製して、7 - ((1S, 5R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (250 mg、収率 40.3%、>99% ee、SFC 保持時間: 2.186 分) を黄色固形物として得て、7 - ((1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (260 mg、収率 41.9%、98.4% ee、SFC 保持時間: 2.344 分) を黄色固形物として得た。

10

【0922】

工程 9.7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (220 mg、460.72 μmol) および NH₄Cl (246 mg、4.61 mmol) の MeOH (2.2 mL) および H₂O (2.2 mL) の溶液に、鉄粉 (129 mg、2.30 mmol) を加え、混合液を 80 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を濾過し、蒸発させて、7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (230 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 448.3

20

【0923】

工程 10.7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (230 mg、514 μmol)、アクリル酸 (37.0 mg、514 μmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (394 mg、2.06 mmol) のピリジン (2.5 mL) 溶液を、15 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を水 (6 mL) で希釈し、酢酸エチル (8 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (5 mL x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 38% ~ 71%、10 分) により精製し、N - [7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 4 - (4 - フェノキシアニリノ) キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (40.0 mg、収率 16%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 502.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.89 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 10.4, 17.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.89 - 5.81 (m, 1H), 3.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H)。

30

40

【0924】

工程 11.7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - N - (4 - フェノキシフェニル) キナ

50

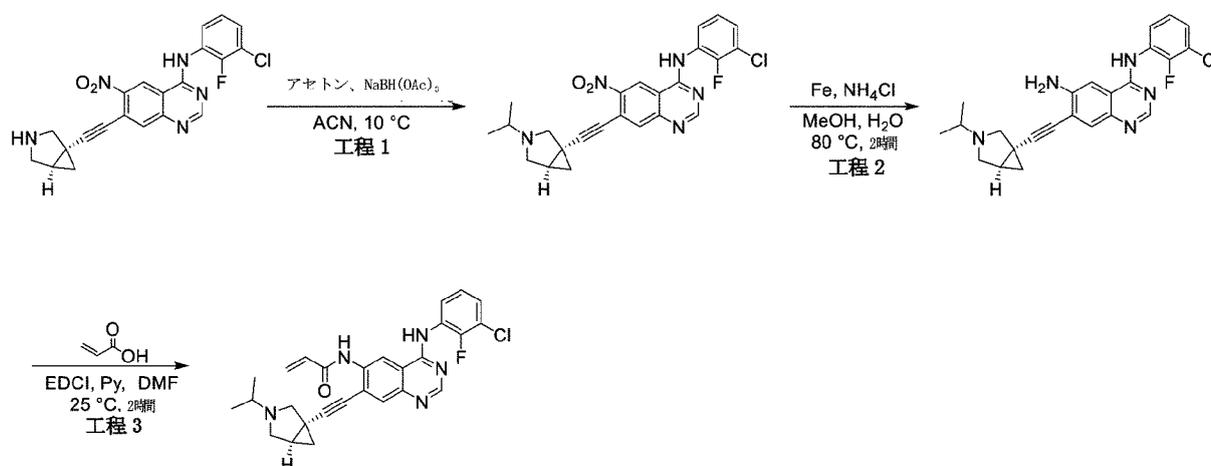
ゾリン - 4 - アミン (260 mg、544 μmol) および NH_4Cl (291 mg、5.44 mmol) の MeOH (2.2 mL) および H_2O (2.2 mL) の溶液に、鉄粉 (152 mg、2.72 mmol) を加え、混合液を 80 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を濾過し、蒸発させて、7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (260 mg、粗) を黄色固形物として得た。

【0925】

工程 1 2. 7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (260 mg、581 μmol)、アクリル酸 (41.9 mg、581 μmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (445 mg、2.32 mmol) のピリジン (2.5 mL) の溶液を 15 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合物を蒸発させた。残留物を、分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 42% ~ 72%、10 分) により精製し、N - [7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 4 - (4 - フェノキシアニリノ) キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (70.0 mg、収率 24%、純度 100%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 502.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.89 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H)。

実施例 37. 化合物番号 42 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 195】



【0926】

工程 1. 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (500 mg、1.18 mmol) の MeCN (5 mL) およびアセ

トン (5 mL) の溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.25 g、5.90 mmol) および HOAc (212.53 mg、3.54 mmol) を 0 で加えた。混合液を 20 で 16 時間攪拌した。完了時に、反応液を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、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 (石油エーテル/酢酸エチル 5/1 ~ 1/1) により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (0.42 g、収率 68.77%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 466.2

10

【0927】

工程 2. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (0.5 g、1.07 mmol) の MeOH (6 mL) および H_2O (2 mL) の混合液に、鉄粉 (299.66 mg、5.37 mmol) および NH_4Cl (574.06 mg、10.73 mmol) を 20 で一度に加えた。次いで混合液を 80 で 2 時間攪拌した。完了時、反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (50 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物の N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (0.4 g、収率 82.94%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 436.2

20

【0928】

工程 3. N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (300 mg、688.19 μmol) およびアクリル酸 (99.19 mg、1.38 mmol) のジメチルホルムアミド (3 mL) の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (395.78 mg、2.06 mmol) およびピリジン (272.18 mg、3.44 mmol) を、20 で一度に加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を、20 で水 (10 mL) によりクエンチし、次いでジクロロメタン (10 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を水 (10 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、分取 HPLC (カラム: Shim-pack C18 150 * 25 * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% 酢酸) - アセトニトリル]; B%: 10% ~ 40%、10 分)、さらに分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - アセトニトリル]; B%: 56% ~ 86%、5 分) により精製して、化合物の N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - イソプロピル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (21 mg、収率 6.23%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 490.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.07 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.64 - 6.57 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.32 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.33 - 0.97 (m, 8H).

30

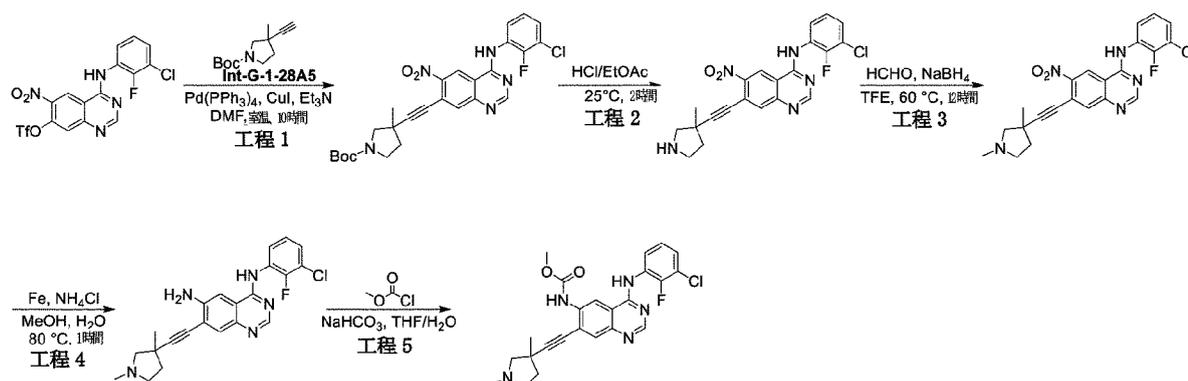
40

実施例 38. 化合物番号 43 (メチル (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ア

50

ミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) カルバミン酸塩) の合成

【化196】



10

【0929】

工程1. [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル] トリフルオロメタンスルホン酸塩 (550 mg、1.18 mmol)、tert - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (271.27 mg、1.30 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (136.17 mg、117.84 μmol)、CuI (22.44 mg、117.84 μmol) のジメチルホルムアミド (6 mL) およびトリエチルアミン (6 mL) の混合液を、脱気し、N₂ で3回パーズして、次いで混合液をN₂ 雰囲気下で1時間、50 で攪拌した。完了時に、反応混合液をH₂O (70 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (30 mL × 3) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、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、石油エーテル/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) により精製して、tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (300 mg、収率39%) を橙色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 526.3

20

30

【0930】

工程2. tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (470 mg、893.61 μmol) のHCl/酢酸エチル (4 M、5 mL) の溶液を、25 で1時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、N - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (410 mg、粗、HCl) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 426.2

【0931】

工程3. N - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (410 mg、962.80 μmol、HCl) のトリフルオロエタノール (5 mL) の溶液に、トリエチルアミンを加えて、pH = 8に混合液を調整した。次いで、(HCHO)_n (144.54 mg、4.81 mmol) を添加した。混合液を、60 で30分間攪拌した。次いで、NaBH₄ (72.85 mg、1.93 mmol) を加え、混合物を60 で1時間攪拌した。完了時、反応混合液をMeOH (12 mL) でクエンチして、減圧下で濃縮し、残留物を得た。粗生成物を逆相フラッシュカラム (0.1% NH₃ · H₂O) により精製して、N - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (210 mg、収率44.6%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 440.1

40

50

【0932】

工程4. N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(180 mg、409 μmol)および NH_4Cl (219 mg、4.09 mmol)の MeOH (2 mL)および H_2O (2 mL)の溶液に、鉄粉(114 mg、2.05 mmol)を加え、混合液を80 で2時間攪拌した。完了時に、反応混合液をろ過し、蒸発させた。粗生成物を逆相HPLC(アセトニトリル/0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} = 80\%$)により精製して、N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(90.0 mg、収率54%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 410.1

10

【0933】

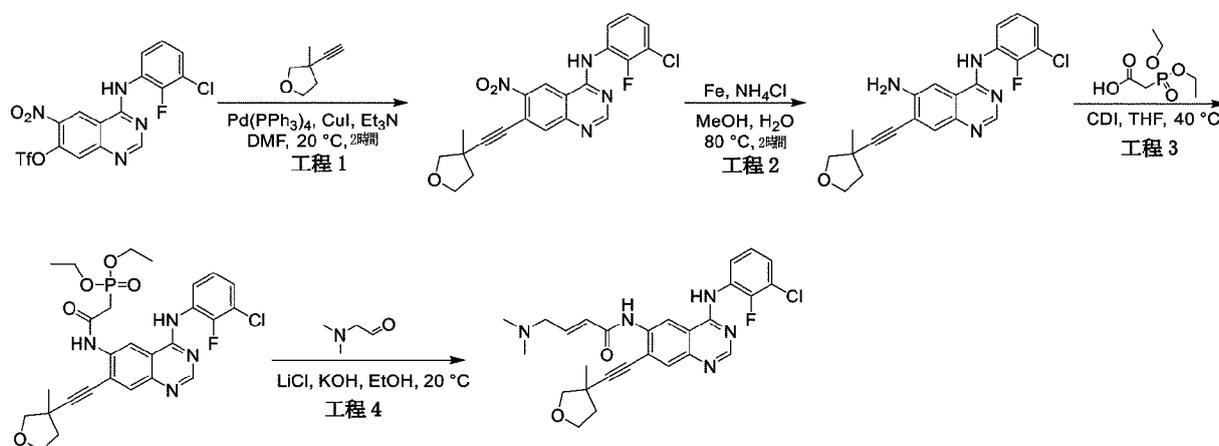
工程5. N4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(90 mg、138 μmol 、純度63%)のピリジン(1 mL)の溶液に、メチルカルボノクロリド酸塩(26.1 mg、277 μmol)を0 で加え、混合液を15 で1時間攪拌した。完了時に、混合液を水(0.5 mL)中に注ぎ、濾過した。濾過ケーキを水(2 mL \times 3)で洗浄し、真空下で乾燥させて残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150 \times 25 mm \times 5 μm ; 移動相: [水(10 mM NH_4HCO_3)-アセトニトリル]; B%: 45%~75%、10分)により精製し、メチルN-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル]キナゾリン-6-イル]カルバミン酸塩(25.0 mg、収率36%、純度94%)をオフホワイト色の固形物として得た。 m/z ES+ $[M+H]^+$ 468.3; ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 10.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57-8.41 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.43 (s, 3H).

20

実施例39. 化合物番号44((E)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド)の合成

30

【化197】



40

【0934】

工程1. 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(600 mg、1.29 mmol)、3-エチニル-3-メチルテトラヒドロフラン(170 mg、1.54 mmol)のジメチ

50

ルホルムアミド (9.00 mL) およびトリエチルアミン (9.00 mL) の溶液に、CuI (48.9 mg、257 μmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (149 mg、129 μmol) を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、20 で2時間攪拌した。混合液を水 (60.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2/1) により精製して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (320 mg、収率58%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.62 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 3H).

10

【0935】

工程2. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (320 mg、750 μmol)、塩化アンモニウム (281 mg、5.25 mmol) のメタノール (8.00 mL) および水 (2.00 mL) の溶液に、鉄粉 (209 mg、3.75 mmol) を一度に加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を逆相クロマトグラフィー (0.1%ギ酸) により精製し、次いで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 ~ 1/1) により精製して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン (150 mg、収率50%) を黄色固形物として得た。

20

【0936】

工程3. 1,1'-カルボニルジイミダゾール (24.5 mg、151 μmol) および2-ジエトキシホスホリル酢酸 (29.7 mg、151 μmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) の混合液を40 で30分間攪拌した。次いでN⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[2-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)

30

キナゾリン-4,6-ジアミン (50 mg、126 μmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) の溶液を加え、混合液を40 で12時間攪拌した。完了時に、反応混合液をH₂O (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ジエチル(2-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸塩 (60 mg、粗) を黄色油状物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 575.4

40

【0937】

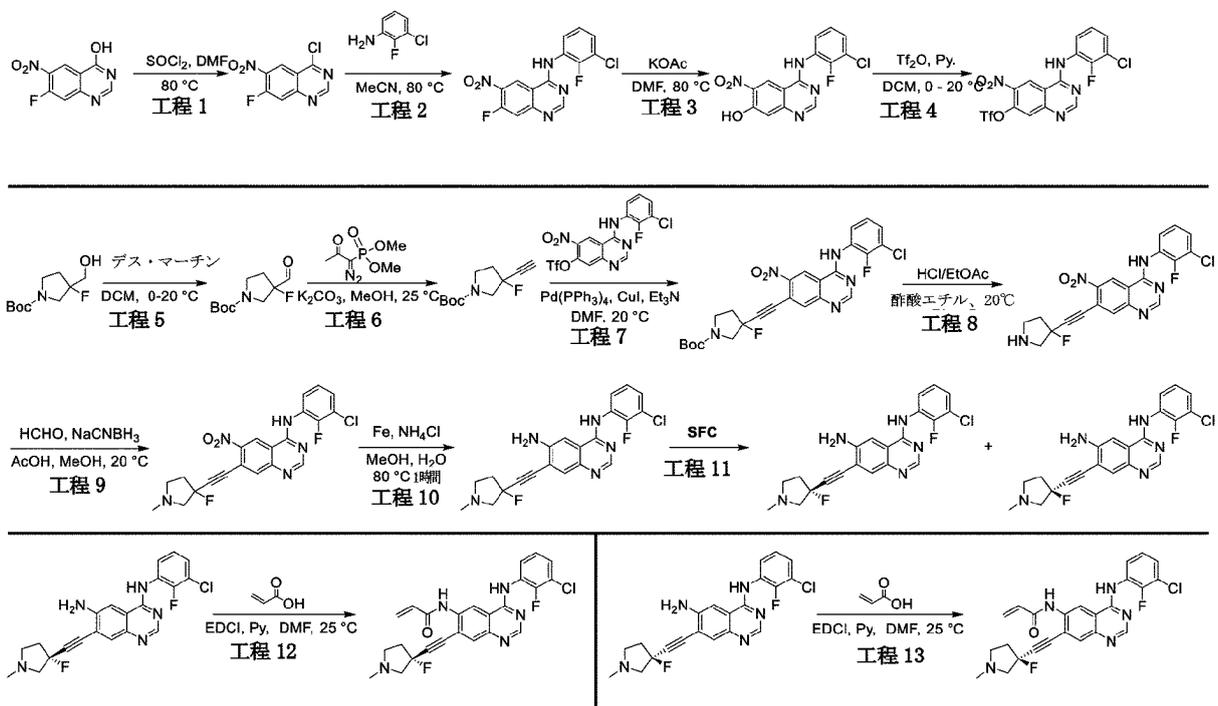
工程4. ジエチル(2-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ホスホン酸塩 (60 mg、104 μmol) のエタノール (1 mL) の溶液に、LiCl (8.85 mg、209 μmol) およびKOH水溶液 (26.0 mg、209 μmol 、45 wt%) を20 で加えた。5分後、2-(ジメチルアミノ)硫酸アセトアルデヒド (35.1 mg、209 μmol) のH₂O (0.5 mL) 溶液を加え、混合液を20 で2時間攪拌した。完了時に、反応混合液をH₂O (10 mL) で希釈し、次いでHCl水溶液 (1 M) によりpH = 7に調整した。粗混合液を

50

、酢酸エチル（10 mL × 3）で抽出した。一つにまとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm；移動相：[水（0.225% 酢酸） - アセトニトリル]；B%：13% ~ 43%、8.5分）により精製し、N-（7-シアノ-4-（（4-フェノキシフェニル）アミノ）キナゾリン-6-イル）アクリルアミド（15 mg、収率25.4%、純度100%、酢酸）を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 508.3；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） = 10.07 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.41 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.82 (td, J = 6.0, 15.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 3H), 3.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97 (td, J = 7.2, 12.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)。

実施例40. 化合物番号45（N-（4-（（3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）-7-（2-（（3S）-3-フルオロ-1-メチルピロリジン-3-イル）エチニル）キナゾリン-6-イル）プロパ-2-エナミド）および化合物番号46（N-（4-（（3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）-7-（2-（（3R）-3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イル）エチニル）キナゾリン-6-イル）プロパ-2-エナミド）の合成

【化198】



【0938】

工程1. 7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン-4-オール（100 g、478 mmol）のSOCl₂（400 mL）の溶液に、ジメチルホルムアミド（3.50 g、47.8 mmol）を滴下して加えた。混合液を、80 で14時間攪拌した。完了時に、反応混合液を真空下で濃縮して、4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン（108 g、粗）を黄色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） = 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H)。

10

20

30

40

50

【0939】

工程2. 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (108 g、475 mmol) および 3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリン (69 g、475 mmol) の MeCN (1.5 L) の溶液を 80 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (180 g、粗) を黄色固形物として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H) .

【0940】

工程3. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (140 g、416 mmol) および KOAc (204 g、2.08 mol) のジメチルホルムアミド (1.4 L) の溶液を 80 で 14 時間攪拌した。完了時に、混合液をエタノール (500 mL) で希釈し、次いで濾過した。濾過液を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、水 (1.5 L) 中に注いで、次いで酢酸エチル (1.5 L x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、石油エーテル / 酢酸エチル (10 / 1 v / v, 1.1 L) で粉碎して、4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - オール (140 g、粗) を赤色固形物として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。m/z ES + [M + H]⁺ 335.2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.33 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.10 (m, 3H) .

【0941】

工程4. 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - オール (70 g、142 mmol) およびピリジン (56 g、711 mmol) のジクロロメタン (700 mL) の溶液に、トリフルオロメチルスルホン トリフルオロメタンスルホン酸塩 (60.2 g、213 mmol) を N₂ 下、0 で滴下して加えた。混合液を、20 で 2 時間攪拌した。完了時に、混合液を真空下で濃縮した。残留物を水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (200 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、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 (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、粗生成物を得た。次いで粗生成物を石油エーテル (100 mL) 中で粉碎して、黄色固体として [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]

トリフルオロメタンスルホン酸塩 (40 g、収率 57%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 466.9 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 5.6, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H) .

【0942】

工程5. tert - ブチル 3 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (54 g、246 mmol) のジクロロメタン (600 mL) の溶液に、DMP (157 g、369 mmol) を 0 で一度に加えた。混合液を 20 で 1 時間攪拌した。完了時に混合液を室温で濃縮して、残留物を得た。残留物を、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、次いで濾過した。濾過液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 2) により精製して、tert - ブチル 3 - フルオロ - 3 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (50 g、粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.87 (s, 1H), 3.80 - 3.40 (m, 4H), 2.33 -

10

20

30

40

50

2.20 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0943】

工程6. tert-ブチル 3-フルオロ-3-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (50g、230mmol) および K_2CO_3 (95.4g、690mmol) の MeOH (500mL) の溶液に、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン (57g、299mmol) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で、反応溶液の色が黄色から緑色に変わるまで2時間攪拌した。完了時に混合液を水 (1L) で希釈し、室温で濃縮して、残留物を得た。残留物を、酢酸エチル (500mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を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) により精製して、tert-ブチル 3-エチニル-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (25g、収率51%) を白色固形物として得た。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 3.84-3.46 (m, 4H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.45-2.21 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

10

【0944】

工程7. [4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]トリフルオロメタンスルホン酸塩 (22g、47.1mmol) および tert-ブチル 3-エチニル-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (10.1g、47.1mmol) のジメチルホルムアミド (200mL) の溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$ (5.45g、4.71mmol)、 CuI (1.80g、9.43mmol) およびトリエチルアミン (145g、1.44mol) を加えた。混合液を脱気し、 N_2 で3回バージし、次いで 20 で2時間攪拌した。完了時に、混合液を水 (1L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 300mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (500mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を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 ~ 1/1) により精製して、tert-ブチル 3-[2-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]エチニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (24g、収率88%) を褐色油状物として得た。 m/z ES+ [M+H-56]⁺ 474.1

20

【0945】

工程8. tert-ブチル 3-[2-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル]エチニル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸塩 (27g、51mmol) の酢酸エチル (50mL) の溶液に、HCl/酢酸エチル (4M、306.82mL) を加えた。混合液を、20 で14時間攪拌した。完了時に、混合液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (20mL) で洗浄し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相フラッシュカラム (HCl条件) により精製して、N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-(3-フルオロピロリジン-3-イル)エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (12g、収率44%) を褐色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 430.0

30

【0946】

工程9. N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-(3-フルオロピロリジン-3-イル)エチニル]-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (10g、18.6mmol) の MeOH (100mL) の溶液に、AcOH (2.24g、37.2mmol) および $(HCHO)_n$ (7.55g、93mmol) を加えた。混合液を、20 で0.2時間攪拌した。次いで、 $NaBH_3CN$ (5.00g、79.6mmol) を数回に分けて添加した。混合液を、20 で0.8時間攪拌した。完了時に、反応混合物を、氷水 (800mL) および酢酸エチル (100mL) の攪拌溶液に滴下して加え、次いで酢酸エチル (200mL × 3) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (Neu:カラム: Phenomenex luna C₁₈ 250 mm * 100 mm

40

50

* 10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) - アセトニトリル]; B% : 40% ~ 70%、25分) および分取 HPLC (Base: カラム: Waters Xbridge C₁₈ 150 * 50 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B% : 38% ~ 68%、11分) により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (5 g、収率 54%) を褐色油状物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 444.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

【0947】

工程 10. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (3.4 g、6.82 mmol) の MeOH (60 mL) の溶液に、 NH_4Cl (3.65 g、68.2 mmol) の水溶液 (12 mL) を加えた。次いで、Fe (1.90 g、34.1 mmol) を数回に分けて加え、混合液を 80 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液にメタノール (300 mL) を加え、次いでセライトを通して濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和 NaHCO_3 溶液 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル/EA (10/1 v/v、110 mL) の溶液で、20 で 30 分間粉砕して、N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] - キナゾリン - 46 - ジアミン (2.7 g、収率 86%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 414.1

【0948】

工程 11. N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - (3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) エチニル] - キナゾリン - 46 - ジアミン (3.1 g、6.74 mmol) を、キラル HPLC (カラム: Daicel Chiral Pak IG (250 * 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% 水酸化アンモニウム MeOH]; B% : 50% ~ 50%、5.1分; 410分) により精製して、N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (1.3 g、収率 46%、> 99% ee、SFC rt: 0.939分) を黄色固形物として得て、N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3S) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (1.1 g、収率 39%、> 99% ee、SFC rt: 1.384分) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 414.1

【0949】

工程 12. N4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3R) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (1 g、2.42 mmol) およびピロリジン (764 mg、9.67 mmol) の混合液に、アクリル酸 (200 mg、2.78 mmol) のジメチルホルムアミド (6 mL) の溶液を加えた。次いで 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.85 g、9.67 mmol) を加え、混合液を 25 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を酢酸エチル (50 mL) および水 (60 mL) で希釈し、次いで酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (Neu: カラム: Waters Xbridge C₁₈ 150 * 50 mm * 10 μm ; 移動相

： [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 2 % ~ 6 2 % 、 1 1 分) により精製し、 N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (4 5 1 m g 、 収率 3 8 % 、 > 9 9 % e e) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] ⁺ 4 6 8 . 2 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 1 4 (s , 1 H) , 1 0 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 8 (d d , J = 1 7 . 2 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 6 - 6 . 3 1 (m , 1 H) , 5 . 8 6 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 1 3 (d d , J = 2 1 . 2 , 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 2 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 5 (m , 3 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) .

10

【 0 9 5 0 】

工程 1 3 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 S) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 g 、 2 . 4 2 m m o l) およびピリジン (7 6 5 m g 、 9 . 6 7 m m o l) の混合液に、アクリル酸 (2 0 0 m g 、 2 . 7 8 m m o l) のジメチルホルムアミド (8 m L) の溶液を加えた。次いで 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1 . 8 5 g 、 9 . 6 7 m m o l) を加え、混合液を 2 5 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合液を酢酸エチル (5 0 m L) および水 (6 0 m L) で希釈し、次いで酢酸エチル (3 0 m L x 2) で抽出した。一つにまとめた有機層を回収し、 Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 H P L C (N e u : カラム : W a t e r s X b r i d g e C ₁₈ 1 5 0 * 5 0 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 2 % ~ 6 2 % 、 1 1 分) により精製し、 N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 S) - 3 - フルオロ - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (5 5 4 m g 、 収率 4 7 % 、 9 9 % e e) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] ⁺ 4 6 8 . 2 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 1 4 (s , 1 H) , 1 0 . 0 9 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (s , 2 H) , 7 . 2 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 8 (d d , J = 1 7 . 2 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 6 - 6 . 3 2 (m , 1 H) , 5 . 8 6 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 1 3 (d d , J = 2 1 . 2 , 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 2 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 5 (m , 3 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) .

20

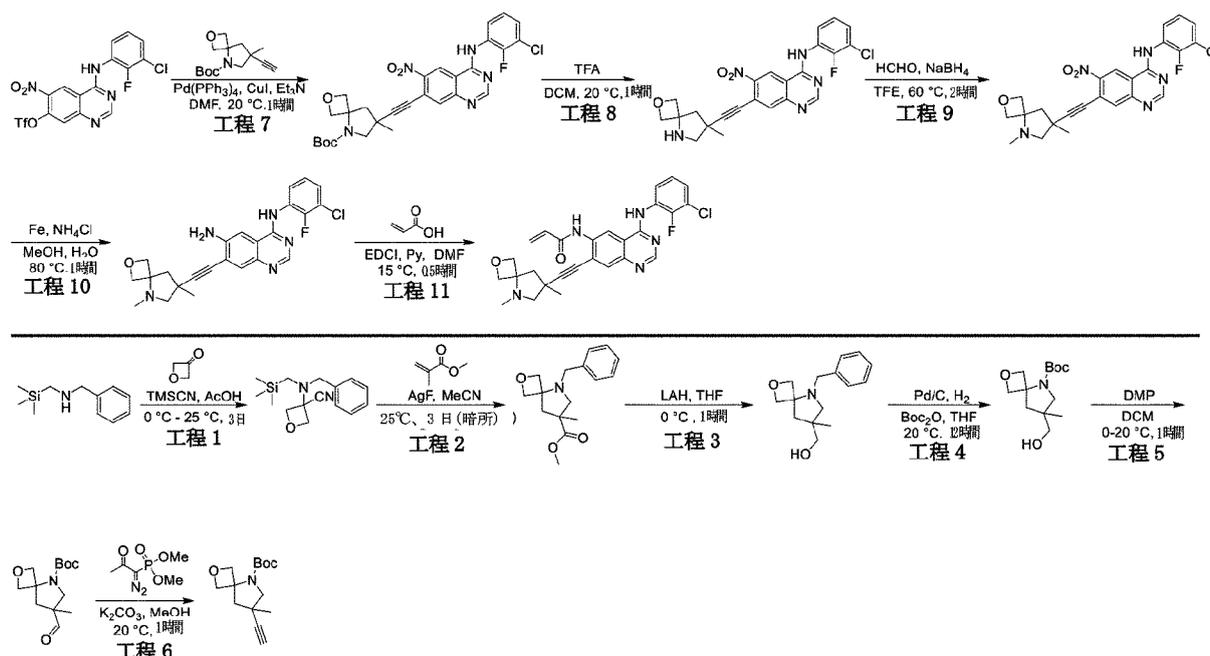
30

実施例 4 1 . 化合物番号 4 7 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((5 , 7 - ジメチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

40

50

【化199】



10

20

【0951】

工程1. N-ベンジル-1-(トリメチルシリル)メタンアミン(80.5g、416mmol)およびオキセタン-3-オン(15.0g、208mmol)の酢酸(250mL)の混合液に、TMS-CN(22.7g、228mmol、28.6mL)を0で滴下して加えた。混合液を25で72時間攪拌した。完了時に、混合液を水(1.00L)中に注いで、酢酸エチル(2×300mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を酢酸(5%水溶液、500mL)およびブライン(500mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を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)により精製して、3-(ベンジル(トリメチルシリル)メチル)アミノ)オキセタン-3-カルボニトリル(30.0g、収率52%)を無色油状物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 275.1

30

【0952】

工程2. 3-(ベンジル(トリメチルシリル)メチル)アミノ)オキセタン-3-カルボニトリル(12.0g、43.7mmol)、メタクリル酸メチル(21.8g、218mmol)およびAgF(16.6g、131mmol)のアセトニトリル(120mL)の混合液を25、暗所で72時間攪拌した。完了時に、混合液を濾過し、濾過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10/1)により精製して、メチル5-ベンジル-7-メチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸塩(4.00g、収率33%)を黄色油状物として得た。構造を、2D NMRによって確認した。

40

【0953】

工程3. メチル5-ベンジル-7-メチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸塩(500mg、1.82mmol)のテトラヒドロフラン(20.0mL)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(140mg、3.69mmol)を加えた。混合液を、0で1時間攪拌した。混合液を硫酸ナトリウムデカ水和物(1000mg)でクエンチし、次いで濾過した。濾過液を減圧下で濃縮して、(5-ベンジル-7-メチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)メタノール(450mg、粗)を無色油状物として得た。

【0954】

工程4. (5-ベンジル-7-メチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタ

50

ン - 7 - イル)メタノール(450 mg、1.82 mmol)のテトラヒドロフラン(50.0 mL)の溶液に、ジ - tert - ブチル 重炭酸塩(840 mg、3.85 mmol、884 μ L)およびパラジウム炭素(100 mg、10%ローディング)を加えた。混合液をH₂下で12時間、20 で攪拌した(15 Psi)。混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)により精製し、tert - ブチル 7 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(410 mg、収率87%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 5.45 (br s, 1H), 5.24 (br dd, J = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.47 - 3.29 (m, 3H), 3.22 - 3.07 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 9H), 1.05 (s, 3H).

10

【0955】

工程5. tert - ブチル 7 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(410 mg、1.59 mmol)のジクロロメタン(20.0 mL)の溶液に、DMP(1.64 g、3.87 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を注意深く減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)により精製し、tert - ブチル 7 - ホルミル - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(400 mg、収率98%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.52 (s, 1H), 5.55 - 5.27 (m, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 9H), 1.23 (s, 3H).

20

【0956】

工程6. tert - ブチル 7 - ホルミル - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(520 mg、2.04 mmol)のメタノール(20.0 mL)の溶液に、炭酸カリウム(1.13 g、8.15 mmol)およびジメチル(1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル)ホスホン酸塩(800 mg、4.16 mmol)を加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)により精製し、tert - ブチル 7 - エチニル - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(420 mg、収率82%)を黄色油状物として得た。

30

【0957】

工程7. 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(500 mg、1.07 mmol)および tert - ブチル 7 - エチニル - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(300 mg、1.19 mmol)のジメチルホルムアミド(5.00 mL)およびトリエチルアミン(5.00 mL)の溶液に、ヨウ化銅(I)(50.0 mg、263 μ mol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(130 mg、113 μ mol)を加えた。混合液を窒素雰囲気下で1時間、20 で攪拌した。混合液を酢酸エチル(40.0 mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(20.0 mL)に添加した。有機層を分離させ、ブライン(2 x 20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3/1)により精製して、tert - ブチル 7 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ[3.4]オクタン - 5 - カルボン酸塩(500 mg、収率82%)を褐色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.39 - 9.31 (m, 1H), 8.83 - 8.66 (m, 1H), 8.09 - 7.90 (m, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 3H),

40

50

7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 5.62 - 5.38 (m, 1H), 5.37 - 5.21 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 1H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.56 (br d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.64 - 1.41 (m, 14H), 1.31 - 1.18 (m, 4H), 0.92 - 0.77 (m, 2H).

【0958】

工程8. tert-ブチル 7 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - カルボン酸塩 (360 mg、633 μ mol) のジクロロメタン (1.50 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (13.9 g、122 mmol) を加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。完了時に、混合液を減圧下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (350 mg、収率94%、トリフルオロ酢酸) を褐色固形物として得た。m/z ES + [M + H] ⁺ 468.1

10

【0959】

工程9. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((7 - メチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (350 mg、601 μ mol、トリフルオロ酢酸) のトリフルオロエタノール (5.00 mL) の溶液に、パラホルムアルデヒド (54.5 mg、1.82 mmol) を加えた。混合液を、60 で1時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム (22.8 mg、601 μ mol) を加え、混合液を60 でさらに1時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をジメチルホルムアミド (2.00 mL) に溶解し、分取HPLC (カラム : Shim-pack C18 150 * 25 * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル] ; B% : 23% ~ 43%、10分) により精製し、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((5,7 - ジメチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (240 mg、収率75%、ギ酸塩) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H] ⁺ 482.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.33 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 4.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.41 (s, 3H).

20

30

【0960】

工程10. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((5,7 - ジメチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (240 mg、454 μ mol、ギ酸塩) のメタノール (6.00 mL) および水 (2.00 mL) の溶液に、鉄粉 (128 mg、2.29 mmol) および塩化アンモニウム (197 mg、3.67 mmol) を加えた。混合液を、80 で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (40.0 mL) および水 (20.0 mL) で希釈した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((5,7 - ジメチル - 2 - オキサ - 5 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 7 - イル) エチニル) キナゾリン - 4,6 - ジアミン (110 mg、収率53%) を褐色固形物として得た。m/z ES + [M + H] ⁺ 452.2

40

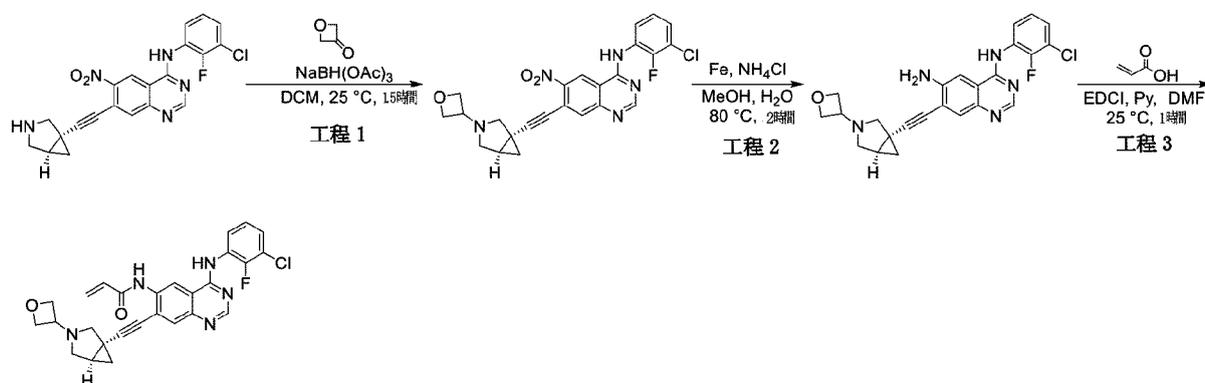
50

【0961】

工程11. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((5,7-ジメチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(110 mg、243 μmol)のジメチルホルムアミド(2.00 mL)の溶液に、アクリル酸(35.7 mg、495 μmol)、ピリジン(76.4 mg、966 μmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(94.0 mg、490 μmol)を加えた。混合液を、15 で0.5時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をジメチルホルムアミド(2.00 mL)で希釈し、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150*25*10 μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B% : 18%~38%、10分)により精製して、これをさらに分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル]; B% : 30%~60%、9分)により精製して、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((5,7-ジメチル-2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-7-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(9.98 mg、収率8%、純度99%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 506.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 10.15 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.44 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 17.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H).

実施例42. 化合物番号48(N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1S,5R)-3-(オキサタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化200】



【0962】

工程1. 7-((1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.20 g、2.83 mmol)のジクロロメタン(10.0 mL)の溶液に、オキサタン-3-オン(1.02 g、14.2 mmol)を滴下して加えた。混合液を、25 で0.5時間攪拌した。次いで混合液をトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1

10

20

30

40

50

．20 g、5.66 mmol) に数回に分けて加え、25 で1時間攪拌した。混合液を水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1~0/1)により精製して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-(((1S, 5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(1.00 g、収率74%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]+ 480.0;

【0963】

工程2. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-(((1S, 5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(1.00 g、2.08 mmol)、塩化アンモニウム(780 mg、14.6 mmol)のメタノール(12.0 mL)および水(3.00 mL)の溶液に、鉄粉(582 mg、10.4 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(40.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(((1S, 5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(650 mg、粗)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.70-9.43(m, 1H), 8.34-8.15(m, 1H), 7.78-7.46(m, 3H), 7.46-7.33(m, 2H), 7.28-7.20(m, 1H), 5.65(br s, 1H), 4.59-4.50(m, 2H), 4.45(q, J=6.0 Hz, 2H), 3.76(br t, J=6.0 Hz, 1H), 3.32-3.25(m, 1H), 3.17(d, J=8.4 Hz, 1H), 2.95(d, J=8.8 Hz, 1H), 2.57(br d, J=8.4 Hz, 1H), 2.02(td, J=4.0, 7.8 Hz, 1H), 1.37(br t, J=4.0 Hz, 1H), 1.12(br dd, J=4.0, 8.0 Hz, 1H).

【0964】

工程3. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(((1S, 5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(550 mg、1.22 mmol)、アクリル酸(106 mg、1.47 mmol、101 uL)およびピリジン(387 mg、4.89 mmol、395 uL)のジメチルホルムアミド(6.00 mL)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩(937 mg、4.89 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液を水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 um; 移動相: [水(10 mM NH₄ HCO₃)-アセトニトリル]; B%: 33%~63%、11.5分)により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((1S, 5R)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(176.2 mg、収率28%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]+ 504.3; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.21(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(dt, J=2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.69(br d, J=2.4 Hz, 1H), 7.26-7.14

10

20

30

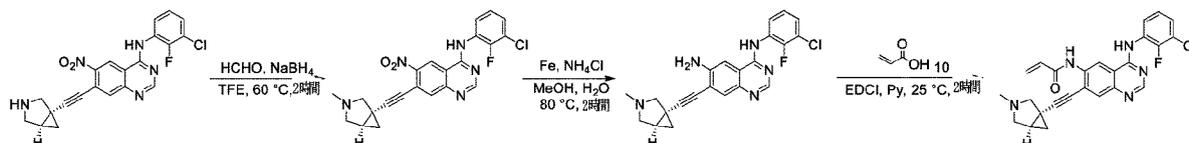
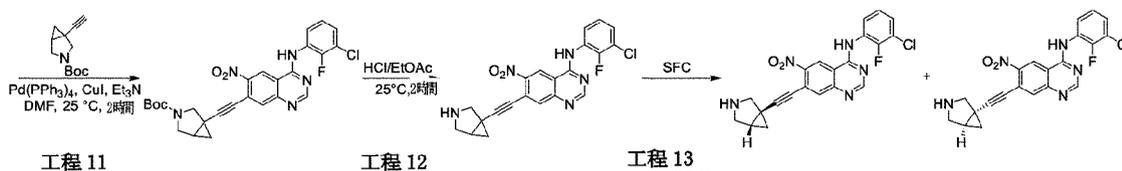
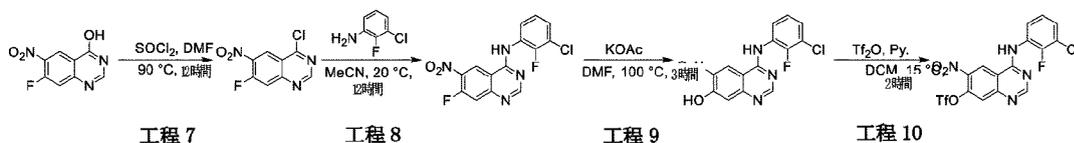
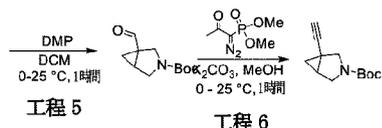
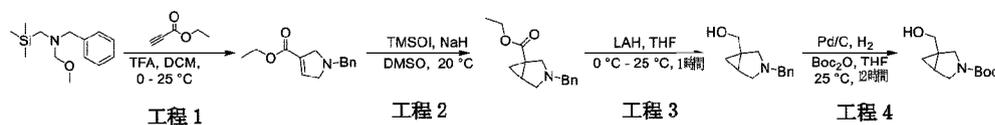
40

50

(m, 2 H), 6.57 - 6.47 (m, 1 H), 6.39 - 6.25 (m, 1 H), 6.00 - 5.87 (m, 1 H), 4.78 - 4.68 (m, 2 H), 4.63 (dt, J = 4.0, 6.4 Hz, 2 H), 3.85 (quin, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.69 - 2.58 (m, 2 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H), 1.66 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 1.14 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1 H).

実施例 43. 化合物番号 49 (N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((1S,5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化 201】



【0965】

工程 1. プロピオール酸エチル (43.4 g、442 mmol、43.4 mL) および N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン (100 g、421 mmol) のジクロロメタン (1.00 L) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7.68 g、67.4 mmol、4.99 mL) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) により精製して、エチル 1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸塩 (40.0 g、収率 41%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.33 - 7.24 (m, 5 H), 6.71 - 6.66 (m, 1 H), 4.17 - 4.10 (m, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.65 - 3.56 (m, 4 H), 1.23 - 1.20 (m, 3 H).

【0966】

工程 2. 水素化ナトリウム (13.5 g、337 mmol、純度 60%) のジメチルスルホキシド (400 mL) の溶液に、トリメチルスルホソニウムヨード (74.2 g、337 mmol) を 20 で数回に分けて加えた。混合液に、ジメチルスルホキシド (

10

20

30

40

50

200 mL) に溶解したエチル 1 - ベンジル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸塩 (60 . 0 g、259 mmol) を加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム溶液 (500 mL) を用いてクエンチし、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) により精製して、エチル 3 - ベンジル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - カルボン酸塩 (32 . 0 g、130 mmol) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7 . 33 - 7 . 27 (m, 5 H), 4 . 14 (q, J = 7 . 2 Hz, 2 H), 3 . 64 (d, J = 2 . 0 Hz, 2 H), 3 . 08 (d, J = 8 . 8 Hz, 1 H), 2 . 96 (d, J = 8 . 8 Hz, 1 H), 2 . 74 (d, J = 8 . 8 Hz, 1 H), 2 . 45 (dd, J = 3 . 6, 8 . 8 Hz, 1 H), 1 . 93 (ddd, J = 3 . 6, 4 . 8, 8 . 3 Hz, 1 H), 1 . 50 (t, J = 4 . 4 Hz, 1 H), 1 . 31 (dd, J = 3 . 6, 8 . 8 Hz, 1 H), 1 . 25 (t, J = 7 . 2 Hz, 3 H) .

10

【0967】

工程3 . エチル 3 - ベンジル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - カルボン酸塩 (32 . 0 g、130 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (9 . 90 g、261 mmol) を0 で数回に分けて加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を硫酸ナトリウムデカ水和物 (20 . 0 mg) でクエンチし、濾過した。濾過液を濃縮して、(3 - ベンジル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) メタノール (27 . 5 g、粗) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7 . 34 - 7 . 29 (m, 4 H), 7 . 27 - 7 . 21 (m, 1 H), 3 . 78 - 3 . 73 (m, 1 H), 3 . 69 - 3 . 58 (m, 3 H), 3 . 05 (d, J = 8 . 4 Hz, 1 H), 2 . 97 (d, J = 8 . 8 Hz, 1 H), 2 . 44 (br d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 1 . 28 (br d, J = 3 . 6 Hz, 1 H), 1 . 14 (t, J = 4 . 0 Hz, 1 H), 0 . 48 (dd, J = 4 . 0, 8 . 0 Hz, 1 H) .

20

【0968】

工程4 . (3 - ベンジル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) メタノール (27 . 5 g、135 mmol) およびジ - tert - ブチル重炭酸塩 (59 . 1 g、271 mmol、62 . 2 mL) のテトラヒドロフラン (300 mL) の溶液に、パラジウム / 炭素 (4 . 00 g、純度10%) を水素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、水素雰囲気下 (15 Psi) で、25 で12時間攪拌した。混合液を濾過し、濾過液を濃縮して粗生成物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、tert - ブチル 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (17 . 8 g、収率62%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3 . 69 - 3 . 40 (m, 4 H), 3 . 37 - 3 . 28 (m, 2 H), 1 . 37 (s, 9 H), 1 . 34 - 1 . 31 (m, 1 H), 0 . 71 (dd, J = 5 . 2, 8 . 0 Hz, 1 H), 0 . 47 - 0 . 37 (m, 1 H) .

30

40

【0969】

工程5 . tert - ブチル 1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (19 . 8 g、92 . 8 mmol) のジクロロメタン (200 mL) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (59 . 1 g、139 mmol、43 . 1 mL) を0 で数回に分けて加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (200 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 x 200 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert - ブチル 1 - ホルミル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3

50

- カルボン酸塩 (18.0 g、粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.23 - 8.89 (m, 1H), 3.86 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.21 - 1.10 (m, 1H)。

【0970】

工程6. tert-ブチル 1-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (18.0 g、85.2 mmol) および炭酸カリウム (35.3 g、256 mmol) のメタノール (180 mL) の溶液に、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸塩 (21.3 g、111 mmol) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) により精製して、tert-ブチル 1-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩 (13.0 g、収率74%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.86 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.82 (br dd, J = 4.0, 7.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.17 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 0.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H)。

【0971】

工程7. 7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オール (50.0 g、239 mmol) の塩化チオニル (820 g、6.89 mol、500 mL) の溶液に、ジメチルホルムアミド (1.75 g、23.9 mmol、1.84 mL) を滴下して加えた。混合液を、90 で12時間攪拌した。混合液を濃縮して、4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン (54.0 g、粗) を黄色固形物として得た。

【0972】

工程8. 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン (54.0 g、237 mmol) のアセトニトリル (500 mL) の溶液に、3-クロロ-2-フルオロアニリン (34.5 g、237 mmol) を滴下して加えた。混合液を、20 で12時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、酢酸エチル (800 mL) で洗浄し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させ、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (105 g、粗) を黄色固形物として得た。
m/z ES+ [M+H]⁺ 337.0

【0973】

工程9. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (100 g、297 mmol) のジメチルホルムアミド (500 mL) の溶液に、酢酸カリウム (140 g、1.43 mol) を加えた。混合液を、100 で3時間攪拌した。室温まで冷却された後、混合液を水 (4.00 L) 中に注いだ。黄色固形物を混合液から沈殿させた。固形物を濾過により収集し、真空中で乾燥させて、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (75.0 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 335.0

【0974】

工程10. 4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (30.0 g、89.6 mmol) のジクロロメタン (500 mL) の懸濁液に、ピリジン (35.3 g、446 mmol、36.0 mL) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (51.3 g、182 mmol、30.0 mL) を加えた。混合液を、15 で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (200 mL) および水 (300 mL) で希釈した。有機層を分離させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (14.0 g、収率33%) を黄色固形物として得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 466.9

【0975】

工程11.4 - ((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (15.5 g、33.2 mmol) および tert - ブチル 1 - エチニル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (7.23 g、34.9 mmol) のジメチルホルムアミド (70.0 mL) およびトリエチルアミン (70.0 mL) の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (1.92 g、1.66 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1.26 g、6.64 mmol) を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。過および濃縮して粗生成物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、tert - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (11.0 g、収率63%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 - 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.55 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (dd, J = 5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.2 Hz, 1H).

【0976】

工程12. tert - ブチル 1 - [2 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリン) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル]エチニル] - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (19.8 g、37.8 mmol) の酢酸エチル (10 mL) の溶液に、HCl / 酢酸エチル (4 M、44 mL) を加えた。混合液を、20 で2時間攪拌した。完了時に、反応物を真空中で濃縮し、粗生成物を得て、これを酢酸エチル (50 mL) を用いて25 で30分間粉碎し、7 - [2 - (3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル)エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (15 g、収率84%) を紫色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 424.2

【0977】

工程13. 7 - [2 - (3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル)エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (15 g、31.9 mmol、純度90%) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% 水酸化アンモニウム EtOH]; B%: 45% ~ 45%、3.2分; 3200 min min) により分離させ、7 - [2 - [(1S, 5R) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル]エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6.5 g、収率41.5%) を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 424.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.65 - 9.36 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 1.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 0.07 - 0.09 (m, 2H).

【0978】

さらに7 - [2 - [(1R, 5S) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル]エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾ

リン - 4 - アミン (8 . 0 g、収率 49%) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 424 . 2 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 38 (s , 1 H) , 8 . 63 (s , 1 H) , 7 . 96 (s , 1 H) , 7 . 56 (t d , J = 6 . 8 , 13 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 39 - 7 . 32 (m , 1 H) , 3 . 49 (q , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 13 (d , J = 11 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 94 - 2 . 87 (m , 3 H) , 1 . 98 (b r d d , J = 5 . 6 , 7 . 2 Hz , 1 H) , 1 . 18 (t , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 11 (t , J = 6 . 8 Hz , 2 H) .

【 0979 】

工程 14 . 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6 . 5 g、15 . 34 mmol) のトリフルオロエタノール (65 mL) の溶液に、HCHO (921 mg、30 . 7 mmol) を加えた。混合液を 20 で 30 分間攪拌した。次いで HCHO (1 . 34 g、46 mmol) を加え、混合液を 20 でさらに 30 分間攪拌した。次いで NaBH₄ (580 mg、15 . 3 mmol) を加え、混合液を 60 で 30 分間攪拌し、続いて NaBH₄ (580 mg、15 . 3 mmol) を加えた。混合液を、60 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応物を MeOH (200 mL) でクエンチし、次いで真空中で濃縮した。残留物を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6 . 60 g、収率 78%) を褐色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 438 . 2

10

20

【 0980 】

工程 15 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6 . 00 g、13 . 7 mmol) の MeOH (120 mL) および H₂O (30 mL) の溶液に、Fe (3 . 80 g、68 . 5 mmol) および NH₄Cl (3 . 7 g、68 . 5 mmol) を加えた。混合液を、80 で 2 時間攪拌した。完了時に、反応物をセライトを通して濾過し、MeOH (20 mL x 3) で洗浄した。濾過液を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを逆相 HPLC (0 . 1% ギ酸条件) により精製して、N₄ - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (4 . 7 g、収率 75%) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 408 . 3 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) = 9 . 55 (s , 1 H) , 8 . 25 (s , 1 H) , 7 . 60 (s , 1 H) , 7 . 57 - 7 . 51 (m , 1 H) , 7 . 48 - 7 . 42 (m , 1 H) , 7 . 39 (s , 1 H) , 7 . 29 - 7 . 23 (m , 1 H) , 5 . 64 (s , 2 H) , 3 . 14 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 95 - 2 . 89 (m , 1 H) , 2 . 47 (s , 1 H) , 2 . 42 (d d , J = 3 . 6 , 8 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 27 (s , 3 H) , 2 . 01 - 1 . 95 (m , 1 H) , 1 . 36 (t , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 1 . 11 - 1 . 02 (m , 1 H) .

30

40

【 0981 】

工程 16 . N₄ - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 S , 5 R) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (3 . 7 g、9 . 1 mmol) およびアクリル酸 (850 mg、11 . 8 mmol) のピリジン (50 mL) の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (7 . 0 g、36 . 3 mmol) を加えた。混合液を、25 で 1 時間攪拌した。完了時に、反応物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、次いで水 (100 mL x 3) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を、Na

50

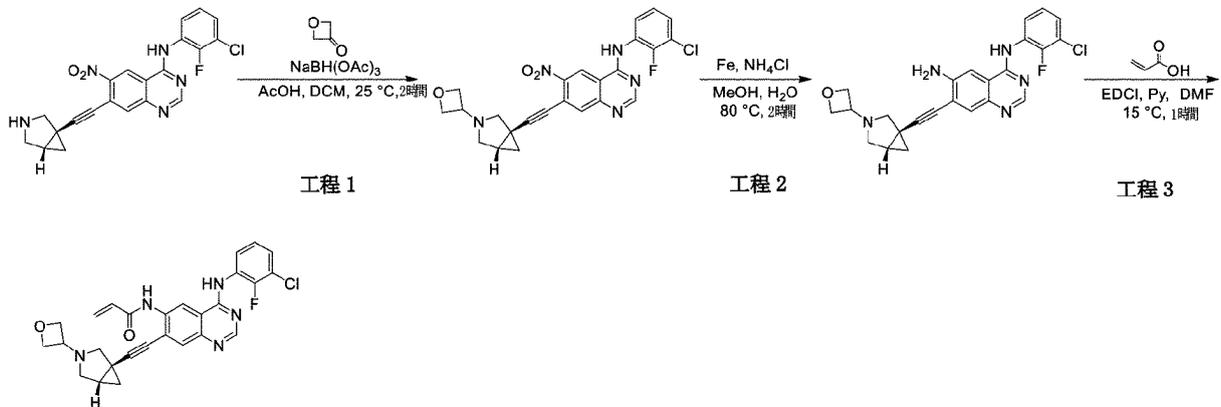
2 SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 40 mm * 15 μm; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 5% ~ 35%、11分) により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1S, 5R)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]プロパ-2-エナミド (2.50 g、収率 51%) を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 462.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.09 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.38 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.03 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H).

10

実施例 44. 化合物番号 50 (N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド) の合成

20

【化 202】



30

【0982】

工程 1. 7-(((1R, 5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (1.35 g、3.19 mmol)、オキセタン-3-オン (1.38 g、19.1 mmol) および酢酸 (105 mg、1.75 mmol、0.100 mL) のジクロロメタン (10.0 mL) の混合液に、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (4.05 g、19.1 mmol) を 25 で数回に分けて加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 80.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 0/1) により精製して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-(((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン (500 mg、収率 33%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.60 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.54 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 2.8

40

50

, 6.8 Hz, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.45 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H).

【0983】

工程2. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(500 mg、1.04 mmol)、塩化アンモニウム(390 mg、7.29 mmol)のメタノール(8.00 mL)および水(2.00 mL)の溶液に、鉄粉(291 mg、5.21 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を水(80.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)-キナゾリン-4, 6-ジアミン(480 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 424.2

10

【0984】

工程3. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4, 6-ジアミン(430 mg、956 μmol)、アクリル酸(82.6 mg、1.15 mmol、78.7 μL)、ピリジン(302 mg、3.82 mmol、309 μL)のジメチルホルムアミド(4.00 mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(733 mg、3.82 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、15 で1時間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 33% ~ 63%、11.5分)により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R, 5S)-3-(オキセタン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(88.7 mg、収率18%)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 504.3; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 - 8.15 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 2H), 6.55 - 6.41 (m, 1H), 6.39 - 6.25 (m, 1H), 5.99 - 5.84 (m, 1H), 4.70 (td, J = 3.2, 6.8 Hz, 2H), 4.62 (dt, J = 4.0, 6.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.00 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 1.12 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H).

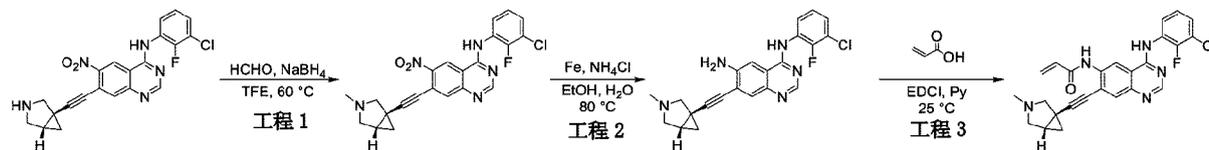
20

30

40

実施例45. 化合物番号51(N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R, 5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化 2 0 3】



【 0 9 8 5】

工程 1 . 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6 . 6 0 g 、 1 5 . 6 m m o l) のトリフルオロエタノール (6 5 m L) の溶液に、HCHO (2 . 3 4 g 、 7 7 . 9 m m o l) を数回に分けて加えた。混合液を、60 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで混合液に 60 で数回に分けて NaBH₄ (1 . 1 8 g 、 3 1 . 1 m m o l) を加え、60 で 1 3 . 5 時間攪拌した。完了時に、混合物にメタノール (1 0 0 m L) を加え、濃縮して残留物を得た。残留物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (6 . 2 0 g 、 粗) を褐色固形物として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。m / z ES + [M + H] ⁺ 4 3 8 . 2

【 0 9 8 6】

工程 2 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (5 . 7 g 、 1 1 . 2 m m o l) および Fe (3 . 1 3 g 、 5 6 m m o l) 、 NH₄Cl (4 . 7 9 g 、 9 0 m m o l) のエタノール (1 0 0 m L) および H₂O (2 5 m L) の溶液を 8 0 で 1 時間攪拌した。混合液をメタノール (5 0 m L) でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、水 (2 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、逆相フラッシュ (0 . 1 % トリフルオロ酢酸) により精製して、N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (3 . 2 0 g 、 収率 6 8 %) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] ⁺ 4 0 8 . 3 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) 9 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 5 . 6 2 (s , 2 H) , 3 . 1 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 2 . 9 2 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 3 5 - 1 . 3 3 (m , 1 H) , 1 . 0 7 - 1 . 0 5 (m , 1 H) .

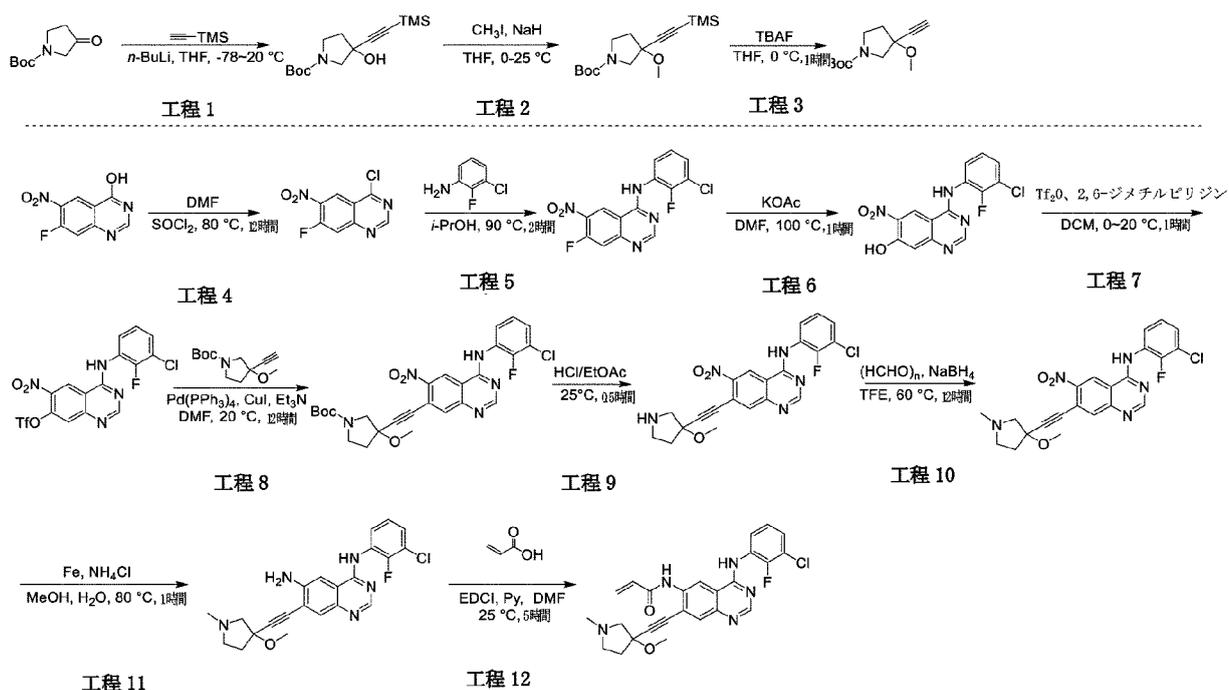
【 0 9 8 7】

工程 3 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (3 . 0 0 g 、 7 . 3 6 m m o l) 、 アクリル酸 (6 8 9 m g 、 9 . 5 6 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (5 . 6 4 g 、 2 9 . 4 m m o l) のピリジン (4 0 m L) の溶液を 1 0 で 0 . 5 時間攪拌し、次いでさらに 1 時間 2 5 で攪拌した。完了時に、反応混合液を水 (5 0 0 m L) でクエンチし、次いで酢酸エチル (5 0 0 m L × 2) で抽出した。有機層を収集し、次いで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC (ギ酸 : カラム : Phenomenex luna C₁₈ 150 * 4 0 mm * 1 5 u

m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 5 % ~ 3 5 % 、 1 1 分) により精製し、生成物の第 1 バッチと、生成物の別のバッチとを得た。次いで、生成物の二つのバッチを一つにまとめ、酢酸エチル (1 5 0 m L) で再結晶化させ、N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] - キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エナミド (1 . 3 4 g 、 収率 3 9 %) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 6 2 . 1 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 4 2 - 8 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 6 . 5 3 - 6 . 4 9 (m , 1 H) , 6 . 3 5 - 6 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 9 3 - 5 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 2 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 3 . 0 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 5 8 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 9 6 - 1 . 9 4 (m , 1 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 7 (m , 1 H) .

実施例 4 6 . 化合物番号 5 2 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メトキシ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 0 4】



【 0 9 8 8】

工程 1 . エチニルトリメチルシラン (1 . 5 9 g 、 1 6 . 2 m m o l 、 2 . 2 4 m L) のテトラヒドロフラン (7 0 . 0 m L) の溶液に、n - ブチルリチウム (2 . 5 0 M 、 6 . 4 8 m L) を加えた。混合液を、- 7 8 で 3 0 分間攪拌した。tert - ブチル 3 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (2 . 5 0 g 、 1 3 . 5 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) の溶液を、添加漏斗 (addition funnel) を通して 1 0 分かけて反応液に加えた。混合液を 2 0 で 4 0 分間攪拌した。反応を、飽和塩化アンモニウム (1 5 . 0 m L) を加えることでクエンチし、次いで酢酸エチル (3 x 5 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ (I S C O (登録商標) 、 8 0 g の S e p a F l a s h (登録商標) S i l i c a F l a s h C o l u m n 、 5 0 m L / 分 で 、 0 ~ 4 % のメタノール / ジクロロメタンの溶液) により精製し、tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 3 - ((トリメチルシリル)

エチニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(3.70 g、収率97%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 5.31 (s, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 9H), 0.26 - 0.07 (m, 9H).

【0989】

工程2. tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(2.70 g、9.53 mmol)を窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン(50.0 mL)に溶解させ、氷槽中で0℃で冷却した。水素化ナトリウム(572 mg、14.3 mmol、純度60.0%)を加え、得られた懸濁液を0℃で30分間攪拌した。次いでヨードメタン(4.06 g、28.6 mmol、1.78 mL)を加え、反応液をゆっくりと25℃に加温した。混合液を25℃で3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム(50.0 mL)の添加によりクエンチし、次いで酢酸エチル(3×50.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、20 gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、30 mL/分で、0~4%のメタノール/ジクロロメタン勾配の溶離液)により精製し、tert-ブチル 3-メトキシ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(1.90 g、収率67%)を明黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.24 - 2.03 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.17 (s, 9H).

10

20

【0990】

工程3. tert-ブチル 3-メトキシ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(2.18 g、7.33 mmol)のテトラヒドロフラン(10.0 mL)の溶液に、テトラブチルアンモニウムフッ化物(1.00 M、14.7 mL)を加えた。混合液を、0℃で1時間攪拌した。反応混合液を水(20.0 mL)および酢酸エチル(2×30.0 mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、40 gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、30 mL/分で、0~4%のメタノール/ジクロロメタン勾配の溶離液)により精製し、tert-ブチル 3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸塩(1.30 g、収率79%)を明黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) = 3.62 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

30

【0991】

工程4. 7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オール(10.0 g、47.8 mmol)の塩化チオニル(100 mL)の溶液に、ジメチルホルムアミド(350 mg、4.78 mmol、368 μL)を触媒として滴下して加えた。反応混合液を80℃に加熱し、12時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮し、塩化チオニルを除去して、粗生成物の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(12.5 g、粗)を白色固形物として得て、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

40

【0992】

工程5. 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(12.5 g、54.9 mmol)のイソプロパノール(150 mL)の溶液に、3-クロロ-2-フルオロアニリン(8.79 g、60.4 mmol)を加えた。混合液を、90℃で2時間攪拌した。混合液を濃縮して、黄色固形物を得て、これを酢酸エチル(100 mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル(40.0 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン

50

(18.8 g、粗)を黄色固形物として得た。

【0993】

工程6. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(18.8 g、55.8 mmol)のジメチルホルムアミド(200 mL)の溶液に、酢酸カリウム(27.4 g、279 mmol)を15 で加えた。混合液を100 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(20.0 mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水(50.0 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて溶媒を除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、330 gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、100 mL/分で、0~4%のメタノール/ジクロロメタン勾配の溶離液)により精製し、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール(3.80 g、収率13%)を褐色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 10.46 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H).

10

【0994】

工程7. 4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール(2.00 g、5.98 mmol)および2,6-ジメチルピリジン(2.56 g、23.9 mmol、2.78 mL)のジクロロメタン(40.0 mL)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン無水物(3.37 g、12.0 mmol、1.97 mL)を0 で加えた。混合液を20 で1時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、80 gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、60 mL/分で、0~100%の酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製し、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(590 mg、収率21%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD) = 9.51 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H).

20

30

【0995】

工程8. 4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(590 mg、1.26 mmol)、tert-ブチル 3-エチニル-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸塩(313 mg、1.39 mmol)、ヨウ化銅(48.2 mg、253 μmol)およびトリエチルアミン(4.28 g、42.4 mmol、5.89 mL)のジメチルホルムアミド(5.00 mL)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(146 mg、126 μmol)を加えた。混合液を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合液を窒素雰囲気下で12時間、20 で攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、20 gのSepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、30 mL/分で、0~50%の酢酸エチル/石油エーテル勾配の溶離液)により精製し、tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸塩(480 mg、収率58%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 3.87 - 3.56 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.52 (br s, 1H), 2.46 - 2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

40

50

【0996】

工程9. tert-ブチル 3-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸塩(480 mg、886 μmol)の塩酸/酢酸エチル(4.00 M、5.00 mL)の溶液を、15 で0.5時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、塩酸塩として生成物を得て、これを飽和炭酸ナトリウム(5.00 mL)で遊離させ、酢酸エチル(30.0 mL)で抽出した。有機層を水(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、粗)を黄色固形物として得た。

10

【0997】

工程10. パラホルムアルデヒド(125 mg、4.18 mmol)およびN-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、836 μmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(10.0 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(63.3 mg、1.67 mmol)を60 で加えた。混合液を60 で12時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム(20.0 mL)および水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3x20.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、粗)を褐色固形物として得た。

20

【0998】

工程11. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、877 μmol)および塩化アンモニウム(530 mg、9.92 mmol)のメタノール(5.00 mL)および水(5.00 mL)の溶液に、鉄粉(429 mg、7.68 mmol)を20 で加えた。混合液を80 で1時間攪拌した。混合液を飽和重炭酸ナトリウム(10.0 mL)および水(20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3x20.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(330 mg、収率88%)を褐色固形物として得た。

30

【0999】

工程12. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(310 mg、728 μmol)およびピリジン(230 mg、2.91 mmol、235 μL)のジメチルホルムアミド(4.00 mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(279 mg、1.46 mmol)およびアクリル酸(78.7 mg、1.09 mmol、74.9 μL)を0 で加えた。混合液を25 で5時間攪拌した。完了時に、反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を、分取HPLC(Xtimate C18 100*30mm*3 μm 、水(0.04%水酸化アンモニウム+10 mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル; B: 38%~68%)により精製し、分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150*25*10 μm 、移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 15%~35%、10分)によりさらに精製した。溶出液を濃縮して有機溶媒を除去し、残留水溶液を凍結乾燥させて、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(5.42 mg、収率2%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 480.0; ¹H NMR(400 MHz, MeOD) = 8.67 (s

40

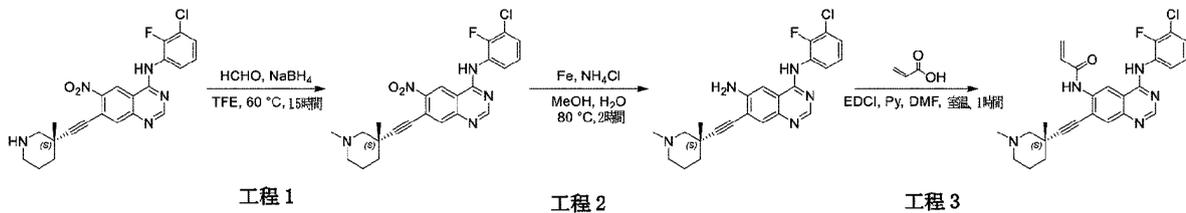
50

, 1 H), 8.50 (br s, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.57 (br t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.44 (br t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.25 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 6.67 - 6.56 (m, 1 H), 6.53 - 6.46 (m, 1 H), 5.92 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 3.40 - 3.35 (m, 1 H), 3.29 - 3.16 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.57 - 2.49 (m, 2 H)

実施例 47. 化合物番号 53 ((S)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

10

【化 205】



【1000】

20

工程 1. ((S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (650 mg、1.48 mmol) の 2,2,2-トリフルオロエタノール (6.00 mL) の溶液に、パラホルムアルデヒド (222 mg、7.39 mmol、204 μ L) を数回に分けて加え、混合液を 60 で 0.5 時間攪拌した。次いで、混合液に水素化ホウ素ナトリウム (112 mg、2.96 mmol) を 60 で数回に分けて加えた。混合液を 60 で 1 時間攪拌した。混合液をメタノール (50.0 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 60.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、((S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (720 mg、粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.82 - 10.51 (m, 1 H), 9.33 (br s, 1 H), 8.60 (br s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.55 - 7.47 (m, 2 H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.76 - 2.64 (m, 1 H), 2.56 (br s, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.99 (s, 2 H), 1.86 - 1.76 (m, 2 H), 1.60 (dt, J = 4.4, 7.6 Hz, 1 H), 1.39 - 1.32 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H).

30

【1001】

工程 2. ((S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (720 mg、1.59 mmol)、塩化アンモニウム (594 mg、11.1 mmol) のメタノール (8.00 mL) および水 (2.00 mL) の溶液に、鉄粉 (443 mg、7.93 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、80 で 2 時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を水 (80.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 \times 60.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、((S)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン (550 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES⁺ [M+H]⁺ 424.2

40

50

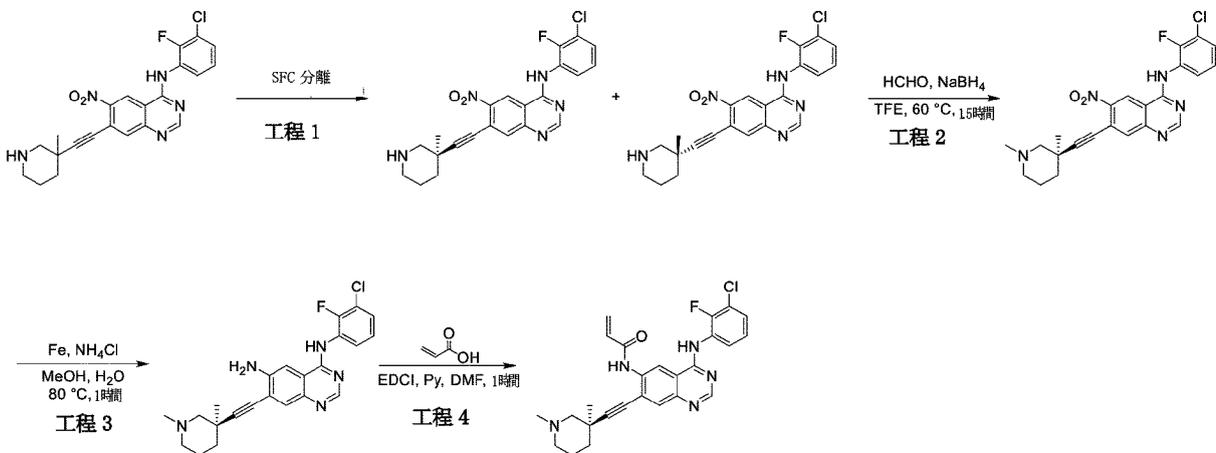
【1002】

工程3. (S)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(500mg、1.18mmol)、アクリル酸(93.5mg、1.30mmol、89.0 μ L)、ピリジン(373mg、4.72mmol、381 μ L)のジメチルホルムアミド(3.00mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-ethylカルボジイミド塩酸塩(904mg、4.72mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、20で1時間攪拌した。混合液を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(3 \times 80.0mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(40.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を、分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150 \times 50mm \times 10 μ m; 移動相: [水(10mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル]; B%: 45%~75%、11.5分)により精製して粗生成物を得て、これを分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150 \times 25 \times 10 μ m; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 16%~36%、9分)により精製し、凍結乾燥させて、(S)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(102.46mg、収率18%)を黄色固形物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 478.3; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.72(br s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.19(br d, J=7.2Hz, 1H), 8.11-7.95(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.93-7.86(m, 1H), 7.21-7.08(m, 2H), 6.54(d, J=6.0Hz, 2H), 5.85-5.79(m, 1H), 3.25(br d, J=7.2Hz, 1H), 3.18(br d, J=11.6Hz, 1H), 2.53(s, 3H), 2.19-2.08(m, 3H), 2.03(br d, J=14.8Hz, 1H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.42(s, 3H), 1.39-1.30(m, 1H).
 実施例48. 化合物番号54((R)-N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

10

20

【化206】



30

40

【1003】

工程1. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.70g、3.86mmol)をSFC分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm \times 30mm、10 μ m); 移動相: [メタノール中、0.1%水酸化アンモニウム])により分離し、さらにSFC分離(カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H

50

(250 mm * 30 mm、5 μm) ; 移動相 : [0 . 1 % 水酸化アンモニウム IPA] ; B % : 30 % ~ 30 %、7 . 5 分 ; 160 min min) により分離させて、(R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (800 mg、収率 47 %、94 % ee) を黄色固形物として得て、(S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (700 mg、収率 41 %、98 % ee) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10 . 81 (br s, 1H), 9 . 65 - 9 . 32 (m, 1H), 8 . 67 (br s, 1H), 8 . 28 (br s, 1H), 7 . 61 - 7 . 48 (m, 2H), 7 . 35 - 7 . 17 (m, 2H), 3 . 36 (br s, 1H), 3 . 22 (br d, J = 12 . 4 Hz, 1H), 2 . 98 (br d, J = 12 . 4 Hz, 1H), 2 . 83 (br t, J = 11 . 2 Hz, 1H), 2 . 06 - 1 . 88 (m, 2H), 1 . 82 (br d, J = 14 . 4 Hz, 1H), 1 . 71 - 1 . 60 (m, 1H), 1 . 38 (s, 3H) .

10

【 1004 】

工程 2 . (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (800 mg、1 . 82 mmol) のトリフルオロエタノール (10 . 0 mL) の溶液に、パラホルムアルデヒド (273 mg、9 . 09 mmol、251 μL) を数回に分けて加えた。混合液を、60 ° で 0 . 5 時間攪拌した。次いで混合液に水素化ホウ素ナトリウム (138 mg、3 . 64 mmol) を 60 ° で数回に分けて加え、60 ° で 1 時間攪拌した。混合液にメタノール (20 . 0 mL) を加え、濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (30 . 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 . 0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、(R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (770 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M + H] + 454 . 0 .

20

【 1005 】

工程 3 . (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (770 mg、1 . 70 mmol) および塩化アンモニウム (454 mg、8 . 48 mmol) のメタノール (20 . 0 mL) と水 (5 . 00 mL) の溶液に、鉄粉 (474 mg、8 . 48 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、80 ° で 1 時間攪拌した。混合液にメタノール (30 . 0 mL) を加え、濾過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 . 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 . 0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4,6 - ジアミン (700 mg、粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9 . 57 (br s, 1H), 8 . 24 (br s, 1H), 7 . 62 (br d, J = 6 . 7 Hz, 1H), 7 . 59 - 7 . 54 (m, 2H), 7 . 33 - 7 . 21 (m, 2H), 5 . 96 (br s, 2H), 2 . 84 - 2 . 70 (m, 2H), 2 . 23 (s, 3H), 1 . 91 - 1 . 87 (m, 2H), 1 . 80 (br d, J = 13 . 6 Hz, 2H), 1 . 61 (br d, J = 9 . 6 Hz, 2H), 1 . 29 (s, 3H) .

30

40

【 1006 】

工程 4 . (R) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4,6 - ジアミン (600 mg、1 . 42 mmol)、アクリル酸 (112 mg、1 . 56 mmol、107 μL) およびピリジン (448 mg、5 . 66 mmol、457 μL) のジメチルホルムアミド (5

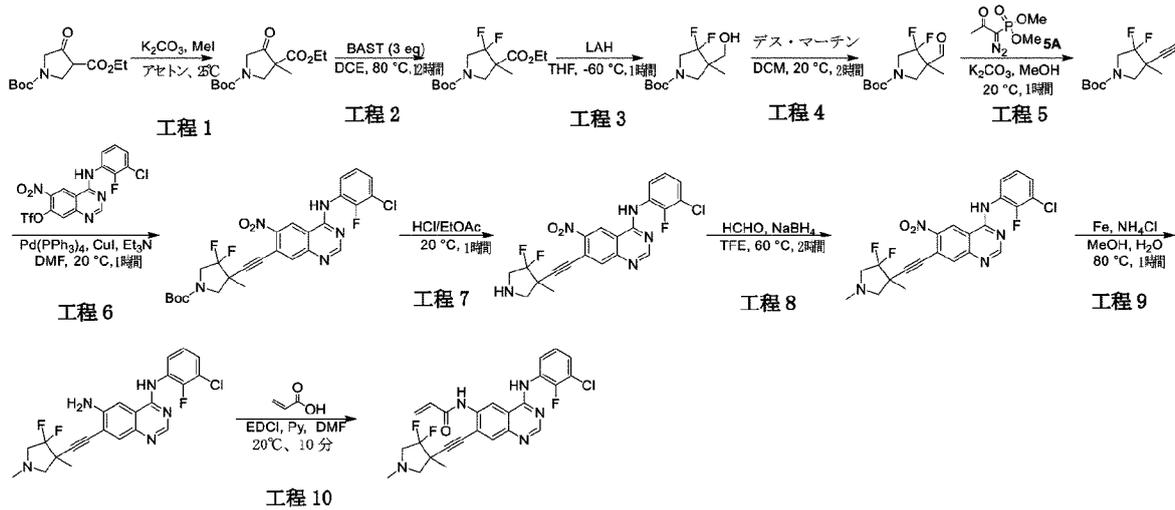
50

00 mL) の溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (1 . 09 g、5 . 66 mmol) を 20 で数回に分けて加えた。混合液を 20 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (40 . 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 . 0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 . 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge C18 150 * 50 mm * 10 um ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]、B % : 48 % ~ 78 %、11 . 5 分)、および分取 HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 150 * 25 mm * 10 um ; 移動相 : [水 (0 . 225 % 酢酸) - アセトニトリル] ; B % : 7 % ~ 37 %、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、(R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (89 . 95 mg、収率 12 %) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 478 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9 . 56 (br s, 1 H), 9 . 17 (s, 1 H), 8 . 74 (s, 1 H), 8 . 40 (s, 1 H), 8 . 35 - 8 . 26 (m, 1 H), 7 . 95 (s, 1 H), 7 . 84 (br s, 1 H), 7 . 24 - 7 . 12 (m, 2 H), 6 . 63 - 6 . 49 (m, 2 H), 5 . 87 - 5 . 81 (m, 1 H), 3 . 27 - 3 . 11 (m, 2 H), 2 . 51 (s, 3 H), 2 . 18 - 1 . 97 (m, 4 H), 1 . 85 - 1 . 72 (m, 1 H), 1 . 43 (s, 3 H), 1 . 40 - 1 . 29 (m, 1 H) .

10

20

実施例 49 . 化合物番号 55 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((4, 4 - ジフルオロ - 1, 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成
【化 207】



30

40

【1007】
工程 1 . 1 - tert - ブチル 3 - エチル 4 - オキソピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸塩 (20 . 0 g、77 . 7 mmol) のアセトン (100 mL) の溶液に、炭酸カリウム (32 . 0 g、231 mmol) およびヨウ化メチル (31 . 9 g、225 mmol、14 . 0 mL) を加えた。混合液を、25 で 4 時間攪拌した。混合液を、水 / 酢酸エチル (1 L / 1 L) で希釈した。有機層を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 10 / 1) により精製して、1 - tert - ブチル 3 - エチル 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸塩 (19 . 7 g、収率 93 %) を無色油状物として得た。

【1008】

50

工程 2 . 1 - tert - ブチル 3 - エチル 3 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸塩 (2 . 0 0 g 、 7 . 3 7 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (4 0 . 0 m L) の溶液に、ビス - (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (2 . 4 2 g 、 1 0 . 9 m m o l 、 2 . 4 0 m L) を加えた。混合液を、80 で12時間攪拌した。混合液を、重炭酸ナトリウム (1 0 % 、 1 0 0 m L) に滴下して加えた。有機層を分離させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1) により精製して、1 - tert - ブチル 3 - エチル 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸塩 (5 3 0 m g 、 収率 2 4 %) を無色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 4 . 3 0 - 4 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 9 5 (b r t , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 1 - 3 . 7 1 (m , 2 H) , 3 . 4 6 (b r d d , J = 1 1 . 2 , 1 7 . 9 H z , 1 H) , 1 . 4 9 (s , 9 H) , 1 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 3 4 - 1 . 2 9 (m , 3 H) .

【 1 0 0 9 】

工程 3 . 1 - tert - ブチル 3 - エチル 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸塩 (4 5 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (8 0 . 0 m g 、 2 . 1 1 m m o l) を - 6 0 で加えた。混合液を - 6 0 で1時間攪拌した。硫酸ナトリウムデカ水和物 (1 0 0 m g) を、混合液に - 6 0 で加えた。混合液をこの温度で10分間攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾過液を減圧下で濃縮して、tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 5 0 m g 、 粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 3 . 7 8 - 3 . 6 6 (m , 4 H) , 3 . 6 2 - 3 . 5 5 (m , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 2 2 (d , J = 2 . 0 H z , 3 H) .

【 1 0 1 0 】

工程 4 . tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 5 0 m g 、 1 . 3 9 m m o l) のジクロロメタン (1 0 . 0 m L) の溶液に、デス・マーチンベルヨージナン (1 . 1 8 g 、 2 . 7 9 m m o l) を加えた。混合液を、20 で2時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) により精製して、tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ホルミル - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 1 0 m g 、 収率 8 9 %) を黄色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 9 . 7 1 (s , 1 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 3 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 6 8 (m , 2 H) , 3 . 3 1 (b r d d , J = 1 2 . 0 , 1 6 . 0 H z , 1 H) , 1 . 4 9 (s , 9 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) .

【 1 0 1 1 】

工程 5 . tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ホルミル - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 1 0 m g 、 1 . 2 4 m m o l) のメタノール (1 0 . 0 m L) の溶液に、炭酸カリウム (5 2 0 m g 、 3 . 7 6 m m o l) およびジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸塩 (3 6 0 m g 、 1 . 8 7 m m o l) を加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 0 / 1) により精製して、tert - ブチル 3 - エチル - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 8 0 m g 、 収率 5 9 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 3 . 9 0 - 3 . 6 3 (m , 3 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 3 2 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H) , 1 . 4 2 (d , J = 1 . 6 H z , 3 H) .

【 1 0 1 2 】

工程 6 . 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリ 50

ン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (3 0 0 m g 、 6 4 3 μ m o l) のジメチルホルムアミド (3 . 0 0 m L) およびトリエチルアミン (2 . 1 8 g 、 2 1 . 6 m m o l 、 3 . 0 0 m L) の溶液に、 tert - ブチル 3 - エチニル - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 6 0 m g 、 6 5 2 μ m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (2 5 . 0 m g 、 1 3 1 μ m o l) およびテトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (7 5 . 0 m g 、 6 4 . 9 μ m o l) を加えた。混合液を、 2 0 で 1 時間攪拌した。残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を分離させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、 tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 0 0 m g 、 収率 8 3 %) を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 6 9 (b r s , 1 H) , 9 . 4 7 (b r s , 1 H) , 8 . 6 9 (b r s , 1 H) , 8 . 0 8 (b r s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 3 3 (b r t , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 4 - 3 . 7 9 (m , 3 H) , 3 . 5 6 (b r d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 1 . 5 3 (s , 3 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) .

10

【 1 0 1 3 】

工程 7 . tert - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 0 0 m g 、 5 3 4 μ m o l) の酢酸エチル (1 0 . 0 m L) の溶液に、塩化水素 / 酢酸エチル (4 M 、 2 . 0 0 m L) を加えた。混合液を、 2 0 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、 N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 6 0 m g 、 粗、塩化水素) を黄色固形物として得た。

20

【 1 0 1 4 】

工程 8 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 6 0 m g 、 5 2 1 μ m o l 、 塩化水素) のトリフルオロエタノール (1 0 . 0 m L) の溶液に、パラホルムアルデヒド (6 0 . 0 m g 、 2 . 0 0 m m o l) を加えた。混合液を、 6 0 で 1 時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム (4 0 . 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) を加え、混合液を、 6 0 でさらに 1 時間攪拌した。 2 0 に冷却された後、混合液をメタノール (2 . 0 0 m L) でクエンチし、減圧下で濃縮して、 N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 5 0 m g 、 粗) を褐色固形物として得た。 m/z E S + [M + H] ⁺ 4 7 6 . 0

30

【 1 0 1 5 】

工程 9 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチル - ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 5 0 m g 、 5 2 5 μ m o l) のメタノール (1 0 . 0 m L) および水 (2 . 0 0 m L) の溶液に、鉄粉 (1 5 0 m g 、 2 . 6 9 m m o l) および塩化アンモニウム (2 3 0 m g 、 4 . 3 0 m m o l) を加えた。混合液を、 8 0 で 1 時間攪拌した。混合液をろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1) により精製して、 N ⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 6 0 m g 、 収率 6 8 %) を黄色固形物として得た。 m/z E S + [M + H] ⁺ 4 4 6 . 0

40

【 1 0 1 6 】

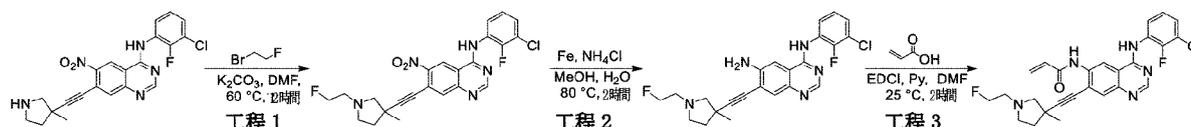
工程 1 0 . N ⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオ

50

ロ - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 6 0 m g 、 3 5 8 u m o l) のジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) の溶液に、ピロリジン (1 5 7 m g 、 1 . 9 8 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2 4 0 m g 、 1 . 2 5 m m o l) およびアクリル酸 (8 0 . 0 m g 、 1 . 1 1 m m o l) を加えた。混合液を 2 0 で 1 0 分間攪拌した。混合液をろ過して溶液を得た。溶液を分取 H P L C (カラム : S h i m - p a c k C 1 8 1 5 0 * 2 5 * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 5 % ~ 4 5 % 、 1 0 分) により精製した。さらに分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 m m * 5 u m 、 移動相 : [水 (0 . 0 5 % 水酸化アンモニウム v / v) - アセトニトリル] ; B % : 4 0 % ~ 7 0 % 、 8 分) により精製して、粗生成物を得た。さらに分取 H P L C (カラム : S h i m - p a c k C 1 8 1 5 0 * 2 5 * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 2 6 % ~ 4 6 % 、 9 分) により精製した。所望の画分を集め、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((4 , 4 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (4 . 1 0 m g 、 収率 2 % 、 ギ酸塩) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 5 0 0 . 0 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 1 6 (b r s , 1 H) , 9 . 7 9 (b r s , 1 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (b r d d , J = 5 . 6 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (b r s , 1 H) , 7 . 4 9 (b r s , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 6 . 5 5 (d d , J = 1 0 . 0 , 1 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 4 0 - 6 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 8 6 (d d , J = 1 . 6 , 1 0 . 0 H z , 1 H) , 3 . 1 3 - 3 . 0 2 (m , 3 H) , 2 . 8 4 (d d , J = 1 . 2 , 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 1 . 4 9 (d , J = 3 . 6 H z , 3 H) .

実施例 5 0 . 化合物番号 5 6 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 0 8】



【 1 0 1 7 】

工程 1 . (R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 0 0 m g 、 8 6 5 u m o l) 、 炭酸カリウム (4 7 8 m g 、 3 . 4 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 0 0 m L) の混合液に、1 - プロモ - 2 - フルオロエタン (1 6 5 m g 、 1 . 3 0 m m o l) を 2 5 で加えた。混合液を 6 0 で 1 2 時間攪拌した。混合液を水 (5 0 . 0 m L) 中に注いで、酢酸エチル (3 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1) により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - (2 - フルオロエチル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (3 0 0 m g 、 7 3 %) を黄色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 8 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 7 6 (s , 1 H) , 8 . 3 5 - 8 . 2 8 (m , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (b r d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 4 . 6 6 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 5 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 5 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 7

9 (m, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.96 (td, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H).

【1018】

工程2. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1-(2-フルオロエチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300 mg、635 μ mol)、鉄粉(177 mg、3.18 mmol)および塩化アンモニウム(170 mg、3.18 mmol)のメタノール(5.00 mL)および水(3.00 mL)の混合液を80 で2時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20.0 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20.0 mL)、ブライン(15.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1-(2-フルオロエチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(210 mg、収率75%)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 442.2

10

【1019】

工程3. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1-(2-フルオロエチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(150 mg、339 μ mol)、アクリル酸(29.4 mg、407 μ mol)およびピリジン(107 mg、1.36 mmol)のジメチルホルムアミド(3.00 mL)の混合液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩(260 mg、1.36 mmol)を25 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌し、次いで濾過した。ろ過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μ m; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 37% ~ 67%、9分)により精製し、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1-(2-フルオロエチル)-3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(25.4 mg、収率15%)を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 496.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.22 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.40 (dt, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 6.44 - 6.33 (m, 1H), 5.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.69 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.20 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.80 (br d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).

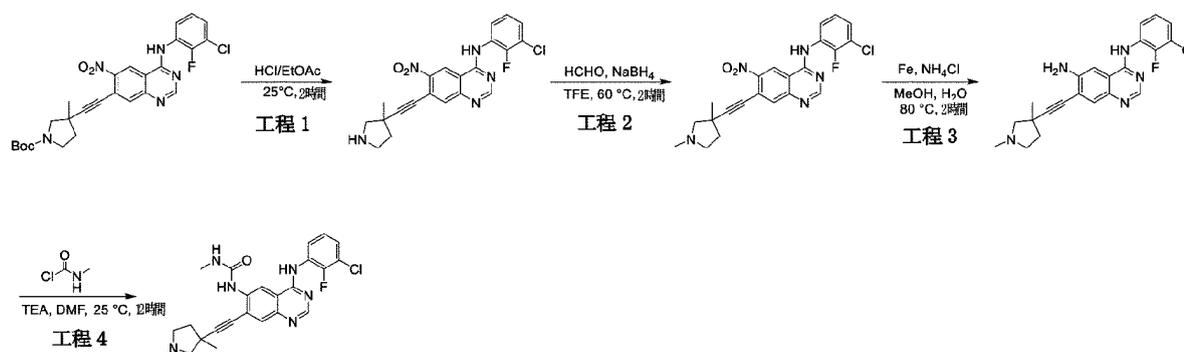
20

30

実施例51. 化合物番号57(1-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-3-メチルウレア)の合成

40

【化 2 0 9】



10

工程 1 . *tert*-ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (430 mg、817 μmol) の酢酸エチル (2.00 mL) の溶液に、塩酸 / 酢酸エチル (2.00 mL) を加えた。混合液を、25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、*N* - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (340 mg、収率 97%) を黄色固形物として得た。 m/z ES + [$M + H$] ⁺ 426.1 [1020]

20

工程 2 . *N* - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (290 mg、681 μmol) およびホルムアルデヒド (102 mg、3.41 mmol、93.8 μL) のテトラフルオロエチレン (3.00 mL) の混合液を 60 で 0.5 時間攪拌した。次いで、混合液に水素化ホウ素ナトリウム (51.5 mg、1.36 mmol) を 60 で数回に分けて加えた。混合液を 60 で 1.5 時間攪拌した。混合液をメタノール (10.0 mL) でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。混合液に酢酸エチル (20.0 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20.0 mL) を加えた。有機層を分離させ、ブライン (2 x 20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*N* - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (360 mg、粗) を黄色固形物として得た。 m/z ES + [$M + H$] ⁺ 440.0 [1021]

30

工程 3 . *N* - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (360 mg、818 μmol)、鉄粉 (228 mg、4.09 mmol) および塩化アンモニウム (218 mg、4.09 mmol) のメタノール (5.00 mL) および水 (1.00 mL) の混合液を、80 で 2 時間攪拌した。反応混合液にメタノール (50.0 mL) を加え、濾過し、濾過液をロータリーエバポレーター上で濃縮した。酢酸エチル (40.0 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (40.0 mL) を添加し、有機層を分離させた。水層を、酢酸エチル (2 x 20.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (2 x 20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して乾燥させ、*N*⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4,6 - ジアミン (300 mg、収率 89%) を黄色固形物として得た。 m/z ES + [$M + H$] ⁺ 410.1 [1022]

40

工程 4 . *N*⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1,3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4,6 - ジアミン (220 mg、536 μmol) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) およびトリエチルアミン (162 mg、1.61 mmol、224 μL) の溶液に、塩化カルバミン酸メチル (151 mg、

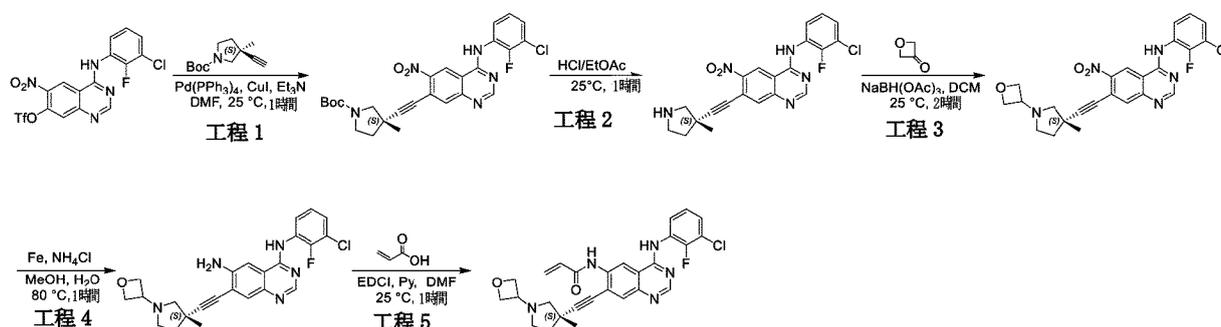
50

1.61 mmol)を加えた。混合液を、25 で12時間攪拌した。反応混合液を濾過して、濾過液を得た。濾過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25mm* 5um; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v) - アセトニトリル]; B%: 32%~62%、10分)により精製し、1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)-キナゾリン-6-イル)-3-メチルウレア(34.57mg、収率14%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 467.4; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.96-8.89(m, 1H), 8.73-8.66(m, 1H), 8.41-8.33(m, 1H), 8.09-8.02(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.76-7.67(m, 1H), 7.22-7.18(m, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 5.97-5.87(m, 1H), 3.36(d, J=9.2Hz, 1H), 3.31-3.24(m, 1H), 2.94(d, J=4.8Hz, 3H), 2.50(s, 3H), 2.47-2.36(m, 2H), 2.30(d, J=9.2Hz, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.53(s, 3H)。

10

実施例52. 化合物番号58((S)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化210】



20

30

工程4: Fe, NH₄Cl, MeOH, H₂O, 80 °C, 1時間

工程5: EDCl, Py, DMF, 25 °C, 1時間

40

【1023】

工程2. (S)-tert-ブチル 3-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩(1.50g, 2.85 mmol)の酢酸エチル(10.0 mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4M, 15.0 mL)を25 で加え、混合液を25 で

50

1時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残留物を得た。粗生成物を、酢酸エチル(30.0 mL)を用いて25℃で30分間粉碎し、(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.30 g、収率98%、HCl)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.94-9.78(m, 1H), 9.67(s, 2H), 8.79(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.54(br t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49-7.41(m, 1H), 7.33-7.25(m, 1H), 3.45-3.29(m, 3H), 3.19-3.07(m, 1H), 2.31-2.17(m, 1H), 2.00(td, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.45(s, 3H). m/z ES+ [M+H]⁺ 426.0

10

【1024】

工程3.(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.00 g、2.35 mmol)およびオキセタン-3-オン(846 mg、11.7 mmol)のジクロロメタン(10.0 mL)の混合液を25℃で0.5時間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(995 mg、4.70 mmol)を加え、混合液を25℃で1.5時間攪拌した。反応混合液を水(100 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3×40.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相HPLC(0.1%ギ酸条件)により精製し、(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500 mg、収率40%、ギ酸)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 8.87(s, 1H), 8.75(br s, 1H), 8.05(br s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.14-7.07(m, 1H), 4.80-4.68(m, 4H), 4.15-3.95(m, 1H), 3.25-3.14(m, 1H), 3.14-3.07(m, 1H), 3.06-2.89(m, 2H), 2.35(ddd, J = 3.6, 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.02(td, J = 8.4, 12.8 Hz, 1H), 1.52(s, 3H). m/z ES+ [M+H]⁺ 482.1

20

30

【1025】

工程4.(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500 mg、947 μmol、ギ酸)、鉄粉(158 mg、2.84 mmol)および塩化アンモニウム(253 mg、4.74 mmol)のメタノール(5.00 mL)および水(2.00 mL)の混合液を80℃で1時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を得て、濾過液を濃縮して残留物を得た。残留物に水(100 mL)を注ぎ、10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3×40.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、(S)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(400 mg、収率93%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 452.2

40

【1026】

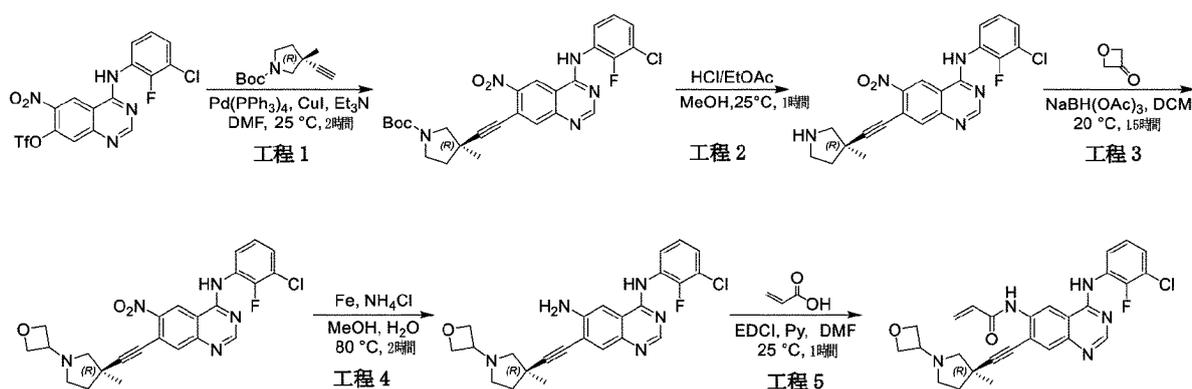
工程5.(S)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(350 mg、774 μmol)、アクリル酸(61.4 mg、852 μmol、58.5 μL)およびピリジン(306 mg、3.87 mmol、312 μL)のジメチルホルムアミド(4.00 mL)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルボジイミド塩酸塩(594 mg、3.10 mmol)を25℃で加え

50

、混合液を25で1時間攪拌した。反応混合液を水(100 mL)に注ぎ、10分間攪拌した。水層を酢酸エチル(3 x 40.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(90.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 um、移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 40% ~ 60%、10分)、および分取HPLC(カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 um; 移動相: [水(0.225%ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 15% ~ 35%、10分)により精製して、(S)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(99.6 mg、収率25%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 506.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 10.26 - 10.00 (m, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 10.0, 16.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.48 (dt, J = 1.2, 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25 (ddd, J = 5.6, 7.2, 12.8 Hz, 1H), 1.87 (td, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).

実施例53. 化合物番号59((R)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化211】



【1027】

工程1. 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)トリフルオロメタンスルホン酸塩(3.30 g、7.07 mmol)、(R)-tert-ブチル 3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩(1.48 g、7.07 mmol)のジメチルホルムアミド(10.0 mL)およびトリエチルアミン(10.0 mL)の溶液にヨウ化銅(269 mg、1.41 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(817 mg、707 umol)を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、25で2時間攪拌した。混合液を水(200 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 150 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(60.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 3/1)

により精製して、(R)-tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩(3.00g、収率80%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.09(s, 1H), 8.77(br s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.85(br s, 1H), 7.34(br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 1H), 7.14(dt, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.68(m, 1H), 3.61(dt, J = 3.6, 7.1 Hz, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.29(d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.32-2.19(m, 1H), 1.98-1.83(m, 1H), 1.47(br d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.45(s, 9H).

10

【1028】

工程2.(R)-tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩(3.50g、6.65mmol)のメタノール(20.0mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4M、5.00mL)を滴下して加えた。混合液を、25で1時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(2.90g、粗)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.86(br d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.74(s, 2H), 8.87(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.40-7.33(m, 1H), 3.50-3.37(m, 3H), 3.27-3.17(m, 1H), 2.32(td, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 2.08(td, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 1.52(s, 3H).

20

【1029】

工程3.(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.20g、2.82mmol)のジクロロメタン(12.0mL)の溶液に、オキセタン-3-オン(1.02g、14.1mmol)を0.5時間、一度に加えた。次いで混合液にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(1.19g、5.64mmol)を加え、混合液を20で1時間攪拌した。混合液を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80.0mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(60.0mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を逆相クロマトグラフィー(0.1%ギ酸)により精製して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/4)により精製して、(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300mg、収率21%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.78-10.53(m, 1H), 9.35(br s, 1H), 8.61(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.64-7.41(m, 2H), 7.37-7.14(m, 1H), 4.58(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.48(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70(d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.83(d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74-2.60(m, 3H), 2.23(ddd, J = 5.2, 7.6, 12.4 Hz, 1H), 1.89(td, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 1.45(s, 3H).

30

40

【1030】

工程4.(R)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300mg、623μmol)、塩化アンモニウム(167mg、3.11mmol)のメタノール(8.00mL)および水(4.00mL)の溶液に、鉄

50

粉 (139 mg、2.49 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を水 (80.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 60.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (オキシタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (270 mg、粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.83 - 9.38 (m, 1H), 7.67 - 7.47 (m, 3H), 7.42 (br s, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.58 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 3.70 (td, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 2.88 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

10

【 1031 】

工程 5 . (R) - N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (オキシタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (240 mg、531 μmol)、アクリル酸 (45.9 mg、637 μmol、43.7 μL)、ピロリジン (210 mg、2.66 mmol、214 μL) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (407 mg、2.12 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を水 (40.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル] ; B % : 31 % ~ 61 %、9分) により精製して、残留物を得て、これをさらに分取 HPLC (カラム : Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm ; 移動相 : [水 (0.225 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 8 % ~ 38 %、10分) により精製し、凍結乾燥させて、(R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (オキシタン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (46.28 mg、収率 17 %) を黄色固形物として得た。m/z ES⁺ [M + H]⁺ 506.2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.21 - 9.97 (m, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.77 - 8.60 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 10.2, 17.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 3.68 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).

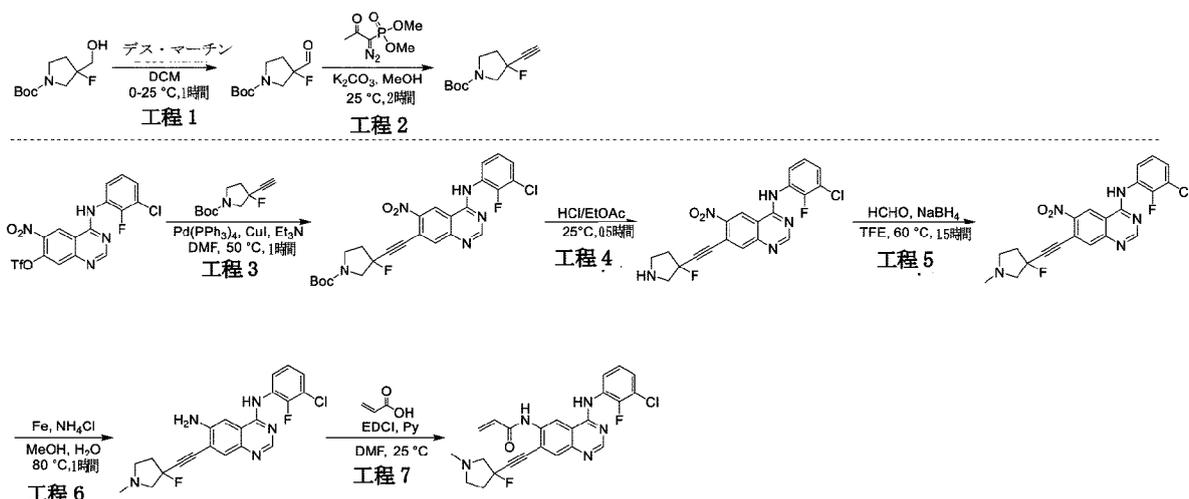
20

30

40

実施例 54 . 化合物番号 60 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 2】



10

【1 0 3 2】

工程 1 . *tert*-ブチル 3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩 (2.00 g、9.12 mmol) のジクロロメタン (25.0 mL) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (5.80 g、13.7 mmol、4.24 mL) を 0 で数回に分けて加えた。混合液を 25 で 1 時間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 1/1) により精製して、*tert*-ブチル 3-フルオロ-3-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸塩 (2.50 g、粗) を無色油状物として得た。

20

【1 0 3 3】

工程 2 . *tert*-ブチル 3-フルオロ-3-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸塩 (2.50 g、11.5 mmol) および炭酸カリウム (4.77 g、34.5 mmol) のメタノール (15.0 mL) の溶液に、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸塩 (2.87 g、15.0 mmol) を滴下して加えた。混合液を、25 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、*tert*-ブチル 3-エチニル-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩 (980 mg、収率 40%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.97 - 3.79 (m, 1H), 3.73 - 3.44 (m, 3H), 2.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.45 (tddd, J = 1.6, 6.8, 13.6, 15.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.13 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

30

【1 0 3 4】

工程 3 . 4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.90 g、4.07 mmol) および *tert*-ブチル 3-エチニル-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸塩 (955 mg、4.48 mmol) のトリエチルアミン (5.00 mL) およびジメチルホルムアミド (5.00 mL) の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (470 mg、407 μmol) およびヨウ化銅 (I) (77.5 mg、407 μmol) を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、50 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 3/1) により精製して、*tert*-ブチル 3-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) -6-ニトロキナゾリン-7-イル) エチニル)

40

50

- 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (9 0 0 m g 、 収率 4 2 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 1 . 0 3 - 1 0 . 4 7 (m , 1 H) , 9 . 4 9 (b r s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (b r s , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 4 - 3 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 6 5 - 3 . 5 9 (m , 1 H) , 3 . 3 9 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 6 1 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) .

【 1 0 3 5 】

工程 4 . t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (9 0 0 m g 、 1 . 7 0 m m o l) の塩酸 / 酢酸エチル (4 M 、 5 . 0 0 m L) の溶液を、 2 5 ° で 0 . 5 時間攪拌した。混合液を濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 0 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 3 0 . 0

10

【 1 0 3 6 】

工程 5 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 0 0 m g 、 1 . 8 6 m m o l) の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (5 . 0 0 m L) の溶液に、パラホルムアルデヒド (2 7 9 m g 、 9 . 3 1 m m o l 、 2 5 6 u L) を一度に加えた。混合液を、 6 0 ° で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、混合液に水素化ホウ素ナトリウム (1 4 1 m g 、 3 . 7 2 m m o l) を 6 0 ° で数回に分けて加えた。混合液を 6 0 ° で 1 時間攪拌した。反応混合液にメタノール (1 0 m L) を加え、濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 . 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 0 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 4 4 . 0

20

【 1 0 3 7 】

工程 6 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 0 0 m g 、 1 . 8 0 m m o l) のメタノール (1 2 . 0 m L) および水 (3 . 0 0 m L) の溶液に、鉄粉 (5 0 3 m g 、 9 . 0 1 m m o l) および塩化アンモニウム (4 8 2 m g 、 9 . 0 1 m m o l) を数回に分けて加えた。混合液を、 8 0 ° で 1 時間攪拌した。混合液にメタノール (3 0 m L) を加え、濾過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 3 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x l u n a C 1 8 1 5 0 * 4 0 m m * 1 5 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 2 % ~ 3 2 % 、 1 1 分) により精製し、凍結乾燥させて、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 2 0 m g 、 収率 1 6 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D 3 O D) = 8 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 3 1 (d t , J = 1 . 2 , 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 2 2 (m , 1 H) , 4 . 0 7 - 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 6 4 - 3 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 1 0 (s , 3 H) , 3 . 0 4 - 2 . 7 4 (m , 2 H) .

30

40

【 1 0 3 8 】

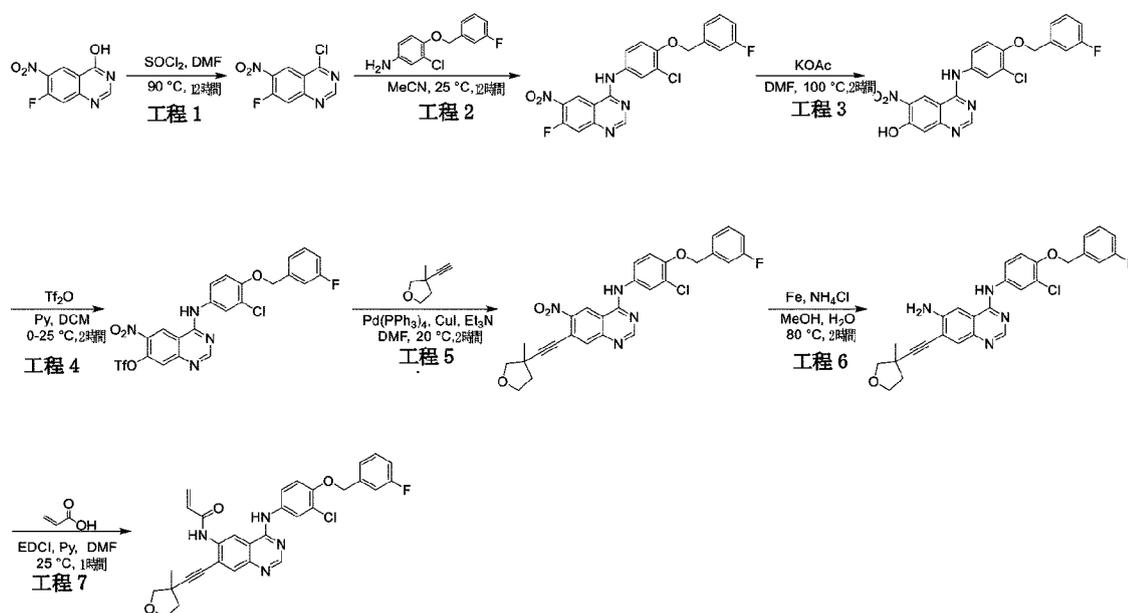
工程 7 . N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 0 0 m g 、 2 4 2 u m o l) 、アクリル酸 (2 6 . 1 m g 、 3 6 2 u m o l 、 2 4 . 9 u L) およ

50

びピリジン (76.5 mg、967 μmol、78.0 μL) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (185 mg、967 μmol) を数回に分けて加えた。混合液を、25 で 0.5 時間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液を分取 HPLC (カラム: Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm; 移動相: [水 (0.2 25% 酢酸) - アセトニトリル]; B% : 12% ~ 32%、10 分) により精製し、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - フルオロ - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (40.07 mg、収率 35%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 468.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.29 - 10.01 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.59 - 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

実施例 55 . 化合物番号 61 (N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) - フェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 3】



【1039】

工程 1 . 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - オール (5.00 g、23.9 mmol) の塩化チオニル (30 mL) の溶液に、ジメチルホルムアミド (190 mg、2.60 mmol) を滴下して加えた。混合液を、90 で 12 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (5.40 g、粗) を白色固形物として得た。

【1040】

工程 2 . 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (5.40 g、23.7 mmol) のアセトニトリル (50 mL) の溶液に、3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニン (5.97 g、23.7 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、25 で 12 時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン

ン - 4 - アミン (12.3 g、粗) を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 443.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.99 - 11.47 (m, 1H), 9.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 6.1, 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 5.29 (s, 2H).

【1041】

工程 3. N - (3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (12.3 g、27.8 mmol) のジメチルホルムアミド (150 mL) の溶液に、酢酸カリウム (13.6 g、139 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、100 で2時間攪拌した。混合液に水 (500 mL) を加え、濾過した。濾過ケーキを真空中で乾燥させ、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (13.0 g、粗) を赤色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 441.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.16 (s, 1H), 8.58 - 8.32 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.69 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.24 (s, 2H).

10

【1042】

工程 4. 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (2.00 g、4.54 mmol)、ピリジン (1.79 g、22.7 mmol) のジクロロメタン (30 mL) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン無水物 (2.56 g、9.07 mmol) を0 で滴下して加えた。混合液を25 で2時間攪拌した。混合液を水 (150 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 x 80 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製して、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (650 mg、収率 25%) を黄色固形物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 5.27 (s, 2H).

20

30

【1043】

工程 5. 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (600 mg、1.05 mmol)、3 - エチル - 3 - メチルテトラヒドロフラン (138 mg、1.26 mmol) のジメチルホルムアミド (9.00 mL) およびトリエチルアミン (9.00 mL) の溶液に、ヨウ化銅 (39.9 mg、209 μmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (121 mg、105 μmol) を一度に加えた。混合液を、20 で2時間攪拌した。混合液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 80.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40.0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) により精製して、N - (3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - ((3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) エチル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (290 mg、収率 52%) を黄色固形物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.35 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (dd, J

40

50

= 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.18 (dt, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.11 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.00 (td, J = 7.3, 12.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H).

【1044】

工程6. N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(280 mg、525 μ mol)、塩化アンモニウム(197 mg、3.68 mmol)のメタノール(4.00 mL)および水(1.00 mL)の溶液に、鉄粉(147 mg、2.63 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 60.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(40.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(250 mg、収率95%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 503.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (br t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).

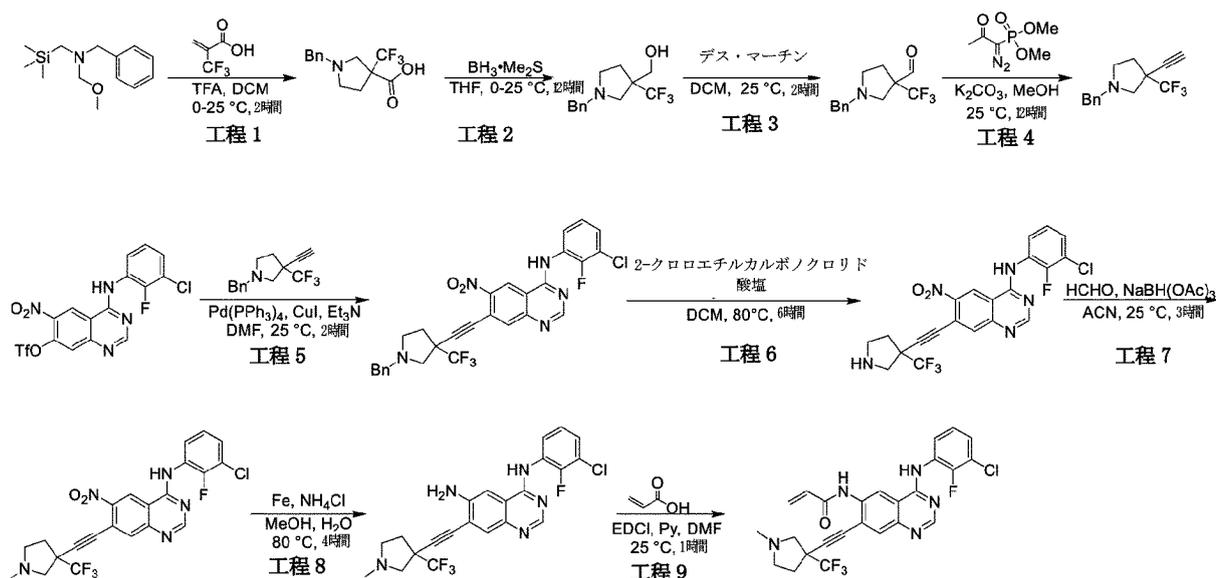
【1045】

工程7. N⁴-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(220 mg、437 μ mol)、アクリル酸(37.8 mg、525 μ mol)およびピリジン(138 mg、1.75 mmol)のジメチルホルムアミド(2.00 mL)の混合液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(335 mg、1.75 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、20 で1時間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150 * 50 mm * 10 μ m; 移動相: [水(10 mM NH₄ HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 58% ~ 78%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(88.5 mg、収率35%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 557.4; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.87 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 6.1, 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 1.9, 8.6 Hz, 1H), 6.58 (br dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 1.8, 17.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 1.8, 10.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.96 (td, J = 7.3, 12.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H).

実施例56. 化合物番号62(N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(88.5 mg、収率35%)を黄色固形物として得た。

ル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 4】



10

【1046】

工程 1 . 2 - (トリフルオロメチル) アクリル酸 (6 . 0 0 g 、 4 2 . 8 m m o l) のジクロロメタン (1 0 0 m L) の溶液に、N - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル) メチル) メタンアミン (1 0 . 0 g 、 4 2 . 1 m m o l) およびトリフルオロ酢酸 (7 7 0 m g 、 6 . 7 5 m m o l) を 0 でゆっくりと加えた。混合液を窒素雰囲気下、25 で 2 時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 1 . 5 g 、 粗) を白色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 2 7 4 . 0 ;

20

【1047】

工程 2 . 1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (5 . 5 0 g 、 2 0 . 1 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 0 m L) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (テトラヒドロフラン中、1 0 . 0 M、4 . 0 8 m L) を 0 で加えた。混合液を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合液をメタノール (5 0 m L) でクエンチした。次いで混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 4 / 1 ~ 酢酸エチル / メタノール = 4 / 1) により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、(1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール (2 . 6 7 g 、 粗) を無色油状物として得た。m / z E S + [M + H] + 2 6 0 . 1 ;

30

【1048】

工程 3 . (1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール (2 . 6 7 g 、 1 0 . 3 m m o l) のジクロロメタン (1 0 0 m L) の溶液に、デス・マーチン (6 . 6 8 g 、 1 5 . 7 m m o l) を加えた。混合液を、2 5 で 2 時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 0 / 1) により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - カルボアルデヒド (2 . 6 0 g 、 粗) を黄色油状物として得た。

40

【1049】

工程 4 . 1 - ベンジル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - カルボアルデヒド (2 . 6 0 g 、 1 0 . 1 m m o l) のメタノール (3 0 . 0 m L) の溶液に、ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸塩 (2 . 9 0 g 、 1 5 . 1 m m o l) および炭酸カリウム (4 . 2 0 g 、 3 0 . 3 m m o l) を加えた。混合液を、2 5 で 1 2

50

時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝0／1）により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、1-ベンジル-3-エチニル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン(1.05 g、収率41%)を無色油状物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 254.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.36-7.24(m, 5H), 3.68-3.59(m, 2H), 2.90(d, J=9.9 Hz, 1H), 2.81-2.76(m, 1H), 2.73-2.66(m, 1H), 2.66-2.58(m, 1H), 2.51-2.50(m, 1H), 2.25(td, J=6.8, 13.2 Hz, 1H), 2.17-2.09(m, 1H)。

【1050】

工程5.4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(1.80 g、3.86 mmol)のジメチルホルムアミド(10 mL)の溶液に、1-ベンジル-3-エチニル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン(950 mg、3.75 mmol)、トリエチルアミン(7.27 g、71.8 mmol)、ヨウ化第一銅(150 mg、787 μmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(45.0 mg、38.9 μmol)を加えた。混合液を窒素雰囲気下で2時間、25 で攪拌した。混合液をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～4／1）により精製した。所望の画分を収集し、減圧下で濃縮して、7-(1-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.67 g、収率75%)を黄色油状物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 570.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.69(br s, 1H), 9.48(br s, 1H), 8.69(br s, 1H), 8.07(br s, 1H), 7.55(br s, 2H), 7.37-7.32(m, 5H), 7.29(br dd, J=4.8, 8.2 Hz, 1H), 3.75-3.67(m, 2H), 3.08-2.99(m, 2H), 2.84-2.78(m, 1H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.42-2.35(m, 2H)。

【1051】

工程6.7-(1-ベンジル-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.30 g、2.28 mmol)のジクロロメタン(6.0 mL)の溶液に、2-クロロエチルカルボノクロリド酸塩(8.34 g、58.3 mmol)を加えた。混合液を窒素雰囲気下で6時間、80 で攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物にメタノール(20 mL)を加え、80 で2時間攪拌した。次いで混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相HPLC(0.1%ギ酸条件)により精製した。所望の画分を濃縮し、凍結乾燥させて残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝1／0～20／1）により精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(700 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 480.1;

【1052】

工程7.N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロ-7-(3-(トリフルオロメチル)-ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(700 mg、1.46 mmol)のアセトニトリル(20 mL)の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(800 mg、3.77 mmol)およびパラホルムアルデヒド(900 mg、28.1 mmol)を加えた。混合液を、25 で3時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1～0／1）により精製した。所望の画分を収集し、

10

20

30

40

50

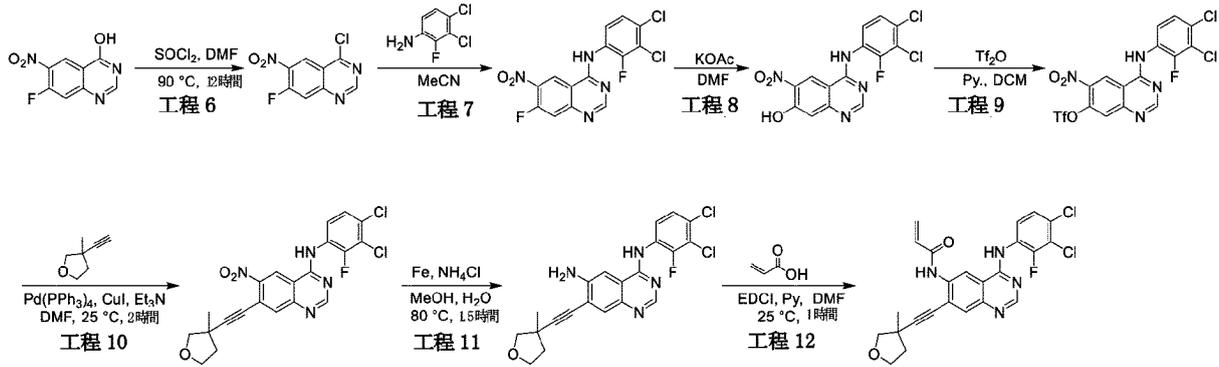
濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (360 mg、粗) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 494 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10 . 88 - 10 . 58 (m , 1 H) , 9 . 54 - 9 . 38 (m , 1 H) , 8 . 68 (br s , 1 H) , 8 . 06 (br s , 1 H) , 7 . 55 (br dd , J = 5 . 7 , 7 . 2 Hz , 2 H) , 7 . 32 (br s , 1 H) , 3 . 04 - 2 . 96 (m , 3 H) , 2 . 81 - 2 . 71 (m , 2 H) , 2 . 70 - 2 . 59 (m , 2 H) , 2 . 36 (br d , J = 6 . 5 Hz , 2 H) .
【 1053 】

工程 8 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (360 mg、729 μ mol) のメタノール (20 mL) および水 (3 . 0 mL) の溶液に、鉄粉 (400 mg、7 . 16 mmol) および塩化アンモニウム (600 mg、11 . 2 mmol) を加えた。混合液を、80 で4時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 225 % 酢酸) - アセトニトリル] ; B % : 10 % ~ 40 %、8分) により精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (150 mg、収率 44 %) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 464 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 9 . 79 - 9 . 47 (m , 1 H) , 8 . 27 (br s , 1 H) , 8 . 16 (s , 1 H) , 7 . 67 (br s , 1 H) , 7 . 53 (br d , J = 2 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 47 (br s , 1 H) , 7 . 26 (br t , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 5 . 64 (br s , 2 H) , 3 . 08 - 3 . 03 (m , 1 H) , 2 . 99 - 2 . 94 (m , 1 H) , 2 . 82 - 2 . 75 (m , 1 H) , 2 . 65 - 2 . 55 (m , 1 H) , 2 . 45 - 2 . 35 (m , 2 H) , 2 . 33 (s , 3 H) .

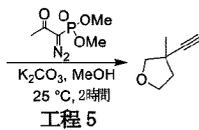
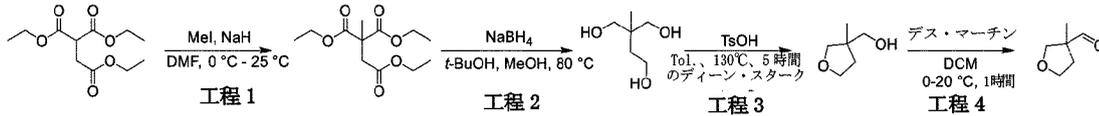
【 1054 】

工程 9 . N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (120 mg、258 μ mol) のジメチルホルムアミド (2 . 0 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (72 . 0 mg、375 μ mol)、ピリジン (70 . 5 mg、892 μ mol) およびアクリル酸 (20 . 0 mg、277 μ mol) を加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液を濾過して溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 225 % 酢酸) - アセトニトリル] ; B % : 12 % ~ 42 %、10分) により精製した。所望の画分を濃縮し、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (49 . 1 mg、収率 33 %) を黄色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 518 . 1 ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10 . 14 (s , 1 H) , 10 . 02 (s , 1 H) , 8 . 64 (s , 1 H) , 8 . 53 (s , 1 H) , 8 . 14 (s , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 52 (br t , J = 7 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 30 (br t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 59 - 6 . 50 (m , 1 H) , 6 . 34 (dd , J = 1 . 7 , 17 . 1 Hz , 1 H) , 5 . 86 (dd , J = 1 . 6 , 10 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 07 (br s , 2 H) , 2 . 79 - 2 . 70 (m , 2 H) , 2 . 37 (br s , 3 H) , 2 . 37 - 2 . 34 (m , 2 H) .
実施例 57 . 化合物番号 63 (N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 5】



10



20

【1 0 5 5】

工程 1 . トリエチル エタン - 1 , 1 , 2 - トリカルボン酸塩 (4 0 . 0 g 、 1 6 2 m m o l) のジメチルホルムアミド (3 0 0 m L) の溶液に、水素化ナトリウム (9 . 1 0 g 、 2 2 7 m m o l 、 純度 6 0 %) を 0 で数回に分けて加えた。混合液を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで混合液にヨードメタン (3 0 . 0 g 、 2 1 1 m m o l) を 0 で滴下して加えた。混合液を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム溶液 (3 0 0 m L) を用いてクエンチし、酢酸エチル (3 x 2 0 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) により精製して、トリエチル プロパン - 1 , 2 , 2 - トリカルボン酸塩 (4 5 . 0 g 、 粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 4 . 1 8 - 4 . 1 0 (m , 6 H) , 2 . 8 7 - 2 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 2 0 - 1 . 1 7 (m , 9 H) .

30

【1 0 5 6】

工程 2 . トリエチル プロパン - 1 , 2 , 2 - トリカルボン酸塩 (4 0 . 0 g 、 1 5 4 m m o l) および水素化ホウ素ナトリウム (1 5 . 4 g 、 4 0 7 m m o l) の tert - ブチル アルコール (4 0 0 m L) のかん流溶液に、メタノール (3 0 . 0 m L) を 0 . 5 時間かけて滴下して加えた。溶液をさらに 0 . 5 時間、 9 0 で煮沸し、冷却させた。 5 M の塩酸を慎重に加え、溶液を中和し、次いでこれを濾過した。残留物をエタノール (3 x 1 0 0 m L) で洗浄し、濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 1) により精製して、2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルブタン - 1 , 4 - ジオール (1 0 . 0 g 、 収率 4 9 %) を明黄色油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 4 . 4 7 - 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 9 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 3 . 4 6 (d t , J = 4 . 9 , 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 1 8 (d , J = 5 . 3 H z , 4 H) , 1 . 4 0 - 1 . 3 5 (m , 2 H) , 0 . 7 4 (s , 3 H) .

40

【1 0 5 7】

工程 3 . 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルブタン - 1 , 4 - ジオール (1 0 . 0

50

g、74.5 mmol) のトルエン (200 mL) の溶液に、4 - トルエンスルホン酸 (1.28 g、7.45 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を5時間、ディーンスタークトラップ下、130 で攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) により精製して、(3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)メタノール (6.00 g、収率69%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.06 (s, 3H)

【1058】

工程4. (3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル)メタノール (600 mg、5.17 mmol) のジクロロメタン (8.0 mL) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (3.29 g、7.75 mmol) を0 で加えた。混合液を20 で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) により精製して、3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド (500 mg、粗) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.51 (s, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 6.8, 8.0, 12.7 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 5.6, 7.2, 12.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H) .

【1059】

工程5. 3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド (500 mg、4.38 mmol) および炭酸カリウム (1.82 g、13.1 mmol) のメタノール (5.0 mL) の溶液に、ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸塩 (1.09 g、5.69 mmol) を滴下して加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を水 (40 mL) で希釈し、石油エーテル (3 x 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過した。有機層をジメチルホルムアミド (10 mL) で希釈し、濃縮して石油エーテルを除去し、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に溶解した3 - エチニル - 3 - メチル - テトラヒドロフラン (約500 mg、粗) を得た。

【1060】

工程6. 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - オール (5.00 g、23.9 mmol) の塩化チオニル (82.0 g、689 mmol) の溶液に、ジメチルホルムアミド (175 mg、2.39 mmol) を滴下して加えた。混合液を、90 で12時間攪拌した。混合液を濃縮して、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (5.40 g、粗) を黄色固形物として得た。

【1061】

工程7. 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (5.40 g、23.7 mmol) のアセトニトリル (50 mL) の溶液に、3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロアニリン (4.27 g、23.7 mmol) を数回に分けて加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (9.00 g、粗) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.65 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H)

【1062】

工程8. N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (9.00 g、24.3 mmol) のジメチルホルムアミド (100 mL) の溶液に、酢酸カリウム (11.9 g、121 mmol) を数回に分けて加

10

20

30

40

50

えた。混合液を、100 で2時間攪拌した。混合液を水(500 mL)中に注ぎ、濾過した。濾過ケーキを乾燥させ、4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-オール(8.00 g、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 368.9;

【1063】

工程9.4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-オール(5.00 g、13.6 mmol)およびピリジン(5.36 g、67.7 mmol、5.47 mL)のジクロロメタン(40 mL)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン無水物(7.64 g、27.1 mmol)を0 で滴下して加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を水(30 mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×30 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~10/1)により精製して、4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(3.50 g、収率49%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 500.9;

10

【1064】

工程10.4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(400 mg、798 μmol)および3-エチニル-3-メチルテトラヒドロフラン(16.5 mg、150 μmol)のジメチルホルムアミド(5.0 mL)およびトリエチルアミン(5.0 mL)の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(92.2 mg、79.8 μmol)およびヨウ化銅(I)(15.2 mg、79.8 μmol)を窒素雰囲気下で一度に加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~3/1)により精製して、N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(350 mg、収率95%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.89(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.34(dd, J=8.0, 9.2 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.88(br s, 1H), 7.40(dd, J=2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.14-4.01(m, 3H), 3.73(d, J=8.4 Hz, 1H), 2.49-2.37(m, 1H), 2.10-1.99(m, 1H), 1.54(s, 3H).

20

30

【1065】

工程11.N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(310 mg、672 μmol)および塩化アンモニウム(180 mg、3.36 mmol)のメタノール(8.0 mL)および水(2.0 mL)の溶液に、鉄粉(188 mg、3.36 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、80 で1.5時間攪拌した。混合液にメタノール(50 mL)を加え、濾過した。濾過液を濃縮して、粗生成物を得た。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、N⁴-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(270 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 431.0;

40

【1066】

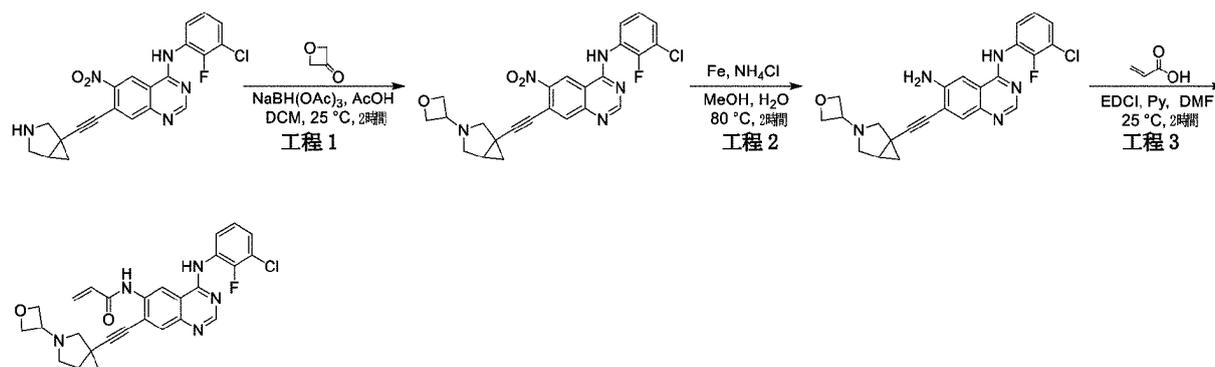
工程11.N⁴-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル

50

テトラヒドロフラン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 4 0 m g 、 5 5 6 μ m o l) 、 アクリル酸 (5 2 . 1 m g 、 7 2 3 μ m o l) およびピリジン (1 7 6 m g 、 2 . 2 3 m m o l) のジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) の溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4 2 7 m g 、 2 . 2 3 m m o l) を数回に分けて加えた。混合液を、 2 5 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (3 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 2 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e C 1 8 1 5 0 * 5 0 m m * 1 0 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 5 3 % ~ 7 3 % 、 1 0 分) により精製し、凍結乾燥させて、 N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (6 7 . 7 m g 、 収率 2 5 %) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] ⁺ 4 8 5 . 2 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d d , J = 8 . 0 , 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (b r s , 1 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 2 . 0 , 9 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 1 - 6 . 5 2 (m , 1 H) , 6 . 4 9 - 6 . 3 7 (m , 1 H) , 5 . 9 2 (d d , J = 1 . 2 , 1 0 . 4 H z , 1 H) , 4 . 1 9 - 4 . 0 6 (m , 3 H) , 3 . 6 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 1 5 - 2 . 0 3 (m , 1 H) , 1 . 5 9 (s , 3 H) .

実施例 5 8 . 化合物番号 6 4 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 6】



【 1 0 6 7】

工程 1 . 7 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 0 0 m g 、 8 6 9 μ m o l) 、 オキセタン - 3 オン (3 7 6 m g 、 5 . 2 1 m m o l) および酢酸 (0 . 1 0 m L) のジクロロメタン (1 0 m L) の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム酢酸塩 (1 . 1 1 g 、 5 . 2 1 m m o l) を 2 5 で数回に分けて加えた。混合液を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合液をメタノール (2 0 m L) でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 0 / 1) により精製して、 N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 - アミン (3 5 0 m g 、 収率 8 4 %) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] ⁺ 4 8 0 . 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (b r t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 7 . 2 2 (b r s , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 6 5 - 4 . 6 0 (m , 2 H) , 4 . 5 6 - 4 . 5 2 (m

, 2 H), 3.78 - 3.72 (m, 1 H), 3.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 2.50 (dd, J = 3.6, 8.8 Hz, 1 H), 2.02 (s, 1 H), 1.95 - 1.90 (m, 1 H), 1.51 (t, J = 4.8 Hz, 1 H).

【1068】

工程 2. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 - アミン (350 mg、729 μmol)、鉄粉 (204 mg、3.65 mmol) および塩化アンモニウム (195 mg、3.65 mmol) のメタノール (5.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合液を、80 で 2 時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (210 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES⁺ [M + H]⁺ 450.1;

10

【1069】

工程 3. N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (150 mg、333 μmol)、アクリル酸 (26.4 mg、367 μmol) およびピリジン (105 mg、1.33 mmol) のジメチルホルムアミド (2.0 mL) の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (256 mg、1.33 mmol) を 25 で数回に分けて加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌し、次いで濾過した。濾過液を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (0.05 % 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]、B% : 35% ~ 65%、10 分) および分取 HPLC (カラム: Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm ; 移動相: [水 (0.225 % ギ酸) - アセトニトリル]; B% : 10% ~ 40%、10 分) により精製して、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (14.6 mg、収率 8%) を黄色固形物として得た。m/z ES⁺ [M + H]⁺ 504.4;

20

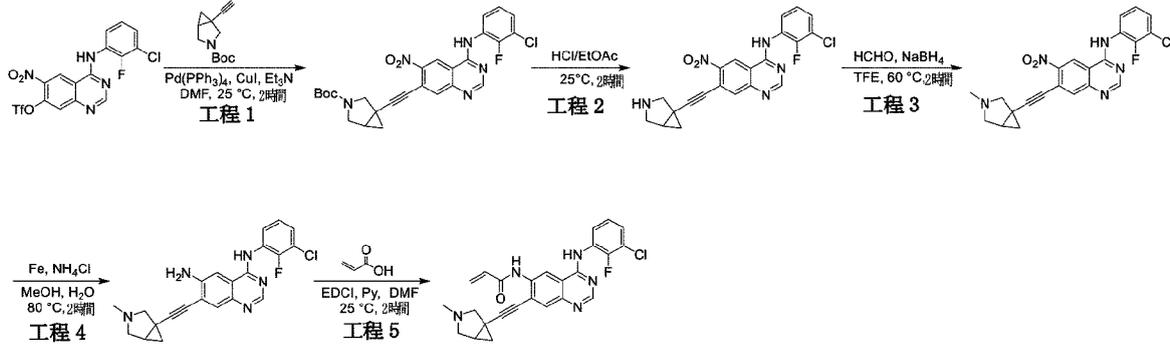
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.19 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.36 - 8.27 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.24 - 7.14 (m, 2 H), 6.55 - 6.49 (m, 1 H), 6.37 - 6.28 (m, 1 H), 5.94 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.72 (dt, J = 2.4, 6.4 Hz, 2 H), 4.63 (dt, J = 3.6, 6.0 Hz, 2 H), 3.85 (quin, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.67 - 2.60 (m, 2 H), 2.01 (td, J = 4.0, 8.0 Hz, 1 H), 1.66 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 1.14 (dd, J = 4.4, 8.4 Hz, 1 H).

40

実施例 59. 化合物番号 65 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド) の合成

【化 2 1 7】



10

工程 1 . 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1 . 8 0 g 、 3 . 8 6 m m o l) 、 t e r t - ブチル 1 - エチニル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (8 0 2 m g 、 3 . 8 7 m m o l) およびヨウ化銅 (1 4 7 m g 、 7 7 2 u m o l) のジメチルホルムアミド (5 . 0 m L) およびトリエチルアミン (4 . 0 m L) の混合液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 4 6 m g 、 3 8 6 u m o l) を窒素雰囲気下で加えた。混合液を、25 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1) により精製して、t e r t - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (2 . 0 0 g 、 収率 9 9 % を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 5 2 4 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 8 . 8 7 - 8 . 7 9 (m , 2 H) , 8 . 2 3 (b r t , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (b r s , 1 H) , 8 . 0 6 (b r d , J = 1 4 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 9 6 - 3 . 8 2 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 0 1 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 9 3 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (s , 9 H)

20

30

【 1 0 7 0】

工程 2 . t e r t - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (1 . 8 0 g 、 3 . 4 4 m m o l) の酢酸エチル (1 0 m L) の混合液に、塩酸 / 酢酸エチル (4 . 0 0 M 、 4 . 0 0 m L) を加え、混合液を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (1 0 m L) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (5 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、7 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 4 0 g 、 収率 9 6 %) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 2 4 . 1 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 8 6 (b r s , 1 H) , 9 . 6 0 - 9 . 4 0 (m , 2 H) , 8 . 7 4 (b r s , 1 H) , 8 . 0 8 (b r s , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (b r t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 6 3 (d d , J = 6 . 0 , 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 3 8 (d d , J = 6 . 0 , 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 4 1 - 2 . 3 5 (m , 1 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 1 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 1 . 3 9 (m , 1 H) .

40

【 1 0 7 1】

工程 3 . 7 - (3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 0 0 m

50

g、869 μmol ）、パラホルムアルデヒド（130 mg、4.35 mmol）のトリフルオロエタノール（5.0 mL）の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム（65.8 mg、1.74 mmol）を25 で加えた。混合液を60 で1時間攪拌した。混合液をメタノール（5.0 mL）でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン（350 mg、収率92%）を黄色固形物として得た。
 m/z ES⁺ [M+H]⁺ 438.0;

【1072】

工程4. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン（350 mg、799 μmol ）、鉄粉（223 mg、4.00 mmol）および塩化アンモニウム（214 mg、4.00 mmol）のメタノール（5.0 mL）および水（2.0 mL）の混合液を80 で2時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（20 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン（300 mg、粗）を黄色固形物として得た。
 m/z ES⁺ [M+H]⁺ 408.1.

【1073】

工程5. N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン（250 mg、613 μmol ）、アクリル酸（57.4 mg、796 μmol ）およびピリジン（194 mg、2.45 mmol）のジメチルホルムアミド（3.0 mL）の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩（470 mg、2.45 mmol）を25 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌し、次いで濾過した。濾過液を分取HPLC（カラム：Welch Xtimate C18 150 * 30 mm * 5 μm ；移動相：[水（0.05%水酸化アンモニウムv/v） - アセトニトリル]、B%：40% ~ 70%、10分）および分取HPLC（カラム：Unisil 3 - 100 C18 Ultra 150 * 50 mm * 3 μm ；移動相：[水（0.225%ギ酸）、アセトニトリル]；B%：8% ~ 38%、10分）により精製して、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド（36.7 mg、収率13%）を黄色固形物として得た。
 m/z ES⁺ [M+H]⁺ 462.4；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） 9.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.38 - 6.23 (m, 1H), 5.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.28 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.08 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.59 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (td, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.09 (br dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H).

実施例60. 化合物番号66（N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド）の合成

10

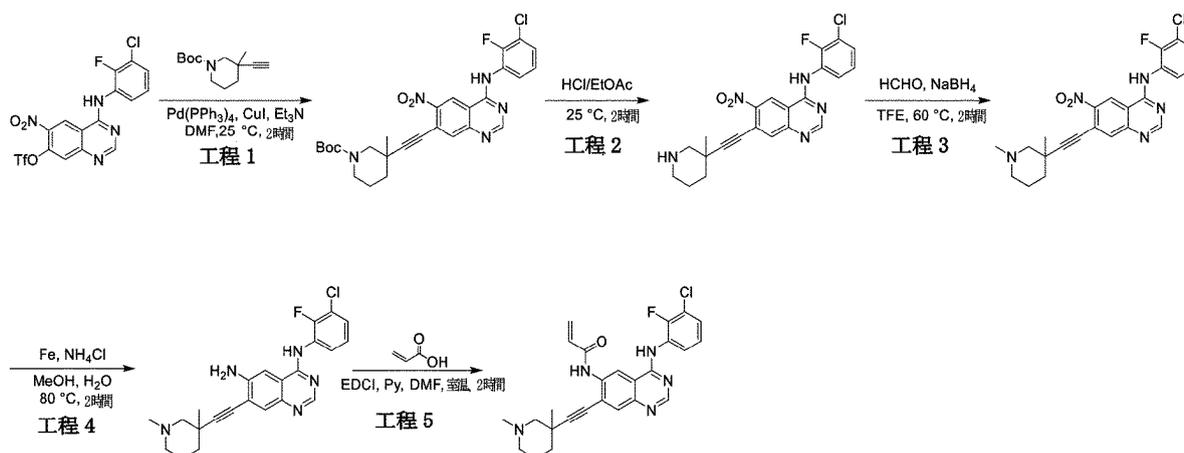
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

【1 0 7 4】

工程 1 . 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1 . 5 0 g 、 3 . 2 1 m m o l) 、 t e r t - ブチル 3 - エチニル - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (7 8 9 m g 、 3 . 5 4 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 2 7 g 、 3 2 . 3 m m o l) のジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) の混合液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3 7 1 m g 、 3 2 1 μ m o l) およびヨウ化銅 (1 2 2 m g 、 6 4 3 μ m o l) を 2 5 で加えた。混合液を窒素雰囲気下、25 で2時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 2 / 1)により精製して、t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 . 5 g 、 粗) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 5 4 0 . 1 ; ^1H N M R (4 0 0 M H z , C D C l $_3$) 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 7 8 (b r s , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 2 2 (m , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 9 1 (b r d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 7 7 (b r t , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 2 . 9 9 (s , 2 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 7 3 (s , 3 H) , 1 . 6 7 (b r s , 1 H) , 1 . 5 7 (b r d , J = 1 4 . 8 H z , 1 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 1 . 3 7 (s , 3 H) .

20

30

【1 0 7 5】

工程 2 . t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (1 . 0 0 g 、 1 . 8 5 m m o l) の酢酸エチル (5 . 0 m L) の溶液に、塩酸 / 酢酸エチル (4 . 0 0 M 、 5 . 0 0 m L) を加え、混合液を 2 5 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (1 0 m L) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (5 . 0 m L) で洗浄し、真空中で乾燥させて、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピペリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 5 0 m g 、 収率 9 6 % 、 H C l) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 4 0 . 1 ; ^1H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d $_6$) 9 . 7 0 - 9 . 4 7 (m , 2 H) , 8 . 7 4 (b r s , 1 H) , 8 . 3 7 (b r s , 1 H) , 8 . 2 9 (b r s , 1 H) , 7 . 5 9 (b r d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 3 7 (b r d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 2 4 (b r d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 1 (b r t , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 8 4 (b r d , J

40

50

= 14.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

【1076】

工程3. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(550 mg、1.15 mmol、HCl)およびパラホルムアルデヒド(173 mg、5.77 mmol、159 μ L)のトリフルオロエタノール(5.0 mL)の混合液を、60 で0.5時間攪拌した。次いで、混合液に水素化ホウ素ナトリウム(87.3 mg、2.31 mmol)を60 で数回に分けて加えた。混合液を60 で1.5時間攪拌した。混合液をメタノール(5.0 mL)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 454.4; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.84 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 2.88 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (br s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.39 (s, 3H).

【1077】

工程4. N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500 mg、1.10 mmol)、鉄粉(308 mg、5.51 mmol)および塩化アンモニウム(294 mg、5.51 mmol)のメタノール(8.0 mL)および水(3.0 mL)の混合液を80 で2時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(400 mg、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 424.1;

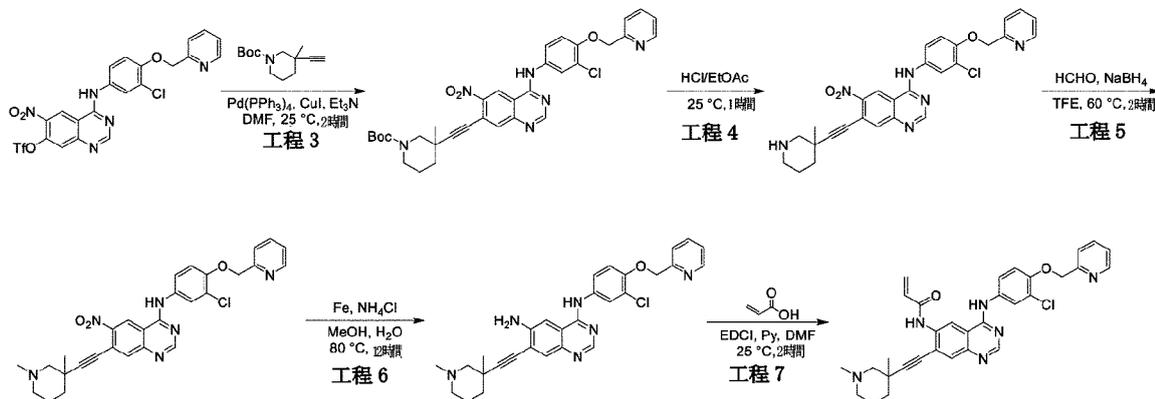
【1078】

工程5. N⁴-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(300 mg、708 μ mol)、アクリル酸(61.2 mg、849 μ mol、58.3 μ L)およびピリジン(224 mg、2.83 mmol)のジメチルホルムアミド(4.0 mL)の混合液に、1-エチル-3-((3-ジメチルアミノ)プロピル)-カルボジイミド塩酸塩(543 mg、2.83 mmol)を25 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌した。混合液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini NX-C18(75*30 mm*3 μ m); 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-アセトニトリル]、B%: 50%~80%、7分)、および(カラム: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μ m; 移動相[水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 10%~40%、10分)により精製して、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(55.4 mg、収率15%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 478.1; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9.52 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.63 - 6.49 (m, 2H), 5.89 - 5.83 (m, 1H), 3.14 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.79 (b

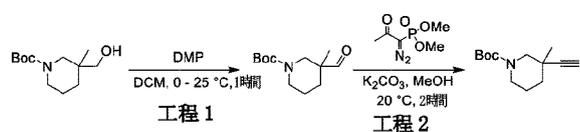
r dd, $J = 3.2, 10.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (br dd, $J = 3.6, 12.4 \text{ Hz}$, 1H).

実施例 61. 化合物番号 67 (N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド)の合成

【化 219】



10



20

【1079】

工程 1. tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (3.90 g、17.0 mmol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、(1,1-ジアセトキシ-3-オキソ-1,2-ベンズヨードキソール-1-イル)酢酸塩 (10.1 g、23.8 mmol) を 0 で数回に分けて加えた。混合液を、25 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、tert-ブチル 3-ホルミル-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (3.10 g、収率 80%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.80 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.17 (td, $J = 6.4, 12.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.06 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (s, 3H).

30

【1080】

工程 2. tert-ブチル 3-ホルミル-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (3.00 g、13.2 mmol) および炭酸カリウム (3.65 g、26.4 mmol) のメタノール (20 mL) の混合液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩 (3.30 g、17.2 mmol) を 20 で加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製して、tert-ブチル 3-エチニル-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (2.60 g、収率 88%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.91 - 3.67 (m, 2H), 2.86 (ddd, $J = 3.6, 9.6, 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.78 (br d, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 0.84 - 0.77 (m, 1H).

40

50

【1081】

工程3.4 - ((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(1.00g、1.80mmol)、tert-ブチル 3-エチニル-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩(442mg、1.98mmol)およびトリエチルアミン(1.09g、10.9mmol)のジメチルホルムアミド(1.50mL)の混合液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(208mg、180 μ mol)およびヨウ化銅(68.5mg、360 μ mol)を25 で加えた。混合液を窒素雰囲気下、25 で2時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~2/1)により精製して、tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)-エチニル)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩(1.10g、収率97%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 629.2; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 9.20(br s, 1H), 9.02(br s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.52(dd, J=0.8, 4.8Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.80(d, J=2.4Hz, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.39-7.33(m, 2H), 7.20-7.18(m, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.93-3.79(m, 1H), 2.90(s, 2H), 2.82(s, 1H), 1.93(br dd, J=4.4, 13.6Hz, 1H), 1.82(br d, J=6.4Hz, 1H), 1.61-1.51(m, 1H), 1.44(br s, 1H), 1.34(s, 9H), 1.26(s, 3H).

10

20

【1082】

工程4. tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩(1.40g、2.23mmol)の酢酸エチル(10mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4.00M、10.0mL)を加え、混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル(5.0mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.10g、収率87%、HCl)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 529.2; ¹H NMR(400MHz, MeOD) 9.58(s, 1H), 8.98-8.91(m, 2H), 8.72(t, J=8.0Hz, 1H), 8.34-8.27(m, 2H), 8.12(t, J=6.8Hz, 1H), 8.03(d, J=2.4Hz, 1H), 7.78(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=9.2Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 3.56(br d, J=12.4Hz, 1H), 3.46(br d, J=12.4Hz, 1H), 3.37(s, 1H), 3.12(d, J=12.8Hz, 1H), 3.05(dt, J=3.2, 12.8Hz, 1H), 2.32-2.20(m, 1H), 2.15(br d, J=13.6Hz, 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.78(dt, J=3.6, 13.12Hz, 1H), 1.52(s, 3H).

30

40

【1083】

工程5. N-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-メチルピペリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500mg、884 μ mol、HCl)およびパラホルムアルデヒド(133mg、4.42mmol)のトリフルオロエタノール(5.0mL)の混合液を60 で0.5時間攪拌した。次いで、混合液に水素化ホウ素ナトリウム(56.1mg、1.48mmol)を60 で数回に分けて加えた。混合液を60 で1.5時間攪拌した。混合液をメタノール(5.0mL)でクエンチして、濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸

50

エチル (20.0 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (400 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 543.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (br s, 1H).

10

【1084】

工程6. N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (400 mg、737 μmol)、鉄粉 (206 mg、3.68 mmol) および塩化アンモニウム (197 mg、3.68 mmol) のメタノール (5.0 mL) および水 (2.0 mL) の混合液を、80 で2時間攪拌した。混合液を濾過し、ろ過液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残渣を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (300 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 513.3.

20

【1085】

工程7. N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (300 mg、585 μmol)、アクリル酸 (59.0 mg、818 μmol) およびピリジン (185 mg、2.34 mmol) のジメチルホルムアミド (3.0 mL) の混合液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (448 mg、2.34 mmol) を25 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌した。混合液を pre - HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B% : 42% ~ 72%、10分) により精製し、N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 6 - イル)アクリルアミド (101 mg、収率30%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 567.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.70 - 9.47 (m, 2H), 8.74 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.59 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 3.37 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.24 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.01 (br t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

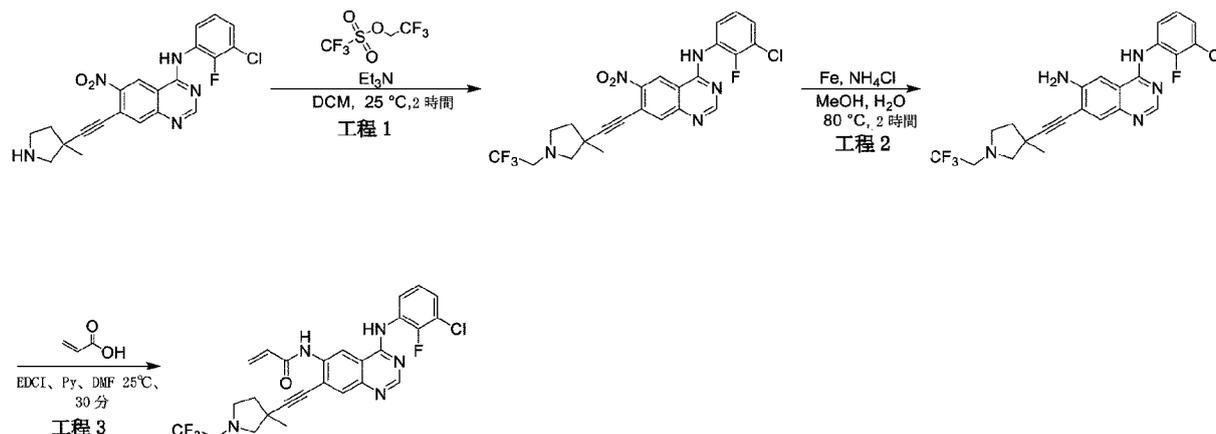
30

40

実施例62. 化合物番号68 (N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 7 - ((1, 3 - ジメチルピペリジン - 3 - イル)エチニル)キナゾリン - 6 - イル)アクリルアミド) の合成

50

【化 2 2 0】



10

工程 1 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) およびトリエチルアミン (4 7 6 m g 、 4 . 7 0 m m o l) のジクロロメタン (2 . 0 m L) の混合液に、2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (5 4 5 m g 、 2 . 3 5 m m o l) を 2 5 で加えた。混合液を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル (3 0 m L) と水 (3 0 m L) との間で分配した。水層を酢酸エチル (3 0 m L) で洗浄した。一つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 6 0 m g 、 収率 7 7 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 6 8 - 8 . 6 1 (m , 2 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 9 7 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (b r d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 5 . 3 9 (b r s , 1 H) , 3 . 8 8 - 3 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 7 2 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 5 0 (s , 2 H) , 3 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 2 3 - 2 . 1 2 (m , 1 H) , 1 . 5 0 (s , 9 H) . m / z E S + [M + H] + 5 0 8 . 1 .

20

30

【 1 0 8 6 】

工程 2 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 6 0 m g 、 9 0 6 u m o l) および塩化アンモニウム (2 4 2 m g 、 4 . 5 3 m m o l) の水 (2 . 0 m L) およびメタノール (5 . 0 m L) の溶液に 2 5 で鉄粉 (2 5 3 m g 、 4 . 5 3 m m o l) をくうえた。混合液を 8 0 で 2 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル (2 0 m L) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m L) に注いで、10 分間攪拌し、濾過した。濾過液を酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (4 2 0 m g 、 収率 9 7 %) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 7 8 . 1 .

40

【 1 0 8 7 】

工程 3 . N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((3 - メチル - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 7 0 m g 、 3 5 6 u m o l) 、アクリル酸 (2 5 . 6 m g 、 3 5 6 u m

50

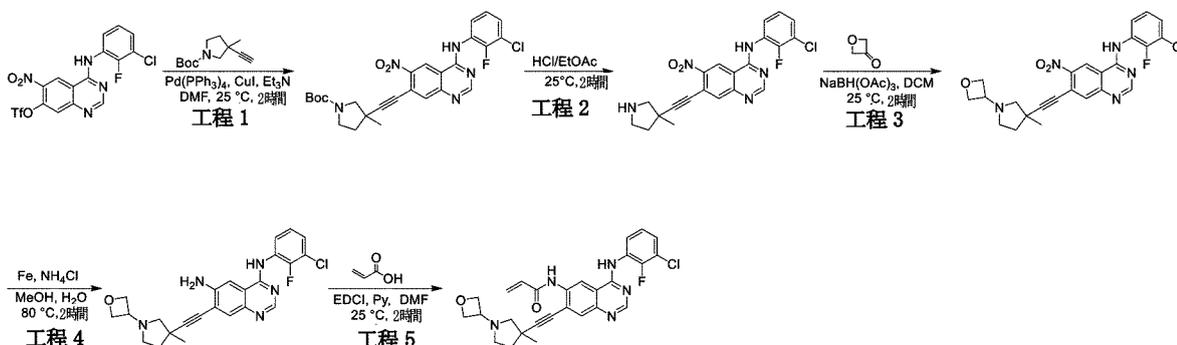
o 1) およびピリジン (113 mg、1.42 mmol) のジメチルホルムアミド (1.0 mL) の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (273 mg、1.42 mmol) を 25 で加えた。反応混合液を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合液を濾過して濾過液を得た。濾過液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini NX-C18 (75 * 30 mm * 3 um); 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 46% ~ 76%、7分) により精製し、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド (53.8 mg、収率 28%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 532.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.14 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.50 (s, 3H).

10

実施例 63. 化合物番号 69 (N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)アミノ)-7-(1,3-ジメチルピペリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド) の合成

20

【化 2 2 1】



30

【1088】

工程 1. 4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (4.30 g、9.21 mmol)、tert-ブチル 3-エチニル-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 (2.12 g、10.1 mmol) およびトリエチルアミン (3.47 g、34.3 mmol) のジメチルホルムアミド (5.0 mL) の混合液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.06 g、921 μmol) およびヨウ化銅 (351 mg、1.84 mmol) を 25 で加えた。混合液を窒素雰囲気下、25 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1 ~ 2/1) により精製して、tert-ブチル 3-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩 (5.0 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 526.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.81 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.

40

50

5.1 - 3.41 (m, 1H), 3.25 (br dd, J = 7.2, 10.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

【1089】

工程2. tert-ブチル 3-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸塩(7.00g、13.3mmol)の酢酸エチル(20mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4.00M、20.0mL)を加え、混合液を25℃で2時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(40mL)で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル(10mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(5.40g、収率88%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 426.1

10

【1090】

工程3. N-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチルピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(3.00g、6.49mmol)およびオキセタン-3-オン(2.34g、32.5mmol)のジクロロメタン(30mL)の混合液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(6.88g、32.5mmol)を数回に分けて加えた。混合液は、25℃で2時間攪拌した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)中に注いで、ジクロロメタン(2×30mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1~0/1)により精製して、N-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.50g、収率48%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 482.2; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.89(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.39-8.33(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.25-7.19(m, 1H), 4.78-4.73(m, 2H), 4.72-4.67(m, 2H), 3.84(quin, J = 6.4 Hz, 1H), 2.97(d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.86(dt, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 2.79-2.73(m, 2H), 2.39(ddd, J = 4.8, 7.6, 12.6 Hz, 1H), 1.98(td, J = 7.6, 12.4 Hz, 1H), 1.56(s, 3H).

20

30

【1091】

工程4. N-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.50g、3.11mmol)および塩化アンモニウム(833mg、15.6mmol)の水(5.0mL)およびメタノール(10mL)の溶液に、鉄粉(869mg、15.6mmol)を25℃で加えた。混合液を80℃で2時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル(50mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(30mL)に注いで、10分間攪拌し、濾過した。濾過液を酢酸エチル(30mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、N⁴-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(1.30g、粗)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 452.0;

40

【1092】

工程5. N⁴-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミ

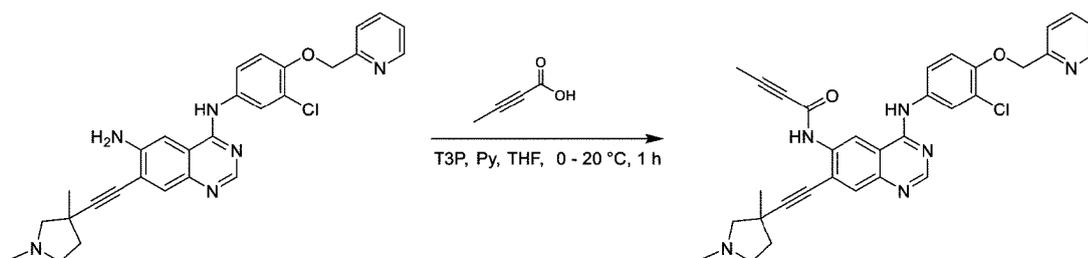
50

ン(1.20g、2.66mmol)、アクリル酸(230mg、3.19mmol)およびピリジン(840mg、10.6mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.04g、10.6mmol)を25℃で加えた。反応混合液を25℃で2時間攪拌した。反応混合液を濾過して、濾過液を得た。濾過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-アセトニトリル]; B%: 38%~68%、10分)により精製し、N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((3-メチル-1-(オキサタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(280mg、収率21%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 506.4; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 9.22(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.39-8.31(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.86(br s, 1H), 7.25-7.14(m, 2H), 6.61-6.52(m, 1H), 6.49-6.38(m, 1H), 5.93(dd, J=1.2, 10.0Hz, 1H), 4.82-4.76(m, 2H), 4.70(dt, J=2.0, 6.0Hz, 2H), 3.87-3.78(m, 1H), 3.08(d, J=8.8Hz, 1H), 3.02-2.92(m, 1H), 2.73(dt, J=5.6, 8.8Hz, 1H), 2.58(d, J=8.8Hz, 1H), 2.40(ddd, J=5.6, 7.8, 13.2Hz, 1H), 2.03(ddd, J=6.4, 8.2, 12.8Hz, 1H), 1.60(s, 3H).

10

20

実施例64. 化合物番号70 N-(4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-インアミドの合成【化222】



30

【1093】

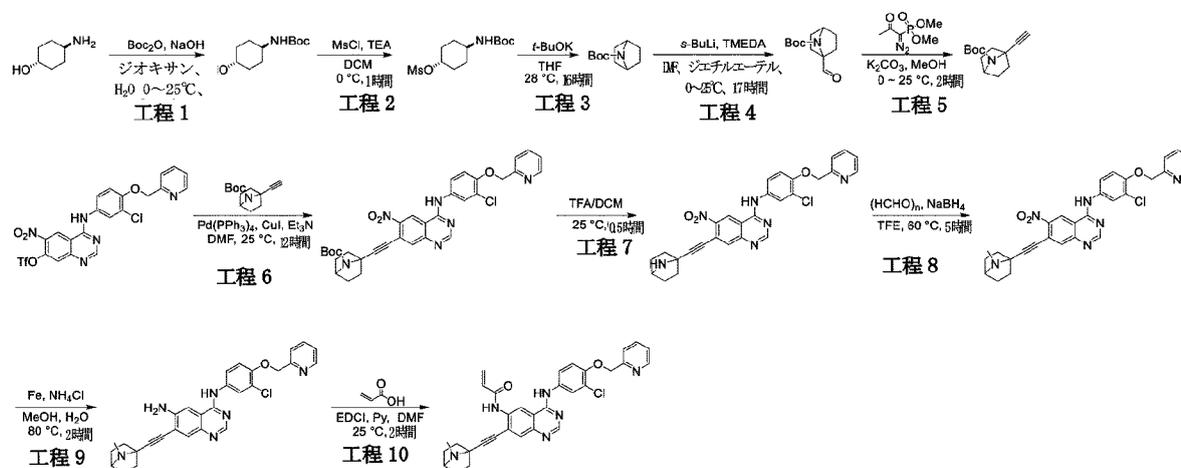
工程1. N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.200g、0.40mmol)、ブタ-2-イン酸(337mg、4.01mmol)のピリジン(1.0mL)およびテトラヒドロフラン(3.0mL)の懸濁液に、プロピルホスホン無水物(1.79g、2.81mmol、純度50%)を0℃で加えた。混合液を20℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 5%~35%、10分)により精製して残留物を得て、これをさらに分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25*5μm; 移動相: [水(10mM NH₄HC O₃)-アセトニトリル]; B%: 33%~63%、10分)により精製して、N-(4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-インアミド(44.9mg、収率19%)を白色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 565.1; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.58-8.55(m, 2H), 8.48(s, 1H), 7.93-7.91(m, 2H), 7.7

40

50

8 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.09 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.02 - 2.91 (m, 1 H), 2.74 - 2.63 (m, 1 H), 2.57 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.42 - 2.37 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.03 - 1.97 (m, 1 H), 1.53 (s, 3 H).
 実施例 65. 化合物番号 71 N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミドの合成
 【化 2 2 3】

10



20

【1094】

工程 1. 温度計を備えた 2 L の三つ首ボトルに、(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキサノール (40.0 g、347 mmol) および 1,4 - ジオキサン (1.00 L) を加えた。得られた溶液を 0 に冷却し、水酸化ナトリウム (16.7 g、417 mmol) の水溶液 (420 mL) を滴下して加えた。次いで混合液を 0 で 15 分間攪拌し、ジ-tert-ブチル 重炭酸塩 (83.4 g、382 mmol、87.8 mL) の 1,4 - ジオキサン (250 mL) の溶液を 0 で滴下して加えた。最後に混合液を 25 で 15 時間攪拌した。反応を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチル (2 x 800 mL) で抽出した。有機層を一つにまとめ、1 N 塩酸 (100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (300 mL)、およびブライン (300 mL) で連続的に洗浄して、その後に硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩 (68.0 g、316 mmol、収率 90%) を明黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 4.37 (br s, 1 H), 3.66 - 3.53 (m, 1 H), 3.42 (br s, 1 H), 2.07 - 1.91 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H), 1.42 - 1.31 (m, 2 H), 1.24 - 1.09 (m, 2 H).

30

40

【1095】

工程 2. tert-ブチル ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)カルバミン酸塩 (68.0 g、316 mmol) のジクロロメタン (2.00 L) の溶液に、トリエチルアミン (47.9 g、474 mmol、66.0 mL) を加えた。次いで得られた溶液を 0 に冷却し、続いてメタンスルホニルクロリド (54.3 g、474 mmol、36.7 mL) を滴加した。混合液を、0 で 1 時間攪拌した。反応を、しっかりと攪拌しながら、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (500 mL) をゆっくりと加えることによりクエンチした。次いで反応液をジクロロメタン (1.50 L) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (500 mL) でさらに希釈し、次いで分離した。次いで有機層を、水 (1.00 L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空中で濃縮し、(1r, 4r) - 4 -

50

(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシルメタンスルホン酸塩(86.0g、293mmol、収率92%)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 4.62(tt, J = 4.2, 10.6Hz, 1H), 4.39(br s, 1H), 3.57-3.39(m, 1H), 3.01(s, 3H), 2.21-2.01(m, 4H), 1.76-1.61(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.32-1.17(m, 2H).

【1096】

工程3.(1r, 4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシルメタンスルホン酸塩(43.0g、147mmol)のテトラヒドロフラン(1.50L)の溶液に、tert-ブトキシドカリウム(8.22g、73.3mmol)を窒素雰囲気下、28°Cで加えた。混合液を28°Cで2時間攪拌した。次いで、tert-ブトキシドカリウム(24.7g、220mmol)を加え、混合液を窒素雰囲気下、28°Cで14時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1N塩酸(300mL)の添加によりクエンチして、分離させた。次いで有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(300mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~60/1)により精製して、tert-ブチル7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸塩(17.0g、86.2mmol、収率58%)を明黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 4.29-4.12(m, 2H), 1.84-1.69(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.39(d, J = 7.2Hz, 4H).

【1097】

工程4.乾燥フラスコに、tert-ブチル7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸塩(10.0g、50.7mmol)のジエチルエーテル(100mL)の溶液を加えた。次いで2,3-ジメチルブタン-2,3-ジアミン(8.84g、76.0mmol、11.5mL)を溶液に25°Cで加えた。混合液を0°Cに冷却した。15分後、sec-ブチルリチウム(1.30M、58.5mL)を5分かけて滴下して加えた。反応液を0°Cで1時間維持した。次いでジメチルホルムアミド(7.41g、101mmol、7.80mL)を滴下して加えた。この溶液を25°Cに加熱し、25°Cで16時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(2x50.0mL)で抽出した。有機層を一つにまとめ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=200/1~30/1)により精製して、tert-ブチル1-ホルミル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸塩(10.0g、44.4mmol、収率87%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.94(s, 1H), 4.30(s, 1H), 2.06-1.87(m, 4H), 1.63-1.50(m, 4H), 1.43(s, 9H).

【1098】

工程5.tert-ブチル1-ホルミル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸塩(4.00g、17.8mmol)のメタノール(40mL)の溶液に、炭酸カリウム(4.91g、35.5mmol)を25°Cで加え、続いてジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(4.09g、21.3mmol)を0°Cで滴下して加え、混合液を25°Cで2時間攪拌した。混合液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~20/1)により精製して、tert-ブチル1-エチニル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボン酸塩(6.80g、30.7mmol、収率86%)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 4.27(t, J = 4.7Hz, 1H), 2.64-2.52(m, 1H), 2.15-1.99(m, 2H), 1.92-1.76(m, 4H), 1.47(s, 9H), 1.45-1.39(m, 2H).

10

20

30

40

50

【1099】

工程 6.4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.00 g、1.80 mmol) および tert - ブチル 1 - エチニル - 7 - アザピシクロ [2.2.1]

ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 (517 mg、2.34 mmol) のジメチルホルムアミド (25 mL) の溶液に、ヨウ化銅 (68.5 mg、359 μ mol)、テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (207 mg、179 μ mol) およびトリエチルアミン (1.82 g、17.9 mmol、2.50 mL) を 25、窒素雰囲気下で加えた。次いで混合液を、25 で 12 時間攪拌した。反応混合液を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、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、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 1 / 1) により精製して、tert - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 (770 mg、1.23 mmol、収率 68%) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 627.3

10

【1100】

工程 7. tert - ブチル 1 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボン酸塩 (600 mg、957 μ mol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.36 g、38.3 mmol、2.83 mL) を 25 で加えた。次いで混合液を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物に、飽和重炭酸ナトリウム溶液を pH = 8 まで添加した。次いで混合液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (10 mL) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを乾燥させて、7 - (7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (500 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 527.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.48 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.61 (br d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.09 - 7.95 (m, 2 H), 7.90 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (br dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 5.0, 7.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 4.21 (br s, 1 H), 2.26 - 2.06 (m, 4 H), 2.02 - 1.95 (m, 2 H), 1.79 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H).

20

30

【1101】

工程 8. 7 - (7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (450 mg、854 μ mol) およびパラホルムアルデヒド (128 mg、4.27 mmol) のトリトルオロエタノール (15 mL) の混合液を窒素雰囲気下、60 で 0.5 時間かん流した。次いで混合液に水素化ホウ素ナトリウム (64.6 mg、1.71 mmol) を数回に分けて加え、混合液を 60 で 4.5 時間かん流した。反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム状で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((7 - メチル - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (300 mg、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES + [M + H]⁺ 541.3

40

50

【1102】

工程9. N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300 mg、555 μmol)、鉄粉(158 mg、2.77 mmol)、塩化アンモニウム(148 mg、2.77 mmol)のメタノール(10 mL)および水(10 mL)の混合液を脱気し、窒素で3回パージして、次いで混合液を窒素雰囲気下、80 で2時間かん流した。反応混合液を濾過し、濾過液を減圧下で濃縮した。残留物を逆相液体クロマトグラフィー(ギ酸)により精製して、N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(70.0 mg、136 μmol 、収率24%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.51 (br s, 1H), 8.60 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (br dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.72 (br dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (br dd, J = 5.0, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.52 (br s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.30 (br t, J = 4.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.44 - 1.37 (m, 2H).

10

20

【1103】

工程10. N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(30.0 mg、58.7 μmol)、アクリル酸(8.46 mg、117 μmol 、8.06 μL)およびピリジン(9.29 mg、117 μmol 、9.48 μL)のジメチルホルムアミド(1.00 mL)の攪拌溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(45.0 mg、235 μmol)を25 で数回に分けて加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾過液を分取HPLC(カラム: X timate C₁₈ 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル]; B%: 42% ~ 72%、10分)により精製し、N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(16.5 mg、28.9 μmol 、収率49%、純度99%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 565.4; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.26 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5 Hz, 2H), 5.94 - 5.88 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H).

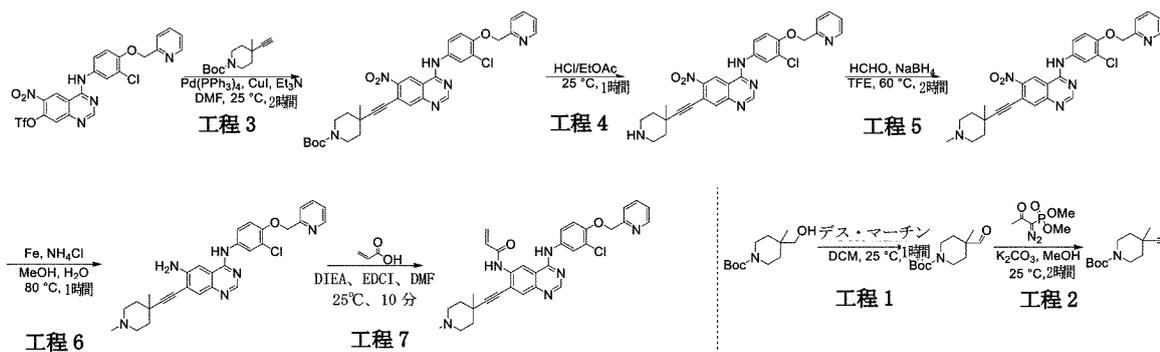
30

40

実施例66. 化合物番号72 N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミドの合成

50

【化 2 2 4】



10

【1 1 0 4】

工程 1 . *tert*-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.00 g、4.36 mmol) のジクロロメタン (20 mL) の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (2.80 g、6.60 mmol) を加えた。混合液を、25 で 1 時間攪拌した。混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) により精製して、*tert*-ブチル 4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.20 g、粗) を無色油状物として得た。

20

【1 1 0 5】

工程 2 . *tert*-ブチル 4-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.40 g、6.16 mmol) のメタノール (40 mL) の溶液に、炭酸カリウム (2.57 g、18.6 mmol) およびジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホン酸塩 (1.78 g、9.24 mmol) を加えた。反応混合液を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) により精製して、*tert*-ブチル 4-エチニル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.20 g、5.37 mmol、収率 87%) を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 3.83 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.09 (s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 1.58 (br d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.41 - 1.39 (m, 9H), 1.29 (dt, $J = 4.2, 12.7$ Hz, 2H), 1.20 (s, 3H) .

30

【1 1 0 6】

工程 3 . 4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.50 g、2.70 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) およびトリエチルアミン (10 mL) の溶液に、*tert*-ブチル 4-エチニル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.00 g、4.48 mmol)、ヨウ化銅 (120 mg、630 μmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (330 mg、285 μmol) を加えた。反応混合液を、窒素雰囲気下、25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/0 ~ 1/1) により精製し、*tert*-ブチル 4-((4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル) - 4-メチルピペリジン-1-カルボン酸塩 (1.20 g、1.91 mmol、収率 71%) を黄色固形物として得た。

40

m/z ES+ [M+H]⁺ 629.1; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.35 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.89 (dt, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.72

50

(d d , J = 2 . 4 , 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 5 5 (m , 3 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 5 . 1 , 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 2 H) , 4 . 0 0 - 3 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 0 0 (m , 2 H) , 1 . 7 8 (b r d , J = 1 2 . 6 H z , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 4 3 (m , 2 H) , 1 . 4 2 (s , 9 H) , 1 . 3 6 (s , 3 H) .

【 1 1 0 7 】

工程 4 . tert - ブチル 4 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボン酸塩 (3 2 0 m g 、 5 0 8 u m o l) の塩酸 / 酢酸エチル (4 M 、 1 0 m L) の溶液を、 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 8 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 5 2 9 . 1

10

【 1 1 0 8 】

工程 5 . N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 8 0 m g 、 4 9 5 u m o l) のトリフルオロエタノール (1 0 m L) の溶液に、パラホルムアルデヒド (7 0 . 0 m g 、 2 . 3 3 m m o l) を加えた。混合液を、 6 0 で 1 時間攪拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (4 0 . 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l) を加え、混合物を 6 0 でさらに 1 時間攪拌した。混合液をメタノール (5 m L) でクエンチし、減圧下で濃縮して、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (3 5 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 5 4 3 . 5

20

【 1 1 0 9 】

工程 6 . N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (3 5 0 m g 、 6 4 4 u m o l) のメタノール (1 0 m L) および水 (3 m L) の溶液に、鉄粉 (1 8 0 m g 、 3 . 2 2 m m o l) および塩化アンモニウム (2 8 0 m g 、 5 . 2 3 m m o l) を加えた。混合液を、 8 0 で 1 時間攪拌した。混合液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 1 0 / 1 ~ ジクロロメタン / メタノール = 4 / 1) により精製して、 N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 3 0 m g 、 2 5 3 u m o l 、 収率 3 9 %) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 5 1 3 . 6 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) = 8 . 5 9 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 3 9 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 9 9 - 7 . 9 0 (m , 2 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 7 4 (b r d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 4 2 (d d , J = 5 . 2 , 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d d , J = 2 . 8 , 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 3 7 (m , 4 H) , 2 . 9 6 (d , J = 2 . 1 H z , 3 H) , 2 . 3 5 - 2 . 1 7 (m , 2 H) , 2 . 0 6 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 5 6 (d , J = 5 . 6 H z , 3 H) .

30

40

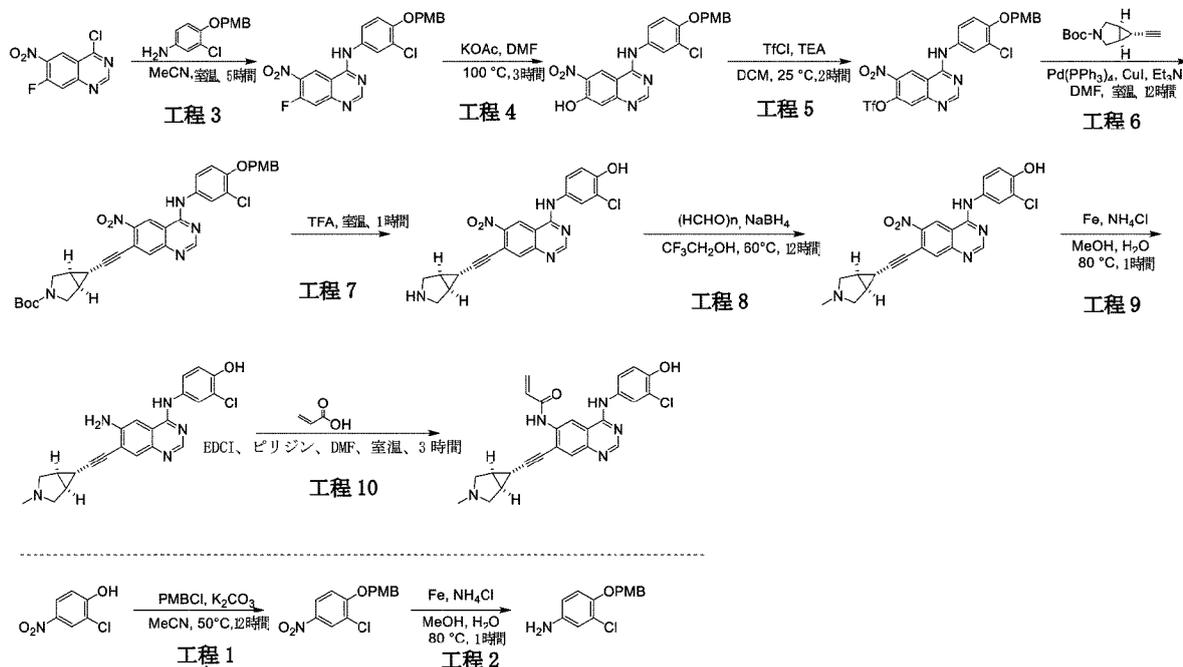
【 1 1 1 0 】

工程 7 . N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 2 0 m g 、 2 3 4 u m o l) のジメチルホルムアミド (2 m L) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1 1 1 m g 、 8 6 1 u m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 0 0 m g 、 5 2 1 u m o l) およびアクリル酸 (4 2 . 0 m g 、 5 8 3 u m o l) を加えた。混合液を 2 5 で 1 0 分間攪拌した。混合液を濾過して溶液を得て、これを分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g

50

e 150 * 25 mm * 5 μm ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル] ; B % : 30 % ~ 60 %、10分) により精製した。所望の画分を集め、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 イル) アクリルアミド (27.06 mg、47.2 μmol、収率 20 %、純度 99 %) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 567.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.88 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8.65 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.90 - 7.88 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.76 - 7.71 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.61 - 6.50 (m, 1 H), 6.36 - 6.30 (m, 1 H), 5.89 - 5.80 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 2.63 - 2.58 (m, 2 H), 2.25 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.77 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 1.56 - 1.45 (m, 2 H), 1.32 (s, 3 H) .

実施例 67 . 化合物番号 73 N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R, 5 S, 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミドの合成
【化 2 2 5】



【 1 1 1 1 】

工程 1 . 2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノール (5.00 g、28.8 mmol) および炭酸カリウム (5.97 g、43.2 mmol) のアセトニトリル (50 mL) の溶液に、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシ - ベンゼン (4.96 g、31.7 mmol) を 25 で滴下して加えた。混合液を 50 で 12 時間攪拌した。混合液をメタノール (10 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 5 / 1) により精製して、2 - クロロ - 1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 - ニトロベンゼン (7.40 g、25.2 mmol、収率 87.5 %) をピンク色の固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 295.0 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.33 - 7.27 (m

, 2 H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.89 - 6.84 (m, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H).

【1112】

工程 2. 2 - クロロ - 1 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 - ニトロベンゼン (3.20 g、10.9 mmol) および塩化アンモニウム (2.91 g、54.5 mmol) のメタノール (15 mL) および水 (7 mL) の溶液に、鉄粉 (1.83 g、32.7 mmol) を 25 で加えた。混合液を 80 に加熱し、80 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (10 mL)、飽和炭酸ナトリウム (10 mL) 酢酸エチル (30 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出し、一つにまとめた有機層を水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾過液を濃縮して、3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) アニリン (2.70 g、10.2 mmol、収率 94.0%) を褐色固形物として得た。
m/z ES+ [M+H]⁺ 264.1

10

【1113】

工程 3. 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (2.45 g、10.8 mmol) および 3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) アニリン (2.70 g、10.2 mmol) のアセトニトリル (50 mL) の混合液を 25 で 5 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (50 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、N - (3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4.40 g、9.67 mmol、収率 94.4%) を黄色固形物として得た。
m/z ES+ [M+H]⁺ 455.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.90 - 8.83 (m, 1 H), 7.95 - 7.88 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H).

20

【1114】

工程 4. N - (3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4.00 g、8.79 mmol) のジメチルホルムアミド (30 mL) の溶液に、酢酸カリウム (4.32 g、44.0 mmol) を 25 で加えた。混合液を 100 で 3 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留液を水 (50 mL) で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水 (30 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (3.50 g、7.73 mmol、収率 87.9%) を褐色固形物として得た。
m/z ES+ [M+H]⁺ 453.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.07 (br s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.01 - 6.94 (m, 2 H), 5.21 - 5.08 (m, 2 H), 3.81 - 3.73 (m, 3 H).

30

40

【1115】

工程 5. 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (3.00 g、6.62 mmol) およびトリエチルアミン (1.34 g、13.3 mmol、1.84 mL) のジクロロメタン (15 mL) の溶液に、トリフルオロメタン塩化スルホニル (1.67 g、9.94 mmol、1.05 mL、1.50 当量) を 0 で加えた。混合液を 25 に加温して、2 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 8 / 1) により精製して、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((4 -

50

メトキシベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(2.06g、3.52mmol、収率53.2%)を黄色固形物として得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 584.9; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 10.64 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

【1116】

工程6.4-(3-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(2.00g、3.42mmol)、(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(920mg、4.44mmol)、トリエチルアミン(3.55g、35.1mmol、4.88mL)およびヨウ化銅(130mg、684μmol)のジメチルホルムアミド(5.00mL)の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(395mg、342μmol)を窒素雰囲気下、25で加えた。混合液を、25で12時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1~1/1)により精製して、(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-(4-(3-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(1.60g、2.49mmol、収率72.9%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 642.5; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 10.35-10.29 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.69 (br dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 3.17 (br d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.47 (br s, 1H), 1.39 (s, 9H).

【1117】

工程7.(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-(4-(3-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)オキシ)-フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(600mg、934μmol)のトリフルオロ酢酸(7.70g、67.5mmol、5.00mL)の混合液を25で1時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、粗生成物を得た。粗生成物を飽和炭酸ナトリウム(50mL)で遊離させ、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を、水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-(7-(1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-クロロフェノール(300mg、711μmol、収率76.1%)を褐色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 422.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.04 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.05 (br s, 2H), 1.52 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 1.27-1.21 (m, 2H).

【1118】

工程8.4-(7-(1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ

10

20

30

40

50

サン - 6 - イルエチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - クロロフェノール (340 mg、806 μmol) およびパラホルムアルデヒド (122 mg、4.08 mmol) のトリフルオロエタノール (8.00 mL) の混合液に、水素化ホウ素ナトリウム (92.0 mg、2.42 mmol、3.00 当量) を 25 で加えた。混合液を 60 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して乾燥させ、残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (5.00 mL) および水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾過液を濃縮して、2 - クロロ - 4 - ((7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) フェノール (340 mg、780 μmol 、収率 96.8%) を褐色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 436.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 9.18 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.47 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.15 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.48 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.00 (br s, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 1H).

10

【1119】

工程 9. 2 - クロロ - 4 - ((7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) アミノ) フェノール (190 mg、436 μmol)、鉄粉 (76.0 mg、1.36 mmol) および塩化アンモニウム (118 mg、2.21 mmol) のメタノール (10 mL) および水 (5 mL) の混合液を 80 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (10 mL)、飽和炭酸ナトリウム (5 mL) 酢酸エチル (30 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出し、一つにまとめた有機層を水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾過液を濃縮して、4 - ((6 - アミノ - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - クロロフェノール (150 mg、370 μmol 、収率 84.8%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 406.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.93 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.51 (br s, 2H), 3.02 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.97 (br s, 2H).

20

30

【1120】

工程 10. 4 - ((6 - アミノ - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 - イル) アミノ) - 2 - クロロフェノール (90.0 mg、222 μmol)、アクリル酸 (32.0 mg、443 μmol 、30.4 μL) およびピリジン (88.0 mg、1.11 mmol、89.8 μL) のジメチルホルムアミド (2 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (212 mg、1.11 mmol) を 25 で加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合液を濾過した。濾過液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.04% 水酸化アンモニウム + 10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 37% ~ 67%、10 分) および (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 μm ; 移動相: [水 (0.225% 酢酸) - アセトニトリル]; B%: 10% ~ 30%、10 分) により精製して、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) アミノ) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチ

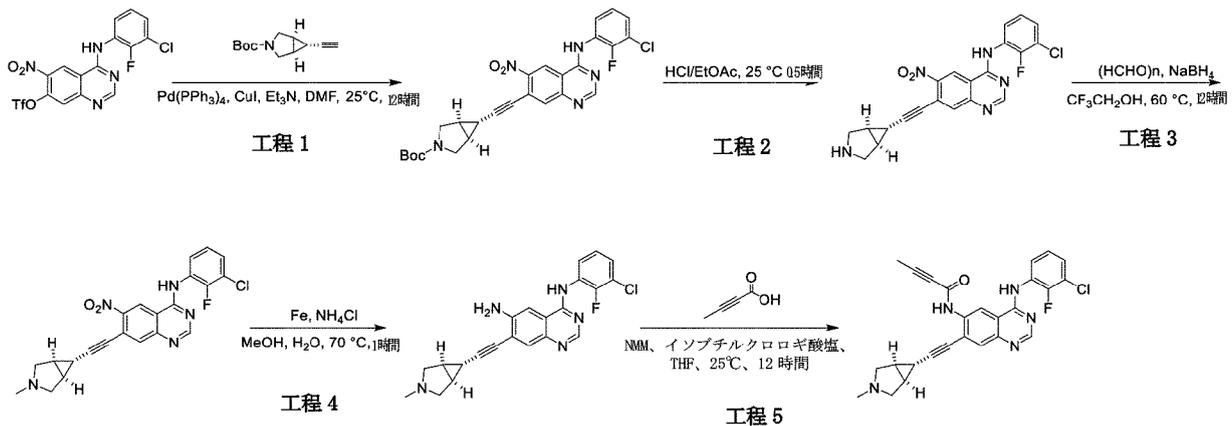
40

50

ニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(16.4 mg、32.4 μmol 、収率14.6%、純度100%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 406.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.83(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.83(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.68-6.56(m, 1H), 6.34(dd, J=1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.88-5.81(m, 1H), 3.02(d, J=9.2 Hz, 2H), 2.30(d, J=8.8 Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 1.97-1.87(m, 3H).

実施例68. 化合物番号74 N-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-インアミドの合成【化226】

10



20

【1121】

工程1. 4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(1.00 g、2.14 mmol)、(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(666 mg、3.21 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(495 mg、428 μmol)、ヨウ化銅(204 mg、1.07 mmol)、およびトリエチルアミン(650 mg、6.43 mmol、895 μL)のジメチルホルムアミド(5.00 mL)の反応混合液を25°Cで12時間攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー[シリカゲルカラム: 20 g、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1]により精製して、(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(550 mg、1.05 mmol、収率49%)を明黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.39(br s, 1H), 8.67(br s, 1H), 7.99(br s, 1H), 7.53(br s, 2H), 7.36-7.26(m, 1H), 3.57(br d, J=11.00 Hz, 2H), 3.38(br s, 2H), 2.11(br s, 2H), 1.52-1.47(m, 1H), 1.40(s, 9H).

30

40

【1122】

工程2. (1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(500 mg、954 μmol)の塩酸/酢酸エチル(4 M、15.0 mL)の混合液を25°Cで0.5時間攪拌した。混

50

合液を真空下で濃縮して、7 - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 4 0 m g 、粗、H C l) を黄色固形物として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。m / z E S + [M + H] + 4 2 3 . 9

【 1 1 2 3 】

工程 3 . 7 - ((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 4 0 m g 、 9 5 6 u m o l 、 H C l) 、水素化ホウ素ナトリウム (7 2 . 3 m g 、 1 . 9 1 m m o l) およびパラホルムアルデヒド (1 4 4 m g 、 4 . 7 8 m m o l) の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 5 m L) の反応混合液を、6 0 で 1 2 時間攪拌した。混合液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 [シリカゲルカラム : 1 2 g 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 2] により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 1 0 m g 、 4 8 0 u m o l 、収率 5 0 %) を明褐色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 0 . 6 3 (b r s , 1 H) , 9 . 3 0 (b r s , 1 H) , 8 . 5 6 (b r s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (q , J = 8 . 1 1 H z , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 0 3 (d , J = 9 . 1 7 H z , 2 H) , 2 . 3 0 (b r d , J = 8 . 8 0 H z , 2 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 9 6 (b r s , 2 H) , 1 . 9 2 (b r d , J = 3 . 0 6 H z , 1 H) .

【 1 1 2 4 】

工程 4 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 5 0 m g 、 3 4 2 u m o l) 、鉄粉 (9 5 . 7 m g 、 1 . 7 1 m m o l) および塩化アンモニウム (9 1 . 6 m g 、 1 . 7 1 m m o l) のメタノール (5 . 0 0 m L) および水 (2 . 0 0 m L) の混合液を 7 0 で 1 時間攪拌した。混合液を濾過して濾過液を得て、これを真空下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取 H P L C { カラム : X t i m a t e C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 5 u m ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % 水酸化アンモニウム v / v) - アセトニトリル] ; B % : 3 5 % ~ 6 5 % 、 1 0 分 } で精製して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (6 5 . 0 m g 、 1 5 9 u m o l 、収率 4 7 %) を明黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 9 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (b r t , J = 7 . 0 9 H z , 1 H) , 7 . 4 5 (b r t , J = 7 . 2 1 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 5 . 6 3 (b r s , 2 H) , 3 . 0 2 (d , J = 9 . 1 7 H z , 2) , 2 . 2 9 (b r d , J = 8 . 9 3 H z , 2 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (b r s , 2 H) , 1 . 9 4 (b r s , 1 H) .

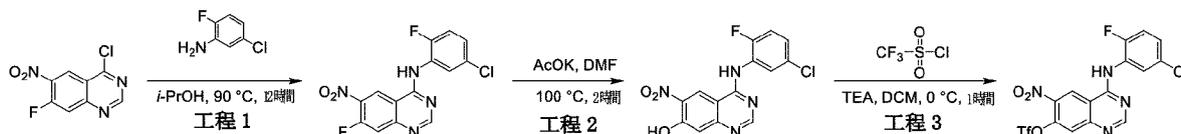
【 1 1 2 5 】

工程 5 . ブタ - 2 - イン酸 (1 2 . 4 m g 、 1 4 7 u m o l) のテトラヒドロフラン (2 . 0 0 m L) の溶液に、N - メチルモルホリン (1 4 . 9 m g 、 1 4 7 u m o l) およびイソブチルカルボノクロリド酸塩 (2 0 . 1 m g 、 1 4 7 u m o l) を加えた。溶液を、窒素雰囲気下、0 で 1 0 分間攪拌し、次いで N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 0 . 0 m g 、 4 9 . 0 u m o l) を溶液に加え、得られた混合液を 1 2 時間、2 5 で攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。残留物を分取 H P L C { カラム : X t i m a t e C 1 8 1 5 0 * 2 5 m m * 5 u m ; 移動相 : [水 (0 . 0 5 % 水酸化アンモニウム v / v) - アセトニトリル] ; B % : 4 9 % ~ 7 9 % 、 1 分。カラム : P h e n o m e n e x

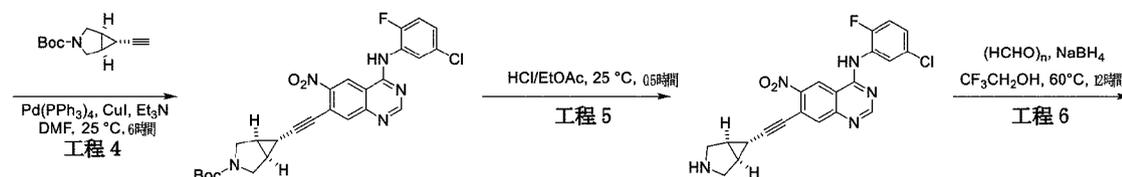
Gemini 150 * 25 mm * 10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリル]; B%: 40% ~ 70%、10分}により精製して、N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)ブタ-2-インアミド (1.6 mg、3.24 μmol、収率 6.61%、純度 96%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 474.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.23 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.01 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 9.17 Hz, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.25 (br s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.89 (br s, 1H).

10

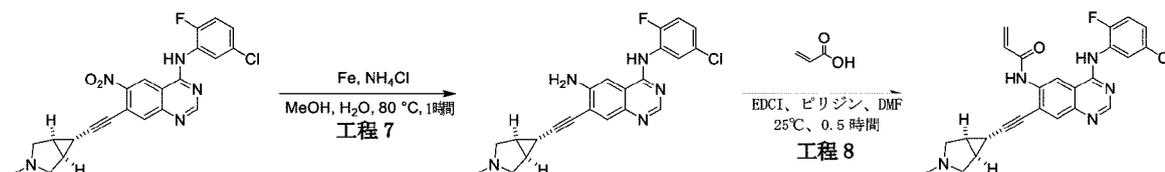
実施例 69. 化合物番号 75 N-(4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミドの合成
【化 2 2 7】



20



30



【1126】

工程 1. 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン (5.00 g、21.9 mmol) および 5-クロロ-2-フルオロアニリン (3.20 g、21.9 mmol) のイソプロパノール (80.0 mL) の混合液を 80 で 12 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (7.00 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 337.1;

40

【1127】

工程 2. N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (6.50 g、19.3 mmol)、酢酸カリウム (9.47 g、96.5 mmol) のジメチルホルムアミド (70.0 mL) の混合液を 100 で 2 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させ、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (6.30 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [

50

$M + H]^+ \quad 335.0;$

【1128】

工程 3.4 - ((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (6.00 g、17.9 mmol) およびトリエチルアミン (3.63 g、35.8 mmol、4.99 mL) のジクロロメタン (80.0 mL) の溶液に、トリフルオロメタン塩化スルホニル (3.93 g、23.3 mmol、2.47 mL) を 0 で加えた。混合液を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 20 g Sepa Flash (登録商標) Silica Flash Column、溶離液は 10~100% 酢酸エチル/石油エーテル勾配、80 mL/分) により精製して、4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (5.00 g、10.7 mmol、収率 59%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ $[M + H]^+ \quad 467.1$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 - 8.84 (m, 2 H), 8.42 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.10 - 7.99 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.15 - 7.09 (m, 2 H).

10

【1129】

工程 4.4 - ((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩 (3.00 g、6.43 mmol)、(1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - エチニル - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (1.73 g、8.36 mmol)、テトラキス [トリフェニルホスフィン] - パラジウム (742 mg、642 μ mol)、ヨウ化銅 (245 mg、1.29 mmol) のジメチルホルムアミド (25.0 mL) およびトリエチルアミン (5.00 mL) の混合液を脱気し、窒素で 3 回パージして、次いで混合液を 25 で 6 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を酢酸エチル (20 mL) で粉碎し、濾過して、(1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (3.00 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ $[M + H]^+ \quad 524.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.63 (br s, 1 H), 9.29 (br s, 1 H), 8.89 - 8.16 (m, 1 H), 7.66 - 7.58 (m, 2 H), 7.34 (br d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.57 (br d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.37 (br d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.10 (br s, 2 H), 1.48 (br s, 1 H), 1.40 (s, 9 H).

20

30

【1130】

工程 5. (1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (1.50 g、2.86 mmol) の 4 M 塩酸塩 / 酢酸エチル (10.0 mL) の溶液を 25 で 0.5 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (3 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (5-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.20 g、粗) を黄色固形物として得た。m/z ES+ $[M + H]^+ \quad 424.3$;

40

【1131】

工程 6.7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザピシクロ [3.1.0]ヘキサン - 6

50

-イルエチニル)-N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.00g、2.36mmol)およびパラホルムアルデヒド(353mg、11.8mmol)のトリフルオロエタノール(30.0mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(178mg、4.72mmol)を60℃で数回に分けて加えた。混合液を60℃で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、水で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(3×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー(FA)により精製して、N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(170mg、388μmol、収率16%)を黄色固形物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 438.2; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.83(br s, 1H), 8.62-8.56(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.15-7.00(m, 3H), 3.26-3.21(m, 2H), 2.52-2.45(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.97(m, J=3.2Hz, 3H). 【1132】

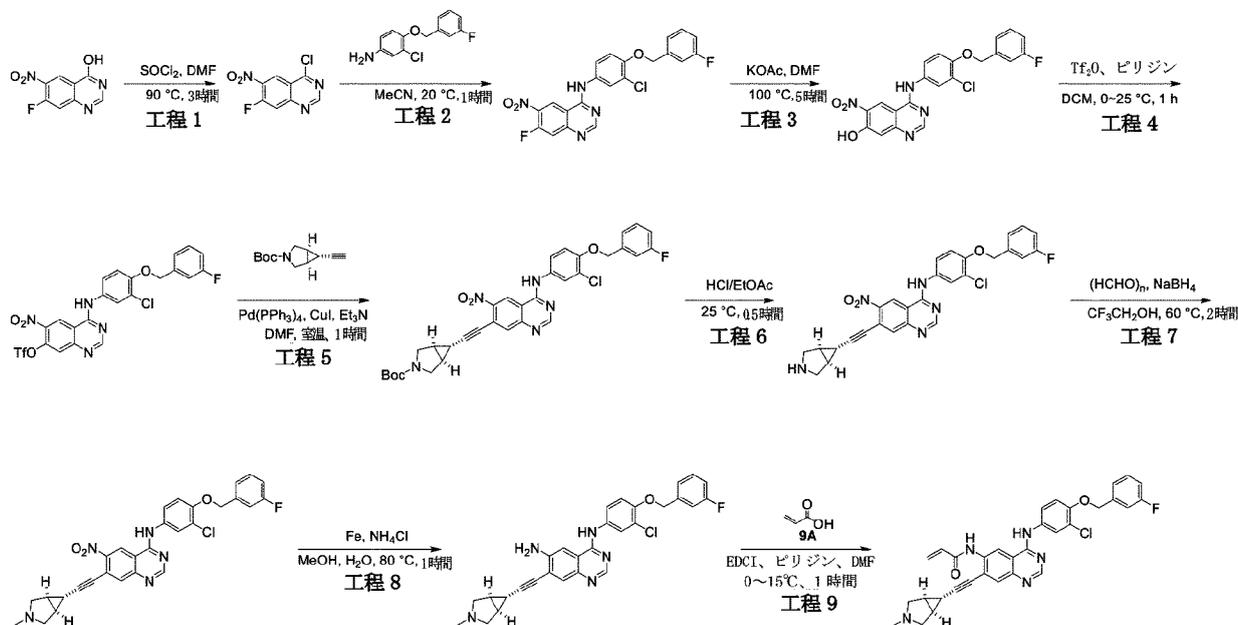
工程7. N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(150mg、342μmol)、鉄粉(95.6mg、1.71mmol)、塩化アンモニウム(91.6mg、1.71mmol)のメタノール(10.0mL)および水(10.0mL)の混合液を窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm; 移動相: [水(0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45%~78%、分)により精製し、N⁴-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(30.0mg、73.6μmol、収率21%)を青色固形物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 408.3; 【1133】

工程8. N⁴-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(10.0mg、24.0μmol)、ピリジン(3.88mg、49.0μmol、3.96μL)およびアクリル酸(2.65mg、36.8μmol、2.52μL)のジメチルホルムアミド(3.00mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(18.8mg、98.1μmol)を25℃で数回に分けて加えた。混合液を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合液を濾過した。残留物を分取-HPLC(カラム: Xtimate C₁₈ 150*25mm*5μm; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 48%~78%、1分)により精製し、N-(4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(5.91mg、12.8μmol、収率52%、純度100%)を黄色固形物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 462.3; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.98(br s, 1H), 9.81(br s, 1H), 8.72(br s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.67(br s, 1H), 7.38(br d, J=6.2Hz, 2H), 6.79-6.56(m, 1H), 6.34(br d, J=18.0Hz, 1H), 5.86(br d, J=10.0Hz, 1H), 3.01(br d, J=9.4Hz, 2H), 2.30(br d, J=8.8Hz, 2H), 2.24(br s, 3H), 1.98

- 1.97 (m, 3H).

実施例70. 化合物番号76 N-(4-(3-クロロ-4-(3-フルオロベンジル)オキシ)-フェニル)アミノ)-7-((1R,5S,6s)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミドの合成

【化228】



10

20

【1134】

工程1. 7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オール(5.00g、23.9mmol)およびジメチルホルムアミド(87.3mg、1.20mmol、92.0μL)の塩化チオニル(50.0mL)の混合液を90で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(5.00g、21.9mmol、収率91.9%)を白色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 227.9;

30

【1135】

工程2. 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(2.00g、8.74mmol)および3-クロロ-4-(3-フルオロベンジル)オキシアニリン(2.00g、7.95mmol)のアセトニトリル(20.0mL)の混合液を20で1時間攪拌した。反応混合液を濃縮して残留物を得て、残留物を酢酸エチル(40.0mL)中に注ぎ、10分間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄して真空中で濃縮し、N-(3-クロロ-4-(3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(3.00g、6.78mmol、収率85%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 443.1; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.77(brd, J=6.0Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 7.98-7.90(m, 2H), 7.69(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.49(dt, J=6.0, 8.0Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 3H), 7.24-7.14(m, 1H), 5.30(s, 2H).

40

【1136】

工程3. N-(3-クロロ-4-(3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(3.00g、6.78mmol)のジメチルホルムアミド(30.0mL)の溶液に、酢酸カリウム(3.32g、33.9mmol)を25に加え、混合液を100で5時間攪拌した。反応混合液を水(100

50

mL) 中に注いで、10 分間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを水 (10.0 mL) で洗浄し、真空中で濃縮して残留物を得た。残留物を酢酸エチル (40.0 mL) 中に注いで、攪拌、濾過し、濾過ケーキを真空中で濃縮して、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (2.30 g、5.22 mmol、収率 77%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M + H]⁺ 441.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.04 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.33 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 5.26 (s, 2H).

10

【1137】

工程 4. 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (1.00 g、2.27 mmol) およびピリジン (897 mg、11.3 mmol、915 uL) のジクロロメタン (10.0 mL) の溶液に、トリフルオロメシル酸無水物 (1.28 g、4.54 mmol、748 uL) を 0 で滴下して加え、混合液を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合液を氷水 (100 mL) に注ぎ、攪拌した。水層を、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製して、4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.00 g、1.75 mmol、収率 77%) を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M + H]⁺ 573.1.

20

【1138】

工程 5. 4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (700 mg、1.22 mmol)、tert - ブチル 6 - エチニル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (252 mg、1.22 mmol) およびトリエチルアミン (5.08 g、50.0 mmol、6.99 mL) のジメチルホルムアミド (5.00 mL) の溶液に、ヨウ化第一銅 (46.4 mg、244 umol) およびパラジウムテトラフェニルリン酸塩 (140 mg、122 umol) を窒素雰囲気下、15 で加えた。混合液を、15 で 1 時間攪拌した。反応混合液を水 (100 mL) に注いだ。水層を、酢酸エチル (3 x 40.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (40.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および真空中で濃縮して、残留物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1、2 / 1) により精製して、(1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボン酸塩 (300 mg、476 umol、収率 39%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.34 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.57 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.49 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

30

40

【1139】

工程 6. tert - ブチル (1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((4 - (

50

(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(450 mg、714 μmol)の酢酸エチル(4.00 mL)の溶液に、塩酸(4 M、8.00 mL)を加え、混合液を25 で0.5時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残留物を得た。粗生成物を、酢酸エチル(20.0 mL)を用いて10分で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(2.00 mL)で洗浄し、真空中で濃縮して、7-((1R, 5S, 6s)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300 mg、566 μmol 、収率79%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.87-10.62(m, 1H), 9.51(s, 1H), 9.45-9.29(m, 1H), 9.10(dt, J=3.2, 6.4 Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.06-7.85(m, 2H), 7.71(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48(dt, J=6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.13(m, 1H), 5.29(s, 2H), 3.37-3.32(m, 2H), 3.17(s, 1H), 2.32(br d, J=3.4 Hz, 2H), 2.07(t, J=3.6 Hz, 1H), 2.00(s, 1H)。

10

【1140】

工程7.7-((1R, 5S, 6s)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300.00 mg、566 μmol)およびパラホルムアルデヒド(85.0 mg、2.83 mmol、77.9 μL)のトリフルオロエタノール(3.00 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(42.8 mg、1.13 mmol、2.00当量)を25 で加え、混合液を60 で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をメタノール(30.0 mL)中に注いで、真空中で濃縮して、黄色固形物を得た。黄色固形物を分取TLC(酢酸エチル/メタノール=5/1)により精製して、N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(150 mg、275 μmol 、収率48%)を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 544.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) 10.34(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.00(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72(dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.52-7.44(m, 1H), 7.38-7.28(m, 3H), 7.24-7.14(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.57(br d, J=11.0 Hz, 2H), 3.43-3.36(m, 2H), 2.11(br s, 2H), 1.49(t, J=3.2 Hz, 1H), 1.40(s, 9H)。

20

30

【1141】

工程8.N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(150 mg、275 μmol)、鉄粉(46.2 mg、827 μmol)および塩化アンモニウム(73.7 mg、1.38 mmol)のメタノール(2.00 mL)および水(1.00 mL)の混合液を80 で1時間攪拌した。反応混合液をメタノール(50.0 mL)中に注いで、10分間攪拌し、濾過した。濾過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(80.0 mL)に注ぎ、水層を酢酸エチル(3x40.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(60.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、N⁴-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((1R, 5S, 6s)-3-メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン

40

50

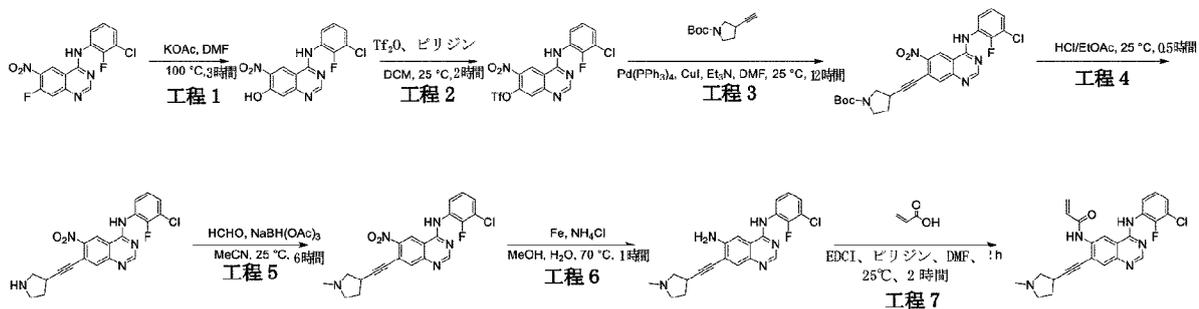
- 6 - イル) エチニル) - キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (9 0 . 0 m g 、 1 7 5 u m o l 、 収率 6 3 %) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 5 1 4 . 2 ;

【 1 1 4 2 】

工程 9 . N ⁴ - (3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 0 . 0 m g 、 3 8 . 9 u m o l) 、 アクリル酸 (4 . 2 1 m g 、 5 8 . 3 u m o l 、 4 . 0 1 u L) およびピリジン (1 2 . 3 m g 、 1 5 5 u m o l 、 1 2 . 5 u L) のジメチルホルムアミド (1 . 0 0 m L) の溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2 9 . 8 m g 、 1 5 5 u m o l) を 1 5 で加え、混合液を 1 5 で 1 時間攪拌した。反応混合液を濾過して、ろ過液を得た。濾過液を分取 H P L C (カラム : W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 * 2 5 5 u ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 5 0 % ~ 8 0 % 、 1 0 分) により精製し、 N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] - ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (1 . 7 8 m g 、 3 . 1 3 u m o l 、 収率 8 . 0 %) を黄色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 5 6 8 . 3 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 1 0 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 2 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 0 8 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 5 5 - 6 . 4 5 (m , 1 H) , 6 . 4 1 - 6 . 2 7 (m , 1 H) , 5 . 9 3 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 3 . 1 8 (b r d , J = 9 . 4 H z , 2 H) , 2 . 4 3 (b r d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 2 . 3 7 (s , 3 H) , 2 . 1 1 (b r s , 1 H) , 1 . 9 6 (b r s , 2 H) .

実施例 7 1 . 化合物番号 7 7 N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミドの合成

【 化 2 2 9 】



【 1 1 4 3 】

工程 1 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 . 9 0 g 、 1 7 . 5 m m o l) および酢酸カリウム (8 . 6 0 g 、 8 7 . 6 m m o l) のジメチルホルムアミド (3 0 . 0 m L) の反応混合液を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。残留物を水 (3 x 2 0 . 0 m L) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (3 . 5 0 g 、 1 0 . 5 m m o l 、 収率 6 0 %) を明褐色固形物として得た。 m / z E S + [M + H] + 3 3 5 . 1 ;

【 1 1 4 4 】

工程 2 . 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (3 . 5 0 g 、 1 0 . 5 m m o l) 、 トリフルオロメタンスルホン酸無水

50

物 (5 . 9 0 g 、 2 0 . 9 m m o l 、 3 . 4 5 m L) およびピリジン (4 . 1 4 g 、 5 2 . 3 m m o l 、 4 . 2 2 m L) のジクロロメタン (5 0 . 0 m L) の反応混合液を、25 で12時間攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー [シリカゲルカラム : 4 0 g 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 2] により精製して、4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (1 . 3 9 g 、 2 . 9 8 m m o l 、 収率 2 8 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (b r t , J = 6 . 9 1 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 3 (m , 1 H) .

10

【 1 1 4 5 】

工程 3 . 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (6 9 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l) 、 t e r t - ブチル 3 - エチルピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (5 7 7 m g 、 2 . 9 6 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3 4 2 m g 、 2 9 6 μ m o l) 、 ヨウ化銅 (1 4 1 m g 、 7 3 9 μ m o l) およびトリエチルアミン (2 9 9 m g 、 2 . 9 6 m m o l 、 4 1 1 μ L) のジメチルホルムアミド (1 0 . 0 m L) の反応混合液を25 で12時間攪拌した。混合液を真空下で濃縮し、残留物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー [シリカゲルカラム : 4 0 g 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 2] により精製して、t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (4 5 0 m g 、 8 7 9 μ m o l 、 収率 6 8 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 6 9 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (b r t , J = 7 . 4 0 H z , 1 H) , 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (b r s , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 7 2 - 3 . 6 3 (m , 1 H) , 3 . 5 4 (b r s , 1 H) , 3 . 4 8 - 3 . 3 4 (m , 2 H) , 3 . 2 3 (b r s , 1 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 6 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 2 (m , 1 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H) .

20

【 1 1 4 6 】

工程 4 . t e r t - ブチル 3 - ((4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (9 0 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l) の塩酸 / 酢酸エチル (4 M 、 8 . 0 0 m L) の混合液を、25 で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (ピロリジン - 3 - イルエチル) キナゾリン - 4 - アミン (7 9 0 m g 、 粗、HCl) を明褐色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。m / z E S + [M + H] ⁺ 4 1 2 . 2 ;

30

【 1 1 4 7 】

工程 5 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (ピロリジン - 3 - イルエチル) キナゾリン - 4 - アミン (7 8 0 m g 、 1 . 7 4 m m o l 、 HCl) のアセトニトリル (2 0 . 0 m L) の溶液に、ホルムアルデヒド (1 . 4 1 g 、 1 7 . 4 m m o l 、 1 . 3 0 m L 、 純度 3 7 %) およびトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (1 . 1 8 g 、 5 . 5 7 m m o l) を加えた。混合液を、25 で6時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (5 . 0 0 m L) を混合液に加え、混合液を減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー [カラム : 8 0 g ; C H ₃ C N / H ₂ O (N H ₃ . H ₂ O : 0 . 1 %) = 0 / 1 ~ 1 / 1] により精製し、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 8 0 m g 、 1 . 3 6 m m o l 、 収率 7 8 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 3 (m , 2 H) 2 . 9 1 (t , J = 8 . 3 8

40

50

H z , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 2 . 5 7 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 2 . 2 8 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 9 2 (d q , J = 1 2 . 4 1 , 6 . 3 4 H z , 1 H) .

【 1 1 4 8 】

工程 6 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 3 0 m g 、 1 . 2 4 m m o l) 、 鉄粉 (3 4 8 m g 、 6 . 2 2 m m o l) および塩化アンモニウム (3 3 3 m g 、 6 . 2 2 m m o l) のメタノール (1 0 . 0 m L) および水 (4 . 0 0 m L) の反応混合液を 7 0 で 1 時間攪拌した。混合液を濾過し、濾過液を真空下で濃縮して残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィー [カラム : 8 0 g 、 C H ₃ C N / H ₂ O (ギ酸 : 0 . 1 %) = 0 / 1 ~ 1 / 2] により精製して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 0 0 m g 、 5 0 5 u m o l 、 収率 4 1 %) を黄色固形物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 6 (b r s , 1 H) , 8 . 2 7 (b r s , 1 H) , 7 . 6 2 (b r s , 1 H) , 7 . 5 6 (b r s , 1 H) , 7 . 4 5 (b r d , J = 6 . 6 0 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 2 7 (b r t , J = 7 . 9 5 H z , 1 H) , 5 . 6 6 (b r s , 2 H) , 3 . 3 4 (b r d , J = 7 . 2 1 H z , 1 H) , 3 . 0 0 - 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 6 6 - 2 . 5 8 (m , 3 H) , 2 . 3 4 (s , 3 H) , 2 . 3 0 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 1 (m , 1 H) .

10

20

【 1 1 4 9 】

工程 7 . N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 8 0 m g 、 4 5 5 u m o l) 、 アクリル酸 (3 9 . 3 m g 、 5 4 6 u m o l 、 3 7 . 5 u L) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 7 4 m g 、 9 0 9 u m o l) およびピリジン (7 1 . 9 m g 、 9 0 9 u m o l 、 7 3 . 4 u L) のジメチルホルムアミド (5 . 0 0 m L) の混合液を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合液を濾過した。濾過液を分取 H P L C { カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 4 2 % ~ 7 0 % , 9 分 } により精製して、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (8 0 m g 、 1 7 6 . 0 4 u m o l 、 収率 3 8 . 7 1 % 、 純度 9 9 %) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] ⁺ 4 5 0 . 3 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 0 9 (b r s , 1 H) , 9 . 8 0 (b r s , 1 H) , 8 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (b r s , 1 H) , 7 . 8 0 (b r s , 1 H) , 7 . 4 8 (b r s , 2 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 6 . 6 2 (d d , J = 1 7 . 0 7 , 1 0 . 1 9 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (d d , J = 1 7 . 0 7 , 1 . 8 1 H z , 1 H) , 5 . 9 1 - 5 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 4 (m , 2 H) , 2 . 8 8 (t , J = 8 . 3 2 H z , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 2 (m , 2 H) , 2 . 2 8 (s , 3 H) , 2 . 2 7 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 1 . 9 0 (m , 1 H) .

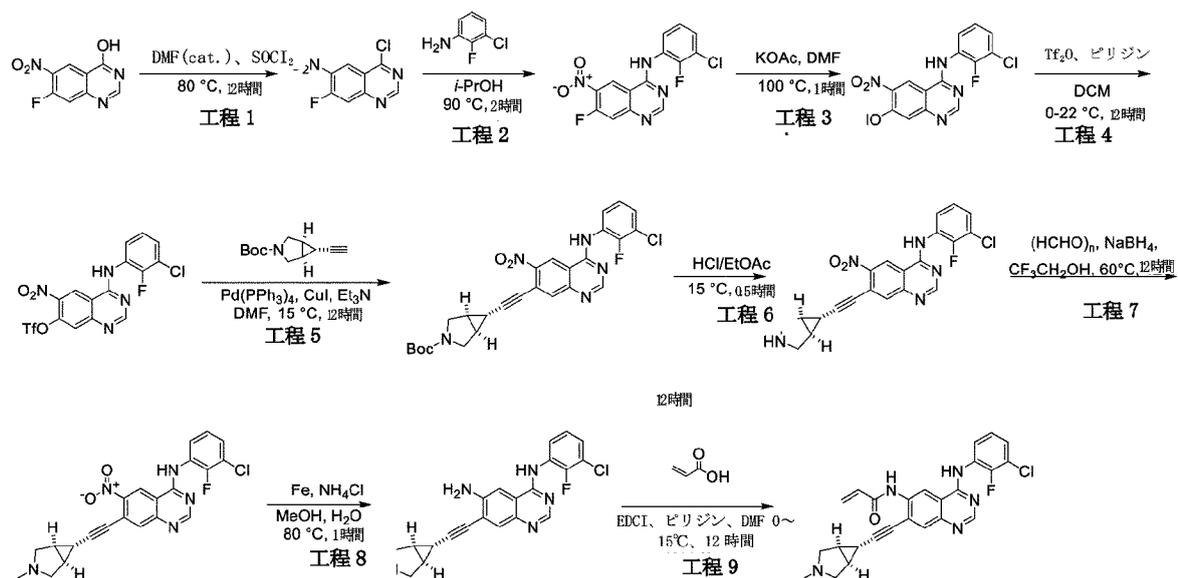
30

40

実施例 7 2 . 化合物番号 7 8 N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミドの合成

50

【化 2 3 0】



10

【1150】

工程 1 . 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - オール (5 . 0 0 g 、 2 3 . 9 mmol 、 1 . 0 0 当量) の塩化チオニル (8 2 . 0 g 、 6 8 9 mmol 、 5 0 . 0 mL 、 2 8 . 8 当量) の溶液に、ジメチルホルムアミド (1 7 5 mg 、 2 . 3 9 mmol 、 1 8 4 μL 、 0 . 1 0 0 当量) を触媒として滴下して加えた。反応混合液を 8 0 に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (5 . 4 4 g 、 2 3 . 9 mmol 、 収率 1 0 0 %) を白色固形物として得た。生成物を次の工程に直接使用した。

20

【1151】

工程 2 . 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (5 . 4 4 g 、 2 3 . 9 mmol 、 1 . 0 0 当量) のイソプロパノール (1 0 0 mL) の溶液に、3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニン (3 . 8 3 g 、 2 6 . 3 mmol 、 1 . 1 0 当量) を加えた。混合液を、9 0 で 2 時間攪拌した。混合液を濃縮して、黄色固形物を得て、これを酢酸エチル (5 0 . 0 mL) で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを酢酸エチル (2 0 . 0 mL) で洗浄し、真空中で乾燥して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン - 4 - アミン (8 . 4 0 g 、 粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO-d_6) = 1 2 . 5 (br s , 1 H) , 9 . 7 - 1 0 . 0 (m , 1 H) , 8 . 8 - 8 . 9 (m , 1 H) , 7 . 9 - 8 . 1 (m , 1 H) , 7 . 6 (td , $J = 7 . 4 6 , 1 . 4 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 (br t , $J = 7 . 3 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 - 7 . 4 (m , 1 H) . MS (ESI) m/z 3 3 6 . 9 [$\text{M} + \text{H}$] ⁺

30

【1152】

工程 3 . N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (8 . 4 0 g 、 2 5 . 0 mmol 、 1 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (1 0 0 mL) の溶液に、酢酸カリウム (1 2 . 2 g 、 1 2 5 mmol 、 5 . 0 0 当量) を 1 5 で加えた。混合液を 1 0 0 で 1 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (1 0 0 mL) で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水 (3 0 . 0 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (9 . 0 0 g 、 粗) を褐色固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO-d_6) = 9 . 0 (s , 1 H) , 8 . 3 (s , 1 H) , 7 . 4 - 7 . 5 (m , 2 H) , 7 . 2 - 7 . 3 (m , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 1 (m , 1 H) . MS (ESI) m/z 3 3 5 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] ⁺

40

50

【1153】

工程4.4 - ((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール(9.00g、26.9mmol、1.00当量)およびピリジン(10.6g、134mmol、10.9mL、5.00当量)のジクロロメタン(200mL)の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(15.2g、53.8mmol、8.87mL、2.00当量)を0 で加えた。混合液を20 で12時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:1~0:1)により精製して、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(4.00g、7.97mmol、収率30%、純度93%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.9(br s, 1H), 9.7(br s, 1H), 8.7(br d, J=9.41Hz, 1H), 8.1(br s, 1H), 7.5-7.6(m, 2H), 7.3-7.4(m, 1H). MS(ESI)m/z 467.2 [M+H]⁺

10

【1154】

工程5.(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(244mg、1.18mmol、1.10当量)、4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(500mg、1.07mmol、1.00当量)、ヨウ化銅(40.8mg、214umol、0.200当量)およびトリエチルアミン(3.63g、35.9mmol、4.99mL、33.5当量)のジメチルホルムアミド(5.00mL)の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(124mg、107umol、0.100当量)を15 で加えた。混合液を15 で12時間攪拌した。反応液を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(5.00mL)で粉砕した。濾過後、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:1~0:1)により精製して、(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(300mg、573umol、収率54%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.6(s, 1H), 9.4(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.5-7.6(m, 2H), 7.3(br t, J=8.07Hz, 1H), 3.6(br d, J=10.88Hz, 2H), 3.3-3.4(m, 2H), 2.1(br s, 2H), 1.5(br s, 1H), 1.4(s, 9H). MS(ESI)m/z 524.4 [M+H]⁺

20

30

【1155】

工程6.(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-((4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル)エチニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(300mg、573umol、1.00当量)の4M塩酸塩/酢酸エチル(3.00mL)の混合液を15 で0.5時間攪拌した。残留物を濃縮して、塩酸塩として生成物を得て、これを飽和炭酸ナトリウム(5.00mL)で遊離させ、酢酸エチル(30.0mL)で抽出した。有機層を、水(10.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-((1R, 5S, 6s)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(240mg、566umol、収率99%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.3(s, 1H), 8.6(s, 1H), 7.9(s, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 7.3(t, J=7.89Hz, 1H), 3.0(d, J=11.62Hz, 2H), 2.7(br d, J=11.25Hz, 2H), 1.9(br s, 2H), 1.6(t, J=3.24Hz, 1H)

40

50

) . MS (ESI) m/z 424.1 [M + H]⁺

【1156】

工程7. パラホルムアルデヒド (70.8 mg、2.36 mmol、65.0 μ L、5.00 当量) および 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (200 mg、472 μ mol、1.00 当量) のトリフルオロエタノール (10.0 mL) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (35.7 mg、944 μ mol、2.00 当量) を 60 で加えた。混合液を 60 で 12 時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (1.00 mL) および水 (5.00 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 20.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を水 (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾過液を濃縮して、N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (270 mg、粗) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.1 (br s, 1 H), 8.2 (br s, 1 H), 7.5 - 7.7 (m, 2 H), 7.1 - 7.4 (m, 3 H), 3.0 (br d, J = 8.80 Hz, 2 H), 2.3 (br d, J = 8.56 Hz, 2 H), 2.2 (br s, 3 H), 1.9 - 2.0 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 438.3 [M + H]⁺

【1157】

工程8. N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (270 mg、617 μ mol、1.00 当量) および塩化アンモニウム (371 mg、6.93 mmol、242 μ L、11.3 当量) のメタノール (13.0 mL) および水 (13.0 mL) の溶液に、鉄粉 (301 mg、5.40 mmol、8.75 当量) を 20 で加えた。混合液を 80 に加熱し、1 時間、80 で攪拌した。一つにまとめた混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を、水 (10.0 mL)、飽和炭酸ナトリウム (5.00 mL) で希釈し、混合物を 30 分間攪拌した。濾過後、濾過ケーキを水 (20.0 mL) で洗浄し、濾過液を酢酸エチル (2 x 30.0 mL) で抽出して、生成物を回収した。一つにまとめた有機層および濾過ケーキを濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1、次いで酢酸エチル / メタノール = 5 / 1) により精製して、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (80.0 mg、196 μ mol、収率 32%) を褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z 408.1 [M + H]⁺

【1158】

工程9. N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (70.0 mg、172 μ mol、1.00 当量) およびピリジン (0.500 M、1.37 mL、4.00 当量) のジメチルホルムアミド (2.00 mL) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (98.7 mg、515 μ mol、3.00 当量) およびアクリル酸 (0.500 M、515 μ L、1.50 当量) を 0 で加えた。混合液を 25 で 5 時間攪拌した。混合液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 2.5 * 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B%: 10% ~ 40%、9 分) により精製し、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1R, 5S, 6s) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (14.64 mg、28.0 μ mol、収率 16%、純度 97%、ギ酸) を橙色固形物と

10

20

30

40

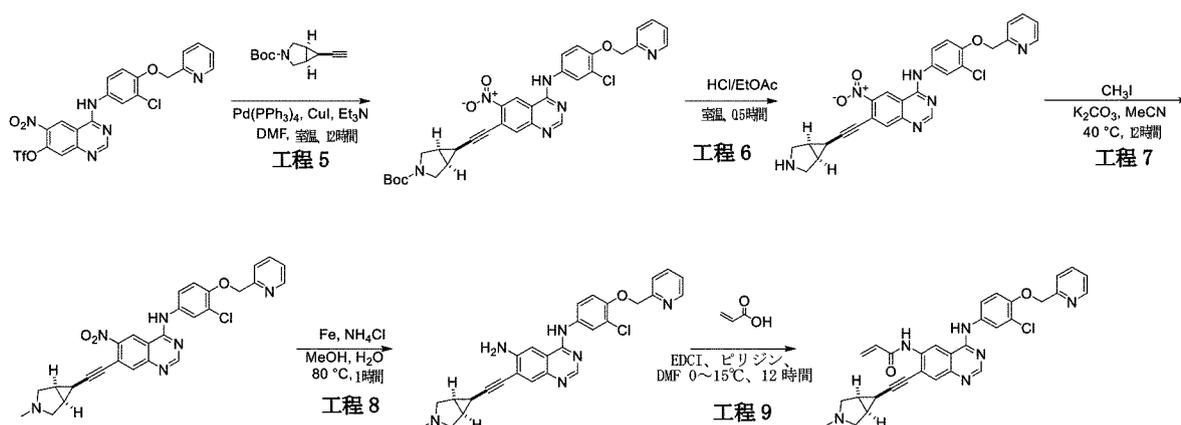
50

して得た。MS (ESI) m/z 462.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) = 10.1 (br s, 1 H), 9.8 (br s, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 8.5 (br s, 1 H), 8.2 (s, 1 H), 7.8 (br s, 1 H), 7.5 (br s, 2 H), 7.3 (br t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.6 (dd, $J=17.2, 10.2$ Hz, 1 H), 6.3 (dd, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1 H), 5.8 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1 H), 3.0 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 2.3 (br d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 2.2 (s, 3 H), 2.0-1.9 (m, 2 H), 1.9-1.8 (m, 1 H)。

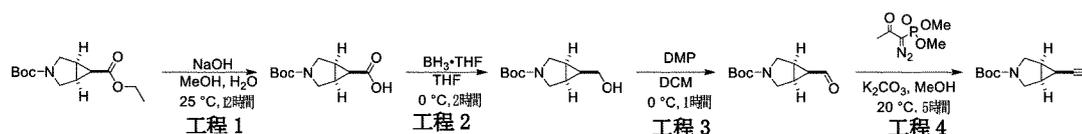
実施例 73. 化合物番号 79 N-(4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(((1R, 5S, 6r)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミドの合成

10

【化 231】



20



30

【1159】

工程 1. (1R, 5S, 6s)-3-tert-ブチル 6-エチル 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3, 6-ジカルボン酸塩 (1.90 g, 7.44 mmol, 1.00 当量) のメタノール (5.00 mL) および水 (5.00 mL) の混合液に、水酸化ナトリウム (893 mg, 22.3 mmol, 3.00 当量) を 25 で加えた。混合液を 25 で 12 時間攪拌した。混合液を濃縮してメタノールを除去し、水 (30.0 mL) で希釈し、濃塩酸で PH = 4 ~ 5 に酸性化した。粗混合液を、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。一つにまとめた有機層を、水 (30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、(1R, 5S, 6s)-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-6-カルボン酸 (1.50 g, 6.60 mmol, 収率 88%) を白色固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) = 3.7 (d, $J=11.37$ Hz, 2 H), 3.5 (br d, $J=11.62$ Hz, 2 H), 2.0 (br s, 1 H), 2.0 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H), 1.7-1.8 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H)。

40

【1160】

工程 2. (1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシ

50

シクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸(1.50 g、5.94 mmol、1.00当量)のテトラヒドロフラン(20.0 mL)の溶液に、ボランのテトラヒドロフラン(1.00 M、11.9 mL、2.00当量)の溶液を0 で滴下して加えた。混合液を0 で2時間攪拌した。反応液を、メタノール(5.00 mL)でクエンチし、濃縮して残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム(10.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾過液を濃縮して、(1R, 5S, 6s)-3-(tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(1.20 g、5.63 mmol、収率95%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, Chloroform-d) = 3.6-3.7 (m, 2 H), 3.5-3.6 (m, 3 H), 3.4 (t, J = 11.00 Hz, 1 H), 1.7-1.8 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.3 (br s, 1 H), 1.2 (quin, J = 7.86 Hz, 1 H).

10

【1161】

工程3.(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(1.20 g、5.63 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(30.0 mL)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(2.63 g、6.19 mmol、1.92 mL、1.10当量)を0 で加えた。混合液を0 で1時間攪拌した。混合液を水(5.00 mL)および飽和炭酸ナトリウム(5.00 mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×20.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層を水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~4/1)により精製して、tert-ブチル 6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(0.950 g、4.50 mmol、収率80%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) = 9.3 (d, J = 6.24 Hz, 1 H), 3.8-4.0 (m, 2 H), 3.6-3.7 (m, 2 H), 2.1-2.2 (m, 2 H), 1.7-1.8 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H).

20

【1162】

工程4.(1R, 5S, 6s)-tert-ブチル 6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(0.850 g、4.02 mmol、1.00当量)および炭酸カリウム(1.11 g、8.05 mmol、2.00当量)のメタノール(20.0 mL)の溶液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(0.930 g、4.83 mmol、1.20当量)を20 で加えた。混合液を20 で12時間攪拌した。混合液を濾過し、濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)により精製して、(1R, 5S, 6r)-tert-ブチル 6-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(0.700 g、3.38 mmol、種類津83%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) = 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.54-3.48 (m, 2 H), 1.95 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 1.83-1.76 (m, 2 H), 1.64-1.59 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H).

30

40

【1163】

工程5.(1R, 5S, 6r)-tert-ブチル 6-エチニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸塩(223 mg、1.08 mmol、1.00当量)、4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロ-メタンスルホン酸塩(600 mg、1.08 mmol、1.00当量)、ヨウ化銅(41.1 mg、215 μmol、0.200当量)のトリエチルアミン(5.00 mL)およびジメチルホルムアミド(10.0 mL)の溶液に、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(124 m

50

g、108 μmol 、0.100当量)を15 で加えた。混合液を窒素で満たし、30 で2時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出し、ブライン(3×30.0 mL)で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1~0/1)により精製して、(1R, 5S, 6r) - tert - ブチル 6 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩(400 mg、652 μmol 、収率65%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) = 10.40 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (br d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

10

【1164】

工程6. (1R, 5S, 6r) - tert - ブチル 6 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル)アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - イル)エチニル) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - カルボン酸塩(400 mg、652 μmol 、1.00当量)の4M塩酸塩/酢酸エチル(10.0 mL)の混合液を20 で0.5時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物に飽和炭酸ナトリウム(5.00 mL)を加え、濾過し、濾過ケーキをメタノール(5.00 mL)から再結晶させて、7 - ((1R, 5S, 6r) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン(160 mg、粗)を黄色固形物として得た。(Proton NMRは異常に見えた。)¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) = 10.19 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 1H), 7.75 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 2.59 (br s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H).

20

30

【1165】

工程7. 7 - ((1R, 5S, 6r) - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イルエチニル) - N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン(100 mg、195 μmol 、1.00当量)および炭酸カリウム(135 mg、975 μmol 、5.00当量)のアセトニトリル(1.00 mL)の溶液に、ヨードメタン(0.100 M、3.00 mL、1.54当量)を40 で加えた。混合液を40 で12時間攪拌した。混合液を濾過し、濾過液を濃縮して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1R, 5S, 6r) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン - 6 - イル)エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン(100 mg、粗)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) = 8.6 - 8.7 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (td, J = 7.70, 1.71 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.6 - 2.6 (m, 4H), 1.9 - 2.0 (m, 1H), 1.9 - 1.9 (m, 2H).

40

【1166】

工程8. N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - (

50

((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 0 0 m g 、 1 9 0 u m o l 、 1 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (1 1 4 m g 、 2 . 1 3 m m o l 、 7 4 . 6 u L 、 1 1 . 3 当量) のメタノール (1 0 . 0 m L) および水 (1 0 . 0 m L) の溶液に、鉄粉 (9 2 . 8 m g 、 1 . 6 6 m m o l 、 8 . 7 5 当量) を 2 0 で加えた。混合液を 8 0 に加熱し、8 0 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して、残留物を得た。残留物を、水 (1 0 . 0 m L) 、飽和炭酸ナトリウム (5 . 0 0 m L) 、酢酸エチル (3 0 . 0 m L) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 x 3 0 . 0 m L) で抽出し、一つにまとめた有機層を水 (2 0 . 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾過液を濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (9 0 . 0 m g 、 粗) を黄色固形物として得た。MS (E S I) m / z 4 9 7 . 3 [M + H] ⁺

10

【 1 1 6 7 】

工程 9 . N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (9 0 . 0 m g 、 1 8 1 u m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (0 . 5 0 0 M 、 1 . 0 9 m L 、 3 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (1 . 8 0 m L) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (6 9 . 4 m g 、 3 6 2 u m o l 、 2 . 0 0 当量) およびアクリル酸 (0 . 5 0 0 M のジメチルホルムアミド溶液、4 3 5 u L 、 1 . 2 0 当量) を 0 で加えた。混合液を 1 5 で12時間攪拌した。混合液を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 0 % ~ 8 0 % 、 1 0 分) により精製して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 T L C (酢酸エチル / エタノール = 1 : 1) により精製して、粗生成物を得た。最後に粗生成物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 * 2 5 * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 1 5 % ~ 4 5 % 、 9 分) により再精製し、凍結乾燥させて、N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (2 1 . 8 9 m g 、 3 9 . 3 u m o l 、 収率 2 2 % 、 純度 9 9 %) を橙色固形物として得た。(2 D N M R は所望の生成物と合理的に一致せず、実際の構造を提示することが困難であった。d e - B o c 段階で何らかが発生した可能性がある。) MS (E S I) m / z 5 5 1 . 4 [M + H] ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) = 1 1 . 3 (b r s , 1 H) , 8 . 7 - 8 . 4 (m , 2 H) , 8 . 1 (s , 1 H) , 8 . 1 (s , 1 H) , 8 . 0 (s , 1 H) , 7 . 9 (t d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 (d d , J = 6 . 8 , 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 - 7 . 0 (m , 1 H) , 6 . 5 (d d , J = 1 6 . 8 , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 6 . 3 (d d , J = 1 6 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 1 (s , 1 H) , 5 . 8 - 5 . 7 (m , 1 H) , 5 . 2 (s , 2 H) , 3 . 6 (s , 3 H) , 2 . 8 - 2 . 6 (m , 4 H) , 2 . 0 - 1 . 9 (m , 1 H) , 1 . 9 - 1 . 8 (m , 2 H) .

20

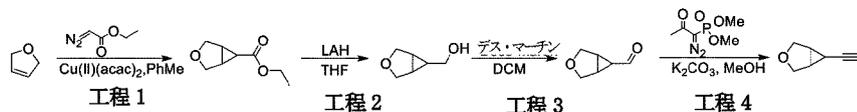
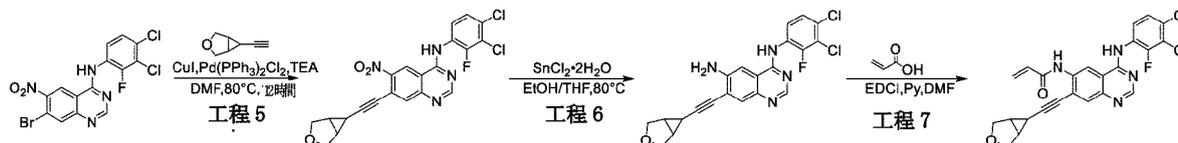
30

40

実施例 7 4 . 化合物番号 8 0 N - (7 - (3 - オキサピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミドの合成

50

【化 2 3 2】



10

【1 1 6 8】

工程 1 . 2 , 5 - ジヒドロフラン (1 0 . 0 g 、 1 4 3 m m o l 、 1 0 . 8 m L 、 1 . 0 0 当量) および銅 (I I) アセチルアセトネート (7 4 7 m g 、 2 . 8 5 m m o l 、 0 . 0 2 当量) のトルエン (1 0 0 m L) の 9 0 の攪拌懸濁液に、エチル 2 - ジアゾ酢酸塩 (1 9 . 5 g 、 1 7 1 m m o l 、 1 7 . 9 m L 、 1 . 2 0 当量) を 0 . 5 時間かけて加えた (溶液の色が青色から褐色に変化した) 。完全に添加した後、反応液を室温 (2 5) に冷却し、1 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (S i O 2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) により精製して、エチル 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボン酸塩 (8 . 0 0 g 、 5 1 . 2 m m o l 、 収率 3 5 . 9 0 %) を無色油状物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) = 4 . 1 5 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 9 5 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 2 . 1 8 (d d , J = 1 . 0 , 1 . 6 H z , 2 H) , 1 . 6 2 (t , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 1 . 3 3 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) .

20

【1 1 6 9】

工程 2 . エチル 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボン酸塩 (8 . 0 0 g 、 5 1 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (1 . 9 4 g 、 5 1 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を 0 で数回に分けて加えた。添加後、混合液を室温 (2 5) で 1 時間攪拌した。反応を、1 0 g の硫酸ナトリウムデカ水和物をゆっくりと数回に分けて添加することによりクエンチし、活発な反応が沈静化した後、さらに 1 時間攪拌を継続させた。硫酸ナトリウムを添加し、固形物を濾過により除去して、新鮮なテトラヒドロフランでリンスし、溶媒を蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (S i O 2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 2 / 1) により精製して、3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルメタノール (3 . 0 0 g 、 収率 5 1 . 3 1 %) を無色液状物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) = 3 . 9 0 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 2 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 3 . 5 5 (d , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 1 . 1 2 (t t , J = 3 . 5 , 7 . 1 H z , 1 H) .

30

40

【1 1 7 0】

工程 3 . 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルメタノール (2 . 8 0 g 、 2 4 . 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (2 0 0 m L) の溶液に、デスマーチンペルヨージン (1 5 . 6 g 、 3 6 . 8 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を 2 5 で数回に分けて加えた。添加後、混合液を室温 (2 5) で 4 時間攪拌した。反応混合液を濾過し、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 (S i O 2 、石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 2 / 1) により精製して、3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - カルボアルデヒド (2 . 1 0 g 、 1 8 . 7 m m o l 、 収率 7 6 . 3 5 %) を無色液状物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) = 9 . 4 3 (d , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) ,

50

3.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.32 (dt, J = 1.2, 2.2 Hz, 2H), 1.96 (q, J = 3.2 Hz, 1H).

【1171】

工程4.3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボアルデヒド(0.300g、2.68mmol、1.00当量)のメタノール(5.00mL)の溶液に、炭酸カリウム(554mg、4.01mmol、1.50当量)およびジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(616mg、3.21mmol、1.20当量)を25で数回に分けて加えた。添加後、混合液を室温(25)で2時間攪拌した。反応混合液を水(20mL)で希釈し、石油エーテル(2x20mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物の6-エチニル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(50.0mg、462.37umol、収率17.28%)を無色液状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 3.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.28 (m, 1H).

10

【1172】

工程5.7-プロモ-N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.500g、1.16mmol、1.00当量)および6-エチニル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(375mg、3.47mmol、3.00当量)のジメチルホルムアミド(5.00mL)の溶液に、ヨウ化第一銅(44.1mg、231umol、0.20当量)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ii)ジクロリド(81.2mg、115umol、0.10当量)およびトリエチルアミン(234mg、2.31mmol、322.17uL、2.00当量)を25で数回に分けて加えた。添加後、混合液を80で12時間攪拌した。反応混合液を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2x30mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um; 移動相: [水(0.225%ギ酸)-アセトニトリル]; B%: 50%~80%、10.5分)により精製し、7-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.3g、261.29umol、収率22.58%、純度40%)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z 458.9 [M+H]⁺

20

30

【1173】

工程6.7-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.25g、544.36umol、1.00当量)のエチルアルコール(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の攪拌溶液に、塩化スズ二水和物(614.16mg、2.72mmol、5.00当量)を25で数回に分けて加えた。混合液を80で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相フラッシュにより精製して、7-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-N⁴-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.08g、186.36umol、収率34.24%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) = 8.31 (br s, 1H), 7.53 (br t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 3.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.08 (br d, J = 2.2 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 1H)

40

【1174】

工程7.7-(3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルエチニル)-N

50

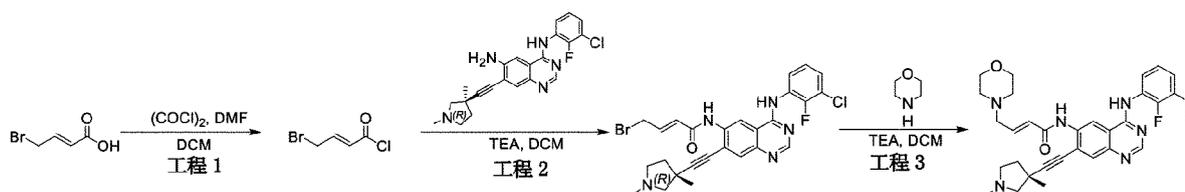
4 - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (5 0 . 0 m g 、 1 1 6 . 4 8 u m o l 、 1 . 0 0 当量) およびアクリル酸 (1 6 . 8 m g 、 2 3 2 . 9 5 u m o l 、 1 5 . 9 9 u L 、 2 . 0 0 当量) のジメチルホルムアミド (2 . 0 0 m L) の溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 1 1 . 6 4 m g 、 5 8 2 . 3 8 u m o l 、 5 . 0 0 当量) およびピリジン (4 6 . 0 7 m g 、 5 8 2 . 3 8 u m o l 、 4 7 . 0 1 u L 、 5 . 0 0 当量) を 2 5 ℃ で数回に分けて加えた。次いで混合液を 2 5 ℃ で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合液を重炭酸ナトリウム (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 x 2 0 m L) で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x S y n e r g i C 1 8 1 5 0 * 3 0 m m * 4 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % ギ酸) - アセトニトリル] ; B % : 3 5 % ~ 6 5 % 、 1 0 . 5 分) により精製し、さらに分取 H P L C (カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i 1 5 0 * 2 5 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 0 4 % N H 3 · H 2 O + 1 0 m M N H 4 H C O 3) - アセトニトリル] ; B % : 5 0 % ~ 8 0 % 、 1 0 分) により精製して、N - (7 - (3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (5 . 5 m g 、 1 1 . 3 8 u m o l 、 収率 9 . 7 7 % 、 純度 1 0 0 %) を白色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 8 3 . 0 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) = 9 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (b r s , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , J = 1 . 9 , 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 6 4 - 6 . 4 9 (m , 1 H) , 6 . 4 4 - 6 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 9 5 (d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 3 . 8 1 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 2 . 1 8 (d , J = 3 . 2 H z , 2 H) , 1 . 6 7 (t , J = 3 . 2 H z , 1 H) .

10

20

実施例 75 . 化合物番号 8 1 ((R , E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - ((1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - モルホリノブタ - 2 - エナミド) の合成

【化 2 3 3】



30

【 1 1 7 5 】

工程 1 . (E) - 4 - プロモブタ - 2 - エン酸 (5 0 0 m g 、 3 . 0 3 m m o l) のジクロロメタン (5 . 0 m L) およびジメチルホルムアミド (1 1 . 1 m g 、 1 5 2 u m o l) の混合液に、二塩化オキサリル (7 6 9 m g 、 6 . 0 6 m m o l) を 2 0 ℃ 、 N 2 下で加えた。混合液を、2 0 ℃ で 1 時間攪拌した。完了時に反応混合液を濃縮して、(E) - 4 - プロモブタ - 2 - エノイルクロリド (5 5 0 m g 、 収率 9 8 %) を黄色油状物として得た。

40

【 1 1 7 6 】

工程 2 . N 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (4 0 . 0 m g 、 9 8 u m o l) のジクロロメタン (1 . 0 m L) およびトリエチルアミン (2 9 . 6 m g 、 2 9 3 u m o l) の混合液に、(E) - 4 - プロモブタ - 2 - エノイルクロリド (0 . 1 M 、 1 . 9 5 m L) を 0 ℃ 、 N 2 下でゆっくりと加えた。混合液を 0 ℃ で 1 0 分間攪拌し、(E) - 4 - プロモ - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリ

50

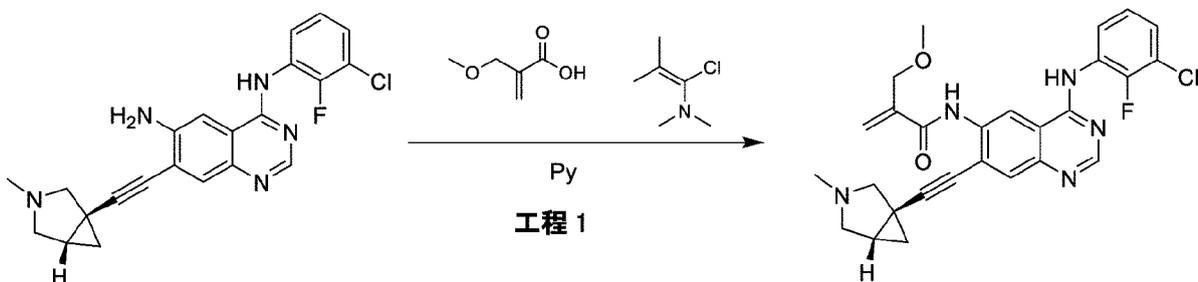
ノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] ブタ - 2 - エナミド (5 4 . 3 m g 、 収率 9 9 %) を黄色溶液として得た。m / z ES + [M + H] + 5 5 8 . 0 ;

【 1 1 7 7 】

工程 3 . (E) - 4 - ブロモ - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] ブタ - 2 - エナミド (5 4 . 3 m g 、 9 7 . 5 μ m o l) およびモルホリン (0 . 2 M 、 9 7 5 μ L) のジクロロメタン (0 . 5 m L) の混合液に、トリエチルアミン (1 9 . 7 m g 、 1 9 5 μ m o l) を 2 0 ° C 、 N₂ 下で加えた。混合液を 2 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。反応溶媒を、窒素パージにより除去した。残留物を分取 H P L C (カラム : Phenomenex Gemini - NX C 1 8 7 5 * 3 0 m m * 3 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M NH₄HCO₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 0 % ~ 6 0 % 、 1 2 分) により精製し、さらに分取 H P L C (カラム : Waters Xbridge BEH C 1 8 1 0 0 * 3 0 m m * 1 0 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M NH₄HCO₃) - アセトニトリル] ; B % : 3 0 % ~ 6 0 % 、 8 分) により精製して、(E) - N - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリノ) - 7 - [2 - [(3 R) - 1 , 3 - ジメチルピロリジン - 3 - イル] エチニル] キナゾリン - 6 - イル] - 4 - モルホリノ - ブタ - 2 - エナミド (3 . 7 m g 、 収率 7 %) を白色固形物として得た。m / z ES + [M + H] + 5 6 3 . 2 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (b r d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 6 . 9 2 - 6 . 7 7 (m , 1 H) , 6 . 1 0 (d d , J = 7 . 6 , 1 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 6 7 (d d , J = 1 0 . 8 , 1 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 7 0 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 4 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 1 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 1 2 (b r d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 2 1 (t , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) , 3 . 0 4 (t , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 8 3 (t , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 7 9 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 1 8 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 1 . 7 9 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 4 8 (m , 1 H) , 1 . 5 8 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) .

実施例 7 6 . 化合物番号 8 2 (N - (4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (((1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル) エチニル) キナゾリン - 6 - イル) - 2 - (メトキシメチル) アクリルアミド)

【 化 2 3 4 】



【 1 1 7 8 】

工程 1 . 2 - (メトキシメチル) プロパ - 2 - エン酸 (1 4 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) の混合液に、1 - クロロ - N , N , 2 - トリメチル - プロパ - 1 - エン - 1 - アミン (1 7 7 . 2 m g 、 1 . 3 2 m m o l) を 0 ° C 、 N₂ 下で滴下して加えた。混合液を、2 5 ° C で 1 時間攪拌した。反応溶液を、N⁴ - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 7 - [2 - [(1 R , 5 S) - 3 - メチル - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - イル] エチニル] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 0 0 m g 、 2 4 5 . 2 μ m o l) のピリジン (0 . 2 m L) 溶液に N₂ 下でゆっくりと加えた

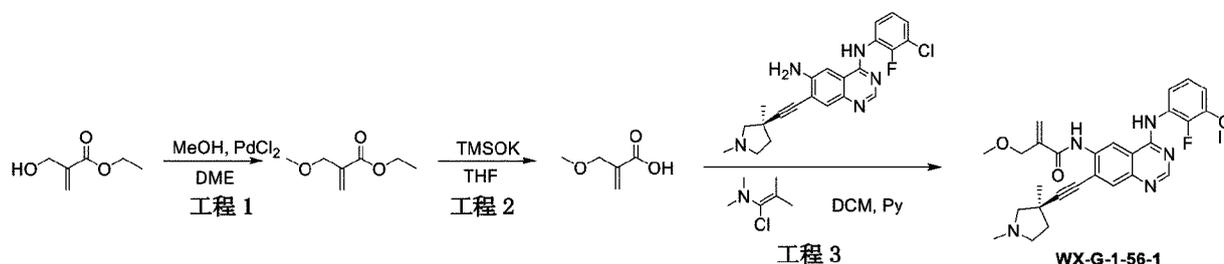
。混合液を、25℃で4時間攪拌した。完了時、反応混合液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物を逆相HPLC（カラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um；移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-アセトニトリル]；B%：40%~70%、12分）により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(1R,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エチニル]キナゾリン-6-イル]-2-(メトキシメチル)プロパ-2-エナミド（15mg、収率8.64%）を黄色固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 506.2；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） 10.11（s, 1H）, 9.74（s, 1H）, 8.85（s, 1H）, 8.47（s, 1H）, 7.83（s, 1H）, 7.52-7.47（m, J=8.8 Hz, 2H）, 7.30-7.26（t, J=8.8 Hz, 1H）, 6.24（s, 1H）, 5.84（s, 1H）, 4.29（s, 2H）, 3.35（s, 3H）, 3.12-3.10（d, J=8.4 Hz, 1H）, 2.94-2.92（d, J=8.4 Hz, 1H）, 2.46-2.40（m, 1H）, 2.39-2.35（m, 1H）, 2.25（s, 3H）, 1.97-1.93（m, 1H）, 1.39-1.30（m, 1H）, 1.04-1.00（m, 1H）。

10

実施例77．化合物番号83（（R）-N-（4-（（3-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）-7-（（1,3-ジメチルピロリジン-3-イル）エチニル）キナゾリン-6-イル）-2-（メトキシメチル）アクリルアミド）の合成

20

【化235】



30

【1179】

工程1．エチル 2-（ヒドロキシメチル）プロパ-2-エノアート（2g、15.37mmol）およびMeOH（2.46g、76.84mmol）のDME（40mL）の混合液に、PdCl₂（272.51mg、1.54mmol）を25℃、N₂下で一度に加えた。混合液をN₂下で12時間、50℃で攪拌した。完了時、反応混合液をろ過し、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、石油エーテル）により精製して、エチル 2-（メトキシメチル）プロパ-2-エノアート（1.2g、収率54.16%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） 6.33（s, 1H）, 5.86（s, 1H）, 4.30-4.20（m, 2H）, 4.19（s, 2H）, 3.39（s, 3H）, 1.26（t, J=8.0 Hz, 3H）。

40

【1180】

工程2．エチル 2-（メトキシメチル）プロパ-2-エノアート（110mg、763.00umol）のテトラヒドロフラン（3mL）の混合液に、TMSOK（195.77mg、1.53mmol）を25℃、N₂下で一度に加えた。混合液を、25℃で10時間攪拌した。完了時に、反応混合液を25℃で5mLの水によりクエンチし、次いで0.1NのNaHCO₃水溶液でpH=8に調整し、酢酸エチル（8mL×2）で洗浄した。水層を0.1NのHCl水溶液でpH=5に調整し、酢酸エチル（8mL×3）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-（メトキシメチル）プロパ-2-エン酸（73mg、628.69umol、収率82.40%）を無色油状物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 117.1；

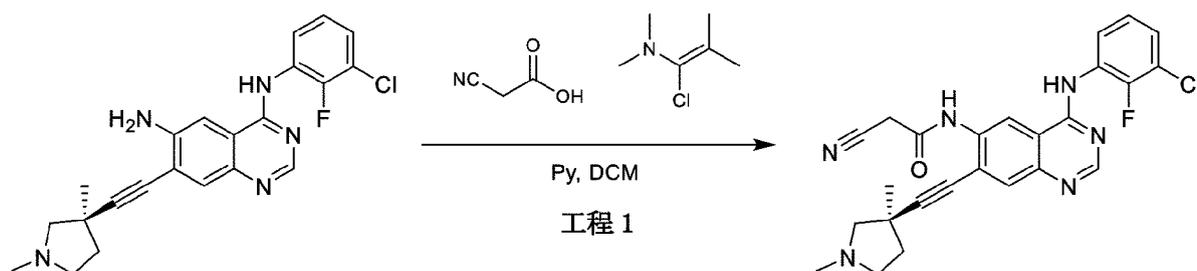
50

【1181】

工程3.2 - (メトキシメチル)プロパ-2-エン酸(70 mg、602.85)のジクロロメタン(2 mL)の混合液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-プロパ-1-エン-1-アミン(88.61 mg、663.14 μ mol)を N_2 下、0 で滴下して加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。得られた溶液を、 N^4 -(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]キナゾリン-4,6-ジアミン(200 mg、487.94 μ mol)のピリジン(617.54 mg、630.14 μ L)の溶液に25 でゆっくりと加えた。混合液を50 で4時間攪拌した。完了時、反応混合液をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物を逆相HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 移動相: [水(10 mM NH_4HCO_3)-アセトニトリル]; B%: 35%~60%、12分)により精製し、N-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]-キナゾリン-6-イル]-2-(メトキシメチル)プロパ-2-エナミド(5.1 mg、収率2.06%)を褐色固形物として得た。m/z ES+[M+H]⁺ 508.2; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.11(s, 1H), 9.64(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.51-7.48(m, J=6.0 Hz, 2H), 7.30-7.20(t, J=6.0 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 5.83(s, 1H), 4.27(s, 2H), 3.42(s, 3H), 2.80-2.70(d, J=8.8 Hz, 1H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.55-2.52(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.90-1.80(m, 1H), 1.44(s, 3H).

実施例78. 化合物番号84((R)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-シアノアセトアミド)の合成

【化236】



【1182】

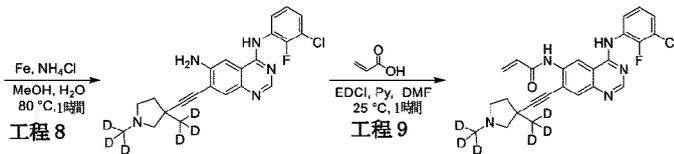
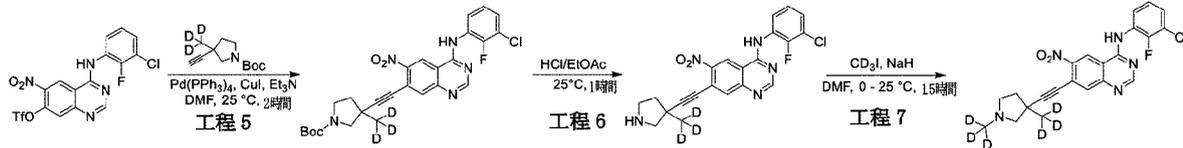
工程1.2 - シアノ酢酸(125 mg、1.46 mmol)のジクロロメタン(2 mL)の溶液に、1-クロロ-N,N,2-トリメチル-プロパ-1-エン-1-アミン(196 mg、1.46 mmol、194 μ L)を N_2 下、25 で加えた。混合液を25 で1時間攪拌し、次いで混合液を、 N^4 -(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-7-[2-[(3R)-1,3-ジメチルピロリジン-3-イル]エチニル]-キナゾリン-4,6-ジアミン(200 mg、488 μ mol)のジクロロメタン(2 mL)およびピリジン(38.6 mg、488 μ mol、39.4 μ L)の溶液に25 で加えた。混合液を25 で2時間攪拌した。完了時に混合液を真空下で濃縮して、残留物を得た。混合液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 μ m; 移動相: [水(10 mM NH_4HCO_3)-アセトニトリル]; B%: 25%~45%、8分)により精製し、(R)-N-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-((1,3-ジメチルピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)-2-シアノアセトアミド(12 mg、収率5.16%)を褐色

固形物として得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 477.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.13 (s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)。

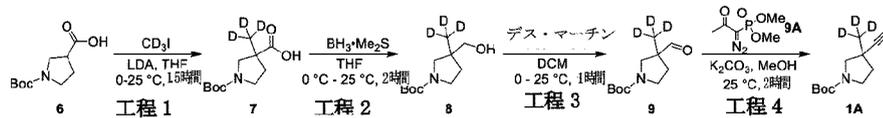
実施例 79. 化合物 D-1 (N-(7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)キナゾリン-6-イル)プロパ-2-エナミド)の合成

10

【化 237】



20



【1183】

工程 1. 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (15.0 g、69.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (2 M、87.1 mL) を 0 で滴下して加えた。混合液を 0 で 0.5 時間攪拌した。次いで混合液にヨードメタン-d₃ (20.2 g、139 mmol) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で 1 時間攪拌した。混合液を水 (200 mL) でクエンチした。次いで混合液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた pH = 8 ~ 9 にして、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2 × 200 mL) で洗浄し、次いで濃塩酸で pH = 3 ~ 4 に酸性化し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を飽和硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、濃縮して、1-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (17.0 g、粗) を黄色油状物として得た。

30

40

【1184】

工程 2. 1-tert-ブトキシカルボニル-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (17.0 g、73.2 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) の溶液に、ボラン硫化ジメチル錯体 (10 M、11.0 mL) を 0 で滴下して加えた。混合液を 25 で 2 時間攪拌した。混合液をメタノール (200 mL) でクエンチし、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 3/1) により精製して、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩 (7.00 g、収率 44%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.41 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H)

50

, 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.97 (br dd, J = 11.2, 17.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

【1185】

工程3. tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(7.00 g、32.1 mmol)のジクロロメタン(50 mL)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(20.4 g、48.1 mmol)を0 で滴下して加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)により精製して、tert-ブチル 3-ホルミル-3-(トリジュウテ

10

【1186】

工程4. tert-ブチル 3-ホルミル-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(9.00 g、41.6 mmol、1.00 当量)および炭酸カリウム(17.3 g、125 mmol)のメタノール(60 mL)の溶液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸塩(10.4 g、54.1 mmol)を滴下して加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)により精製して、tert-ブチル 3-エチニル-3-(トリジュウテリオメチル)ピ

20

【1187】

工程5. 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩(2.00 g、4.28 mmol)、tert-ブチル 3-エチニル-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(1.00 g、4.71 mmol)のトリエチルアミン(15.0 mL)およびジメチルホルムアミド(15 mL)の溶液に、テトラキス [トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(495 mg、428 μmol)およびヨウ化銅(I)(81.6 mg、429 μmol)を窒素雰囲気下、一度に加えた。混合液を、25 で2時間攪拌した。混合液を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~2/1)により精製して、tert-ブチル 3-(2-(4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル)エチニル)-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(1.12 g、収率49%)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

30

40

【1188】

工程6. tert-ブチル 3-(2-(4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)-6-ニトロ-キナゾリン-7-イル)エチニル)-3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(1.12 g、2.12 mmol)のメタノール(5.0 mL)の溶液に、塩酸/酢酸エチル(4 M、5.00 mL)を滴下して加えた。混合液を

50

、25 で1時間攪拌した。混合液を濃縮して、N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-ニトロ-7-(2-(3-(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(900 mg、収率99%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 429.1;

【1189】

工程7. N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-ニトロ-7-(2-(3-(トリジュウテリオメチル)-ピロリジン-3-イル)エチニル)キナゾリン-4-アミン(900 mg、2.10 mmol)のジメチルホルムアミド(10 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(252 mg、6.30 mmol、純度60%)を0 で数回に分けて加えた。混合液を0 で0.5時間攪拌した。次いで混合物に、トリジュウテリオ(ヨード)メタン(365 mg、2.52 mmol)を0 で滴下して加えた。混合液を25 で1時間攪拌した。混合液を飽和塩化アンモニウム溶液(30.0 mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(3×30.0 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過および濃縮して粗生成物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2/1~酢酸エチル/メタノール=10/1)により精製して、7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(300 mg、収率32%)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 446.3; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 10.92-10.31(m, 1H), 9.47-9.19(m, 1H), 8.74-8.47(m, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.63-7.43(m, 2H), 7.31(br t, J=8.0 Hz, 1H), 2.78(br d, J=8.8 Hz, 1H), 2.71-2.67(m, 1H), 2.66-2.60(m, 2H), 2.23(ddd, J=5.6, 7., 12.8 Hz, 1H), 1.88(td, J=7.2, 12.4 Hz, 1H).

10

20

【1190】

工程8. 7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン(270 mg、606 μmol)および塩化アンモニウム(162 mg、3.03 mmol)のメタノール(8.0 mL)および水(2.0 mL)の溶液に、鉄粉(169 mg、3.03 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、80 で1時間攪拌した。混合液にメタノール(50 mL)を加え、濾過した。ろ過液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。一つにまとめた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(270 mg、粗)を黄色固形物として得た。 m/z ES+ [M+H]⁺ 416.1;

30

【1191】

工程9. 7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-N⁴-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(270 mg、649 μmol)、アクリル酸(60.8 mg、844 μmol、57.9 μL)およびピロリジン(205 mg、2.60 mmol)のジメチルホルムアミド(4.0 mL)の溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(498 mg、2.60 mmol)を数回に分けて加えた。混合液を、25 で1時間攪拌した。混合液を濾過し、濾過液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge C18 150*50 mm* 10 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-アセトニトリル]; B%: 30%~60%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、N-(7-(2-(1,3-ビス(トリジュウテリオメチル)ピロリジン-3-イル)エチニル)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-アニリノ)キナゾリン

40

50

- 6 - イル) プロバ - 2 - エナミド (3 1 . 0 m g 、 収率 1 0 %) を黄色固形物として得た。m / z E S + [M + H] + 4 7 0 . 4 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 3 3 - 9 . 9 5 (m , 1 H) , 9 . 7 6 (b r s , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (b r s , 1 H) , 7 . 7 9 (b r s , 1 H) , 7 . 4 9 (b r s , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 6 . 5 8 (d d , J = 1 0 . 4 , 1 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (d d , J = 2 . 0 , 1 7 . 2 H z , 1 H) , 5 . 9 3 - 5 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 7 8 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 5 5 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 2 9 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 0 (m , 1 H) .

【 1 1 9 2 】

10

実施例 8 0 . 本開示の化合物の生物活性

本開示の化合物の生物活性を、本明細書に記載されるアッセイを利用して決定した。

【 1 1 9 3 】

レトロウイルス産生：EGFR変異体を p M X s - I R E S - プラストサイジン (R T V - 0 1 6 , C e l l B i o l a b s , S a n D i e g o , C A) にサブクローニングした。HEK 2 9 3 T細胞を、レトロウイルスEGFR変異体発現ベクター p M X s - I R E S - プラストサイジン (R T V - 0 1 6 , C e l l B i o l a b s) 、 p C M V - G a g - P o l ベクター、および p C M V - V S V - G - エンベロープベクターで一過性にトランスフェクトすることによって、レトロウイルス発現ベクターレトロウイルスを産生した。簡潔に、HEK 2 9 3 T / 1 7 細胞を、1 0 0 m m コラーゲンコーティングしたプレート (3 5 4 4 5 0 , C o r n i n g L i f e S c i e n c e s , T e w k s b u r y , M A) (4 × 1 0 ⁵ / プレート) に蒔き、一晚インキュベートした。翌日、レトロウイルスプラスミド (3 μ g の EGFR 変異体、1 . 0 μ g の p C M V - G a g - P o l および 0 . 5 μ g の p C M V - V S V - G) を、5 0 0 μ l の O p t i m e m (3 1 9 8 5 , L i f e T e c h n o l o g i e s) に混合した。混合物を室温で 5 分間インキュベートし、次いで、トランスフェクション試薬 L i p o f e c t a m i n e (1 1 6 6 8 , I n v i t r o g e n) を含有する O p t i m e m に添加し、2 0 分間インキュベートした。次いで、混合物を HEK 2 9 3 T 細胞に滴下して添加した。翌日、培地を新しい培養培地で交換し、レトロウイルスを、2 4 時間および 4 8 時間で採取した。

20

【 1 1 9 4 】

30

EGFR 変異体安定細胞株の生成：B a F 3 細胞 (1 . 5 E 5 細胞) を、1 0 0 0 r p m で 3 0 分間遠心分離することにより、8 μ g / m l のポリブレンを補充した 1 m l のウイルス上清に感染させた。細胞を、3 7 ° C のインキュベータに一晚設置した。次いで、細胞を 5 分間回転させて、細胞をベレット化した。上清を除去し、細胞を、1 0 0 0 r p m で 3 0 分間遠心分離することにより、8 μ g / m l のポリブレンを補充した新しい 1 m l のウイルス上清に再感染させた。細胞を、3 7 ° C のインキュベータに一晚設置した。次いで、細胞を、1 0 n g / m l の I L - 3 を含有する、1 0 % 熱不活性化 F B S 、 2 % L - グルタミンを含有する R P M I 中に維持した。4 8 時間後、細胞を、1 週間の 1 0 μ g / m l のプラストサイジンのレトロウイルス感染について選択した。プラストサイジ耐性集団をリン酸緩衝食塩水中で 2 回洗浄した後、I L - 3 を欠く培地に蒔いて、I L - 3 非依存性成長について選択した。

40

【 1 1 9 5 】

細胞増殖のためのアッセイ：B a F 3 細胞株を、1 0 % 熱不活性化 F B S 、 2 % L - グルタミン、および 1 % P e n / S t r e p を含有する R P M I に、1 . 3 E 5 c / m l で再懸濁し、三つ組 (1 7 . 5 E 4 c / ウェル) で 9 6 ウェルプレートに分注した。細胞増殖に対する薬物の効果を決定するために、細胞を、ビヒクル対照、または様々な濃度の試験薬物の存在下で 3 日間インキュベートした。細胞成長の障害は、製造業者により提供されたプロトコルに従って C e l l T i t e r G l o (P r o m e g a) を使用して、細胞内 A T P 含量の発光定量化により決定された。0 日目対薬物治療の 7 2 時間後の細胞数の比較を使用して、用量応答曲線をプロットした。生存細胞数を決定し、ビヒクル

50

治療対照に正規化した。ビヒクル治療対照に対する増殖の阻害を、1の分数で表し、PRISM（登録商標）ソフトウェア（Graphpad Software, San Diego, CA）を使用してグラフ化した。EC₅₀値を同じアプリケーションを用いて決定した。

【1196】

細胞タンパク質分析：細胞抽出物を、10mMのヨードアセトアミド（786-228, G-Biosciences, St. Louis, MO）、プロテアーゼ阻害剤（P8340, Sigma, St. Louis, MO）、およびホスファターゼ阻害剤（P5726, P0044, Sigma, St. Louis, MO）カクテルを含有する洗剤溶解（RIPA, R0278, Sigma, St. Louis, MO）により調製した。可溶性タンパク質濃度は、マイクロBSAアッセイ（Pierce, Rockford IL）により決定した。タンパク質免疫検出を、SDS-PAGE分離タンパク質をニトロセルロースに電気泳動転写し、抗体とともにインキュベートし、化学発光第二ステップ検出を行うことにより行った。ニトロセルロース膜を、TBS中5%脱脂粉乳で遮断し、5%ウシ血清アルブミン中、一次抗体とともに一晚インキュベートした。Cell Signaling Technologyからの以下の一次抗体を1:1000希釈で使用した：ホスホ-EGFR[Y1173]および総EGFR。タンパク質負荷の対照として使用した - アクチン抗体はSigma Chemicalsから購入した。西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体は、Cell Signaling Technologyから得、1:5000希釈で使用した。西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体を、脱脂粉乳中で1時間インキュベートした。製造業者の指示に従いSuperSignal化学発光試薬（Pierce Biotechnology）を使用し、Alpha Innotech画像分析器およびAlphaEaseFCソフトウェア（Alpha Innotech, San Leandro CA）を使用してプロットを画像化した。

10

20

【1197】

本開示化合物の測定されたIC₅₀値を以下の表Aに示す（Aは、IC₅₀値 50nMを表し、Bは、IC₅₀値 > 50nMかつ 100nMを表し、Cは、IC₅₀値 > 100nMかつ 500nMを表し、Dは、IC₅₀値 > 500nMを表す）。

30

40

50

【表 4 - 1】

表 A :

化合物番号	EGFR				HER2	
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
1	B	A	C	B	B	C
2	C	A	C	B	B	C
3	B	A	C	B	B	C
4	B	A			C	C
5	A	A			C	C
6	D	B			C	D
7	A	A			B	C
8	A	A			B	C
10	C	A			C	D
11	C	A			C	C
12	D	A	A	A	A	A
13	C	A			A	A
14	D	A			A	B
16	D	B			A	C
17	A	A			C	C
18		A			A	
19	C	D			B	D
20	C	A			A	
21	A	C			C	D
22		D			D	
23	B	D			C	
24	D	B			C	
25	C	D			D	D
26	B	A			B	C
27	C	D				D
28	D	A				A
29	C	C				D
30	B	A				B
31	A	B				C
32	D	A				D
33	A	A				A
34	A	A				A
35	A	A				A
36	A	A				A
37	A	A			C	C
38	B	A				C
39	B	D				D
40	C	A				C

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

41	C	A	C	C		A
42	A	A				A
43	A	D				D
44	A	A				A
45	C	A			C	D
46	C	A			C	D
47	D	C			D	D
48	C	C			C	D
49	B	A			B	C
50	B	A			B	C
51	B	A			A	C
52	C	A			B	C
53	C	C			C	D
54	D	B			C	D
55	D	C			C	D
56	C	A			C	D
57	A	D			D	D
58	C	A			B	D
59	C	A			C	D
60	C	A			B	C
61	D	C			B	C
62	D	C			C	D
63	C	A			C	D
64	C	A			C	C
65	C	A			B	C
66	D	A			C	D
67	D	B			A	C
68	D	C			D	D
69	C	A			C	D
70	B	A			A	A
71	D	A			A	C
72	D	A			A	B
73	B	A			A	C
74	C	A			B	D
75	C	A			C	D
76	D	C			B	C
77	A	A			A	C
78	A	A			A	C
79	D	D			D	D
80	B	A			B	C
81		C			D	D
84	D	D				D

10

20

30

40

【 1 1 9 8 】

本開示化合物の測定された IC50 値を以下の表 B にも示す (A は、 IC50 値 10 nM を表し、 B は、 IC50 値 > 10 nM かつ 25 nM を表し、 C は、 IC 値 > 25 nM かつ 50 nM を表し、 D は、 IC50 値 > 50 nM を表す) 。

50

【表 5】

表B：

化合物番号	EGFR					
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR V2	EGFR V6	EGFR A289V	EGFR G598V
37	C	B	A	A	A	A

【 1 1 9 9 】

等価物

10

本開示の一つ以上の実施形態の詳細は、上述の付随的説明に記載される。本明細書に記載のものと同様または等しい任意の方法および材料を本開示の実践または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料がここに記載される。本開示の他の特徴、目的、および利点は、説明および特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書および付属の特許請求の範囲において、文脈が別途明確に示さない限り、単数形は複数指示対象を含む。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本開示が属する当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において引用される全ての特許および刊行物は、参照により組み込まれる。

【 1 2 0 0 】

前述の説明は、単に図示の目的のために提示され、付随する特許請求の範囲による以外に、本開示を開示される正確な形態に限定することを意図しない。

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/046425

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D401/06	C07D401/14	C07D403/06	C07D405/06
	C07D413/06	C07D413/14	C07D471/04	C07D471/08
	C07D491/10	C07D498/08	A61K31/5377	A61K31/517
				C07D405/14
				C07D487/08
				A61P35/00
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)				
C07D A61K A61P				
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				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2012/122058 A2 (NEWGEN THERAPEUTICS INC [US]; SHEN WANG [US] ET AL.) 13 September 2012 (2012-09-13)			1-5, 7-24, 32, 33, 37, 44-61, 63, 64, 66-69, 77-91
A	claims 1-6, 9-12, 14-36; examples 1-7			6, 25-31, 34-36, 38-43, 62, 65, 70-76, 92-94
	-----			-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		*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		
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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		
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)		*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		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
30 October 2020			12/11/2020	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Sotoca Usina, E	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/046425

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/177038 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD [CN]) 6 November 2014 (2014-11-06)	1-25,33, 37-40, 44-61, 63,64, 66-69, 77-91
A	claims 1-31; examples 93-95, 98-101, 125	26-32, 34-36, 41-43, 62,65, 70-76, 92-94
X	----- EP 1 369 418 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 10 December 2003 (2003-12-10)	1-8,21, 23-25, 32,37, 44-47, 61-64, 66-69, 77-91
A	Example 132 1ao Example 135 1ar', 1ar; claims 1-13, 22-27	9-20,22, 26-31, 33-36, 38-43, 48-60, 65, 70-76, 92-94
X	----- EP 1 792 898 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 6 June 2007 (2007-06-06)	1-8,21, 23-25, 32,37, 44-47, 61-64, 66-69, 77-91
A	claims 1-21; example E	9-20,22, 26-31, 33-36, 38-43, 48-60, 65, 70-76, 92-94
X,P	----- WO 2020/068867 A1 (BLACK DIAMOND THERAPEUTICS INC [US]; FLOHR ALEXANDER [CH] ET AL.) 2 April 2020 (2020-04-02)	1-25,32, 34,37, 39, 44-71, 77-91
A,P	claims 1-53, 75-78, 103, 108-109; compounds 83, 85-87, 89, 104-108, 113, 117, 124, 126,	26-31, 33,35, 36,38, 40-43, 72-76, 92-94

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/046425

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2012122058	A2	13-09-2012	AU 2012225693 A1	19-09-2013
			AU 2017200984 A1	02-03-2017
			AU 2018267622 A1	13-12-2018
			BR 112013022552 A2	06-12-2016
			CA 2828713 A1	13-09-2012
			CN 103998040 A	20-08-2014
			EP 2680850 A2	08-01-2014
			IL 228072 A	31-08-2016
			JP 6006242 B2	12-10-2016
			JP 2014518544 A	31-07-2014
			KR 20140020955 A	19-02-2014
			KR 20200003933 A	10-01-2020
			MX 344302 B	13-12-2016
			RU 2013144571 A	10-04-2015
			SG 193291 A1	30-10-2013
			SG 102016017115 A	28-04-2016
			SG 10201913982W A	30-03-2020
			TW 201249835 A	16-12-2012
			US 2014128417 A1	08-05-2014
			US 2016031860 A1	04-02-2016
US 2018093975 A1	05-04-2018			
US 2019382382 A1	19-12-2019			
WO 2012122058 A2	13-09-2012			
WO 2014177038	A1	06-11-2014	CN 104119350 A	29-10-2014
			TW 201444822 A	01-12-2014
			US 2016039838 A1	11-02-2016
			WO 2014177038 A1	06-11-2014
EP 1369418	A1	10-12-2003	AT 475652 T	15-08-2010
			CA 2442742 A1	29-08-2002
			CN 1492860 A	28-04-2004
			EP 1369418 A1	10-12-2003
			JP 4285996 B2	24-06-2009
			JP W02002066445 A1	17-06-2004
			KR 20030086269 A	07-11-2003
			TW I309647 B	11-05-2009
			US 2004116422 A1	17-06-2004
			US 2007265260 A1	15-11-2007
WO 02066445 A1	29-08-2002			
EP 1792898	A1	06-06-2007	CA 2577928 A1	09-03-2006
			CN 101010304 A	01-08-2007
			EP 1792898 A1	06-06-2007
			JP W02006025490 A1	08-05-2008
			KR 20070058529 A	08-06-2007
			US 2008200433 A1	21-08-2008
			WO 2006025490 A1	09-03-2006
WO 2020068867	A1	02-04-2020	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 491/10 (2006.01)	C 0 7 D 491/10	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 405/08 (2006.01)	C 0 7 D 405/08	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
W

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100170852

弁理士 白樫 依子

(72)発明者 マシュー シー . ルーカス

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 2 1 , レキシントン , パーカー ストリート 4 8

(72)発明者 フェルナンド パディーラ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 4 , アーリントン , デイビス アベニュー 2 7

(72)発明者 アレクサンダー フロール

スイス国, 4 0 5 1 バーゼル , アエッシェンフォアシュタット 3 6

(72)発明者 ルカ アリスタ

スイス国, 4 1 2 5 リーエン , シュッツェンラインベーク 1 0

(72)発明者 エリザベス バック

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 7 3 4 , ハンティントン , サミス ストリート 7 7

F ターム (参考) 4C050 AA03 AA04 BB04 CC05 CC15 EE01 FF02 HH04

4C063 AA01 AA03 BB02 BB05 BB06 BB09 CC31 CC54 CC72 CC73

DD02 DD03 DD10 DD31 EE01

4C065 AA01 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ03 KK01 LL01

PP10 PP14

4C072 AA03 BB02 CC01 CC11 EE07 FF01 GG01 HH07 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC73 CB03 CB09 GA02 GA06 GA16

MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20