

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2022-502495

(P2022-502495A)

(43) 公表日 令和4年1月11日(2022.1.11)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 239/94 (2006.01)	C07D 239/94	C S P	4 B 0 6 4
C07K 14/71 (2006.01)	C07K 14/71	Z N A	4 B 0 6 5
C12N 15/12 (2006.01)	C12N 15/12		4 C 0 5 0
C12N 5/09 (2010.01)	C12N 5/09		4 C 0 6 3
C12N 5/071 (2010.01)	C12N 5/071		4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 570 頁) 最終頁に続く

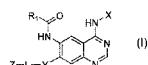
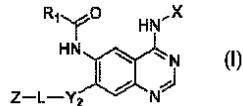
(21) 出願番号	特願2021-540390 (P2021-540390)	(71) 出願人	521123091 ブラック ダイアモンド セラピューティクス, インコーポレイティド アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ワン メイン ストリート, テンス フロア
(86) (22) 出願日	令和1年9月24日 (2019.9.24)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	令和3年5月21日 (2021.5.21)	(74) 代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(86) 國際出願番号	PCT/US2019/052784	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(87) 國際公開番号	W02020/068867	(74) 代理人	100141977 弁理士 中島 勝
(87) 國際公開日	令和2年4月2日 (2020.4.2)		
(31) 優先権主張番号	62/736, 293		
(32) 優先日	平成30年9月25日 (2018.9.25)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/903, 592		
(32) 優先日	令和1年9月20日 (2019.9.20)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チロシンキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン誘導体、組成物、それらの作製方法、およびそれらの使用

(57) 【要約】

本開示は、ErbB受容体の特定の細胞外変異体における受容体チロシンキナーゼ(RTK)の阻害剤としての式Iの新規化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体に関する。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(例えはヒト)における癌の治療におけるそれらの使用方法にも関する。

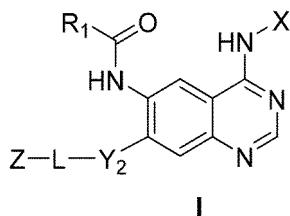


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

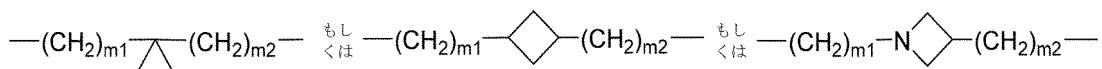


10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、式中、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₄アルキル、または

【化 2】



であり、式中、m 1、m 2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

Y² は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C-C-であり、

20

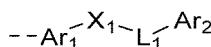
Z は、- (N R⁴ R⁵) (式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または- (N R⁶ R⁷)、- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはこれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル(hal)、-O R'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルであり、

R¹ は、-C R_b = C H R_a、-C-C H、または-C-C-C H₃ であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-C H₂-O-C H₃ であり、

30

X は、式(i)a

【化 3】



(i) a

(i) a

の基であり、式中、

X¹ は、-O-、-C H₂-、-NH-、-S- であり、

40

Ar¹ は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハル、C₁₋₆アルキル、もしくはC₁₋₆アルコキシから選択される基のうちの1つ以上で置換されており、

Ar² は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C F₃、または-O C F₃ から選択される基のうちの1つ以上で置換されており、

L¹ は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

Z-L-Y² が、少なくとも1つの窒素原子を含有する、式 I の請求項 1 に記載の化合

50

物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

L^1 が、共有結合、 $-CH_2-$ もしくは $-CH(CH_3)-$ 、 $CH(ハル)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(ハル)-$ から選択される、式Iの請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 4】

R^a および R^b が、水素である、式Iの請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 5】

L^1 が、共有結合ではない、式Iの請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

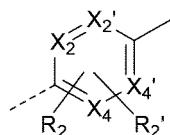
【請求項 6】

X^1-L^1 が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-NH-CH(CH_3)-$ 、 $-S-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(ハル)-$ 、 $-CH_2-CH(ハル)-$ 、 $-NH-CH(ハル)-$ 、 $-S-CH(ハル)-$ 、より好ましくは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(ハル)-$ 、 $-CH_2-CH(ハル)-$ 、最も好ましくは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2$ である、式Iの請求項1～5のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 7】

式(i)aの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のAr₁が、式(i)b

【化4】



(i) b

の基であり、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^4 、 $X^{4'}$ は、互いに独立して、 $-N=$ または $-CH=$ であり、

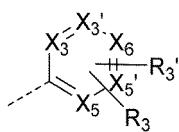
R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であるが、

但し、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^4 、 $X^{4'}$ のうちの少なくとも2つが $-CH=$ であることを条件とし、

かつ／または

式(i)aの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のAr₂が、式(i)c

【化5】



(i) c

の基であり、式中、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

$H =$ であり、

R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であるが、

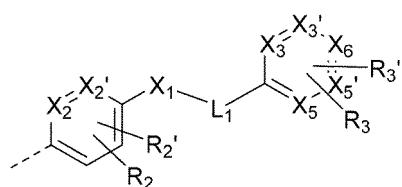
但し、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 のうちの少なくとも2つが $-CH=$ であることを条件とする、式Iの請求項1～6のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項8】

X が、式(iii)a

【化6】

10



(iii)a

の基であり、式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ であり、

L^1 は、共有結合または C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、または $-CH_3$ 、ハルで置換されており、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ 、 $-CH=$ であります、

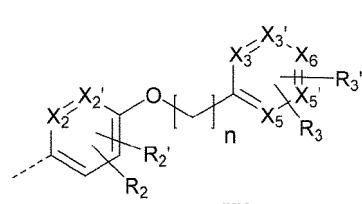
R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ である、式Iの請求項1～7のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項9】

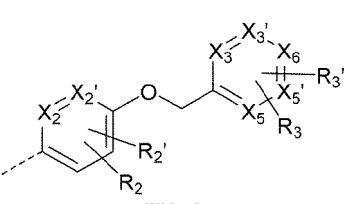
X が、式(iii)b、好ましくは(iii)b-1もしくは(iii)b-2、または(iii)c、好ましくは(iii)c-1もしくは(iii)c-2

【化7】

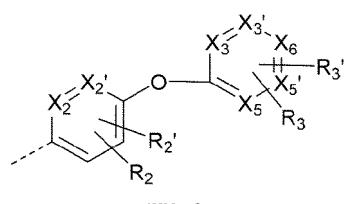
20



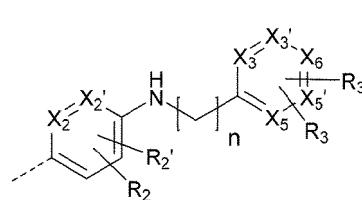
(iii)b



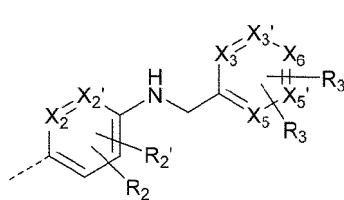
(iii)b-1



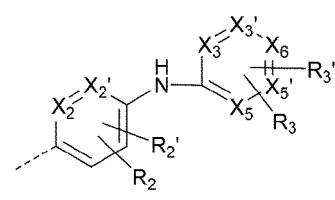
(iii)b-2



(iii)c



(iii)c-1



(iii)c-2

30

40

の基であり、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ 、 $-CH=$ であります、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、

n は、0、1、2、3である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物、またはその薬

50

学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 1 0】

(i) X^2 および $X^{2'}$ が-CH=であるか、または(i i) X^2 が-CH=であり、 X^2 が-N=であるか、もしくは $X^{2'}$ が-CH=であり、 X^2 が-N=であるか、または(i i i) または X^2 および $X^{2'}$ が-N=である、式Iの請求項4～6のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 1 1】

(i) X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 が-CH=であるか、または(i i) X^3 が-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 が-CH=であるか、もしくは $X^{3'}$ が-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 が-CH=であるか、または(i i i) X^6 が-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ が-CH=であるか、または(i v) X^3 、 $X^{3'}$ が-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 が-CH=であるか、または(v) X^3 、 X^6 が-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ が-CH=であるか、または(v i) X^3 、 X^5 が-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 が-CH=であるか、または(v i i) X^3 、 X^5 が-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ が-CH=であるか、または(v i i i) X^3 、 X^6 が-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 が-CH=であるか、または(i x) X^3 、 $X^{5'}$ が-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 が-CH=である、式Iの請求項4～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。 10

【請求項 1 2】

R^2 および $R^{2'}$ が、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、好ましくはH、-CH₃、F、Clである、式Iの請求項4～8のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。 20

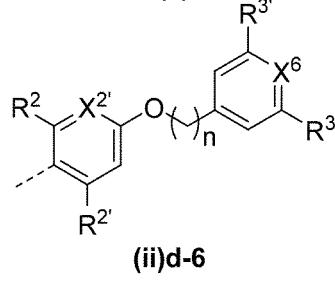
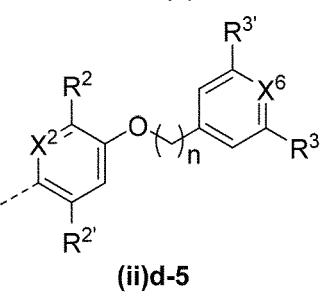
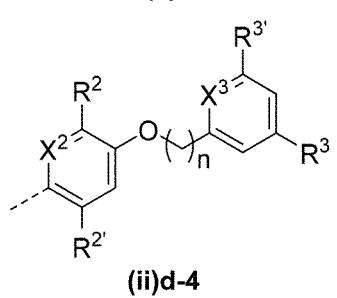
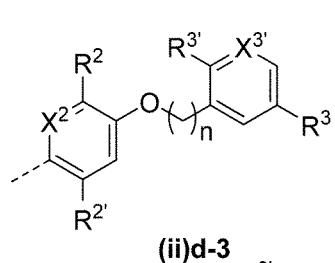
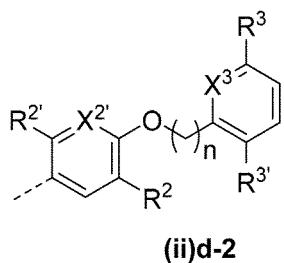
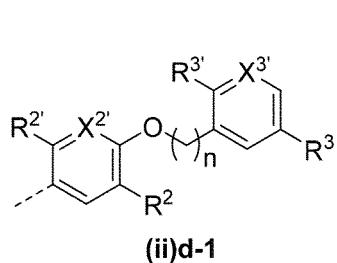
【請求項 1 3】

R^3 および $R^{3'}$ が、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である、式Iの請求項4～9のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 1 4】

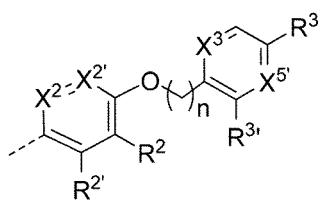
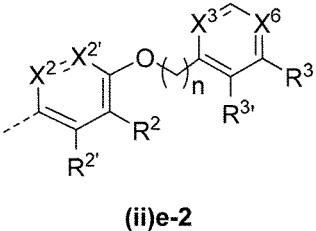
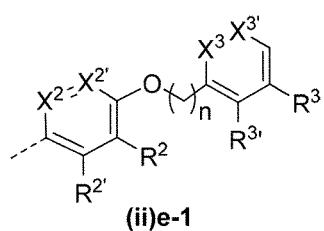
Xが、以下の式(i i)d-1、(i i)d-2、(i i)d-3、(i i)d-4、(i i)d-5、または(i i)d-6、(i i)e-1、(i i)e-2、(i i)e-3、(i i)e-4、(i i)e-5、または(i i)e-6 30

【化 8】

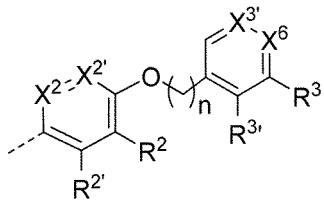
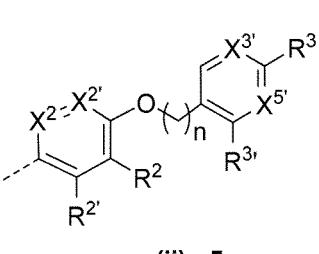
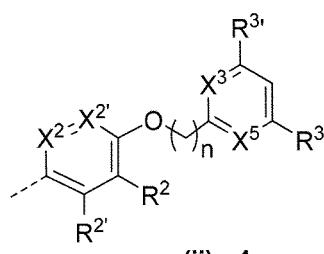


または

10



20



30

を有し、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=で
あり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

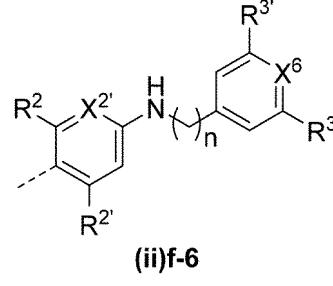
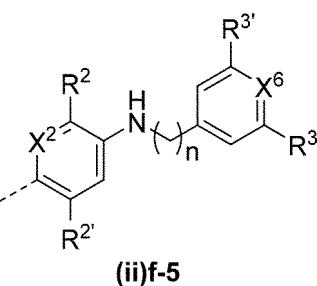
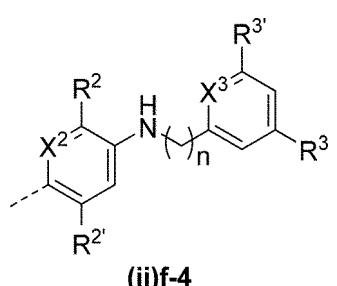
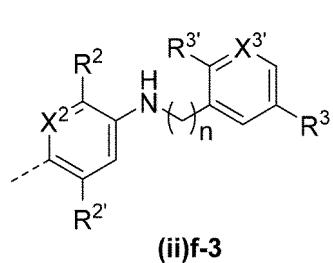
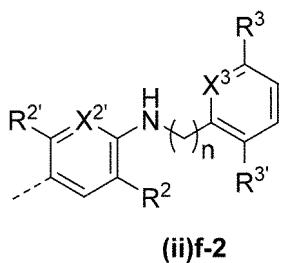
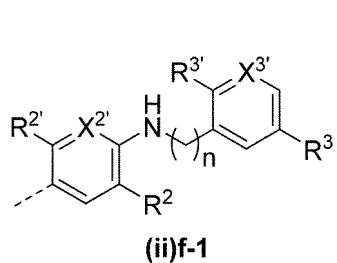
nは、0または1である、請求項1～13のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項15】

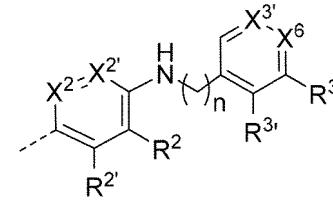
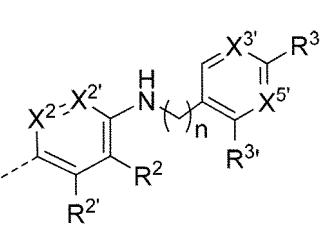
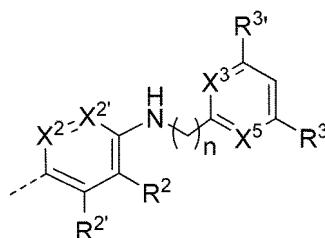
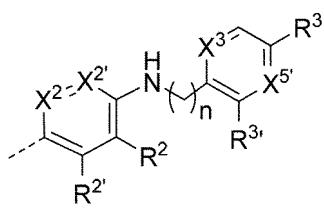
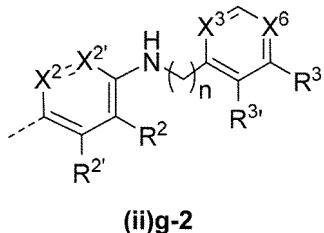
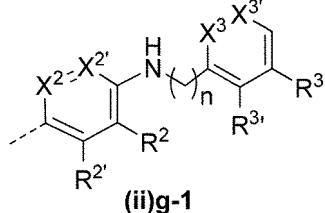
Xが、以下の式

40

【化9】



または



を有し、式中、

X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

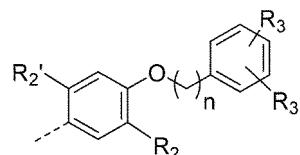
R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

nは、0または1である、請求項1～14のいずれか記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

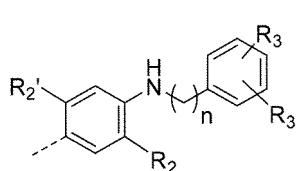
【請求項16】

Xが、

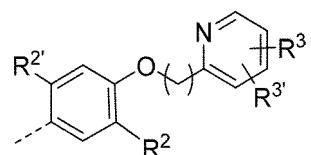
【化10】



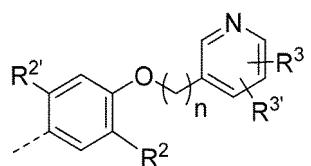
(ii)h-a



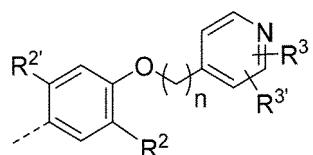
(ii)i-a



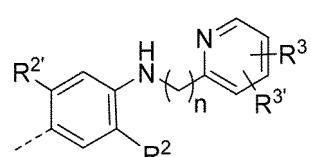
(ii)h-b



(ii)h-c



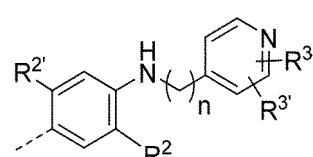
(ii)h-d



(ii)i-b

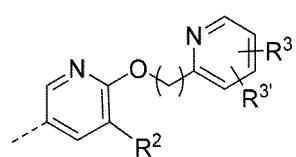


(ii)i-c

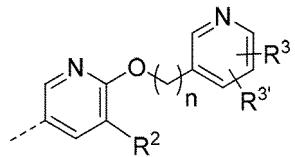


(ii)i-d

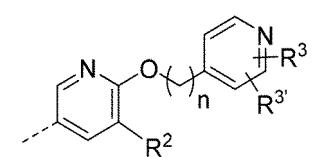
または



(ii)h-e



(ii)h-f



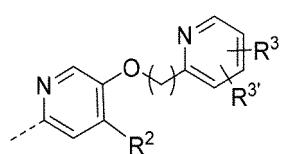
(ii)h-g

10

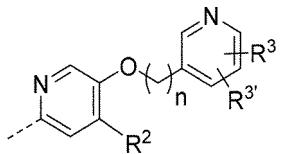
20

30

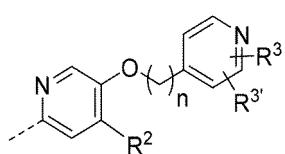
【化11】



(ii)h-h

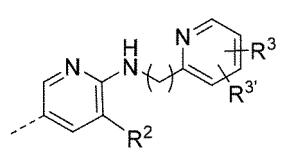


(ii)h-i

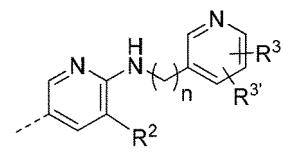


(ii)h-j

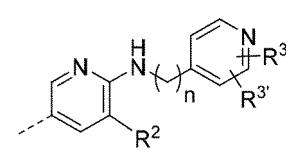
、または



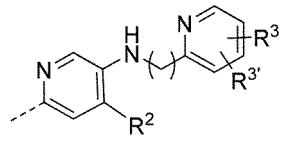
(ii)i-e



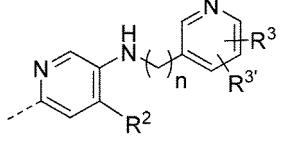
(ii)i-f



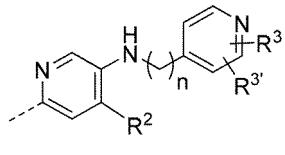
(ii)i-g



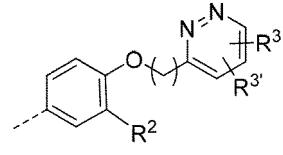
(ii)i-h



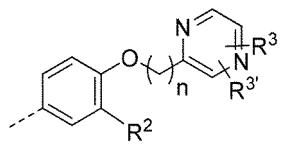
(ii)i-i



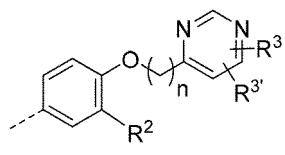
(ii)i-j



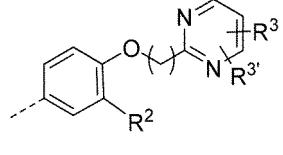
(ii)h-k



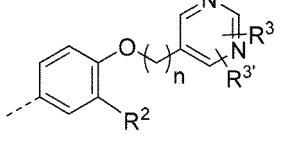
(ii)h-l



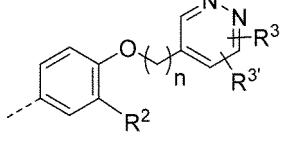
(ii)h-m



(ii)h-n



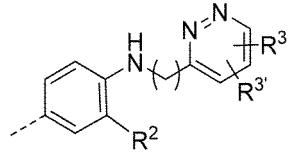
(ii)h-o



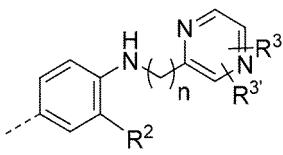
(ii)h-p

、または

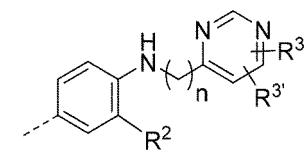
【化12】



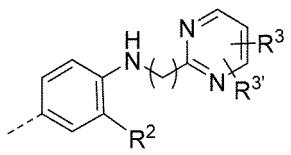
(ii)i-k



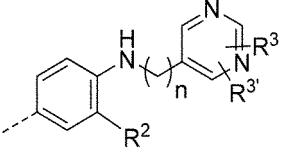
(ii)i-l



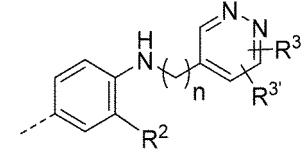
(ii)i-m



(ii)i-n



(ii)i-o



(ii)i-p

10

20

30

40

50

であり、式中、

R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、好ましくはH、-CH₃、F、C1、より好ましくはH、C1であり、

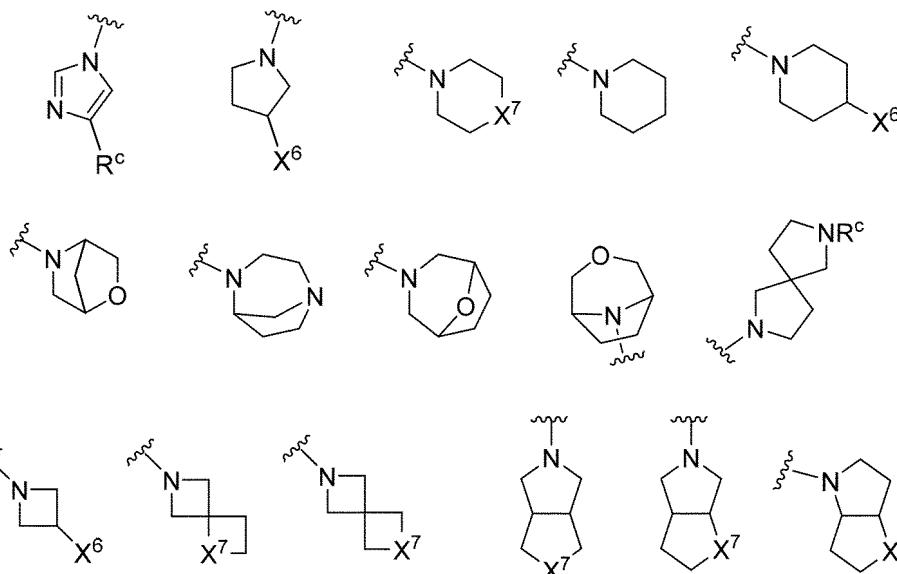
R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

nは、0または1である、式Iの請求項1～15のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項17】

- (NR⁶R⁷)、- (CR⁶R⁷)が、

【化13】

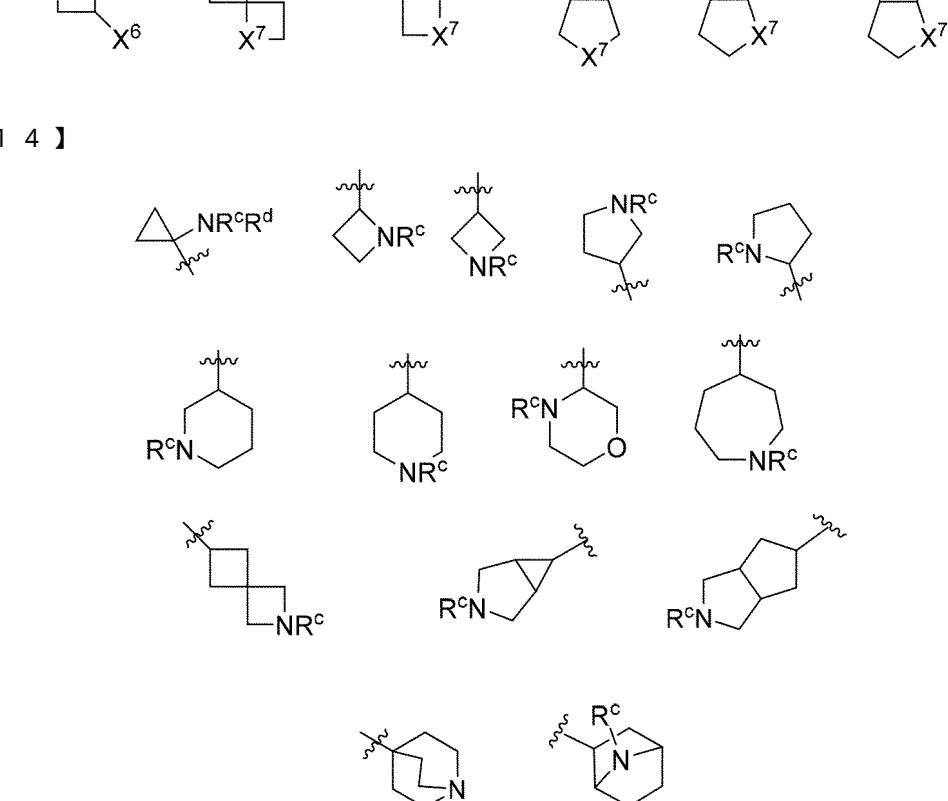


10

20

30

40



から選択され、式中、

R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルであり、

X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、C1であり、

X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である、式Iの請求項1

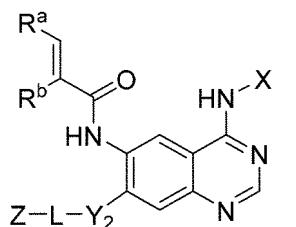
50

に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

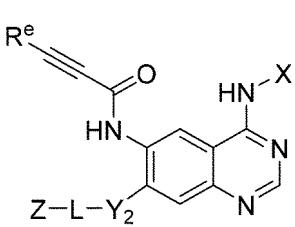
【請求項 18】

式 II または III

【化 1 5】



I



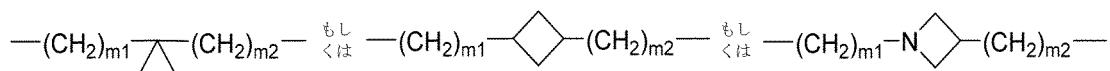
I

10

を有し、式中、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化 1 6】



20

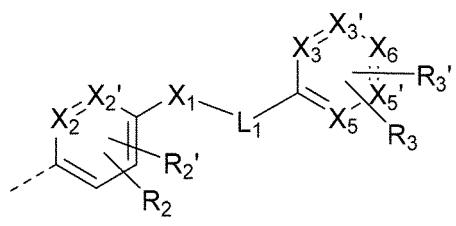
であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、 γ^2 は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C-C-であり、

Z は、 - (N R⁴ R⁵) (式中、 R⁴ および R⁵ は、互いに独立して、 H 、 C₁₋₆ アルキル 、シクロプロピル、シクロブチル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである) 、または - (N R⁶ R⁷) 、 - (C H R⁶ R⁷) であり、式中、 R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一緒に 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C₁₋₄ アルキル、ハル、 - O R' 、 - N R' R' で置換されており、 R' 、 R' は、互いに独立して、 H または - C₁₋₄ アルキルであり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ 、好ましくはHであり、 R_c は、Hまたはメチルであり、

X は、式 (i i) a

【化 1 7】



(i i) a

40

の基であり、式中、

X^1 は、 - O - 、 - C H₂ - 、 S であり、

L^1 は、共有結合または C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、または $-CH_3$ 、ハルで置換されており、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N =$ 、 $-CH =$ であります。

R^2 、 R^2' 、 R^3 、 R^3' は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-

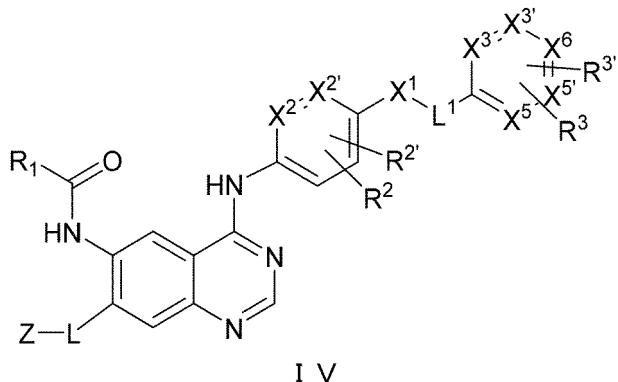
50

O C F₃である、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 19】

式 I V

【化 18】



10

20

30

40

を有し、式中、

X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-であり、

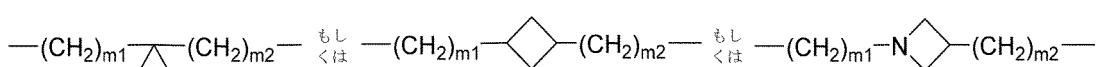
L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C_{1~3}アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R^aは、-CR_b=CHR_a、-C=CH、または-C=C-CH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C_{1~6}アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C_{1~4}アルキル、または

【化 19】



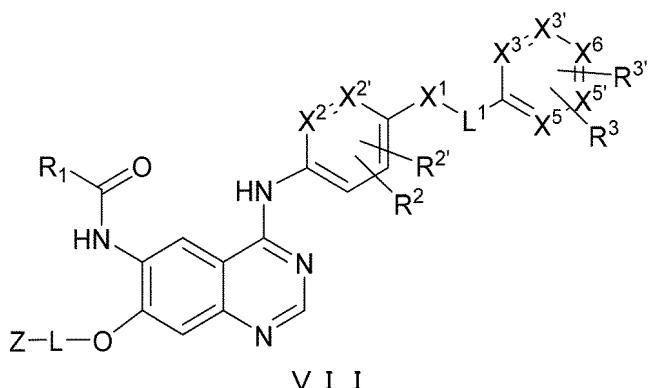
であり、式中、m 1、m 2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

Zは、-(NR⁶R⁷)-または-(CHR⁶R⁷)-であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1~4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1~4}アルキルである、請求項1~18のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 20】

式 V I I

【化 2 0】



を有し、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=で
あり、

X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

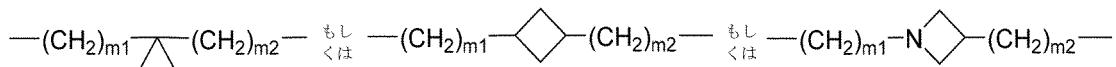
L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換で
あるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、-CR_b=CHR_a、-CCCH、または-CC-CCH₃であり、式中、R^a、
R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CCH₃であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-
OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化 2 1】



であり、式中、m₁、m₂は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである、請求項1~16のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 2 1】

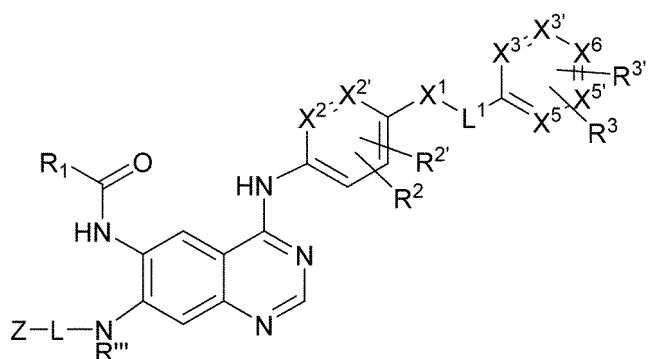
式 X

10

30

40

【化22】



10

を有し、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=で
あり、

X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

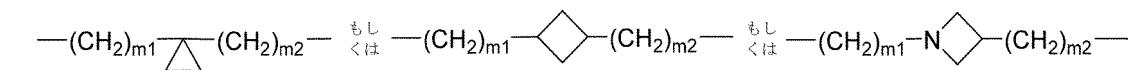
L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換で
あるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、-CR_b=CHR_a、-C-CH、または-C-C-CH₃であり、式中、R^a、
R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-
OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化23】



20

30

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

R'、'は、Hまたは-CH₃であり、

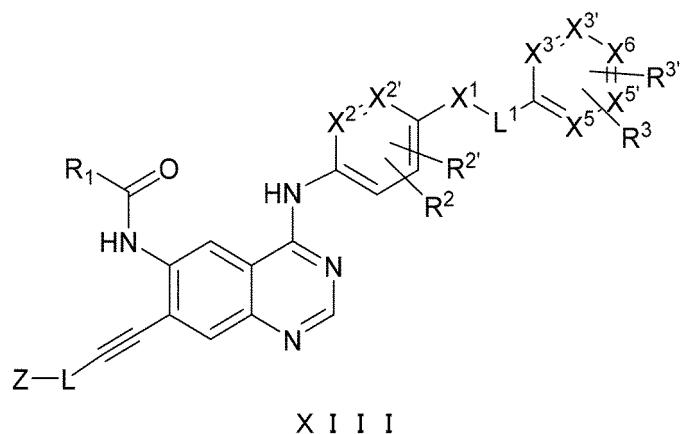
Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、前記3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである、請求項1~16のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

40

【請求項22】

式X III

【化24】



10

を有し、式中、
 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N-、-CH-で
 あり、

X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

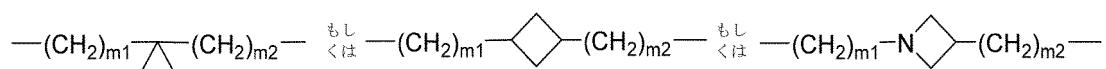
L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換で
 あるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、-CH=CH₂、-C≡CH、または-C=C-CH₃であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化25】



30

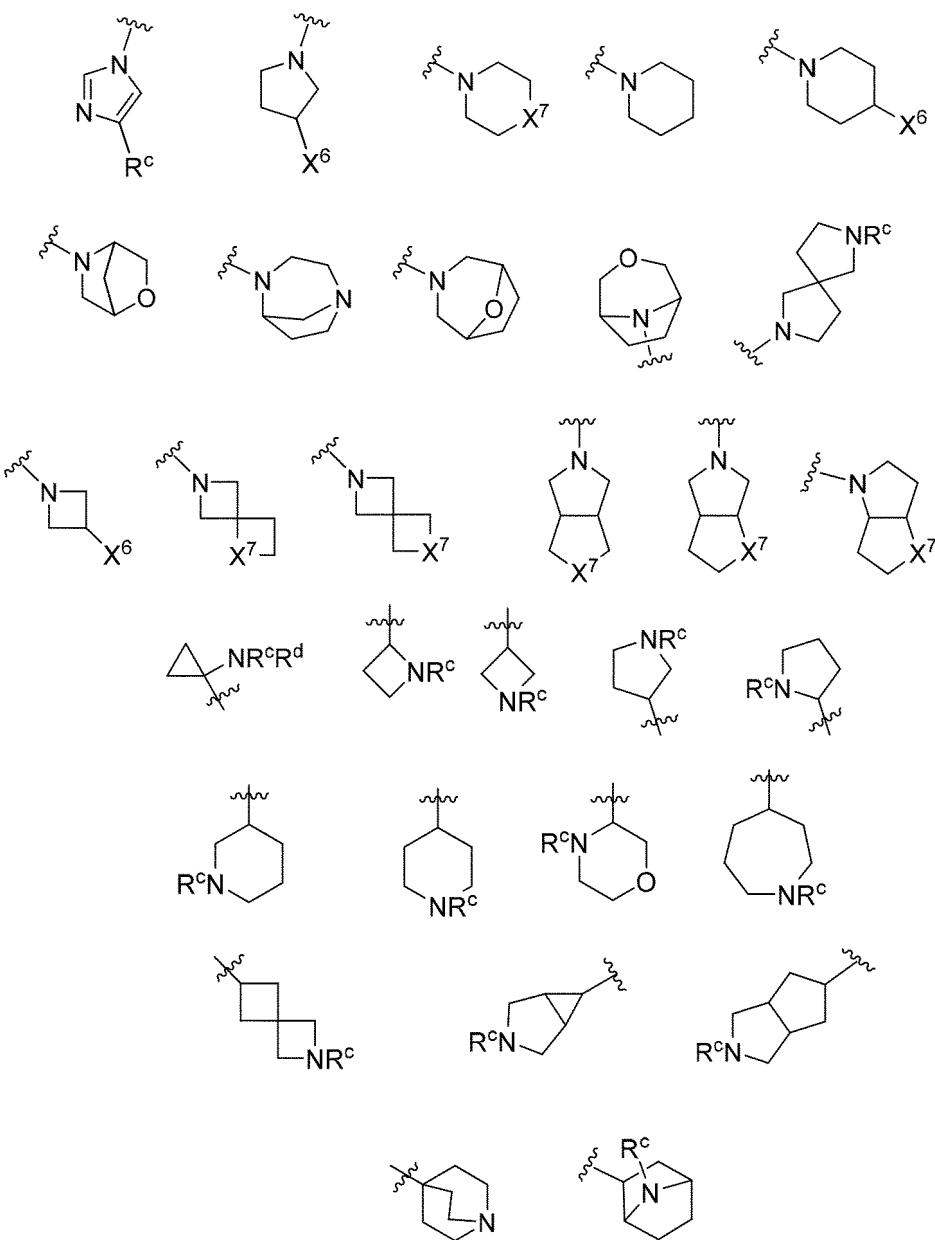
であり、式中、 $m1$ 、 $m2$ は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
 Z は、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル
 である）、または-(NR⁶R⁷)もしくは-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷
 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロ
 アルキルを形成し、前記3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、も
 しくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、これは、非置換であるか、またはC
₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互
 いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである、請求項1~16のいずれかに記載の化
 合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項23】

40

- (NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)が、

【化 2 6】



から選択され、式中、

R^c は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、オキセタンであり、

X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、

X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂であり、

R^d は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキルである、式Iの請求項1～22のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項24】

表Iに記載の化合物から選択される、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

表Iに記載の化合物から選択される、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項26】

請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む、組成物。

【請求項 27】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項 28】

第2の治療活性剤をさらに含む、請求項20または21に記載の組成物。

【請求項 29】

癌の治療に使用するための、請求項20～22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

ErbB受容体の発癌変異型を阻害する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 31】

ErbB受容体の発癌変異型を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、請求項1～30のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 32】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 33】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に請求項1～32のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 34】

癌を予防または治療する方法であって、i) 対象候補者を、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象に存在する場合、前記治療を必要とする対象として特定することと、ii) 前記治療を必要とする対象に治療有効量の請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物を投与することと、を含む、方法。

【請求項 35】

癌を予防または治療する方法であって、i) 対象候補者を、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象に存在する場合、前記治療を必要とする対象として特定することと、ii) 前記治療を必要とする対象に請求項1～34のいずれか一項に記載の組成物を投与することと、を含む、方法。

【請求項 36】

癌を予防または治療する方法であって、i) 対象候補者を、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象からの生物学的試料中に存在する場合、前記治療を必要とする対象として特定することと、ii) 前記治療を必要とする対象に治療有効量の請求項1～35のいずれか一項に記載の化合物を投与することと、を含む、方法。

【請求項 37】

癌を予防または治療する方法であって、i) 対象候補者を、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象からの生物学的試料中に存在する場合、前記治療を必要とする対象として特定することと、ii) 前記治療を必要とする対象に請求項1～36のいずれか一項に記載の組成物を投与することと、を含む、方法。

【請求項 38】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象に存在すると特定される場合、治療有効量の請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 39】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象に存在すると特定される場合、請求項1～38のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 40】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に、ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が前記対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、治療有効量の請求項1～39のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む

10

20

30

40

50

、方法。

【請求項 4 1】

癌を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に、ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が前記対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、請求項1～40のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 4 2】

ErbB受容体の発癌変異型の阻害に使用するための、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

癌の予防または治療に使用するための、請求項1～42のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 4 4】

ErbB受容体の発癌変異型の阻害に使用するための、請求項1～43のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 5】

癌の予防または治療に使用するための、請求項1～44のいずれか一項に記載の組成物

。

【請求項 4 6】

ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が、前記対象に存在する、対象における癌の予防または治療に使用するための、請求項1～45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が、前記対象に存在する、対象における癌の予防または治療に使用するための、請求項1～46のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が、前記対象からの生物学的試料中に存在する、対象における癌の予防または治療に使用するための、請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が、前記対象からの生物学的試料中に存在する、対象における癌の予防または治療に使用するための、請求項1～48のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 0】

ErbB受容体の発癌変異型を阻害するための薬剤の製造における、請求項1～49のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 1】

癌を予防または治療するための薬剤の製造における、請求項1～50のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5 2】

前記癌、腫瘍、またはその細胞が、EGFRの前記発癌変異型を発現する、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 3】

EGFRの前記発癌変異型が、EGFRのアロステリック変異型である、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 4】

EGFRの前記発癌変異型が、EGFR変異型III(EGFR-Viii)突然変異を含む、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 5】

EGFRの前記発癌変異型が、配列番号1の位置289においてアラニン(A)のバリン(V)での置換を含む、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法、使用のための化

10

20

30

40

50

合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 6】

E G F R の前記発癌変異型が、前記 E G F R の構造の修飾を含み、E G F R の前記発癌変異型が、共有結合された二量体を形成することができ、前記共有結合された二量体が、構成的に活性であり、前記共有結合された二量体が、I型 E r b B 阻害剤に接触させられた場合、E G F R の活性を強化する、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 7】

前記 E G F R の前記構造の前記修飾が、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 1 つ以上の修飾を含む、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 10

【請求項 5 8】

前記発癌変異型が、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、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 5 9】

前記 E G F R の前記構造の前記修飾が、E G F R の第 1 のシステイン豊富 (C R 1) および / または第 2 のシステイン豊富 (C R 2) 領域内で生じる、請求項 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 20

【請求項 6 0】

E G F R の前記第 1 のシステイン豊富 (C R 1) および / または第 2 のシステイン豊富 (C R 2) 領域が、それぞれ、配列番号 1 のアミノ酸残基 T 2 1 1 ~ R 3 3 4 および / または C 5 2 6 ~ S 6 4 5 を含む、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 1】

E G F R の前記発癌変異型が、前記 C R 1 および / または前記 C R 2 領域内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、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 2】

E G F R の前記発癌変異型が、前記 C R 1 および / または前記 C R 2 領域内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、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 30

【請求項 6 3】

E G F R の前記発癌変異型が、前記 E G F R の二量体界面に位置する 1 つ以上の遊離または不対システイン (C) 残基を含む、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 4】

E G F R の前記発癌変異型が、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に 1 つ以上の遊離または不対システイン (C) 残基を含む、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 40

【請求項 6 5】

前記修飾が、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 ~

10

20

30

40

50

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 10 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、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 6】

E G F R の前記発癌変異型をコードするヌクレオチド配列が、エクソン 1 9 またはその一部をコードする配列の欠失を含む、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 7】

前記欠失が、アデノシン三リン酸結合 (A T P) 部位をコードする、請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 8】

前記 A T P 結合部位が、配列番号 1 の E 7 4 6 ~ A 7 5 0 を含む、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 6 9】

E G F R の前記発癌変異型をコードするヌクレオチド配列が、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、請求項 1 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 0】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、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、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 1】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、C - ヘリックス、前記 C - ヘリックスの末端、または前記 C - ヘリックス後のループをコードする配列を含む、請求項 1 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 2】

前記挿入が、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、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 3】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、

- (a) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 A S V の挿入、
- (b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 S V D の挿入、
- (c) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P H の挿入、
- (d) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 F Q E A の挿入、
- (e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 P H の挿入、
- (f) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 G の挿入、
- (g) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸 H の挿入、
- (h) 配列番号 1 の位置 V 7 7 4 と C 7 7 5 との間にアミノ酸配列 H V の挿入、
- (i) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 A H の挿入、
- (j) 配列番号 1 の位置 A 7 6 7 と S 7 6 8 との間にアミノ酸配列 S V A の挿入、
- (k) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G Y N での置換、
- (l) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 H の挿入、
- (m) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸 Y の挿入、
- (n) 配列番号 1 の位置 C 7 7 5 と R 7 7 6 との間にアミノ酸配列 P H V C の挿入、
- (o) 配列番号 1 の位置 7 7 3 の H のアミノ酸配列 Y N P Y での置換、
- (p) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 D N P の挿入、
- (q) 配列番号 1 の位置 S 7 6 8 と V 7 6 9 との間にアミノ酸配列 V D S の挿入、

10

20

30

40

50

(r) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1との間にアミノ酸 H の挿入、
 (s) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 N の挿入、
 (t) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 P N P の挿入、
 (u) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G S V D N での置換、

(v) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 G Y P での置換、
 (w) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 G の挿入、
 (x) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 G N P の挿入、
 (y) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 G S V の挿入、
 (z) 配列番号 1 の位置 7 7 4 と 7 7 5 との間の V C のアミノ酸配列 G N P H V C での置換、

(a a) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 L Q E A の挿入、
 (b b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 G L の挿入、
 (c c) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 Y の挿入、
 (d d) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P Y の挿入、
 (e e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 T H の挿入、
 (f f) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 K G P での置換、

(g g) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 S V D N P での置換、

(h h) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸配列 N N の挿入、
 (i i) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 T の挿入、および
 (j j) 配列番号 1 の位置 7 6 8 と 7 6 9 との間の S V のアミノ酸配列 S T L A S V での置換、のうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 4】

E G F R の前記発癌変異型が、 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、請求項 1 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 5】

対象における癌を治療する方法であって、対象に治療有効量の請求項 2 0 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含み、前記癌が、

(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
 (b) H E R - 2 受容体の発癌変異型のうちの 1 つ以上の発現を特徴とする、方法。

【請求項 7 6】

前記癌、腫瘍、またはその細胞が、

(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
 (b) H E R - 2 受容体の発癌変異型のうちの 1 つ以上の発現する、請求項 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 7】

前記野生型 H E R 2 受容体が、配列番号 2 、 3 、 4 、 5 、または 6 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 7 8】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、前記 H E R 2 受容体のアロステリック変異型である、請求項 1 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 7 9】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 3 1 0 においてセリン (S) のフェニルアラニン (F) での置換を含む、請求項 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 0】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 3 1 0 においてセリン (S) のチロシン (Y) での置換を含む、請求項 1 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 10

【請求項 8 1】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 6 7 8 においてアルギニン (R) のグルタミン (Q) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 2】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 7 7 7 においてバリン (V) のロイシン (L) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 20

【請求項 8 3】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 7 7 7 においてバリン (V) のメチオニン (M) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 4】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 8 4 2 においてバリン (V) のイソロイシン (I) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 5】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のアラニン (A) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 30

【請求項 8 6】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のプロリン (P) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 7】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のセリン (S) での置換を含む、請求項 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 40

【請求項 8 8】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型をコードするヌクレオチド配列が、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、請求項 1 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 8 9】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、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、請求項 1 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 0】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、C - ヘリックス、前記 C - ヘリ 50

ックスの末端、または前記 C - ヘリックス後のループをコードする配列を含む、請求項 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 1】

前記挿入が、G S P または Y V M A のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 2】

エクソン 2 0 またはその一部をコードする前記配列が、

- (a) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、
- (b) 配列番号 2 の位置 P 7 8 0 と Y 7 8 1との間にアミノ酸配列 G S P の挿入、
- (c) 配列番号 2 の位置 A 7 7 1 と Y 7 7 2との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、
- (d) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、
- (e) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8との間にアミノ酸 V の挿入、
- (f) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8との間にアミノ酸 V の挿入、
- (g) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 A V G C V での置換、
10
(h) 配列番号 2 の位置 7 7 6 間の G のアミノ酸配列 L C での置換、
(i) 配列番号 2 の位置 7 7 6 間の G のアミノ酸配列 L C V での置換、
(j) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8との間にアミノ酸配列 G S P の挿入、
(k) 配列番号 2 の位置 7 5 5 と 7 5 7との間の L R E のアミノ酸配列 P S での置換、
20
(l) 配列番号 2 の位置 7 7 9 と 7 8 0との間の S P のアミノ酸配列 C P G S P での置換、
(m) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8との間にアミノ酸 C の挿入、
(n) 配列番号 2 の位置 7 7 5 と 7 7 6との間の A G のアミノ酸配列 V V M A での置換、
(o) 配列番号 2 の位置 7 7 6 で G のアミノ酸配列 V V での置換、
(p) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 A V C V での置換、
(q) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 V C V での置換、
(r) 配列番号 2 の位置 G 7 7 8 と S 7 7 9との間にアミノ酸 G の挿入、
(s) 配列番号 2 の位置 7 5 5 と 7 5 7との間の L R E のアミノ酸配列 P K での置換、
30
(t) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6との間にアミノ酸 V の挿入、
(u) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6との間にアミノ酸配列 Y A M A の挿入、
(v) 配列番号 2 の位置 7 7 6 で G のアミノ酸配列 C V での置換、
(w) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8との間の G V G のアミノ酸配列 A V C G G での置換、
40
(x) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8との間の G V G のアミノ酸配列 C V C G での置換、
(y) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8との間の G V G のアミノ酸配列 V V V G での置換、
(z) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 9との間の G V G S のアミノ酸配列 S V G G での置換、
(a a) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 9との間の G V G S のアミノ酸配列 V V G E S での置換、
(b b) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 A V G S G V での置換、
(c c) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 C V C での置換、
(d d) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 H V C での置換、
(e e) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 V A A G V での
50

置換、

(f f) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の GV のアミノ酸配列 VAGV での置換、

(g g) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の GV のアミノ酸配列 VVV での置換、

(h h) 配列番号 2 の位置 G778 と S779との間にアミノ酸配列 FPG の挿入、

(i i) 配列番号 2 の位置 S779 と P780との間にアミノ酸配列 GS の挿入、

(j j) 配列番号 2 の位置 754 と 757との間の VLRE のアミノ酸配列 VPS での置換、

(k k) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸 E の挿入、

10

(l l) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸配列 MAGV の挿入、

(m m) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸 S の挿入、

(n n) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸配列 SCV の挿入、および

(o o) 配列番号 2 の位置 Y772 と V773との間にアミノ酸配列 L M A Y の挿入、のうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 91 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 3】

H E R 2 受容体の前記発癌変異型が、 H E R 2 - 16 、 H E R 2 - C311R 、 H E R 2 - S310F 、 p95 - H E R 2 - M611 、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 ~ 92 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

20

【請求項 9 4】

対象における癌を治療する方法であって、対象に治療有効量の請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含み、前記癌が、 H E R - 4 受容体の発癌変異型の発現を特徴とする、方法。

【請求項 9 5】

前記 H E R - 4 受容体の前記発癌変異型が、前記 H E R 4 受容体のアロステリック変異型である、請求項 1 ~ 94 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

【請求項 9 6】

H E R 4 受容体の前記発癌変異型が、エクソン 16 の欠失 (H E R 4 - 16) を含む、請求項 1 ~ 95 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 7】

前記投与が全身である、請求項 1 ~ 96 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 9 8】

前記投与が経口である、請求項 1 ~ 97 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

40

【請求項 9 9】

前記投与が静脈内である、請求項 1 ~ 98 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 10 0】

前記投与が局所である、請求項 1 ~ 99 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 10 1】

前記投与が、腫瘍内、眼内、骨内、脊髄内、または脳室内である、請求項 1 ~ 100 のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 10 2】

50

前記発癌変異型または前記発癌突然変異が、食品医薬品局（F D A）認可の診断法によって検出される、請求項1～101のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項103】

本開示の化合物での前記治療前に、前記対象が、請求項1～102のいずれか一項に記載の化合物とは異なる治療薬で治療される、請求項1～102のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項104】

前記癌、もしくは腫瘍、またはその細胞が、請求項1～103のいずれか一項に記載の化合物とは異なる前記治療薬での治療に非感受性であるか、または耐性がある、請求項1～103のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

10

【請求項105】

前記対象が、請求項1～104のいずれか一項に記載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、請求項1～104のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項106】

前記癌、腫瘍、またはその細胞が、ゲフィニチニブ（g e f i n i t i n i b）、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（n e c i t u n u m a b）、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダプラフェニブ、トラメチニブ、アファチニブ、サピチニブ（s a p i t i n i b）、ダコミチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、W Z 4 0 0 2、W Z 8 0 4 0、W Z 3 1 4 6、C O - 1 6 8 6、およびA Z D 9 2 9 1のうちの1つ以上での治療に非感受性であるか、または耐性がある、請求項1～105のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

20

【請求項107】

前記対象が、ゲフィニチニブ、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、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダプラフェニブ、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、W Z 4 0 0 2、W Z 8 0 4 0、W Z 3 1 4 6、C O - 1 6 8 6、およびA Z D 9 2 9 1のうちの1つ以上の治療に有害反応を有する、請求項1～106のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

【請求項108】

前記有害反応が、E G F R の発癌変異型の活性化であり、前記発癌変異型が、前記受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む、請求項1～107のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項109】

前記有害反応が、H E R - 2 受容体の前記発癌変異型の活性化であり、前記発癌変異型が、前記受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む、請求項1～108のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

40

【請求項110】

前記癌、腫瘍、またはその細胞が、E G F R の発癌変異型を発現し、前記E G F R の前記発癌変異型をコードする前記配列が、エクソン20またはその一部の欠失を含み、前記癌、前記腫瘍、または前記その細胞が、E G F R のエクソン20以外の配列に第2の発癌変異を含まない、請求項1～109のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項111】

前記第2の発癌変異が、E G F R キナーゼドメイン（K D）、B R A F 、N T R K 、およびK R A S のうちの1つ以上をコードする配列を含む、請求項1～110のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項112】

50

前記癌、腫瘍、またはその細胞が、EGFRの発癌変異型を発現し、前記EGFRの前記発癌変異型をコードする前記配列が、エクソン20またはその一部の欠失を含み、前記癌、前記腫瘍、または前記その細胞が、免疫療法に対する応答性を示すマーカーを含まない、請求項1～111のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項113】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項1～112のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項114】

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、神経膠芽腫(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、請求項1～113のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

10

【請求項115】

前記癌が、神経膠芽腫(GBM)またはその任意のサブタイプである、請求項1～114のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項116】

前記癌が、乳癌またはその任意のサブタイプである、請求項1～115のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

20

【請求項117】

前記癌が、肺癌またはその任意のサブタイプである、請求項1～116のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項118】

前記治療有効量が、前記癌の兆候または症状の重症度を低減する、請求項1～117のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

【請求項119】

前記癌の前記兆候が、腫瘍悪性度を含み、前記兆候の前記重症度の低減が、前記腫瘍悪性度の減少を含む、請求項1～118のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項120】

前記癌の前記兆候が、腫瘍転移を含み、前記兆候の前記重症度の低減が、前記転移の排除または前記転移の速度もしくは程度の低減を含む、請求項1～119のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

30

【請求項121】

前記癌の前記兆候が、腫瘍体積を含み、前記兆候の前記重症度の低減が、前記腫瘍の排除または前記体積の低減を含む、請求項1～120のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項122】

前記癌の前記症状が、疼痛を含み、前記兆候の前記重症度の低減が、前記疼痛の排除または低減を含む、請求項1～121のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

40

【請求項123】

前記治療有効量が、寛解期を誘導する、請求項1～122のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項124】

前記治療有効量が、前記対象の予後を改善する、請求項1～123のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項125】

前記対象が、臨床試験またはそのプロトコルの参加者または参加候補者である、請求項1～124のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成

50

物。

【請求項 126】

前記対象が、I型阻害剤での治療から除外される、請求項1～125のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 127】

前記I型阻害剤には、ゲフィニチニブ、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、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダプラフェニブ、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、またはAZD9291が含まれる、請求項1～126のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 10

【請求項 128】

前記方法が、前記対象を非I型阻害剤で治療することを含む、請求項1～127のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 129】

前記組成物が、非I型阻害剤を含む、請求項1～128のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 130】

前記非I型阻害剤には、II型小分子阻害剤が含まれる、請求項1～129のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 20

【請求項 131】

前記II型小分子阻害剤には、ネラチニブ、AST-1306、HKI-357、またはラパチニブが含まれる、請求項1～130のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 132】

対象における癌を治療する方法であって、前記対象に非I型阻害剤または強力なI型阻害剤を投与することを含み、前記対象が、EGFRのアロステリック変異型、HER2受容体のアロステリック変異型、またはHER4受容体のアロステリック変異型を有し、前記アロステリック変異型が、前記受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む、方法。 30

【請求項 133】

前記非I型Erbb阻害剤には、II型小分子阻害剤が含まれる、請求項1～132のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 134】

前記非I型Erbb阻害剤または強力なI型阻害剤には、AMG-595、リンドペプムト(rindopepimut)、サピチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、AST-1306、HKI-357、またはラパチニブが含まれる、請求項1～133のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 135】

前記癌が固形癌を含む、請求項1～134のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。 40

【請求項 136】

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、神経膠芽腫(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を含む、請求項1～135のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 137】

前記癌が、神経膠芽腫(GBM)またはその任意のサブタイプを含む、請求項1～136のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 138】

前記癌が、乳癌またはその任意のサブタイプを含む、請求項1～137のいずれか一項 50

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。

【請求項 1 3 9】

前記癌が、肺癌またはその任意のサブタイプを含む、請求項1～138のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 140】

前記化合物が、表Ⅰに記載の化合物およびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～139のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【請求項 1 4 1】

前記化合物が、表Ⅰに記載の化合物から選択される、請求項1～140のいずれか一項に記載の方法、使用のための化合物、または使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

願出連関

本出願は、2019年9月20日に出願された米国出願第62/903,592号および2018年9月25日に出願された同第62/736,293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。

[0 0 0 2]

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(例えはヒト)における異常細胞成長の治療におけるそれらの使用方法にも関する。

【背景技术】

[0 0 0 3]

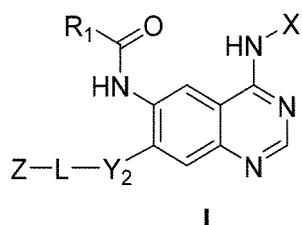
ErbB受容体の細胞内触媒ドメインまたは細胞外リガンド結合ドメインいずれかに影響を及ぼす突然変異は、発癌活性を生成することができる（ErbBタンパク質ファミリーは、ヒトにおいて上皮成長因子受容体（EGFR）とも称されるErbB-1およびHER2とも称されるErbB-2を含む4つのメンバーからなる）。ErbB阻害剤は、いくつかの癌のための既知の治療である。しかしながら、全ての患者がこの治療に十分に応答するわけではない。したがって、既知の療法に対する癌患者の可変応答性に対処することができる新たな療法の長年にわたる必要性が当該技術分野において存在する。本開示は、これらのErbB変異体を有する患者が既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

【発明の概要】

【 0 0 0 4 】

いくつかの態様では、本開示は、式 I

【化 1】



の化合物、またはその薬理学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、 J は

10

20

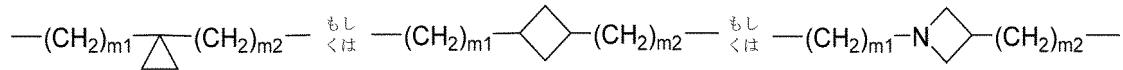
30

40

50

、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化2】

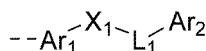


であり、式中、m₁、m₂は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Y²は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、または-C=C-であり、；Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル(hal)、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルであり、

R¹は、-CR_b=CHR_a、-C=CH、または-C=C-CH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

Xは、式(i)a

【化3】



(i) a

の基であり、式中、X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、Ar¹は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハル、C₁₋₆アルキル、もしくはC₁₋₆アルコキシから選択される基のうちの1つ以上で置換されており、Ar²は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-CF₃、または-OCH₃から選択される基のうちの1つ以上で置換されており、L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。

【0005】

いくつかの実施形態では、置換基Z-L-Y₂は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Y₂がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0006】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0007】

いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合、-CH₂-もしくは-CH(CH₃)-、CH(ハル)-、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(ハル)-から選択される。

【0008】

いくつかの実施形態では、X¹-L¹は、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-NH-CH(CH₃)-、-S-CH(CH₃)-、-O-CH(ハル1)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル1)-、または

10

20

30

40

50

- S - C H (ハル) - である。

【 0 0 0 9 】

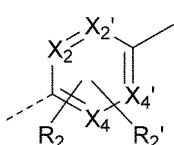
いくつかの実施形態では、 L¹ は、直鎖状または分枝状 C₁₋₃ アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L¹ は、共有結合ではない。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、式 (i) a の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の Ar₁ は、式 (i) b

【 化 4 】

10



(i) b

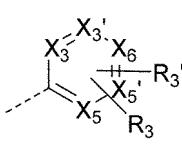
の基であり、式中、 X²、 X^{2'}、 X⁴、 X^{4'} は、互いに独立して、 - N = または - C H = であり、 R²、 R^{2'} は、互いに独立して、 H、 C₁₋₆ アルキル、ハル、 - C F₃、 - O C F₃ であるが、

20

但し、 X²、 X^{2'}、 X⁴、 X^{4'} のうちの少なくとも 2 つが - C H = であることを条件とし、かつ / または式 (i) a の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体の Ar₂ が、式 (i) c

【 化 5 】

30



(i) c

の基であり、式中、 X³、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶ は、互いに独立して、 - N = 、 - C H = であり、 R³、 R^{3'} は、互いに独立して、 H、 C₁₋₆ アルキル、ハル、 - C F₃、 - O C F₃ であるが、

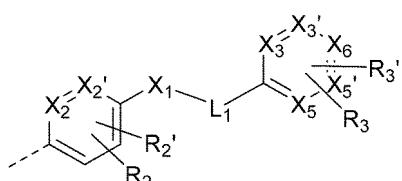
但し、 X³、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶ のうちの少なくとも 2 つが - C H = であることを条件とする。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、基 X は、式 (i i) a

【 化 6 】

40



(i i) a

の基であり、 X¹ は、 - O - 、 - C H₂ - 、 - N H - 、 - S - であり、 L¹ は、共有結合または C₁₋₃ アルキルであり、これは、非置換であるか、または - C H₃、ハルで置換されて

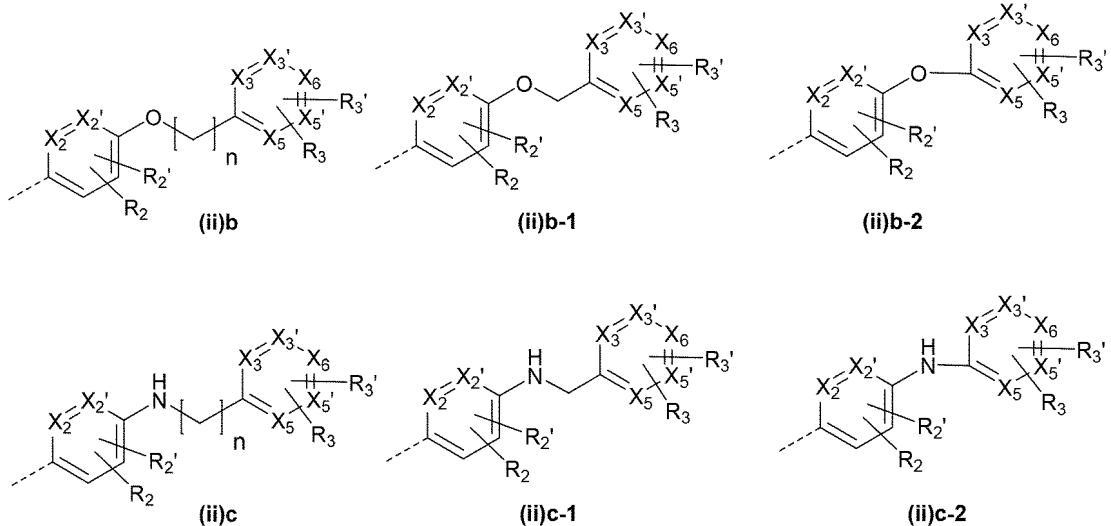
50

おり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、基Xは、式 $(i_i)b$ （例えば、 $(i_i)b-1$ または $(i_i)b-2$ ）または $(i_i)c$ （例えば、 $(i_i)c-1$ または $(i_i)c-2$ ）

【化 7】



の基であり、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N =、-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0、1、2、3である。

[0 0 1 3]

いくつかの実施形態では、(i) X^2 および $X^{2'}$ は、- C H = であるか、または (i i) X^2 は、- C H = であり、 $X^{2'}$ は、- N = であるか、もしくは $X^{2'}$ は、- C H = であり、 X^2 は、- N = であるか、または (i i i) または X^2 および $X^{2'}$ は、- N = である。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【 0 0 1 5 】

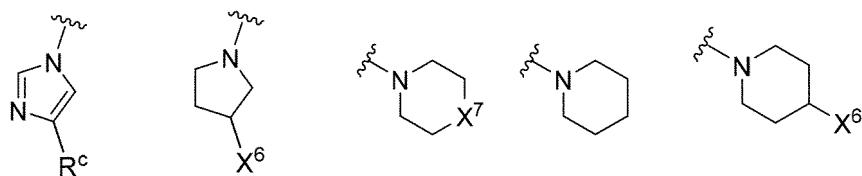
いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^3' の両方が、-N = であり、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3' 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' は、-CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3' 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^5' は、-CH = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、ピラジン環）。

【 0 0 1 6 】

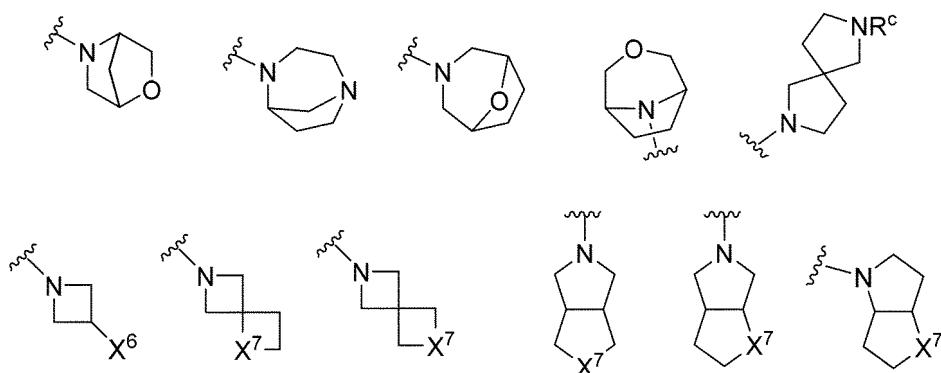
いくつかの実施形態では、 R^2 および R^2' は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、およびCl）であり、かつ／または R^3 および R^3' は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【 0 0 1 7 】

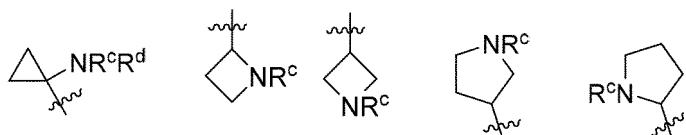
いくつかの実施形態では、- (N R⁶ R⁷)、- (C R⁶ R⁷) は、
【化 8】



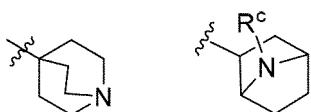
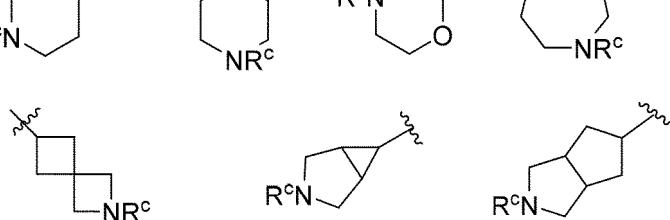
10



20



30



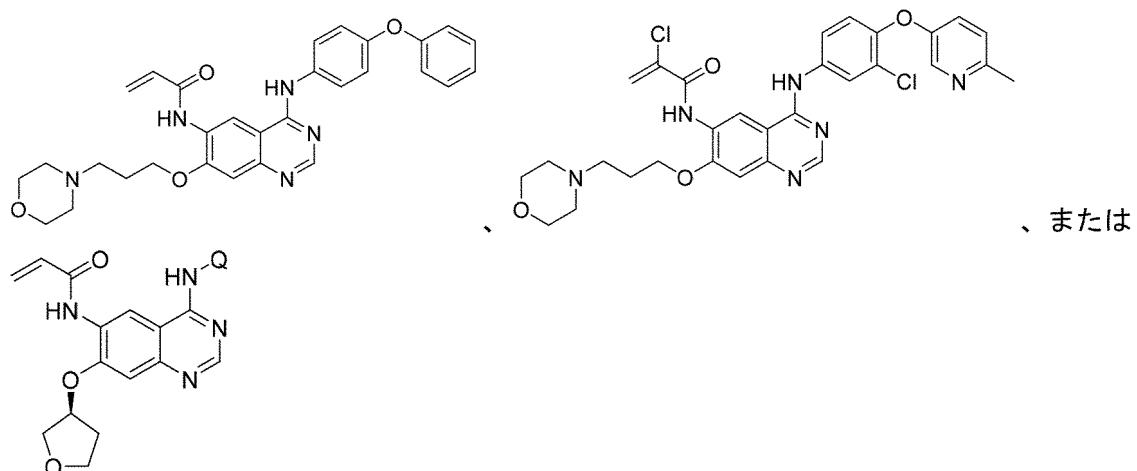
から選択され、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C₁₋₄アルキルであり、X⁴は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁵は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。
。

40

【0018】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

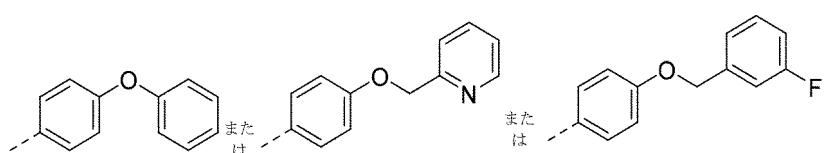
【化9】



10

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化10】



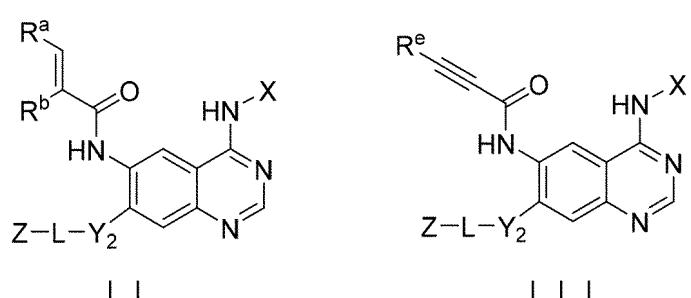
20

である。

【0019】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式IIまたはIII

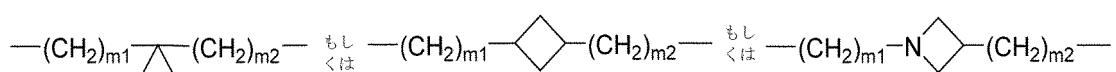
【化11】



30

を有し、式中、Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または
【化12】

40

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
Y²は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-CC-であり、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一

50

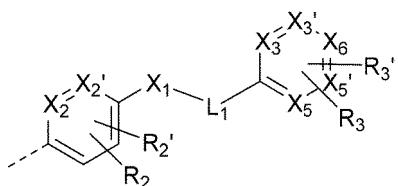
緒に 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルを形成し、3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル(hal)、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは- C_{1-4} アルキルであり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または-CH₂-O-CH₃(例えは、H) であり、 R_e は、Hまたはメチルであり、

Xは、式(iii)a

【化13】

10



(iii)a

の基であり、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、 L^1 は、共有結合または C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、または-CH₃、ハルで置換されており、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、置換基Z-L-Y₂は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Y₂がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

20

【0021】

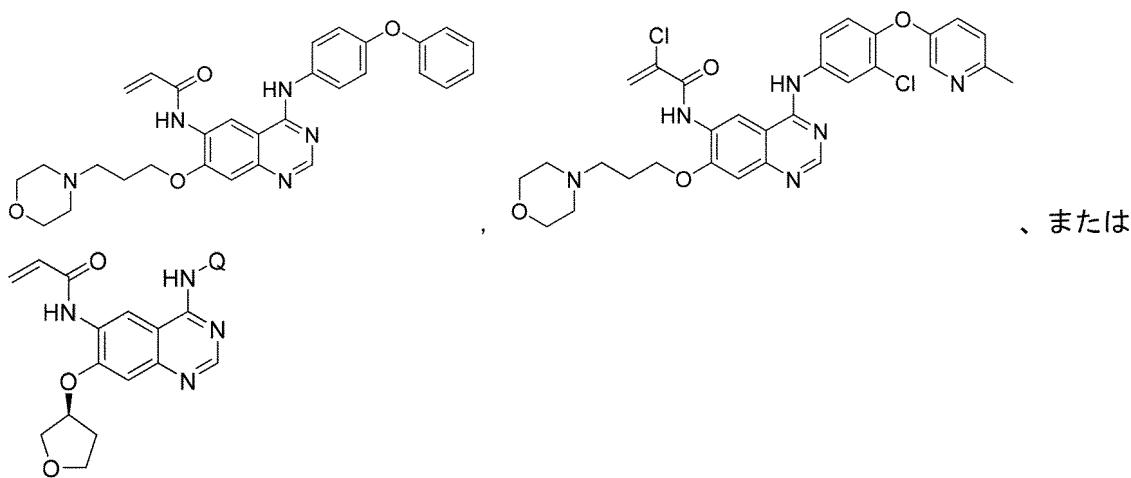
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、

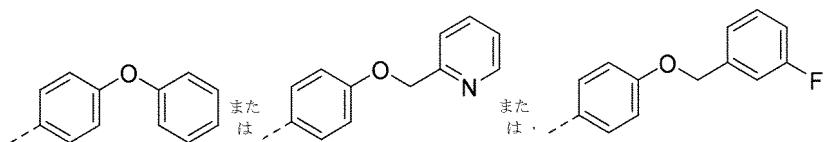
【化14】



40

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化15】

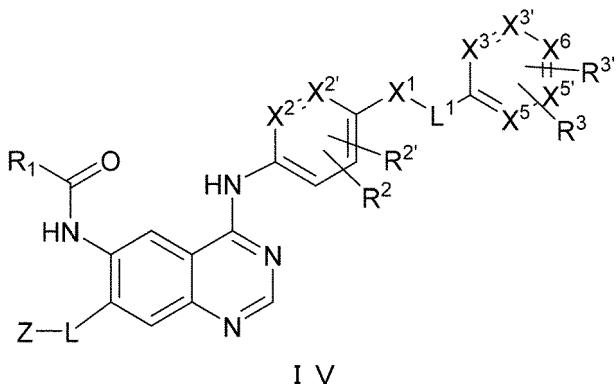


である。

【0023】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式IV

【化16】



を有し、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

X^1 は、-O-、-CH₂-、または-NH-であり、

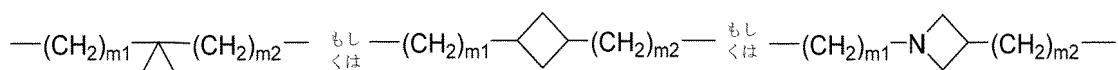
L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、-CR_b=CHR_a、-CCCH、または-CC-CCH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CCH₃であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-O-CF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化17】



であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Zは、-(NR⁶R⁷)、または-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

【0024】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Y₂がN(H)もしくは(NMe)でないか、また

10

20

30

40

50

は L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

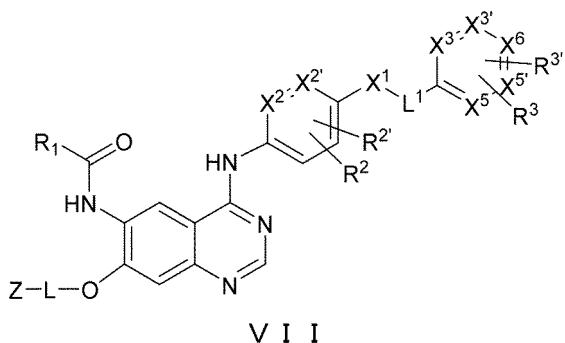
【0025】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0026】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式VII

【化18】



を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

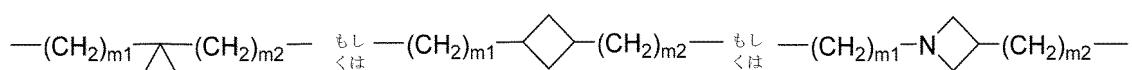
L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R¹は、-CR_b=CHR_a、-C=CH、または-C=C-CH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化19】



であり、式中、m₁、m₂は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CH₂R⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

【0027】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Y₂がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0029】

10

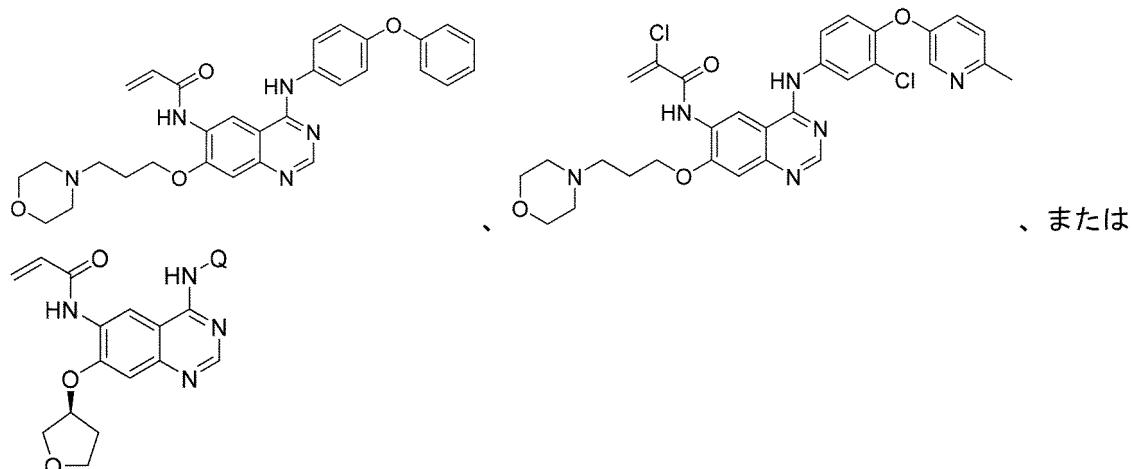
20

30

40

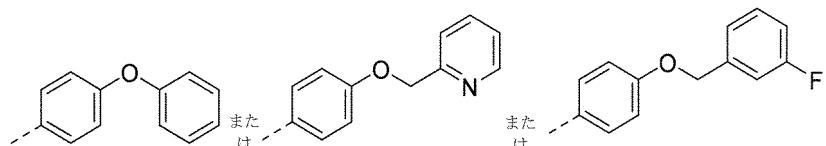
50

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、
【化20】



のいずれでもなく、式中、Qは、

【化21】



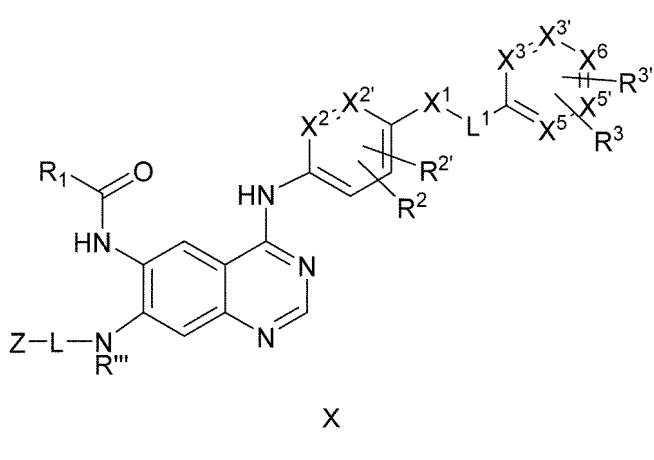
である。

【0030】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式X

【化22】

30



40

を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-C H=であり、

X¹は、-O-、-C H₂-、-NH-、-S-であり、

L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R¹は、-C R_b=C H R_a、-C C H、または-C C -C H₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-C H₂-O-C H₃であり、

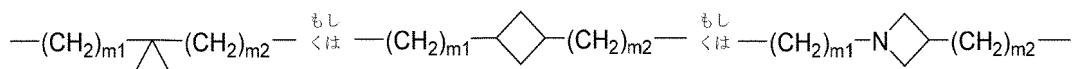
R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、-O

50

C_F_3 であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化23】



であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

R'、R''は、Hまたは $-CH_3$ であり、

Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

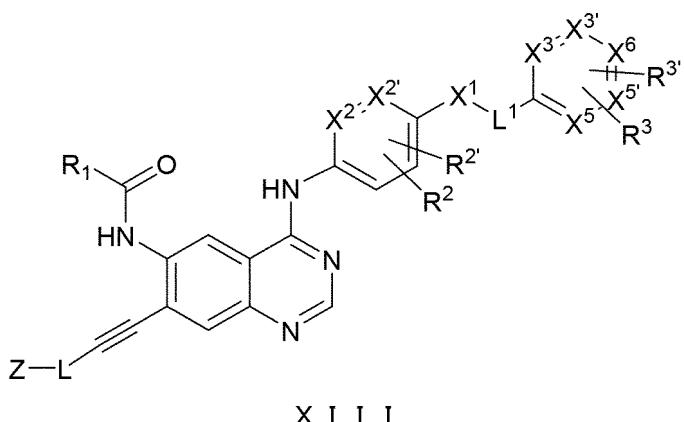
【0031】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0032】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式XIII

【化24】



X III

を有し、式中、

X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N-、-CH-であり、

X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R¹は、-CH=CH₂、-CCCH、または-CC-C₂H₅であり、

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-O-CF₃であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

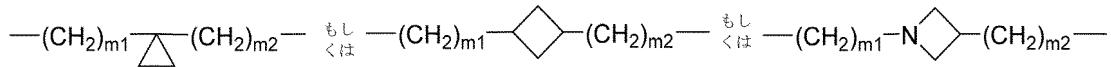
10

20

30

40

【化25】



であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
 Z は、- ($\text{N R}^4 \text{R}^5$) (式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキルである)、または- ($\text{N R}^6 \text{R}^7$) もしくは- ($\text{C H R}^6 \text{R}^7$) あり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、縮合二環、スピロ環、もしくはそれらの組み合わせ、または架橋二環であり、これは、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、- $\text{O R}'$ 、- $\text{N R}' \text{R}''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、 H または- C_{1-4} アルキルである。
10

【0033】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、($\text{C H R}_6 \text{R}_7$)の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、 Y_2 が $\text{N}(\text{H})$ もしくは(N M e)でないか、または L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

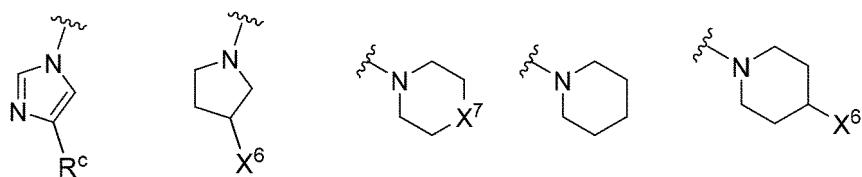
【0034】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。
20

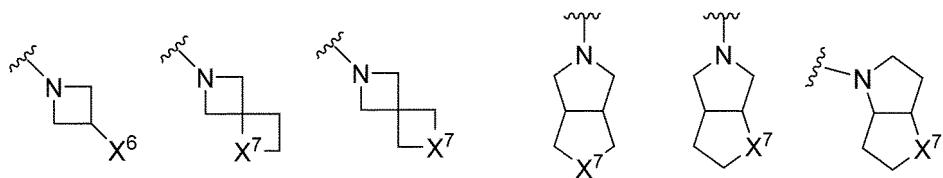
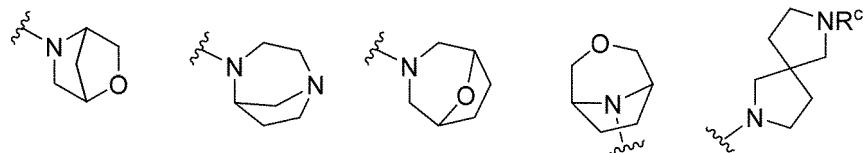
【0035】

いくつかの実施形態では、- ($\text{N R}^6 \text{R}^7$)、- ($\text{C H R}^6 \text{R}^7$)は、

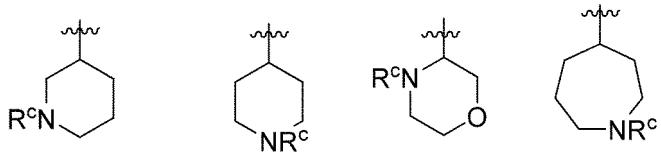
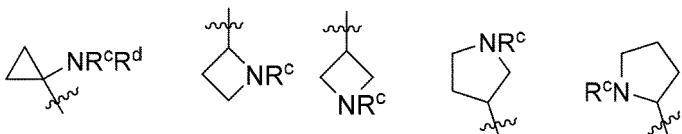
【化 2 6】



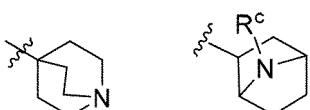
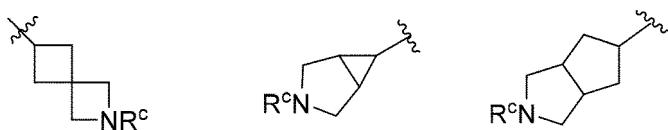
10



20



30



から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)₂、-SO₂であり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

[0 0 3 6]

本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物を提供する。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さらに含む。いくつかの実施形態では、本組成物は、第2の治療活性剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療活性剤は、非I型阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、小分子II型阻害剤を含む。

【 0 0 3 7 】

本開示は、癌の治療に使用するための本開示の組成物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本開示は、癌を治療するための本開示の組成物の使用を提供し、これには、対象に治療有効量の組成物を投与することが含まれる。

40

【 0 0 3 9 】

本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、これには、対象に治療有効量の本開示の組成物を投与することが含まれる。

【 0 0 4 0 】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

【 0 0 4 1 】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。10

【 0 0 4 2 】

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。10

【 0 0 4 3 】

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。

【 0 0 4 4 】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。20

【 0 0 4 5 】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。

【 0 0 4 6 】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。30

【 0 0 4 7 】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。40

【 0 0 4 8 】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在すると特定される場合、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。

【 0 0 4 9 】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在すると特定される場合、本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。50

【 0 0 5 0 】

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ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、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。

【 0 0 5 1 】

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ErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

10

【 0 0 5 2 】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

【 0 0 5 3 】

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。

【 0 0 5 4 】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

20

【 0 0 5 5 】

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。

【 0 0 5 6 】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象に存在する。

【 0 0 5 7 】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象に存在する。

30

【 0 0 5 8 】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象からの生物学的試料中に存在する。

【 0 0 5 9 】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象からの生物学的試料中に存在する。

【 0 0 6 0 】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

40

【 0 0 6 1 】

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。

【 0 0 6 2 】

本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、これには、対象に治療有効量の本開示の組成物を投与することが含まれ、癌は上皮成長因子受容体（EGFR）の発癌変異型の発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を発現する。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、E

50

G F R のアロステリック変異型である。

【 0 0 6 3 】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、E G F R の発癌変異型がE G F R のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、E G F R 変異型 I I I (E G F R - V i i i) 突然変異を含む。

【 0 0 6 4 】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、E G F R の発癌変異型がE G F R のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、配列番号 1 の位置 2 8 9 においてアラニン (A) のバリン (V) での置換を含む。

10

【 0 0 6 5 】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、E G F R の発癌変異型がE G F R のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型はE G F R の構造の修飾を含み、E G F R の発癌変異型は共有結合された二量体を形成することができ、共有結合された二量体は構成的に活性であり、共有結合された二量体は、I型 E r b B 阻害剤に接触させられた場合、E G F R の活性を強化する。いくつかの実施形態では、E G F R 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 1 つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、発癌変異型は、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、E G F R の構造の修飾は、E G F R の第 1 のシステイン豊富 (C R 1) および / または第 2 のシステイン豊富 (C R 2) 領域内で生じる。いくつかの実施形態では、E G F R の第 1 のシステイン豊富 (C R 1) および / または第 2 のシステイン豊富 (C R 2) 領域は、それぞれ、配列番号 1 のアミノ酸残基 T 2 1 1 ~ R 3 3 4 および / または C 5 2 6 ~ S 6 4 5 を含む含む。いくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、C R 1 および / または C R 2 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、E G F R の発癌変異型は、E G F R の二量体界面に位置する 1 つ以上の遊離または不対システイン (C) 残基を含む。いくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、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に 1 つ以上の遊離または不対システイン (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。

20

【 0 0 6 6 】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、E G F R の発癌変異型がE G F R の突然変異であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型をコードするヌクレオチド配列は、エクソン 1 9 またはその一部をコードする配列の欠失または置換を含む。いくつかの実施形態では、欠失または置換は、アデノシン三リン酸 (A T P) 結合部位をコードする 1 つ以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、A

30

40

50

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)。いくつかの実施形態では、配列番号 1 の位置 8 5 8 で、ロイシン (L) をアルギニン (R) で置換する (L 8 5 8 R)。

【 0 0 6 7 】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、E G F R の発癌変異型が E G F R のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型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 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。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、(a) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 A S V の挿入、(b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 S V D の挿入、(c) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P H の挿入、(d) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 F Q E A の挿入、(e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 P H の挿入、(f) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 G の挿入、(g) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 H V の挿入、(h) 配列番号 1 の位置 V 7 7 4 と C 7 7 5 との間にアミノ酸配列 A H の挿入、(j) 配列番号 1 の位置 A 7 6 7 と S 7 6 8 との間にアミノ酸配列 S V A の挿入、(k) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G Y N での置換、(l) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 H の挿入、(m) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸 Y の挿入、(n) 配列番号 1 の位置 C 7 7 5 と R 7 7 6 との間にアミノ酸配列 P H V C の挿入、(o) 配列番号 1 の位置 7 7 3 で H のアミノ酸配列 Y N P Y での置換、(p) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 D N P の挿入、(q) 配列番号 1 の位置 S 7 6 8 と V 7 6 9 との間にアミノ酸配列 V D S の挿入、(r) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 H の挿入、(s) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 N の挿入、(t) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 P N P の挿入、(u) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G S V D N での置換、(v) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 G Y P での置換、(w) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 G の挿入、(x) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 G N P の挿入、(y) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 G S V の挿入、(z) 配列番号 1 の位置 7 7 4 と 7 7 5 との間の V C のアミノ酸配列 G N P H V C での置換、(a a) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 L Q E A の挿入、(b b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 G L の挿入、(c c) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 Y の挿入、(d d) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P Y の挿入、(e e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 T H の挿入、(f f) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 K G P での置換、(g g) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 S V D N P での置換、(h h) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸配列 N N の挿入、(i i) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 T の挿入、および(j j) 配列番号 1 の位置 7 6 8 と 7 6 9 との間の S V のアミノ酸配列 S T L A S V での置換、のうちの 1 つ以上を含む。

10

20

30

40

50

【0068】

癌が発癌変異型の発現を特徴とし、EGFRの発癌変異型がEGFRのアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-R222C、EGFR-R252C、EGFR-R252P、EGFR-R256Y、EGFR-T263P、EGFR-Y270C、EGFR-A289T、EGFR-A289V、EGFR-A289D、EGFR-H304Y、EGFR-G331R、EGFR-P596S、EGFR-P596L、EGFR-P596R、EGFR-G598V、EGFR-G598A、EGFR-G614D、EGFR-C620Y、EGFR-C614W、EGFR-C628F、EGFR-C628Y、EGFR-C636Y、EGFR-G645C、EGFR-660、EGFR-768、またはそれらの任意の組み合わせを含む。
10

【0069】

本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、これには、対象に治療有効量の本開示の組成物を投与することが含まれ、癌は、(a)野生型ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)受容体、または(b)HER-2受容体の発癌変異型のうちの1つ以上の発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、(a)野生型ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)受容体、または(b)HER-2受容体の発癌変異型のうちの1つ以上を発現する。癌が野生型HER2受容体の発現を特徴とするものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、野生型HER2受容体は、配列番号2、3、4、5、または6のアミノ酸破裂を含む。
20

【0070】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とするものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、HER2受容体のアロステリック変異型である。

【0071】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のフェニルアラニン(F)での置換を含む。

【0072】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のチロシン(Y)での置換を含む。
30

【0073】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置678においてアルギニン(R)のグルタミン(Q)での置換を含む。

【0074】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のロイシン(L)での置換を含む。
40

【0075】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のメチオニン(M)での置換を含む。

【0076】

10

20

30

40

50

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置842においてバリン(V)のイソロイシン(I)での置換を含む。

【0077】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のアラニン(A)での置換を含む。

【0078】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のプロリン(P)での置換を含む。

【0079】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のセリン(S)での置換を含む。

【0080】

癌がHER2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型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、KEILDEAYVMAAGVGSPYVSR(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、GSPまたはYVMAのアミノ酸配列を含む。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、(a)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YVMAの挿入、(b)配列番号2の位置P780とY781との間にアミノ酸配列GSPの挿入、(c)配列番号2の位置A771とY772との間にアミノ酸配列YVMAの挿入、(d)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YVMAの挿入、(e)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(f)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(g)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列AVGCVでの置換、(h)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列LCでの置換、(i)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列LCVでの置換、(j)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸配列GSPの挿入、(k)配列番号2の位置755と757との間のLREのアミノ酸配列PSでの置換、(l)配列番号2の位置779と780との間のSPのアミノ酸配列CPGSPでの置換、(m)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Cの挿入、(n)配列番号2の位置775と776との間のAGのアミノ酸配列VVMAでの置換、(o)配列番号2の位置776でGのアミノ酸配列VVでの置換、(p)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列AVCVでの置換、(q)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列VCVでの置換、(r)配列番号2の位置G778とS779との間にアミノ酸Gの挿入、(s)配列番号2の位置755と757との間のLREのアミノ酸配列PKでの置換、(t)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸Vの挿入、(u)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YAMAの挿入、(v)配列番号2の位置776でGのアミノ酸配列CVでの置換、(w)配列番号2の位置776と778との間のGVGのアミノ酸配列

10

20

30

40

50

A V C G Gでの置換、(x)配列番号2の位置776と778との間のG V Gのアミノ酸配列C V C Gでの置換、(y)配列番号2の位置776と778との間のG V Gのアミノ酸配列V V V Gでの置換、(z)配列番号2の位置776と779との間のG V G Sのアミノ酸配列S V G Gでの置換、(aa)配列番号2の位置776と779との間のG V G Sのアミノ酸配列V V G E Sでの置換、(bb)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列A V G S G Vでの置換、(cc)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列C V Cでの置換、(dd)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列H V Cでの置換、(ee)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列V A A G Vでの置換、(ff)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列V A G Vでの置換、(gg)配列番号2の位置776と777との間のG Vのアミノ酸配列V V Vでの置換、(hh)配列番号2の位置G 778とS 779との間にアミノ酸配列F P Gの挿入、(ii)配列番号2の位置S 779とP 780との間にアミノ酸配列G Sの挿入、(jj)配列番号2の位置754と757との間のV L R Eのアミノ酸配列V P Sでの置換、(kk)配列番号2の位置V 777とG 778との間にアミノ酸Eの挿入、(ll)配列番号2の位置V 777とG 778との間にアミノ酸配列M A G Vの挿入、(mm)配列番号2の位置V 777とG 778との間にアミノ酸Sの挿入、(nn)配列番号2の位置V 777とG 778との間にアミノ酸配列S C Vの挿入、および(oo)配列番号2の位置Y 772とV 773との間にアミノ酸配列L M A Yの挿入、のうちの1つ以上を含む。
10

【0081】

癌がH E R 2受容体の発癌変異型の発現を特徴とし、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、H E R 2 - 16(すなわち、エクソン16を欠くH E R 2変異型)、H E R 2 - C 3 1 1 R、H E R 2 - S 3 1 0 F、p 95 - H E R 2 - M 6 1 1(すなわち、タンパク質をコードするアミノ酸が、配列番号2を含む野生型H E R 2配列のM 6 1 1で始まるH E R 2変異型)、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0082】

本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、これには、対象に治療有効量の本開示の組成物を投与することが含まれ、癌はH E R - 4受容体の発癌変異型の発現を特徴とする。いくつかの実施形態では、H E R - 4受容体の発癌変異型は、H E R 4受容体のアロステリック変異型である。いくつかの実施形態では、H E R 4受容体の発癌変異型は、エクソン16の欠失(H E R 4 - 16)を含む。
30

【0083】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、投与は全身である。いくつかの実施形態では、投与は経口である。いくつかの実施形態では、投与は静脈内である。

【0084】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、投与は局所である。いくつかの実施形態では、投与は、腫瘍内、眼内、骨内、脊髄内、または脳室内である。

【0085】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、対象または癌は、ゲフィニチニブ(g e f i n i t i n i b)、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(n e c i t u n u m a b)、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(s a p i t i n i b)、ダコミチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、W Z 4 0 0 2、W Z 8 0 4 0、W Z 3 1 4 6、C O - 1 6 8 6、およびA Z D 9 2 9 1のうちの1つ以上での治療に非感受性であるか、または耐性がある。
40

【0086】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、対象または癌は、ゲフィニチニブ(g e f i n i t i n i b)、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネシツ

10

20

30

40

50

ヌマブ(n e c i t u n u m a b)、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1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の発癌変異型の活性化であり、発癌変異型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受容体の発癌変異型の活性化であり、発癌変異型は受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む。

【0087】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型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、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2の発癌変異を含まない。いくつかの実施形態では、第2の発癌変異は、EGFRキナーゼドメイン(KD)、BRAF、NTRK、およびKRASのうちの1つ以上をコードする配列を含む。

10

【0088】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型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、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すマーカーを含まない。

20

【0089】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、癌は固体腫瘍を含む。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、神経膠芽腫(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。いくつかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫(GBM)またはその任意のサブタイプである。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌またはその任意のサブタイプである。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌またはその任意のサブタイプである。

20

【0090】

本開示の癌を治療する方法の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減する。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。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。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。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。

30

【0091】

本開示の癌を治療する方法の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。

【0092】

本開示の癌を治療する方法の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。

40

【0093】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの実施形態では、対象は、臨床試験またはそのプロトコルの参加者または参加候補者である。いくつかの実施形態では、対象は、I型阻害剤での治療から除外される。いくつかの実施形態では、I型阻害剤には、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、またはAZD9291が含まれる。

【0094】

50

本開示の癌を治療する方法のいくつかの態様では、本方法は、対象を非I型阻害剤で治療することをさらに含む。

【0095】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの態様では、本組成物は、非I型阻害剤をさらに含む。

【0096】

本開示の癌を治療する方法のいくつかの態様では、非I型阻害剤には、II型小分子阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、II型小分子阻害剤には、ネラチニブ、AST-1306、HKI-357、またはラバチニブが含まれる。

【0097】

本開示は、対象における癌を治療する方法を提供し、これには、対象に非I型阻害剤または強力なI型阻害剤を投与することが含まれ、対象は、EGFRのアロステリック変異型またはHER2受容体のアロステリック変異型を有する。いくつかの実施形態では、非I型Erbb阻害剤には、II型小分子阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、非I型Erbb阻害剤または強力なI型阻害剤には、AMG-595、リンドペプムト(rindopepimut)、サピチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、AST-1306、HKI-357、またはラバチニブが含まれる。いくつかの実施形態では、癌は固形癌を含む。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、神経膠芽腫(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を含む。いくつかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫(GBM)またはその任意のサブタイプを含む。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌またはその任意のサブタイプを含む。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌またはその任意のサブタイプを含む。

10

20

20

【0098】

特許および出願ファイルは、少なくとも1枚のカラー図面を含む。カラー図面(複数可)を伴うこの特許または特許出願公開のコピーは、要請および必要な料金の支払いにより特許庁により提供される。

【図面の簡単な説明】

【0099】

【図1】 EGFRの構造およびEGFRのCR1またはCR2領域に影響を及ぼし、GBM腫瘍において発現される20のゲノム突然変異群を図示する。突然変異は、EGFR(1IVO)の外部ドメインの結晶構造内で強調されている。突然変異は、赤紫色の球として示される。EGFリガンドは緑色で示され、EGFRプロトマーは灰色および橙色で示される。表2も参照されたい。

30

【図2】 164のGBM腫瘍群のCR1およびCR2領域におけるEGFRスプライシング事象および突然変異の発現パターンの略図である。4つの変異型(EGFR-Viii、EGFR-A289T、EGFR-A289VおよびEGFR-A289D)を発現する1つの腫瘍TCGA.878が示される。65%超のGBM腫瘍が、CR1/2領域に影響を及ぼすEGFR外部ドメイン変異型を発現する。

30

【図3】 形質転換しているErbb受容体の例示的な外部ドメイン変異型を示すグラフである。EGFR-Viii、EGFR-Vii、もしくはEGFR-A289Vを発現する、またはIL-3の不在下で培養されたベクターのみ(親)のBaF3細胞の増殖。IL-3の存在下で培養された親BaF3細胞の増殖は対照として示される。

40

【図4】 EGFRの構造、ならびに癌におけるゲノム突然変異および選択的スプライシング事象の結果としてEGFRの細胞外二量体界面で形成される例示的な遊離システインの図である。矢印は、事象EGFR-A289V、EGFR-Viii、EGFR-Vii、およびEGFR-Vviの結果として生成されると予測される遊離システインの位置を示す。位置は、EGFRの外部ドメインの結晶構造(1IVO)上にマッピングされる。EGFリガンドは緑色で示され、EGFRプロトマーは灰色および橙色で示される。

【図5A】 非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された、EGFR-V

50

i i i、EGFR - V i i、EGFR - V v i、およびEGFR - A 2 8 9 V の総およびリン酸化単量体EGFR対共有結合EGFR二量体の発現を示すウエスタンプロットの一連の写真である。データは、EGFR - V i i i、EGFR - V i i、EGFR - V v i、およびEGFR - A 2 8 9 V が共有結合により活性化された二量体として存在することを示す。

【図5B】図5Aからの結果の定量化、および総受容体対リン酸化受容体の共有結合二量体として存在する受容体のパーセンテージの定量化を示すグラフである。

【図6】EGFR - V i i およびEGFR - V v i の単量体および二量体リン酸化EGFRのレベルに対するEGF治療の効果を示すウエスタンプロットの一組の写真である。EGFR - V i i i とは対照的に、EGFは、EGFR - V i i およびEGFR - V v i の活性共有結合二量体の形成をさらに強化する。
10

【図7A】EGFR - V i i i、EGFR - V i i、EGFR - V v i、またはEGFR - A 2 8 9 V を発現する細胞における単量体および二量体EGFRレベルに対する100nMエルロチニブ治療の効果を示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、I型阻害剤が全ての共有結合により活性化されたEGFR変異型の共有結合二量体の形成を強化することを示す。

【図7B】EGFR - V i i を発現する細胞における単量体および二量体EGFRレベルに対する様々な濃度のエルロチニブの効果を示すウエスタンプロットの一組の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。
20

【図7C】図7Bに提示されるデータを定量化するグラフである。データは、エルロチニブが共有結合により二量体化された受容体において用量依存的増加を誘導することを示す。

【図8】EGFR - V i i およびEGFR - A 2 8 9 V を発現する細胞の二量体および単量体EGFRレベルに対するI型およびII型阻害剤のパネルの効果を示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、II型Erbb阻害剤ではなく、I型Erbb阻害剤が共有結合により活性化されたEGFR変異型の共有結合二量体の形成を強化することを示す。
30

【図9】2つのEGFR変異型の単量体および二量体EGFRレベルに対する100nMエルロチニブ治療の効果を示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、EGFR - 660 およびEGFR - 768 の両方が共有結合二量体として存在することができ、共有結合二量体がエルロチニブでの治療後に強化されることを示す。

【図10A】EGFR - V i i i、EGFR - V i i、およびEGFR - A 2 8 9 V を発現する細胞におけるリン酸化EGFRの単量体および二量体レベルに対する様々な濃度のエルロチニブの効果を示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、飽和未満(sub-saturating)濃度のエルロチニブが共有結合により二量体化されたスプライス活性化EGFRアイソフォームのリン酸化を刺激することを示す。
40

【図10B】EGFR - V i i またはEGFR - V v i を発現する細胞における総およびリン酸化EGFRレベルに対する様々な濃度のエルロチニブ治療、その後の30分の洗い流しの効果を示すウエスタンプロットの一組の写真である。タンパク質は、非還元下で分解された。データは、エルロチニブが逆説的にEGFR - V i i およびEGFR - V v i の共有結合二量体のリン酸化を強化することを示す。

【図11A】EGFR - V i i i を発現するBaF3細胞の増殖に対するDMSO、37nMエルロチニブ、または100nMエルロチニブの効果を示すグラフである。増殖デー
50

タは、3日間にわたって複数の時点で収集された。データは、飽和未満濃度のエルロチニブがスプライス活性化EGFRを発現する細胞において逆説的な増殖の刺激をもたらすことを示す。

【図11B】EGFR-Viiii、EGFR-Vii、またはEGFR-A289Vを発現するBaF3細胞の増殖に対する様々な濃度のエルロチニブの効果を示すグラフである。増殖は、エルロチニブ投与の72時間後に評価された。データは、飽和未満濃度のエルロチニブがEGFR-Viiii、EGFR-Vii、およびEGFR-A289Vにより駆動されたBaF3細胞の成長を逆説的に刺激することを示す。

【図12】EGFR-Viiiiを発現するBaF3細胞の増殖に対する12.5nMもしくは1uMのWZ8040、WZ3146、またはWZ4002の効果を示す一連のグラフである。増殖データは、3日間にわたって複数の時点で収集された。データは、飽和未満濃度のWZ8040、WZ3146、またはWZ4002がEGFR-Viiiiを発現する細胞において逆説的な増殖の刺激をもたらすことを示す。
10

【図13A】EGFRの構造の図であり、例示的な遊離シテインは、癌におけるゲノム突然変異および選択的スプライシング事象の結果としてHER2受容体の細胞外二量体界面で形成される。矢印は、16スプライス事象またはC311RもしくはS310F突然変異によって生成された遊離シテインの位置を指し示す。

【図13B】HER2およびHER4スプライス変異型が形質転換されていることを示す一組のグラフである。HER4-WT(JMA)、HER4-16(JMC)、およびHER2-16を発現する、またはIL-3の不在下で培養されたベクターのみ(親)のBaF3細胞の増殖。IL-3の存在下で培養された親BaF3細胞の増殖は対照として示される。
20

【図14】各変異型を発現する細胞におけるリン酸化HER2またはHER4受容体の二量体および単量体の発現レベルを示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体EGFRレベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、CR1およびCR2領域における複数のHER2およびHER4スプライシング事象および突然変異が共有結合による活性二量体をもたらすことを示す。

【図15A】HER2-16、HER2-C311R、HER2-S310F、またはHER4-16を発現する細胞の二量体化受容体のレベルに対するI型HER2阻害剤サピチニブまたはI型HER4阻害剤アファチニブの効果を示すウエスタンプロットの一連の写真である。単量体および二量体のHER2およびHER4レベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、I型阻害剤がHER2およびHER4変異型の共有結合により活性化されたHER2およびHER4アイソフォームの共有結合二量体の形成を誘導することを示す。
30

【図15B】HER2-16またはHER4-16を発現する細胞における二量体化HER2またはHER2のレベルに対する様々な濃度のサピチニブまたはアファチニブの効果を示すウエスタンプロットの一連の写真および対応するグラフである。単量体および二量体のHER2およびHER4レベルは、非還元条件下でタンパク質を分解することによって検出された。データは、I型阻害剤がHER2およびHER4変異型の共有結合により二量体化された受容体の用量依存的増加を誘導することを示す。
40

【図16】BaF3-HER2-16細胞の増殖に対する様々な濃度のサピチニブの効果を示すグラフである。データは、飽和未満濃度のI型阻害剤サピチニブがBaF3-HER2-16細胞の増殖を逆説的に刺激することを示す。

【図17A】ErbbBスプライス変異型の発現レベルがアイソフォーム選択的PCRによって測定することができるることを示す一連のグラフである。それぞれのスプライス変異型を発現しない細胞と比較した、それぞれのスプライス変異型を発現するように操作された細胞におけるEGFR-Viiii(A)、EGFR-Vii(B)、およびEGFR-Vvi(C)の発現レベル。各変異型を検出するために使用されたプライマーおよびプローブを列記する。EGFR VIIを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号9(フォワード)、配列番号10(プローブ)、および配列番号11(リバ
50

ース)として特定される。EGFRViを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号12(フォワード)、配列番号13(プローブ)、および配列番号14(リバース)として特定される。EGFRVviを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号15(フォワード)、配列番号16(プローブ)、および配列番号17(リバース)として特定される。

【図17B】Erbbスプライス変異型の発現レベルがアイソフォーム選択的PCRによって測定することができることを示す一連のグラフである。それぞれのスプライス変異型を発現しない細胞と比較した、それぞれのスプライス変異型を発現するように操作された細胞におけるEGFR-Viiii(A)、EGFR-Vii(B)、およびEGFR-Vvi(C)の発現レベル。各変異型を検出するために使用されたプライマーおよびプローブを列記する。EGFRVIIIを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号9(フォワード)、配列番号10(プローブ)、および配列番号11(リバース)として特定される。EGFRViを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号12(フォワード)、配列番号13(プローブ)、および配列番号14(リバース)として特定される。EGFRVviを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号15(フォワード)、配列番号16(プローブ)、および配列番号17(リバース)として特定される。

【図17C】Erbbスプライス変異型の発現レベルがアイソフォーム選択的PCRによって測定することができるなどを示す一連のグラフである。それぞれのスプライス変異型を発現しない細胞と比較した、それぞれのスプライス変異型を発現するように操作された細胞におけるEGFR-Viiii(A)、EGFR-Vii(B)、およびEGFR-Vvi(C)の発現レベル。各変異型を検出するために使用されたプライマーおよびプローブを列記する。EGFRVIIIを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号9(フォワード)、配列番号10(プローブ)、および配列番号11(リバース)として特定される。EGFRViを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号12(フォワード)、配列番号13(プローブ)、および配列番号14(リバース)として特定される。EGFRVviを検出するために使用されたプライマーおよびプローブは、配列番号15(フォワード)、配列番号16(プローブ)、および配列番号17(リバース)として特定される。

【図18】強力なI型共有結合阻害剤NT-113での、例えばEGFR-Vii突然変異を有する細胞の最大増殖画分を示すグラフである。NT-113は、共有結合により活性化されたErbb受容体の二量体化を誘導する。可逆性I型阻害剤および他の共有結合I型阻害剤とは対照的に、NT-113に応答した細胞増殖の増加の証拠はない。したがって、可逆性I型阻害剤および他の共有結合I型阻害剤とは対照的に、NT-113は、共有結合により活性化されたErbb受容体によって駆動された腫瘍を治療するために使用することができる強力なI型共有結合分子を表す。

【図19】EGFRおよびHER2受容体変異型に対して販売されている代表的なErbb阻害剤の効力値を提供する表である。データは、これらの化合物がアロ-HER2突然変異に対して効力および選択性を欠くことを示す。これらの化合物は、Erbbエクソン20挿入変異体およびErbbエクソン20欠失変異体に対しても効力および選択性を欠く。効力値は、細胞抗増殖活性(IC₅₀、nM)を反映する。EGFR-WT=A431(+H292)、HER2-WT=B7474、H4006=EGFR19欠失であり、全ての変異体はBaF3形質転換体である。緑色のボックスは、WT-EGFRに対して10倍を超える発癌変異体の選択性を示し、赤色のボックスは、WT-EGFRに対して10倍未満の発癌変異体の選択性を示す。

【図20】EGFRおよびHER2受容体変異型に対して販売されている代表的なErbb阻害剤の効力値を提供する表である。データは、これらの化合物がErbbエクソン20挿入変異体およびErbbエクソン20欠失変異体に対して効力および選択性を欠くことを示す。効力値は、細胞抗増殖活性(IC₅₀、nM)を反映する。EGFR-WT=A431(+H292)、HER2-WT=B7474、H4006=EGFR19欠失

10

20

30

40

50

であり、全ての変異体は BaF3形質転換体である。緑色のボックスは、WT-E G F R に対して10倍を超える発癌変異体の選択的阻害を示し、赤色のボックスは、WT-E G F R に対して10倍未満の発癌変異体の選択的阻害を示す。

【図21】HERおよびEGFR変異型を保有する細胞株のパネルにおける成長阻害に対する化合物番号6の効果を示すグラフである。

【図22】EGFR変異体を保有する患者由来の細胞株における成長阻害に対する化合物番号6の効果を示すグラフである。

【図23】化合物番号8の選択性を比較するグラフ、および代表的な選択性データを要約する表である。

【図24】HERおよびEGFR変異体を保有する細胞株のパネルにおける成長阻害に対する化合物番号8の効果を示すグラフである。 10

【図25】様々なHERおよびEGFR変異体に対する化合物番号8のインビボ効力の図である。

【図26】インビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号8の効果を示すグラフである。

【図27】インビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号26の効果を示すグラフである。

【図28】いくつかの投与レジメン下でのインビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号26の効果を示すグラフである。

【図29】インビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号21の効果を示すグラフである。 20

【図30】インビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号6の効果を示すグラフである。

【図31】いくつかの投与レジメン下でのインビボでのHER変異体腫瘍体積に対する化合物番号8の効果を示すグラフである。

【図32】いくつかの投与レジメン下でのインビボでのEGFR変異体腫瘍体積に対する化合物番号6の効果を示すグラフである。

【図33】HER変異体シグナル伝達を伴う腫瘍に対する化合物番号26の効果、およびインビボでの対応する化合物番号26の血漿レベルを示すグラフである。

【図34】HER変異体シグナル伝達を伴う腫瘍に対する化合物番号21の効果、およびインビボでの対応する化合物番号21の血漿レベルを示すグラフである。 30

【図35】HER変異体シグナル伝達を伴う腫瘍に対する化合物番号5の効果、およびインビボでの対応する化合物番号5の血漿レベルを示すグラフである。

【図36】HER変異体シグナル伝達を伴う腫瘍に対する化合物番号118の効果、およびインビボでの対応する化合物番号118の血漿レベルを示すグラフである。

【図37】HER変異体シグナル伝達を伴う腫瘍に対する化合物番号27の効果、およびインビボでの対応する化合物番号27の血漿レベルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0100】

本開示は、Erbb受容体の発癌変異体を含む受容体チロシンキナーゼ(RTK)の阻害剤として有用な新規化合物に関する。本開示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ある。本開示の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受容体変異型を含むか、またはそれからなり得る。本開示の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1つ以上の配列に突然変異を有するErbb受容体変異型を含むか、またはそれからなり得る。 40

【0101】

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、発癌活性を生成することができる(Erbbタンパク質ファミリ

10

20

30

40

50

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-Viiii（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、リガンドの不在下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し、形質転換および腫瘍原性の両方である（Nishikawa, Ji et al. 1994, 2013, Francis, Zhang et al. 2014）。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。

【0102】

神経膠芽腫（多形神経膠芽腫またはGBMも）において、EGFR-Viiii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-Viiiiの発現は、たった7%のGBM腫瘍においてEGFR変異型と共に発現される他の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-Viiii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-Viiiiは、約30%のSCCHN腫瘍（Sok, Copelli et al. 2006, Keller, Shroyer et al. 2010、Wheeler, Suzuki et al. 2010、Tinnofer, 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, Copelli et al. 2006, Tinnofer, Klinghammer et al. 2011）。正常な組織は、この発癌受容体変異型を発現しない。

10

20

20

30

【0103】

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增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。

30

【0104】

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。

40

【0105】

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ため、本開示は、標準治療のこれらの欠点のいくつかを克服することができる。

【0106】

定義

指定され別途定義されない限り、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。

【0107】

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、式I~XVIにより表される化合物、および本明細書に開示される例のいずれかを指す。

【0108】

40

50

「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。

【0109】

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）を示すと理解される。

【0110】

「共有結合」であると定義される基は、その2つの隣接基間の直接結合を指すことも理解する。

【0111】

基Zに関する以下の定義は、以下に引用される実施形態のそれぞれに適用される： - (N R⁴ R⁵)と組み合わせて「3～6員ヘテロシクロアルキル」という用語は、C、N、O、またはS（例えば、C、N、またはO）から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3～6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルを含む。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、オキセタニルである。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロフラニルである。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、(ジオキソ-)チオモルホリニルである。

10

20

30

40

50

【0112】

「部分的芳香族」環系は、全環系にわたって完全にコンジュゲートされていない1つ以上の不飽和を有する環系である。

【0113】

- (N R⁶ R⁷)または- (C H R⁶ R⁷)と組み合わせて「3～6員ヘテロアリール」という用語は、C、N、O、またはS（例えば、C、N、またはOおよびCまたはN；N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である）から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子（例えば5つの環原子）を有する（完全な）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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」は、ピロリル、イミダゾリルである。

【0114】

- (N R⁶ R⁷)または- (C H R⁶ R⁷)と組み合わせて「3～9員ヘテロシクロアルキル」という用語は、C、N、O、またはS（例えば、C、N、またはO；N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である）から選択される3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、または9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指す。3～9員ヘテロシクロアルキルに関連して「単環」という用語は、単一環を形成する3～9つの環原子を指す。そのような単環の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル

、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、単環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニルを含む。

【0115】

3～9員ヘテロシクロアルキルに関連して「縮合二環」という用語は、2つの隣接する原子を共有している（すなわち、1つの結合）2つまたは3つの環（例えば2つの環）を形成し、縮合環系の少なくとも1つの環が1つ以上のヘテロ原子（例えば、N、O、Sから選択される1つ、2つ、または3つのヘテロ原子）を含有する、C、N、O、またはSから選択される3～9つの環原子を指す。縮合ヘテロビシクリル（h e t e r o b i c y c l y ）基のいくつかの非限定的な例としては、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシリル、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,6-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2,8-ジアザ-5-オキサビシクロ[4.3.0]ノニル、2,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,7-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-チア-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル等が挙げられる。10

【0116】

3～9員ヘテロシクロアルキルに関連して「架橋二環」という用語は、カルボシクリル（c a r b o c y c l y l ）またはヘテロシクリルを有する環系を形成する3～9つの環原子を指し、環の2つの隣接しない原子がC、N、O、またはS（例えば、C、N、またはO）から選択される少なくとも1つ（例えば1つまたは2つ）の原子によって連結される（架橋される）が、但し、少なくとも1つのヘテロ原子が存在することを条件とする。そのような架橋環系の例としては、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ[3.3.1]ノナニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（例えば、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）が挙げられる。20

【0117】

3～9員ヘテロシクロアルキルに関連して「スピロ環」という用語は、そのそれぞれが独立してカルボシクリルまたはヘテロシクリルから選択される2つの環を有する環系を形成する3～9つの環原子を指し、2つの環は1つの原子を共有する。そのようなスピロ環系の例としては、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、スピロペンタニル、スピロ[2.3]ヘキサニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[4.4]ノナニル、スピロ[3.5]ノナニル、スピロ[4.5]デカニル（例えば、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[4.4]ノナニル）が挙げられる。いくつかの実施形態では、例としては、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノナニルが挙げられる。30

【0118】

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、ブロモ、またはヨード（例えば、フルオロまたはクロロ）であり得る。

【0119】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、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。「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、イソ-プロピル、40

10

20

30

40

50

n - プチル、sec - プチル、イソ - プチル、tert - プチルが挙げられるが、これに限定されない。基 L に関する、「直鎖状または分枝状 C₁₋₄アルキル」という用語は、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-を指す。

【0120】

本開示の方法によると、例示的な対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では、例示的な対象はヒトである。例示的な対象は、男性または女性であり得る。例示的な対象は、任意の年齢のもの（胎児、新生児、小児、青年、または成人）である。いくつかの実施形態では、対象は成人である。例示的な対象は、健康であり得、例えば、本開示の健康な対象は、本開示の方法の1つ以上ステップが行われる臨床試験に参加し得る。ある特定の実施形態では、例示的な対象は、少なくとも1つの良性または悪性腫瘍を有し得る。いくつかの実施形態では、例示的な対象は、少なくとも1つの癌形態または癌型を有する。本開示の方法の対象は、癌と診断された患者、癌の治療を受けている患者、研究および／もしくは臨床研究の参加予定者、ならびに／または研究および／もしくは臨床研究に包含するために選ばれた、またはそれから除外される参加者であり得る。

10

【0121】

本開示の方法によると、「哺乳動物」という用語は、ヒト、家畜および農場動物、ならびに動物園、スポーツ、もしくはペット動物、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ等を含む任意の哺乳動物（例えばヒト）を指す。

20

【0122】

「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。いくつかの実施形態では、そのような予防には、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示される医薬組成物（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物）を、それを必要とする対象（例えば哺乳動物（例えばヒト））に投与するステップが含まれる。

30

【0123】

「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。いくつかの実施形態では、そのような治療には、治療有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示される医薬組成物（例えば、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物）を、それを必要とする対象（例えば哺乳動物（例えばヒト））に投与するステップが含まれる。いくつかの実施形態では、「治療すること」または「治療」という用語は、治療上の処置手段を指し、目的は、標的の病的状態または障害を緩徐する（軽減する）ことである。治療を必要とするものには、すでに障害をもつもの、および障害を有しやすいものが含まれる。例えば、本開示の方法により癌を治療する場合、対象または哺乳動物は、本開示の方法による治療量のerbB阻害剤を受けた後、患者が以下のうちの1つ以上における観察可能なおよび／もしくは測定可能な低減またはその不在を示す場合、癌が良好に治療される：癌細胞の数の低減もしくは癌細胞の不在、増殖もしくは癌細胞の生存の低減、ならびに／または特定の感染に関連する症状のうちの1つ以上のある程度の緩和、罹患率および死亡率の低減、ならびに生活の質の問題の改善。疾患における良好な治療および改善を評価するための上記のパラメータは、医師に知られている慣例の手順によって容易に測定することができる。

40

本開示の方法によると、本開示の突然変異を有する対象は、治療有効量の本開示の組成物、II型erbB阻害剤、EGFR-Viii選択的薬剤／阻害剤、またはNT-113

I型阻害剤を投与することにより癌が治療され得る。「治療有効量」という用語は、対象または哺乳動物における疾患または障害（例えば癌）を「治療する」のに有効な本開示の組成物、II型erbB阻害剤、EGFR-Viii選択的薬剤／阻害剤、またはNT-113 I型阻害剤の量を指す。前述の「治療すること」の定義を参照されたい。

50

【0124】

本開示の方法によると、I I 型 E r b B 阻害剤は、小分子を含み得る。「小分子」は、本明細書において、約 1 5 0 0 ダルトンを下回る分子量を有すると定義される。

【 0 1 2 5 】

本開示の方法によると、突然変異は、対象からの核酸またはアミノ酸配列のいずれかを分析することにより検出され得る。核酸および / またはアミノ酸配列は、配列分析の前に単離され得る。

【 0 1 2 6 】

「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 R N A 、 D N A 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。
10

【 0 1 2 7 】

「単離された核酸」は、天然配列に自然に伴う、他のゲノム D N A 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 D N A 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。これは、核酸を最初に単離されたと称し、単離された核酸に後に付加された遺伝子または配列を除外しない。
20

【 0 1 2 8 】

「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、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、グリコシリ化、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。
30

【 0 1 2 9 】

「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。いくつかの実施形態では、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 9 5 重量 % 超まで (例えれば、 9 9 重量 % 超) 、 (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 1 5 の残基を得るのに十分な程度まで、または (3) クマシープルーもしくは銀染色を使用して、還元もしくは非還元条件下で、 S D S - P A G E 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、組換え細胞内のインサイトでのポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、単離されたポリペプチドは、少なくとも 1 つの精製ステップにより調製される。
30

【 0 1 3 0 】

「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 (例えれば任意の種) 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 E G F R) 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產生され得る。
40

【 0 1 3 1 】

ポリヌクレオチド「変異型」は、本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、本明細書の開示されるポリヌクレオチドとは異なるポリヌクレオチドである。

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

ポリペプチド「変異型」は、本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／もしくは挿入、または反転において、本明細書の開示されるポリペプチドとは異なるポリペプチドである。そのような変異型は、天然に生じる、非天然に生じてもよいか、または合成により生成されてもよい。

【0133】

本開示のEGFR突然変異（または変異型）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1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。

【0134】

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」であると言われる。2つの配列間の比較は、配列類似性の局所領域を特定し、比較するために比較枠にわたって配列を比較することにより行われる。本明細書で使用される場合、「比較枠」は、少なくとも約20（例えば、30～約75または40～約50）の隣接位置のセグメントを指し、配列は、2つの配列が最適にアライメントされた後に、同じ数の隣接位置の参照配列と比較され得る。

【0135】

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体化している：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 Phylogenies 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. (1973) *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。

【0136】

比較のための配列の最適なアライメントは、Smith and Waterman (1981) Add. APL. Math 2: 482の局所同一性アルゴリズムにより、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、Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444の類似性検索法により、これらのアルゴリズムのコンピュータ実装により (Wisconsin

10

20

30

40

50

Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI の GAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、およびTFASTA)、または調査により実施され得る。

【0137】

パーセント配列同一性および配列類似性を決定するのに好適なアルゴリズムの一例は、BLASTおよびBLAST 2.0アルゴリズムであり、これらは、それぞれ、Alt schul et al. (1977) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402およびAlt schul 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、本開示のポリヌクレオチドおよびポリペプチドのパーセント配列同一性を決定するために、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。10

【0138】

いくつかの実施形態では、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(一対の一致残基のリワードスコア；常に >0)およびN(一対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1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。20

【0139】

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1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。30

【0140】

1つのアプローチでは、「配列同一性のパーセンテージ」は、少なくとも20の位置の比較枠にわたって2つの最適にアライメントされた配列を比較することによって決定され、比較枠におけるポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の一部は、2つの配列の最適なアライメントの参照配列(付加または欠失を含まない)と比較して、20パーセント以下(例えば、5~15パーセントまたは10~12パーセント)の付加または欠失(すなわち、ギャップ)を含み得る。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、枠サイズ)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。40

【0141】

配列

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：

【表1】

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnnc
 61 vlgneityv qrnydlsflk tiquevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala
 121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf
 181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc
 241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv
 301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhf
 361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf
 421 enleirgrt kqhggfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwk
 481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdck
 541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnici qcahyidgph cvktcpagvm
 601 genntlvwky adaghvchlc hpnciygctg pglegcptng pkipsiatgm vgallllvv
 661 algiglfmrr rhivrkrtlr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs
 721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrl1gi
 781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdniq sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrlaa
 841 rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeeyeh aeggkvpiw malesilhri ythqsdvwsy
 901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc wmidadsrpk
 961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfrya lmdeedmddv vdadeyliq
 1021 qgffsspstts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted
 1081 siddtflpv eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnpeyln
 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 受入番号.CAA25240に相当する)。

【0142】

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：

10

20

30

40

【表2】

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
 61 eltylptnas lsflqdqev qgyvliahng vrqvplqrslr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrlsleilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslafipes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrlsre lsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlsga fgtvykgiwi pdgenvkipp aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpiwkma lesilrrrft
 901 hqsdvwsysgv twwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkwm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseeaa prsplapseg
 1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv
 1141 nqpdvррqpp spregplpaa rpagatlerp ktlsрgkngv vkdvfafgga venpeyltpq
 1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv

10
20
30
40

(配列番号2、受容体チロシン-タンパク質キナーゼerbb2アイソフォームa前駆体[Homo sapiens]およびGenBank受入番号NP_004439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：

【表3】

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdqev qgyvliahnq
 61 vrqvplqrir ivrgtqlfed nyalavldng dplnnntpvt gaspgglrel qlrslteilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtlwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcacrkgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ct1vcplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ys1tlqglgi
 421 swlglrsdre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wggptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl
 661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlsga fgtvykgiwi pdgenvkipp
 721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgic1 tstvqlvtql mpygc1ldhv
 781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
 841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv twwelmtfga kpydgipare
 901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrffvviq
 961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlnva eeylvpqqgf fcfdpapgag gmvhhrhrss
 1021 strsgggdlt 1glepseeaa prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
 1081 ryosedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvррqpp spregplpaa rpagatlerp
 1141 ktlsрgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdn1 yywdqdpper
 1201 gappstfkgt 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 [H o m o s a p i e n s] および G e n B a n k 受入番号 N P _ 0 0 1 0 0 5 8 6 2 に相当する)。

【0144】

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：

10

20

30

40

【表4】

1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
 61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
 121 glrelqlrsl teilkggvli qrnpqlcyqd tilwkdifhk nnqlaltlid tnrsrachpc
 181 spmckgsrcw gessedcqs1 trtvaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
 241 lhfnhsgice lhcpalvtyt tdtfesmpnp egrytfgasv vtacpynyls tdvgsctlvc
 301 plhnqevtae dgtqrceks kpcarvcygl gmehlrevra vtsaniqefa gckkifgsla
 361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdslpdlsvf qnlqvirgri
 421 lhngaysltl qqlgisiswlgl rslrelgsgl alihhnhthlc fvhtpwdql frnphqallh
 481 tanrpdedcv geglahqlc arghcwgpdp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
 541 narhclpchp ecqpqngsvt cfgpeadqcv acahykdppf cvarcpsgvk pdlsympiwk
 601 fpdeegacqp cpincthscv dlkkkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvfgili
 661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvkv lgsgafgtvy
 721 kgwiwpdgen vkipvaikvl rentspkank eildeayvma gvgspyvsrl lgicltstvq
 781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks
 841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtvwel
 901 mtfgakpydg ipareipd11 ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelevse
 961 fsrmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslleddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp
 1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmga 30
 1081 kglqlspltwd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnqpdv rpqppspreg
 1141 plpaarpaga tlerpklsp gkngvvkdvf afggavenpe yltpqggaap qphpppafsp
 1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtptaen peylglvdpv

(配列番号4、受容体チロシン - タンパク質キナーゼε 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 受入番号 N P _ 0 0 1 2 7 6 8 6 5 に相当する)。

【0145】

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：

10

20

30

40

【表5】

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl
 61 eltylptnas lsflqdiquev qgyvliahng vrqvplqrslr ivrgtqlfed nyalavldng
 121 dplnnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdttilwk difhknnqla
 181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc
 241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp
 301 ynylstdvgs ctlvcplhng evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan
 361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp
 421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqqlgi swlglrsire lgsglalihh nthlcfvhtv
 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wpgpqtqcvn csqflrgqec
 541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc
 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg
 661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel
 721 rkvkvlsga fgtvykgiwi pdgenvkipp aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp
 781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygcldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr
 841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft
 901 hqsdvwssygv twwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcm
 961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrffvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda
 1021 eeylvpqqgf fcfdpapgag gmvhhrhrss strnm

10

20

30

(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[Homo sapiens]およびGenBank受入番号NP_00127686に相当する)。

【0146】

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：

【表6】

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdqev qgyvliahng
 61 vrqvplqrllr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnntpvt gaspgglrel qlrlsleilk
 121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
 181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
 241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
 301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
 361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
 421 swlgirlsre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
 481 chqlcarghc wgpqptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
 541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
 601 ths

10

20

30

(配列番号6、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e [Homo sapiens] およびGenBank受入番号NP_001276867に相当する)。

【0147】

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。

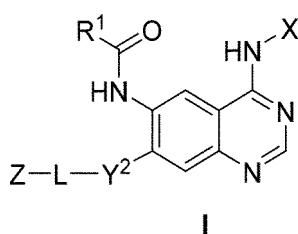
【0148】

本開示の化合物

いくつかの態様では、本開示は、式I

30

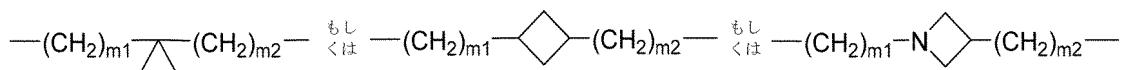
【化27】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、Lは
 、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

40

【化28】



であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
 Y²は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-CC-であり、
 Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、
 シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(N

50

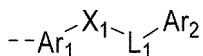
$R^6 R^7$)、 $- (C H R^6 R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合-、架橋-、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $- O R'$ 、 $- N R' R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $- C_{1-4}$ アルキルであり。

R^1 は、 $- C R_b = C H R_a$ 、 $- C - C H$ 、または $- C - C H_3$ であり、式中、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、 $- C H_2 - O - C H_3$ であり、

Xは、式(i)a

【化29】

10



(i) a

20

の基であり、式中、 X^1 は、 $- O -$ 、 $- C H_2 -$ 、 $- N H -$ 、 $- S -$ であり、

Ar^1 は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハル、 C_{1-6} アルキル、もしくは C_{1-6} アルコキシから選択される基のうちの1つ以上で置換されており、

Ar^2 は、6員アリールまたはN-ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $- C F_3$ 、または $- O C F_3$ から選択される基のうちの1つ以上で置換されており、

L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハル(例えば、共有結合または $- C H_2 -$)で置換されている。

【0149】

30

いくつかの実施形態では、置換基 $Z - L - Y_2$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 $(C H R_6 R_7)$ の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、 Y_2 がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0150】

30

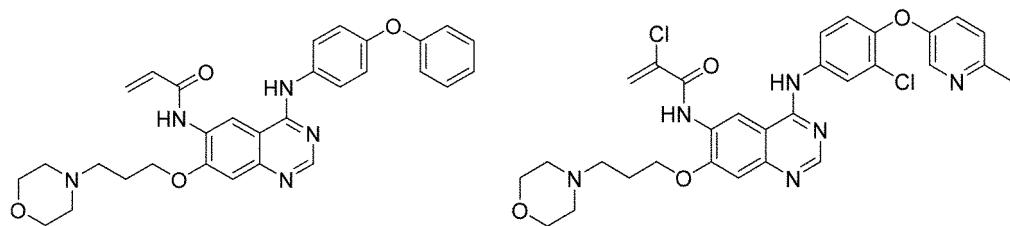
いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0151】

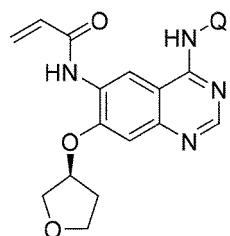
いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【化30】

40



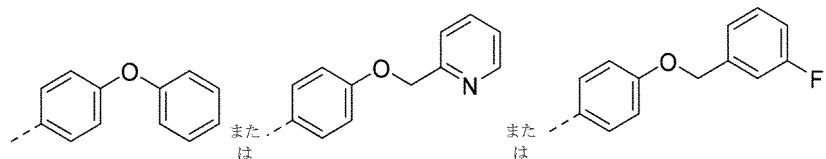
、または



50

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化31】

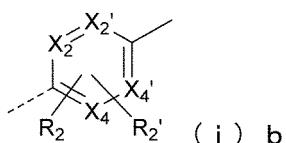


である。

【0152】

いくつかの実施形態では、式(i)aの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のAr₁は、式(i)b

【化32】



の基であり、式中、X²、X^{2'}、X⁴、X^{4'}は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であるが、但し、X²、X^{2'}、X⁴、X^{4'}のうちの少なくとも2つが-CH=であることを条件とする。

【0153】

R²、R^{2'}は、-CH=であるX基にのみ結合され得ることを理解する。

【0154】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}、X⁴、X^{4'}のうちの2つ、3つ、または全てが-CH=であり、したがって、式(i)bのAr₁は、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジン環系から選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、式(i)bのAr₁は、フェニル基a(例えば、a1)である。

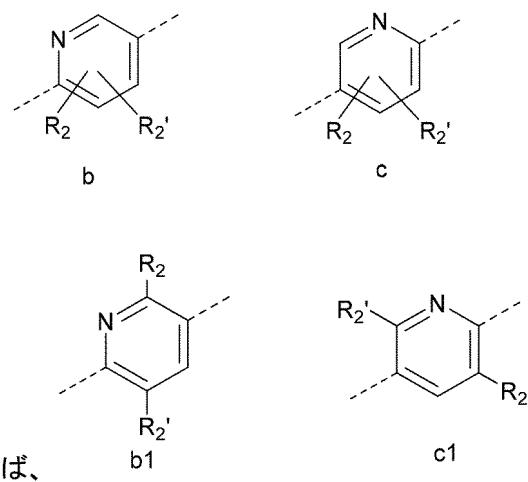
【化33】



【0156】

いくつかの実施形態では、式(i)bのAr₁は、基bまたはc(例えば、b1またはc1)、のうちの1つであり、ピリジンは、環窒素に対してオルトまたはメタ位置でアミノ基に連結される。

【化34】

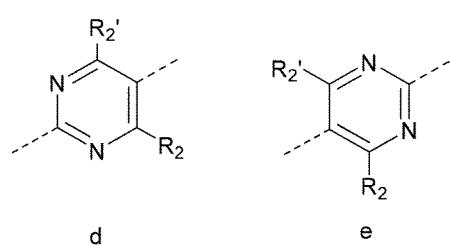


10

【0157】

いくつかの実施形態では、式(i) b の Ar₁ は、基 d または e のうちの 1 つであり、ピリミジンは、環窒素に対してオルトまたはメタ位置でアミノ基に連結される。

【化35】



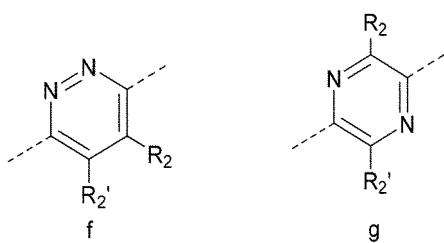
20

【0158】

いくつかの実施形態では、式(i) b の Ar₁ は、ピリダジン基 f である。いくつかの実施形態では、式(i) b の Ar₁ は、以下のピラジン基 g である。

30

【化36】



40

【0159】

Ar₁ のいくつかの実施形態では、X⁴ および X^{4'} の両方が -CH= である。

【0160】

いくつかの実施形態では、Ar₁ は、

- 環 a (または a') (X²、X^{2'}、X⁴、および X^{4'} は、-CH= である) 、または
- 環 b (または b') (X² は、-N= であり、X^{2'}、X⁴、X^{4'} は、-CH= である) 、または
- 環 c (または c') (X² は、-N= であり、X²、X⁴、X^{4'} は、-CH= である) 、または
- 環 f (X²、X^{2'} は、-N= であり、X⁴、X^{4'} は、-CH= である) である。

【0161】

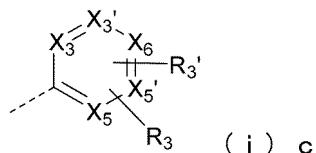
50

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、ClまたはF）である。

【0162】

いくつかの実施形態では、式(i)aの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体のAr₂は、式(i)c

【化37】



10

の基であり、式中、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であるが、但し、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶のうちの少なくとも2つが-CH=であることを条件とする。

【0163】

いくつかの実施形態では、R³、R^{3'}は、-CH=であるX基にのみ結合され得る。

【0164】

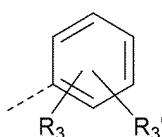
いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶のうちの2つ、3つ、または全てが-CH=であり、したがって、式(i)cのAr₂は、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジンから選択される。

20

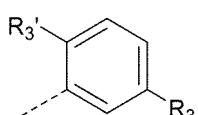
【0165】

いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、フェニル基a'（例えば、a'1）である。

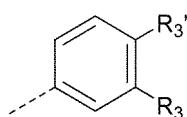
【化38】



好ましくは



a'1



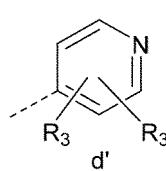
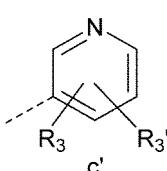
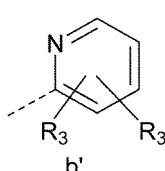
a'2

30

【0166】

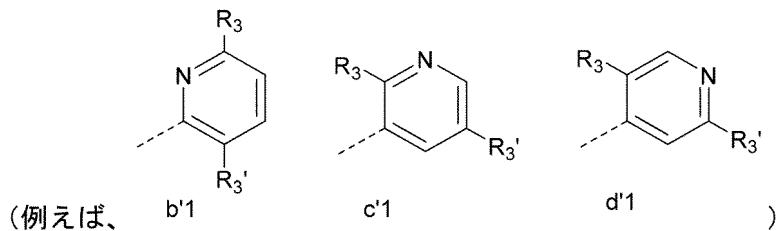
いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、基b'またはc'またはd'（例えば、b'1またはc'1またはd'1）のうちの1つであり、ピリジンは、環窒素に対してオルトまたはメタまたはパラ位置で連結される

【化39】



40

【化40】

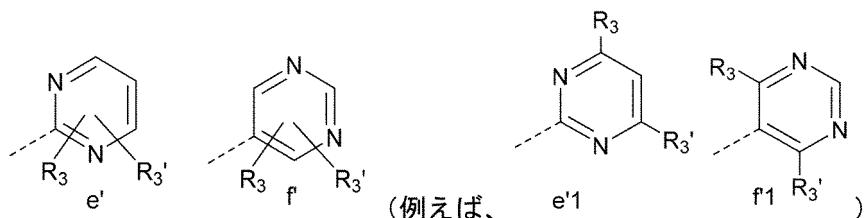


【0167】

10

いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、基e'またはf'（例えば、e'1またはf'1）のうちの1つであり、ピリミジンは、環窒素に対してオルトまたはメタ位置で連結される。

【化41】

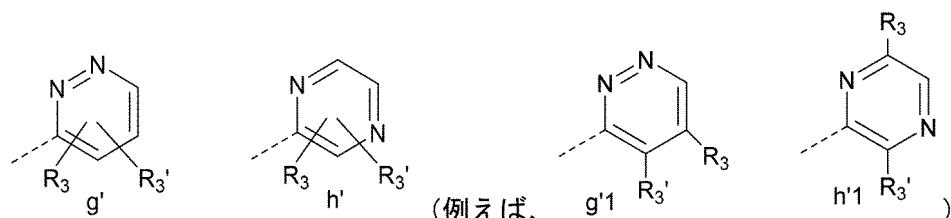


20

【0168】

いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、基g'（例えば、g'1）である。いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、ピラジン基h'（例えば、h'1）である。

【化42】

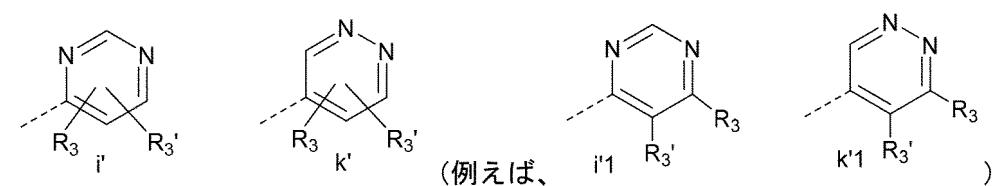


30

【0169】

いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、基i'（例えば、i'1）である。いくつかの実施形態では、式(i)cのAr₂は、ピラジン基k'（例えば、k'1）である。

【化43】



40

【0170】

Ar₂のいくつかの実施形態では、X⁵およびX^{5'}の両方が、-CH=である。

【0171】

50

いくつかの実施形態では、 A_{r_2} は、

- 環 a' (X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、および X^6 は、-CH=である)、または
- 環 b' (X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である)、または

- 環 c' ($X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である)、または

- 環 d' (X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である)、または

- 環 g' (X^3 、 $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である)、または

- 環 i' (X^3 、 X^6 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である)、または

- 環 k' ($X^{3'}$ 、 X^6 は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である)である。

【0172】

A_{r_2} のいくつかの実施形態では、 X^3 、および X^6 の両方が-CH=である。

【0173】

いくつかの実施形態では、 A_{r_2} は、

- 環 e' (X^3 、 X^5 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5' 、 X^6 は、-CH=である)、または

- 環 h' (X^3 、 $X^{5'}$ は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CHである)である。

【0174】

A_{r_2} のいくつかの実施形態では、 X^3 および X^6 の両方が、-CH=である。

【0175】

いくつかの実施形態では、 A_{r_2} は、

- 環 f' であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である。

【0176】

本開示は、リンカー- X^1 - L^1 -によって連結される基(i)bと基(i)cとの全ての可能な組み合わせ、例えば、aと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(a a'、a b'、a c'、a d'、a e'、a f'、a g'、a h'、a i'、a k')、bと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(b a'、b b'、b c'、b d'、b e'、b f'、b g'、b h'、b i'、b k')、cと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(c a'、c b'、c c'、c d'、c e'、c f'、c g'、c h'、c i'、c k')、dと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(d a'、d b'、d c'、d d'、d e'、d f'、d g'、d h'、d i'、d k')、eと基a'~i'のいずれかとの組み合わせ(e a'、e b'、e c'、e d'、e e'、e f'、e g'、e h'、e i'、e k')、fと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(f a'、f b'、f c'、f d'、f e'、f f'、f g'、f h'、f i'、f k')、またはgと基a'~k'のいずれかとの組み合わせ(g a'、g b'、g c'、g d'、g e'、g f'、g g'、g h'、g i'、g k')を含む。

【0177】

いくつかの実施形態では、環の組み合わせは、

- a a' または a b' または a c' または a d'
- a e' または a g' または a h' または a i'
- b b' または c b' を含む。

【0178】

式(i)aの化合物のいくつかの実施形態では、 A_{r_1} と A_{r_2} との間にリンカーを一緒に形成する基 X^1 および L^1 を対象とする。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-O-であ

る。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-NH-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-S-である。

【0179】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-、-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

【0180】

いくつかの実施形態では、(i)bと(i)cとの組み合わせのそれぞれのリンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-NH-CH(CH₃)-、-S-CH(CH₃)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-(例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-)(例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-)を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、式(i)aの基は、組み合わせ
(i)a-O-a'、a-O-CH₂-a'、a-O-CH(CH₃)-a'、a-O-C
H(ハル)-a'、およびa-NH-a'、a-NH-CH₂-a'、a-NH-CH(CH₃)-a'、
a-NH-CH(ハル)-a'、
(ii)a-O-b'、a-O-CH₂-b'、a-O-CH(CH₃)-b'、a-O-CH(ハル)-b'、
およびa-NH-b'、a-NH-CH₂-b'、a-NH-CH(CH₃)-b'、
a-NH-CH(ハル)-b'、
(iii)a-O-c'、a-O-CH₂-c'、a-O-CH(CH₃)-c'、a-O-CH(ハル)-c'、
およびa-NH-c'、a-NH-CH₂-c'、a-NH-CH(CH₃)-c'、
a-NH-CH(ハル)-c'、
(iv)a-O-d'、a-O-CH₂-d'、a-O-CH(CH₃)-d'、a-O-CH(ハル)-d'、
およびa-NH-d'、a-NH-CH₂-d'、a-NH-CH(CH₃)-d'、
a-NH-CH(ハル)-d'、
(v)a-O-e'、a-O-CH₂-e'、a-O-CH(CH₃)-e'、a-O-C
H(ハル)-e'、およびa-NH-e'、a-NH-CH₂-e'、a-NH-CH(CH₃)-e'、
a-NH-CH(ハル)-e'、
(vi)a-O-g'、a-O-CH₂-g'、a-O-CH(CH₃)-g'、a-O-CH(ハル)-g'、
およびa-NH-g'、a-NH-CH₂-g'、a-NH-CH(CH₃)-g'、
a-NH-CH(ハル)-g'、
(vii)a-O-h'、a-O-CH₂-h'、a-O-CH(CH₃)-h'、a-O-CH(ハル)-h'、
およびa-NH-h'、a-NH-CH₂-h'、a-NH-CH(CH₃)-h'、
a-NH-CH(ハル)-h'、
(viii)a-O-i'、a-O-CH₂-i'、a-O-CH(CH₃)-i'、a-O-CH(ハル)-i'、
およびa-NH-i'、a-NH-CH₂-i'、a-NH-CH(CH₃)-i'、
a-NH-CH(ハル)-i'、
(ix)b-O-b'、b-O-CH₂-b'、b-O-CH(CH₃)-b'、b-O-CH(ハル)-b'、
およびb-NH-b'、b-NH-CH₂-b'、b-NH-CH(CH₃)-b'、
(x)c-O-b'、c-O-CH₂-b'、c-O-CH(CH₃)-b'、c-O-C
H(ハル)-b'、およびc-NH-b'、c-NH-CH₂-b'、c-NH-CH(CH₃)-b'、
c-NH-CH(ハル)-b'から選択される。

【0182】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、またはテトラヒドロフリルである。

【 0 1 8 3 】

基Zは、上記に定義される通りである。式Iの化合物のいくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキル(- (NR⁴R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、およびS(例えば、C、N、および/またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指す。いくつかの実施形態では、N原子の数は、0、1、または2である。いくつかの実施形態では、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3~6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサン、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサンを含む。

【 0 1 8 4 】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロアリール（-（N R⁶ R⁷）または-（C H R⁶ R⁷）と組み合わせて）は、C、N、O、および/またはS（例えば、C、N、および/またはO、ならびにCまたはN）から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子（例えば、3つ、4つ、または5つの環原子）を有する（完全な）芳香族環系を指す。いくつかの実施形態では、N原子の数は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。「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」の例としては、ピロリル、イミダゾリルが挙げられる。

〔 0 1 8 5 〕

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキル（-（NR⁶R⁷）または-（CH_nR⁶R⁷）と組み合わせて）は、C、N、O、および/またはS（例えば、C、N、および/またはO）から選択される3～9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指す。いくつかの実施形態では、N原子の数は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3～9員ヘテロシクロアルキル（-（NR⁶R⁷）または-（CH_nR⁶R⁷）と組み合わせて）の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル）；縮合環系、例えば、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシリル、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3，7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、3-アザ-7-オキサビシクロ[3.3.0]オクチル、2，6-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2，7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2，8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2，8-ジアザ-5-オキサビシクロ[4.3.0]ノニル、4，9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、2，9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3，8-ジアザビシクロ[

4 . 3 . 0] ノニル、3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - チア - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル等；架橋環系、例えば、N およびO から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル(例えば、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル)；スピロ環系、例えば、スピロペンタニル、スピロ [2 . 3] ヘキサンイル スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [3 . 4] オクタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル、スピロ [3 . 5] ノナニル、スピロ [4 . 5] デカニル(例えば、N およびO から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル(例えば、ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、オキサ - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル、オキサ - アザスピロ [4 . 4] ノナニル))が挙げられる。

10

【0186】

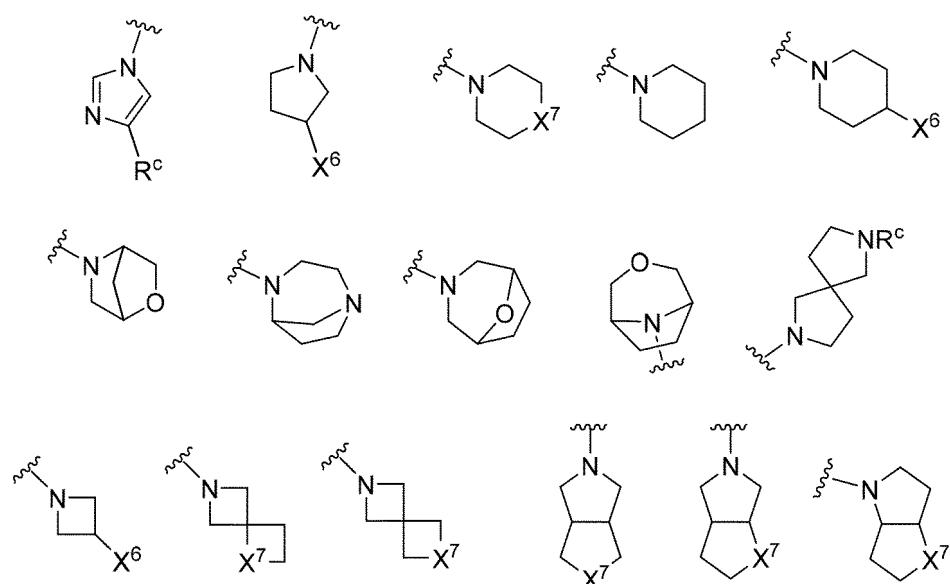
いくつかの実施形態では、Z は、- (NR⁴R⁵) (式中、R⁴ および R⁵ は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN 原子、および0、1つ、もしくは2つのO 原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または- (NR⁶R⁷)、- (CHR⁶R⁷) であり、式中、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN 原子、および0、1つ、もしくは2つのO 原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN 原子、および0、1つ、もしくは2つのO 原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、H または - C₁₋₄アルキルである。

20

【0187】

いくつかの実施形態では、- (NR⁶R⁷) 環系は、

【化44】



30

を含み、式中、R^c は、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、X⁶ は、H、-CH₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Cl であり、X⁷ は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂ である。

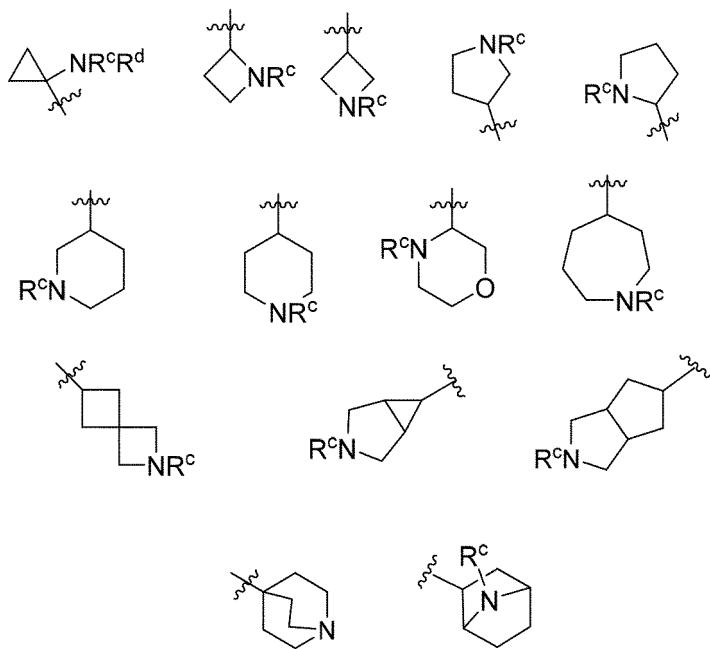
40

【0188】

いくつかの実施形態では、- (CHR⁶R⁷) 環系は、

50

【化45】



10

20

30

40

を含み、式中、 R^c は、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、C₁₋₄アルキルである。そのような実施形態では、Zは、少なくとも1つの窒素原子を含む。

【0189】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、以下の基 R^1 の変形が含まれ、これは、上述の実施形態のそれぞれに適用される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、-CR_b=CHR_aであり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、-CH=CH₂である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、-CH=CH-ハルまたは-C(ハル)=CH₂である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、-CH=CH-CH₂-O-CH₃である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、-CCHまたは-C-C-CH₃である。

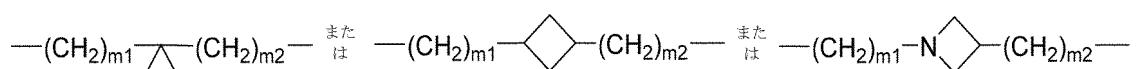
【0190】

いくつかの実施形態では、Y²は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Y²は、-O-である。いくつかの実施形態では、Y²は、-NH-またはNCH₃-である。いくつかの実施形態では、Y²は、-C-C-である。

【0191】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Lは、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。いくつかの実施形態では、Lは、

【化46】

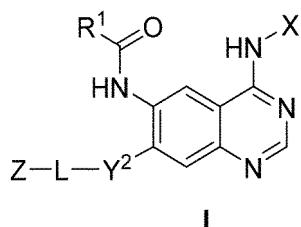


であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4（例えば、0、1、または2）である。いくつかの実施形態では、m2は、0であり、m1は、0または1または2である。いくつかの実施形態では、m1およびm2は、1であるか、またはm1およびm2は、2である。

【0192】

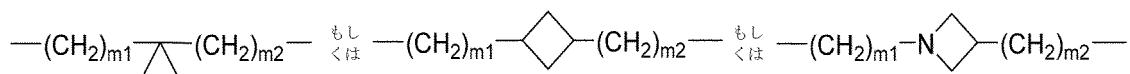
いくつかの態様では、本開示は、式I

【化47】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、Lは
、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C_{1~4}アルキル、または 10

【化48】



であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
Y²は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-CC-であり、
Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C_{1~6}アルキル、
シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、
-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1~4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'
で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1~4}アルキルで
あり、

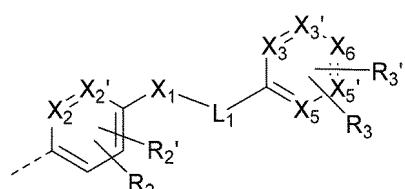
R¹は、-CR_b=CHR_a、-CCH、または-CC-CH₃であり、式中、R^a、R^b
は、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

Xは、式(iia)

【化49】

20

30



の基であり、式中、X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、X²、X^{2'}、
X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

40

L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C_{1~3}アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。

【0193】

いくつかの実施形態では、置換基Z-L-Y₂は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Y₂がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0194】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0195】

50

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状または分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

【0196】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、- CF_3 、- OCH_3 である。

【0197】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、以下の基 R^1 の変形が含まれ、これは、上述の実施形態のそれぞれに適用される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、- $CR_b = CHR_a$ であり、式中、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、- CH_2-O-CH_3 である。
いくつかの実施形態では、 R^1 は、- $CH=CH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、- $CH=CH-$ ハルまたは- $C(ハル)=CH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、- $CH=CH-CH_2-O-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、- $CH-C(ハル)-CH_3$ である。

【0198】

以下の定義のそれぞれは、式Iの化合物に等しく適用される。

【0199】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、-O-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、- CH_2- である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-NH-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-S-である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、- CH_2- 、または- $CH(CH_3)-$ 、または- $CH(ハル)-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、- CH_2-CH_2- 、または- $CH_2-CH(CH_3)-$ 、または- $CH_2-CH(ハル)-$ である。

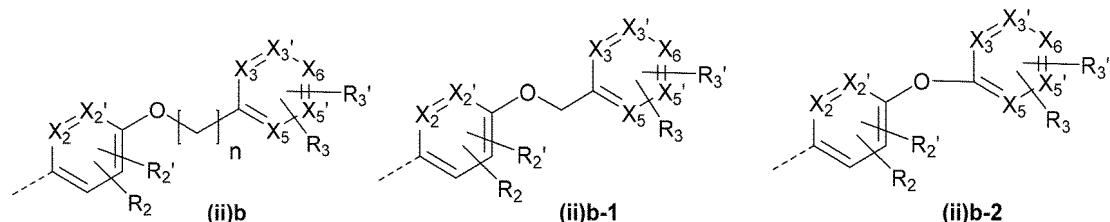
【0200】

いくつかの実施形態では、(i) aのリンカーの組み合わせ- X^1-L^1- は、-O-、- CH_2- 、-O- CH_2- 、-NH- CH_2- 、-S- CH_2- 、- CH_2-CH_2- 、-O- $CH(CH_3)-$ 、- $CH_2-CH(CH_3)-$ 、-NH- $CH(CH_3)-$ 、-S- $CH(CH_3)-$ 、-O- $CH(ハル)-$ 、- $CH_2-CH(ハル)-$ 、-NH- $CH(ハル)-$ 、-S- $CH(ハル)-$ (例えば、-O-、- CH_2- 、-O- CH_2- 、-NH- CH_2- 、- CH_2-CH_2- 、-O- $CH(CH_3)-$ 、- $CH_2-CH(CH_3)-$ 、-O- $CH(ハル)-$ 、- $CH_2-CH(ハル)-$ (例えば、-O-、- CH_2- 、-O- CH_2- 、-NH- CH_2- 、- CH_2-CH_2-))を含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、- X^1-L^1- は、-O-である。いくつかの実施形態では、- X^1-L^1- は、-O- CH_2- である。いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i) b(例えば、(i) b-または(i) b-2)：

【化50】



を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、- CF_3 、または- OCH_3 であり、nは、0、1、2、3である。

【0202】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である(すなわち、フェニル

10

20

30

40

50

環)。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である(すなわち、ピリダジン環)。

【0203】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。

【0204】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリダジン環)。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリミジン環)。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である(すなわち、ピラジン環)。

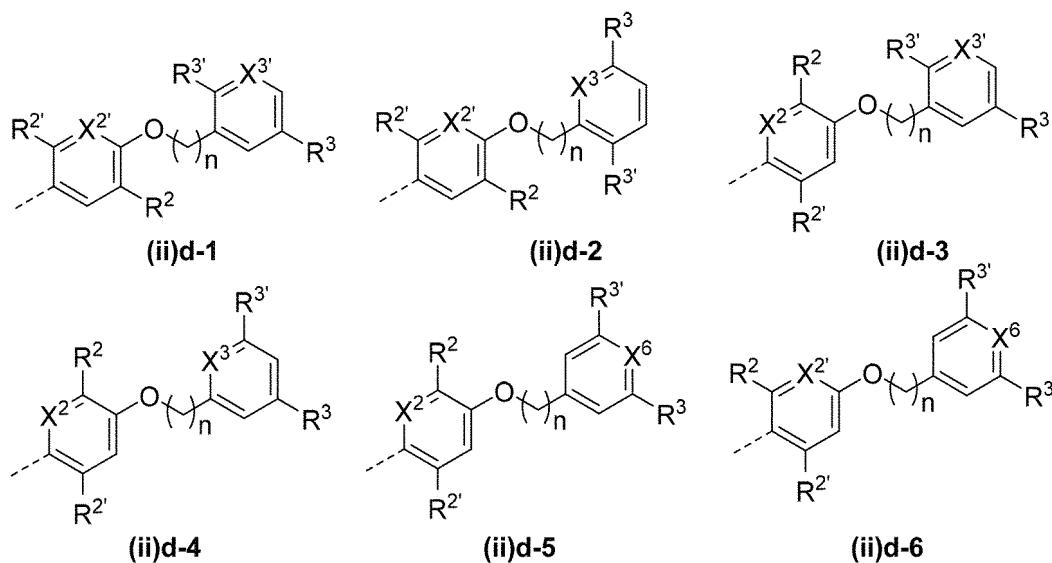
【0205】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル(例えば、H、-CH₃、F、Cl)である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【0206】

いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i)d-1、(i i)d-2、(i i)d-3、(i i)d-4、(i i)d-5、または(i i)d-6

【化51】



を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0207】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり(すなわち、フェニル環)、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。

【0208】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0209】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

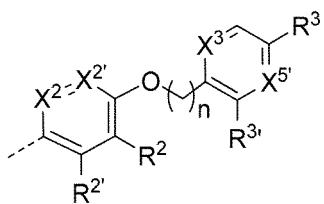
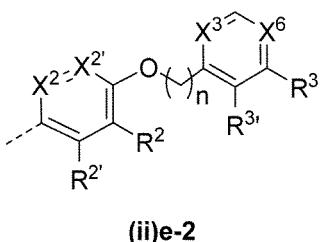
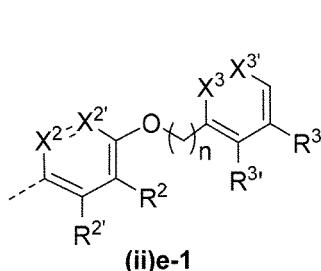
【0210】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0211】

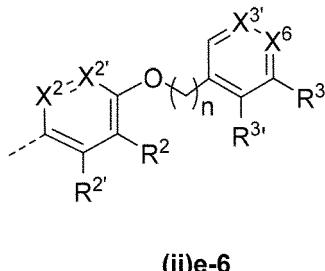
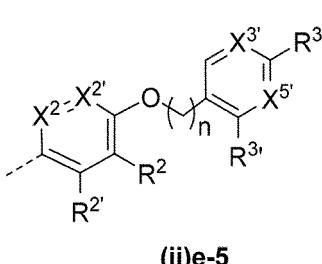
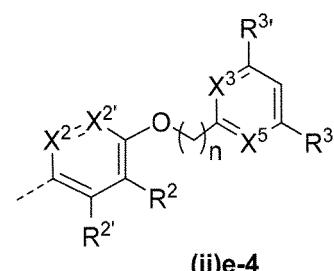
いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(iii)e-1、(iii)e-2、(iii)e-3、(iii)e-4、(iii)e-5、または(iii)e-6

【化52】



10

20



30

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1である。

【0212】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0213】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

40

【0214】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5' の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^5' の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-

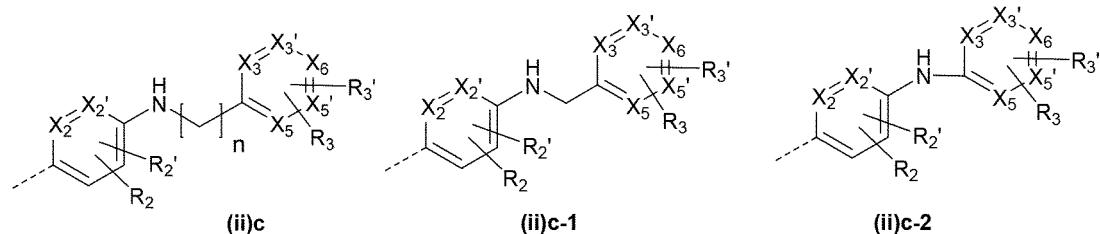
50

$N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0215】

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、基 X は、以下の式 (i i) c (例えば、(i i) c - 1 または (i i) c - 2) :

【化53】



10

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N =$ または $-CH =$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、n は、0、1、2、3 である。

【0216】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N =$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH =$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N =$ であり、 X^2 は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N =$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0217】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または X^6 は、 $-N =$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0218】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0219】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、またはハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、またはCl）である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ である。

【0220】

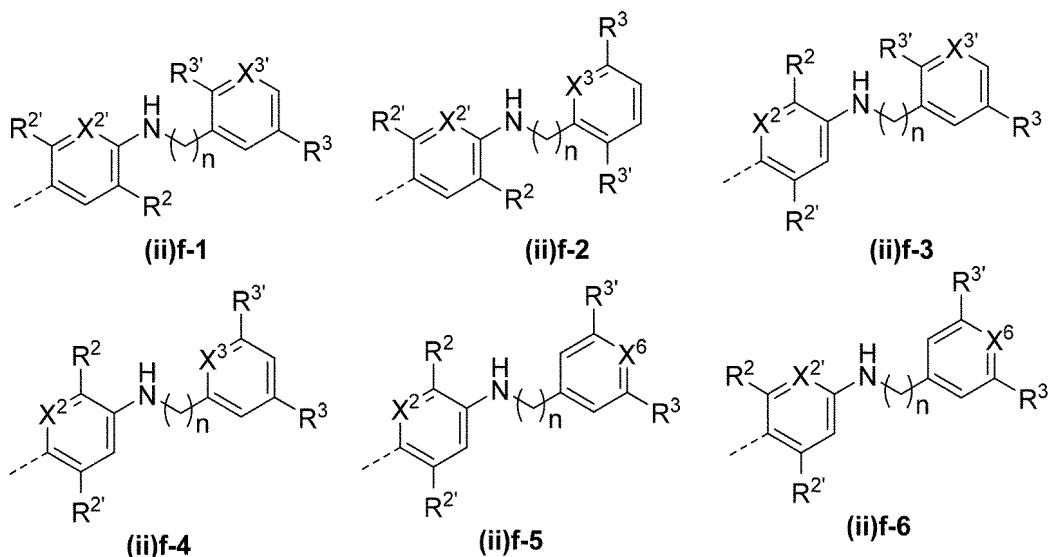
いくつかの実施形態では、基 X は、以下の式 (i i) f - 1、(i i) f - 2、(i i) f - 3、(i i) f - 4、(i i) f - 5、または (i i) f - 6 :

20

30

40

【化54】



を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1である。

10

20

【0221】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0222】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0223】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0224】

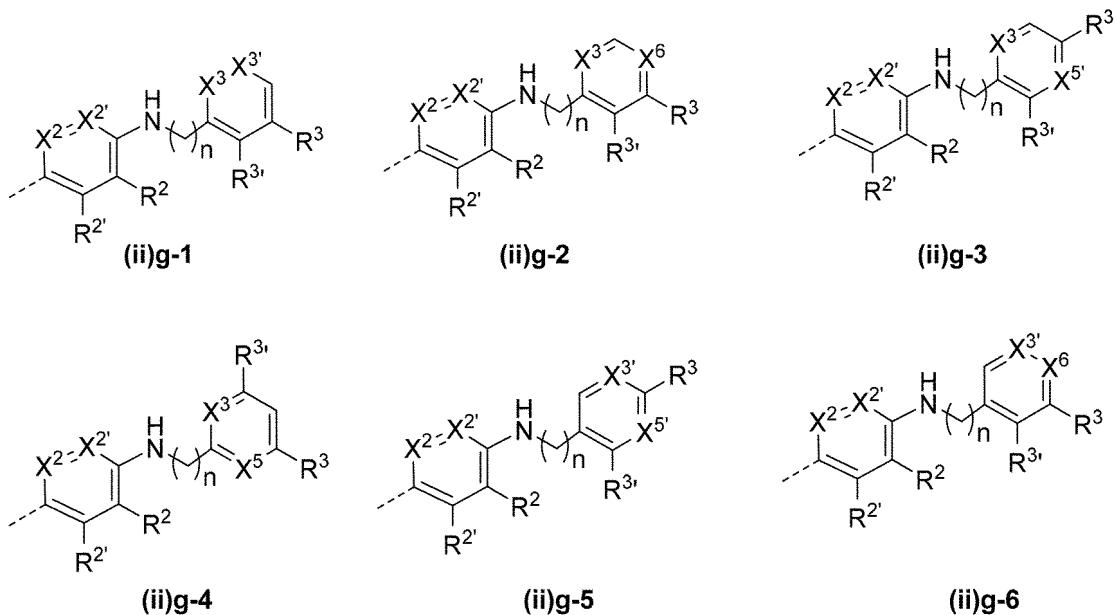
いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

30

【0225】

いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i)g-1、(i i)g-2、(i i)g-3、(i i)g-4、(i i)g-5、または(i i)g-6

【化55】



を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0226】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0227】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0228】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X^{5'}の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0229】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、またはハル（例えば、H、-CH₃、F、またはCl）である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃である。

【0230】

いくつかの実施形態では、R³は、H、ハル、-CF₃、または-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R^{3'}は、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル（例えば、H、ハル、ま

たは - C H₃) である。

[0 2 3 1]

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hであり、 $R^{3'}$ は、ハルまたはC₁₋₆アルキルである。

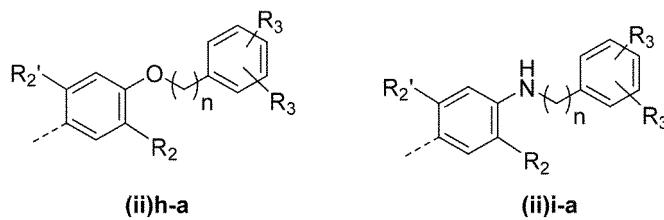
【 0 2 3 2 】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルまたは C_{1-6} アルキルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hであり、 $R^{2'}$ は、ハルである。

[0 2 3 3]

本開示の化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化 5 6】

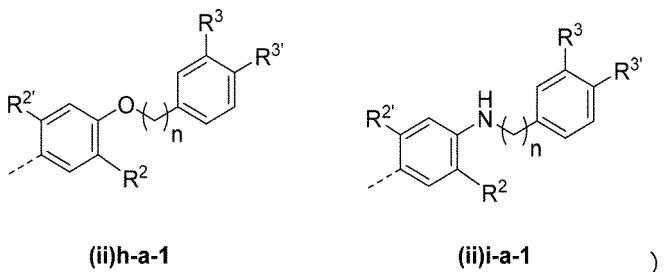


10

20

30

【化 5 7】

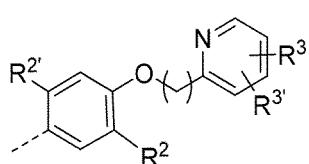


であり、式中、 R^2 、 R^2' は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 R^3' は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

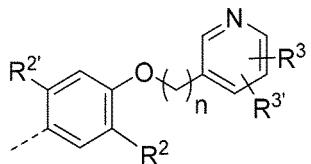
[0 2 3 4]

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、基 X は、

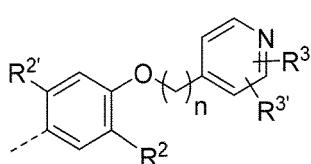
【化58】



(ii)h-b

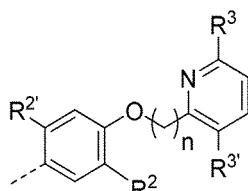


(ii)h-c

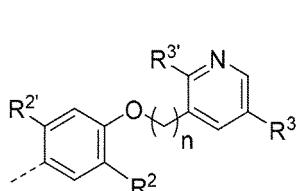


(ii)h-d

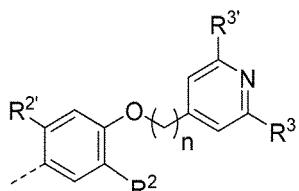
(例えば、



(ii)h-b-1



(ii)h-c-1



(ii)h-d-1

10

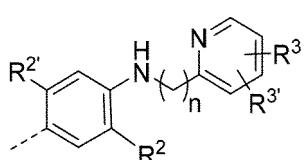
20

であり、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

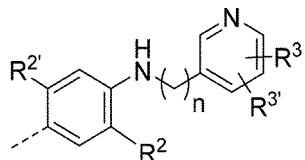
【0235】

本開示の化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

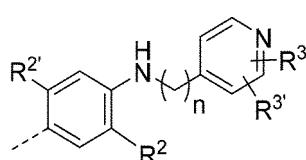
【化59】



(ii)i-b



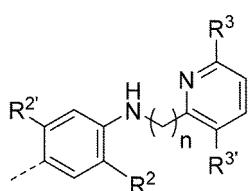
(ii)i-c



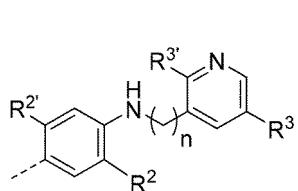
(ii)i-d

30

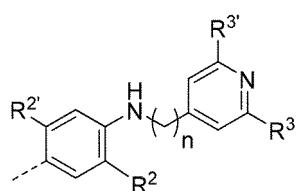
(例えば、



(ii)i-b-1



(ii)i-c-1



(ii)i-d-1

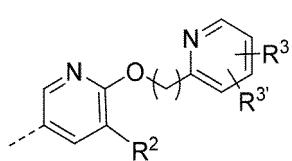
40

であり、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

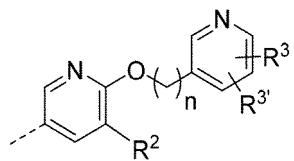
【0236】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

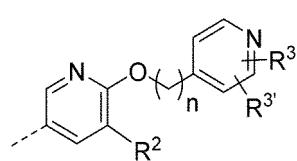
【化60】



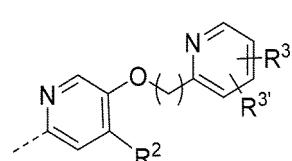
(ii)h-e



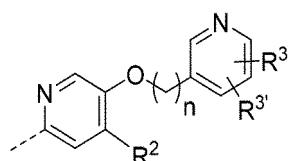
(ii)h-f



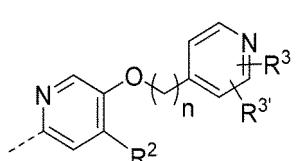
(ii)h-g



(ii)h-h



(ii)h-i

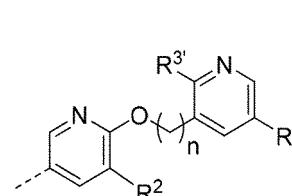


(ii)h-j

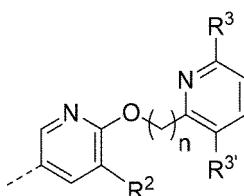
10

20

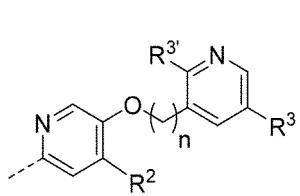
30



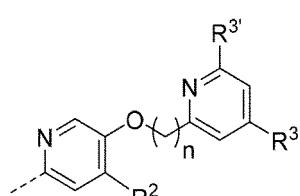
(ii)h-e-1



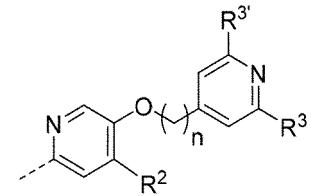
(ii)h-f-1



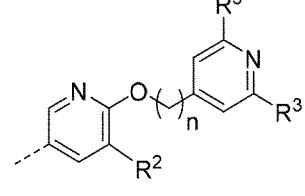
(ii)h-g-1



(ii)h-h-1



(ii)h-i-1



(ii)h-j-1

)

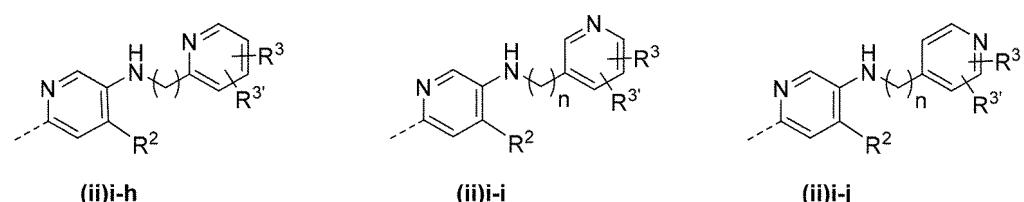
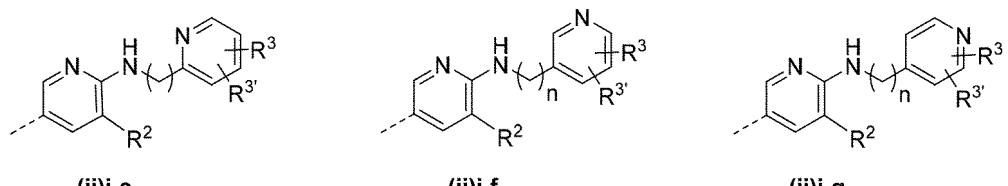
であり、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

40

【0237】

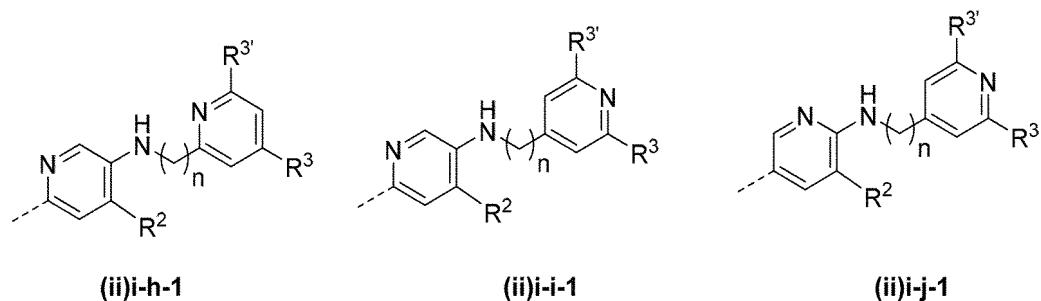
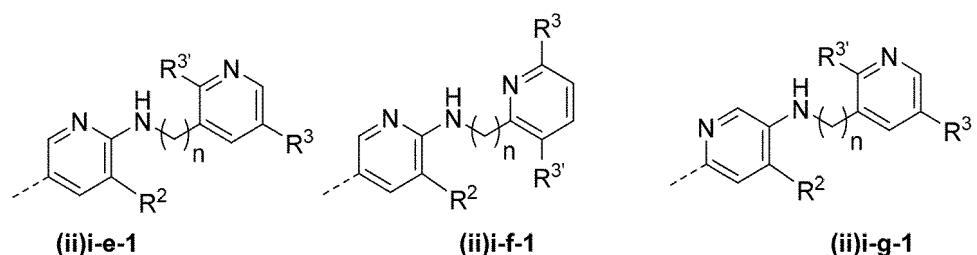
式Iの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化62】



【化63】

(例えば、



であり、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル(例えば、H、-CH₃、F、Cl)であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0238】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

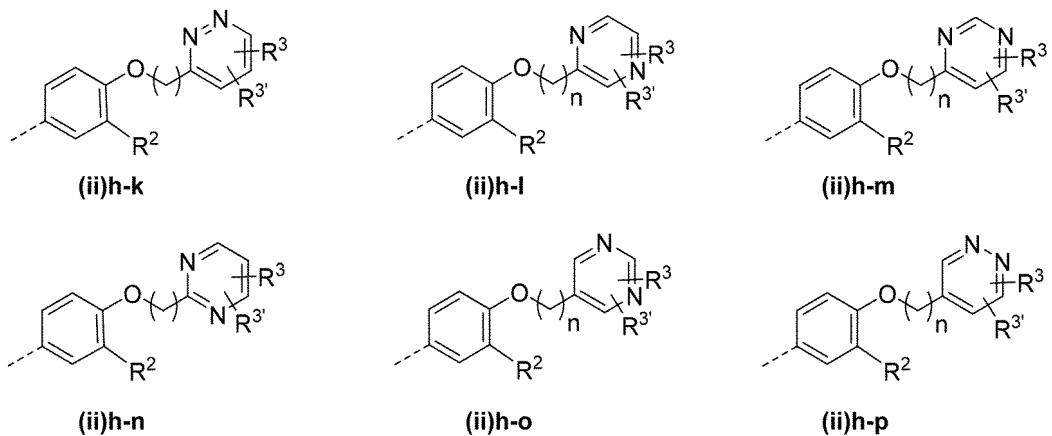
10

20

30

40

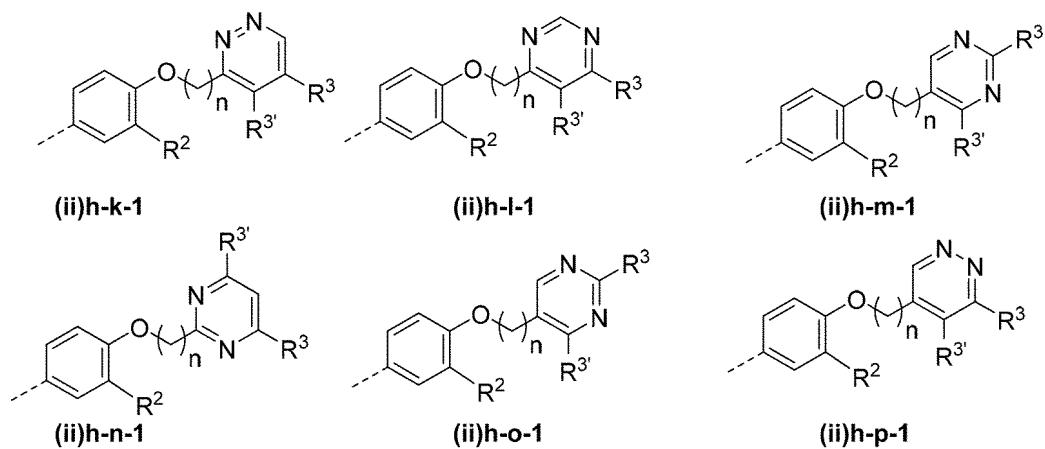
【化64】



10

【化65】

(例えば、



20

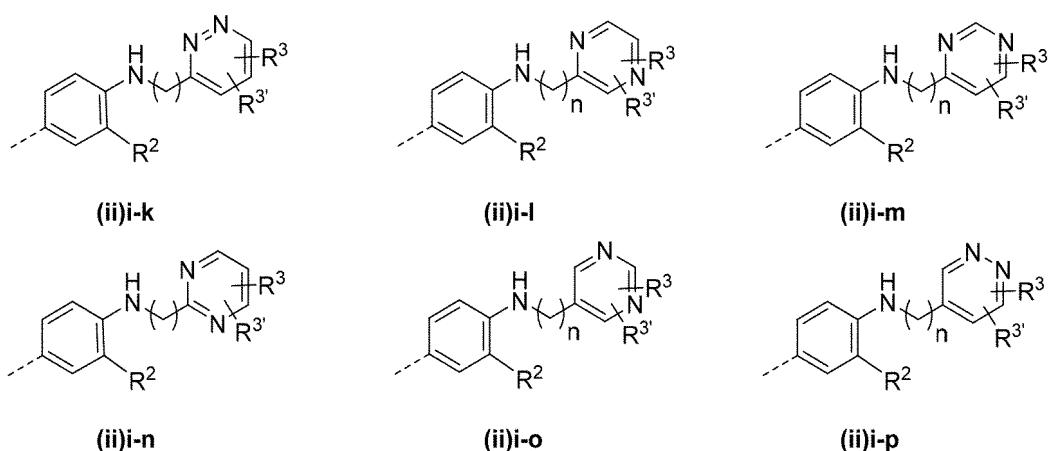
30

であり、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0239】

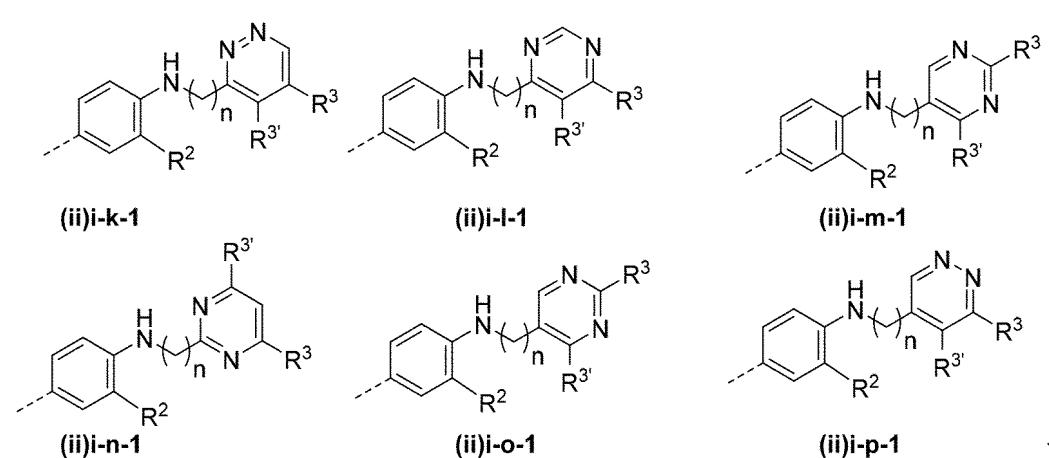
式Iの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化66】



【化67】

(例えば、



であり、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル(例えば、H、-CH₃、F、Cl)であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0240】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリルである。

【0241】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキル(-NR⁴R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3～6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキル(例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル)を含む。

【0242】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロアリール(-(NR^6R^7)または- $(\text{CH}\text{R}^6\text{R}^7)$ と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはOおよびCまたはN、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子(例えば5つの環原子)を有する(完全な)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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」は、ピロリル、イミダゾリルを含む。好ましくは、芳香族環系は、窒素含有ヘテロアリールである。

10

【0243】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキル(-(NR^6R^7)または- $(\text{CH}\text{R}^6\text{R}^7)$ と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3～9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3～9員ヘテロシクロアルキル(-(NR^6R^7)または- $(\text{CH}\text{R}^6\text{R}^7)$ と組み合わせて)の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル);縮合環系、例えば、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、3-アザ-7-オキサビシクロ[3.3.0]オクチル、2,6-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2,8-ジアザ-5-オキサビシクロ[4.3.0]ノニル、4,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、2,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,7-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-チア-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル等;架橋環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ[3.3.1]ノナニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(例えば、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル);スピロ環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する(例えば、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノナニル)、スピロペンタニル、スピロ[2.3]ヘキサニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[4.4]ノナニル、スピロ[3.5]ノナニル、スピロ[4.5]デカニル(例えば、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[4.4]ノナニル)が挙げられる。好ましくは、3～9員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。

20

【0244】

20

いくつかの実施形態では、Zは、- (NR^4R^5) (式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立

30

40

50

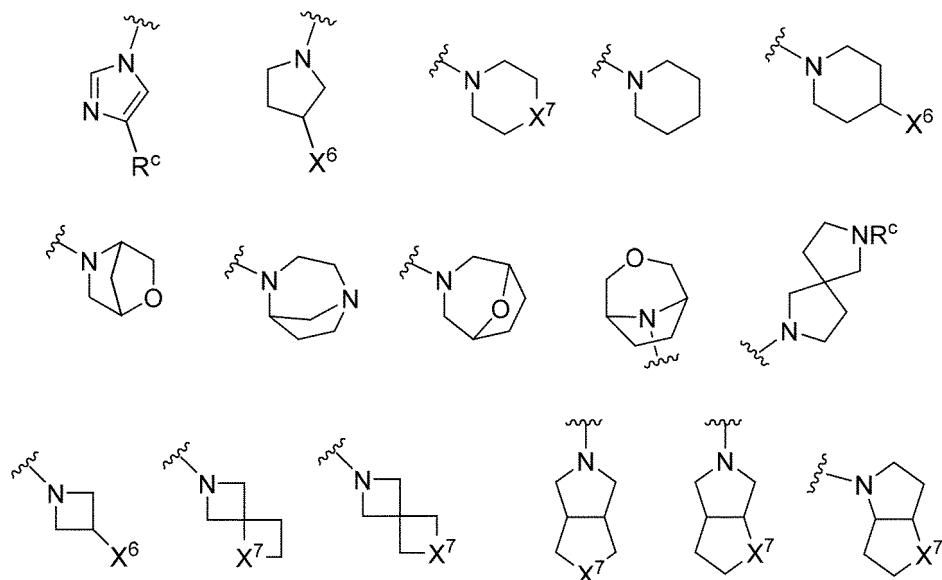
して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化68】



20

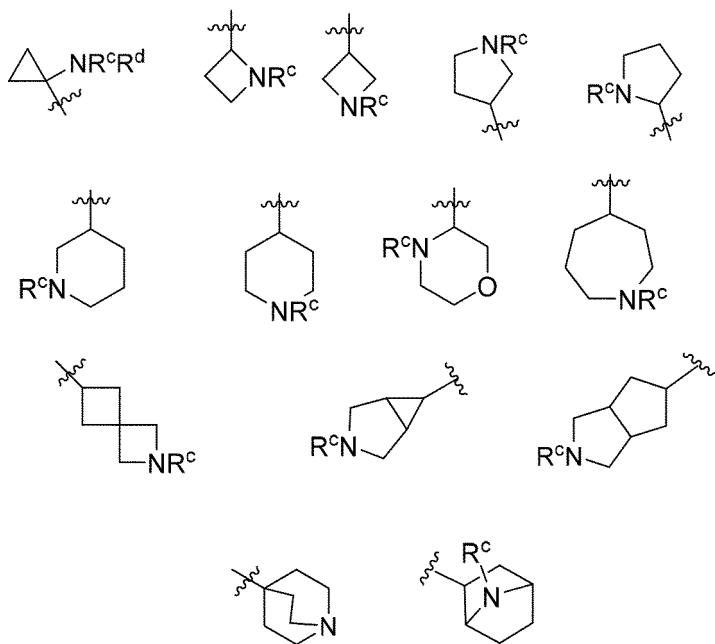
を含み、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

30

【0246】

いくつかの実施形態では、-(CHR⁶R⁷)環系は、

【化69】



10

20

30

40

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

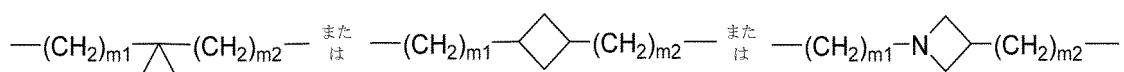
【0247】

いくつかの実施形態では、Y²は、共有結合である。いくつかの実施形態では、Y²は、-O-である。いくつかの実施形態では、Y²は、-NH-、 NCH_3 -である。いくつかの実施形態では、Y²は、-C-C-である。

【0248】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Lは、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、- CH_2 -、- $(CH_2)_2$ -、- $(CH_2)_3$ -、- $(CH_2)_4$ -、もしくは- $C(CH_3)_2$ -、または- $CH_2-C(CH_3)_2$ -）である。いくつかの実施形態では、Lは、

【化70】

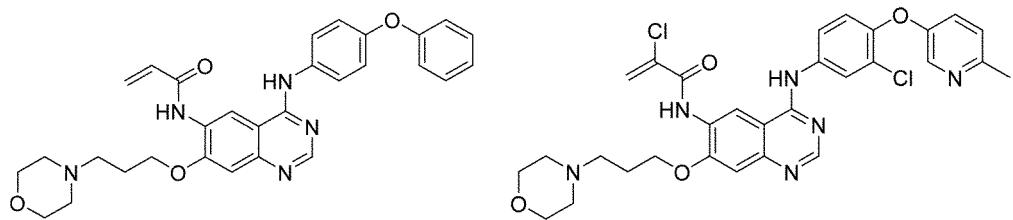


であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、4（例えば、0または1または2）である。いくつかの実施形態では、m2は、0であり、m1は、0または1または2である。いくつかの実施形態では、m1およびm2は、1であるか、またはm1およびm2は、2である。

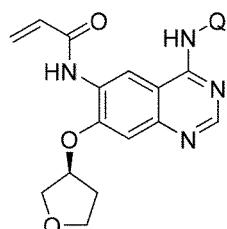
【0249】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【化 7 1】



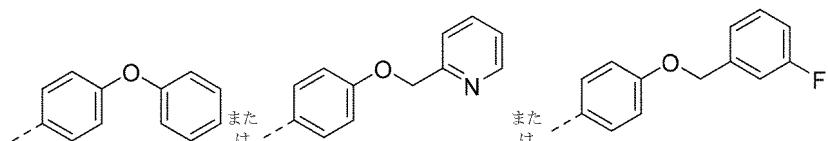
、または



10

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化 7 2】



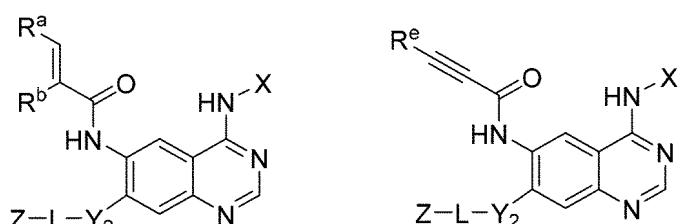
20

である。

[0 2 5 0]

いくつかの実施形態では、本開示は、式TITまたはTTT

【化 7.3】



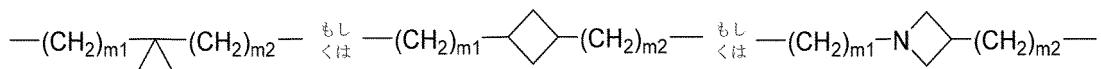
30

I I

I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、式中、Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁-4アルキル、または

【化 7 4】



40

であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、 Y^2 は、共有結合、-O-、-NH-、-NCH₃-、-C-C-であり、

Z は、 - (N R ⁴ R ⁵) (式中、 R ⁴ および R ⁵ は、 互いに独立して、 H 、 C ₁₋₆ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである) 、または - (N R ⁶ R ⁷) 、 - (C H R ⁶ R ⁷) であり、式中、 R ⁶ および R ⁷ は、それらが結合する原子と一緒に 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルを形成し、 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、单環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C ₁₋₄ アルキル、ハル、 - O R ' 、 - N R ' R '' で置換されており、 R ' 、 R '' は、互いに独立して、 H または - C ₁₋₄ アルキルで

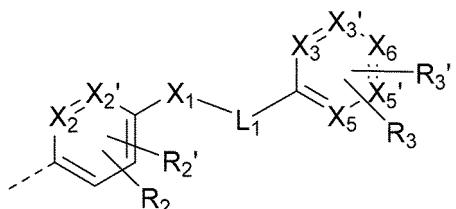
50

あり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ （例えば、H）であり、 R_e は、Hまたはメチルであり、

Xは、式(i i) a

【化75】



(i i) a

10

の基であり、式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ であり、

L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ 、 $-CH=$ であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ であり、

20

【0251】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L-Y_2$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、($CH_2R_6R_7$)の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、 Y^2 がN(H)もしくは(NMe)でないか、またはLが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0252】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0253】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

30

【0254】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 $-S-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ 、または $-CH(\text{ハル})-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、または $-CH_2-CH(\text{ハル})-$ である。

【0255】

いくつかの実施形態では、(i i) aのリンカーの組み合わせ $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-NH-CH(CH_3)-$ 、 $-S-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(\text{ハル})-$ 、 $-CH_2-CH(\text{ハル})-$ 、 $-NH-CH(\text{ハル})-$ 、 $-S-CH(\text{ハル})-$ （例えば、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(\text{ハル})-$ 、または $-CH_2-CH(\text{ハル})-$ 、および $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH_2-$ ）を含む。

40

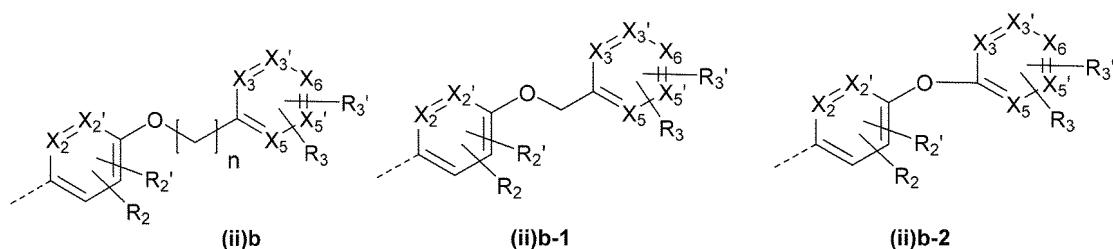
【0256】

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ である、いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(

50

i i) b (例えば、 (i i) b - 1 または (i i) b - 2) :

【化 7 6】



10

を有し、式中、X²、X^{2'}、およびX³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}およびR³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、nは、0、1、2、3である。

【0 2 5 7】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である(すなわち、ピリダジン環)。

【0 2 5 8】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。

【0 2 5 9】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリダジン環)。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリミジン環)。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である(すなわち、ピラジン環)。

【0 2 6 0】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル(例えば、H、-CH₃、F、Cl)である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCHF₃である。

【0 2 6 1】

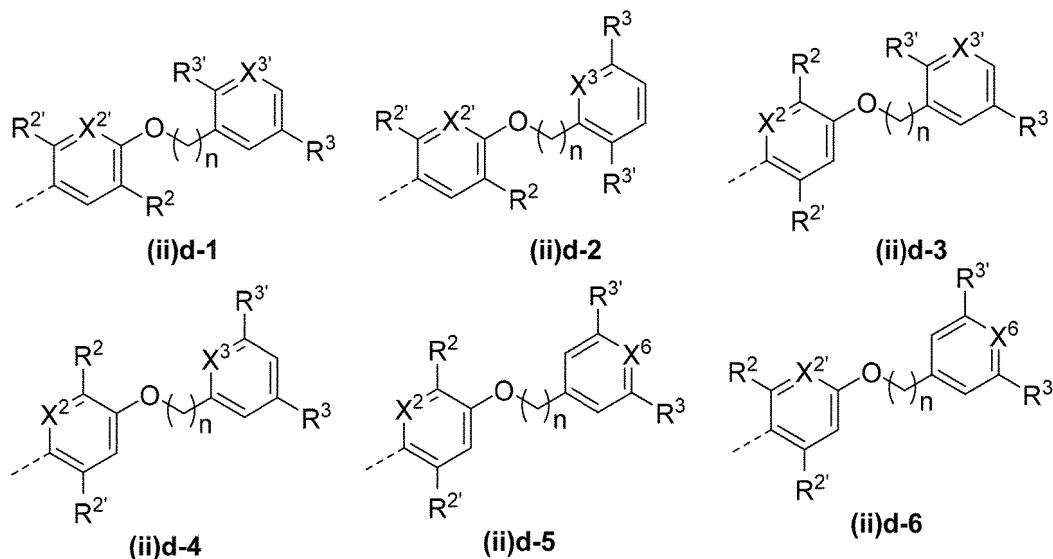
いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i) d - 1、(i i) d - 2、(i i) d - 3、(i i) d - 4、(i i) d - 5、または(i i) d - 6

20

30

40

【化77】



を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1である。

10

20

【0262】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0263】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0264】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

30

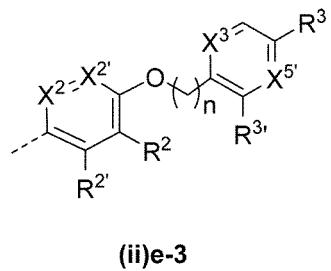
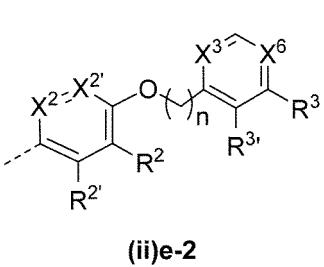
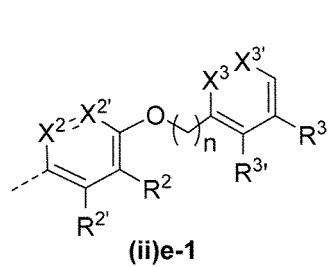
【0265】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

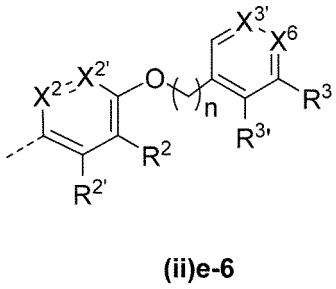
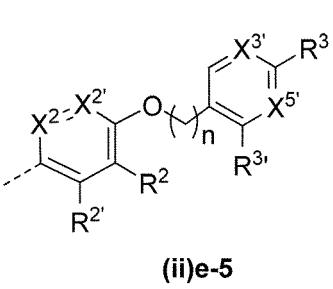
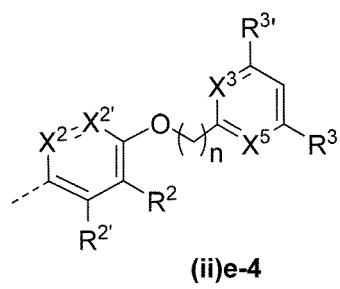
【0266】

いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i)e-1、(i i)e-2、(i i)e-3、(i i)e-4、(i i)e-5、または(i i)e-6

【化78】



10



20

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ または $-CH=$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、nは、0または1である。

【0267】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N=$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり、 X^2 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N=$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0268】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^6 は、 $-N=$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

30

【0269】

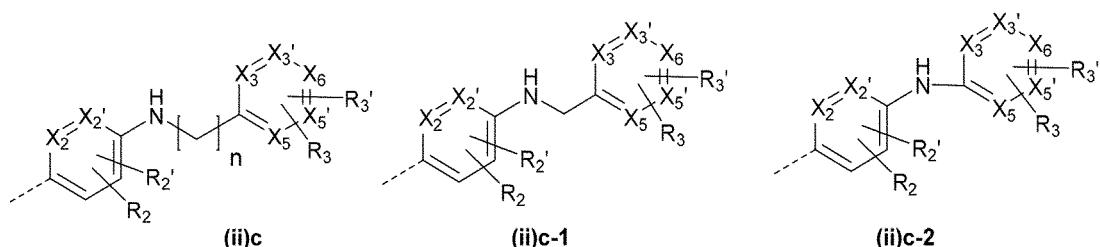
いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピラジン環）。

40

【0270】

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(iii)c(例えば、(iii)c-1または(iii)c-2)：

【化79】



10

を有し、式中、X²、X^{2'}、およびX³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}およびR³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0、1、2、3である。

【0271】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0272】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0273】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0274】

R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【0275】

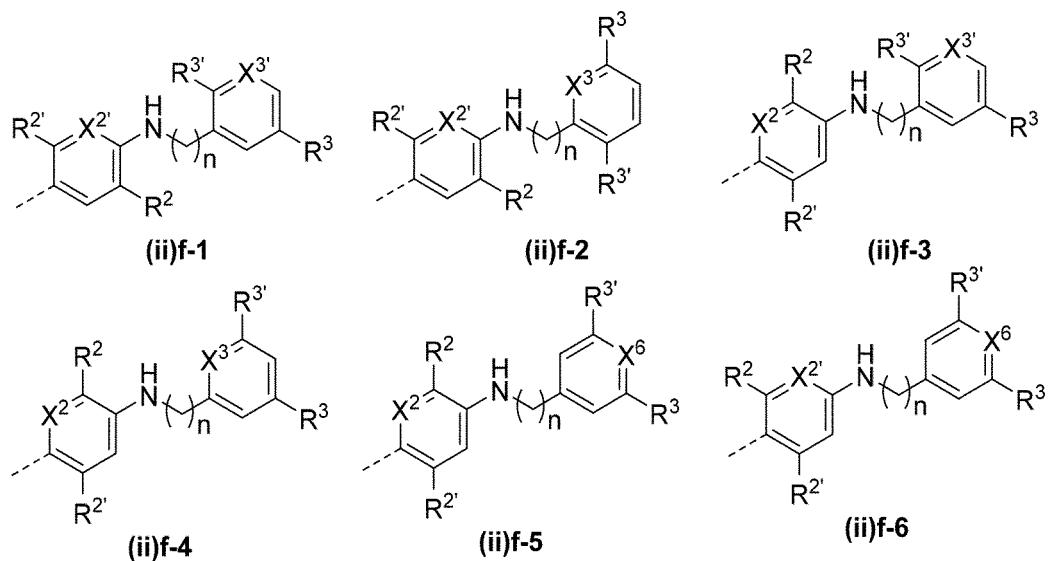
いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i)f-1、(i i)f-2、(i i)f-3、(i i)f-4、(i i)f-5、または(i i)f-6

20

30

40

【化 8 0】



を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1である。

【0276】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0277】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0278】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

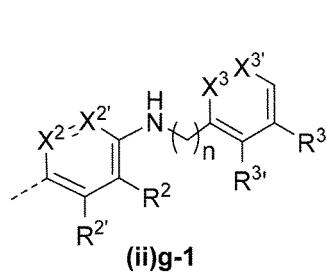
【0279】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

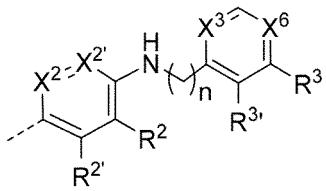
【0280】

いくつかの実施形態では、基Xは、以下の式(i i)g-1、(i i)g-2、(i i)g-3、(i i)g-4、(i i)g-5、または(i i)g-6

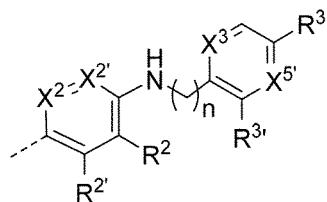
【化 8 1】



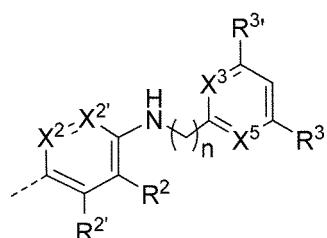
(ii)g-1



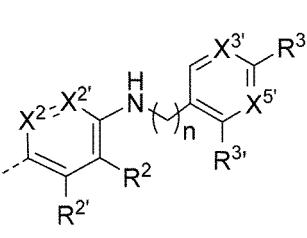
(ii)g-2



(ii)g-3



(ii)g-4



(ii)g-5



(ii)g-6

10

20

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N$ = または $-CH$ = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 n は、0 または 1 である。

【 0 2 8 1 】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【 0 2 8 2 】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【 0 2 8 3 】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^3' の両方が、-N = であり、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3' 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' は、-CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3' 、 X^5' の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^5' は、-CH = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、ピラジン環）。

【 0 2 8 4 】

いくつかの実施形態では、 R^2 および R^2' は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、 R^3 および R^3' は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【 0 2 8 5 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、ハル、-CF₃、または-OCF₃である。

【 0 2 8 6 】

30

40

50

いくつかの実施形態では、 $R^{3'}$ は、H、ハル、または C_{1-6} アルキル（例えば、H、ハル、または $-CH_3$ ）である。

【0287】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ ならびに R^2 および $R^{2'}$ の以下の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hであり、 $R^{3'}$ は、ハルまたは C_{1-6} アルキルである。

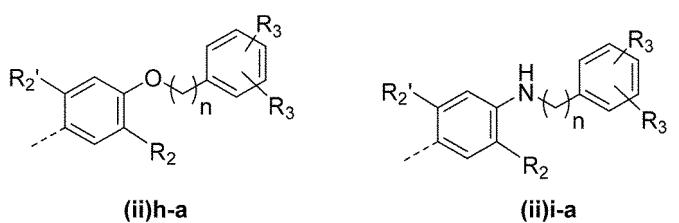
【0288】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルまたは C_{1-6} アルキルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hであり、 $R^{2'}$ は、ハルである。
10

【0289】

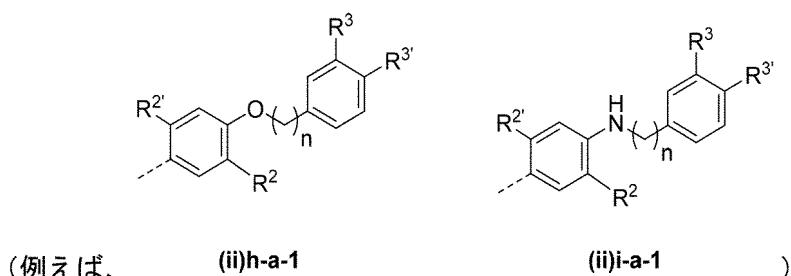
式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化82】



20

【化83】



30

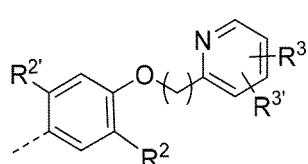
であり、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、nは、0または1である。

【0290】

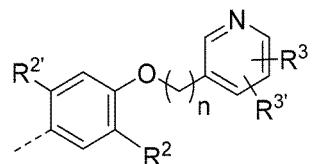
式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

40

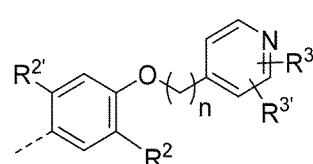
【化 8 4】



(ii)h-b

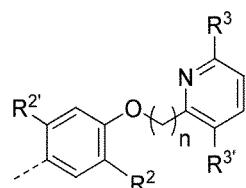


(ii)h-c

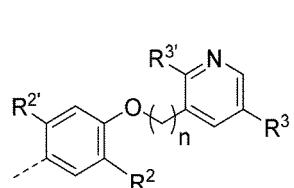


(ii)h-d

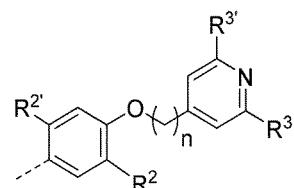
(例えば、



(ii)h-b-1



(ii)h-c-1



(ii)h-d-1

)

10

20

であり、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0291】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化 8 5】



(ii)i-b

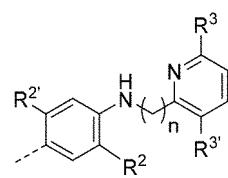


(ii)i-c

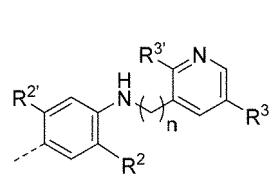


(ii)i-d

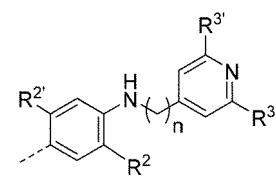
30



(ii)i-b-1



(ii)i-c-1



(ii)i-d-1

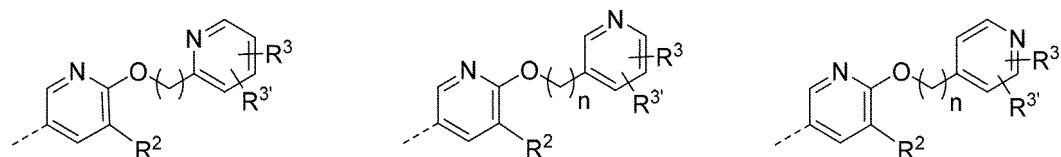
40

であり、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0292】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

【化 8 6】

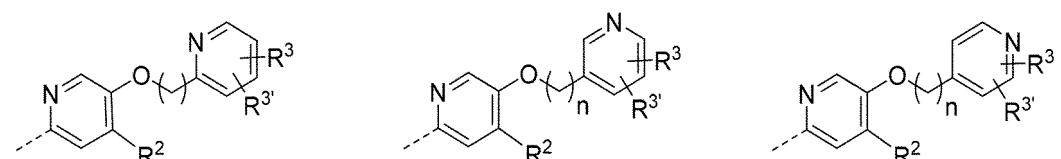


(ii)h-e

(ii)h-f

(ii)h-g

10



(ii)h-h

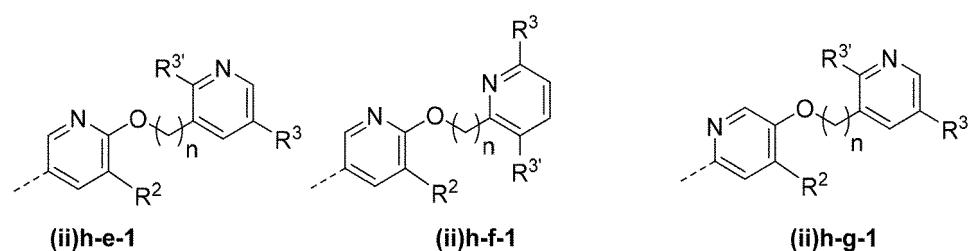
(ii)h-i

(ii)h-j

【化 8 7】

(例えば、

20

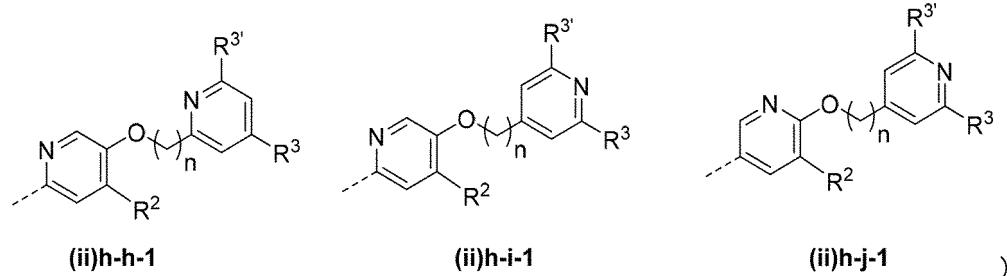


(ii)h-e-1

(ii)h-f-1

(ii)h-g-1

30



(ii)h-h-1

(ii)h-i-1

(ii)h-j-1

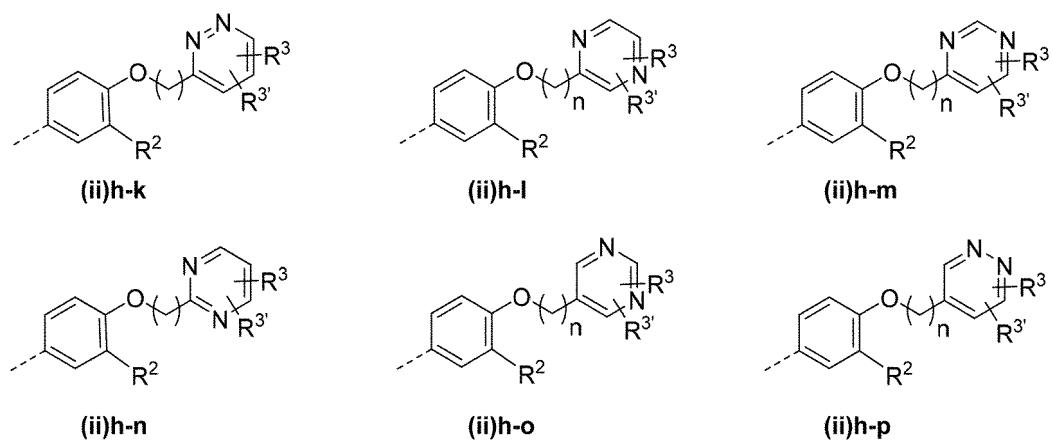
40

であり、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0293】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

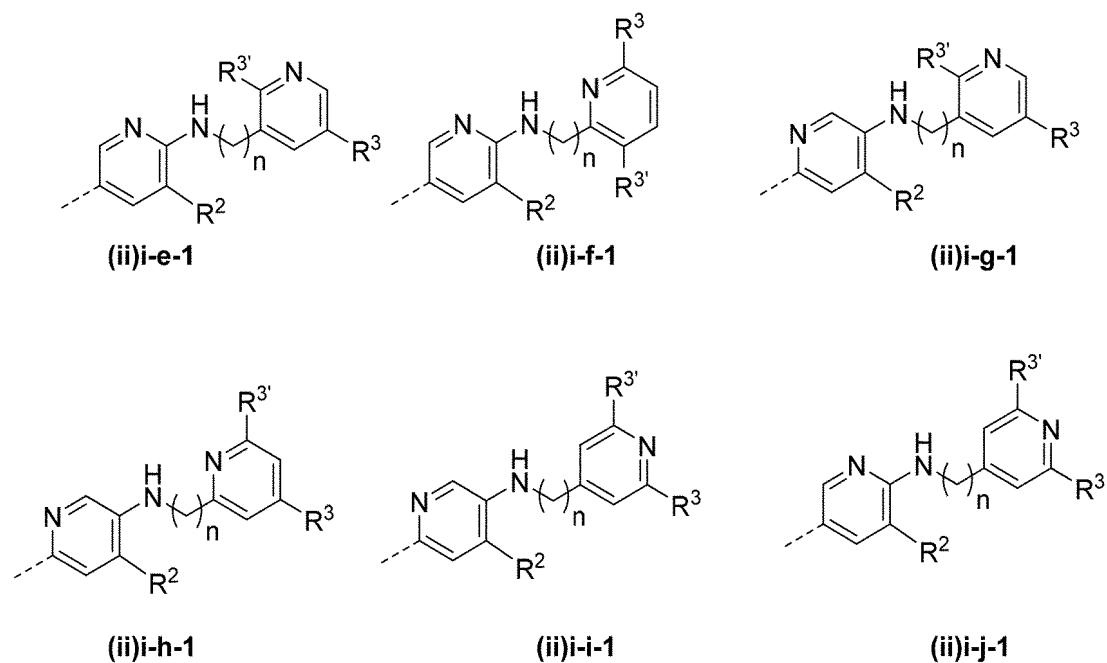
【化88】



であり、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0294】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、
【化89】



であり、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0295】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、基Xは、

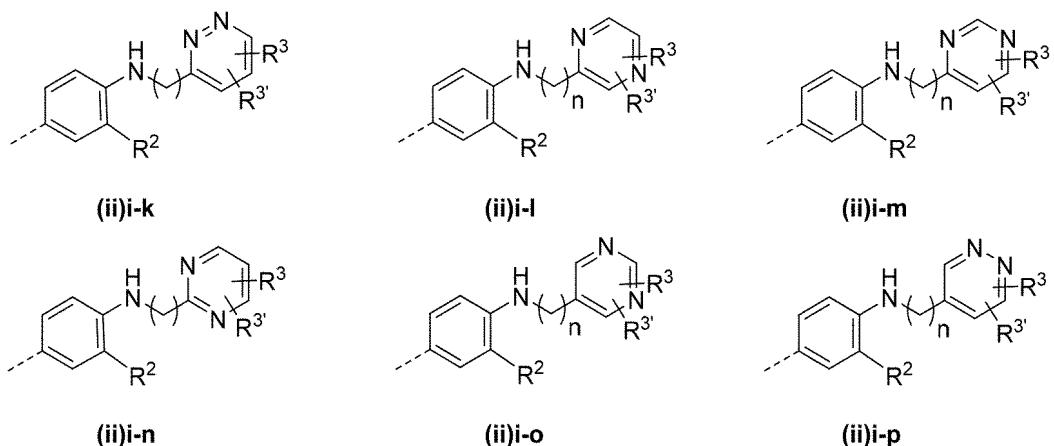
10

20

30

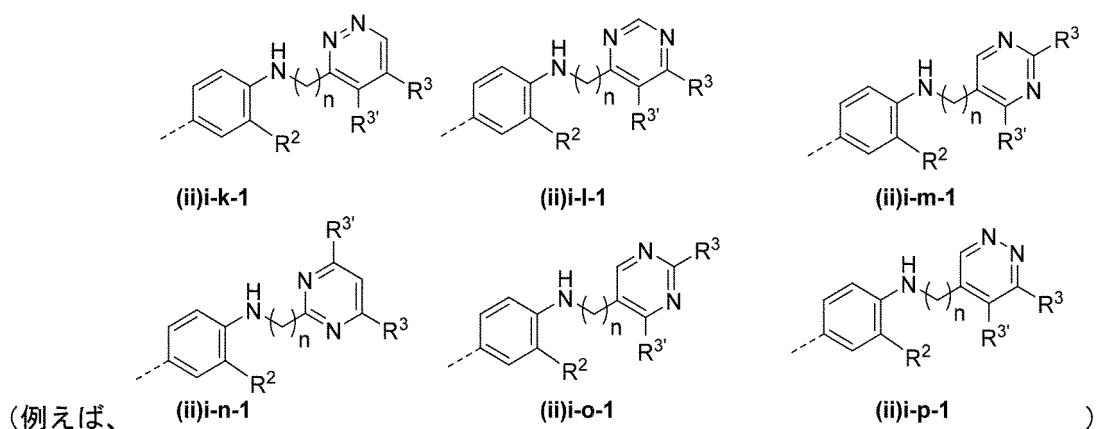
40

【化 9 0】



10

【化 9 1】



20

であり、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

[0 2 9 6]

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリルである。

【 0 2 9 7 】

式ⅠⅠまたはⅠⅡⅠの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキル（-（NR⁴R⁵）と組み合わせて）は、C、N、O、またはS（例えば、C、N、またはO）から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3～6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサン、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサンを含む。

40

50

【0298】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロアリール(- (NR^6R^7) または $- (CHR^6R^7)$ と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはOおよびCまたはN、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子(例えば5つの環原子)を有する(完全な)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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」は、ピロリル、イミダゾリルを含む。好ましくは、芳香族環系は、窒素含有ヘテロアリールである。

10

【0299】

式IIまたはIIIの化合物のいくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキル(- (NR^6R^7) または $- (CHR^6R^7)$ と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3～9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3～9員ヘテロシクロアルキル((NR^6R^7) または $- (CHR^6R^7)$ と組み合わせて)の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル)；縮合環系、例えば、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、3-アザ-7-オキサビシクロ[3.3.0]オクチル、2,6-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2,8-ジアザ-5-オキサビシクロ[4.3.0]ノニル、4,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、2,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,7-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3,9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-チア-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル等；架橋環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ[3.3.1]ノナニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(例えば、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル)；スピロ環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する(例えば、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノナニル)、スピロペンタニル、スピロ[2.3]ヘキサニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[4.4]ノナニル、スピロ[3.5]ノナニル、スピロ[4.5]デカニル(例えば、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[4.4]ノナニル)が挙げられる。好ましくは、3～9員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。

20

【0300】

いくつかの実施形態では、Zは、- (NR^4R^5) (式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つの

30

40

50

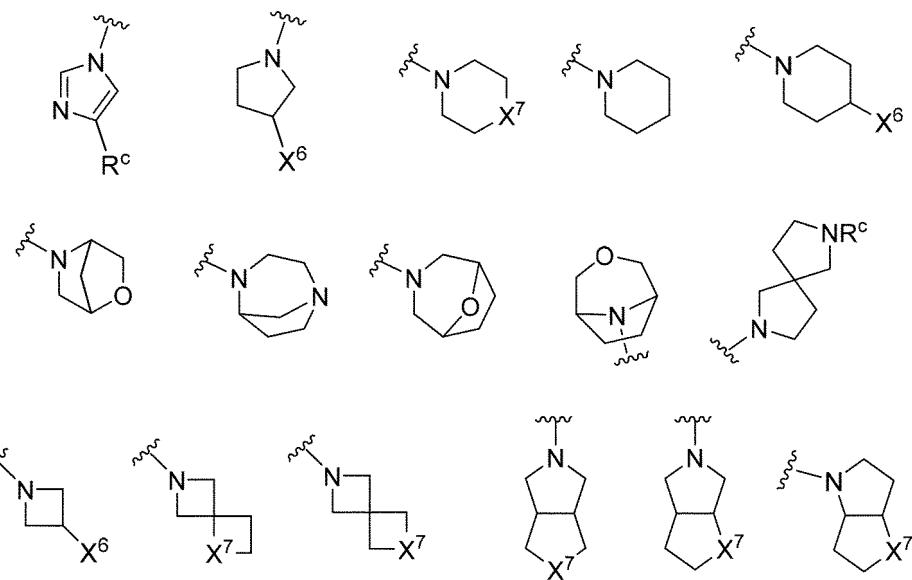
N原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロシクロアルキルである)、または-(NR⁶R⁷)、-(CH_nR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

【0301】

10

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化92】



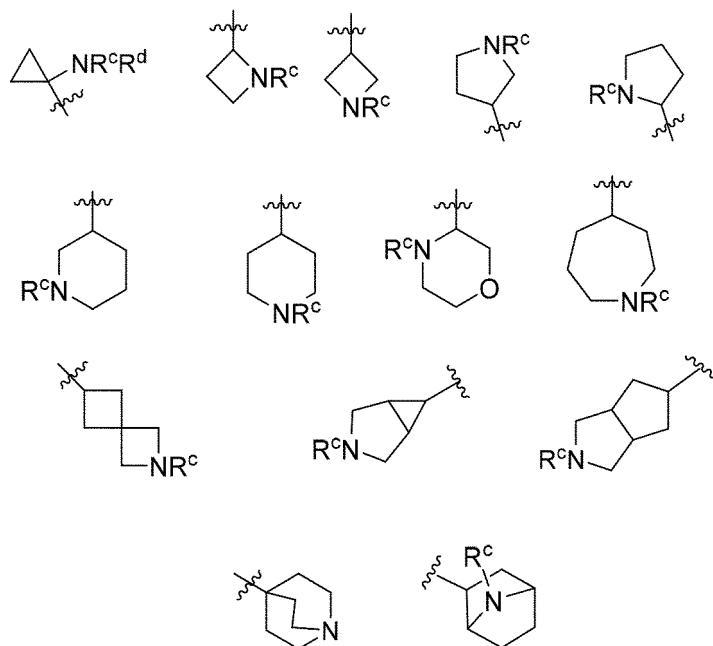
を含み、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC₁₋₄、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-N-H-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

30

【0302】

いくつかの実施形態では、-(CH_nR⁶R⁷)環系は、

【化93】



10

20

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0303】

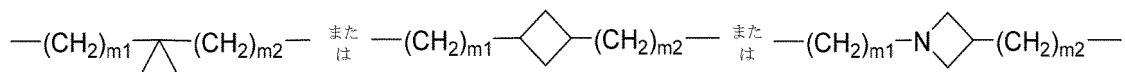
いくつかの実施形態では、 Y^2 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 $-NH-$ または NCH_3- である。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 $-C-C-$ である。

【0304】

いくつかの実施形態では、 L は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L は、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、もしくは $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ）である。いくつかの実施形態では、 L は、

30

【化94】



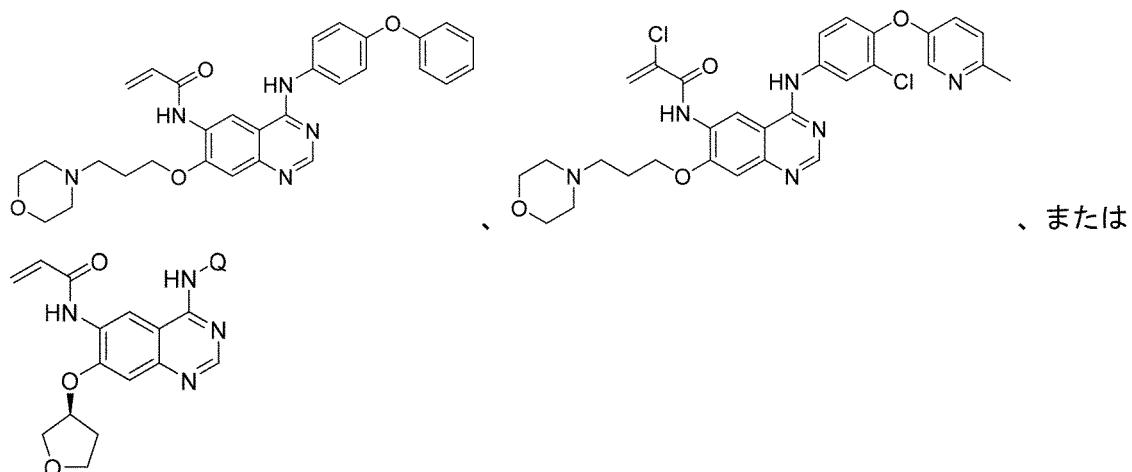
であり、式中、 $m1$ 、 $m2$ は、互いに独立して、0、1、2、3、4（例えば、0または1または2）である。いくつかの実施形態では、 $m2$ は、0であり、 $m1$ は、0または1または2である。いくつかの実施形態では、 $m1$ および $m2$ は、1であるか、または $m1$ および $m2$ は、2である。

40

【0305】

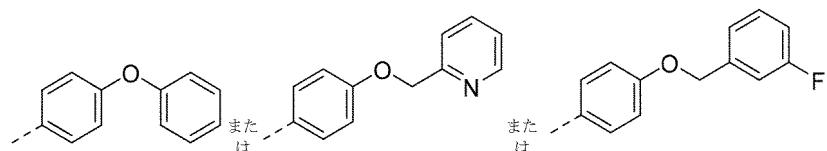
いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、

【化95】



のいずれでもなく、式中、Qは、

【化96】

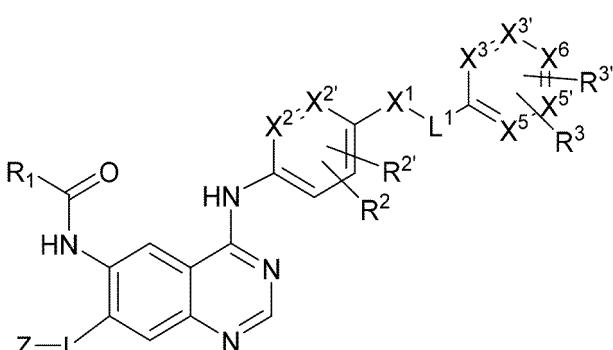


である。

【0306】

いくつかの実施形態では、本開示は、Y²が共有結合である上記の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、これは、以下の式IV

【化97】



を有し、式中、X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

L¹は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

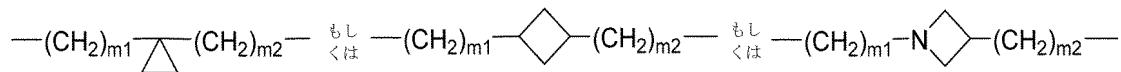
R¹は、-CR_b=CHR_a、-C=CH、または-C=C-CH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

L是、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

50

【化98】



であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
 Z は、 $- (N R^4 R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、
シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または $- (N R^6 R^7)$ 、 $- (C H R^6 R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $- O R'$ 、 $- N R' R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $- C_{1-4}$ アルキルである。
10

【0307】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z - L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 $(C H R_6 R_7)$ の R_6 および R_7 により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。
20

【0308】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0309】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。
20

【0310】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $- C H =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $- N =$ であり、 $X^{2'}$ は、 $- C H =$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $- N =$ であり、 X^2 は、 $- C H =$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $- N =$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0311】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $- C H =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $- N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $- C H =$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $- N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $- C H =$ であるか、または X^6 は、 $- N =$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $- C H =$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0312】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $- N =$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $- C H =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $- N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $- C H =$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $- N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $- C H =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $- N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $- C H =$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $- N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $- C H =$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $- N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $- C H =$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0313】

以下の実施形態は、式IVの化合物に適用される。

【0314】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $- C H =$ である（すなわち、フェニル環）。

【0315】

いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $- N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $- C H =$ である（すなわち、フェニル環）。

10

20

30

40

50

= である。

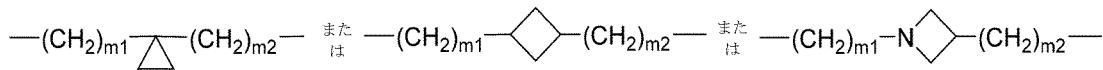
【0316】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。

【0317】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化99】



10

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4である。R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。

【0318】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

【0319】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。

20

【0320】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。

【0321】

いくつかの実施形態では、X¹は、-O-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-NH-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-S-である。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(C₁₋₆アルキル)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

30

【0322】

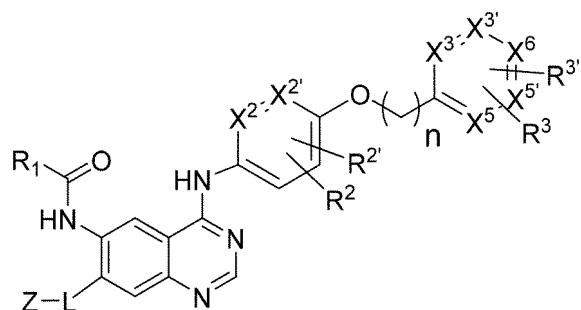
いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₁₋₆アルキル)-、-CH₂-CH(C₁₋₆アルキル)-、-NH-CH(C₁₋₆アルキル)-、-S-CH(C₁₋₆アルキル)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₁₋₆アルキル)-、-CH₂-CH(C₁₋₆アルキル)-、-O-CH(ハル)-、または-CH₂-CH(ハル)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-）を含む。

40

【0323】

いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-O-である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-O-CH₂-である。いくつかの実施形態では、化合物IVは、以下の式

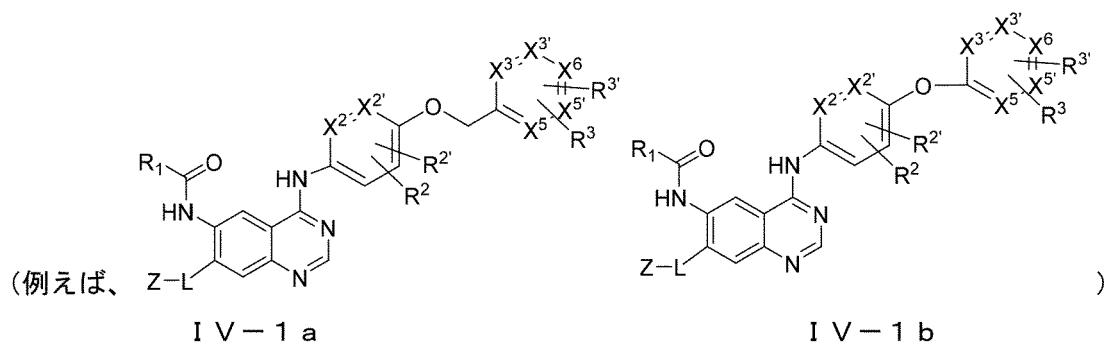
【化100】



10

I V - 1

【化101】



20

I V - 1 a

I V - 1 b

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N = または $-CH=$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁~₆アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、n は、0、1、2、3 であり、Z、L、R¹ は、式 I V の化合物について上記に定義した通りである。

【0324】

30

式 I V、I V - 1、I V - 1 a、または I V - 1 b の化合物のいくつかの実施形態では、置換基 Z - L は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、($CH_2R_6R_7$) の R_6 および R_7 により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0325】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0326】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N = であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であるか、または $X^{2'}$ は、-N = であり、 X^2 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N = である（すなわち、ピリダジン環）。

40

【0327】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^6 は、-N = であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0328】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N = であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-

50

$\text{CH} =$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0329】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。

【0330】

いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である。¹⁰

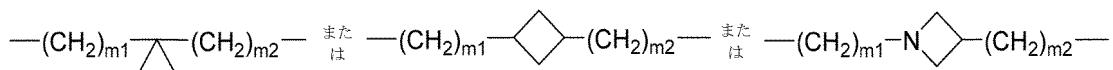
【0331】

いくつかの実施形態では、 L は、共有結合である。

【0332】

いくつかの実施形態では、 L は、

【化102】



20

であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4である。

【0333】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）である。

【0334】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ である。

【0335】

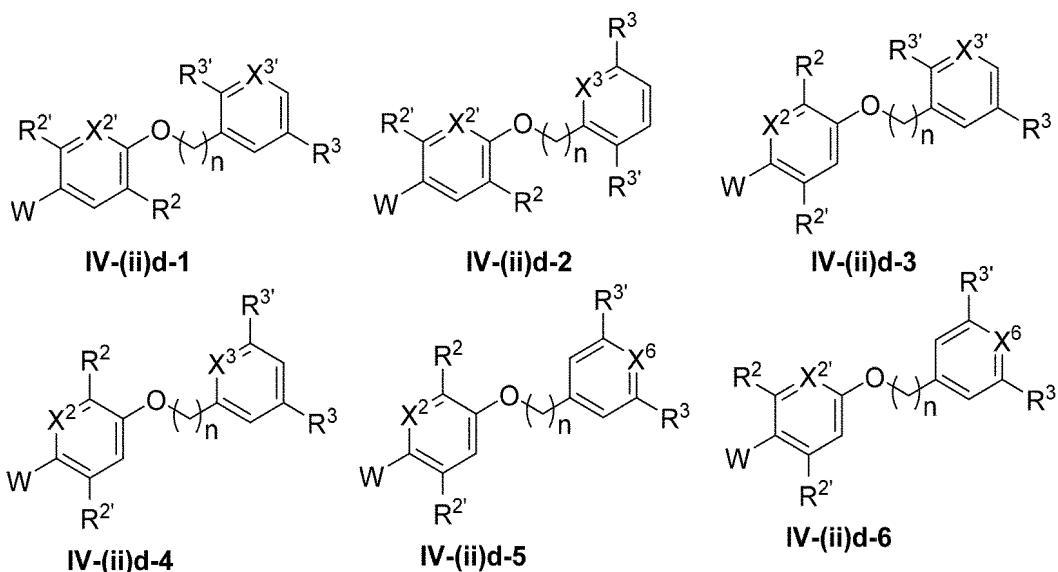
いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0336】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

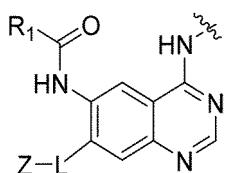
30

【化103】



のうちの1つを有し、式中、Wは、

【化104】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。

【0337】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0338】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0339】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0340】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0341】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0342】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式IVE-1、IVE-2、IVE-3、IVE-4、IVE-5、またはIVE-6

10

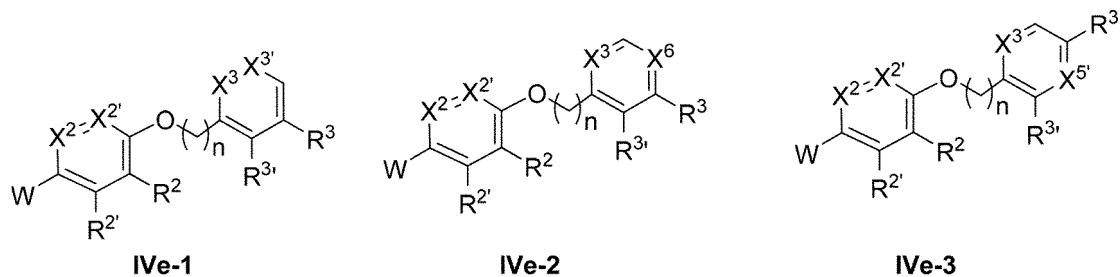
20

30

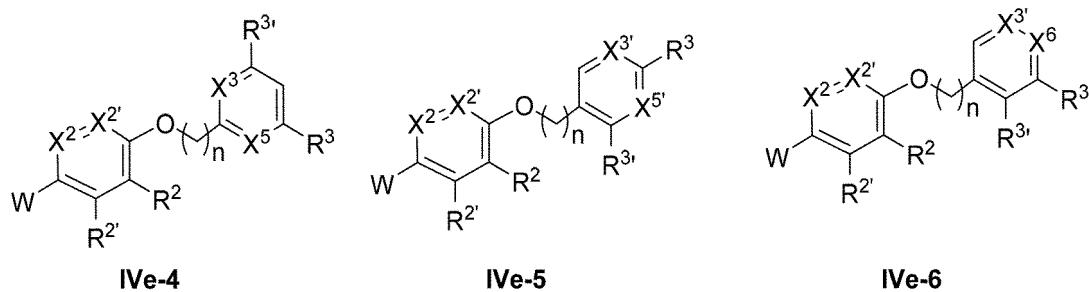
40

50

【化105】



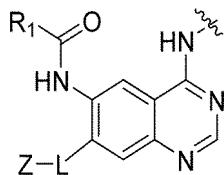
10



20

を有し、式中、Wは、

【化106】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCAF₃であり、nは、0または1である。

30

【0343】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0344】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0345】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

40

【0346】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0347】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-

50

C H = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、- N = であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、- C H = であるか、またはX^{3'}、X^{5'}の両方が、- N = であり、X³、X⁵、X⁶は、- C H = であるか、またはX³、X⁶の両方が、- N = であり、X^{3'}、X^{5'}は、- C H = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、- N = であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、- C H = である（すなわち、ピラジン環）。

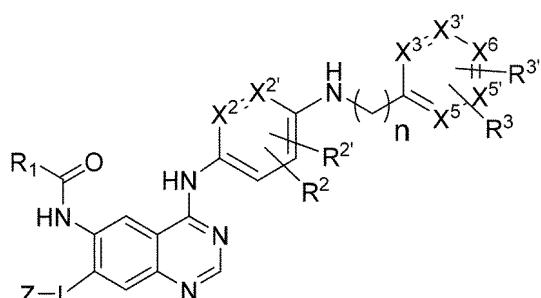
【0348】

いくつかの実施形態では、- X¹- L¹- は、- NH - である。いくつかの実施形態では、- X¹- L¹- は、- NH- C H₂- である。

【0349】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

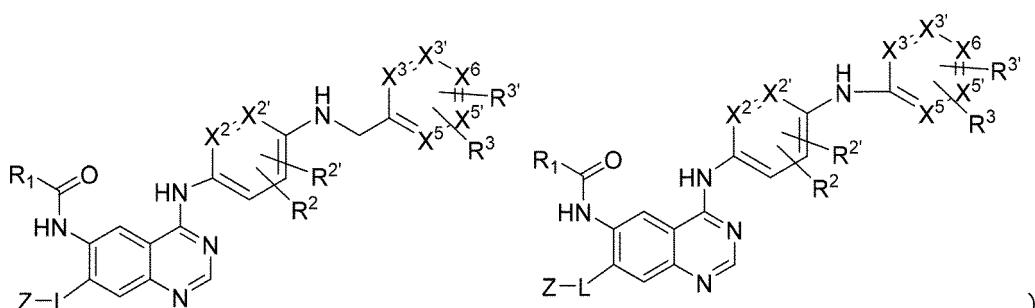
【化107】



IV-2

【化108】

（例えば、



IV-2a

IV-2b

を有し、式中、X²、X^{2'} および X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、- N = または - C H = であり、R²、R^{2'} および R³、R^{3'} は、互いに独立して、H、C₁-アルキル、ハル、- C F₃、または - O C F₃ であり、n は、0、1、2、3 であり、Z、L、R¹ は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。

【0350】

いくつかの実施形態では、置換基 Z - L は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇) の R₆ および R₇ により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0351】

いくつかの実施形態では、R^a および R^b は、水素である。

【0352】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'} の両方が、- C H = である（すなわち、フェニル

10

20

30

40

50

環)。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である(すなわち、ピリダジン環)。

【0353】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。

【0354】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリダジン環)。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である(すなわち、ピリミジン環)。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である(すなわち、ピラジン環)。

【0355】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。

【0356】

いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である。

【0357】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0358】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

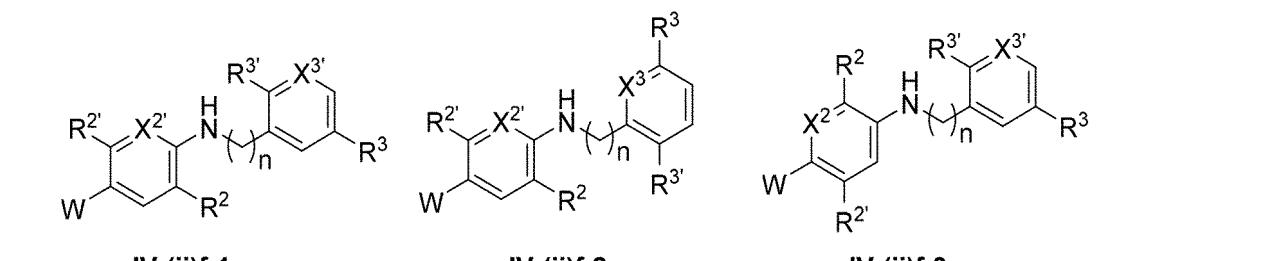
【0359】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0360】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化109】



10

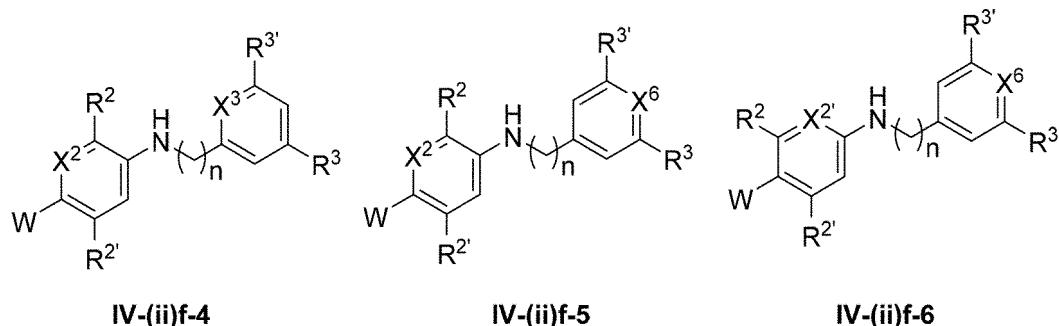
20

30

40

50

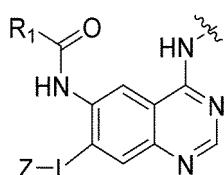
【化110】



10

のうちの1つを有し、式中、Wは、

【化111】



20

であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。

【0361】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0362】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

30

【0363】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0364】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0365】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0366】

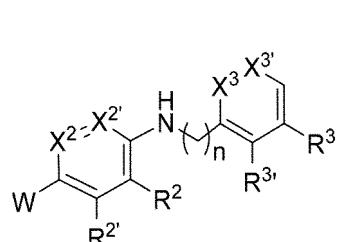
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

40

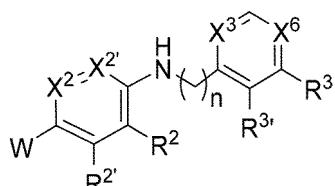
【0367】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

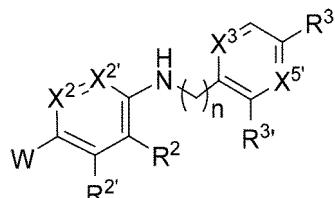
【化112】



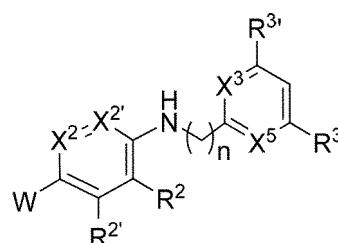
IV-(ii)g-1



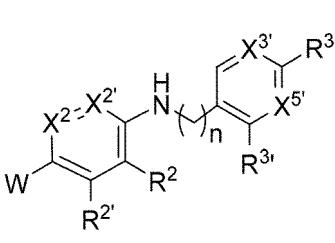
IV-(ii)g-2



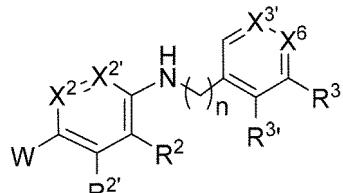
IV-(ii)g-3



IV-(ii)g-4



IV-(ii)g-5



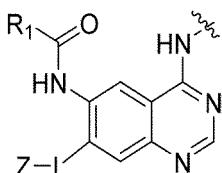
IV-(ii)g-6

10

20

を有し、式中、Wは、

【化113】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、nは、0または1である。

30

【0368】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0369】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0370】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

40

【0371】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0372】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、

50

- C H = であるか、または X³’、X⁶の両方が、- N = であり、X³、X⁵、X⁵’は、- C H = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、- N = であり、X³’、X⁵’、X⁶は、- C H = であるか、または X³’、X⁵’の両方が、- N = であり、X³、X⁵、X⁶は、- C H = であるか、または X³、X⁶の両方が、- N = であり、X³’、X⁵、X⁵’は、- C H = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵’の両方が、- N = であり、X³’、X⁵、X⁶は、- C H = である（すなわち、ピラジン環）。

【0373】

いくつかの実施形態では、X²、X²’は、- C H = である（すなわち、フェニル環）。

【0374】

いくつかの実施形態では、X³は、- N = であり、X³’、X⁵、X⁵’、X⁶は、- C H = である。

【0375】

いくつかの実施形態では、R²およびR²’は、互いに独立している（すなわち、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル、およびH、ハル、または-C H₃）。

【0376】

いくつかの実施形態では、R³は、H、ハル、- C F₃、または-O C F₃である。

【0377】

いくつかの実施形態では、R³’は、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル（例えば、H、ハル、または-C H₃）である。

【0378】

いくつかの実施形態では、R³およびR³’は、Hである。いくつかの実施形態では、R³およびR³’は、ハルである。いくつかの実施形態では、R³は、ハル、- C F₃、または-O C F₃であり、R³’は、Hである。いくつかの実施形態では、R³は、Hであり、R³’は、ハルまたはC₁₋₆アルキルである。

【0379】

いくつかの実施形態では、R²およびR²’は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR²’は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルまたはC₁₋₆アルキルであり、R²’は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hであり、R²’は、ハルである。

【0380】

いくつかの実施形態では、R²およびR²’は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R³’は、H、ハルであるか、またはR²およびR²’は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R³’は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R²’は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R³’は、Hである。

【0381】

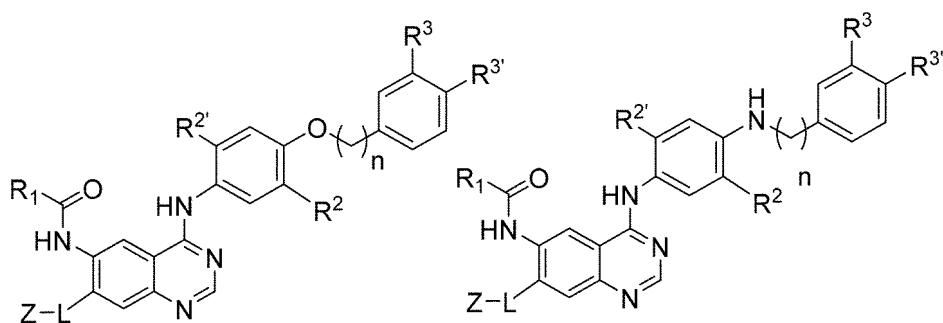
いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

10

20

30

【化114】



IV-(ii)h-a-1

IV-(ii)i-a-1

10

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

20

【0382】

式IV-(ii)h-a-1またはIV-(ii)i-a-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

20

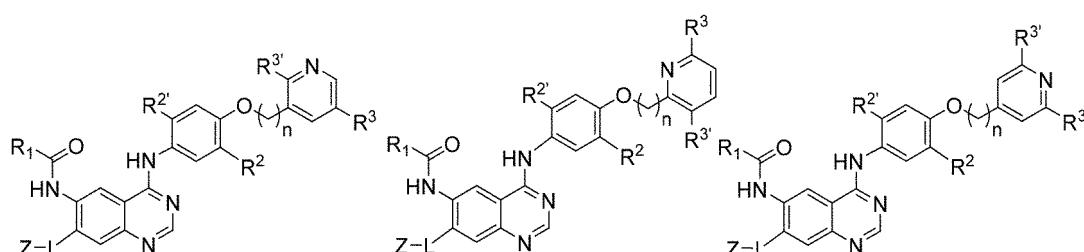
【0383】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0384】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化115】



IV-(ii)h-c-1

IV-(ii)h-b-1

IV-(ii)h-d-1

30

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

40

【0385】

式IV-(ii)h-c-1、IV-(ii)h-b-1、またはIV-(ii)h-d-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0386】

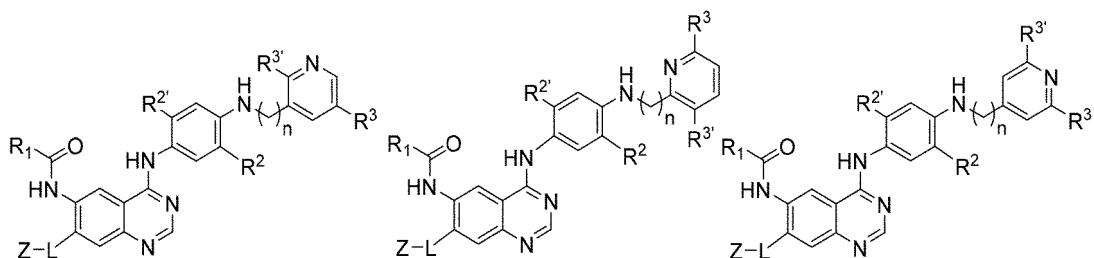
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

50

【0387】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化116】



10

IV-(ii)i-c-1

IV-(ii)i-b-1

IV-(ii)i-d-1

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0388】

式IV-(ii)i-c-1、IV-(ii)i-b-1、またはIV-(ii)i-d-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

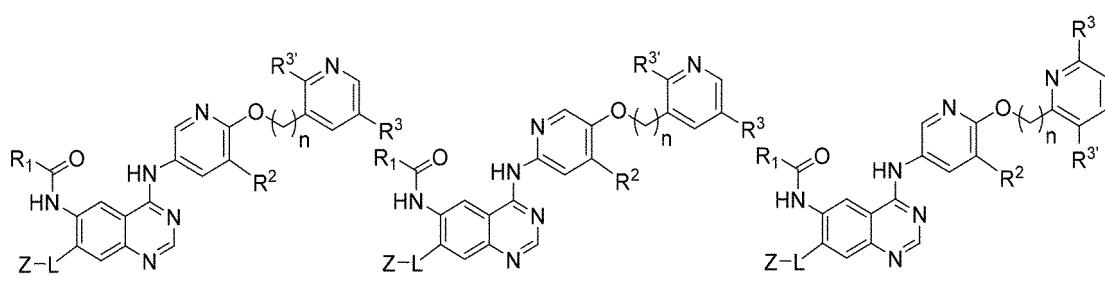
【0389】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0390】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化117】



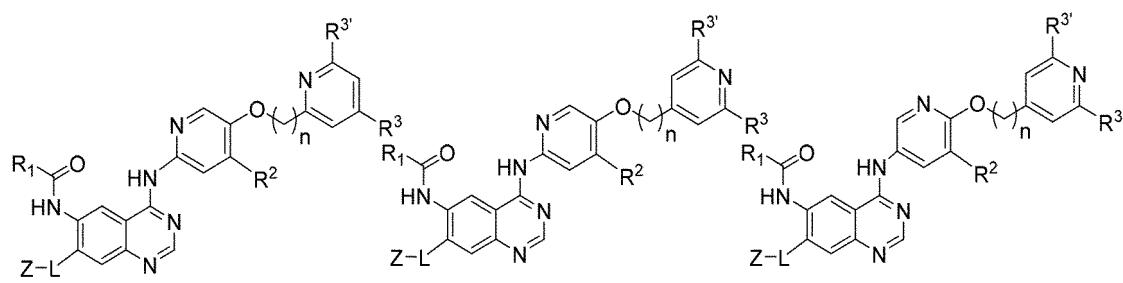
30

IV-(ii)h-e-1

IV-(ii)h-g-1

IV-(ii)h-f-1

40



IV-(ii)h-h-1

IV-(ii)h-i-1

IV-(ii)h-j-1

50

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0391】

式IV-(ii)i-e-1、IV-(ii)i-f-1、IV-(ii)i-g-1、IV-(ii)i-h-1、IV-(ii)i-i-1、またはIV-(ii)i-j-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

10

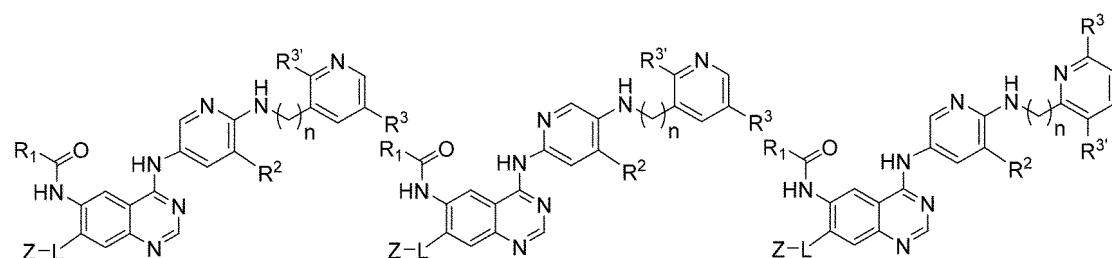
【0392】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0393】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化118】

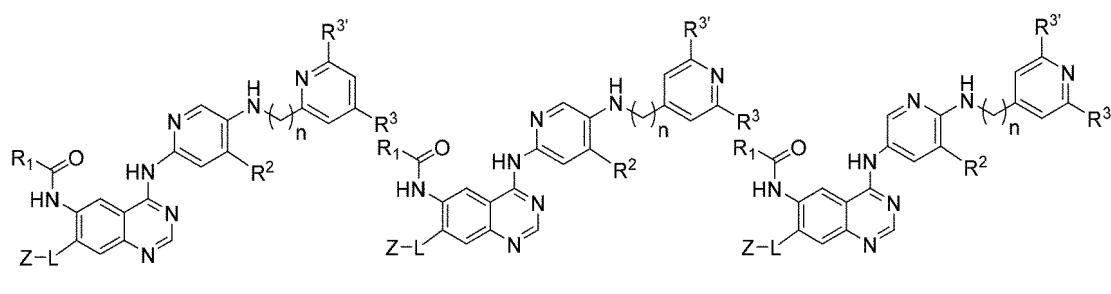


IV-(ii)i-e-1

IV-(ii)i-g-1

IV-(ii)i-f-1

20



IV-(ii)i-h-1

IV-(ii)i-i-1

IV-(ii)i-j-1

30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

40

【0394】

式IV-(ii)i-e-1、IV-(ii)i-f-1、IV-(ii)i-g-1、IV-(ii)i-h-1、IV-(ii)i-i-1、またはIV-(ii)i-j-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0395】

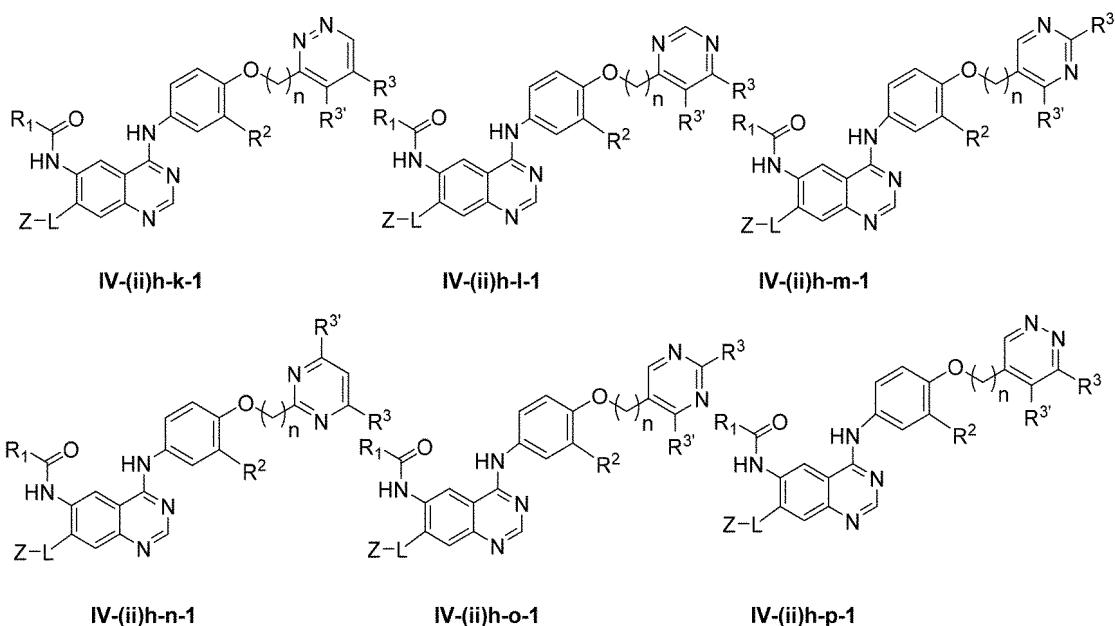
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

50

【0396】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化119】



10

20

30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0397】

式IV-(ii)h-k-1、IV-(ii)h-l-1、IV-(ii)h-m-1、IV-(ii)h-n-1、IV-(ii)h-o-1、またはIV-(ii)h-p-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

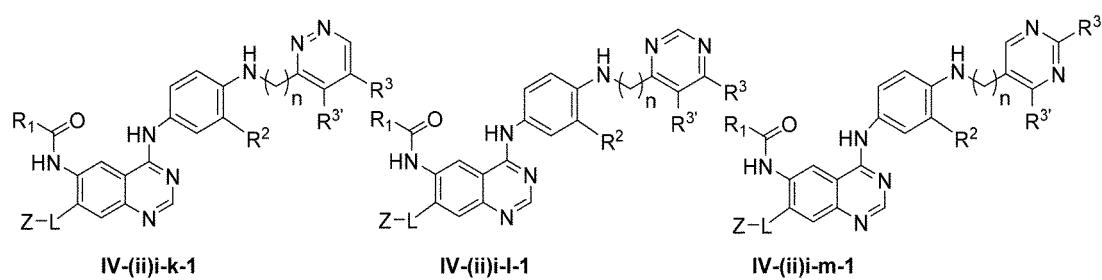
【0398】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

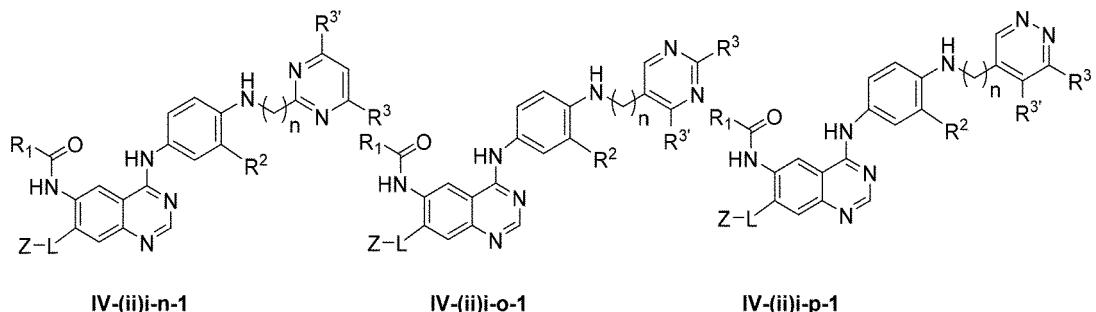
【0399】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、以下の式

【化120】



10



20

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式IVの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0400】

式IV-(ii)i-k-1、IV-(ii)i-l-1、IV-(ii)i-m-1、IV-(ii)i-n-1、IV-(ii)i-o-1、またはIV-(ii)i-p-1の化合物のいくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

30

【0401】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0402】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、またはテトラヒドロフリルである。

【0403】

式IVの化合物のいくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキル(-NR⁴R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3~6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピベリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルを含む。

40

【0404】

50

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、3 ~ 6 員ヘテロアリール (- (N R⁶ R⁷) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) は、C、N、O、またはS (例えば、C、N、またはO およびC またはN、N 原子の数は、0、1、2、または3 であり、O およびS 原子の数はそれぞれ、0、1、または2 である) から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子 (例えば5つの環原子) を有する (完全な) 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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」の例としては、ピロリル、イミダゾリルが挙げられる。好ましくは、芳香族環系は、窒素含有ヘテロアリールである。

10

【 0 4 0 5 】

式 I V の化合物のいくつかの実施形態では、3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキル (- (N R⁶ R⁷) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) は、C、N、O、またはS (例えば、C、N、またはO) から選択される3 ~ 9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N 原子の数は、0、1、2、または3 であり、O およびS 原子の数はそれぞれ、0、1、または2 である。3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキル ((N R⁶ R⁷) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1, 3 - ジオキソラニル、1, 4 - ジオキサンル、1, 4 - オキサチアニル、1, 4 - ジチアニル、1, 3 - ジオキサン、1, 3 - ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル (例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル) ; 縮合環系、例えば、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシル、3 - アザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、3, 7 - ディアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、3 - アザ - 7 - オキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2, 6 - ディアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2, 7 - ディアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2, 8 - ディアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、2, 8 - ジアザ - 5 - オキサビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、4, 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、2, 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3, 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3, 7 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3, 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - チア - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル等 ; 架橋環系、例えば、N およびO から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル (例えば、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル) ; スピロ環系、例えば、N およびO から選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する (例えば、ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、オキサ - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル、オキサ - アザスピロ [4 . 4] ノナニル) 、スピロペンタニル、スピロ [2 . 3] ヘキサニル、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [3 . 4] オクタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル、スピロ [3 . 5] ノナニル、スピロ [4 . 5] デカニル (例えば、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル) が挙げられる。好ましくは、3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。

20

30

40

【 0 4 0 6 】

いくつかの実施形態では、Z は、- (N R⁴ R⁵) (式中、R⁴ およびR⁵ は、互いに独立して、H、C₁₋₆ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN 原子および0、1つ、もしくは2つのO 原子を含有する3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである) 、または - (N R⁶ R⁷) 、- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶ およびR⁷ は、そ

50

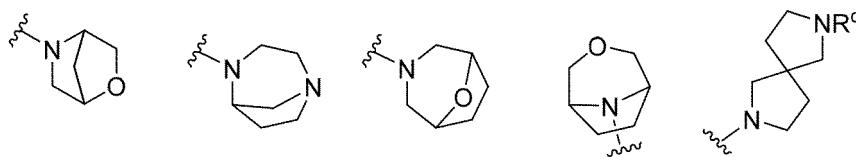
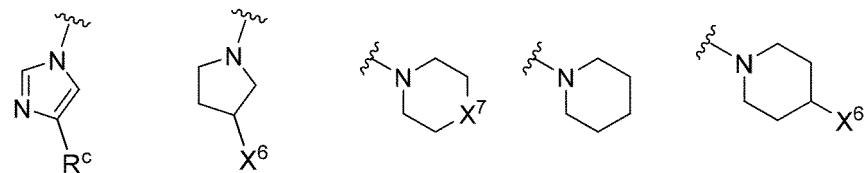
これらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1~4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1~4}アルキルである。

【0407】

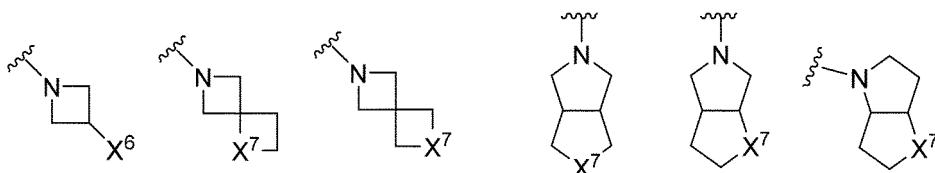
いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化121】

10



20



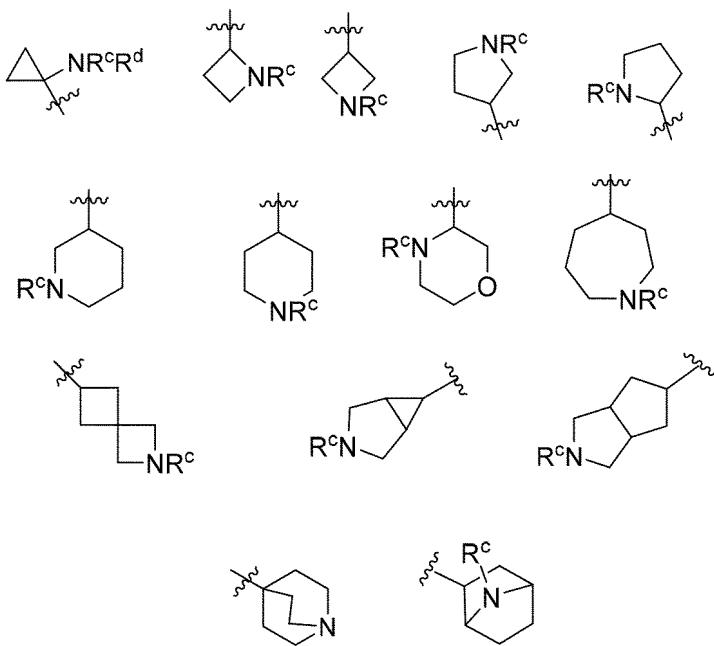
30

を含み、式中、R^cは、H、C_{1~4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-N(C₂H₅)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-N-H-、または-N(C₂H₅)-、-SO₂である。

【0408】

いくつかの実施形態では、-(CH₂R⁶R⁷)環系は、

【化122】



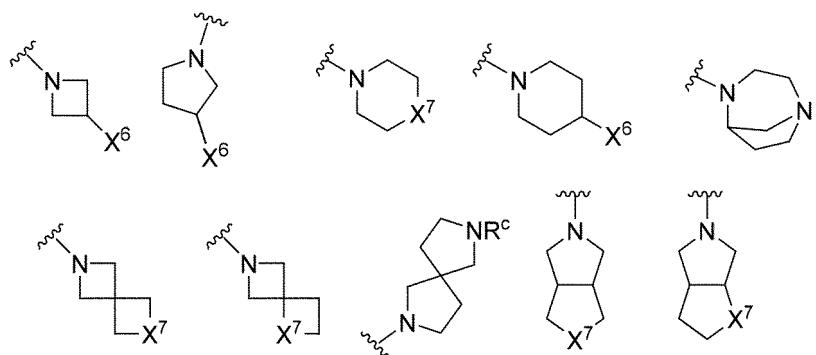
10

を含み、式中、 R^c は、H、C_{1~4}アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、C_{1~4}アルキルである。 20

【0409】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物の環系は、

【化123】



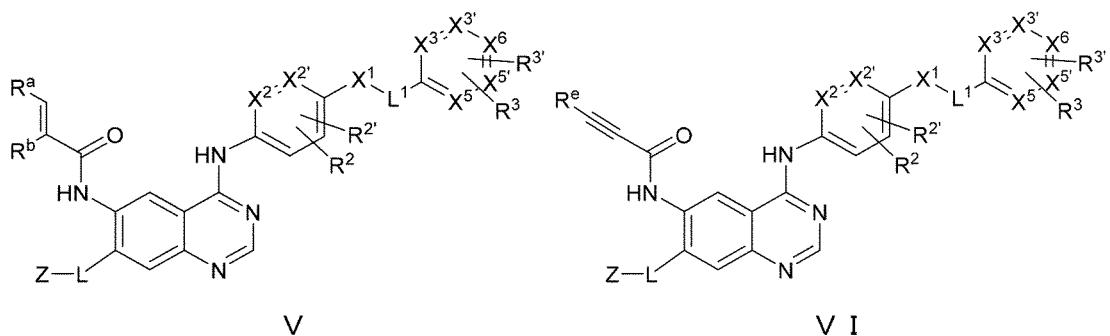
30

を含み、式中、 R^c は、H、C_{1~4}アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、C_{1~4}アルキルであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0410】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、式VまたはVI

【化 1 2 4】



10

を有し、式中、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、 L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。

[0 4 1 1]

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化 1 2 5】

—(CH₂)_{m1}—(CH₂)_{m2}— もしくは —(CH₂)_{m1}—(CH₂)_{m2}— もしくは —(CH₂)_{m1}—(CH₂)_{m2}—

であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、 Z は、- ($N R^6 R^7$) - または - ($C H R^6 R^7$) であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、- $O R'$ 、- $NR' R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは- C_{1-4} アルキルであり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ （例えば、H）であり、 R_e は、Hまたはメチルである。

【 0 4 1 2 】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

〔 0 4 1 3 〕

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

[0 4 1 4]

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

[0 4 1 5]

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

[0 4 1 6]

20

30

40

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0417】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。式VまたはVIの化合物のいくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である。
10

【0418】

式VまたはVIの化合物のいくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である。

【0419】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。
20

【0420】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルである。

【0421】

式VまたはVIの化合物のいくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。
30

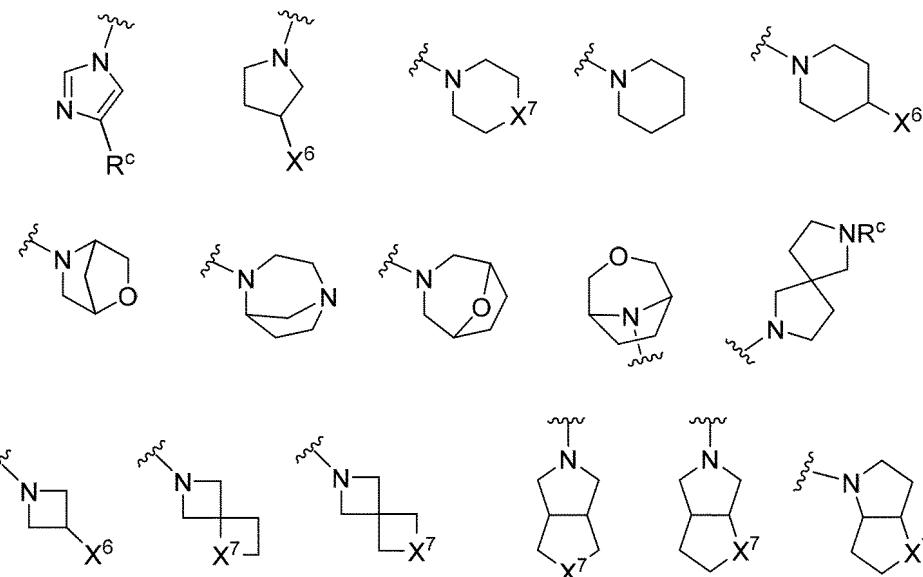
【0422】

いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。
40

【0423】

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化126】



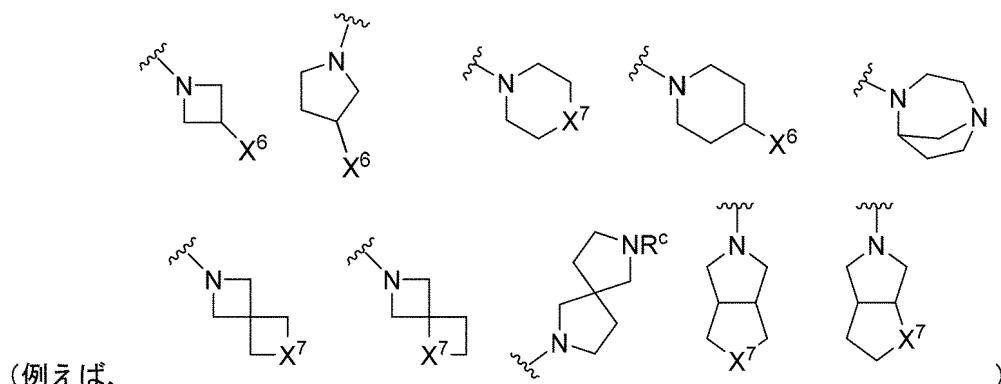
10

20

30

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-N-、または-N(CH₃)-、-SO₂であり、

【化127】



(例えば、)

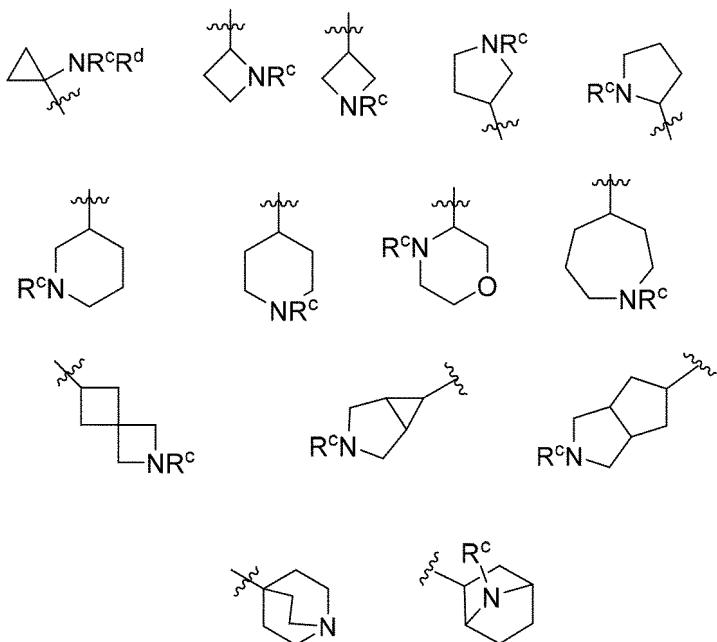
R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン(例えば、H、-CH₃)であり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0424】

いくつかの実施形態では、-(CR⁶R⁷)環系は、

40

【化128】



10

20

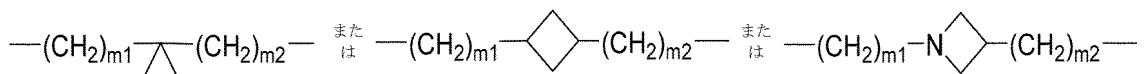
30

を含み、式中、 R^c は、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、C₁₋₄アルキルである。

【0425】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Lは、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。いくつかの実施形態では、Lは、

【化129】



30

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、または2である。

【0426】

いくつかの実施形態では、X¹は、-O-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-NH-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-S-である。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(C₁₋₄アルキル)-である。

【0427】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₁₋₄アルキル)-、-CH₂-CH(C₁₋₄アル基)-、-NH-CH(C₁₋₄アル基)-、-S-CH(C₁₋₄アル基)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₁₋₄アル基)-、-CH₂-CH(C₁₋₄アル基)-、-O-CH(C₁₋₄アル基)-、または-CH₂-CH(C₁₋₄アル基)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-）を含む。

【0428】

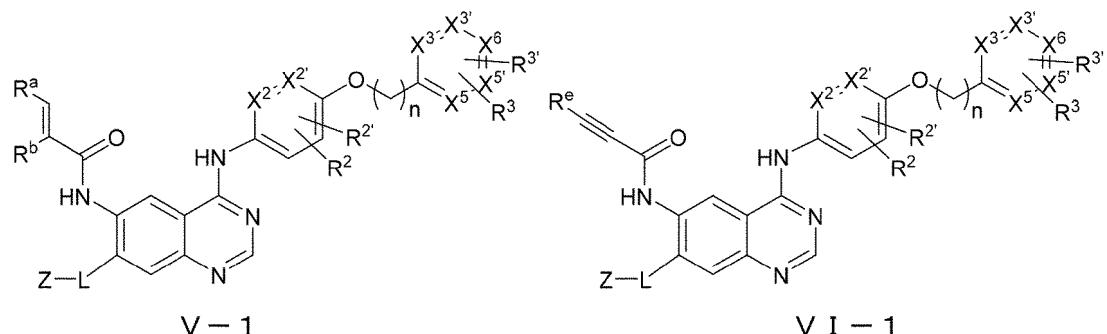
いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-O-である。いくつかの実施形態では、

40

50

- X¹ - L¹ - は、 - O - C H₂ - である。いくつかの実施形態では、 - X¹ - L¹ - は、 - N H - である。いくつかの実施形態では、 - X¹ - L¹ - は、 - N H - C H₂ - である。いくつかの実施形態では、式 V または V I の化合物は、式 V - 1、V I - 1、または V - 2、V I - 2

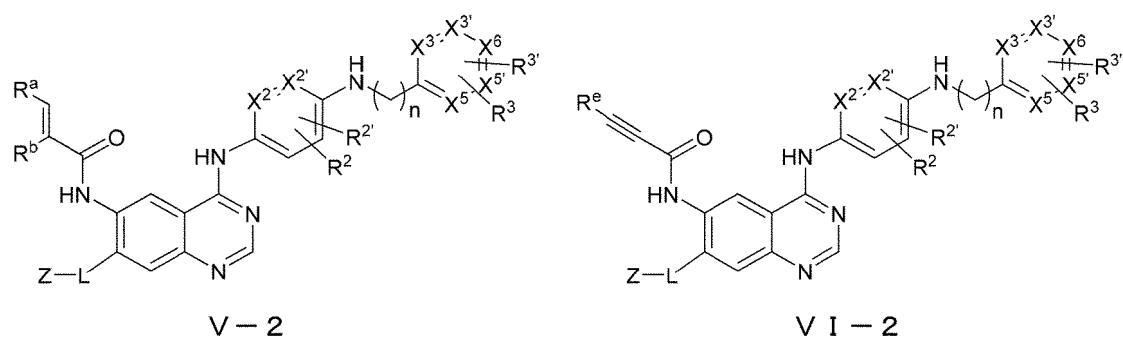
【化 1 3 0】



V - 1

10

V I - 1



V - 2

20

V I - 2

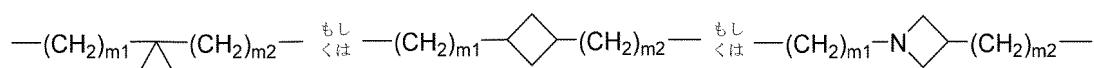
を有し、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、- N = 、 - C H = であり、

R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、

30

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化 1 3 1】



であり、式中、m 1、m 2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Z は、- (N R⁶ R⁷) - または- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、- O R'、- N R' R' で置換されており、R'、R' は、互いに独立して、H または- C₁₋₄アルキルであり、

40

R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、または- C H₂ - O - C H₃（例えば、H）であり、R_eは、H またはメチルであり、n は、0 または1である。

【0 4 2 9】

いくつかの実施形態では、置換基Z - L は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇)のR₆ および R₇ により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0 4 3 0】

50

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0431】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。
。

【0432】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0433】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

10

【0434】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

20

【0435】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

30

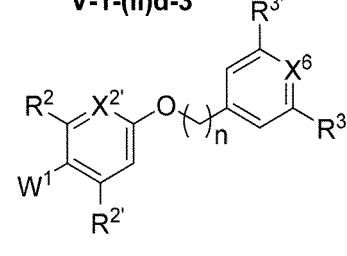
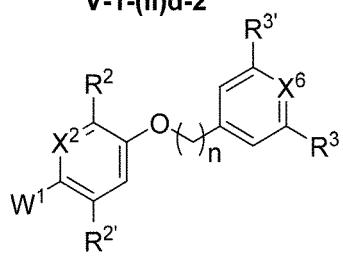
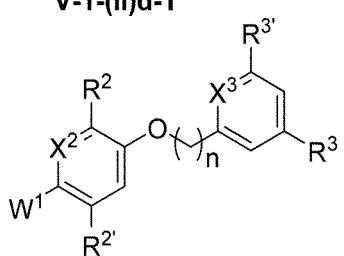
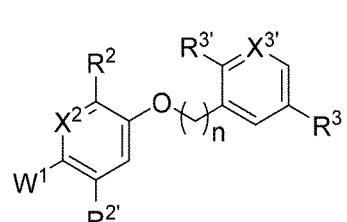
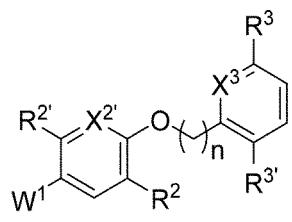
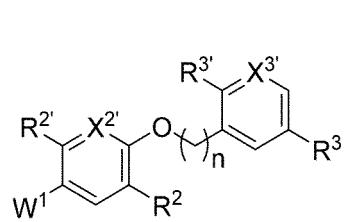
【0436】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルである。

【0437】

いくつかの実施形態では、式V-1、VI-1の化合物は、以下の式

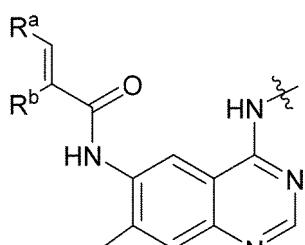
【化 1 3 2】



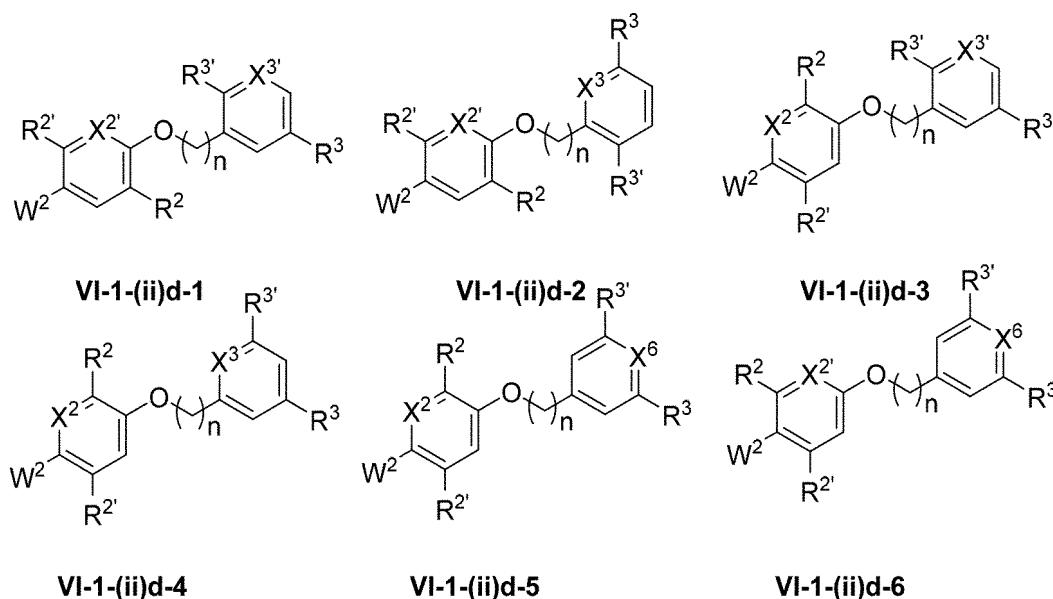
10

【化133】

のうちの1つを有し、W₁は、



または

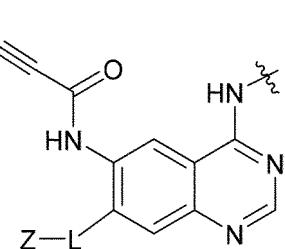


10

20

30

であり、W₂は、



であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C-H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI(またはV-1、VI-1)の化合物について上記に定義した通りである。

40

【0438】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH_nR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0439】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0440】

50

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0441】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0442】

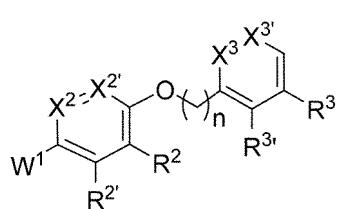
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0443】

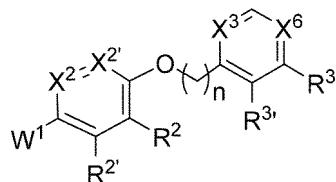
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0444】

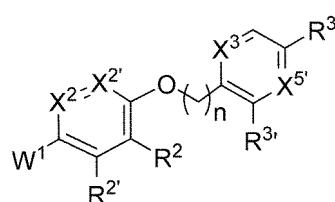
いくつかの実施形態では、式V-1、VI-1の化合物は、以下の式
【化134】



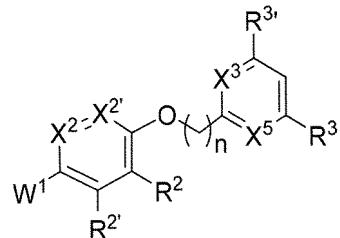
V-1-(ii)e-1



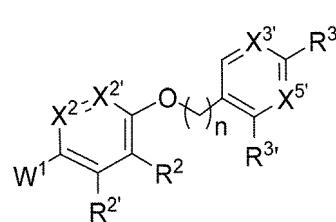
V-1-(ii)e-2



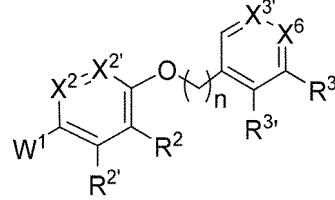
V-1-(ii)e-3



V-1-(ii)e-4



V-1-(ii)e-5



V-1-(ii)e-6

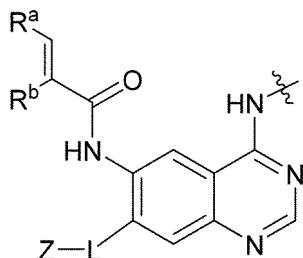
10

20

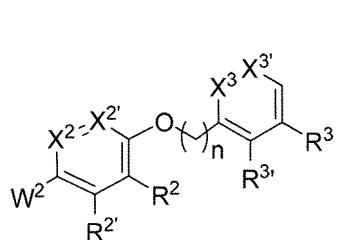
30

【化135】

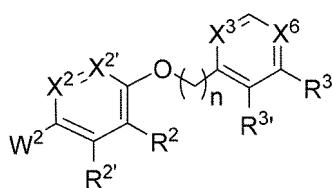
のうちの1つを有し、W₁は、



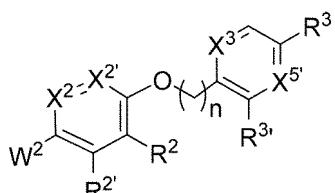
10



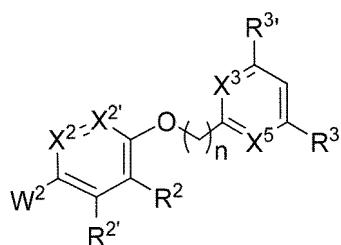
VI-1-(ii)e-1



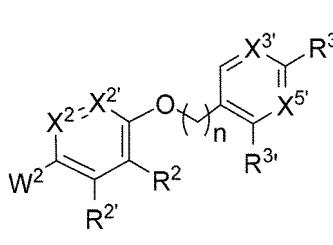
VI-1-(ii)e-2



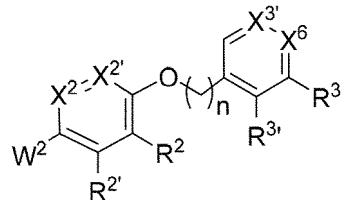
VI-1-(ii)e-3



VI-1-(ii)e-4

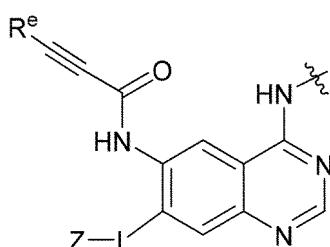


VI-1-(ii)e-5



VI-1-(ii)e-6

であり、W₂は、



30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、または-O C F₃であり、nは、0または1である。

40

【0445】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0446】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0447】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-C H=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-C H=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-C H=である（すなわち、ピリジン環）。いくつ

50

かの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

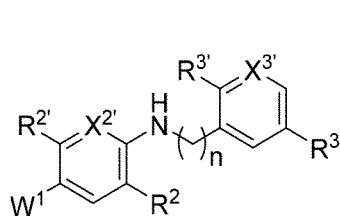
【0448】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

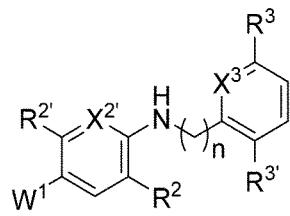
【0449】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5' 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5' の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。いくつかの実施形態では、式V-2、VI-2の化合物は、以下の式

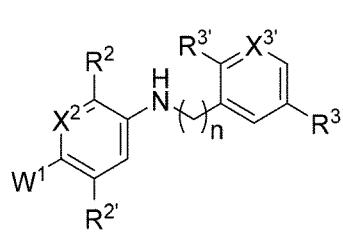
【化136】



V-2-(ii)f-1



V-2-(ii)f-2

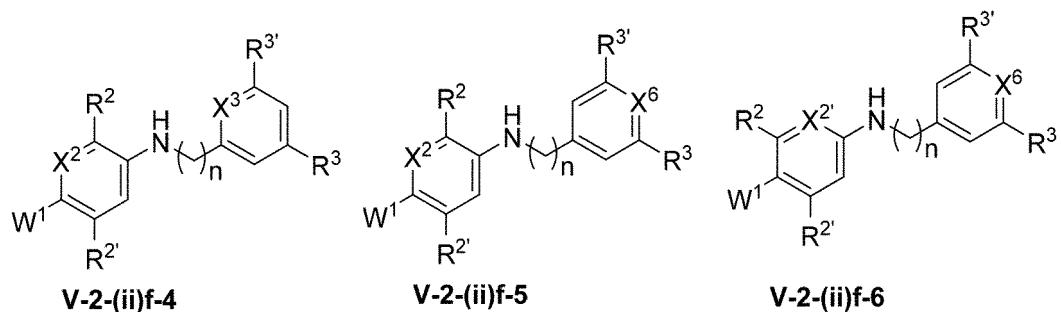


V-2-(ii)f-3

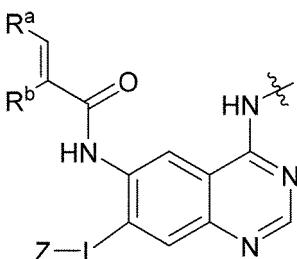
10

20

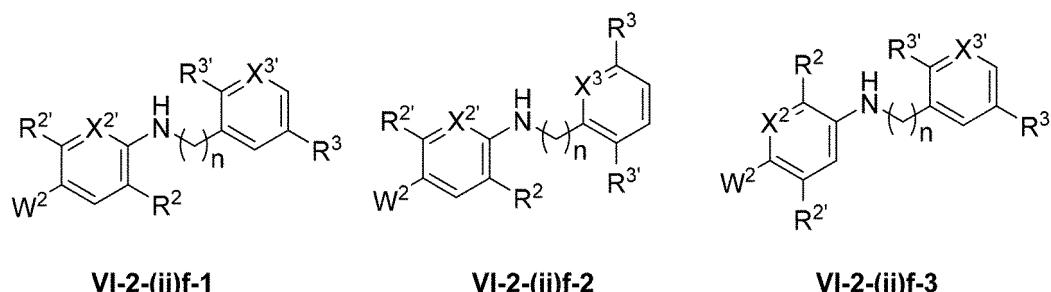
【化137】



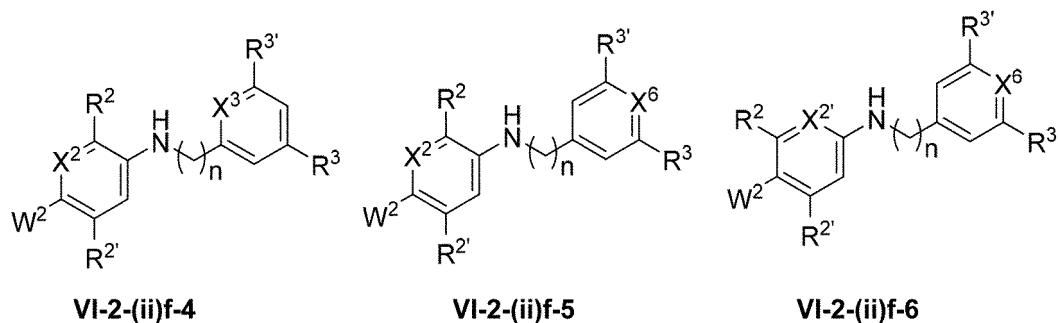
10

のうちの1つを有し、W₁は、

20



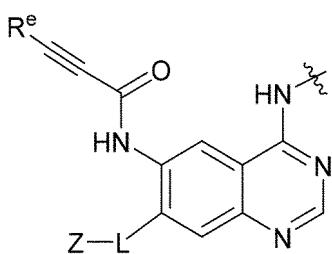
30



40

【化138】

であり、W₂は、



10

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^cは、式VおよびVI（またはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0450】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

20

【0451】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0452】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0453】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0454】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

30

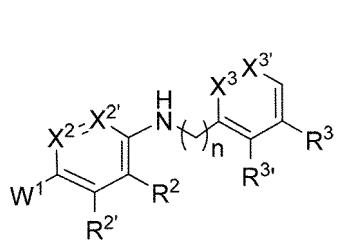
【0455】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

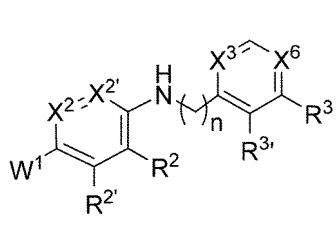
【0456】

いくつかの実施形態では、式V-2、VI-2の化合物は、以下の式

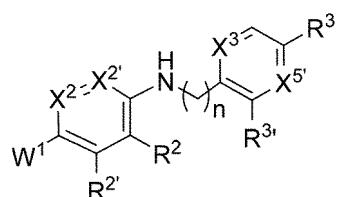
【化139】



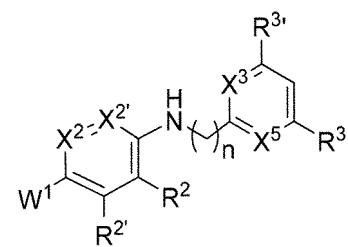
V-2-(ii)g-1



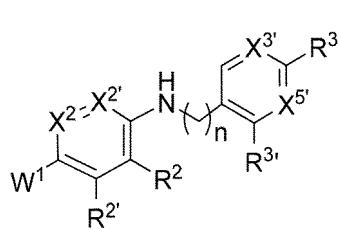
V-2-(ii)g-2



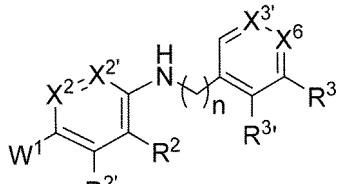
V-2-(ii)g-3



V-2-(ii)g-4



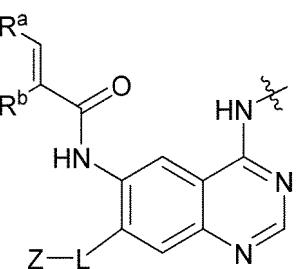
V-2-(ii)g-5



V-2-(ii)g-6

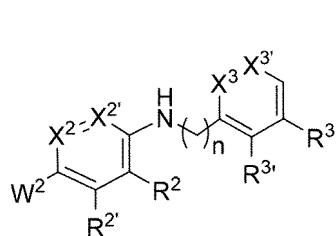
10

20

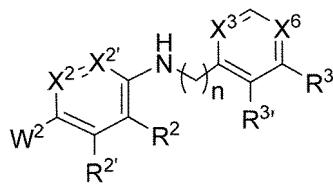
のうちの1つを有し、W₁は、

30

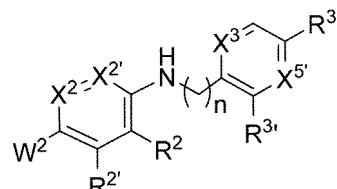
【化140】



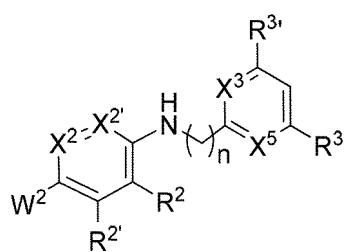
VI-2-(ii)g-1



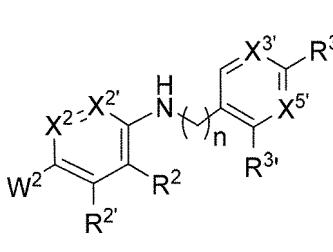
VI-2-(ii)g-2



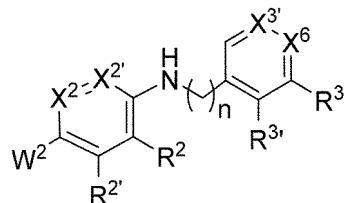
VI-2-(ii)g-3



VI-2-(ii)g-4



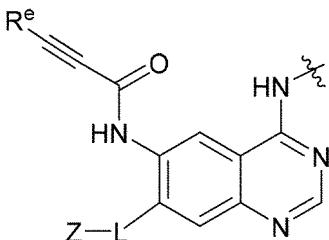
VI-2-(ii)g-5



VI-2-(ii)g-6

10

20

であり、W₂は、

30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、または-O C F₃であり、nは、0または1である。

【0457】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-C H=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-C H=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-C H=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0458】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0459】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0460】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-C H=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-C H=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-C H=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-C H=である（すなわち、ピリジン環）。

40

50

【0461】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5' の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0462】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立している（例えば、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル、およびH、ハル、または-CH₃）。

【0463】

いくつかの実施形態では、R³は、H、ハル、-CF₃、または-OCF₃である。

【0464】

いくつかの実施形態では、R^{3'}は、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル（例えば、H、ハル、または-CH₃）である。

【0465】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R³は、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³は、Hであり、R^{3'}は、ハルまたはC₁₋₆アルキルである。

【0466】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルまたはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hであり、R^{2'}は、ハルである。

【0467】

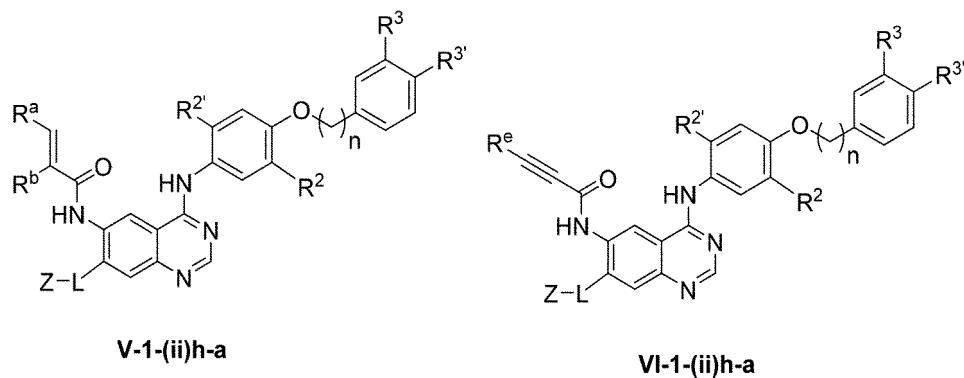
いくつかの実施形態では、式V-1、VI-1、またはV-2、VI-2の化合物は、式

10

20

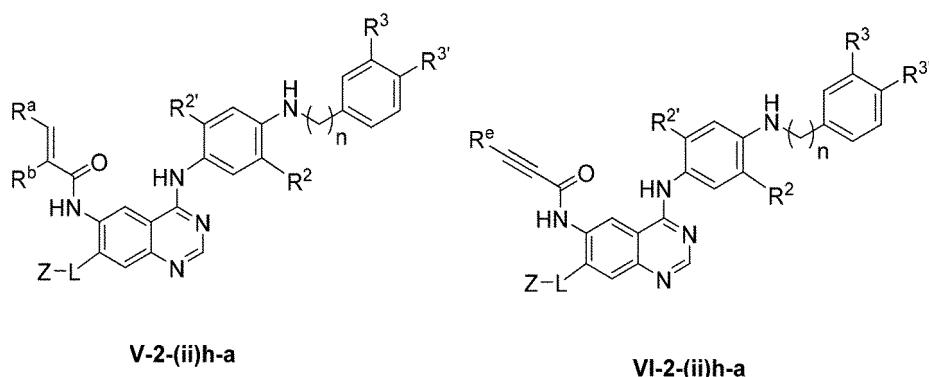
30

【化141】



10

または



20

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、nは、0または1であり、Z、L、 R^a 、 R^b 、 R^e は、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

30

【0468】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR_6R_7)の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0469】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0470】

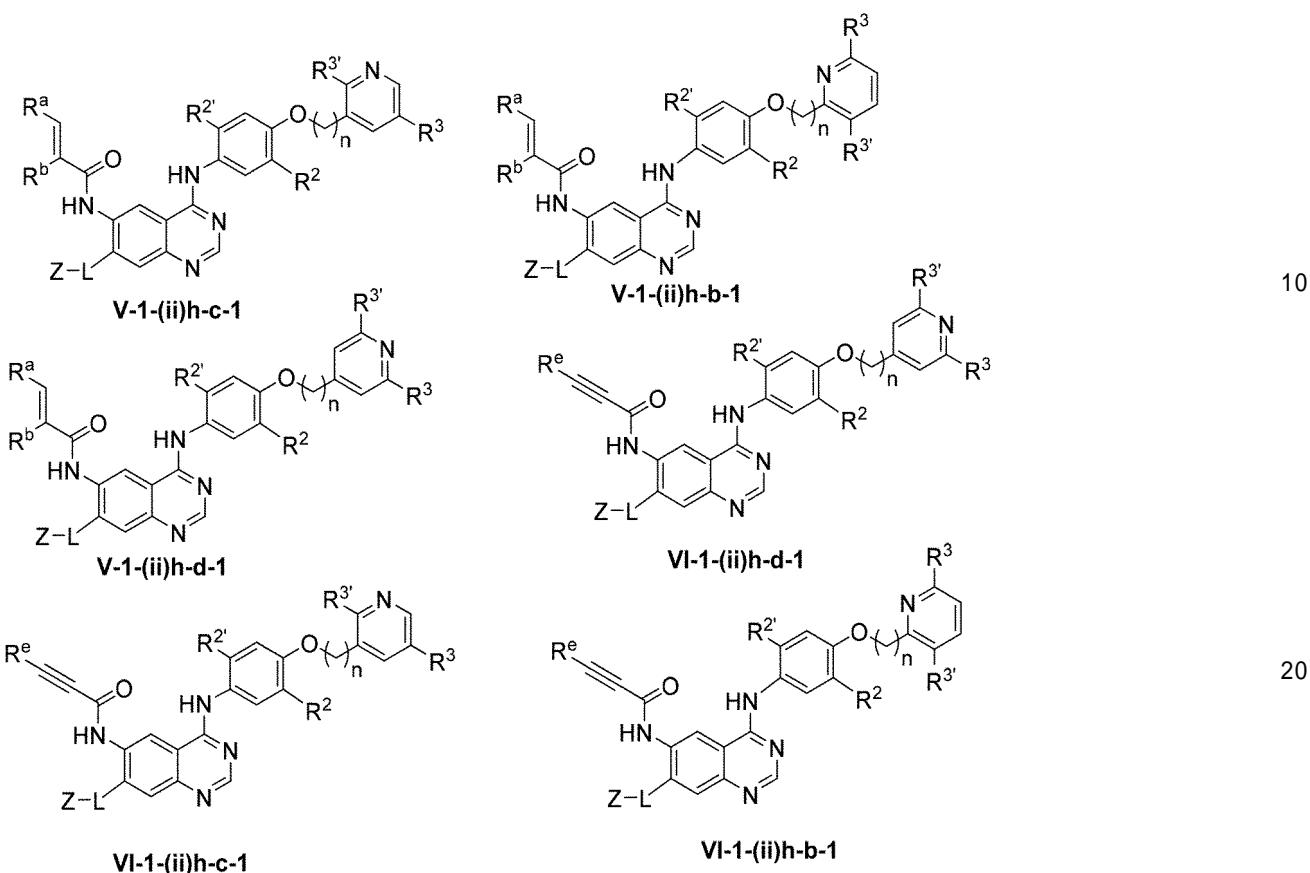
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0471】

いくつかの実施形態では、式V-1、VI-1の化合物は、式

40

【化142】



を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0472】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0473】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0474】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0475】

いくつかの実施形態では、式V-1の化合物は、式

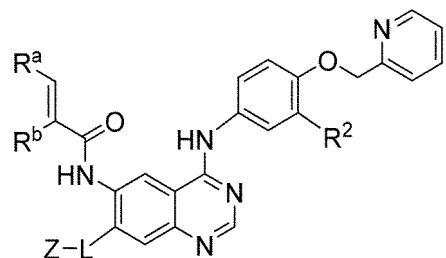
10

20

30

40

【化143】



V-1-(ii)h-b-2

10

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0476】

いくつかの実施形態では、R²は、Clなどのハロゲンである。

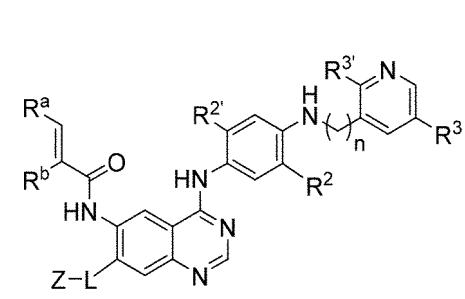
【0477】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

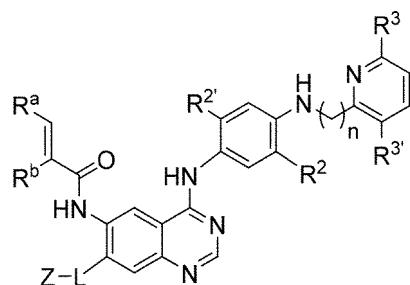
【0478】

いくつかの実施形態では、式V-2、VI-2の化合物は、式

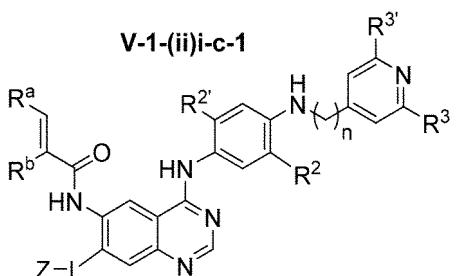
【化144】



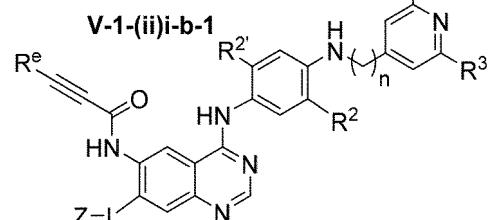
V-1-(ii)i-c-1



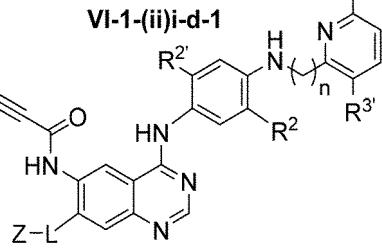
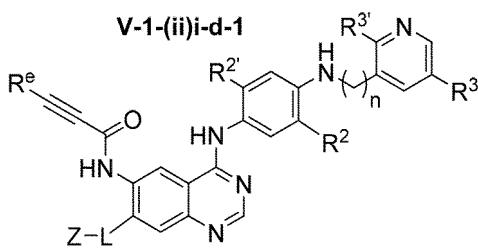
V-1-(ii)i-b-1



V-1-(ii)i-d-1



VI-1-(ii)i-c-1



VI-1-(ii)i-b-1

30

40

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H

50

、 - C H₃、 F、 C l) であり、 R³、 R^{3'} は、 H、 C₁₋₆アルキル、 ハル、 - C F₃、 - O C F₃ であり、 n は、 0 または 1 であり、 Z、 L、 R^a、 R^b、 R^e は、 式 V および VI (または V - 2、 VI - 2) の化合物について上記に定義した通りである。

【 0 4 7 9 】

いくつかの実施形態では、置換基 Z - L は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇) の R₆ および R₇ により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【 0 4 8 0 】

いくつかの実施形態では、R^a および R^b は、水素である。

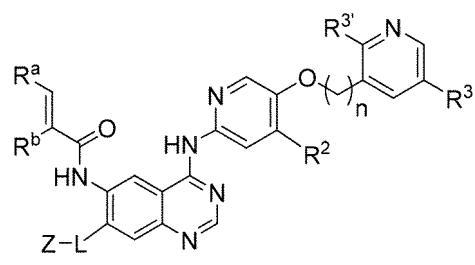
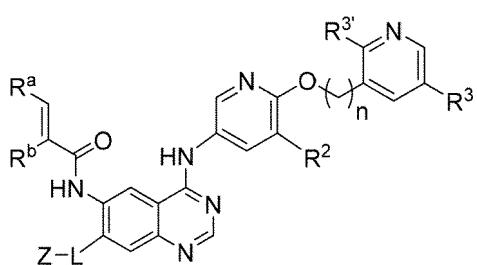
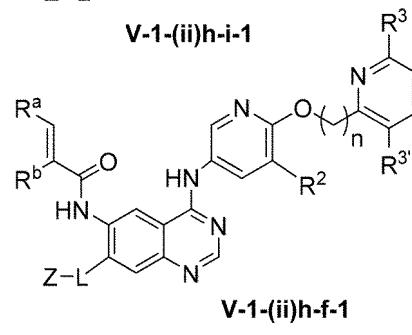
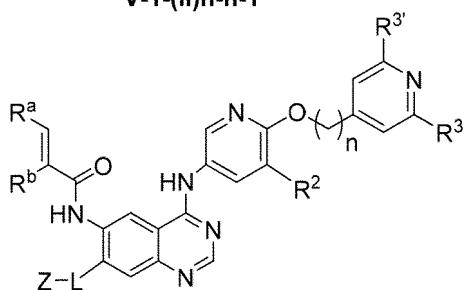
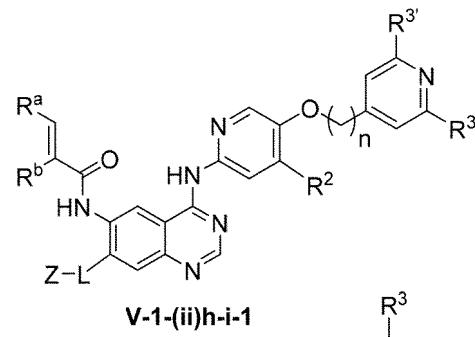
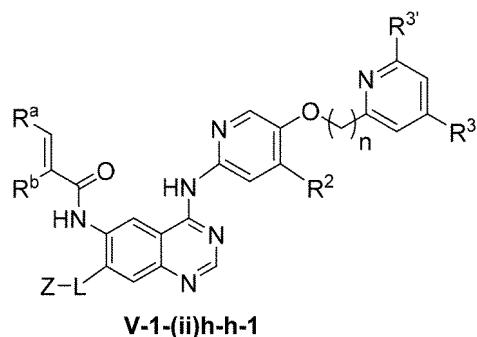
【 0 4 8 1 】

いくつかの実施形態では、n は、0 である。いくつかの実施形態では、n は、1 である。

【 0 4 8 2 】

いくつかの実施形態では、式 V - 1、VI - 1 の化合物は、式

【 化 1 4 5 】



または

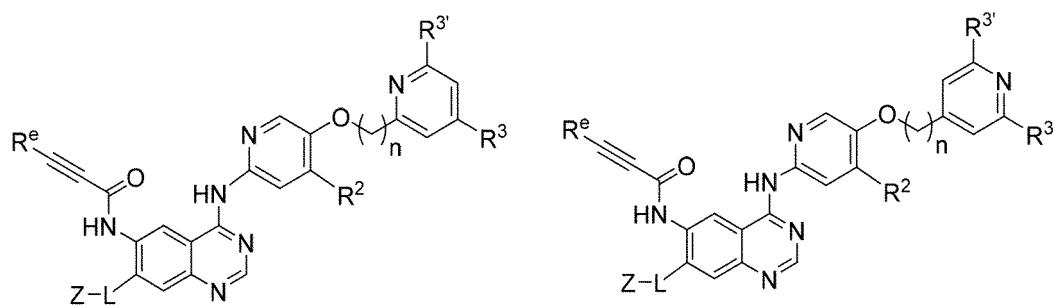
10

20

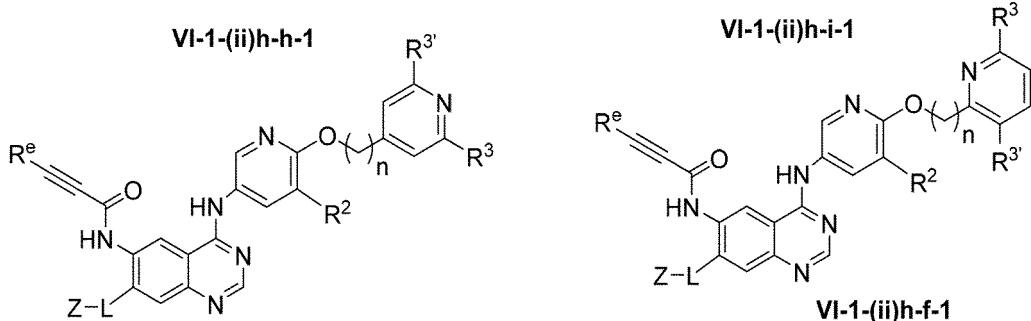
30

40

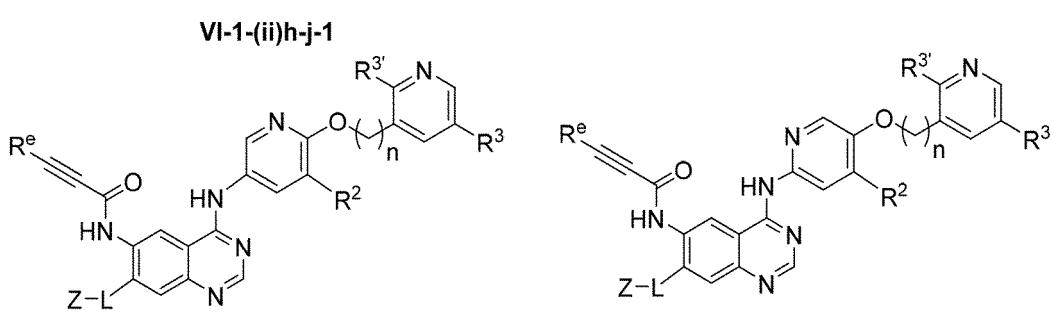
【化146】



10



20



30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0483】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

【0484】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

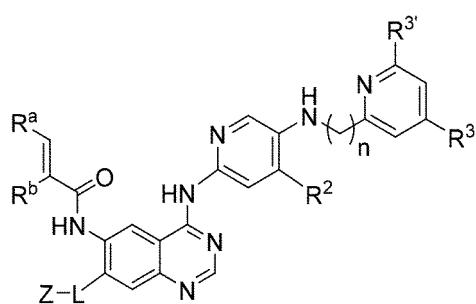
【0485】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

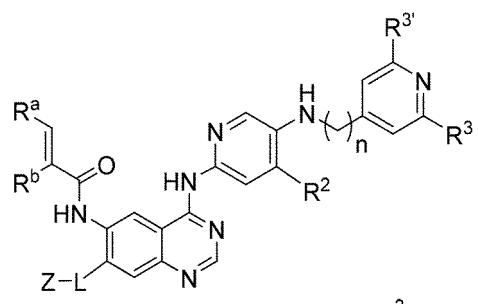
【0486】

いくつかの実施形態では、式V-2、VI-2の化合物は、式

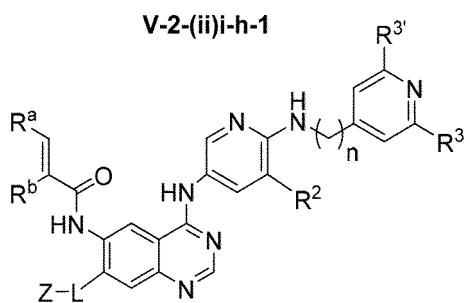
【化 1 4 7】



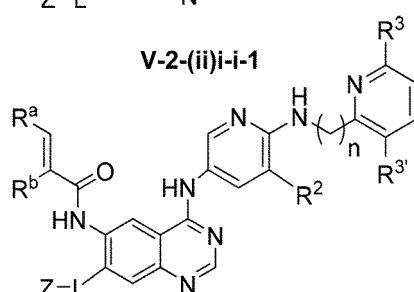
V-2-(ii)i-h-1



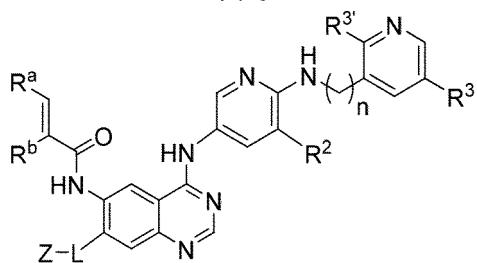
V-2-(ii)i-i-1



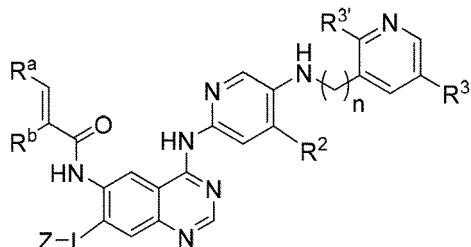
V-2-(ii)i-j-1



V-2-(ii)i-f-1



V-2-(ii)i-e-1



V-2-(ii)i-g-1

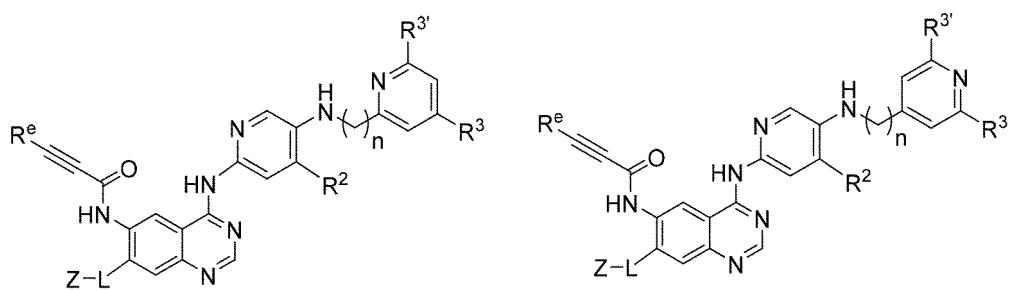
または

10

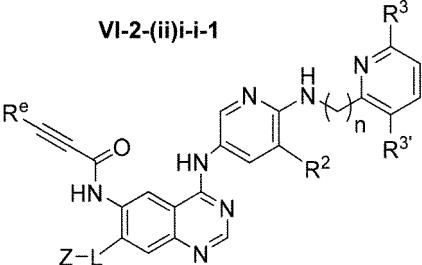
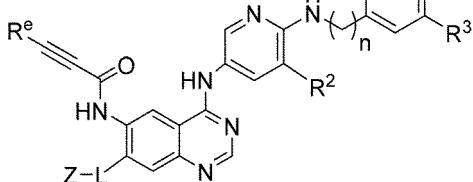
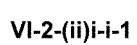
20

30

【化 1 4 8】

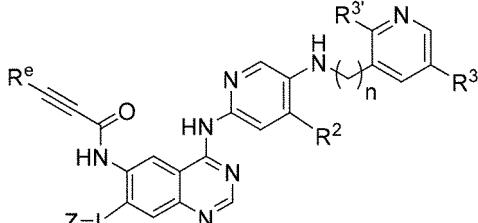
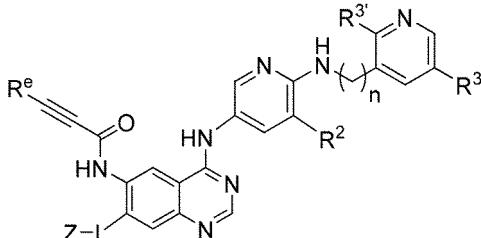


10



VI-2-(ii)i-f-1

VI-2-(ii)i-j-1



VI-2-(ii)i-e-1

VI-2-(ii)i-q-1

20

30

を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

〔 0 4 8 7 〕

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

〔 0 4 8 8 〕

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

[0 4 8 9]

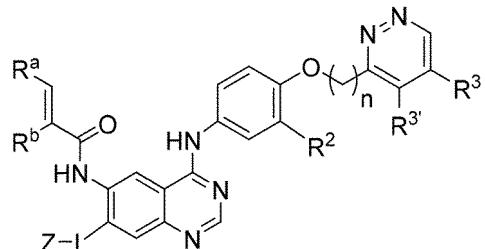
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

[0 4 9 0]

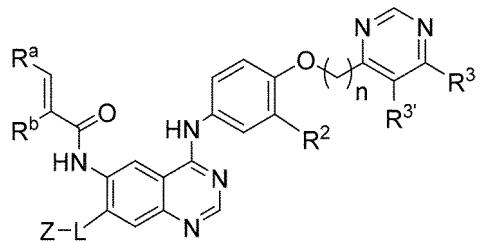
いくつかの実施形態では、式 V - 1、VI - 1 の化合物は、式

40

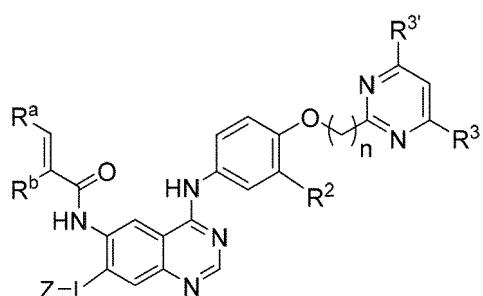
【化 1 4 9】



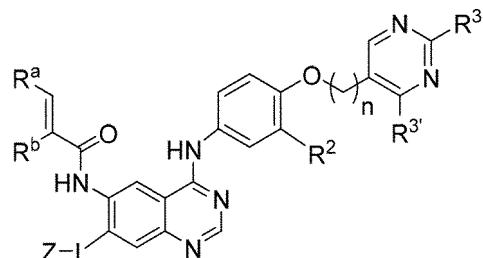
V-1-(ii)h-k-1



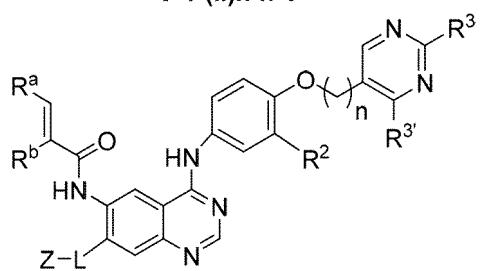
V-1-(ii)h-l-1



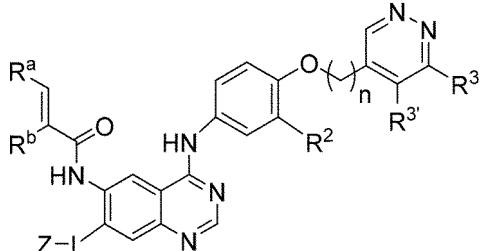
V-1-(ii)h-n-1



V-1-(ii)h-m-1



V-1-(ii)h-o-1



V-1-(ii)h-p-1

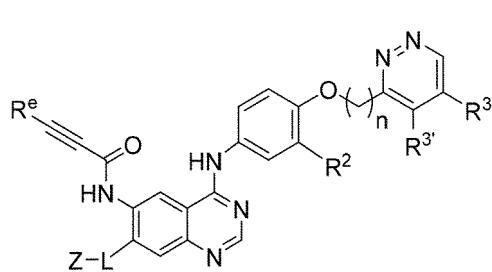
または

10

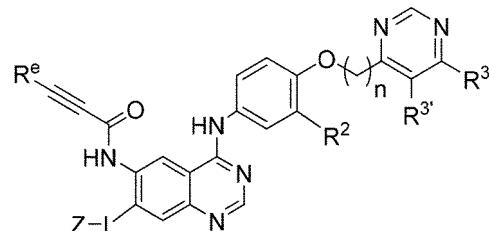
20

30

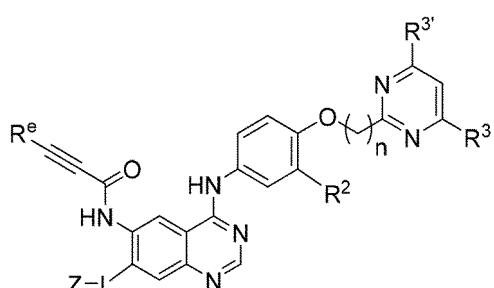
【化150】



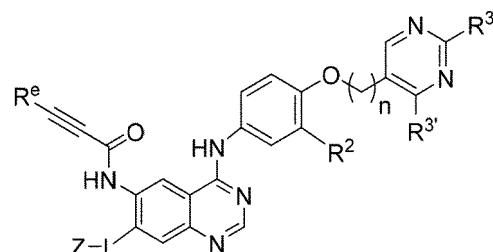
VI-1-(ii)h-k-1



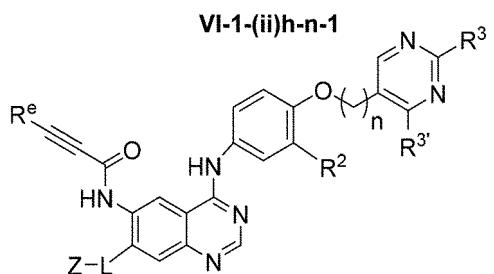
VI-1-(ii)h-l-1



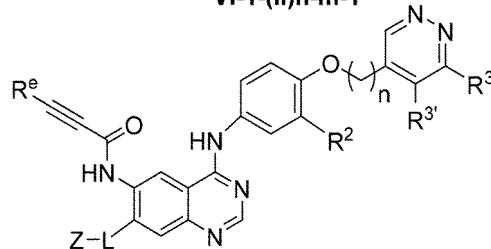
VI-1-(ii)h-n-1



VI-1-(ii)h-m-1



VI-1-(ii)h-o-1



VI-1-(ii)h-p-1

10

20

30

40

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0491】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0492】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

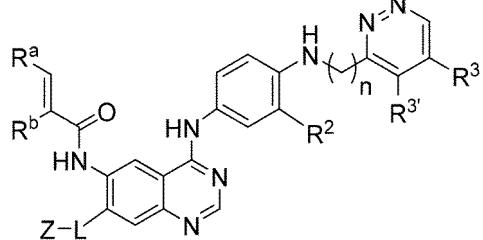
【0493】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

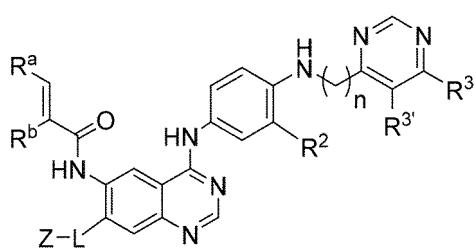
【0494】

いくつかの実施形態では、式V-2、VI-2の化合物は、式

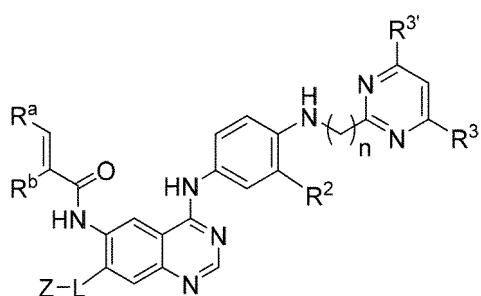
【化 1 5 1】



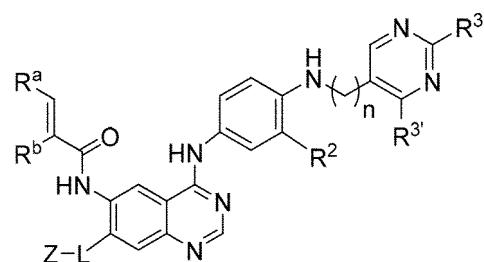
V-2-(ii)i-k-1



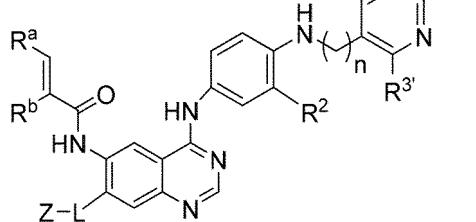
V-2-(ii)i-l-1



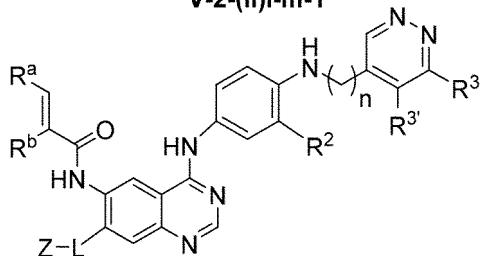
V-2-(ii)i-n-1



V-2-(ii)i-m-1



V-2-(ii)i-o-1



V-2-(ii)i-p-1

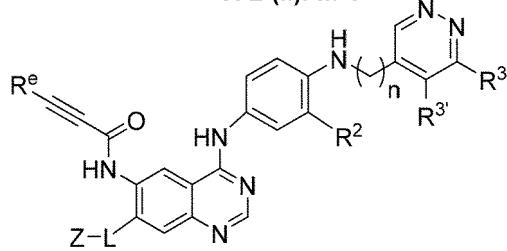
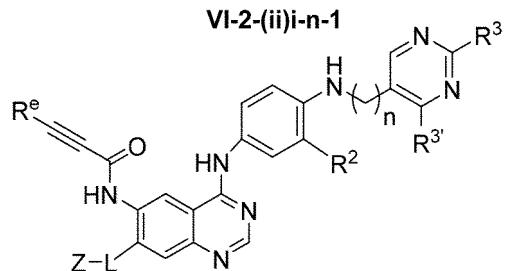
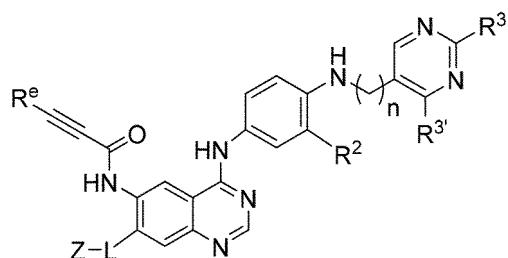
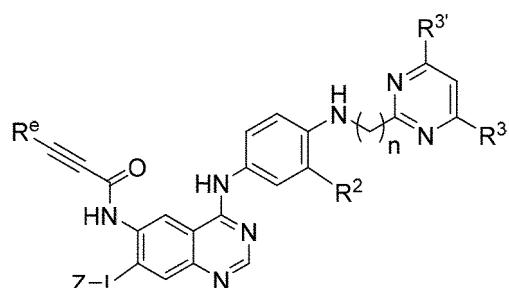
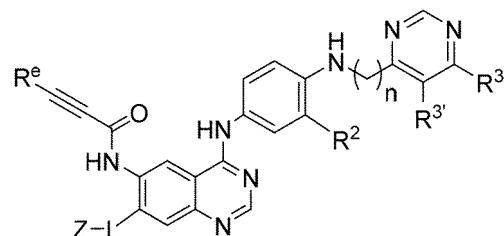
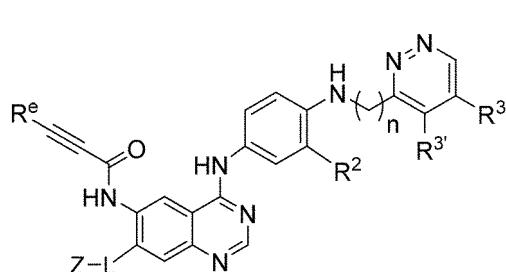
または

10

20

30

【化152】



10

20

30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0495】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0496】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0497】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0498】

いくつかの実施形態では、基Zは、上記で指定されるように定義される。いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つの

40

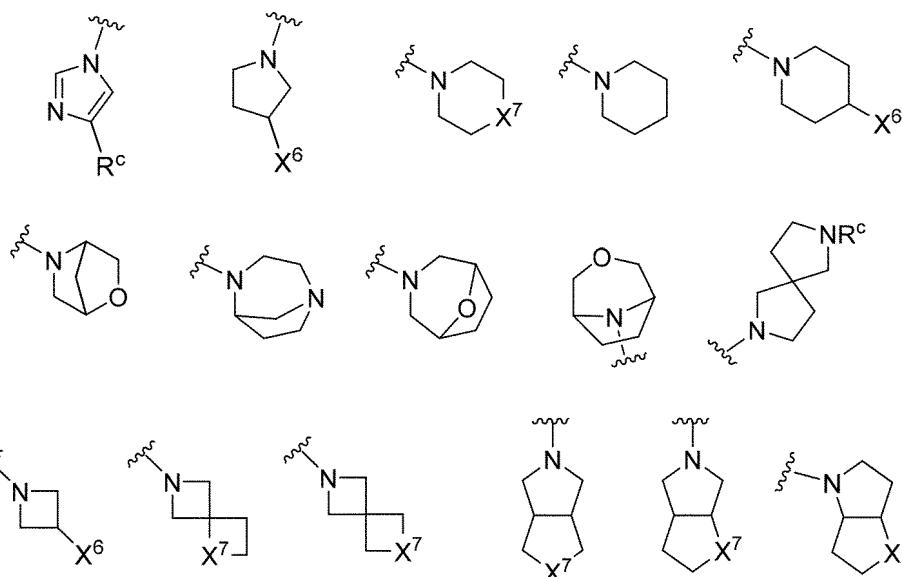
50

O原子を含有する3～6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1～4}アルキル、ハル、-O-R'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1～4}アルキルである。

【0499】

いくつかの実施形態では、Zの-(CR⁶R⁷)および-(NR⁶R⁷)環系は、

【化153】



10

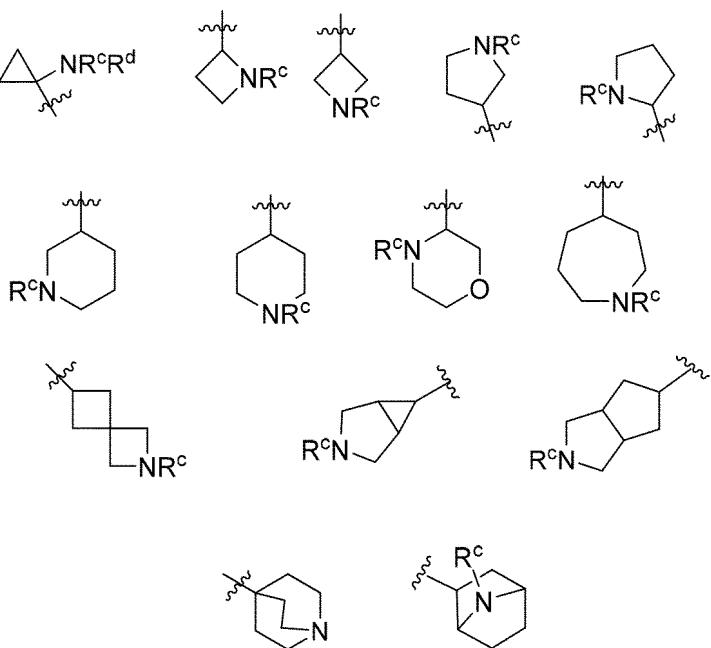
20

30

40

(式中、R^cは、H、C_{1～4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-N(C₂H₅)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(C₂H₅)-、-SO₂である)、および

【化154】



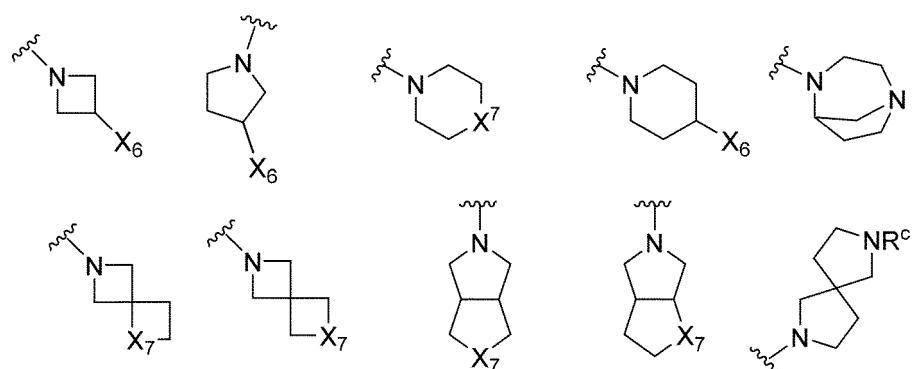
から選択され、式中、R^cは、H、C_{1～4}アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C_{1～4}アルキルである。

50

【0500】

いくつかの実施形態では、Zの-(CR⁶R⁷)および-(NR⁶R⁷)環系は、

【化155】



10

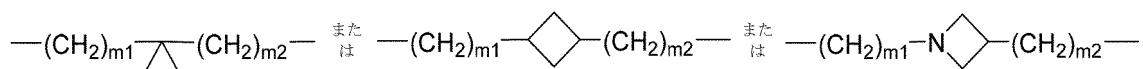
から選択され、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0501】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Lは、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、または-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。いくつかの実施形態では、Lは、

20

【化156】



20

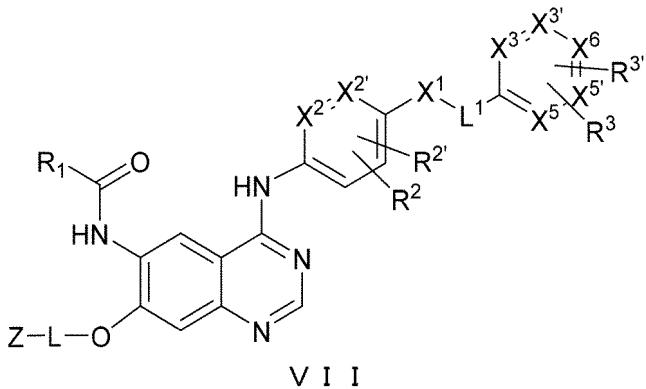
であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、4（例えば、0、1、または2）である。いくつかの実施形態では、m2は、0であり、m1は、0または1または2である。いくつかの実施形態では、m1およびm2は、1であるか、またはm1およびm2は、2である。

30

【0502】

いくつかの実施形態では、本開示は、Y²が-O-である上記の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、これは、以下の式VII

【化157】



40

を有し、式中、X¹は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、

X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=、-CH=であ

50

り、

L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

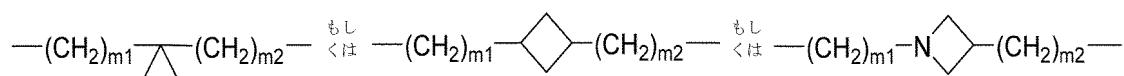
R^1 は、 $-C_R_b = C_H R_a$ 、 $-C-C_H$ 、または $-C-C-C_H_3$ であり、式中、 R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、 $-C_H_2-O-C_H_3$ であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-C_F_3$ 、 $-O-C_F_3$ であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化158】

10



であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、
 Z は、 $- (N R^4 R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または $- (N R^6 R^7)$ 、 $- (C H R^6 R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-O R'$ 、 $-N R' R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $-C_{1-4}$ アルキルである。

20

【0503】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-C_H=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N=$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-C_H=$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり、 X^2 は、 $-C_H=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N=$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0504】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 $(C H R_6 R_7)$ の R_6 および R_7 により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

30

【0505】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0506】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

【0507】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-C_H=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-C_H=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-C_H=$ であるか、または X^6 は、 $-N=$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-C_H=$ である（すなわち、ピリジン環）。

40

【0508】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-C_H=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-C_H=$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-C_H=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-C_H=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-C_H=$ である（すなわち、ピリミジン環）。いく

50

つかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0509】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。

【0510】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0511】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルである。

【0512】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0513】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、-O-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-NH-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-S-である。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(C_H₃)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

【0514】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C_H₃)-、-CH₂-CH(C_H₃)-、-NH-CH(C_H₃)-、-S-CH(C_H₃)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C_H₃)-、-CH₂-CH(C_H₃)-、-O-CH(ハル)-、または-CH₂-CH(ハル)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-）を含む。

【0515】

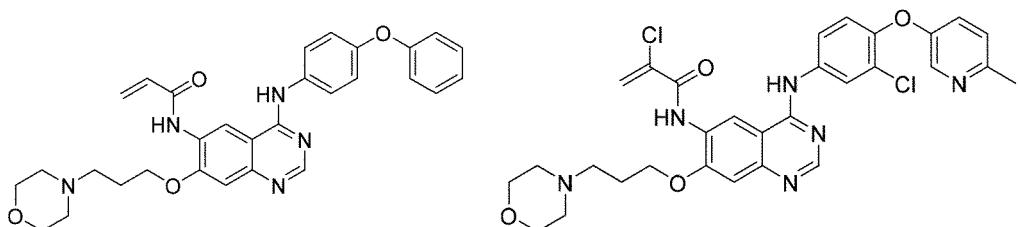
いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、

10

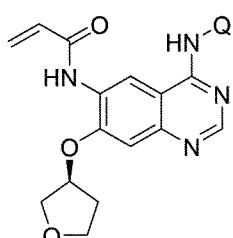
20

30

【化 1 5 9】



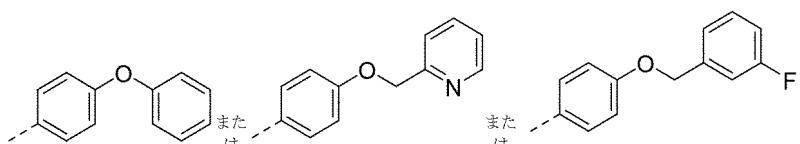
、または



10

のいずれでもなく、式中、 Ω は、

【化 1 6 0 】



20

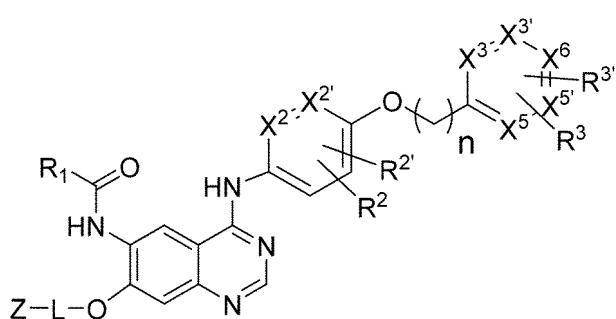
である。

【 0 5 1 6 】

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ である、いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、化合物VIIは、以下の式

【化 1 6 1】

30

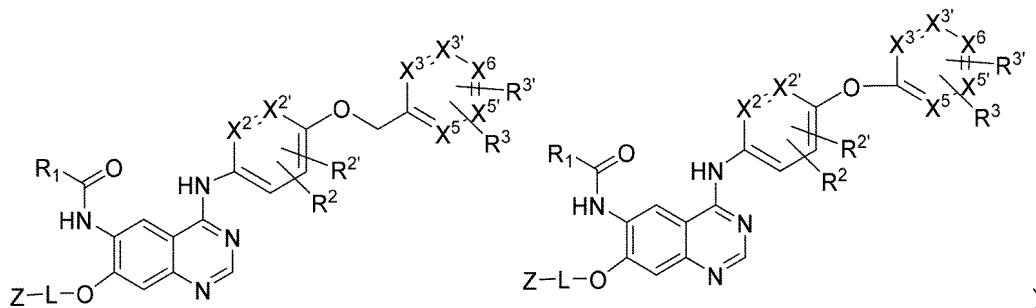


V I I - 1

40

【化162】

(例えば、



VII-1a

VII-1b

10

20

30

40

50

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N = または -CH = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または -OCF₃ であり、n は、0、1、2、3 であり、Z、L、R¹ は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。

【0517】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0518】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0519】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N = であり、 $X^{2'}$ は、-CH = であるか、または $X^{2'}$ は、-N = であり、 X^2 は、-CH = である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N = である（すなわち、ピリダジン環）。

【0520】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH = であるか、または $X^{3'}$ は、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^6 は、-N = であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH = である（すなわち、ピリジン環）。

【0521】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N = であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH = であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH = であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、ピラジン環）。

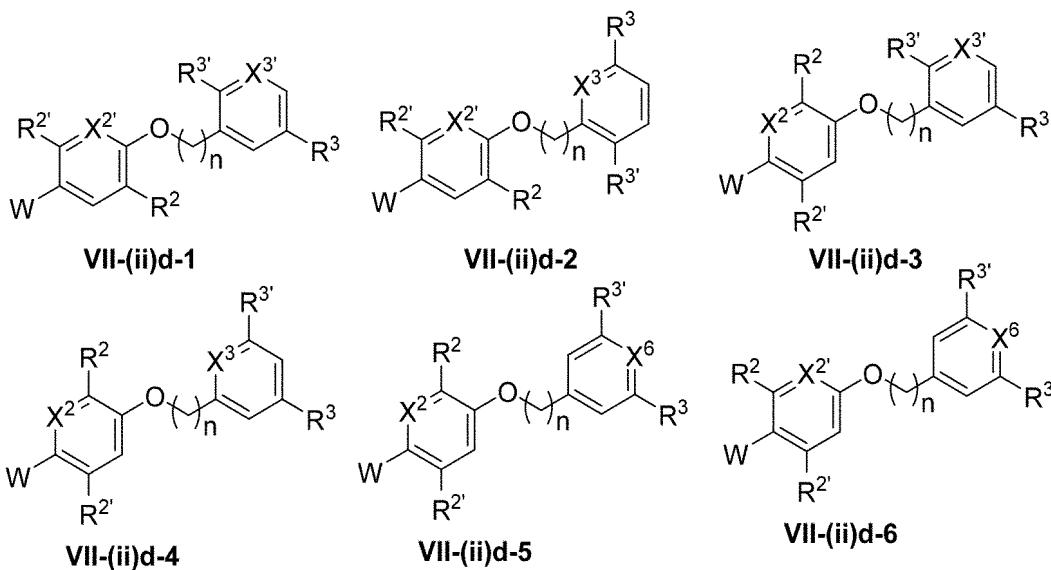
【0522】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'} は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'} は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃ である。

【0523】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

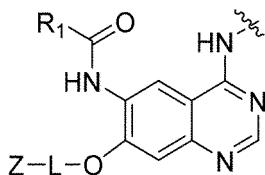
【化163】



20

を有し、式中、Wは、

【化164】



であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCH₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。

30

【0524】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0525】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0526】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

40

【0527】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0528】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0529】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）

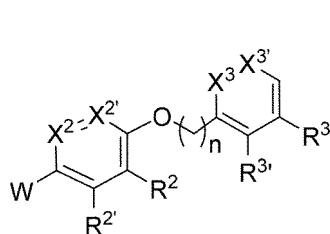
50

、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

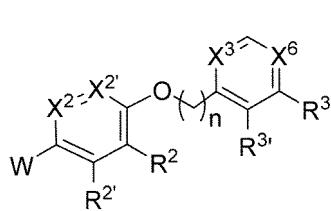
【0530】

いくつかの実施形態では、式VII-1の化合物は、以下の式

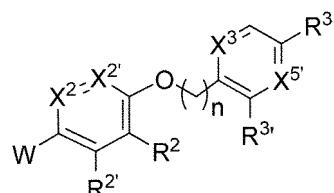
【化165】



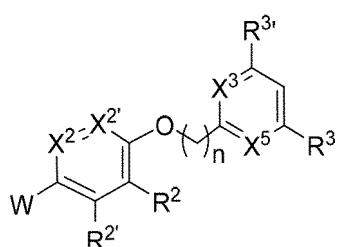
VIIe-1



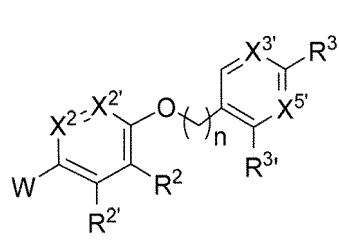
VIIe-2



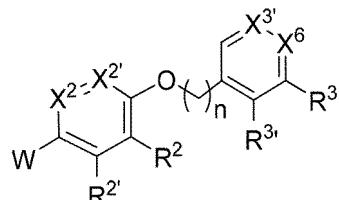
VIIe-3



VIIe-4



VIIe-5



VIIe-6

を有し、式中、Wは、

【化166】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-C(H)=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0531】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0532】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0533】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0534】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

10

20

30

40

50

【0535】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0536】

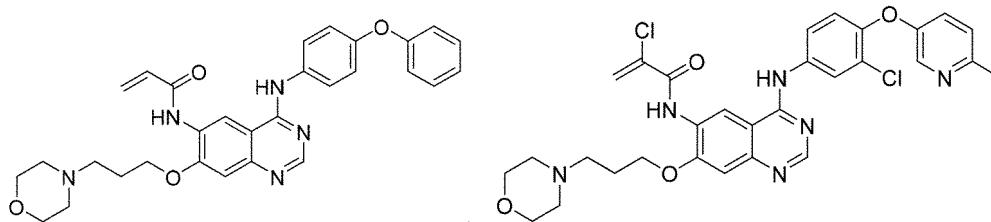
いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

10

【0537】

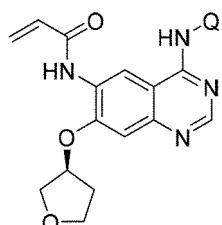
いくつかの実施形態では、式VII-1の化合物は、

【化167】



、または

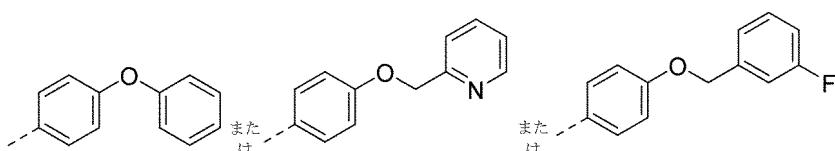
20



30

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化168】



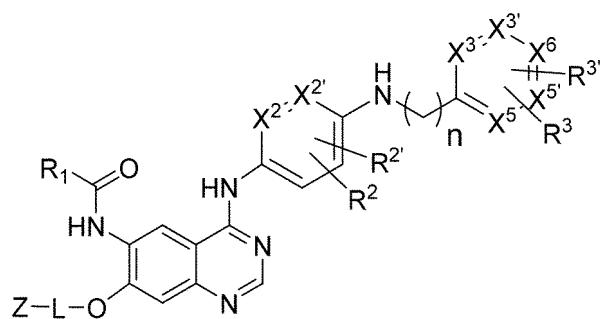
40

である。

【0538】

いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-NH-である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-NH-CH₂-である。いくつかの実施形態では、化合物VIIは、以下の式

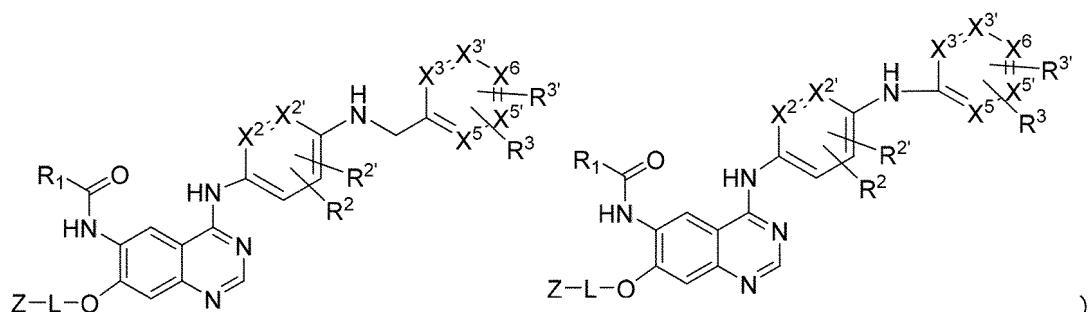
【化169】



10

V I I - 2

(例えば、



20

V I I - 2 a

V I I - 2 b

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N =$ または $-CH =$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 n は、0、1、2、3 であり、 Z 、 L 、 R^1 は、式 V I I の化合物について上記に定義した通りである。

30

【0539】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z - L$ は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、($CH R_6 R_7$) の R_6 および R_7 により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0540】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0541】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N =$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH =$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N =$ であり、 X^2 は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N =$ である（すなわち、ピリダジン環）。

40

【0542】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または X^6 は、 $-N =$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0543】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-$

50

C H = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、- N = であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、- C H = であるか、またはX^{3'}、X^{5'}の両方が、- N = であり、X³、X⁵、X⁶は、- C H = であるか、またはX³、X⁶の両方が、- N = であり、X^{3'}、X^{5'}は、- C H = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、- N = であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、- C H = である（すなわち、ピラジン環）。

【0544】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、- C H₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃である。

10

【0545】

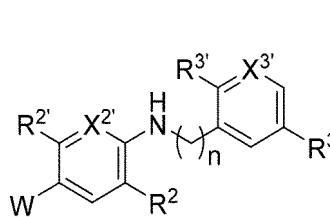
いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、- O C F₃であり、R^{3'}は、Hである。

【0546】

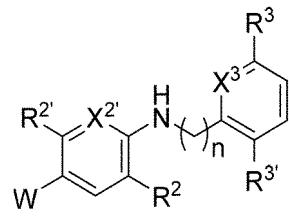
いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化170】

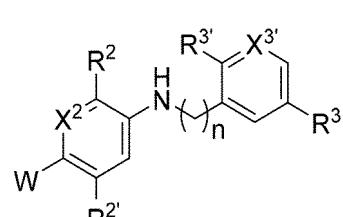
20



VII-(ii)f-1



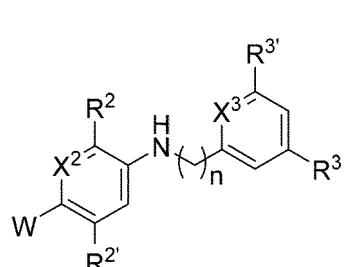
VII-(ii)f-2



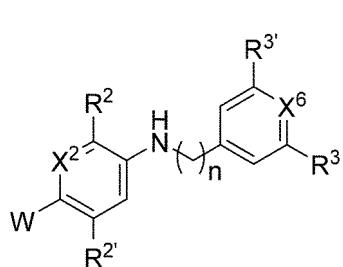
VII-(ii)f-3

【化171】

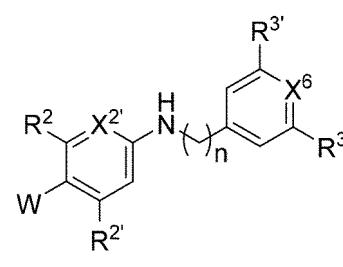
30



VII-(ii)f-4



VII-(ii)f-5

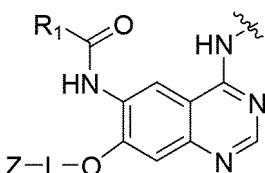


VII-(ii)f-6

のうちの1つを有し、式中、Wは、

【化172】

40



であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、- N = または - C H = であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、- C F₃、

50

または $-O-C(F_3)_n$ であり、 n は、0または1であり、 Z 、 L 、 R^1 は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。

【0547】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。

【0548】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、 $-N=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0549】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。

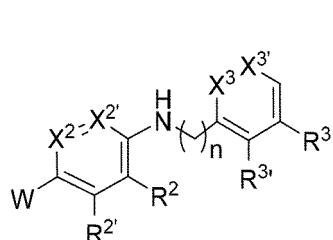
【0550】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、 $-N=$ である（すなわち、ピリジン環）。

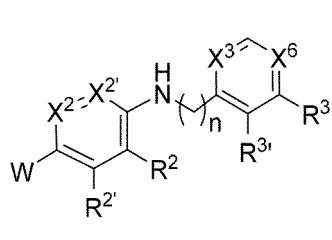
【0551】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

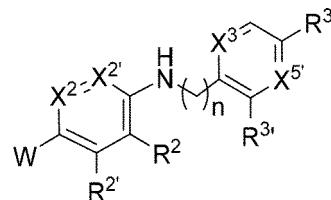
【化173】



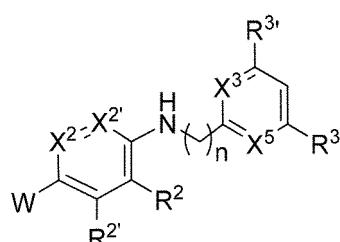
VII-(ii)g-1



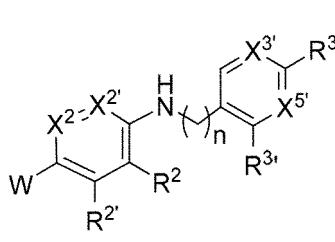
VII-(ii)g-2



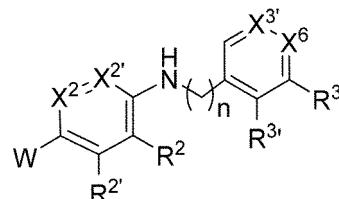
VII-(ii)g-3



VII-(ii)g-4



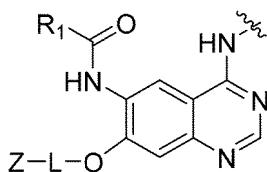
VII-(ii)g-5



VII-(ii)g-6

を有し、式中、 W は、

【化174】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N=$ または $-CH=$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 n は、0または1である。

【0552】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。し

10

20

30

40

50

たがって、(C_{HR₆R₇})のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。}

【0553】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0554】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である(すなわち、ピリダジン環)。

【0555】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリジン環)。

10

【0556】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリダジン環)。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である(すなわち、ピリミジン環)。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である(すなわち、ピラジン環)。

20

【0557】

R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、ハル、またはC_{1~6}アルキル(例えば、H、ハル、または-CH₃)である。

【0558】

いくつかの実施形態では、R³は、H、ハル、-CF₃、または-OCF₃である。

30

【0559】

いくつかの実施形態では、R^{3'}は、H、ハル、またはC_{1~6}アルキル(例えば、H、ハル、または-CH₃)である。

【0560】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R³は、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³は、Hであり、R^{3'}は、ハルまたはC_{1~6}アルキルである。

【0561】

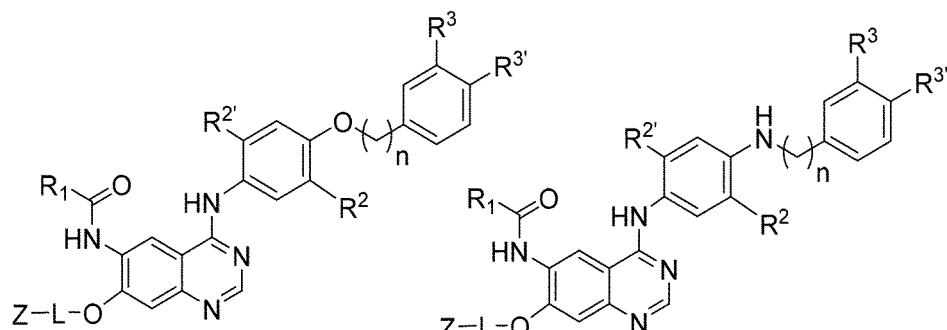
いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルまたはC_{1~6}アルキルであり、R^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hであり、R^{2'}は、ハルである。

40

【0562】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化175】



VII-(ii)h-a-1

VII-(ii)i-a-1

10

20

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0563】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

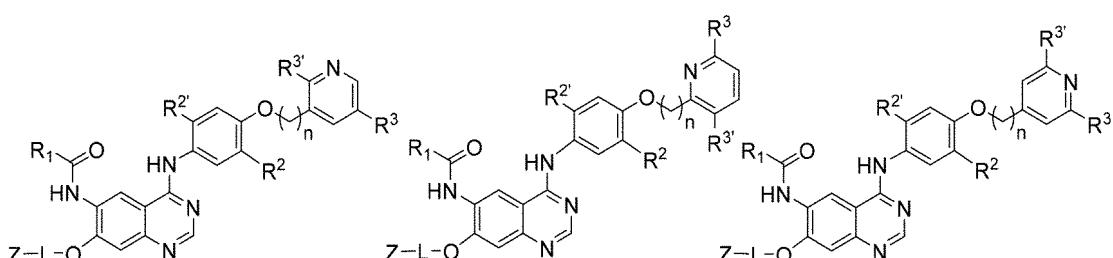
【0564】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0565】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化176】



VII-(ii)h-c-1

VII-(ii)h-b-1

VII-(ii)h-d-1

30

40

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1である。

【0566】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0567】

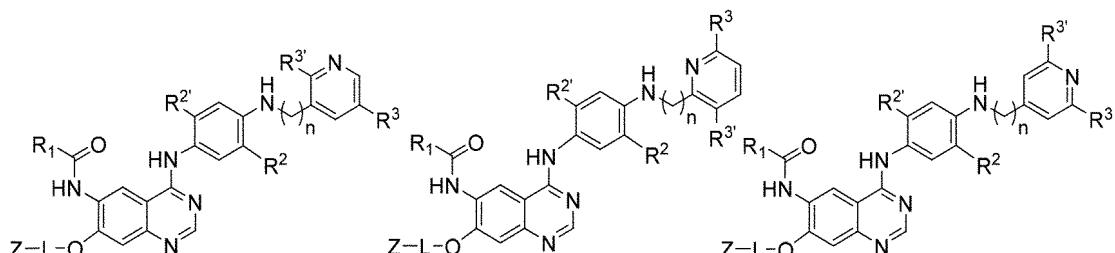
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0568】

50

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化177】



VII-(ii)i-c-1

VII-(ii)i-b-1

VII-(ii)i-d-1

10

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0569】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

20

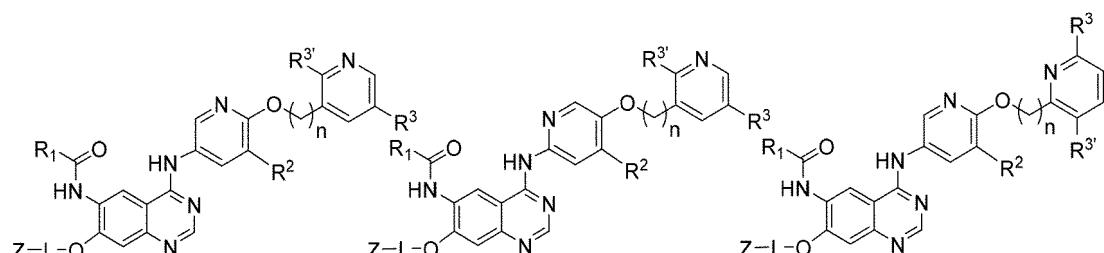
【0570】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0571】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化178】

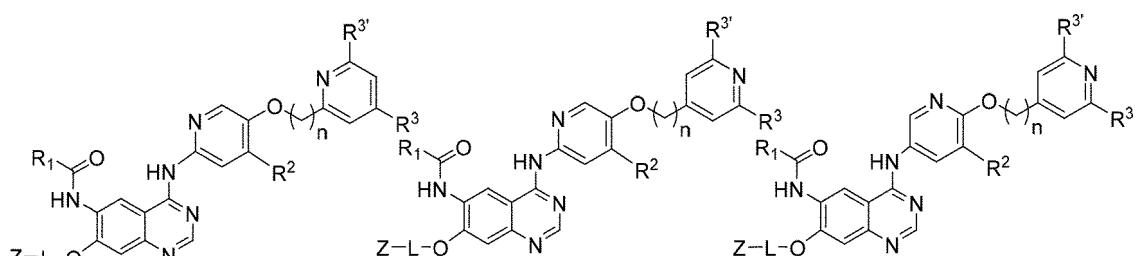


VII-(ii)h-e-1

VII-(ii)h-g-1

VII-(ii)h-f-1

30



VII-(ii)h-h-1

VII-(ii)h-i-1

VII-(ii)h-j-1

40

を有し、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである

50

。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0572】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

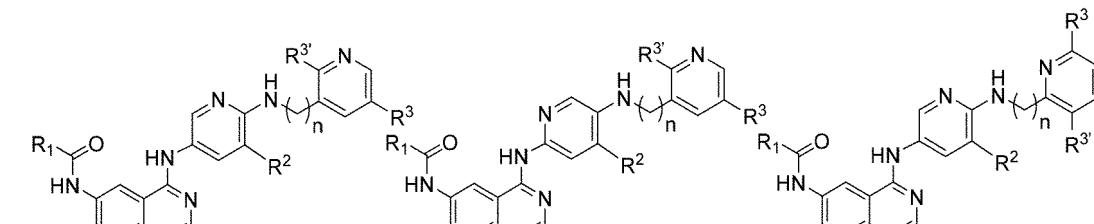
【0573】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0574】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化179】



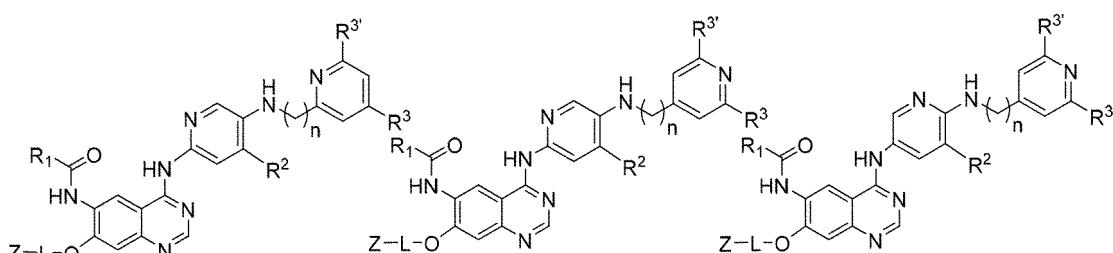
VII-(ii)i-e-1

VII-(ii)i-g-1

VII-(ii)i-f-1

10

20



VII-(ii)i-h-1

VII-(ii)i-i-1

VII-(ii)i-j-1

30

を有し、式中、R²は、H、C_{1~6}アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C_{1~6}アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0575】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

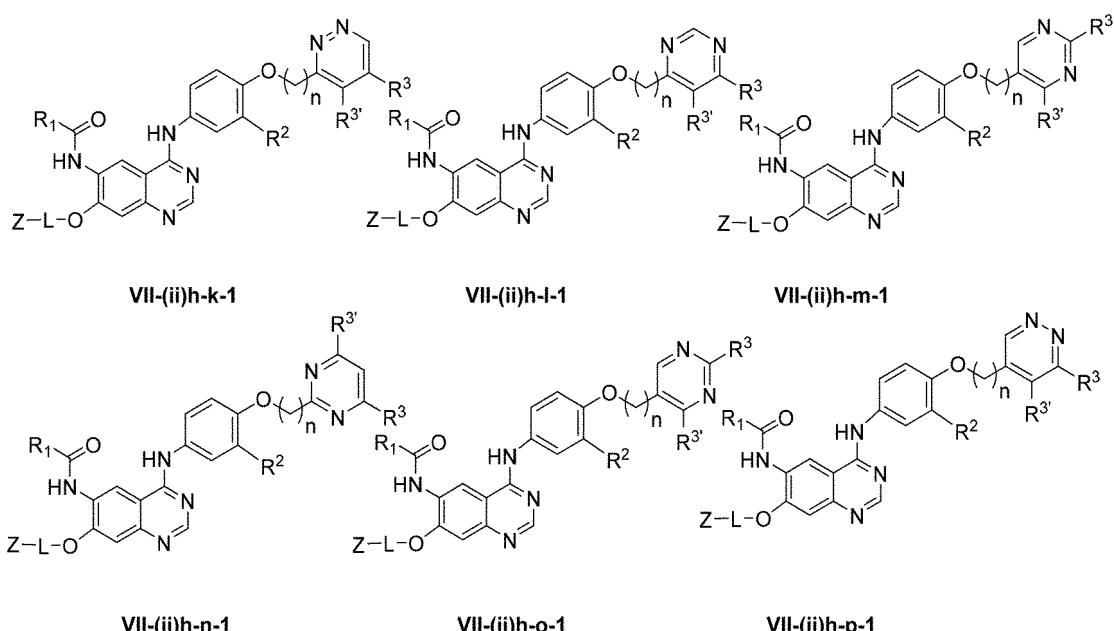
【0576】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0577】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化 1 8 0】



10

20

30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0578】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

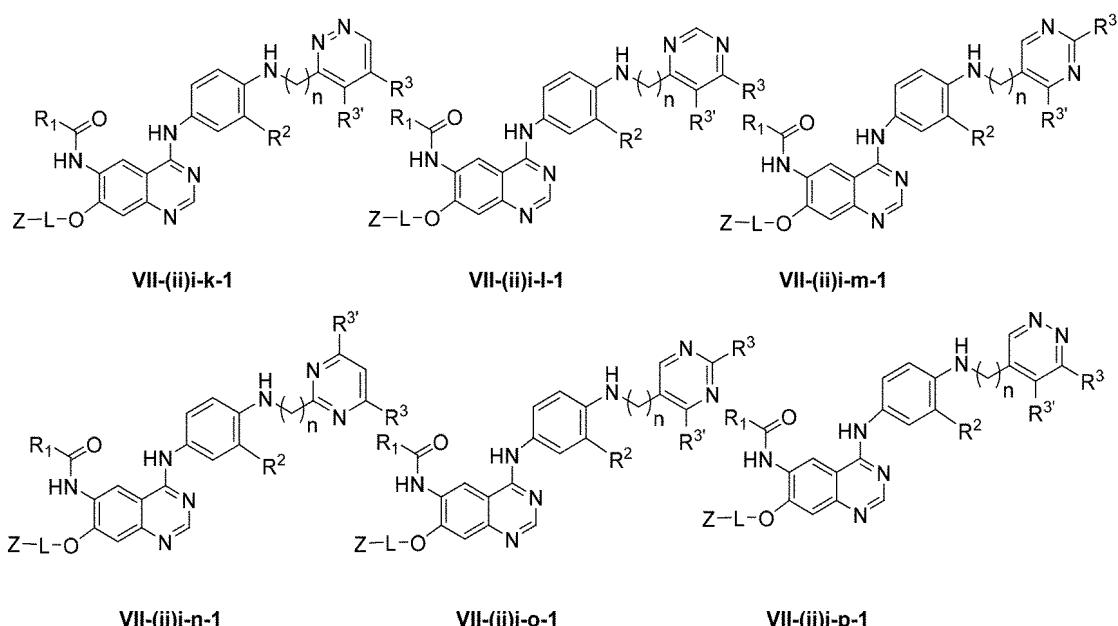
【0579】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0580】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、以下の式

【化181】



を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式VIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0581】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0582】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0583】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリルである。

【0584】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキル(-NR⁴R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3~6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3~6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルを含む。

【0585】

式VIIの化合物のいくつかの実施形態では、3~6員ヘテロアリール(-NR⁶R⁷)

10

20

30

40

50

) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) は、 C 、 N 、 O 、または S (例えば、 C 、 N 、または O および C または N 、 N 原子の数は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、 O および S 原子の数はそれぞれ、 0 、 1 、または 2 である) から選択される 3 つ、 4 つ、 5 つ、または 6 つの環原子 (例えば 5 つの環原子) を有する (完全な) 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。 いくつかの実施形態では、「 ヘテロアリール 」 の例としては、 ピロリル、 イミダゾリルが挙げられる。 好ましくは、 芳香族環系は、 窒素含有ヘテロアリールである。

【 0586 】

10

式 V I I の化合物のいくつかの実施形態では、 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキル (- (N R⁶ R⁷) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) は、 C 、 N 、 O 、または S (例えば、 C 、 N 、または O) から選択される 3 ~ 9 つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、 N 原子の数は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、 O および S 原子の数はそれぞれ、 0 、 1 、または 2 である。 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキル ((N R⁶ R⁷) または - (C H R⁶ R⁷) と組み合わせて) の例としては、 単環、 例えば、 オキシラニル、 チアラニル、 アジラジニル、 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、 1 , 3 - ジオキソラニル、 1 , 4 - ジオキサン二ル、 1 , 4 - オキサチアニル、 1 , 4 - ジチアニル、 1 , 3 - ジオキサン、 1 , 3 - ジチアニル、 ピペラジニル、 チオモルホリニル、 ジオキソチオモルホリニル、 ピペリジニル、 モルホリニル、 オキセパニル、 チエパニル、 アゼパニル、 ジアゼパニル、 オキサゼパニル (例えば、 アゼチジニル、 ピロリジニル、 ピペリジニル、 ピペラジニル、 モルホリニル、 アゼパニル) ； 縮合環系、 例えば、 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキシリル、 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 3 - アザ - 7 - オキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2 , 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 2 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 2 , 8 - ジアザ - 5 - オキサビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 4 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 2 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 , 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 - チア - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル等； 架橋環系、 例えば、 N および O から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を有する、 ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル、 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、 ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、 ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、 ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル (例えば、 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、 ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル) ； スピロ環系、 例えば、 N および O から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を有する (例えば、 ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、 オキサ - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、 ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル、 オキサ - アザスピロ [4 . 4] ノナニル) 、 スピロペンタニル、 スピロ [2 . 3] ヘキサニル、 スピロ [3 . 3] ヘプタニル、 スピロ [3 . 4] オクタニル、 スピロ [4 . 4] ノナニル、 スピロ [3 . 5] ノナニル、 スピロ [4 . 5] デカニル (例えば、 スピロ [3 . 3] ヘプタニル、 スピロ [4 . 4] ノナニル) が挙げられる。 好ましくは、 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、 少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。

【 0587 】

40

いくつかの実施形態では、 Z は、 - (N R⁴ R⁵) (式中、 R⁴ および R⁵ は、 互いに独立して、 H 、 C₁₋₆ アルキル、 シクロプロピル、 シクロブチル、 0 、 1 つ、 もしくは 2 つの N 原子および 0 、 1 つ、 もしくは 2 つの O 原子を含有する 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである) 、 または - (N R⁶ R⁷) 、 - (C H R⁶ R⁷) であり、 式中、 R⁶ および R⁷ は、 それらが結合する原子と一緒に、 0 、 1 つ、 2 つ、 もしくは 3 つの N 原子および 0 、 1 つ、

50

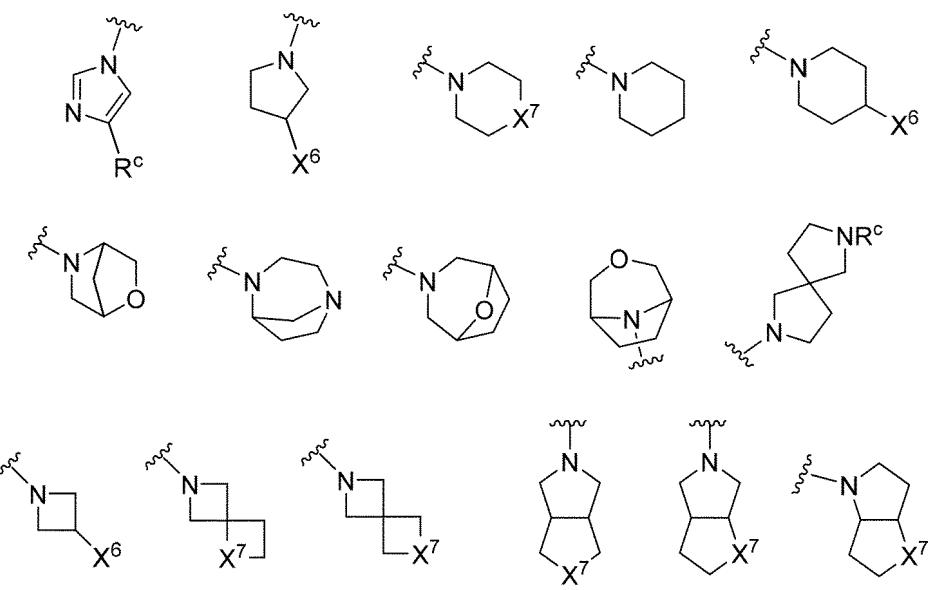
もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1～4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1～4}アルキルである。

【0588】

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化182】

10



20

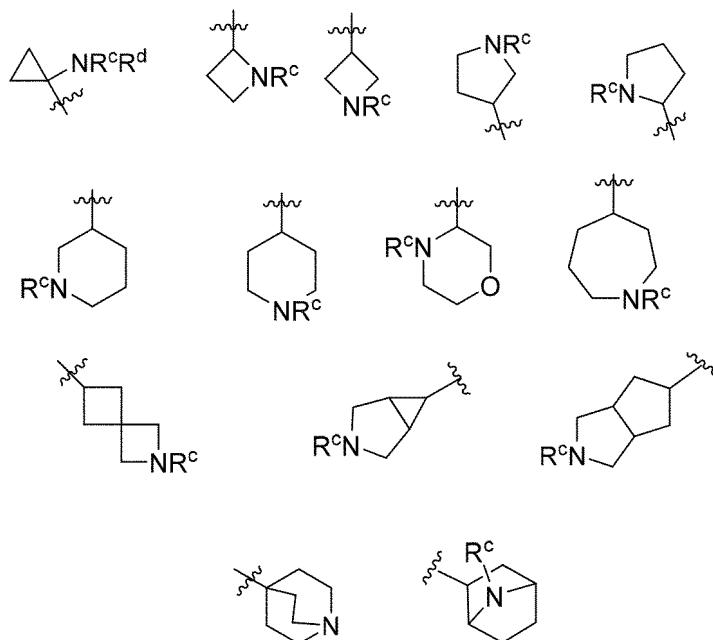
を含み、式中、R^cは、H、C_{1～4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0589】

30

いくつかの実施形態では、-(CH₂R⁶R⁷)環系は、

【化183】



10

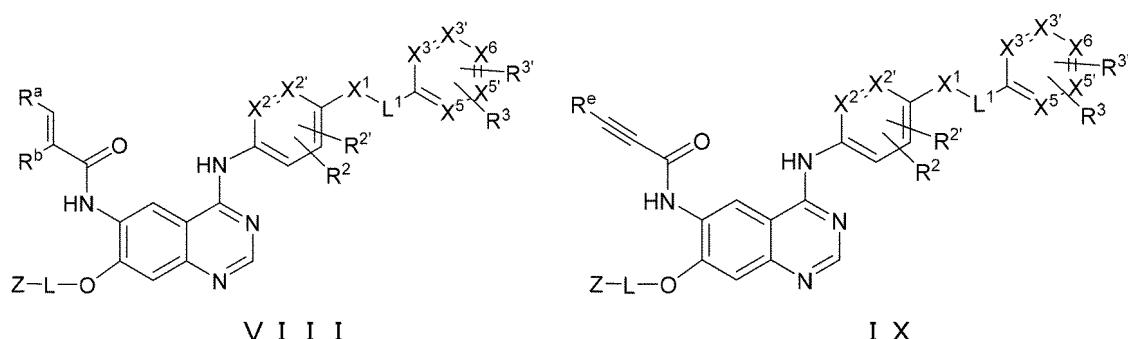
20

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0590】

いくつかの実施形態では、式VIIIの化合物は、式VIIIAまたはIX

【化184】



30

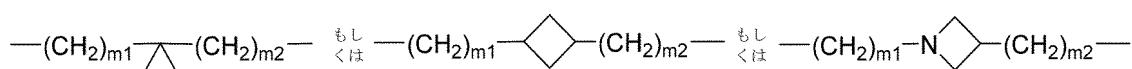
を有し、式中、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化185】



であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

Z は、-(NR⁴R⁵)（式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、

40

50

シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(N R⁶R⁷)、-(C H R⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-O R'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルであり、

R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、または-C H₂-O-C H₃（例えば、H）であり、R_eは、Hまたはメチルである。

【0591】

10

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0592】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0593】

いくつかの実施形態では、L¹は、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合ではない。

【0594】

20

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0595】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

30

【0596】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0597】

40

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-C H₃、F、C l）である。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

【0598】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、-O C F₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、-O C F₃であり、R^{3'}は、H、ハルである。

【0599】

50

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、

ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 R^3' は、H、ハルであるか、または R^2 および R^2' は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 R^3 は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 R^2' は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 R^3 は、Hである。

【0600】

いくつかの実施形態では、Zは、 $-(NR^4R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または $-(NR^6R^7)$ 、 $-(CHR^6R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルである。
10

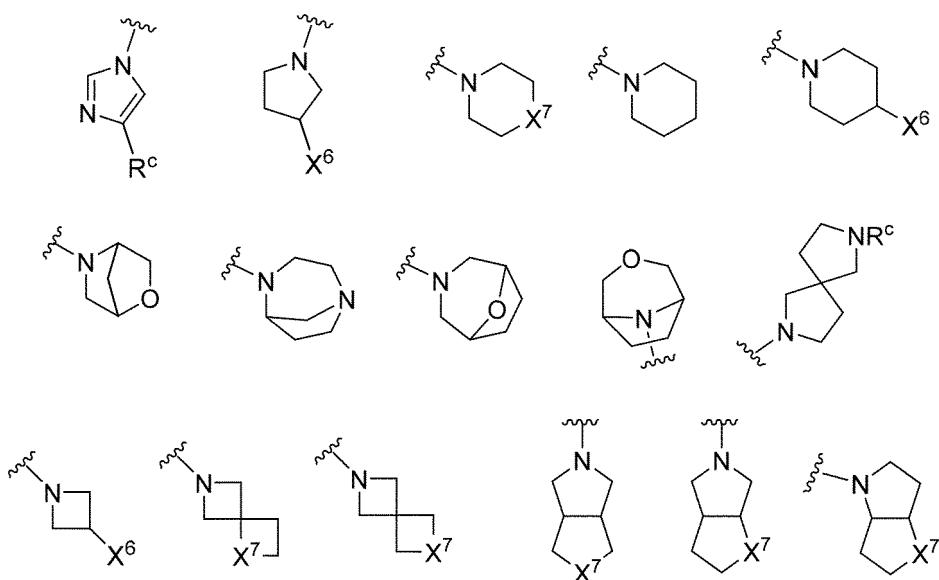
【0601】

いくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリル（例えば、メチル）である。
20

【0602】

いくつかの実施形態では、 $-(NR^6R^7)$ 環系は、

【化186】

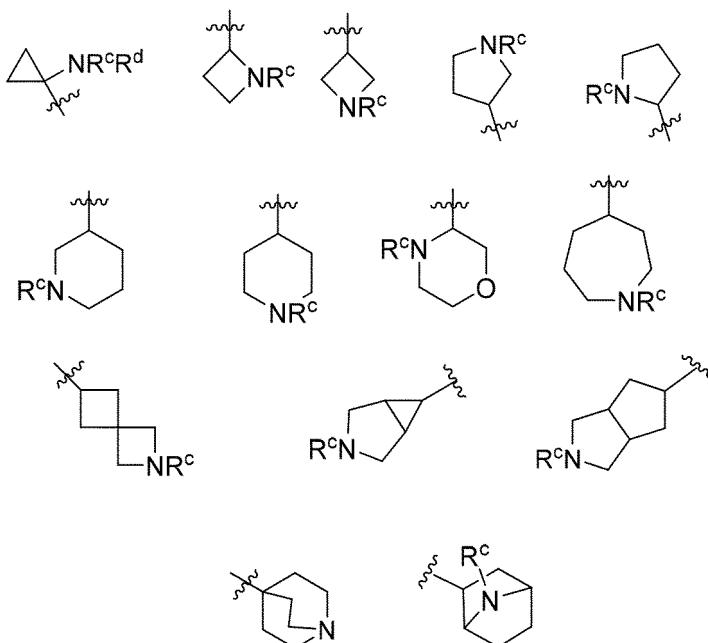


を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、H、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、F、Clであり、 X^7 は、 $-O-$ 、 $-N$ H-、または $-N(CH_3)-$ 、 $-SO_2$ である。
40

【0603】

いくつかの実施形態では、 $-(CR^6R^7)$ 環系は、

【化187】



10

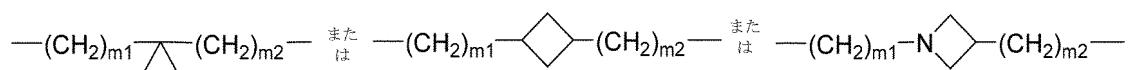
20

を含み、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C₁₋₄アルキルである。

【0604】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合である。いくつかの実施形態では、Lは、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。いくつかの実施形態では、Lは、

【化188】



30

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、または2である。

【0605】

いくつかの実施形態では、X¹は、-O-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-NH-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-S-である。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、L¹は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(C₂H₅)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

40

【0606】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₂H₅)-、-CH₂-CH(C₂H₅)-、-NH-CH(C₂H₅)-、-S-CH(C₂H₅)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C₂H₅)-、-CH₂-CH(C₂H₅)-、-O-CH(ハル)-、または-CH₂-CH(ハル)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-）を含む。

50

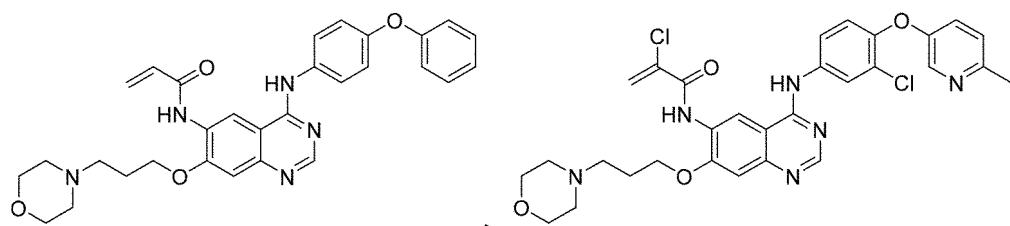
【0607】

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ である、いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-CH_2-$ である。

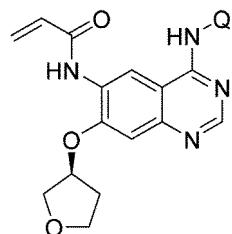
【0608】

いくつかの実施形態では、式VIIの化合物は、

【化189】



、または

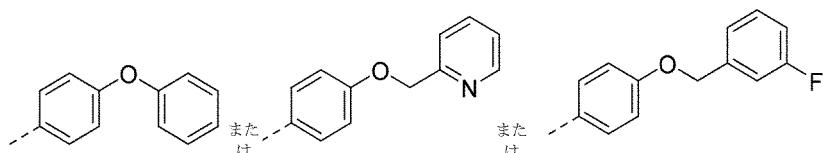


10

20

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化190】



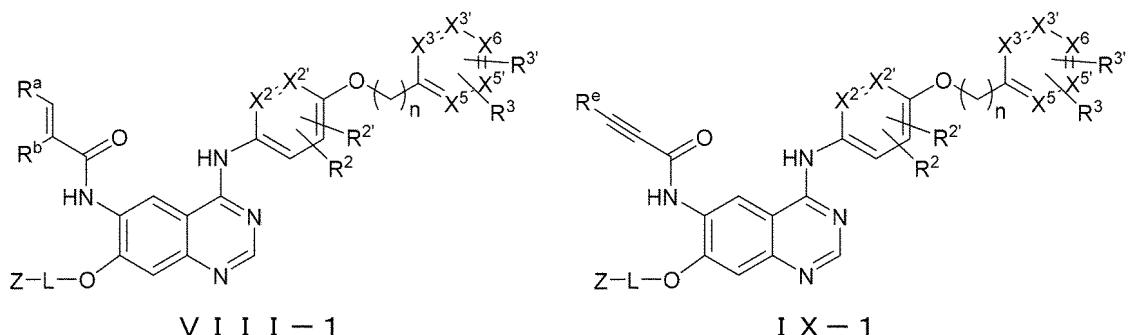
30

である。

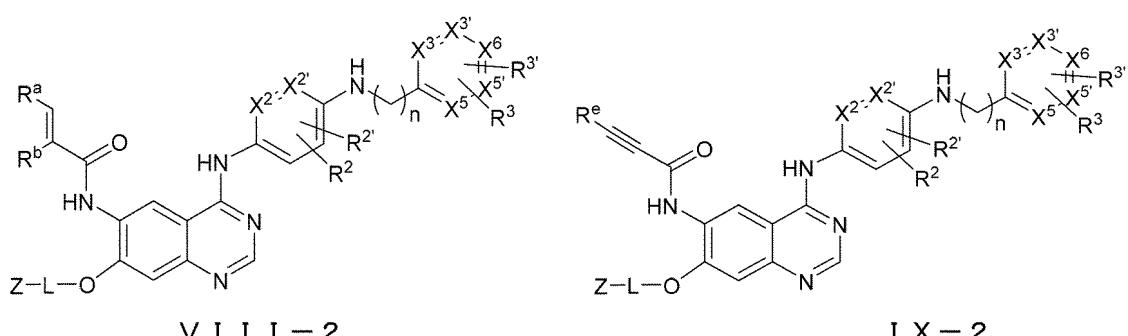
【0609】

いくつかの実施形態では、式VIIまたはIXの化合物は、式VII-1、VII-2、またはIX-1、IX-2

【化191】



10

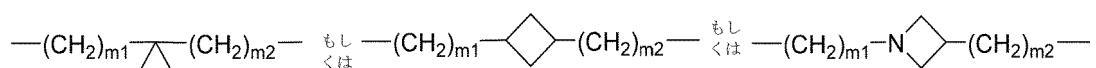


20

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N =$ 、 $-CH =$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、

Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化192】



30

であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Zは、 $-(NR^4R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または $-(NR^6R^7)$ 、 $-(CHR^6R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ （例えば、H）であり、 R_e は、Hまたはメチルであり、nは、0または1である。

【0610】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 (CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0611】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0612】

40

50

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0613】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0614】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0615】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

【0616】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルである。

【0617】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。

【0618】

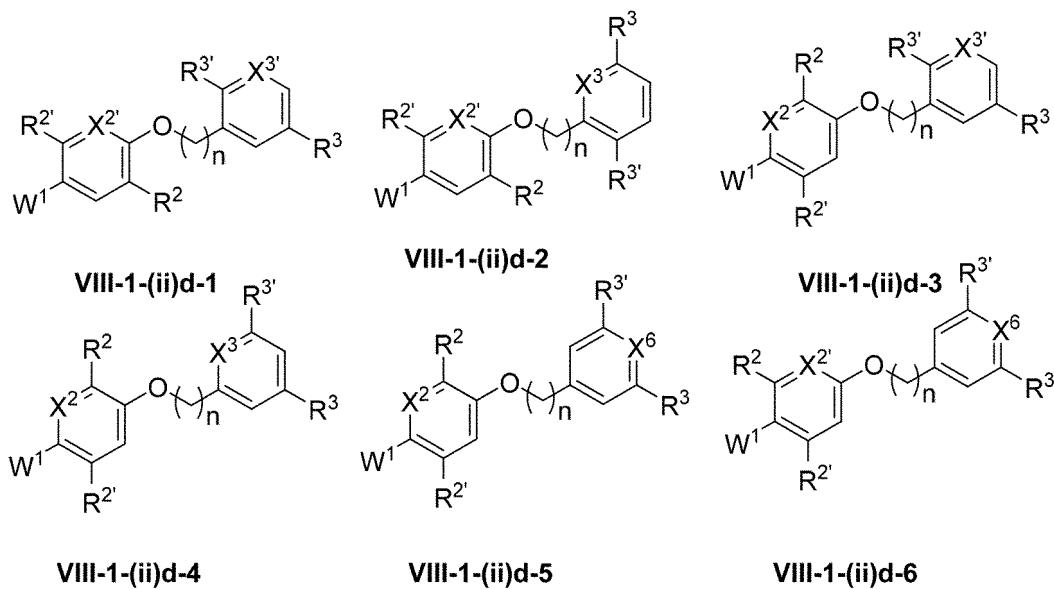
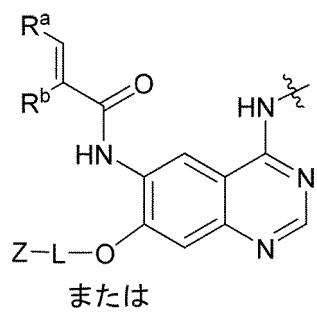
いくつかの実施形態では、式VII-1、IX-1の化合物は、以下の式

10

20

30

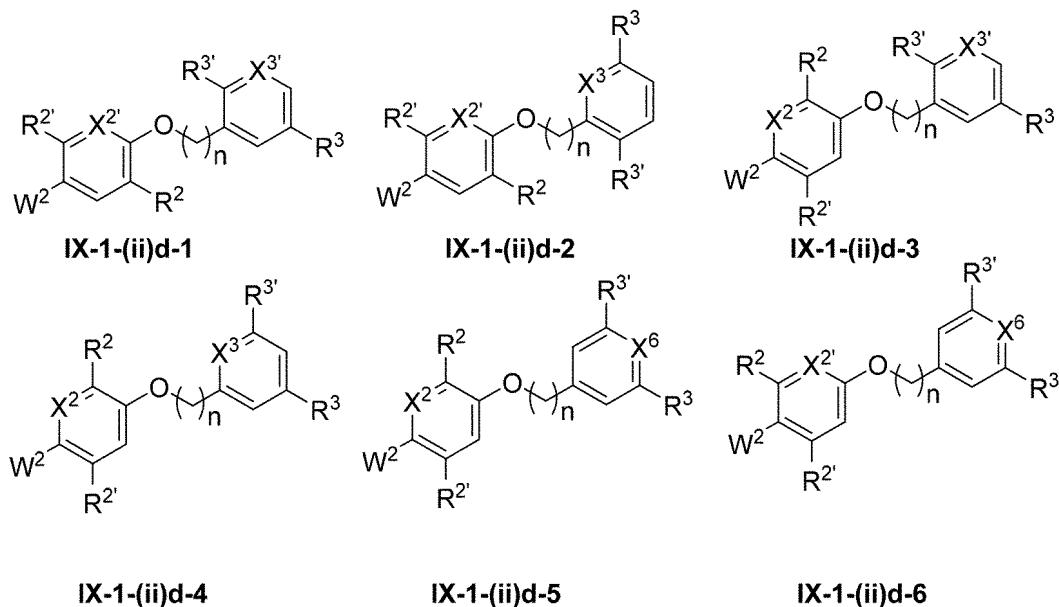
【化193】

のうちの1つを有し、W₁は、

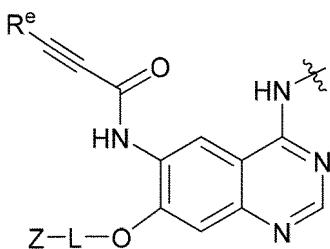
10

20

【化194】



であり、W₂は、



であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^e、およびR¹は、式VII-IまたはIX(またはVIII-I-1、IX-1)の化合物について上記に定義した通りである。

【0619】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0620】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0621】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり(すなわち、フェニル環)、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。

【0622】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり(すなわち、フェニル環)、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である(すなわち、ピリジン環)。

【0623】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり(すなわち、ピリジン環)、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である(すなわち、フェニル環)。

【0624】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり(すなわち、ピリジン環)

10

20

30

40

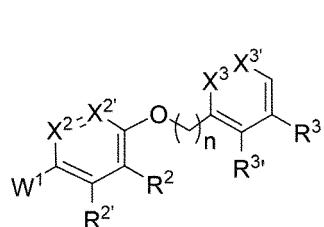
50

、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

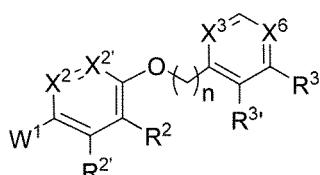
【0625】

いくつかの実施形態では、式VII-1-1、IX-1の化合物は、以下の式

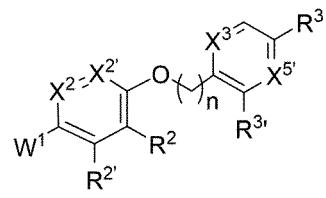
【化195】



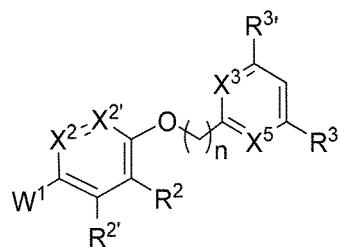
VIII-1-(ii)e-1



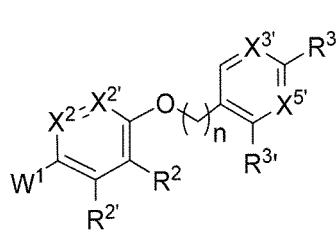
VIII-1-(ii)e-2



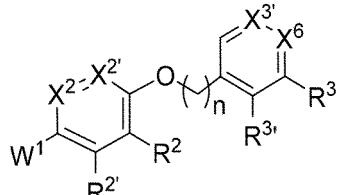
VIII-1-(ii)e-3



VIII-1-(ii)e-4

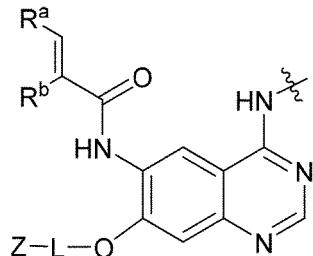


VIII-1-(ii)e-5



VIII-1-(ii)e-6

のうちの1つを有し、 W_1 は、



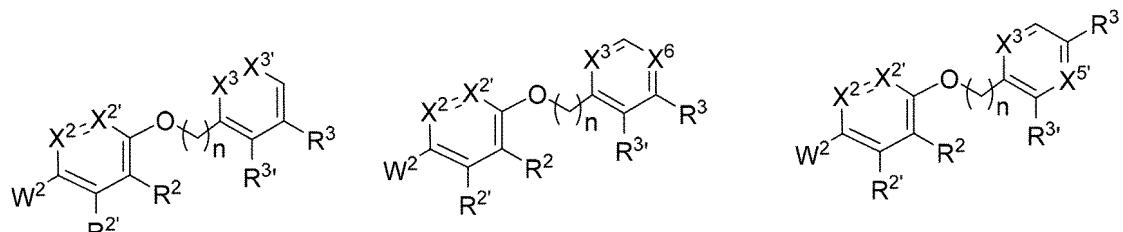
または

10

20

30

【化196】

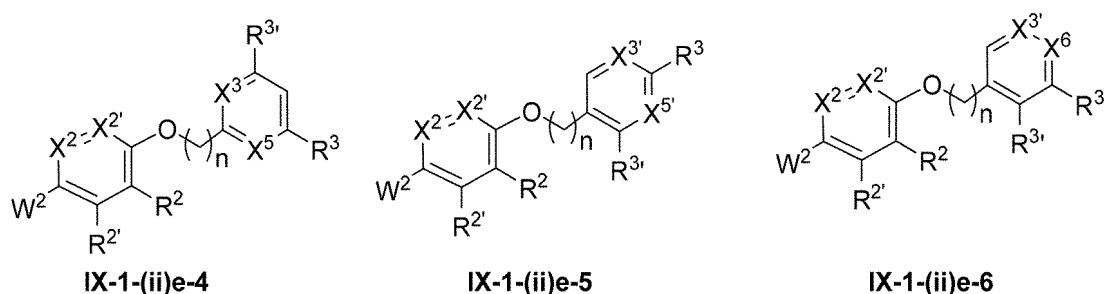


IX-1-(ii)e-1

IX-1-(ii)e-2

IX-1-(ii)e-3

10



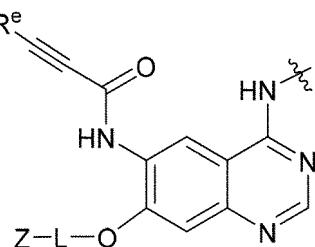
IX-1-(ii)e-4

IX-1-(ii)e-5

IX-1-(ii)e-6

であり、W₂は、

20



であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^e、およびR¹は、式VII-IIIまたはIX（またはVII-I-1、IX-1）の化合物について上記に定義した通りである。

30

【0626】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0627】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

40

【0628】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0629】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

50

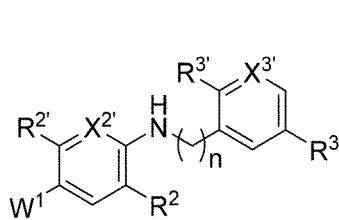
【0630】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5' の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

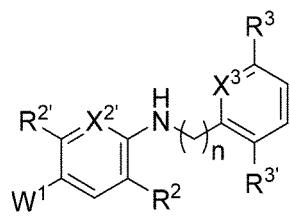
【0631】

10

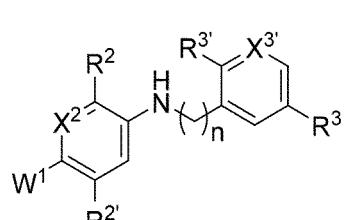
いくつかの実施形態では、式VII-II-2、IX-2の化合物は、以下の式
【化197】



VIII-2-(ii)f-1

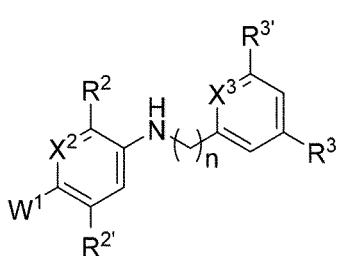


VIII-2-(ii)f-2

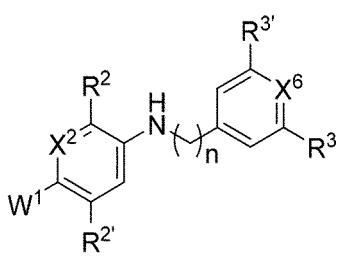


VIII-2-(ii)f-3

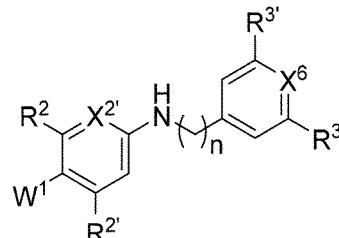
20



VIII-2-(ii)f-4



VIII-2-(ii)f-5

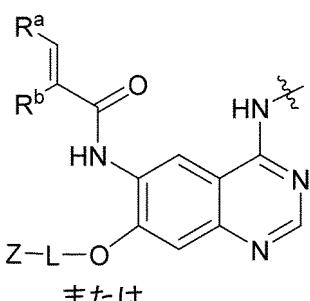


VIII-2-(ii)f-6

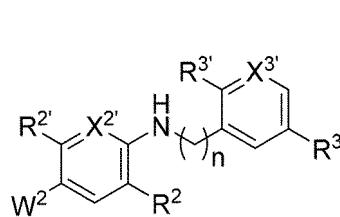
30

【化198】

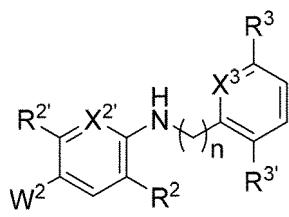
のうちの1つを有し、W₁は、



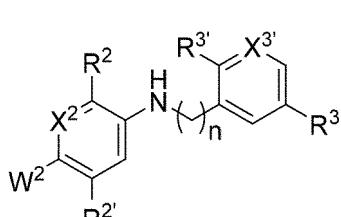
10



IX-2-(ii)f-1

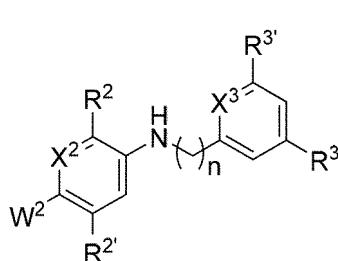


IX-2-(ii)f-2

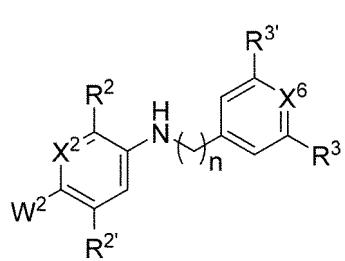


IX-2-(ii)f-3

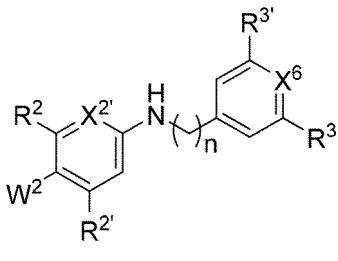
20



IX-2-(ii)f-4



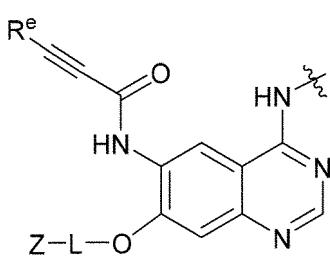
IX-2-(ii)f-5



IX-2-(ii)f-6

30

であり、W₂は、



であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、Z、L、R^e、R^b、R^cは、式VおよびVI(またはVI-2、VI-2')の化合物について上記に定義した通りである。

40

【0632】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH_nR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0633】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0634】

50

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0635】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0636】

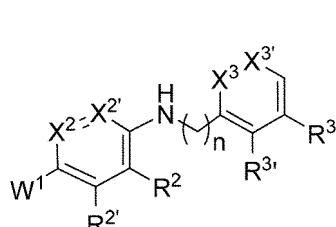
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0637】

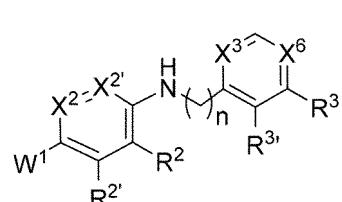
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0638】

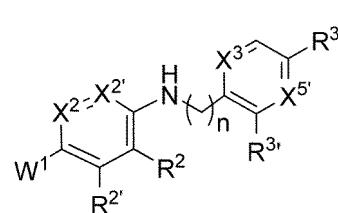
いくつかの実施形態では、式VII-2、IX-2の化合物は、以下の式
【化199】



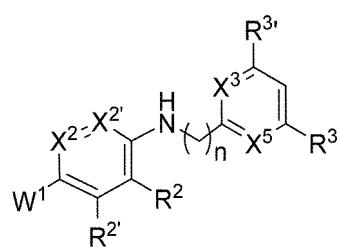
VIII-2-(ii)g-1



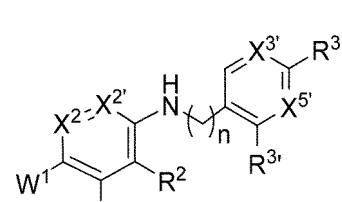
VIII-2-(ii)g-2



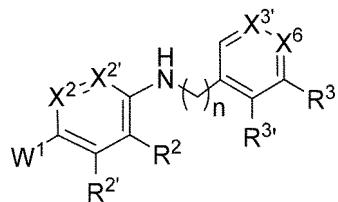
VIII-2-(ii)g-3



VIII-2-(ii)g-4

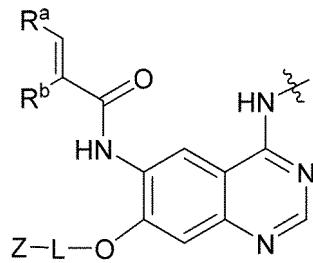


VIII-2-(ii)g-5



VIII-2-(ii)g-6

のうちの1つを有し、W₁は、



または

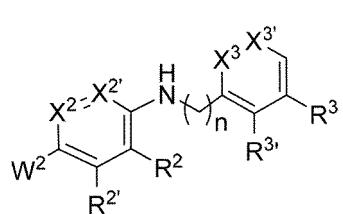
10

20

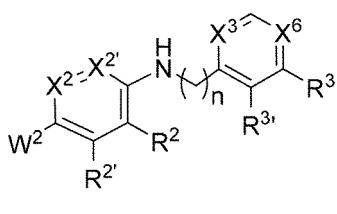
30

40

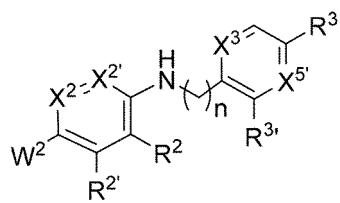
【化 2 0 0】



IX-2-(ii)g-1

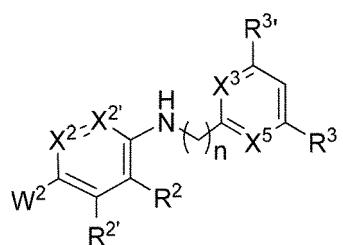


IX-2-(ii)g-2

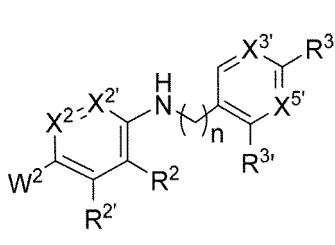


IX-2-(ii)g-3

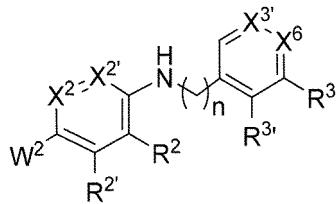
10



IX-2-(ii)g-4

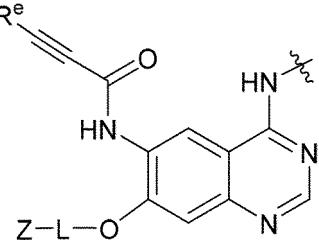


IX-2-(ii)g-5



IX-2-(ii)g-6

20

であり、W₂は、

30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^e、およびR¹は、式VII-IIIまたはIX（またはVII-I-1、IX-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0639】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

【0640】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0641】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0642】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}

50

、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または X^6 は、 $-N =$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0643】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、ピラジン環）。 10

【0644】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、 H 、 ハル、 または C_{1-6} アルキル（例えば、 H 、 ハル、 または $-CH_3$ ）である。

【0645】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H 、 ハル、 $-CF_3$ 、 または $-OCF_3$ である。

【0646】

いくつかの実施形態では、 $R^{3'}$ は、 H 、 ハル、 または C_{1-6} アルキル（例えば、 H 、 ハル、 または $-CH_3$ ）である。 20

【0647】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、 ハルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 ハル、 $-CF_3$ 、 または $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 H であり、 $R^{3'}$ は、 ハルまたは C_{1-6} アルキルである。

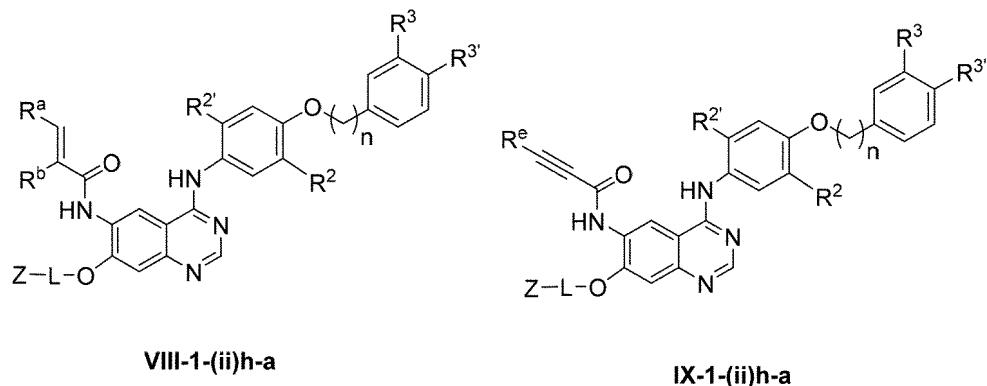
【0648】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、 ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 ハルまたは C_{1-6} アルキルであり、 $R^{2'}$ は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H であり、 $R^{2'}$ は、 ハルである。 30

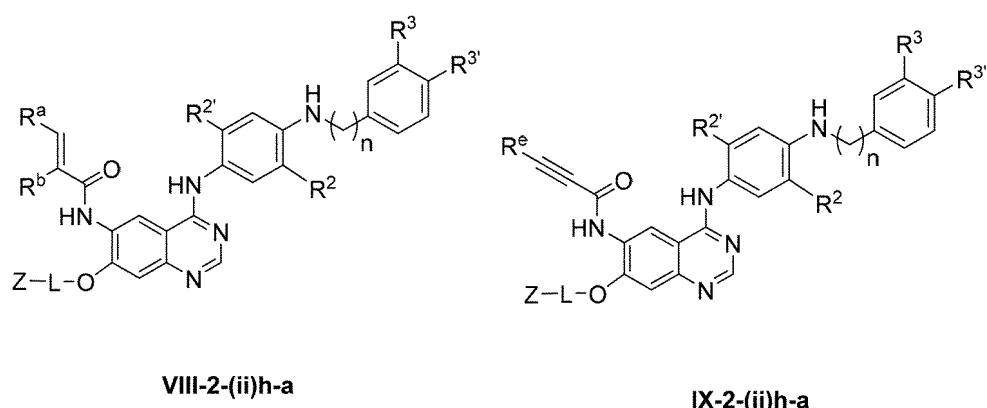
【0649】

いくつかの実施形態では、式 $VIII-1$ 、 $VIII-2$ 、 または $IX-1$ 、 $IX-2$ の化合物は、式

【化 2 0 1】



10



20

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1およびIX（またはVII-1、IX-1もしくはVII-2、IX-2）の化合物について上記に定義した通りである。

30

【0650】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0651】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0652】

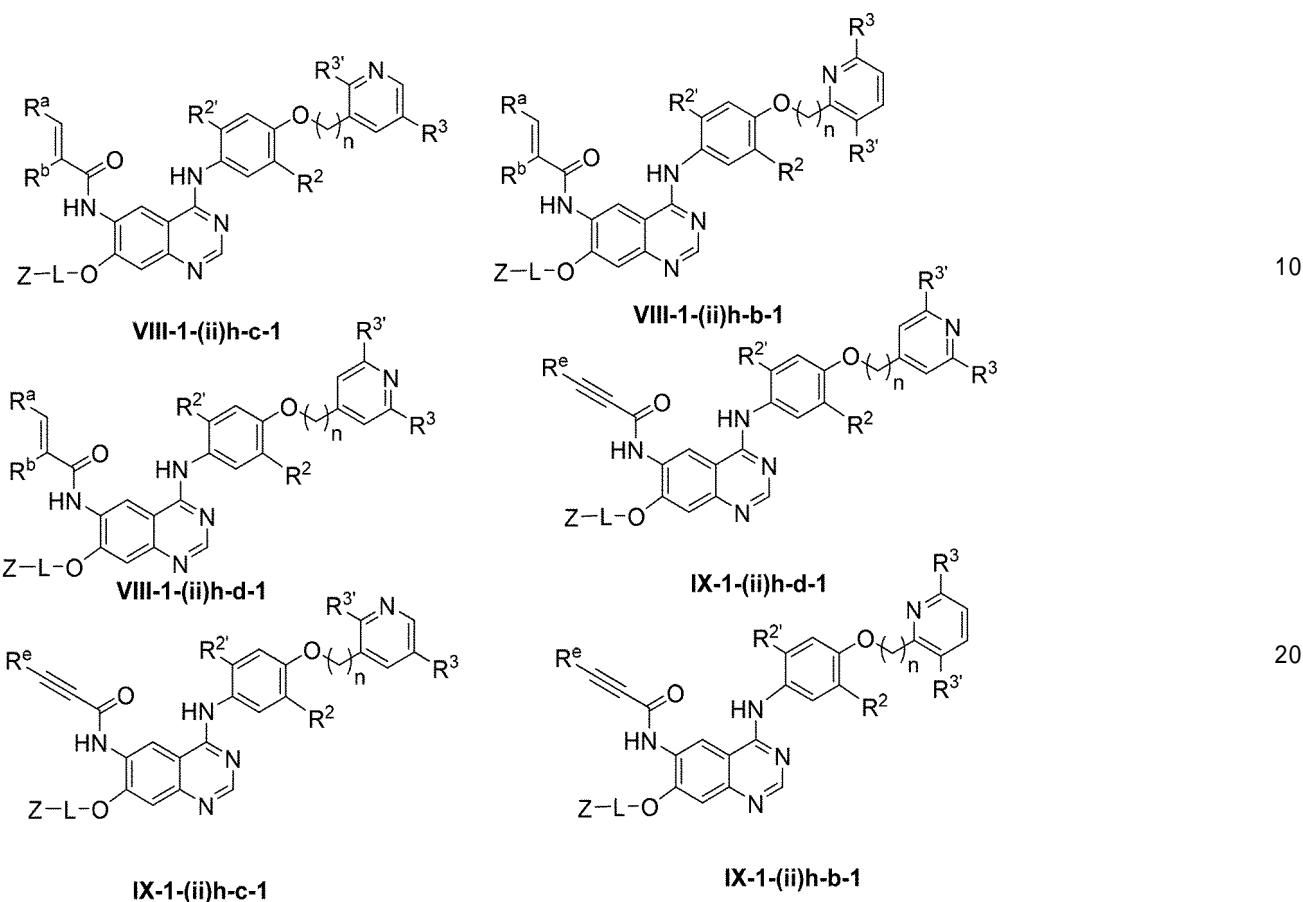
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0653】

いくつかの実施形態では、式VII-1、IX-1の化合物は、式

40

【化 2 0 2】



を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1およびIX（またはVII-1、IX-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0654】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0655】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

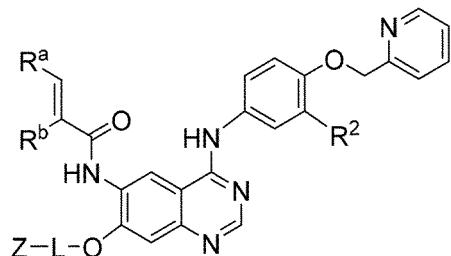
【0656】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0657】

いくつかの実施形態では、式IX-1の化合物は、式

【化203】



IX-1-(ii)h-b-2

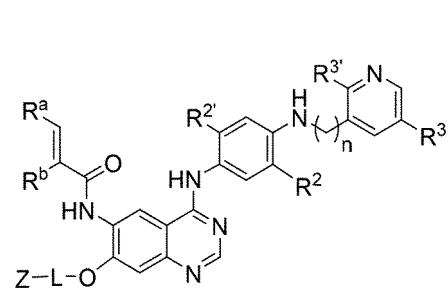
10

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

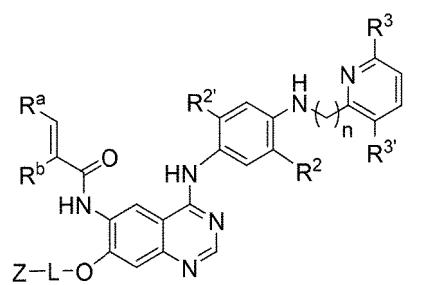
【0658】

いくつかの実施形態では、式VII-II-2、IX-2の化合物は、式

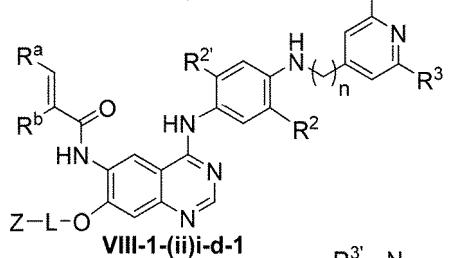
【化204】



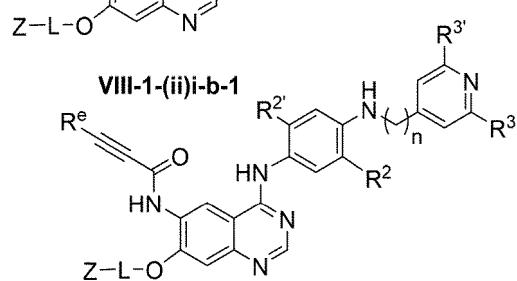
VIII-1-(ii)i-c-1



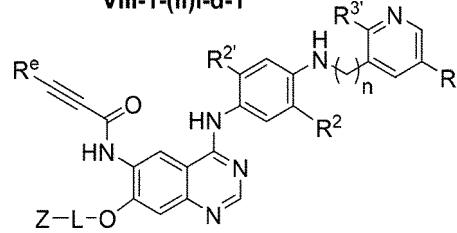
VIII-1-(ii)i-b-1



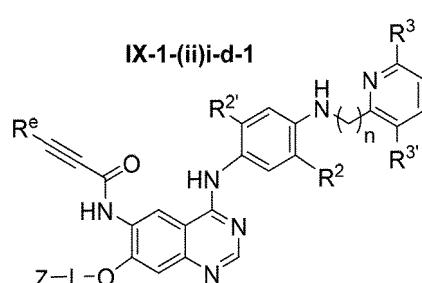
VIII-1-(ii)i-d-1



IX-1-(ii)i-d-1



IX-1-(ii)i-c-1



IX-1-(ii)i-b-1

20

30

40

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-IIまたはIX（またはVII-II-2、IX-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0659】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。し

50

たがって、(C H R₆ R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

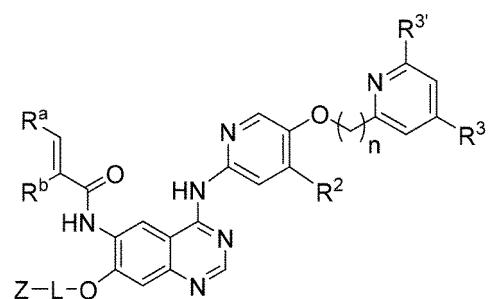
【0660】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

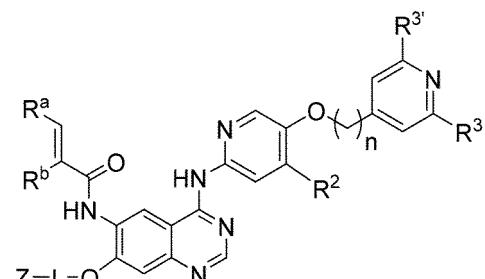
【0661】

いくつかの実施形態では、式VIII-I-1、IX-1の化合物は、式

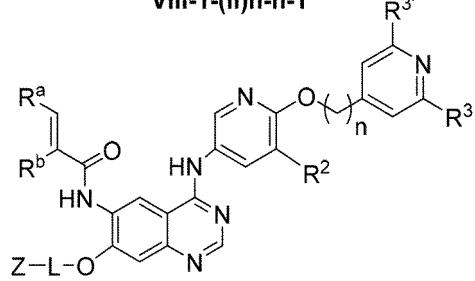
【化205】



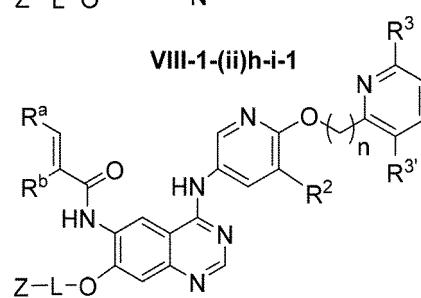
VIII-1-(ii)h-h-1



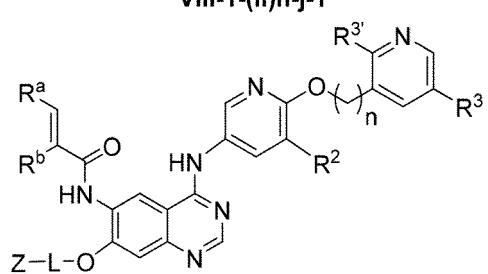
VIII-1-(ii)h-i-1



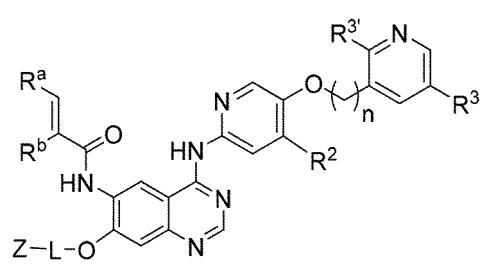
VIII-1-(ii)h-j-1



VIII-1-(ii)h-f-1



VIII-1-(ii)h-e-1



VIII-1-(ii)h-g-1

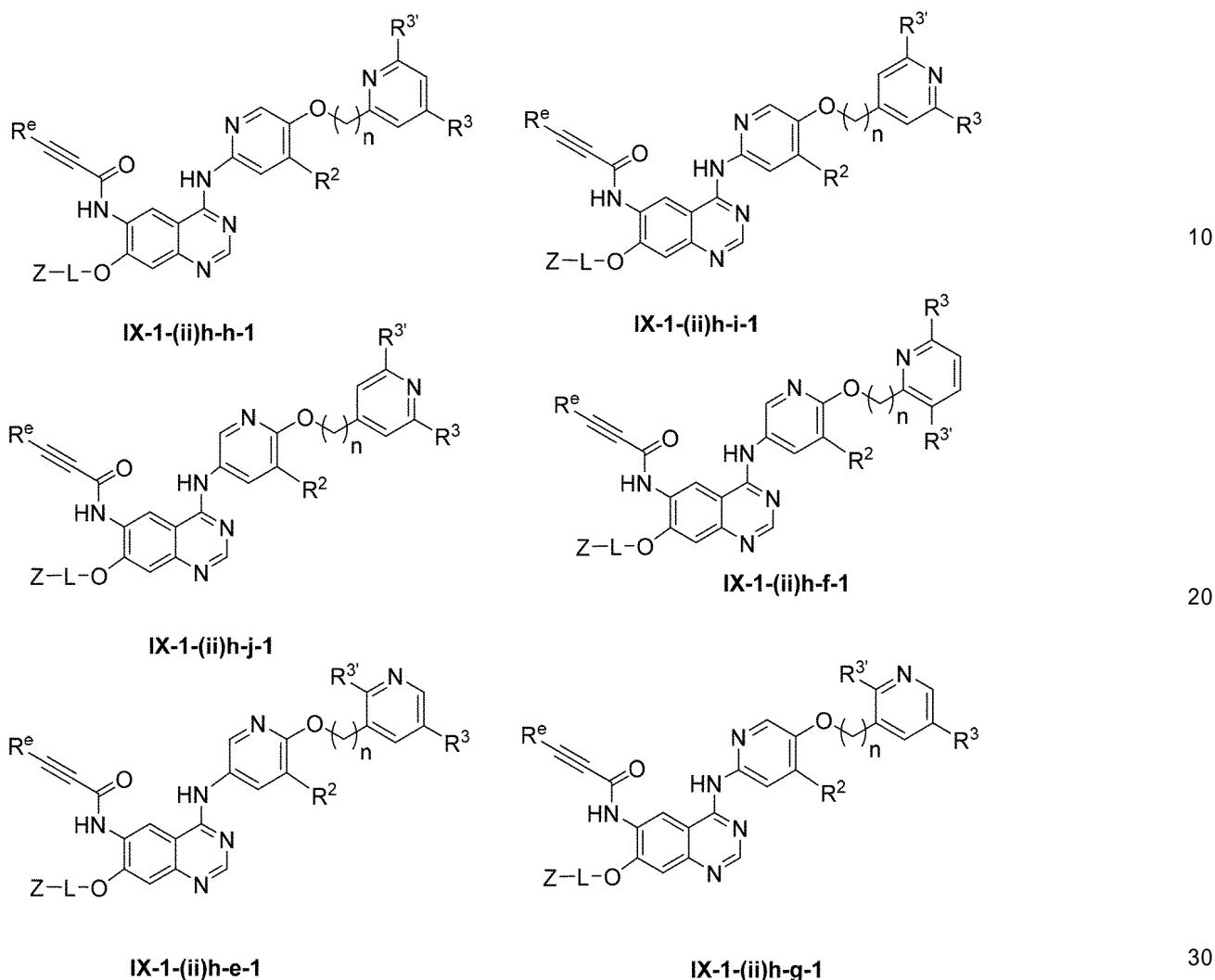
または

10

20

30

【化 2 0 6】



を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1およびIX（またはVII-1、IX-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0662】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0663】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

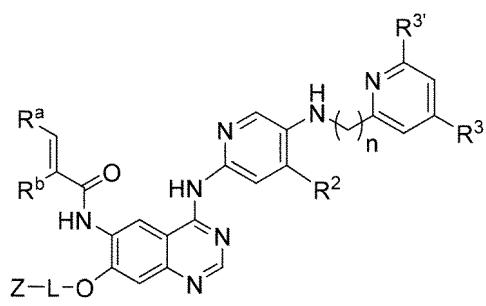
【0664】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

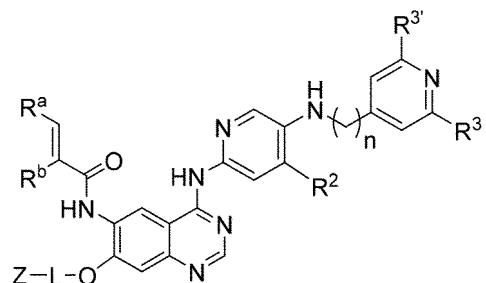
【0665】

いくつかの実施形態では、式VII-2、IX-2の化合物は、式

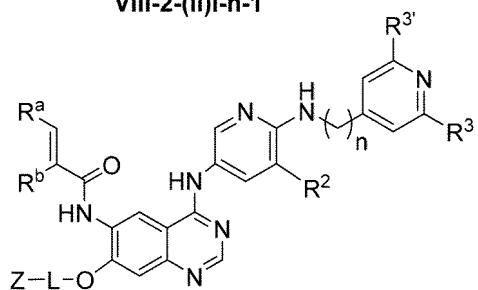
【化 2 0 7】



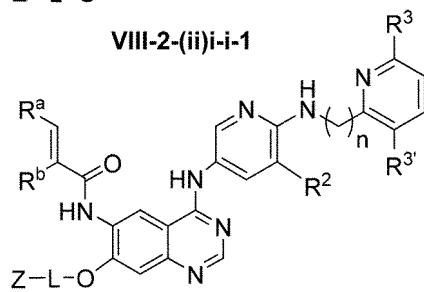
VIII-2-(ii)i-h-1



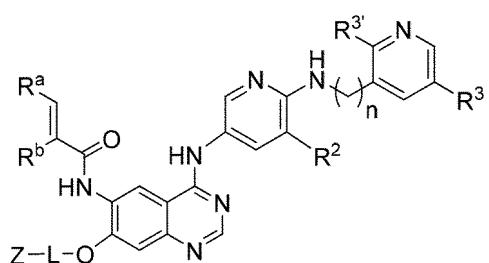
VIII-2-(ii)i-i-1



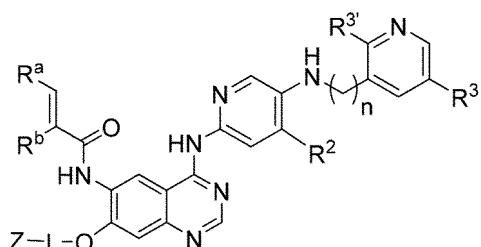
VIII-2-(ii)i-j-1



VIII-2-(ii)i-f-1



VIII-2-(ii)i-e-1



VIII-2-(ii)i-g-1

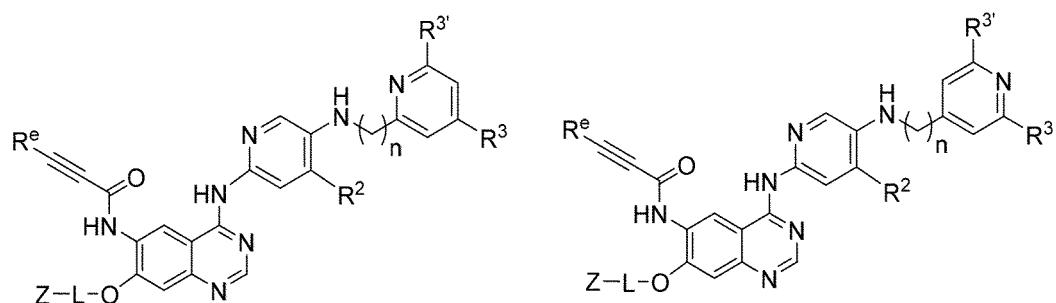
または

10

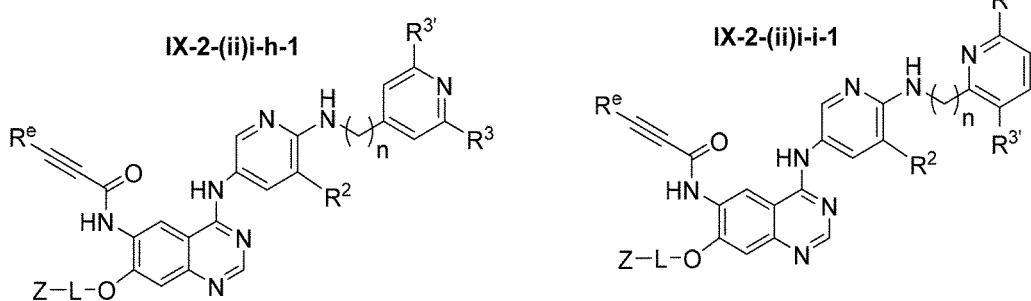
20

30

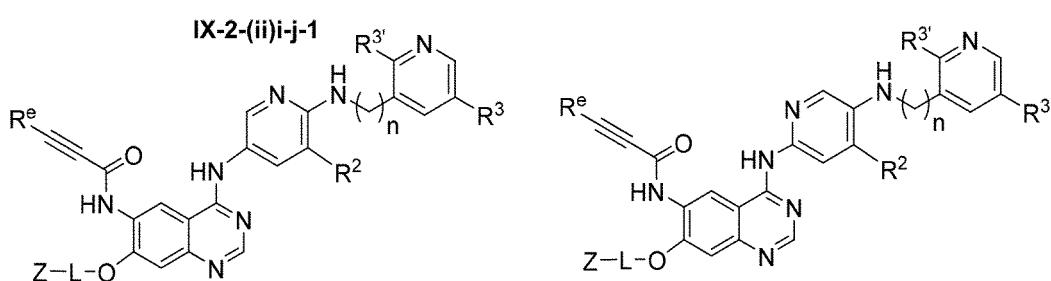
【化208】



10



20



30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1またはIX（またはVII-2、IX-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0666】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0667】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0668】

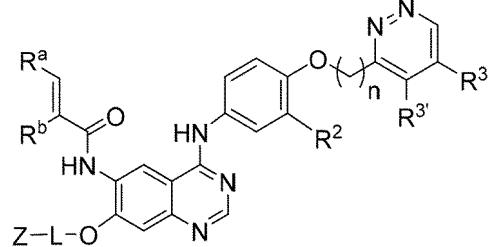
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0669】

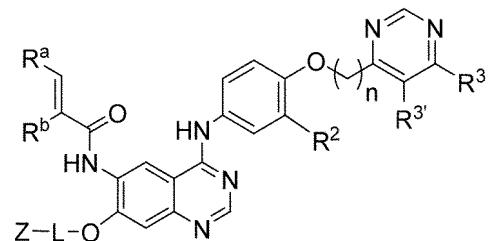
いくつかの実施形態では、式VII-1、IX-1の化合物は、式

40

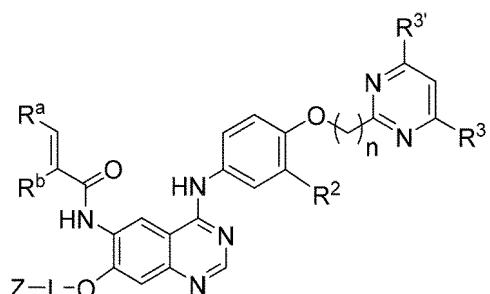
【化 2 0 9】



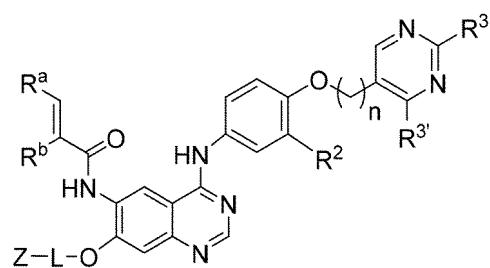
VIII-1-(ii)h-k-1



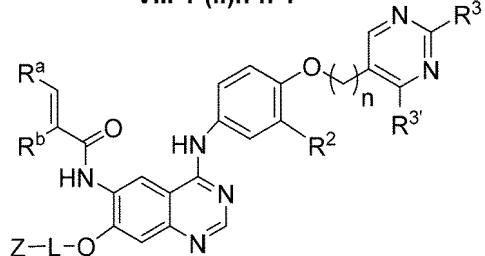
VIII-1-(ii)h-l-1



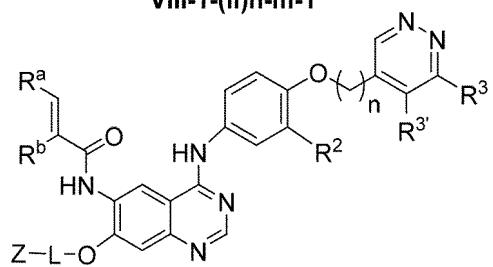
VIII-1-(ii)h-n-1



VIII-1-(ii)h-m-1



VIII-1-(ii)h-o-1



VIII-1-(ii)h-p-1

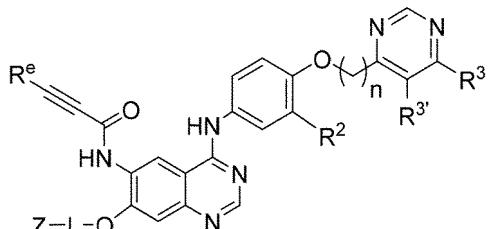
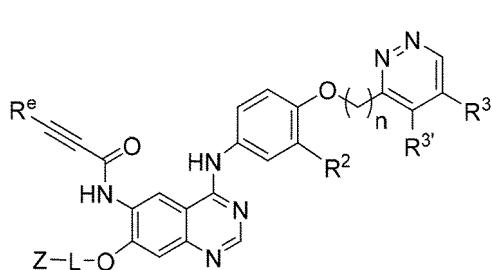
または

10

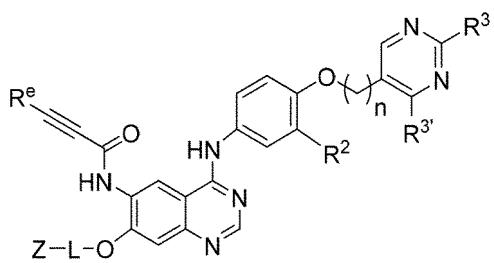
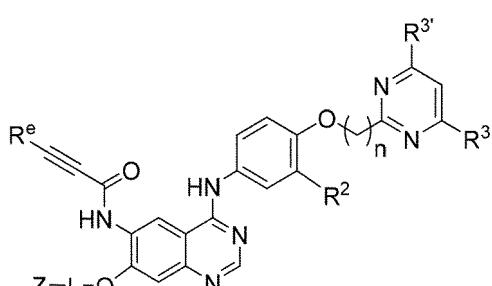
20

30

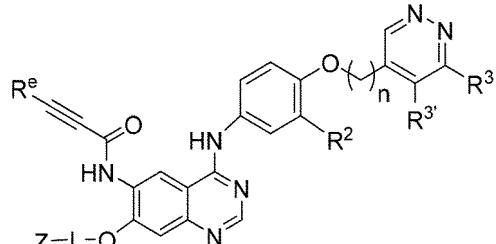
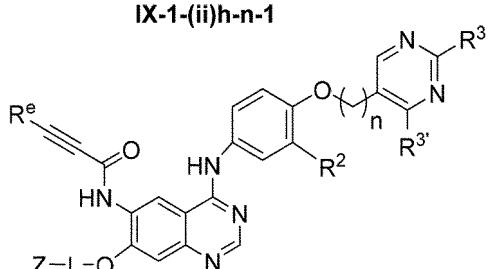
【化 2 1 0】



10



20



30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1およびIX（またはVII-1、IX-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0670】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0671】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0672】

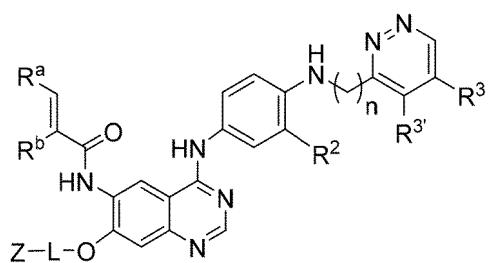
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0673】

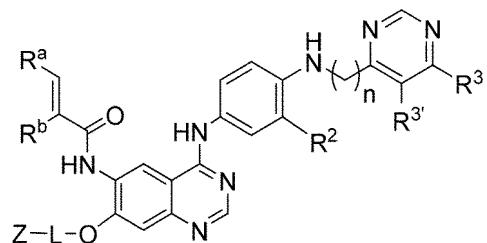
いくつかの実施形態では、式VII-2、IX-2の化合物は、式

40

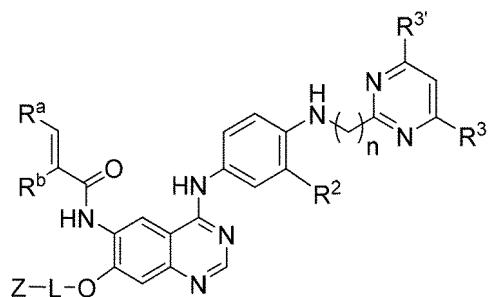
【化 2 1 1】



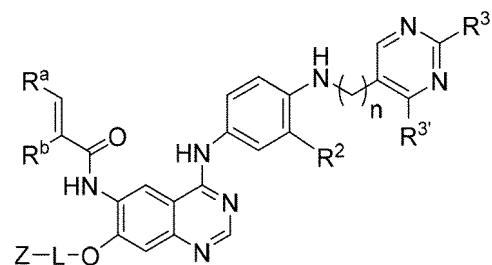
VIII-2-(ii)i-k-1



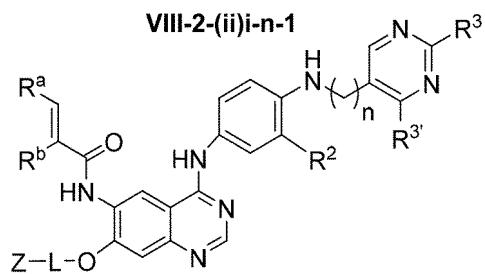
VIII-2-(ii)i-l-1



VIII-2-(ii)i-n-1



VIII-2-(ii)i-m-1



VIII-2-(ii)i-o-1

VIII-2-(ii)i-p-1

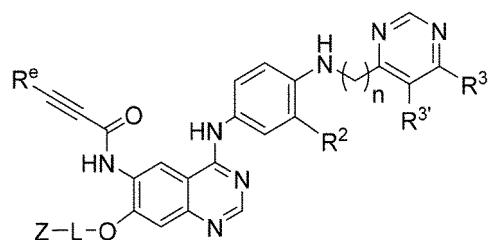
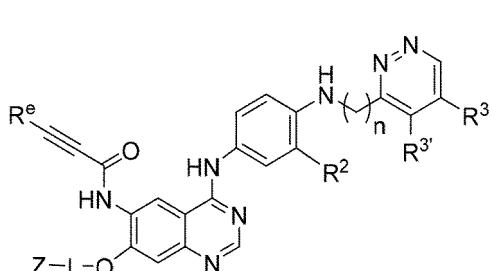
または

10

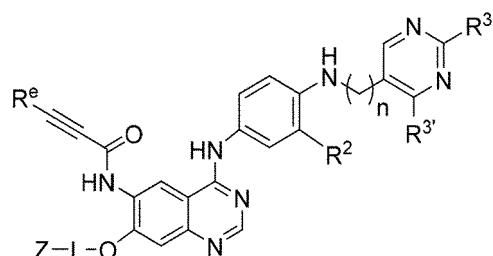
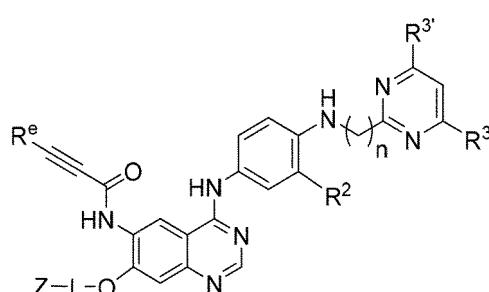
20

30

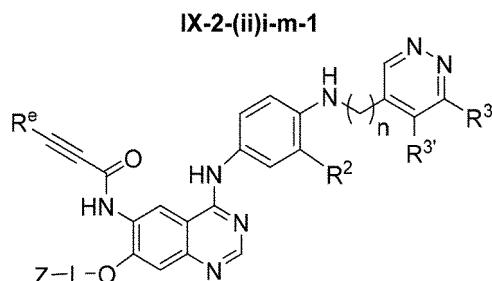
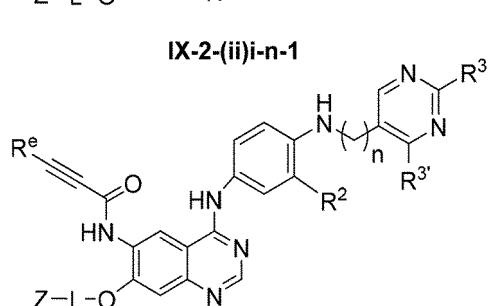
【化 2 1 2】



10



20



30

を有し、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VII-1およびIX（またはVII-2、IX-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0674】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

【0675】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0676】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0677】

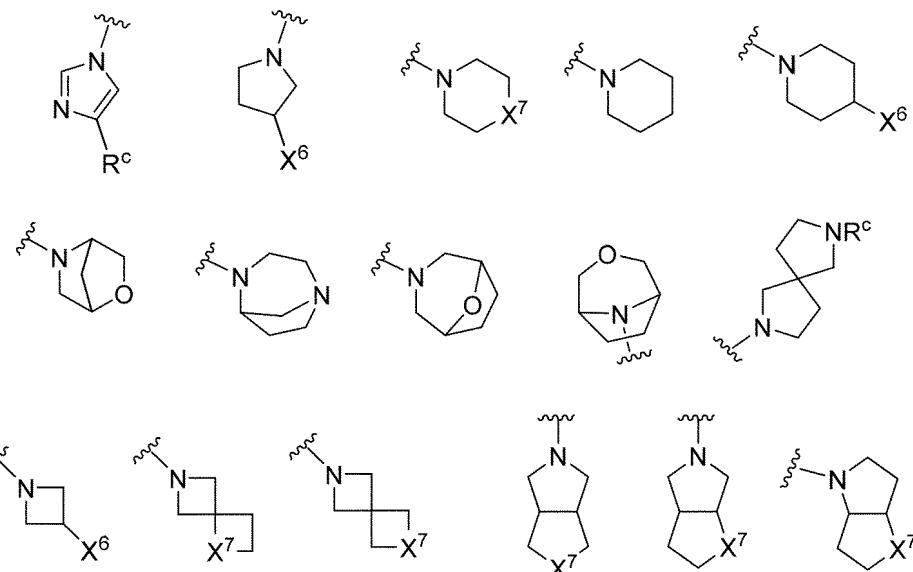
いくつかの実施形態では、基Zは、上記で指定されるように定義される。いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである）、また

50

は - (N R⁶ R⁷)、- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1~4}アルキル、ハル、-O R'、-NR' R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1~4}アルキルである。

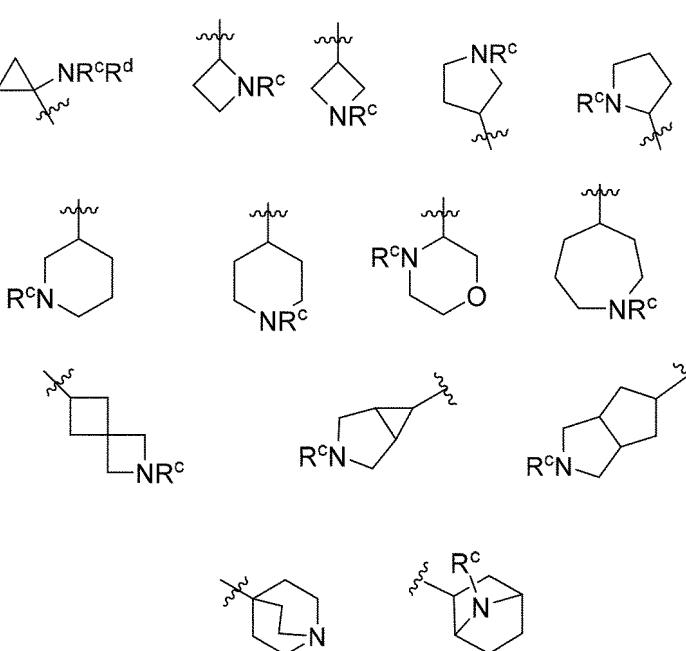
【0678】

いくつかの実施形態では、Zの- (C R⁶ R⁷) および- (N R⁶ R⁷) 環系は、
【化213】



(式中、R^cは、H、C_{1~4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC_{1~4}H₃、-OCF₃、-N(C_{1~4}H₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(C_{1~4}H₃)₂、-SO₂である)、および

【化214】



10

20

30

40

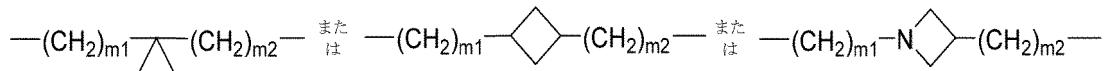
50

から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0679】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、および $-(CH_2)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_3-$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2-$)である。いくつかの実施形態では、Lは、

【化215】



10

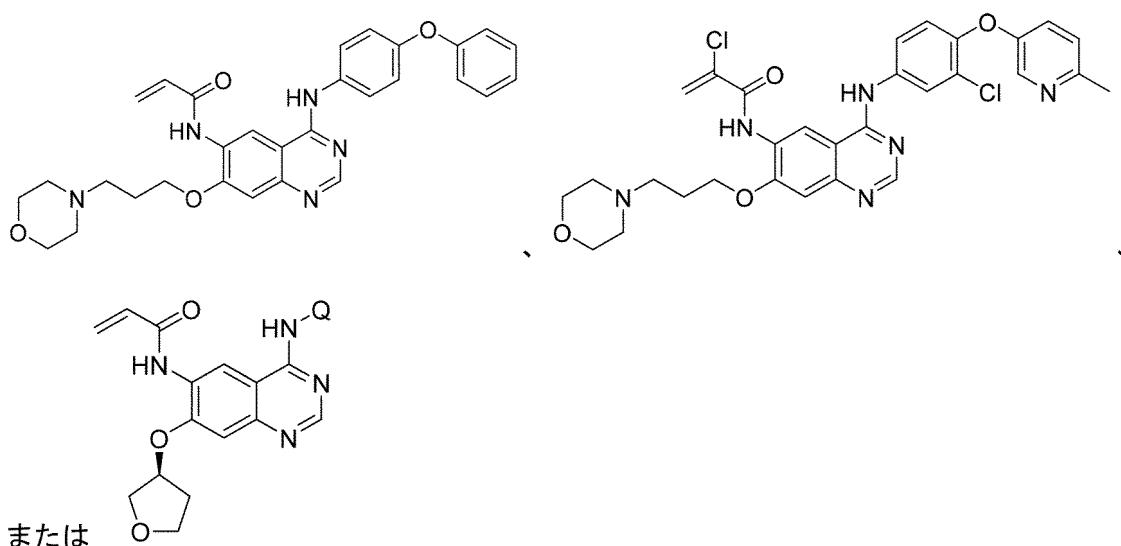
であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、4(例えば、0または1または2)である。いくつかの実施形態では、 m_2 は、0であり、 m_1 は、0または1または2である。いくつかの実施形態では、 m_1 および m_2 は、1であるか、または m_1 および m_2 は、2である。

【0680】

いくつかの実施形態では、式VII-1の化合物は、

【化216】

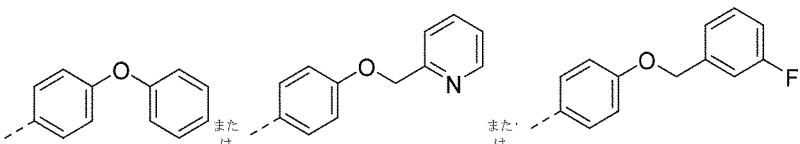
20



30

のいずれでもなく、式中、Qは、

【化217】



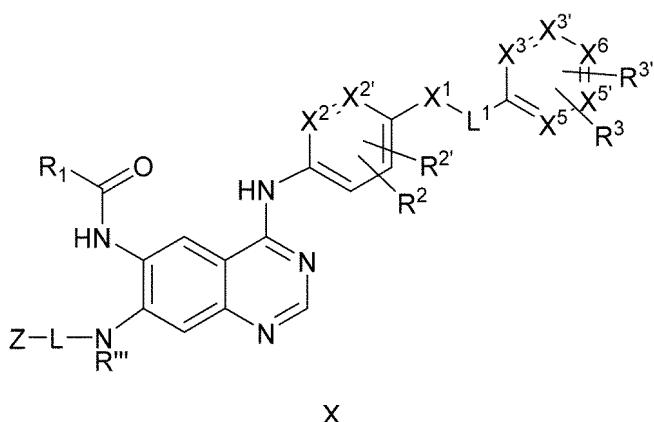
40

である。

【0681】

いくつかの実施形態では、本開示は、 Y^2 が $-NR\cdots-$ である上記の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、これは、以下の式X

【化218】



を有し、式中、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

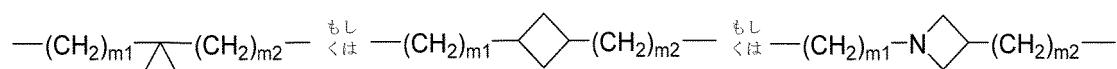
L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、-CR_b=CHR_a、-C=CH、または-C=C-CH₃であり、式中、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、-CH₂-O-CH₃であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

【化219】



であり、式中、m₁、m₂は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、

R¹、R²は、Hまたは-CH₃であり、

Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、单環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。

【0682】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0683】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状または分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

【0684】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

20

30

40

50

【0685】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0686】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0687】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、基 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。式Xの化合物のいくつかの実施形態では、基 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0688】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、またはハル（例えば、H、-CH₃、F、またはCl）である。

【0689】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

【0690】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルである。

【0691】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hである。

【0692】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0693】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0694】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル）である。

【0695】

いくつかの実施形態では、X¹は、-O-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-NH-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-S-である。

10

20

30

40

50

【0696】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-$ 、または $-CH(CH_3)-$ 、または $-CH(ハル)-$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、または $-CH_2-CH(ハル)-$ である。

【0697】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-NH-CH(CH_3)-$ 、 $-S-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(ハル)-$ 、 $-CH_2-CH(ハル)-$ 、 $-NH-CH(ハル)-$ 、 $-S-CH(ハル)-$ （例えば、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-O-CH(ハル)-$ 、または $-CH_2-CH(ハル)-$ 、および $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ ）を含む。
10

【0698】

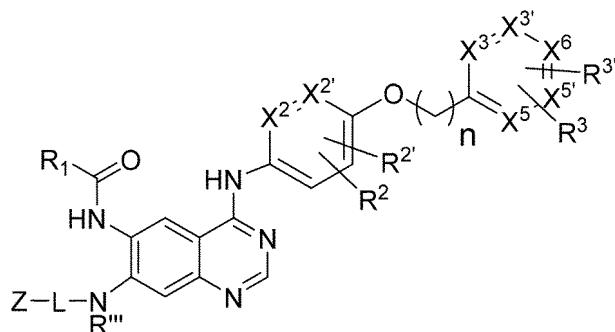
いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ である、いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-CH_2-$ である。

【0699】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

【化220】

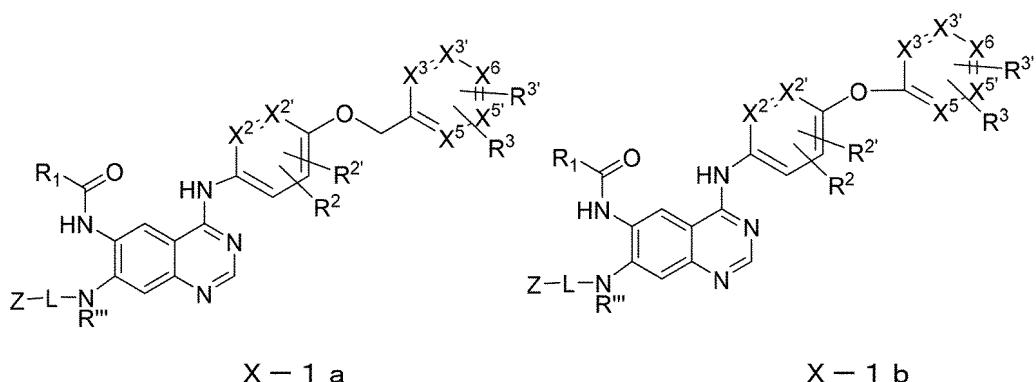
20



X-1

30

(例えば、



40

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N$ = または $-CH$ = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、nは、0、1、2、3であり、Z、 L 、 R^1 、 $R^{1'}$ は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。

50

【0700】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0701】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N=$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり、 X^2 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N=$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0702】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^6 は、 $-N=$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0703】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0704】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、基 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。式Xの化合物のいくつかの実施形態では、基 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0705】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ である。

【0706】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0707】

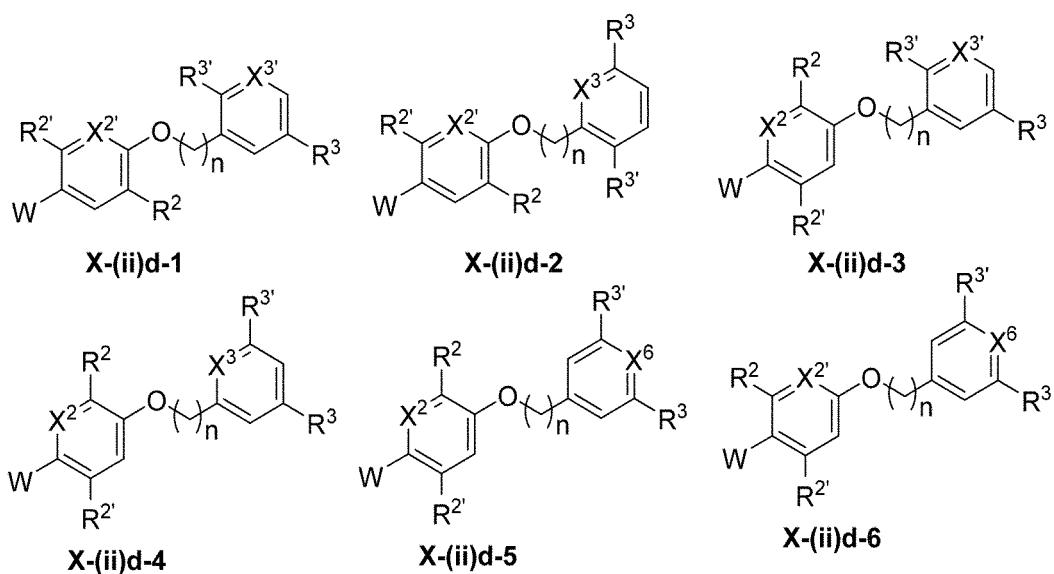
いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

10

20

30

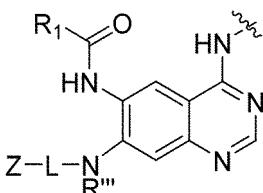
【化221】



を有し、式中、Wは、

【化222】

20



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R²、R³は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。

30

【0708】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0709】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0710】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0711】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0712】

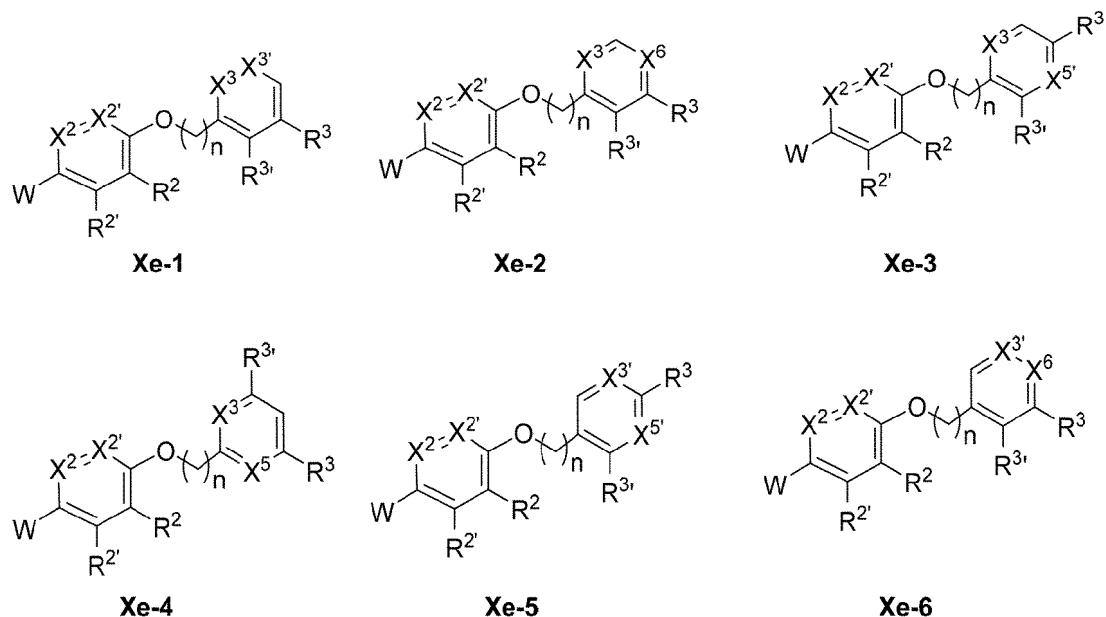
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0713】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

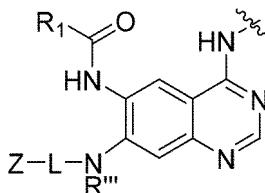
40

【化223】



を有し、式中、Wは、

【化224】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCAF₃であり、nは、0または1である。

【0714】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0715】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0716】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0717】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いく

20

30

40

50

つかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【 0 7 1 8 】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

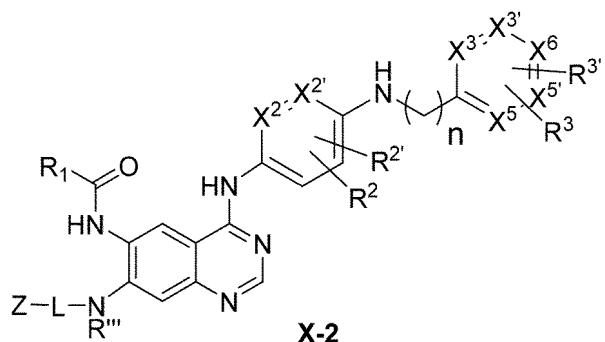
【 0 7 1 9 】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル）である。

【 0 7 2 0 】

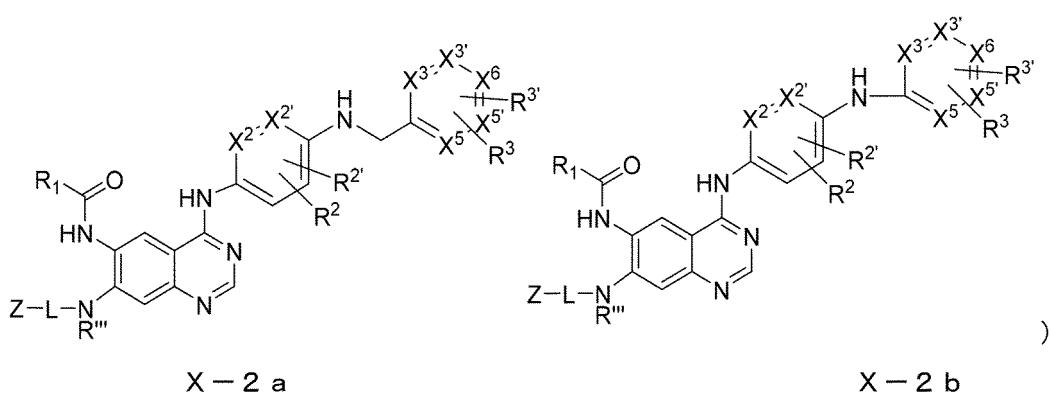
いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、化合物Xは、以下の式

【化 2 2 5】



【化 2 2 6】

(例えば、



を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N = または -CH = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃ であり、n は、0、1、2、3 であり、Z、L、R¹、R^{1'} は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。

【 0 7 2 1 】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【 0 7 2 2 】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、ま

たは $X^{2'}$ は、 - N = であり、 X^2 は、 - CH = である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 - N = である（すなわち、ピリダジン環）。

【0723】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 - N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = であるか、または $X^{3'}$ は、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^6 は、 - N = であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 - CH = である（すなわち、ピリジン環）。

【0724】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 - N = であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 - CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 - N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 - CH = であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^5 、 $X^{5'}$ は、 - CH = である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、ピラジン環）。

【0725】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、 - N = であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 L は、共有結合、直鎖状または分枝状 C₁₋₄ アルキル（例えば、直鎖状または分枝状 C₁₋₄ アルキル）である。

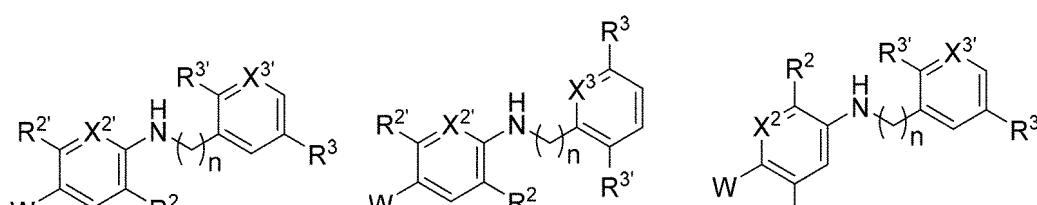
【0726】

いくつかの実施形態では、 R² および R^{2'} は、互いに独立して、 H、 C₁₋₆ アルキル、ハル（例えば、H、 - CH₃、 F、 Cl）である。いくつかの実施形態では、 R³ および R^{3'} は、互いに独立して、 H、 C₁₋₆ アルキル、ハル、 - CF₃、 - OC₁₋₆CF₃ である。

【0727】

いくつかの実施形態では、式 X の化合物は、以下の式

【化227】

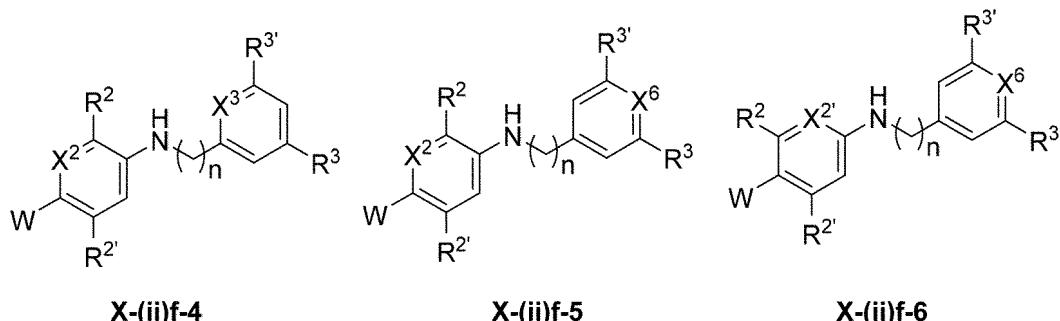


X-(ii)f-1

X-(ii)f-2

X-(ii)f-3

30



X-(ii)f-4

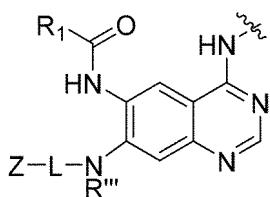
X-(ii)f-5

X-(ii)f-6

40

のうちの 1 つを有し、式中、 W は、

【化228】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-OCH₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{1'..}は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。

10

【0728】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0729】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0730】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

20

【0731】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0732】

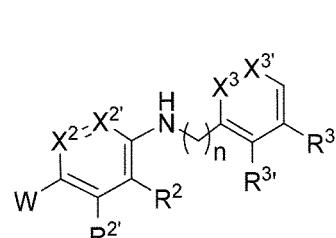
いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0733】

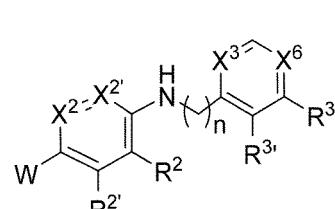
いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

【化229】

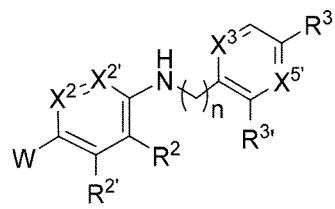
30



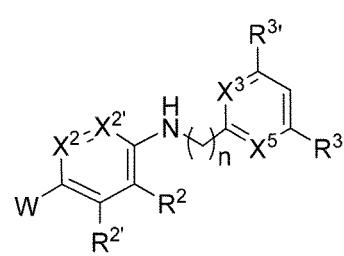
X-(ii)g-1



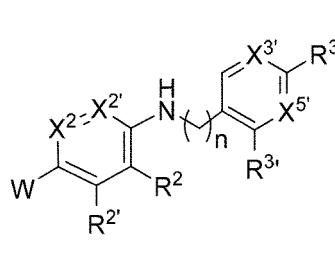
X-(ii)g-2



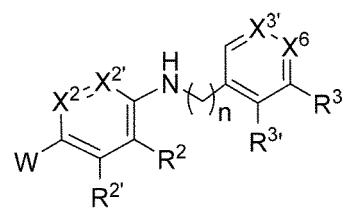
X-(ii)g-3



X-(ii)g-4



X-(ii)g-5

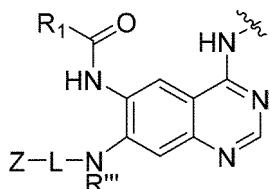


X-(ii)g-6

40

を有し、式中、Wは、

【化2_3_0】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-OCH₃であり、nは、0または1であり、Z、L、 R^1 、 $R^{1'}$ は、式Xの化合物について定義した通りである。

10

【0734】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0735】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

20

【0736】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

20

【0737】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5' 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

30

【0738】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

30

【0739】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル）である。

40

【0740】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立している（例えば、H、ハル、または C_{1-6} アルキル、およびH、ハル、または-CH₃）。

40

【0741】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、ハル、-CF₃、または-OCH₃である。

【0742】

いくつかの実施形態では、 $R^{3'}$ は、H、ハル、または C_{1-6} アルキル（例えば、H、ハル、または-CH₃）である。

【0743】

50

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R³は、ハル、-CF₃、または-OCH₃であり、R^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³は、Hであり、R^{3'}は、ハルまたはC₁₋₆アルキルである。

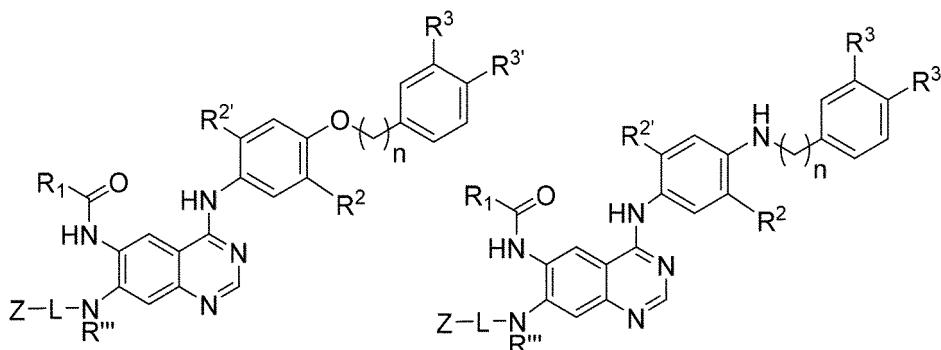
【0744】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルまたはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hであり、R^{2'}は、ハルである。

【0745】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

【化231】



X-(ii)h-a-1

X-(ii)i-a-1

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R²、R³は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

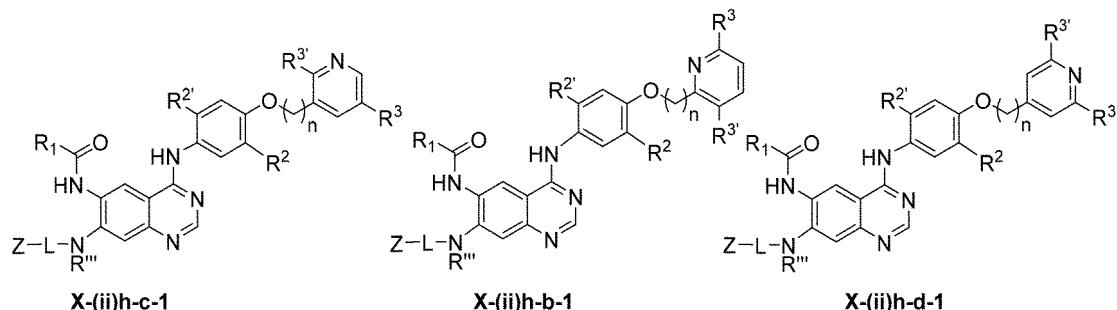
【0746】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0747】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

【化232】



を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R²、R³は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。

【0748】

10

20

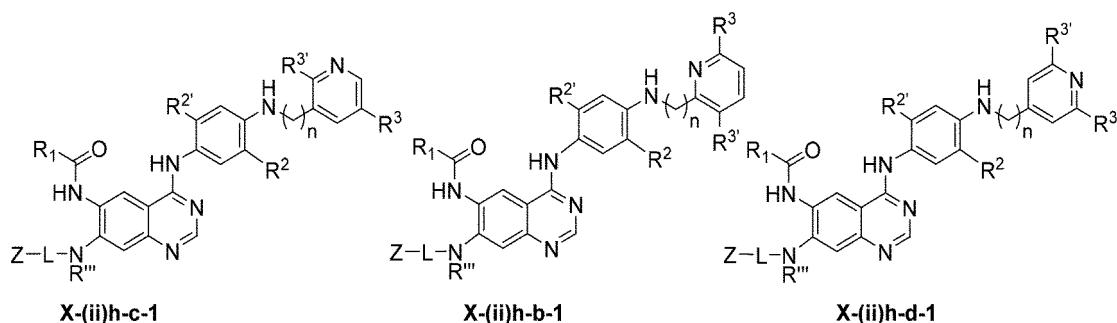
30

40

50

式 X の化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

【化 2 3 3】



10

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{''}は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

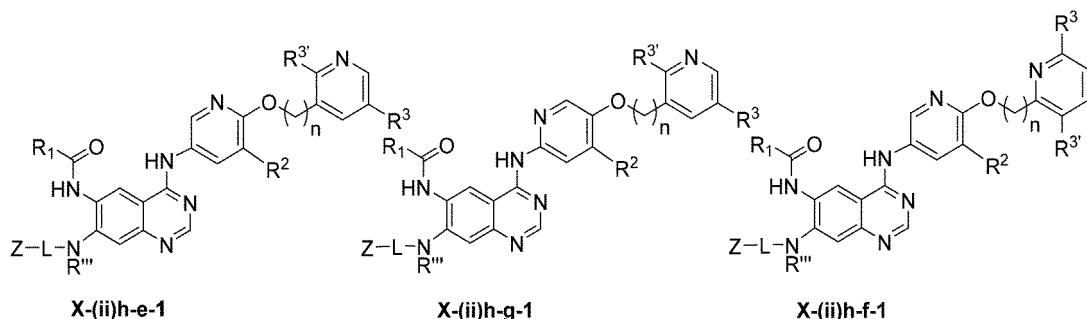
【0 7 4 9】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0 7 5 0】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

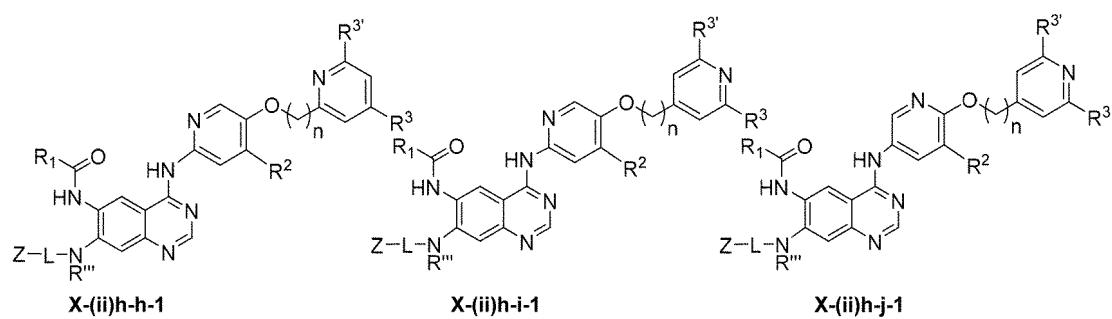
【化 2 3 4】



20

30

【化 2 3 5】



40

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{''}は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0 7 5 1】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である

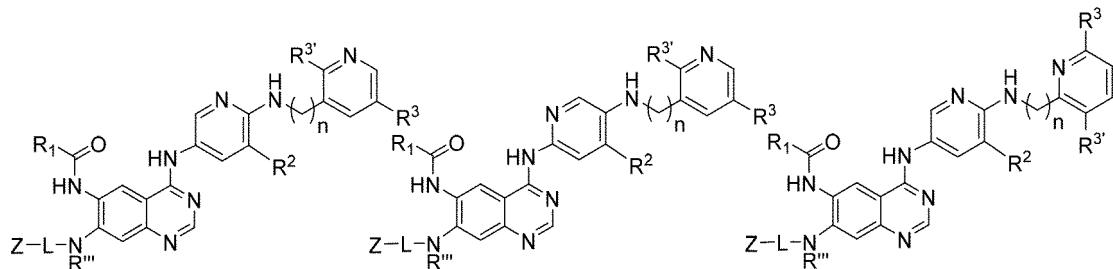
50

。

【0752】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

【化236】

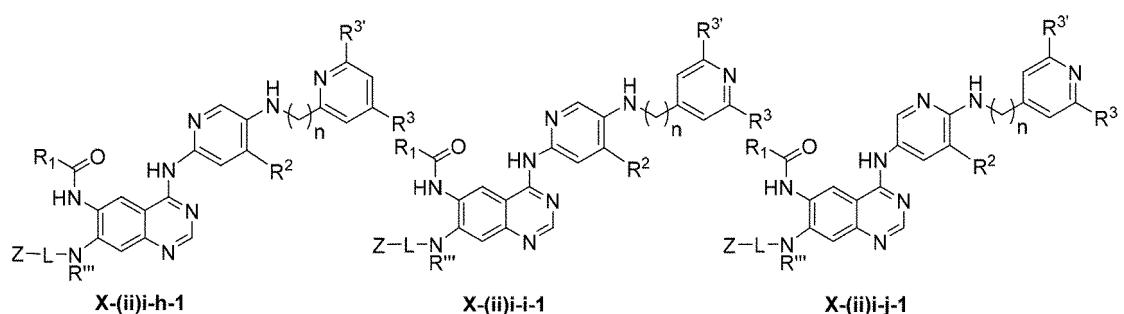


X-(ii)i-e-1

X-(ii)i-g-1

X-(ii)i-f-1

10



X-(ii)i-h-1

X-(ii)i-i-1

X-(ii)i-j-1

20

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{1''}は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0753】

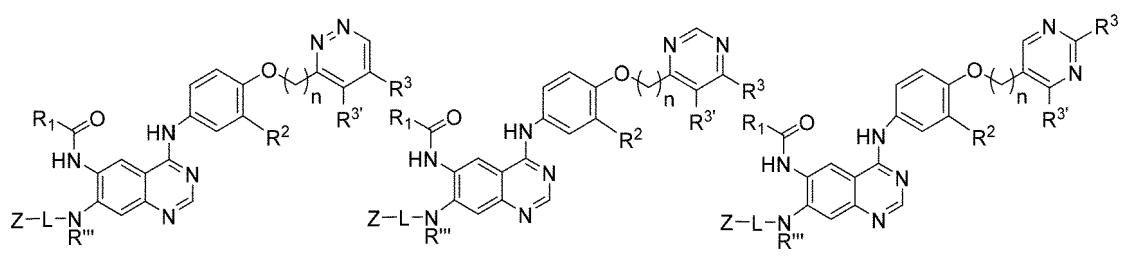
30

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

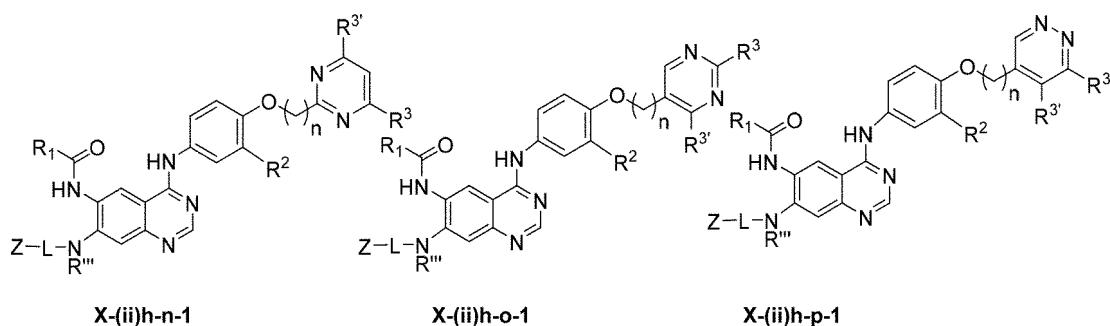
【0754】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、以下の式

【化237】



10



20

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{''}は、式Xの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0755】

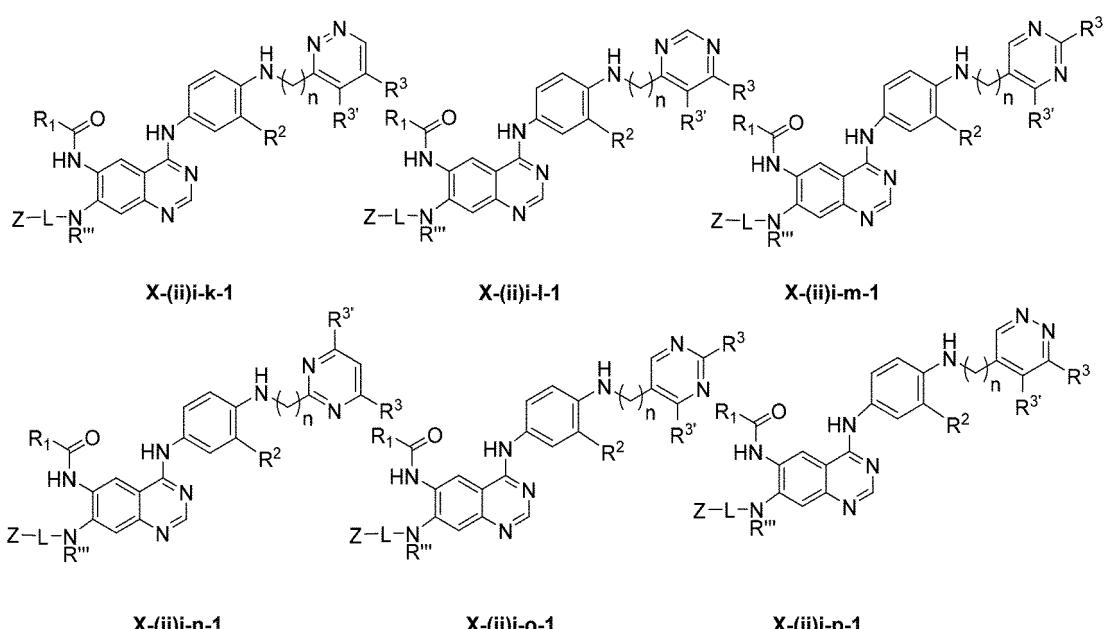
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0756】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

【化238】

30



40

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R^{''}は、式Xの化合物について上記に定義した通り

50

である。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0757】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0758】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、またはテトラヒドロフリル（例えば、C₁₋₄アルキル）である。

【0759】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキルである。いくつかの実施形態では、Lは、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、もしくは-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-である。10

【0760】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキル(-NR⁴R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3～6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルを含む。20

【0761】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロアリール(-NR⁶R⁷)または-(CHR⁶R⁷)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはOおよびCまたはN、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子(例えば5つの環原子)を有する(完全な)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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」の例としては、ピロリル、イミダゾリルが挙げられる。30

【0762】

式Xの化合物のいくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキル(-NR⁶R⁷)または-(CHR⁶R⁷)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3～9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3～9員ヘテロシクロアルキル((NR⁶R⁷)または-(CHR⁶R⁷)と組み合わせて)の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル)；縮合環系、例えば、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3，7-40

ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、3 - アザ - 7 - オキサビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、2 , 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、2 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、2 , 8 - ジアザ - 5 - オキサビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、4 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、2 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 , 8 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 , 9 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、3 - チア - 8 - アザビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル等；架橋環系、例えば、N および O から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を有する、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナニル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル（例えば、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル）；スピロ環系、例えば、N および O から選択される 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を有する（例えば、ジアズピロ [3 . 3] ヘプタニル、オキサ - アズスピロ [3 . 3] ヘプタニル、ジアズスピロ [4 . 4] ノナニル、オキサ - アズスピロ [4 . 4] ノナニル）、スピロペンタニル、スピロ [2 . 3] ヘキサニル、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [3 . 4] オクタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル、スピロ [3 . 5] ノナニル、スピロ [4 . 5] デカニル（例えば、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル）が挙げられる。

【0763】

いくつかの実施形態では、Z は、- (N R⁴ R⁵) (式中、R⁴ および R⁵ は、互いに独立して、H、C₁₋₆ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1 つ、もしくは 2 つの N 原子および 0、1 つ、もしくは 2 つの O 原子を含有する 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである)、または - (N R⁶ R⁷)、- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一緒に、0、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの N 原子および 0、1 つ、もしくは 2 つの O 原子を含有する 3 ~ 6 員ヘテロアリール、または 0、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの N 原子および 0、1 つ、もしくは 2 つの O 原子を含有する 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルを形成し、3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C₁₋₄ アルキル、ハル、- O R' 、- N R' R' で置換されており、R' 、R' は、互いに独立して、H または - C₁₋₄ アルキルである。

【0764】

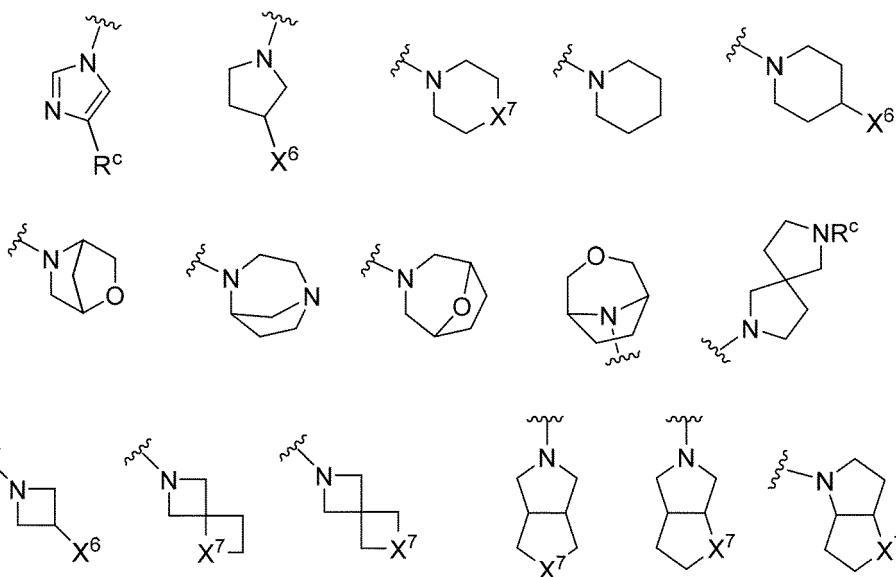
いくつかの実施形態では、- (N R⁶ R⁷) 環系は、

10

20

30

【化239】



10

20

30

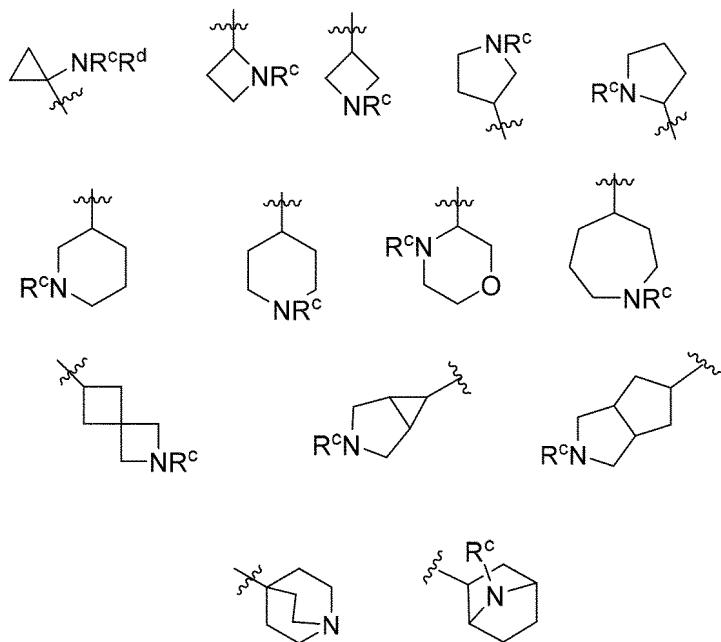
40

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-N-H-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0765】

いくつかの実施形態では、-(CH₂R⁶R⁷)環系は、

【化240】

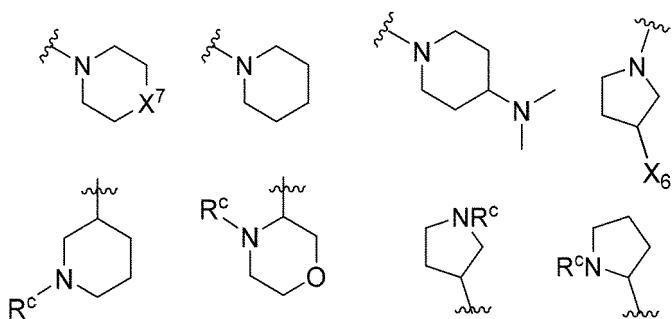


を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0766】

いくつかの実施形態では、3~9員ヘテロシクロアルキルの例は、

【化241】



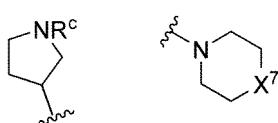
10

であり、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂（例えば、O）である。

【0767】

いくつかの実施形態では、Zの-(CR⁶R⁷)および-(NR⁶R⁷)環系は、

【化242】



20

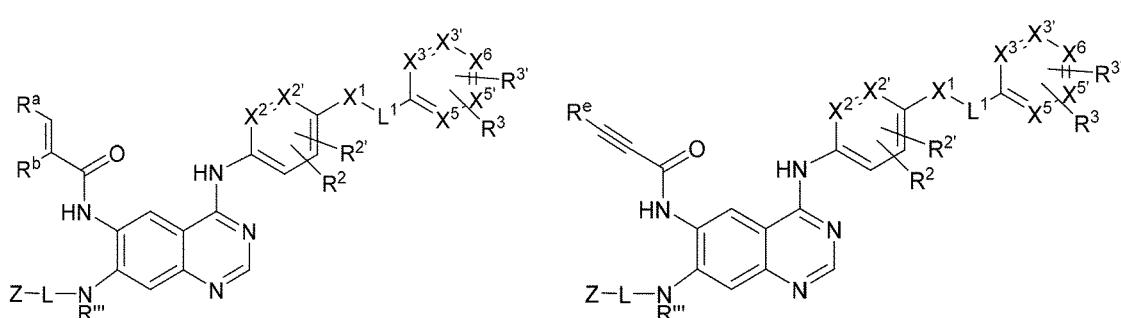
から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂（例えば、-O-）である。

【0768】

いくつかの実施形態では、式Xの化合物は、式XIまたはXII

【化243】

30



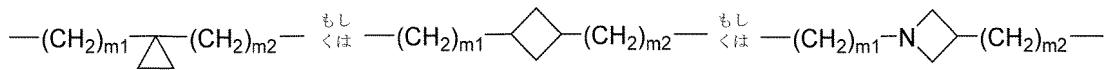
X I

X II

40

を有し、式中、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、 L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化244】



であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、 R' 、 R'' は、Hまたは $-CH_3$ であり、

Z は、 $- (N R^4 R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または $- (N R^6 R^7)$ 、 $- (C H R^6 R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $-CH_2$ アルキルであり、

R^a 、 R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ （例えば、H）であり、 R_e は、Hまたはメチルである。

【0769】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0770】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状または分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

【0771】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N=$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり、 X^2 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N=$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0772】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^6 は、 $-N=$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0773】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピラジン環）。

【0774】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）か、または X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

【0775】

いくつかの実施形態では、 L は、共有結合、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル（例え

10

20

30

40

50

ば、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル)である。

【0776】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル(例えば、H、-CH₃、F、Cl)である。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0777】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。10

【0778】

いくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリル(例えば、 C_{1-4} アルキル)である。

【0779】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、Lは、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、もしくは-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-である。

【0780】

いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)(式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、-OR'、-NR'R'で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-CH₂-C(CH₃)₂-である。20

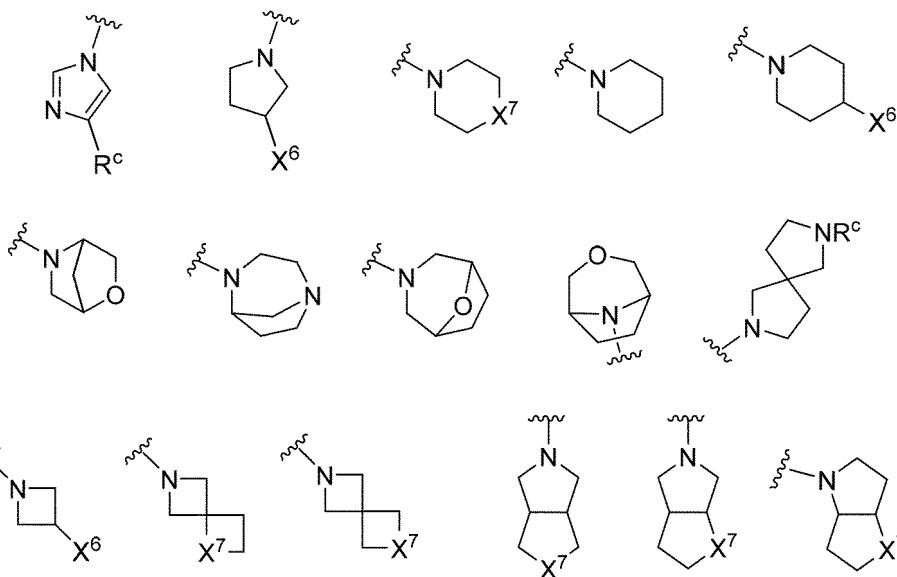
【0781】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、またはテトラヒドロフリル(例えば、メチル)である。30

【0782】

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化245】



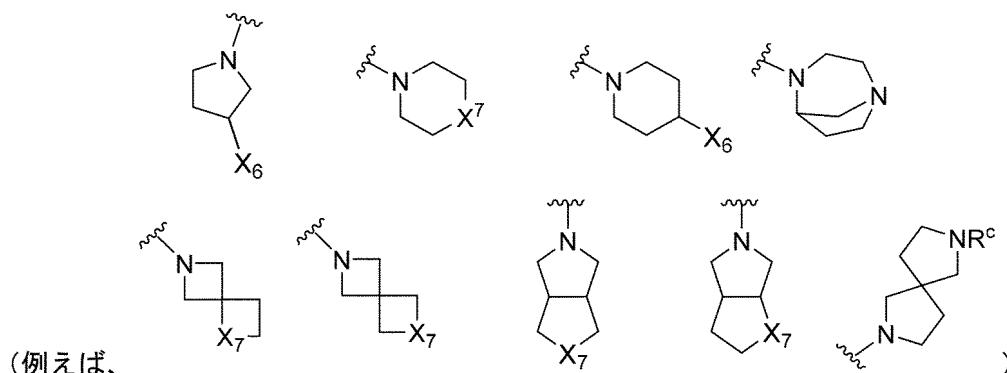
10

20

30

(式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である)、

【化246】



(例えば、)

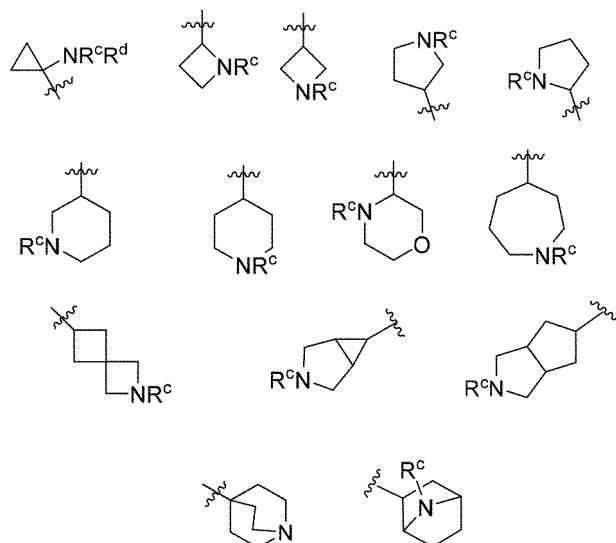
を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン(例えば、H、-CH₃)であり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0783】

いくつかの実施形態では、-(CR⁶R⁷)環系は、

40

【化247】



10

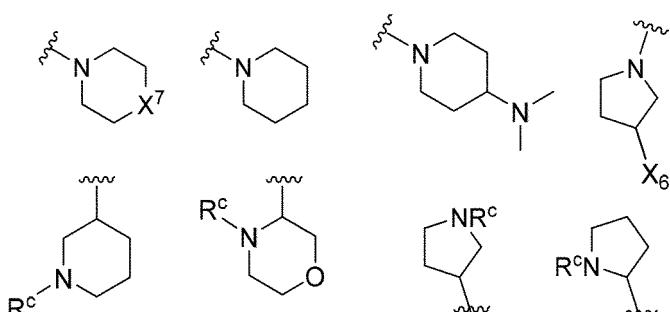
を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0784】

20

いくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキルは、

【化248】



30

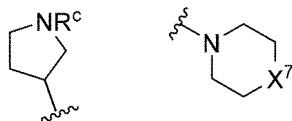
であり、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂（例えば、-O-）である。

【0785】

40

いくつかの実施形態では、Zの-(CR⁶R⁷)および-(NR⁶R⁷)環系は、

【化249】



から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N、(CH₃)-、-SO₂（例えば、-O-）である。

【0786】

50

いくつかの実施形態では、 X^1 は、-O-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-NH-である。いくつかの実施形態

では、 X^1 は、-S-である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(CH₃)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

【0787】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹-は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-NH-CH(CH₃)-、-S-CH(CH₃)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-O-CH(ハル)-、または-CH₂-CH(ハル)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-）を含む。
10

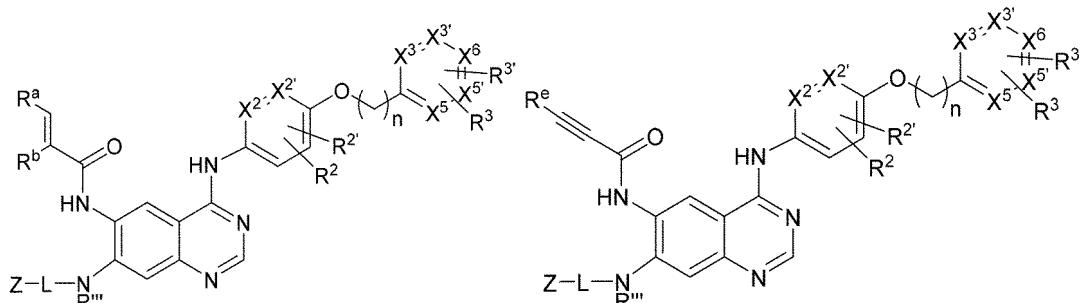
【0788】

いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-O-である、いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-O-CH₂-である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-NH-である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹-は、-NH-CH₂-である。
20

【0789】

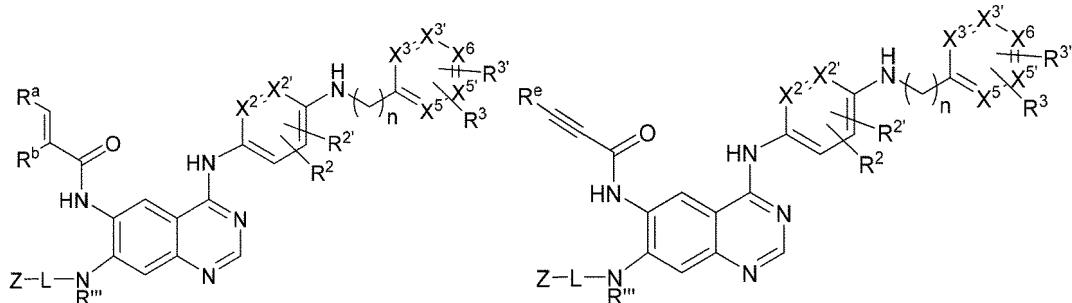
いくつかの実施形態では、式X IまたはX IIの化合物は、式X I - 1、X II - 1またはX I - 2、X II - 2

【化250】



X I - 1

X II - 1



X I - 2

X II - 2

を有し、式中、

X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または

10

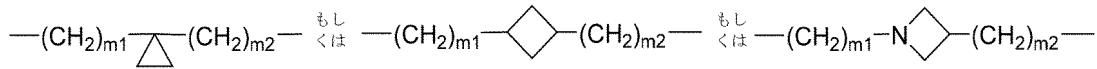
20

30

40

50

【化 2 5 1】



であり、式中、m₁、m₂は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、R'、R''は、Hまたは-CH₃であり、

Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルであり、

R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、または-CH₂-O-CH₃（例えば、H）であり、R_eは、Hまたはメチルであり、nは、0または1である。

【0 7 9 0】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0 7 9 1】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0 7 9 2】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0 7 9 3】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0 7 9 4】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X⁶は、-CH=であるか、またはX³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）か、またはX³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0 7 9 5】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、直鎖状または分枝状C₁₋₄アルキル）である。

【0 7 9 6】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}

10

20

40

50

R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0797】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

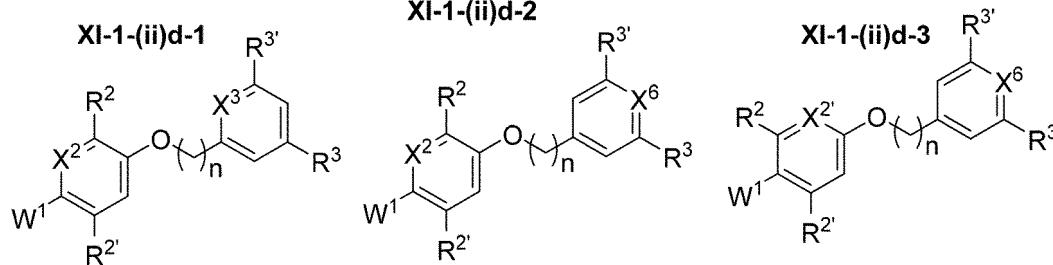
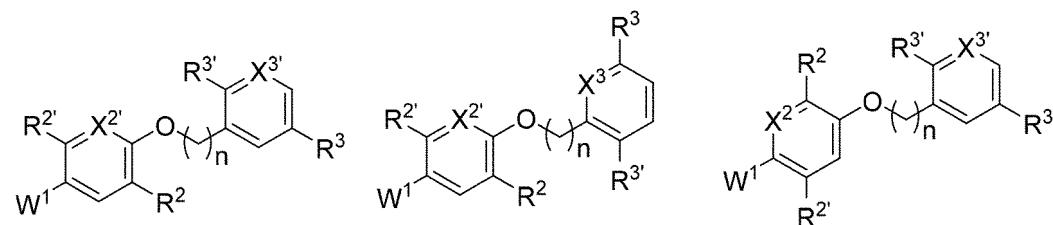
【0798】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0799】

いくつかの実施形態では、式XI-1、XI-2の化合物は、以下の式

【化252】

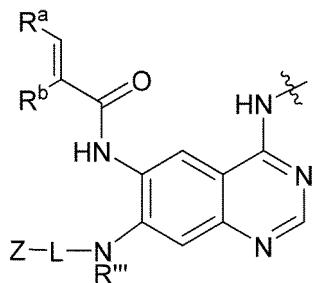


XI-1-(ii)d-4

XI-1-(ii)d-5

XI-1-(ii)d-6

のうちの1つを有し、W¹は、



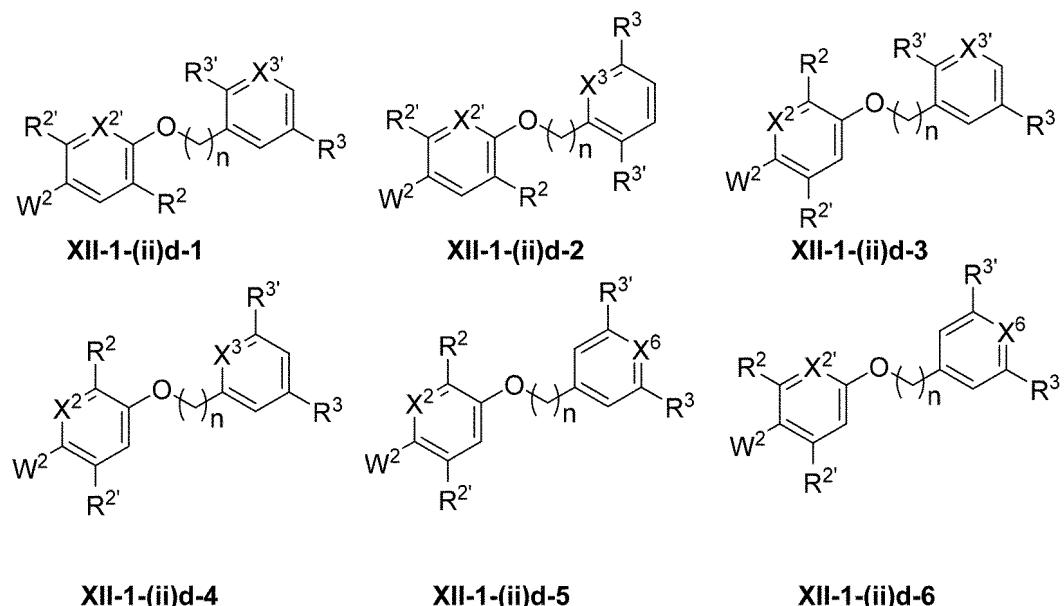
または

20

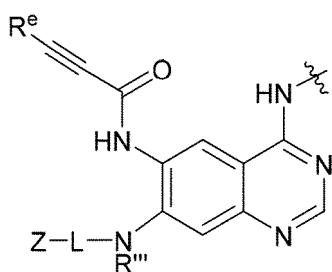
30

40

【化253】

であり、W²は、

20



30

であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCAF₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XII-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0800】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0801】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0802】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0803】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0804】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

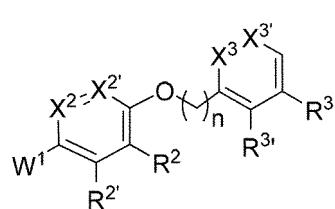
【0805】

いくつかの実施形態では、式XI-1、XII-1の化合物は、以下の式

40

50

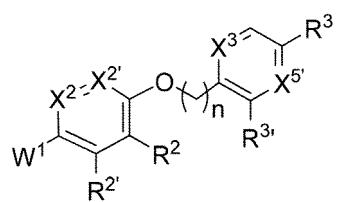
【化 2 5 4】



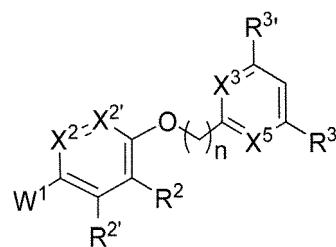
XI-1-(ii)e-1



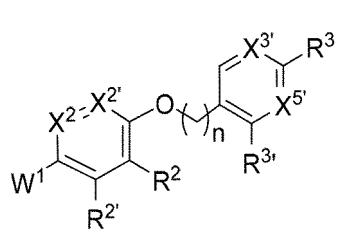
XI-1-(ii)e-2



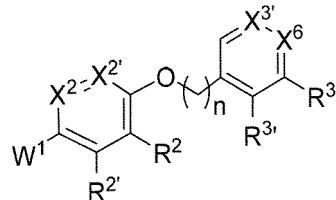
XI-1-(ii)e-3



XI-1-(ii)e-4



XI-1-(ii)e-5

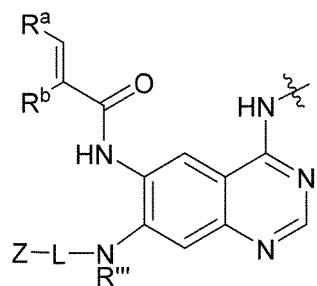


XI-1-(ii)e-6

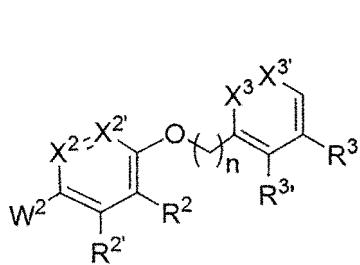
のうちの 1 つを有し、W¹は、

10

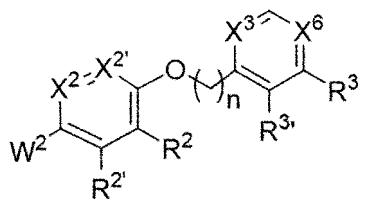
20



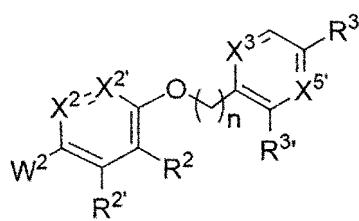
【化255】



XII-1-(ii)e-1

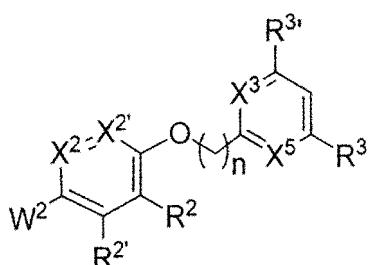


XII-1-(ii)e-2

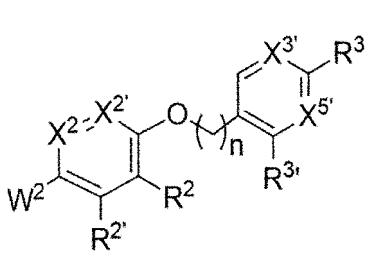


XII-1-(ii)e-3

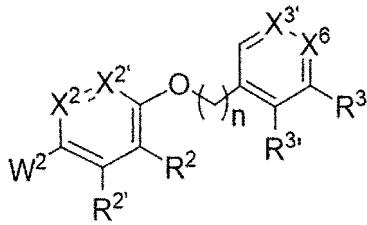
10



XII-1-(ii)e-4

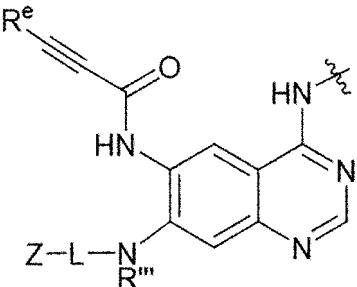


XII-1-(ii)e-5



XII-1-(ii)e-6

20

であり、W²は、

30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XI-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0806】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0807】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0808】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

50

【0809】

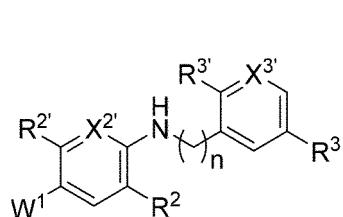
いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0810】

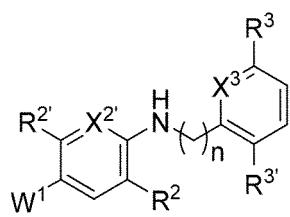
10

いくつかの実施形態では、式XI-2、XI-2の化合物は、以下の式

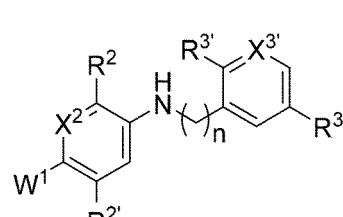
【化256】



XI-2-(ii)f-1

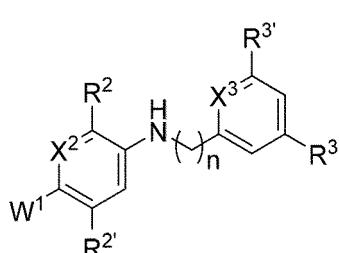


XI-2-(ii)f-2

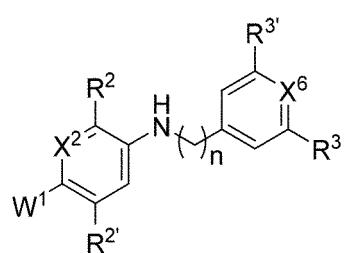


XI-2-(ii)f-3

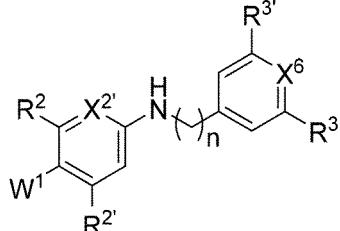
20



XI-2-(ii)f-4



XI-2-(ii)f-5

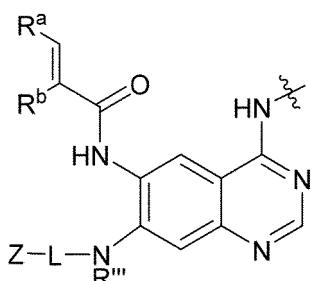


XI-2-(ii)f-6

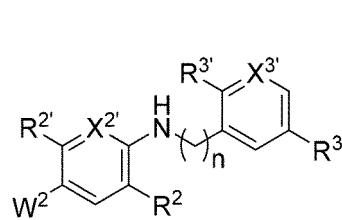
30

【化257】

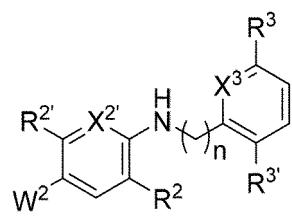
のうちの1つを有し、W¹は、



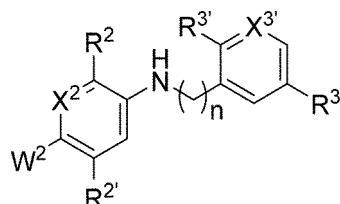
10



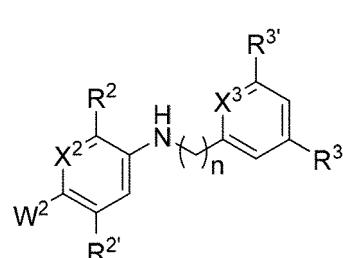
XII-2-(ii)f-1



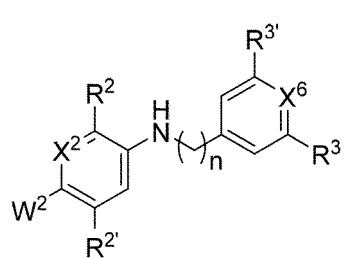
XII-2-(ii)f-2



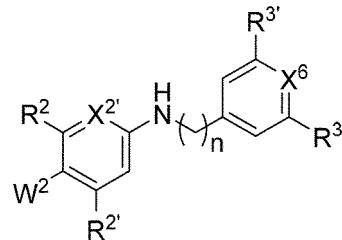
XII-2-(ii)f-3



XII-2-(ii)f-4



XII-2-(ii)f-5

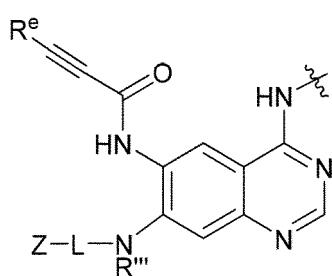


XII-2-(ii)f-6

20

30

であり、W²は、



40

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C(H)=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、Z、L、R'、R'、R^a、R^b、R^eは、式X IまたはX II（またはX I - 1、X II - 1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0811】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0812】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

50

【0813】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0814】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

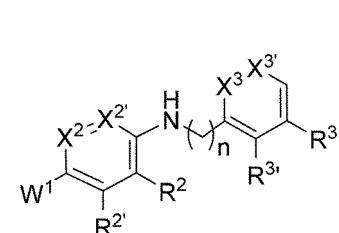
【0815】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

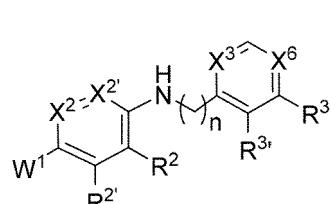
【0816】

いくつかの実施形態では、式XI-2、XI-2'の化合物は、以下の式

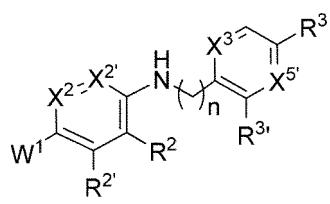
【化258】



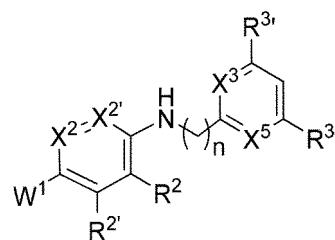
XI-2-(ii)g-1



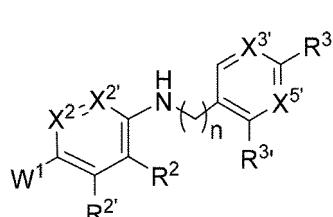
XI-2-(ii)g-2



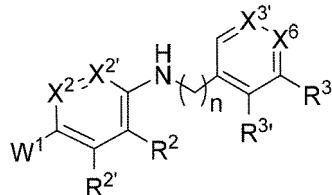
XI-2-(ii)g-3



XI-2-(ii)g-4



XI-2-(ii)g-5



XI-2-(ii)g-6

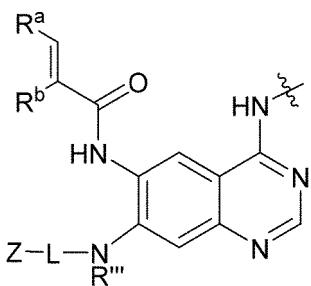
10

20

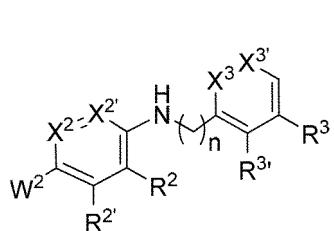
30

【化259】

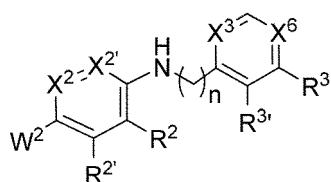
のうちの1つを有し、W¹は、



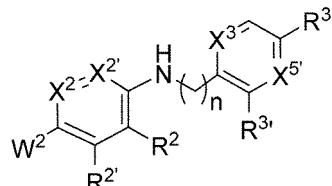
10



XII-2-(ii)g-1

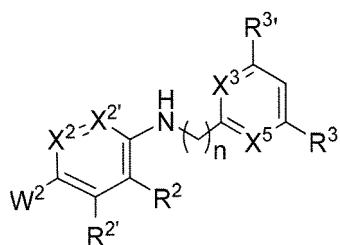


XII-2-(ii)g-2

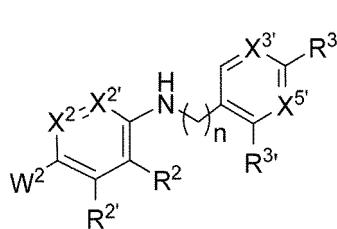


XII-2-(ii)g-3

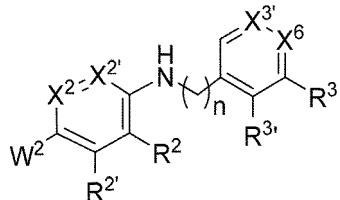
20



XII-2-(ii)g-4



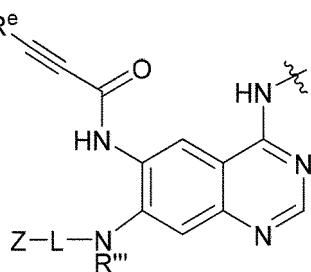
XII-2-(ii)g-5



XII-2-(ii)g-6

30

であり、W²は、



40

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C(H)=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R'、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XII-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0817】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0818】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、ま

50

たは X^2' は、 - N = であり、 X^2 は、 - CH = である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 X^2' の両方が、 - N = である（すなわち、ピリダジン環）。

【0819】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^3' 、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 - N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^3' は、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^6 は、 - N = であり、 X^3 、 X^3' 、 X^5 、 X^5' は、 - CH = である（すなわち、ピリジン環）。

【0820】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^3' の両方が、 - N = であり、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^3' 、 X^6 の両方が、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' は、 - CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 - N = であり、 X^3' 、 X^5' 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^3' 、 X^5' の両方が、 - N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 - CH = であるか、または X^3 、 X^5 、 X^5' は、 - CH = ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5' の両方が、 - N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^6 は、 - CH = である（すなわち、ピラジン環）。

【0821】

いくつかの実施形態では、 R² および R^{2'} は、互いに独立している（例えば、 H、 ハル、または C₁₋₆ アルキル、および H、 ハル、または - CH₃）。

【0822】

いくつかの実施形態では、 R³ は、 H、 ハル、 - CF₃、または - OCF₃ である。

【0823】

いくつかの実施形態では、 R^{3'} は、 H、 ハル、または C₁₋₆ アルキル（例えば、 H、 ハル、または - CH₃）である。

【0824】

いくつかの実施形態では、 R³ および R^{3'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R³ および R^{3'} は、 ハルである。いくつかの実施形態では、 R³ は、 ハル、 - CF₃、または - OCF₃ であり、 R^{3'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R³ は、 H であり、 R^{3'} は、 ハルまたは C₁₋₆ アルキルである。

【0825】

いくつかの実施形態では、 R² および R^{2'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R² および R^{2'} は、 ハルである。いくつかの実施形態では、 R² は、 ハルまたは C₁₋₆ アルキルであり、 R^{2'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R² は、 H であり、 R^{2'} は、 ハルである。

【0826】

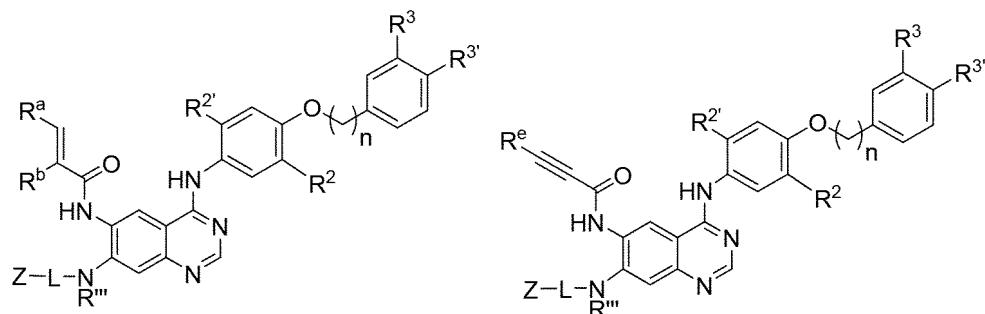
いくつかの実施形態では、式 X I - 1、 X II - 1 または X I - 2、 X II - 2 の化合物は、式

10

20

30

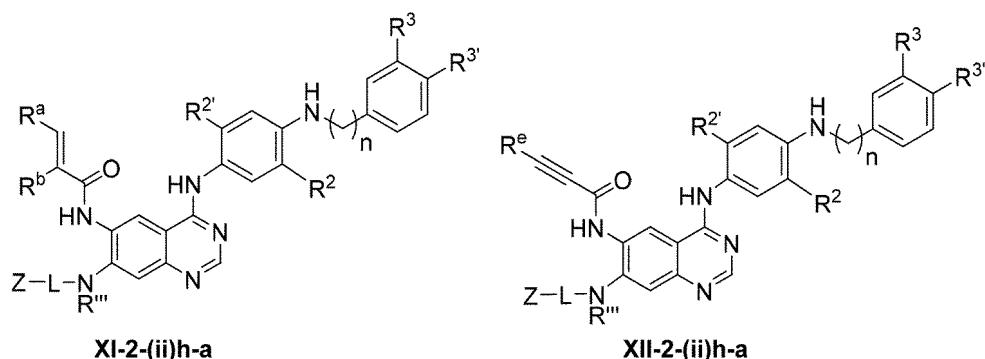
【化260】



XI-1-(ii)h-a

XII-1-(ii)h-a

10



XI-2-(ii)h-a

XII-2-(ii)h-a

20

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XI-1もしくはXI-2、XI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0827】

30

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

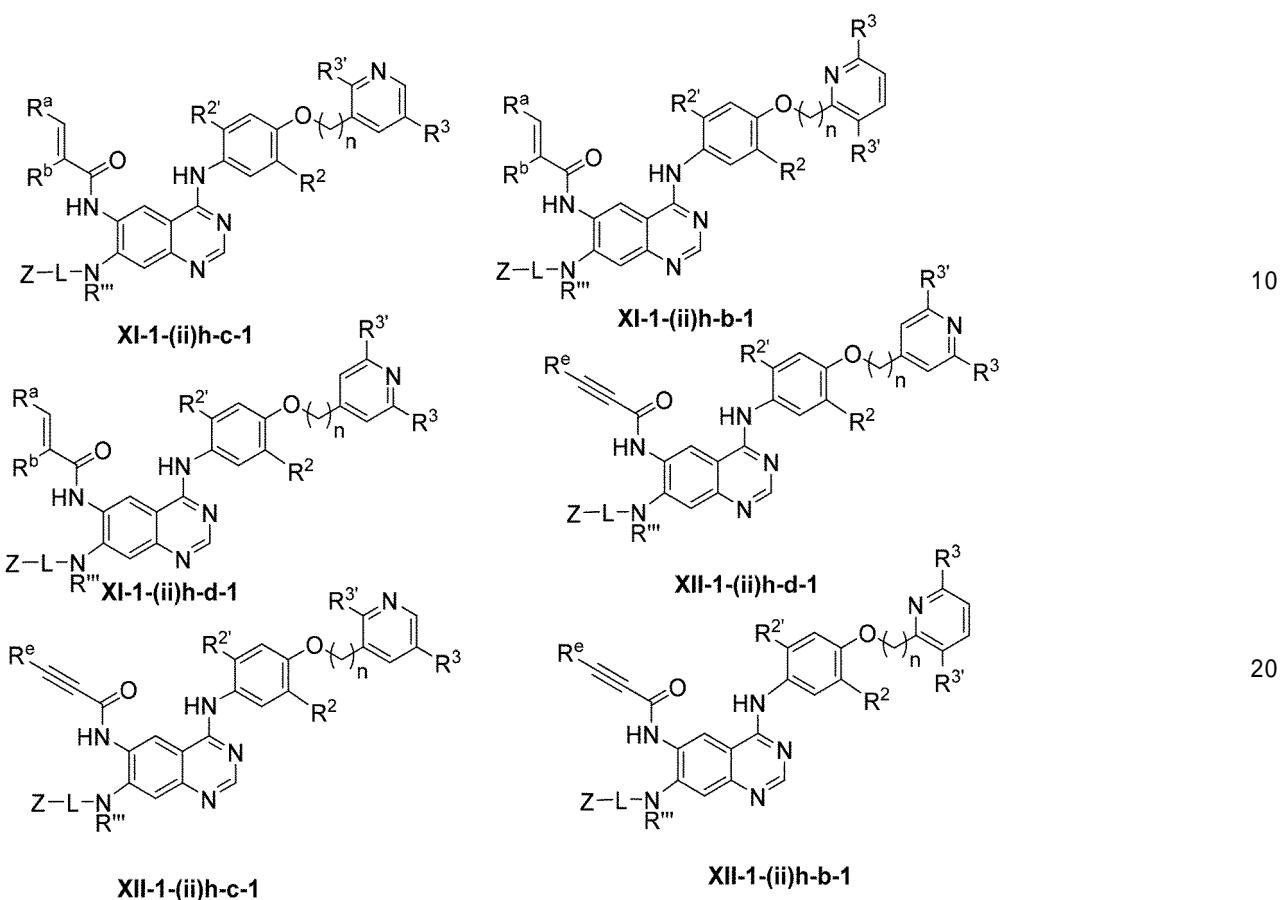
【0828】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0829】

いくつかの実施形態では、式XI-1、XI-1の化合物は、式

【化261】



を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、nは、0または1であり、Z、L、 R'' 、 R^a 、 R^b 、 R^e は、式XIまたはXII（またはXI-1、XII-1もしくはXI-2、XII-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0830】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

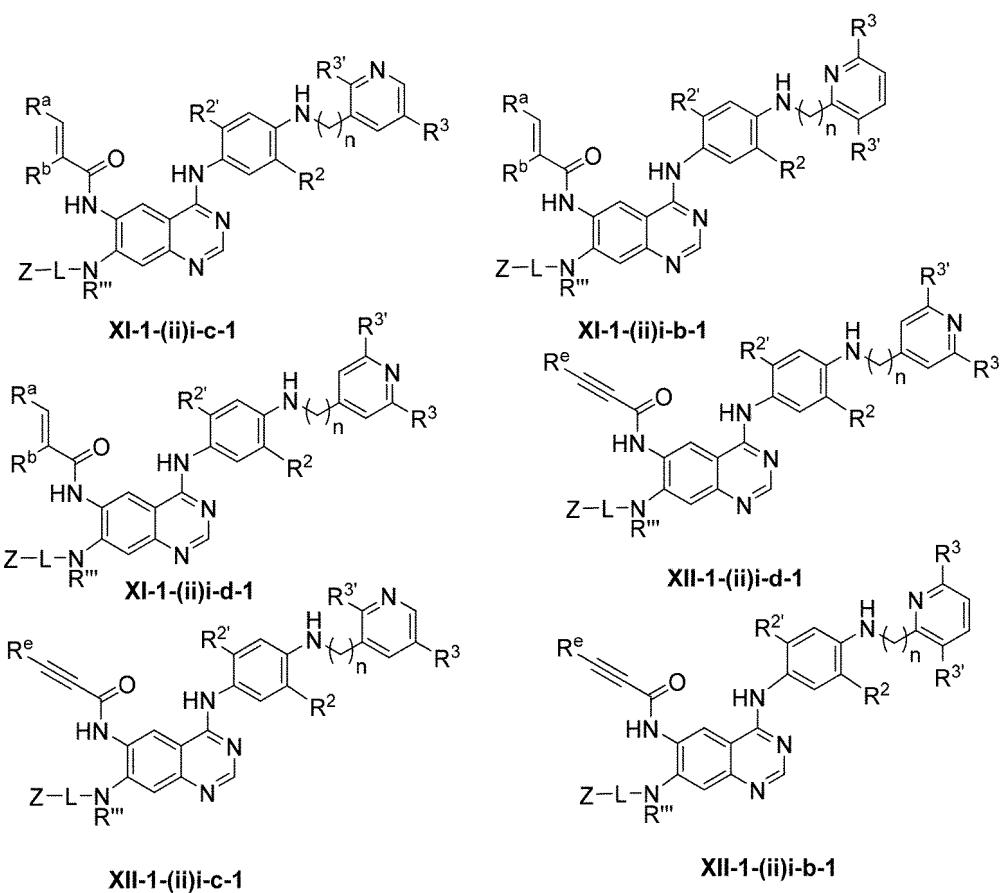
【0831】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0832】

いくつかの実施形態では、式XI-2、XII-2の化合物は、式

【化262】



を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹、R²、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XI-1もしくはXI-2、XI-2）の化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

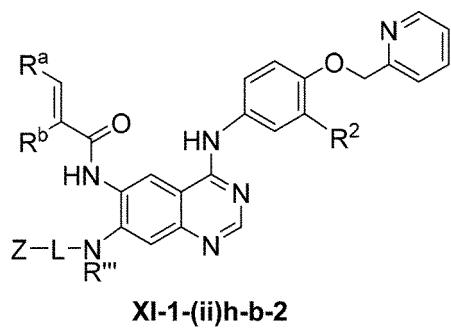
【0833】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0834】

いくつかの実施形態では、式XI-1の化合物は、式

【化263】



を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）で

50

あり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、nは、0または1であり、Z、L、 R^a 、 R^b 、 R^e は、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0835】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Clなどのハロゲンである。

【0836】

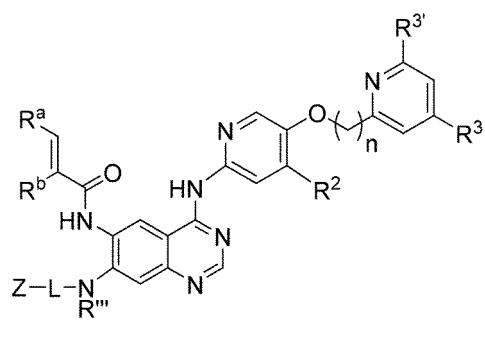
いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0837】

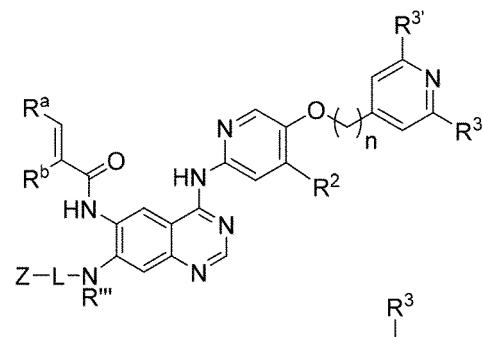
いくつかの実施形態では、式XI-1、XI-1-1の化合物は、式

【化264】

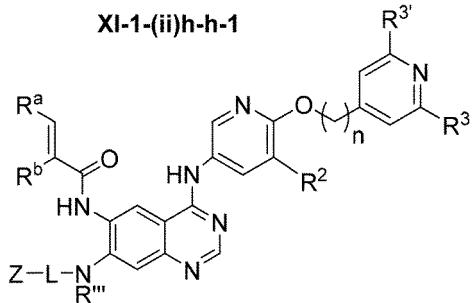
10



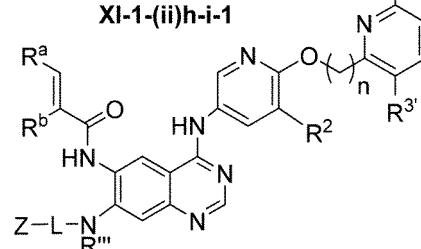
XI-1-(ii)h-h-1



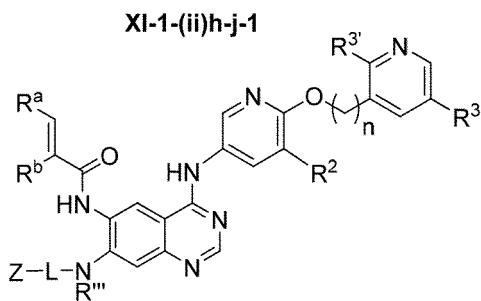
XI-1-(ii)h-i-1



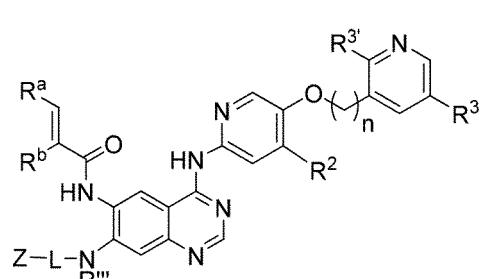
XI-1-(ii)h-j-1



XI-1-(ii)h-f-1



XI-1-(ii)h-e-1



XI-1-(ii)h-g-1

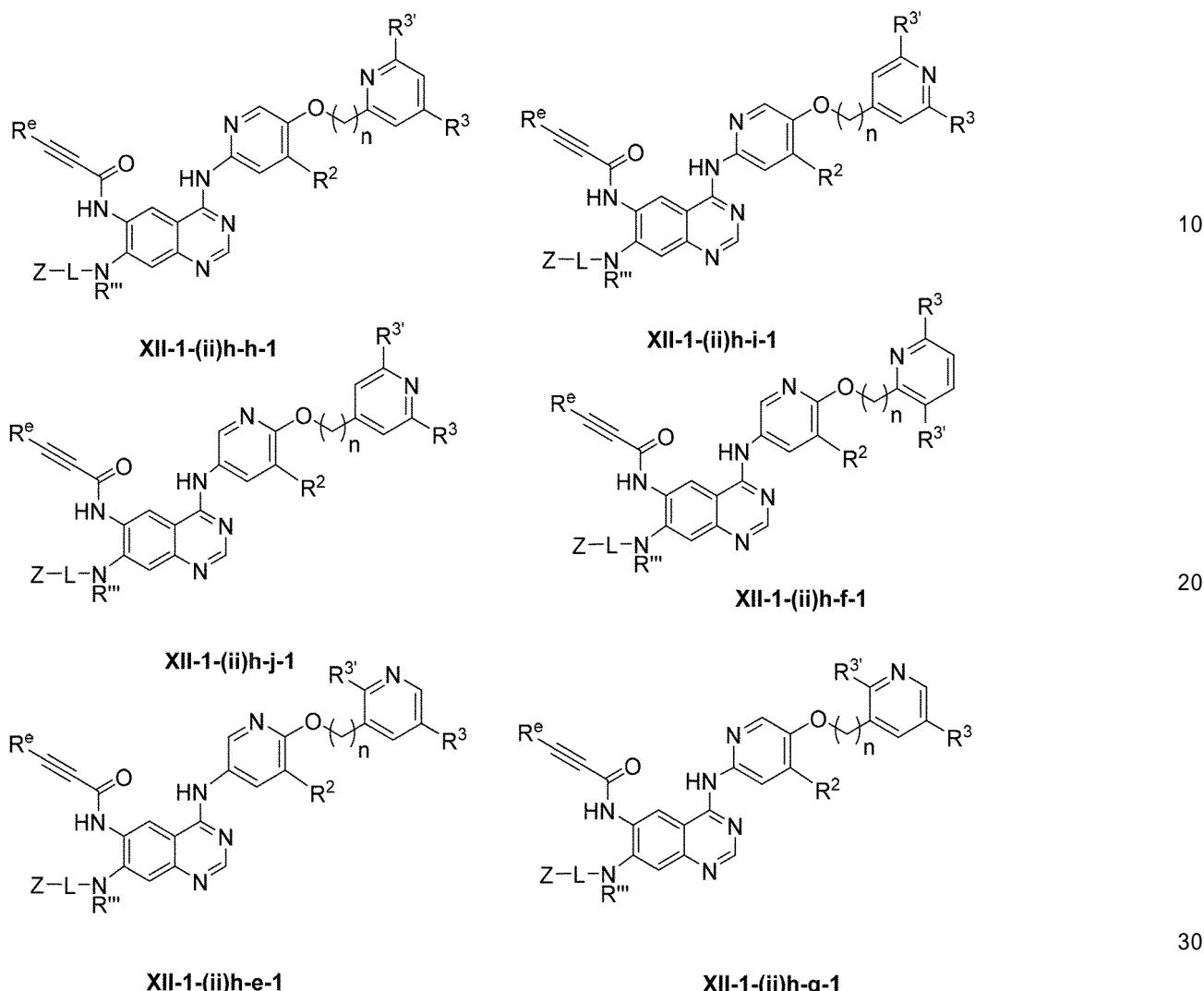
20

30

または

40

【化 2 6 5】



を有し、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R'、R''、R^a、R^b、R^eは、式X-IまたはX-II（またはX-I-1、X-II-1もしくはX-I-2、X-II-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0838】

40

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

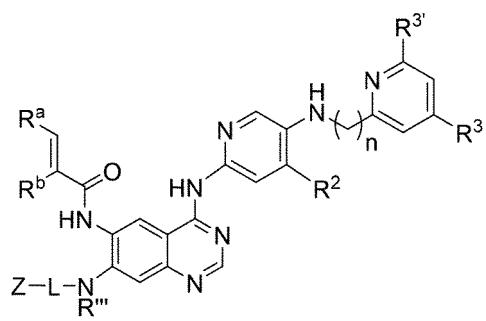
【0839】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

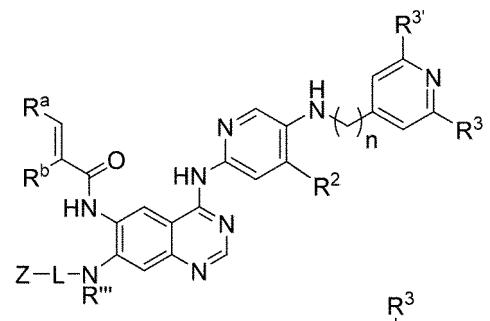
【0840】

いくつかの実施形態では、式X-I-2、X-II-2の化合物は、式

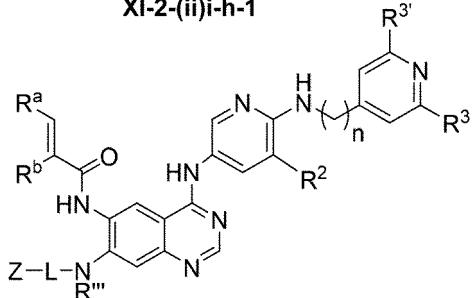
【化 2 6 6】



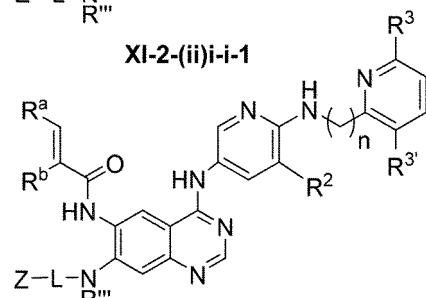
XI-2-(ii)i-h-1



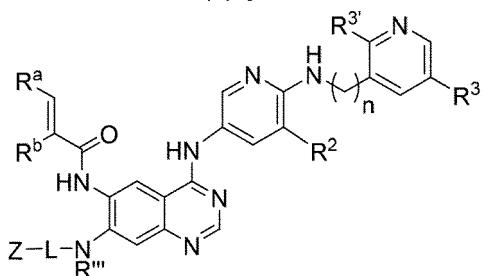
XI-2-(ii)i-i-1



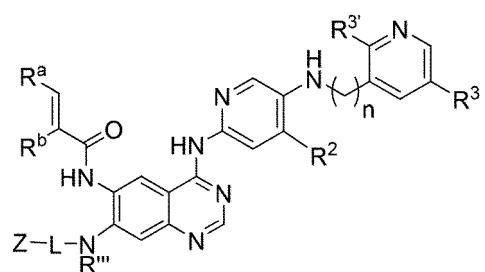
XI-2-(ii)i-j-1



XI-2-(ii)i-f-1



XI-2-(ii)i-e-1



XI-2-(ii)i-g-1

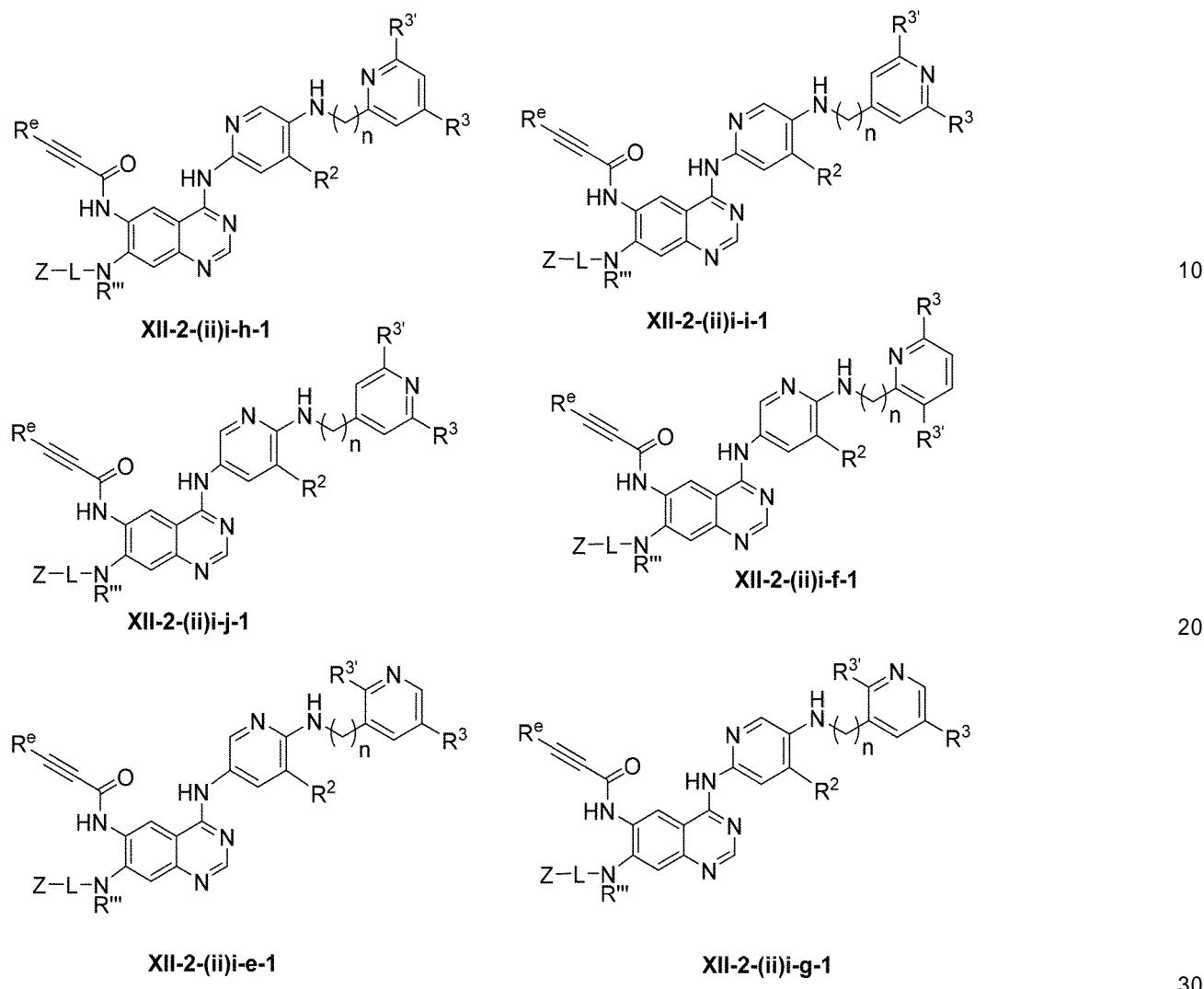
または

10

20

30

【化267】



を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^{'''}、R^a、R^b、R^eは、式XⅠまたはXⅡ（またはXⅠ-1、XⅡ-1もしくはXⅠ-2、XⅡ-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0841】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

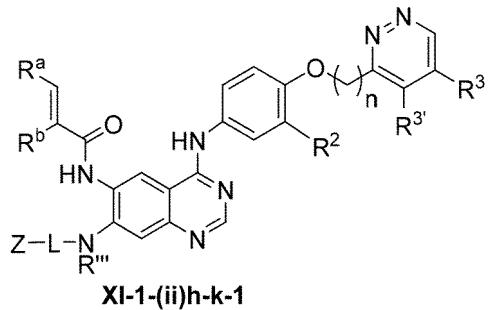
【0842】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

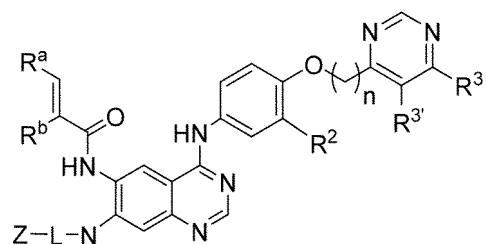
【0843】

いくつかの実施形態では、式XⅠ-2、XⅡ-2の化合物は、式

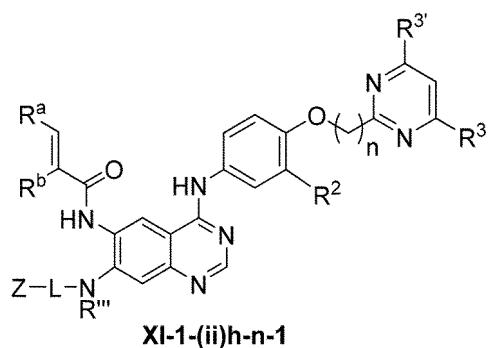
【化 2 6 8】



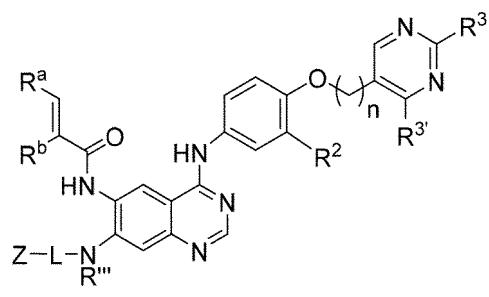
XI-1-(ii)h-k-1



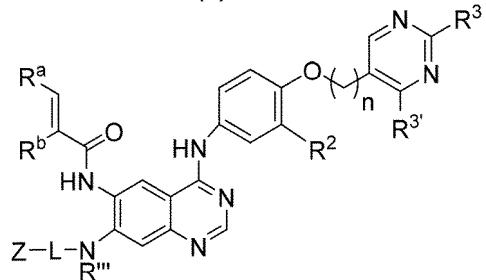
XI-1-(ii)h-l-1



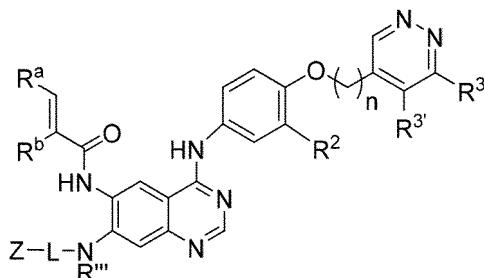
XI-1-(ii)h-n-1



XI-1-(ii)h-m-1



XI-1-(ii)h-o-1



XI-1-(ii)h-p-1

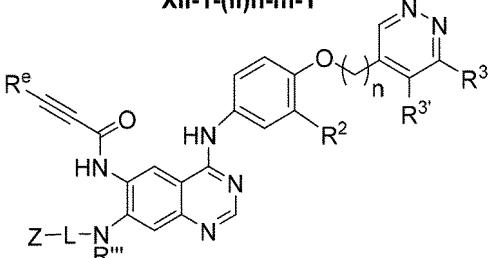
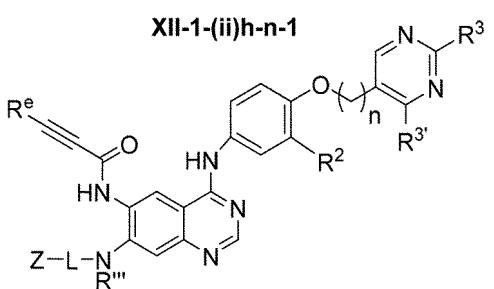
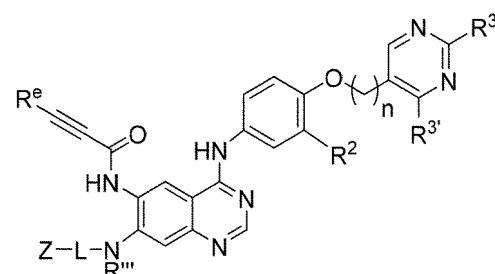
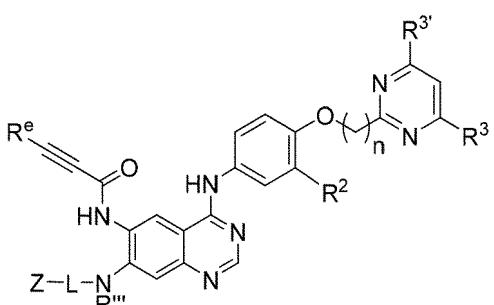
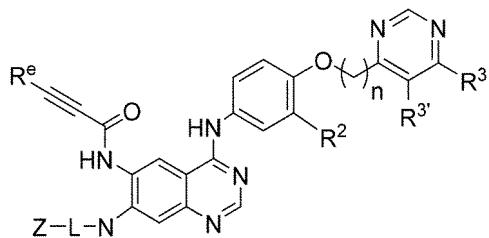
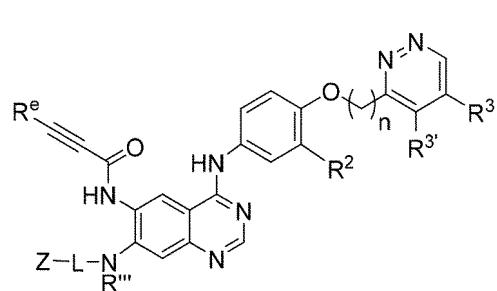
または

10

20

30

【化269】



10

20

30

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XII-1もしくはXI-2、XII-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0844】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

40

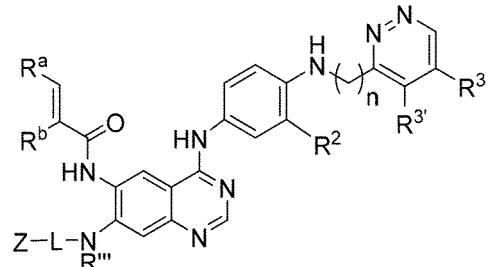
【0845】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。
。

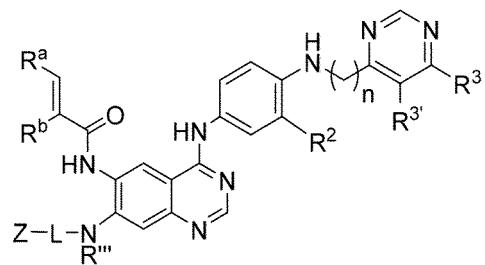
【0846】

いくつかの実施形態では、式XI-2、XII-2の化合物は、式

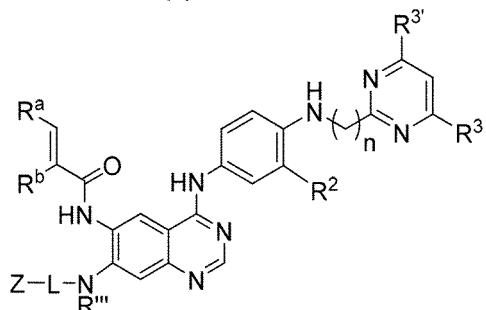
【化 2 7 0】



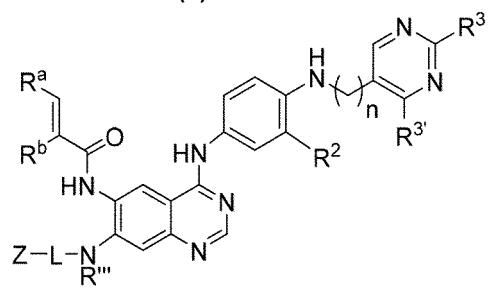
XI-2-(ii)i-k-1



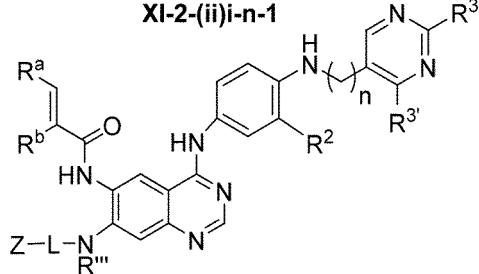
XI-2-(ii)i-l-1



XI-2-(ii)i-n-1



XI-2-(ii)i-m-1



XI-2-(ii)i-o-1

XI-2-(ii)i-p-1

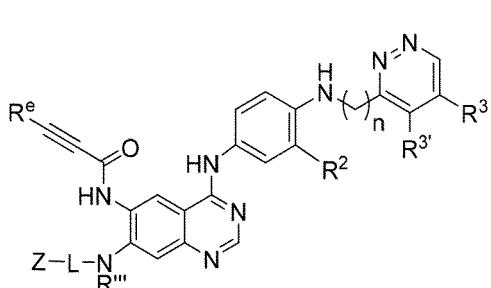
または

10

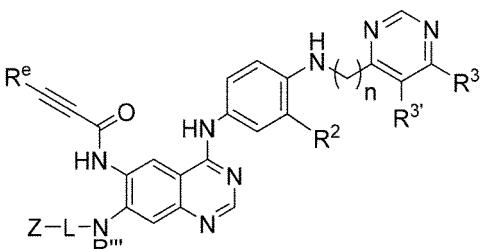
20

30

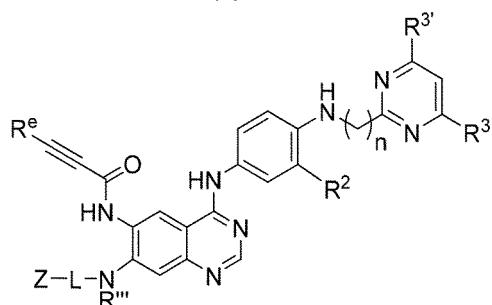
【化271】



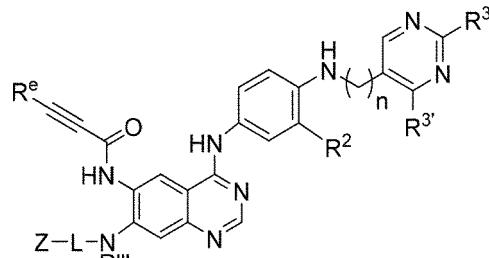
XII-2-(ii)i-k-1



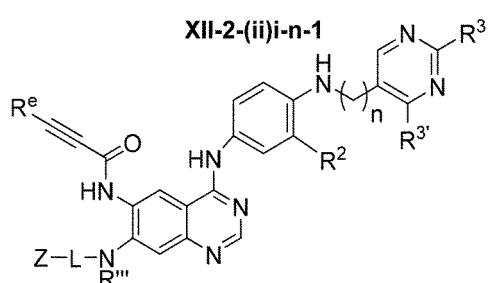
XII-2-(ii)i-l-1



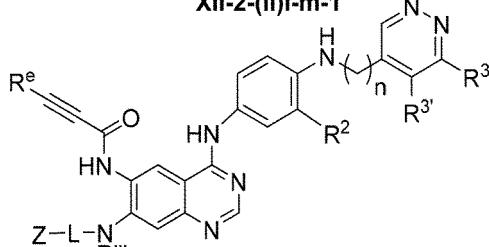
XII-2-(ii)i-n-1



XII-2-(ii)i-m-1



XII-2-(ii)i-o-1



XII-2-(ii)i-p-1

10

20

30

を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIまたはXII（またはXI-1、XII-1もしくはXI-2、XII-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【0847】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0848】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

40

【0849】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリル（例えば、 C_{1-4} アルキル）である。

【0850】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、Lは、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、または-C(CH₃)₂-である。

【0851】

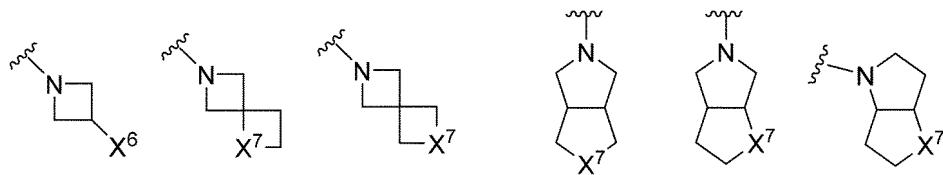
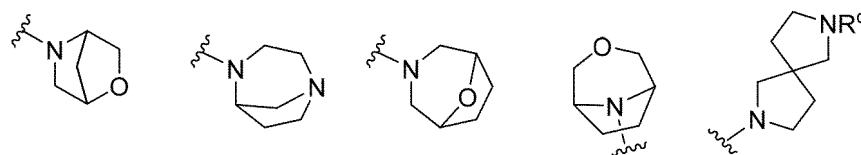
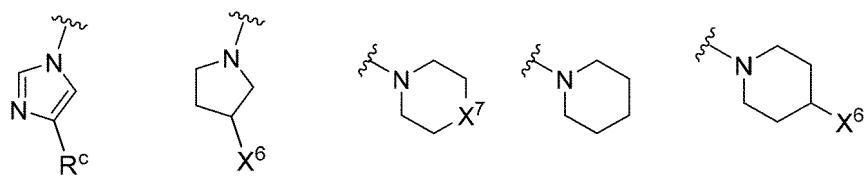
いくつかの実施形態では、基Zは、上記で指定されるように定義される。いくつかの実

50

施形態では、Zは、- (N R⁴ R⁵) (式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または- (N R⁶ R⁷)、- (C H R⁶ R⁷) であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-O R'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルである。 10

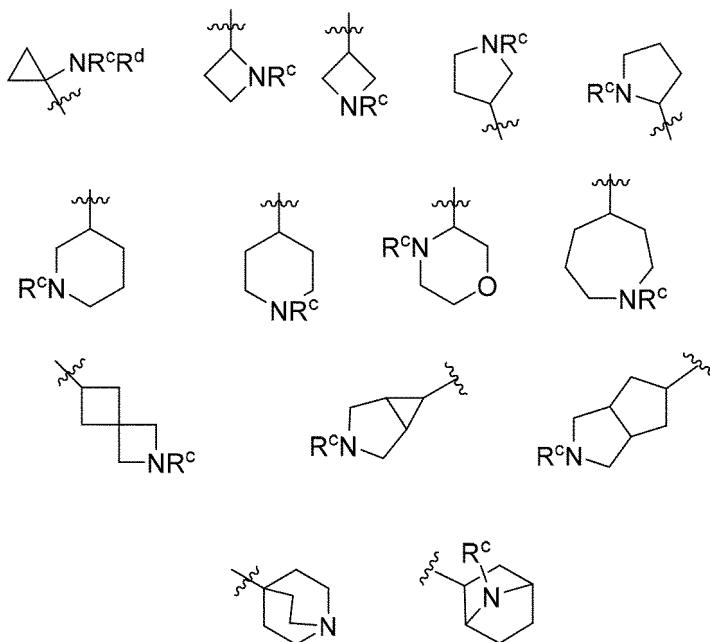
【0852】

いくつかの実施形態では、Zの- (C R⁶ R⁷) および- (N R⁶ R⁷) 環系は、
【化272】



(式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC₂H₅、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である)、および 30

【化273】



10

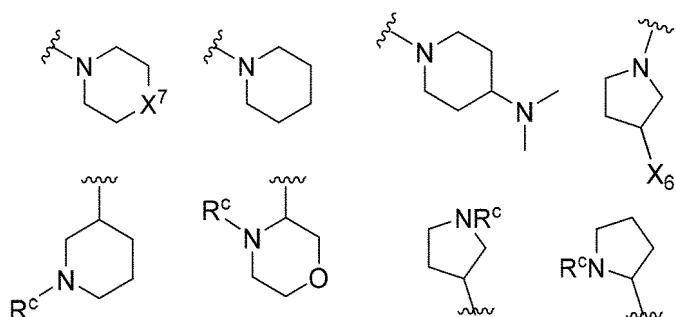
20

から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。

【0853】

いくつかの実施形態では、Zの- (CR^6R^7) および- (NR^6R^7) 環系は、

【化274】



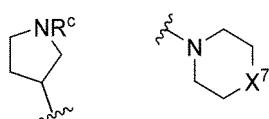
30

から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^6 は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂（例えば、-O-）である。

【0854】

いくつかの実施形態では、基Zは、

【化275】



40

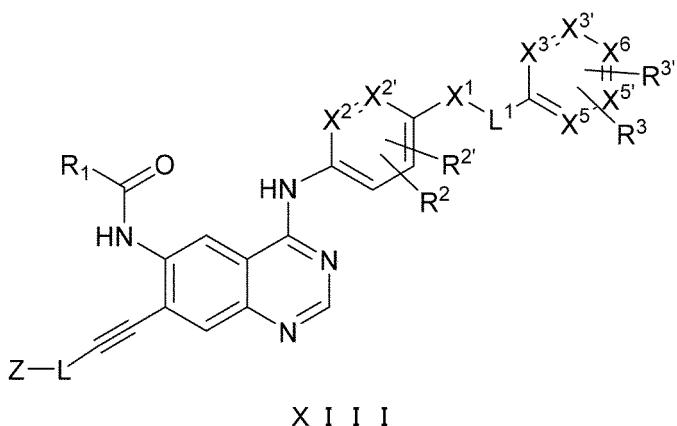
50

から選択され、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタン（例えば、H、-CH₃）であり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂（例えば、-O-）である。

【0855】

いくつかの実施形態では、本開示は、 Y^2 が $-\text{C}=\text{C}-$ である上記の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を対象とし、これは、以下の式XIII

【化276】



10

20

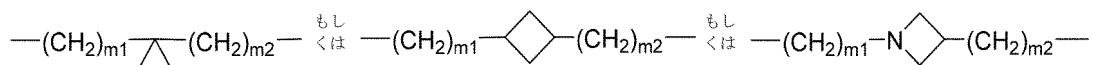
を有し、式中、 X^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{CH}-$ であり、 L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、

R^1 は、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}$ 、または $-\text{C}=\text{CH}_3$ であり、

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ であり、

L は、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化277】



30

であり、式中、 m_1 、 m_2 は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、 Z は、 $-(\text{NR}^4\text{R}^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキルである）、または $-(\text{NR}^6\text{R}^7)$ もしくは $-(\text{CHR}^6\text{R}^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、これは、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは C_{1-4} アルキルである。

40

【0856】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 (CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0857】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0858】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、直鎖状または分枝状 C_{1-3} アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合ではない。

50

【0859】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0860】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0861】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0862】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物に関して、基 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0863】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物に関して、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキルである。

【0864】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。

【0865】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルであり、R^{2'}は、Hである。

【0866】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【0867】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物に関して、基R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R^{3'}は、C₁₋₆アルキル、ハルであり、R³は、Hである。

【0868】

いくつかの実施形態では、X¹は、-O-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-CH₂-である。いくつかの実施形態では、X¹は、-NH-である。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

では、 X^1 は、-Sである。いくつかの実施形態では、 L^1 は、共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-、または-CH(CH₃)-、または-CH(ハル)-である。いくつかの実施形態では、 L^1 は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(CH₃)-、または-CH₂-CH(ハル)-である。

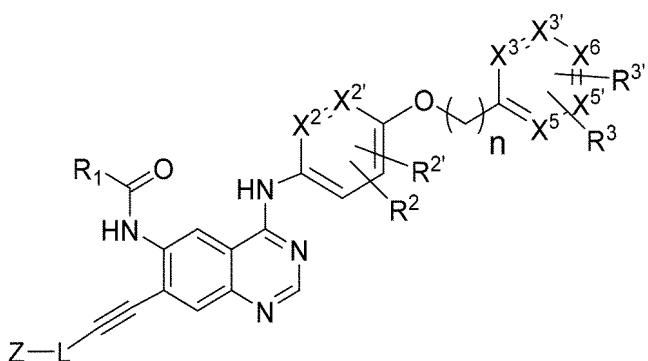
【 0 8 6 9 】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ - X¹ - L¹ - は、 - O - 、 - CH₂ - 、 - O - CH₂ - 、 - NH - CH₂ - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - O - CH(CH₃) - 、 - CH₂ - CH(CH₃) - 、 - NH - CH(CH₃) - 、 - S - CH(CH₃) - 、 - O - CH(ハル) - 、 - CH₂ - CH(ハル) - 、 - NH - CH(ハル) - 、 - S - CH(ハル) - (例えば、 - O - 、 - CH₂ - 、 - O - CH₂ - 、 - NH - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - O - CH(CH₃) - 、 - CH₂ - CH(CH₃) - 、 - O - CH(ハル) - 、または - CH₂ - CH(ハル) - および - O - 、 - CH₂ - 、 - O - CH₂ - 、 - NH - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ -) を含む。

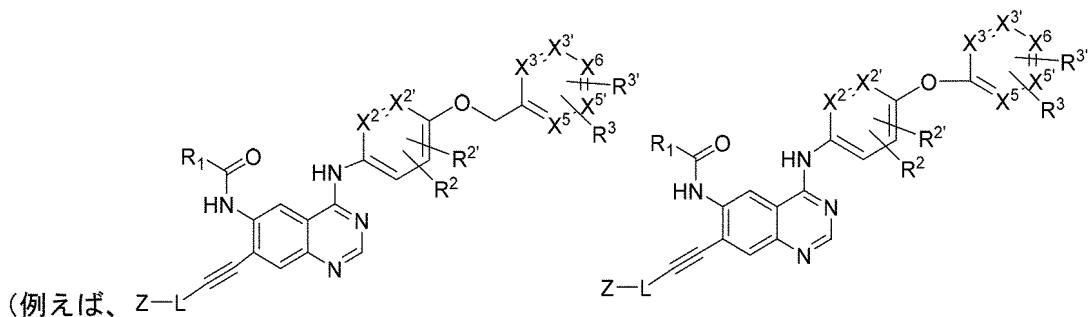
〔 0 8 7 0 〕

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-$ である、いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-O-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、化合物 $XIII$ は、以下の式

【化 2 7 8 】



X I I I - 1



X I I I - 1 a

X I I I - 1 b

を有し、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、 $-N$ = または $-CH$ = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であり、 n は、0、1、2、3 であり、 Z 、 L 、 R^1 は、式 $XIII$ の化合物について上記に定義した通りである。

(0 8 7 1)

いくつかの実施形態では、置換基 Z - L は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇) の R₆ および R₇ により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまた

10

20

30

40

50

は3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0872】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0873】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0874】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX⁶は、-N=であり、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0875】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}の両方が、-N=であり、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁶の両方が、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X⁵の両方が、-N=であり、X^{3'}、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}、X⁵の両方が、-N=であり、X³、X⁶の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}は、-CH=である（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{5'}の両方が、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0876】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0877】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。

【0878】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R^{3'}は、C₁₋₆アルキル、ハルであり、R³は、Hである。

【0879】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキルである。

【0880】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、以下の式

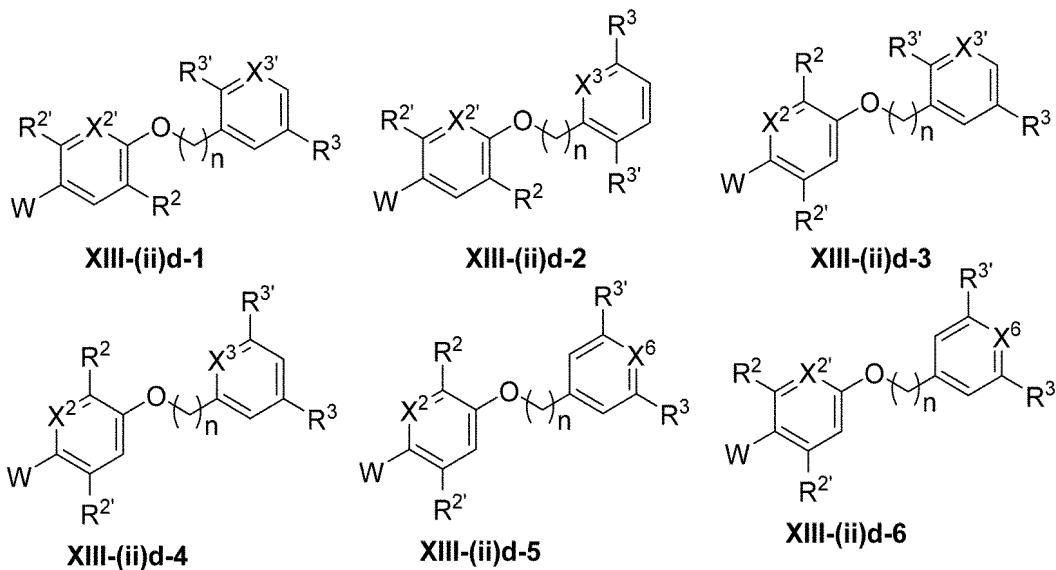
10

20

30

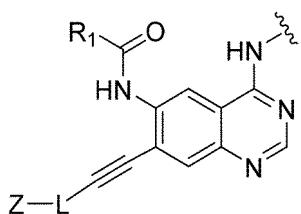
40

【化279】



のうちの 1 つを有し、式中、W は、

【化280】



であり、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ および X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N = または -CH = であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または -OCF₃ であり、n は、0、1、2、3 であり、Z、L、R¹ は、式XIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、n は、0 である。いくつかの実施形態では、n は、1 である。

30

【0881】

いくつかの実施形態では、置換基 Z - L は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0882】

いくつかの実施形態では、R^a および R^b は、水素である。

【0883】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH = であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH = である（すなわち、フェニル環）。

40

【0884】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-CH = であり（すなわち、フェニル環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N = である（すなわち、ピリジン環）。

【0885】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N = であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-CH = である（すなわち、フェニル環）。

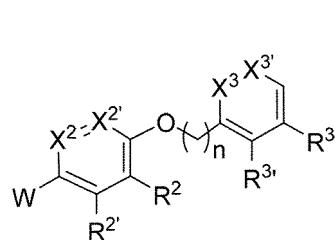
【0886】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N = であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N = である（すなわち、ピリジン環）。

【0887】

50

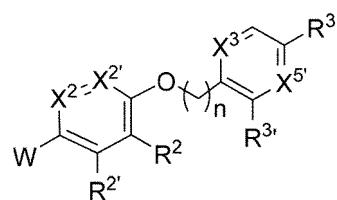
いくつかの実施形態では、式XIIIe-1の化合物は、以下の式
【化281】



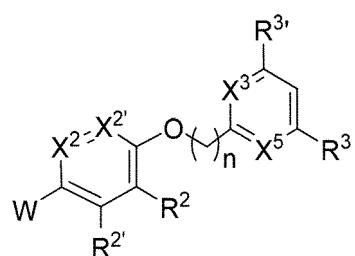
XIIIe-1



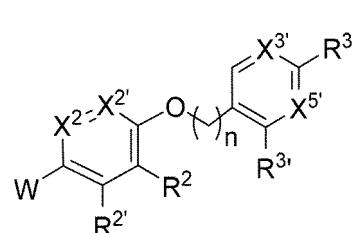
XIIIe-2



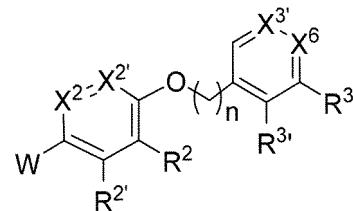
XIIIe-3



XIIIe-4



XIIIe-5



XIIIe-6

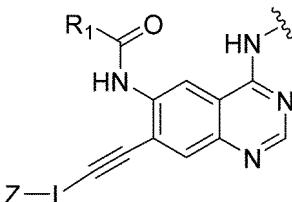
10

20

30

を有し、式中、Wは、

【化282】



であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIIe-1の化合物について定義した通りである。

【0888】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0889】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

40

【0890】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0891】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=

50

である（すなわち、ピリジン環）。

〔 0 8 9 2 〕

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^3' の両方が、-N = であり、 X^5 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3' 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' は、-CH = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5' 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH = であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N = であり、 X^3 、 X^5 、 X^5' は、-CH = ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N = であり、 X^3' 、 X^5 、 X^6 は、-CH = である（すなわち、ピラジン環）。

10

[0 8 9 3]

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

[0 8 9 4]

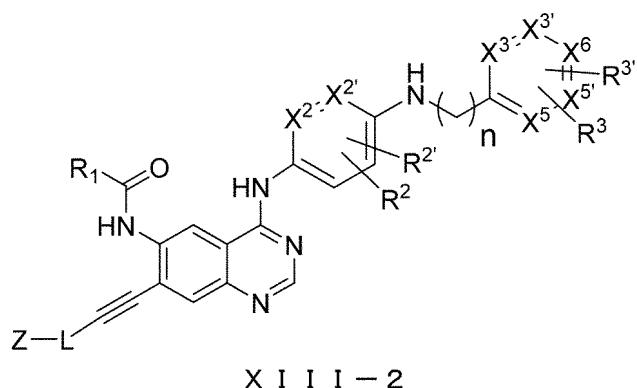
いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキルである。

[0 8 9 5]

いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 $-X^1-L^1-$ は、 $-NH-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、式 $XIII$ の化合物は、以下の式

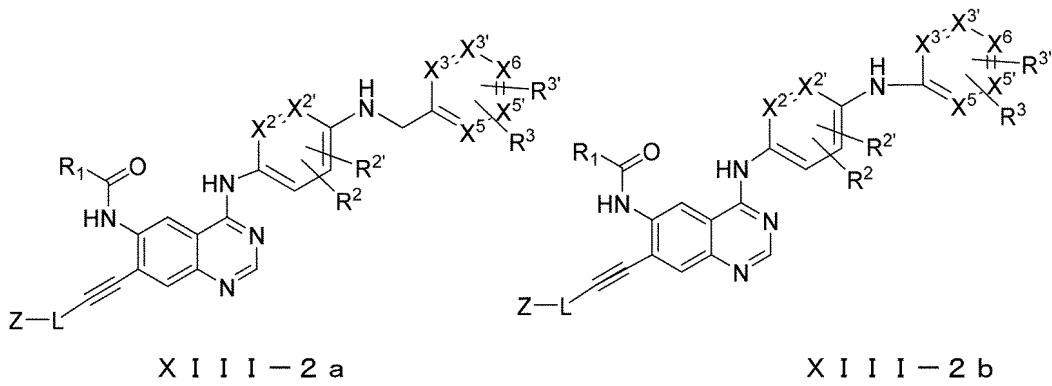
20

【化 2 8 3 】



30

(例えば、



40

を有し、式中、 X^2 、 X^2 、および X^3 、 X^3 、 X^5 、 X^5 、 X^6 は、互いに独立して、-

50

$N =$ または $-CH =$ であり、 R^2 、 $R^{2'}$ および R^3 、 $R^{3'}$ は、 互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル、 $-CF_3$ 、 または $-OCF_3$ であり、 n は、 0、 1、 2、 3 であり、 Z 、 L 、 R^1 は、 式 X III の化合物について上記に定義した通りである。

【0896】

いくつかの実施形態では、 置換基 $Z - L$ は、 少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、 (CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、 窒素原子を含む。

【0897】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、 水素である。

【0898】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH =$ である（すなわち、 フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N =$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH =$ であるか、 または $X^{2'}$ は、 $-N =$ であり、 X^2 は、 $-CH =$ である（すなわち、 ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N =$ である（すなわち、 ピリダジン環）。

【0899】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、 フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または $X^{3'}$ は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または X^6 は、 $-N =$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、 ピリジン環）。

【0900】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、 ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または X^3 、 X^5 の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ ある（すなわち、 ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、 ピラジン環）。

【0901】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH =$ である（すなわち、 フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、 フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N =$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ であるか、 または $X^{3'}$ は、 $-N =$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH =$ である（すなわち、 ピリジン環）。

【0902】

いくつかの実施形態では、 L は、 共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキルである。

【0903】

R^2 および $R^{2'}$ は、 互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル（例えば、 H 、 $-CH_3$ 、 F 、 C_1 ）である。いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、 互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ である。

【0904】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、 H であり、 R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、 H 、 ハルであるか、 または R^2 および $R^{2'}$ は、 ハルであり、 R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、 H 、 ハルであるか、 または R^2 は、 ハルもしくは C_{1-6} アルキルであり、 $R^{2'}$ は、 H であり、 R^3 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、 H であるか、 または R^2 は、 ハルもしくは C_{1-6} アルキルであり、 $R^{2'}$ は、 H であり、 $R^{3'}$ は、 C_{1-6} アルキル、 ハルであり、 R^3 は、 H である。

10

20

30

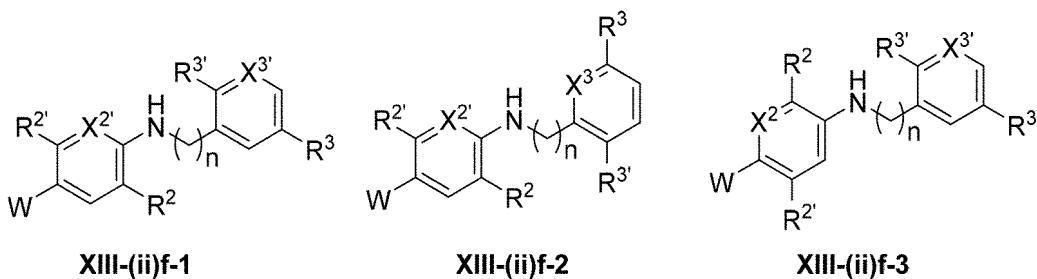
40

50

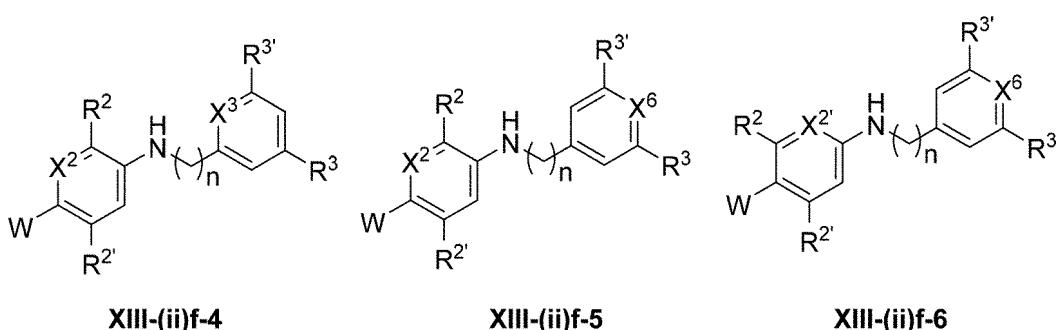
【0905】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、以下の式

【化284】



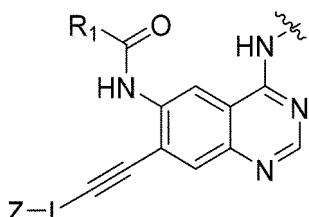
10



20

のうちの1つを有し、式中、Wは、

【化285】



30

であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C_{1~6}アルキル、ハル、-CF₃、または-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIの化合物について上記に定義した通りである。

【0906】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0907】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0908】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0909】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0910】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

40

50

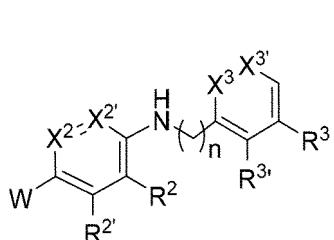
【0911】

いくつかの実施形態では、 X^2 および $X^{2'}$ は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、 X^3 、 $X^{3'}$ 、および X^6 は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

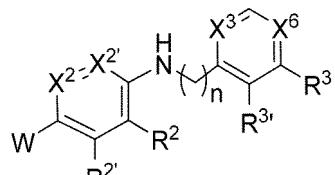
【0912】

いくつかの実施形態では、式XIIIの化合物は、以下の式

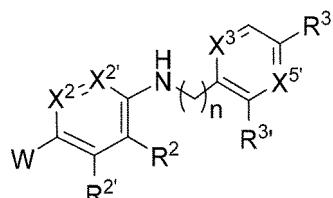
【化286】



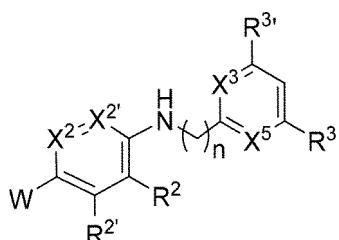
XIII-(ii)g-1



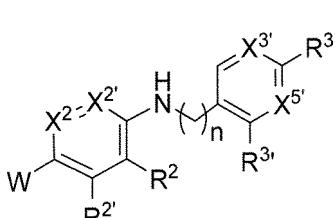
XIII-(ii)g-2



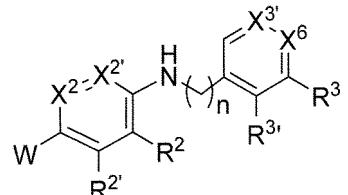
XIII-(ii)g-3



XIII-(ii)g-4



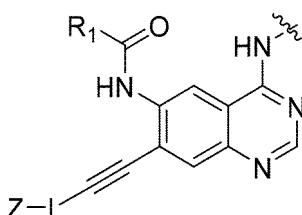
XIII-(ii)g-5



XIII-(ii)g-6

を有し、式中、Wは、

【化287】



であり、式中、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=または-CH=であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、または-O-CF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIIの化合物について上記に定義した通りである。

【0913】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0914】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0915】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、-N=であり、 $X^{2'}$ は、-CH=であるか、または $X^{2'}$ は、-N=であり、 X^2 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

10

20

30

40

50

【0916】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0917】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0918】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0919】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキルである。

【0920】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、互いに独立して、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル（例えば、H、ハル、または-CH₃）である。

【0921】

いくつかの実施形態では、R³は、H、ハル、-CF₃、または-OCHF₃である。

【0922】

いくつかの実施形態では、R^{3'}は、H、ハル、またはC₁₋₆アルキル（例えば、H、ハル、または-CH₃）である。

【0923】

いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³およびR^{3'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R³は、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、R^{3'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R³は、Hであり、R^{3'}は、ハルまたはC₁₋₆アルキルである。

【0924】

いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、ハルである。いくつかの実施形態では、R²は、ハルまたはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hである。いくつかの実施形態では、R²は、Hであり、R^{2'}は、ハルである。

【0925】

いくつかの実施形態では、式XIIIの化合物は、以下の式

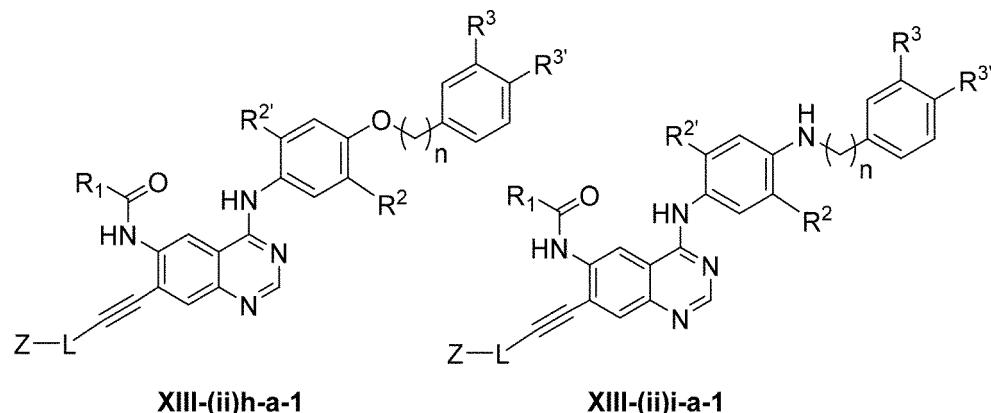
10

20

30

40

【化288】



を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0926】

20

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0927】

20

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

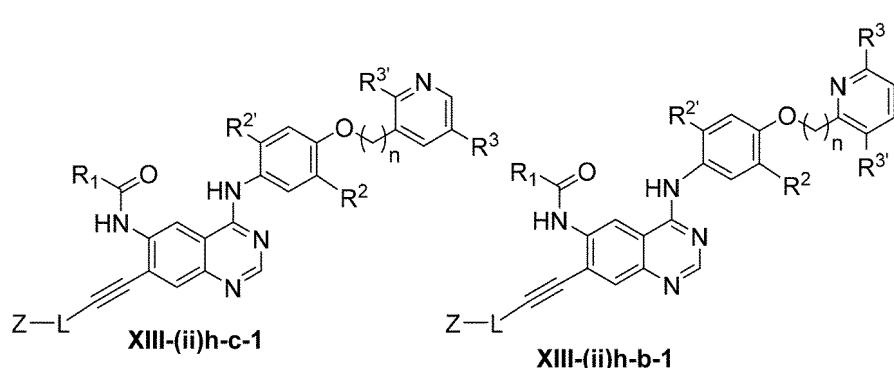
【0928】

20

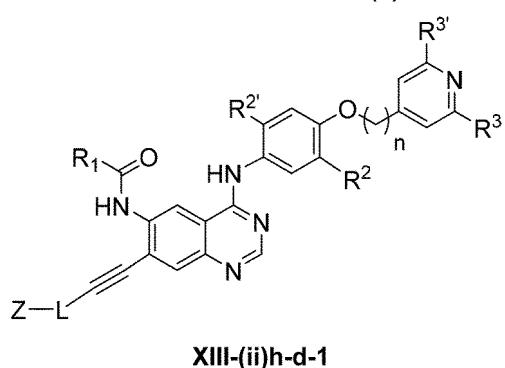
いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、以下の式

【化289】

30



40



を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H

50

、 - C H₃、 F、 C l) であり、 R³、 R^{3'} は、 H、 C₁₋₆アルキル、 ハル、 - C F₃、 - O C F₃ であり、 n は、 0 または 1 であり、 Z、 L、 R¹ は、 式 X I I I の化合物について上記に定義した通りである。

【 0 9 2 9 】

いくつかの実施形態では、 置換基 Z - L は、 少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、 (C H R₆ R₇) の R₆ および R₇ により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、 窒素原子を含む。

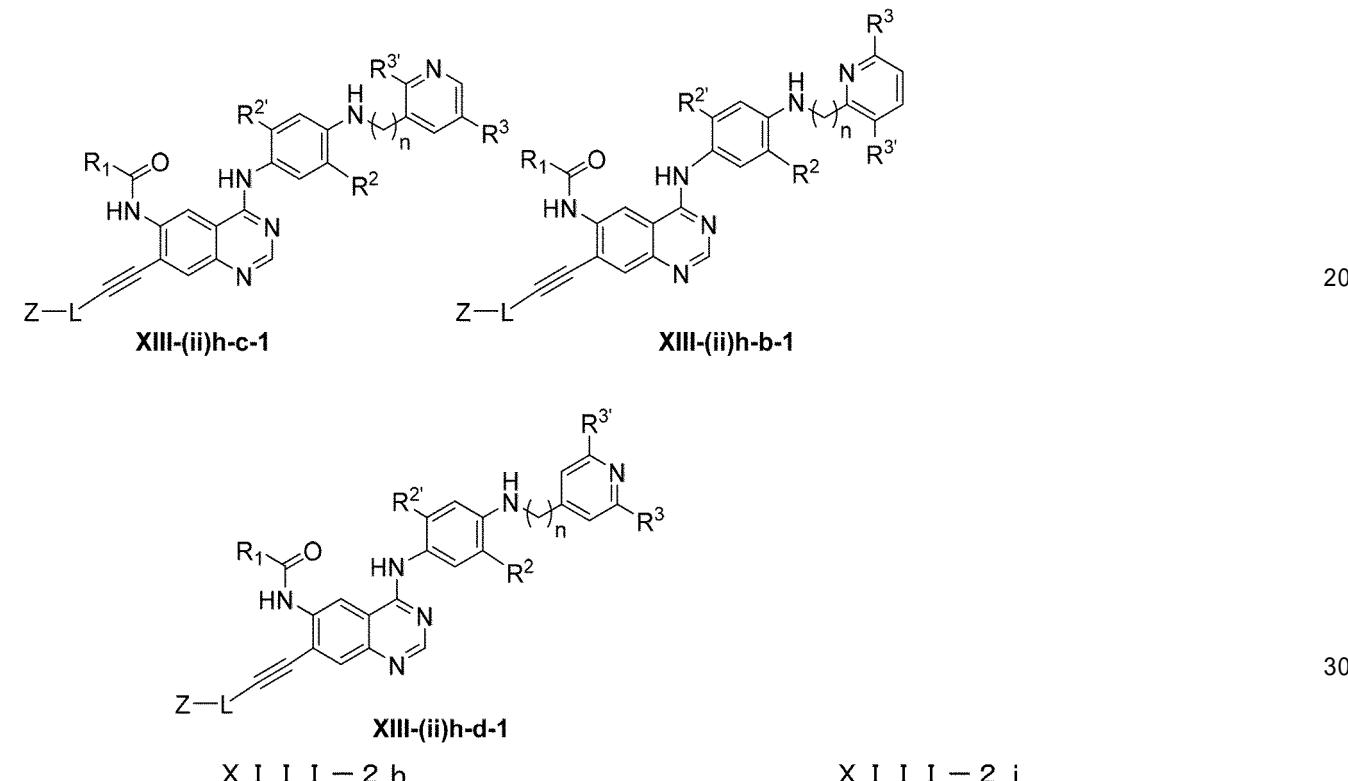
【 0 9 3 0 】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、 水素である。

【 0 9 3 1 】

式 X I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 以下の式

【 化 2 9 0 】



を有し、 式中、 R²、 R^{2'} は、 互いに独立して、 H、 C₁₋₆アルキル、 ハル (例えば、 H、 - C H₃、 F、 C l) であり、 R³、 R^{3'} は、 H、 C₁₋₆アルキル、 ハル、 - C F₃、 - O C F₃ であり、 n は、 0 または 1 であり、 Z、 L、 R¹ は、 式 V I の化合物について上記に定義した通りである。 いくつかの実施形態では、 n は、 0 である。 いくつかの実施形態では、 n は、 1 である。

【 0 9 3 2 】

いくつかの実施形態では、 置換基 Z - L は、 少なくとも 1 つの窒素原子を含有する。したがって、 (C H R₆ R₇) の R₆ および R₇ により形成された 3 ~ 6 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、 窒素原子を含む。

【 0 9 3 3 】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、 水素である。

【 0 9 3 4 】

いくつかの実施形態では、 式 X I I I の化合物は、 以下の式

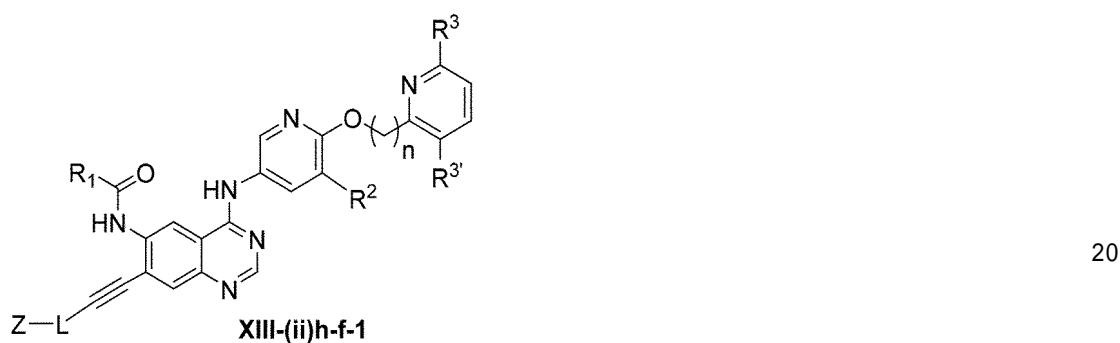
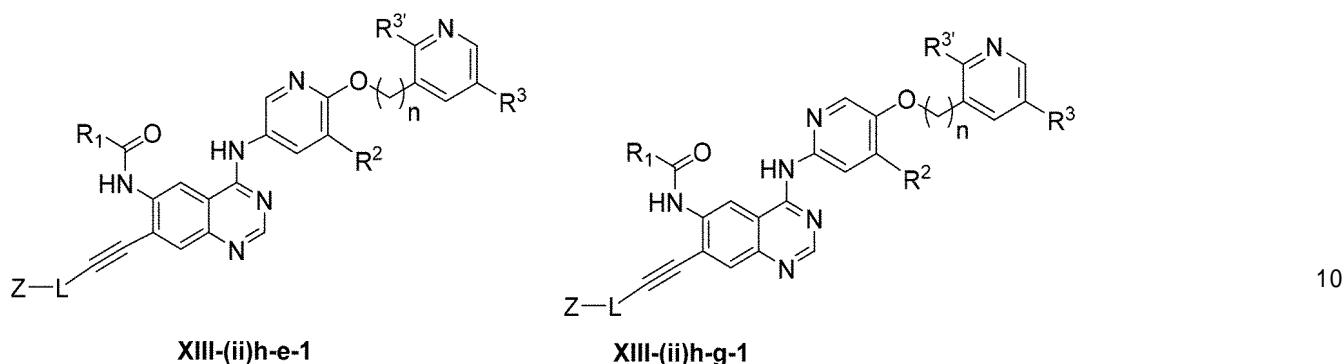
10

20

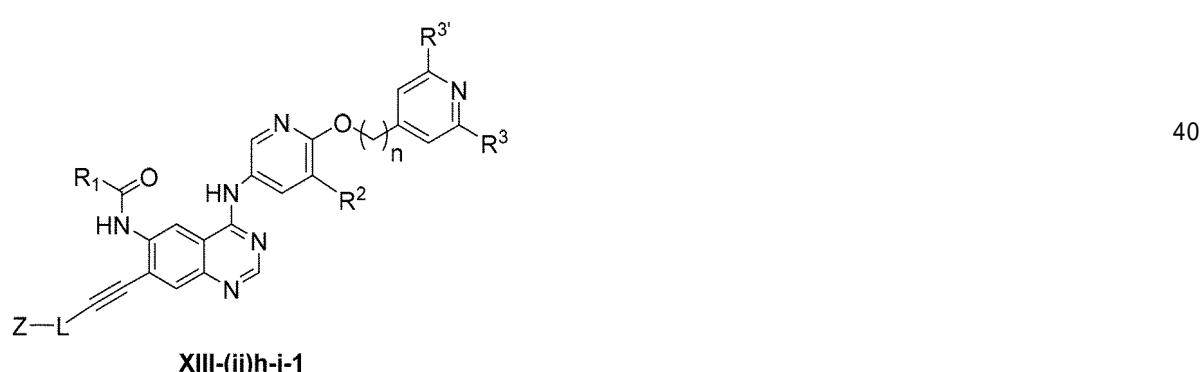
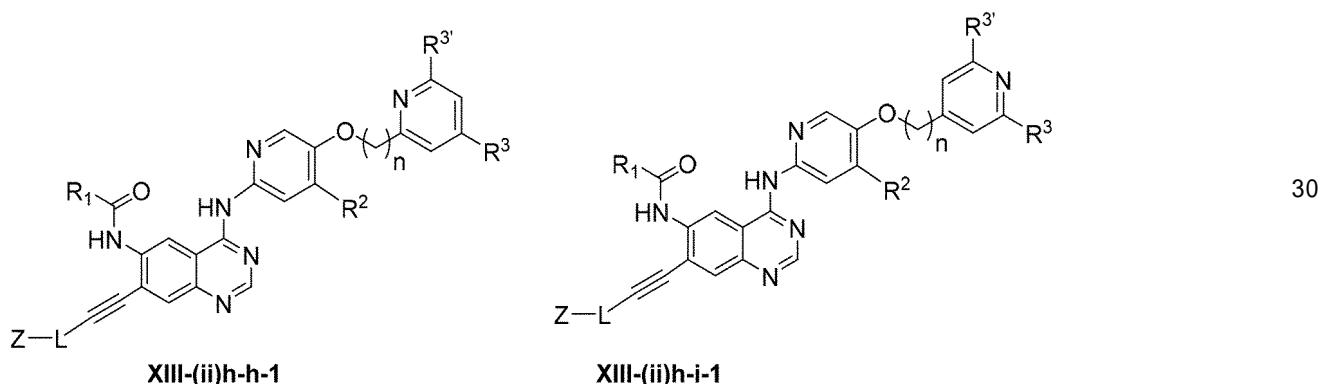
30

40

【化291】



【化292】



を有し、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIの化合物について上記に定義した通りであ

る。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0935】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

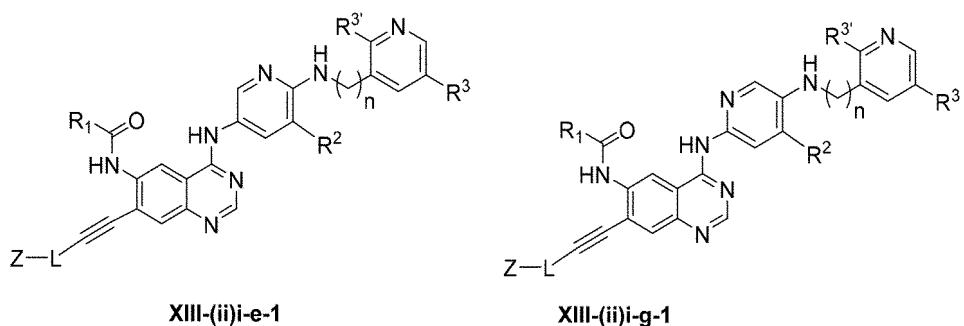
【0936】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

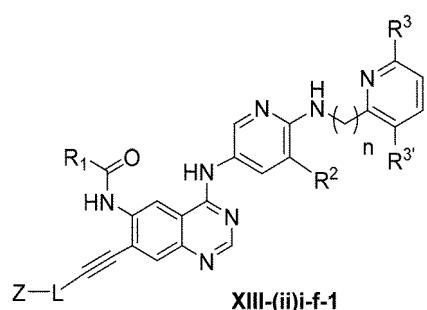
【0937】

式XIIIの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

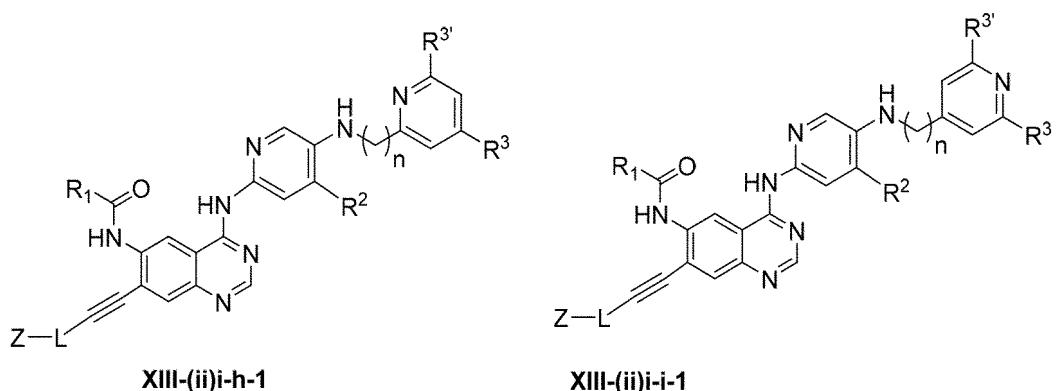
【化 2 9 3】



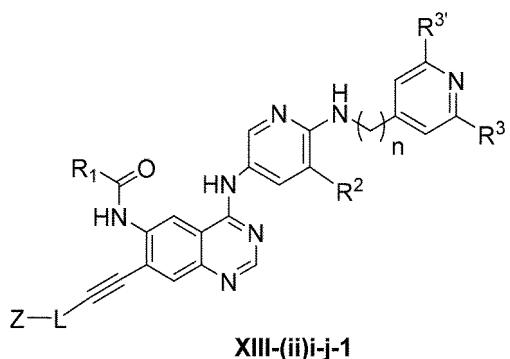
10



20



30



40

を有し、式中、 R^2 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0938】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0939】

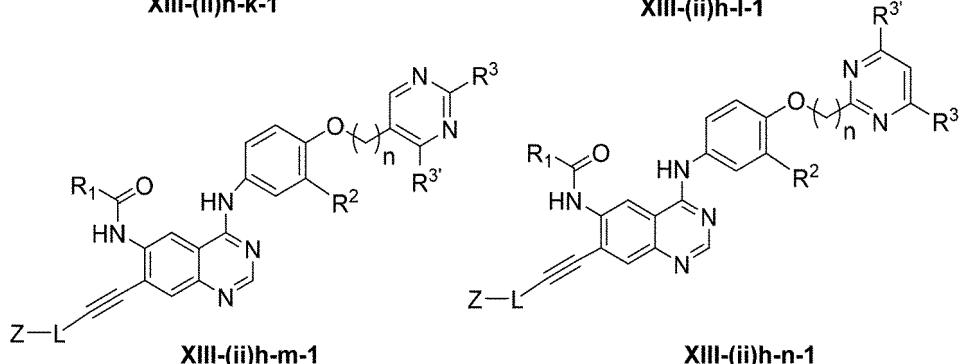
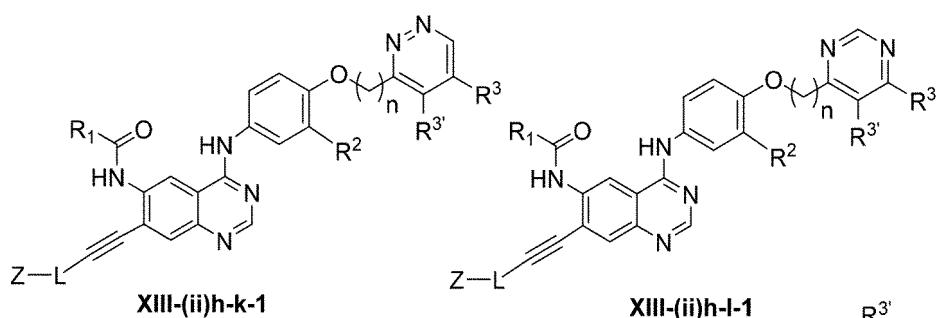
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0940】

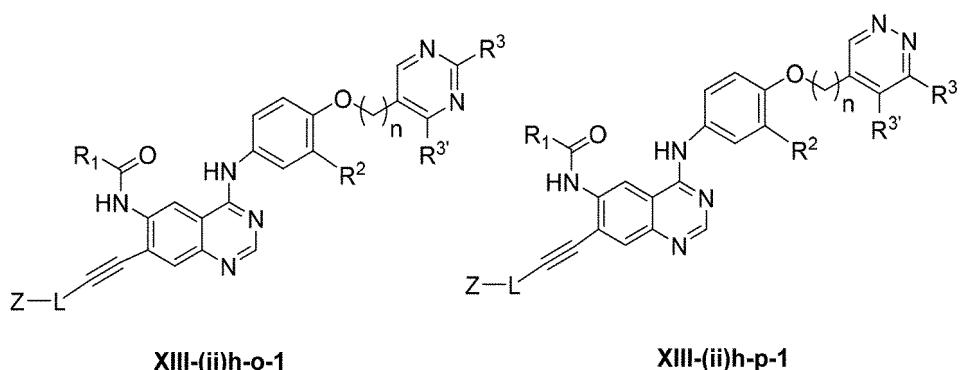
式XIIIの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

【化294】

10



20



30

を有し、式中、R²は、H、C_{1~6}アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C_{1~6}アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

40

【0941】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0942】

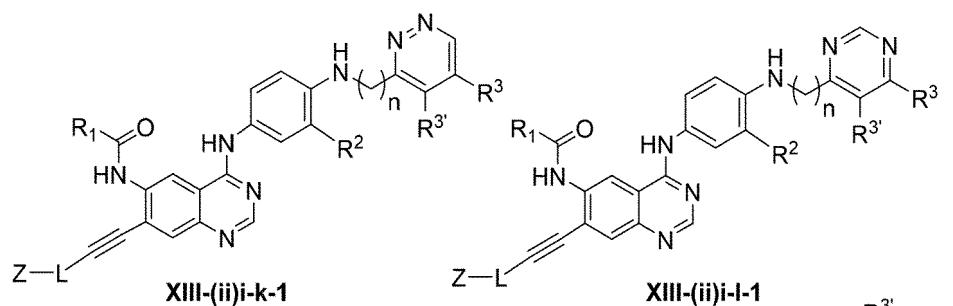
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

50

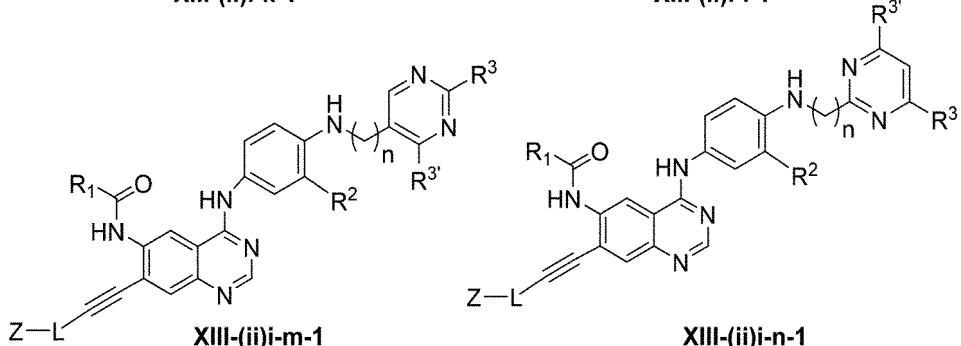
【0943】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、以下の式

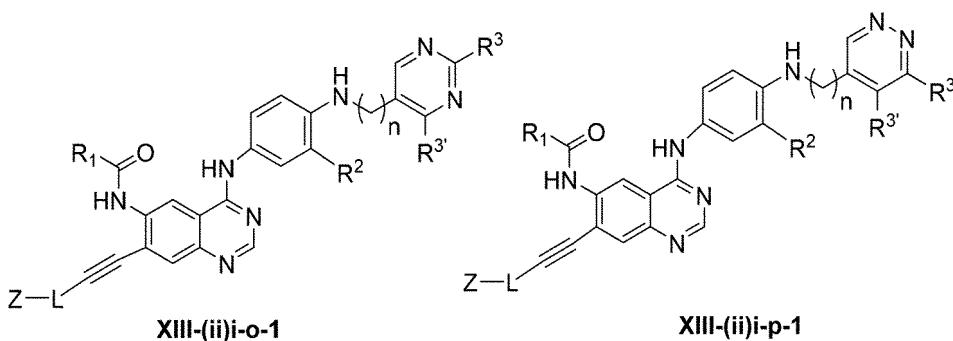
【化295】



10



20



30

を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R¹は、式XIIの化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【0944】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

【0945】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0946】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリルである。

【0947】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、または-CH(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。

50

【0948】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキル(- (N R⁴ R⁵)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、2である。3～6員ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、モルホリニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、3～6員ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのO原子を有する5員ヘテロシクロアルキル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルを含む。

【0949】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、3～6員ヘテロアリール(- (N R⁶ R⁷)または- (C H R⁶ R⁷)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはOおよびCまたはN、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である)から選択される3つ、4つ、5つ、または6つの環原子(例えば5つの環原子)を有する(完全な)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。いくつかの実施形態では、「ヘテロアリール」の例としては、ピロリル、イミダゾリルが挙げられる。好ましくは、芳香族環系は、窒素含有ヘテロアリールである。

【0950】

式XIIの化合物のいくつかの実施形態では、3～9員ヘテロシクロアルキル(- (N R⁶ R⁷)または- (C H R⁶ R⁷)と組み合わせて)は、C、N、O、またはS(例えば、C、N、またはO)から選択される3～9つの環原子を有する非芳香族または部分的芳香族環系を指し、N原子の数は、0、1、2、または3であり、OおよびS原子の数はそれぞれ、0、1、または2である。3～9員ヘテロシクロアルキル(- (N R⁶ R⁷)または- (C H R⁶ R⁷)と組み合わせて)の例としては、単環、例えば、オキシラニル、チアラニル、アジラジニル、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、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジオキサニル、1，4-オキサチアニル、1，4-ジチアニル、1，3-ジオキサン、1，3-ジチアニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル、モルホリニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、オキサゼパニル(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル)；縮合環系、例えば、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシリ、3-アザビシクロ[3.3.0]オクチル、3，7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、3-アザ-7-オキサビシクロ[3.3.0]オクチル、2，6-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2，7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクチル、2，8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、2，8-ジアザ-5-オキサビシクロ[4.3.0]ノニル、4，9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、2，9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3，8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3，7-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3，9-ジアザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル、3-チア-8-アザビシクロ[4.3.0]ノニル等；架橋環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する、ビシクロ[3.3.

10

20

30

40

50

. 1] ノナニル、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル(例えば、ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル)；スピロ環系、例えば、NおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する(例えば、ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、オキサ-アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、ジアザスピロ [4 . 4] ノナニル、オキサ-アザスピロ [4 . 4] ノナニル)、スピロペンタニル、スピロ [2 . 3] ヘキサニル、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [3 . 4] オクタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル、スピロ [3 . 5] ノナニル、スピロ [4 . 5] デカニル(例えば、スピロ [3 . 3] ヘプタニル、スピロ [4 . 4] ノナニル)が挙げられる。好ましくは、3~9員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)(式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C_{1~6}アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1~4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1~4}アルキルである。

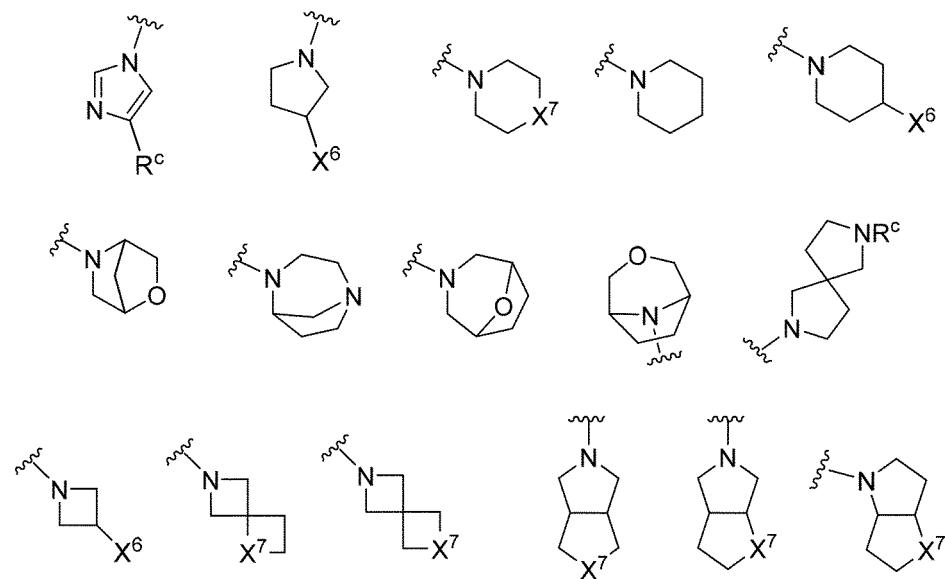
10

20

20

30

40

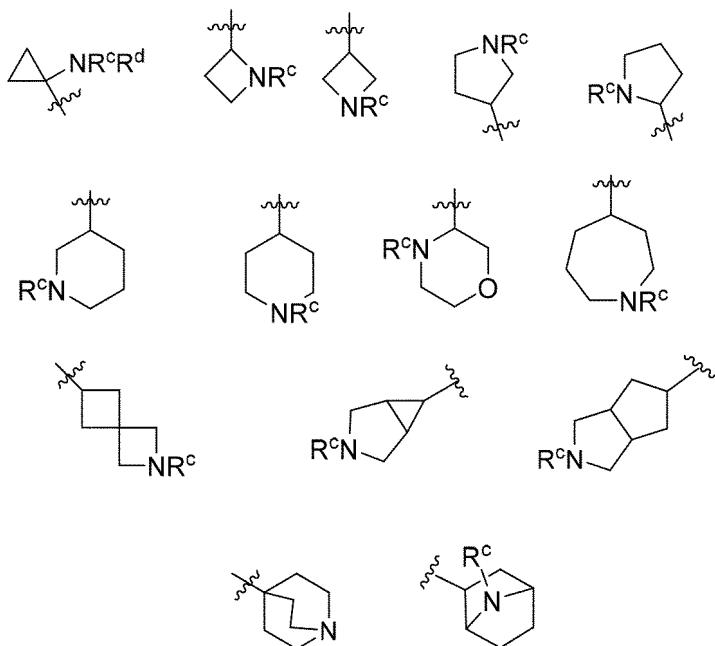


を含み、式中、R^cは、H、C_{1~4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-N(CH₃)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂である。

【0952】

いくつかの実施形態では、-(CHR⁶R⁷)環系は、

【化297】



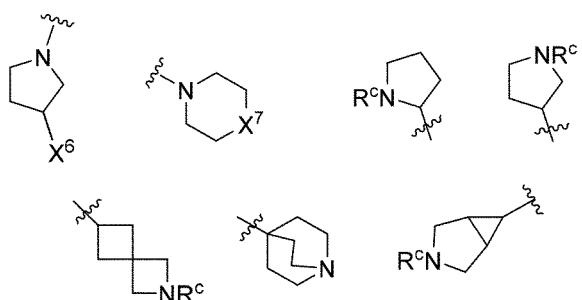
10

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、H、 C_{1-4} アルキルである。 20

【0953】

いくつかの実施形態では、- (NHR⁶R⁷) および - (CHR⁶R⁷) は、

【化298】



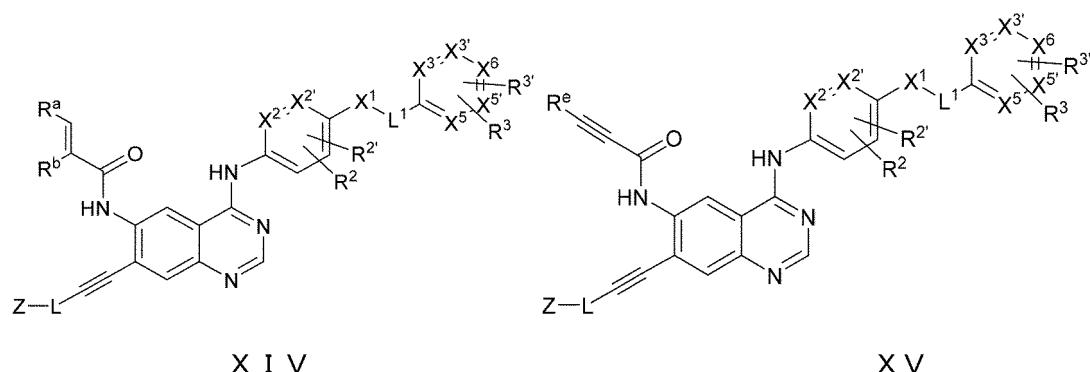
30

を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル（例えば、H、-CH₃）であり、 X^6 は、H、 C_{1-4} アルキル（例えば、H、-CH₃）であり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-（例えば、-N(CH₃)-）である。

【0954】

いくつかの実施形態では、式XIIの化合物は、式XIVまたはXV

【化299】



を有し、式中、 X^1 は、-O-、-CH₂-、-NH-、-S-であり、 X^2 、 $X^{2'}$ 、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、互いに独立して、-N=、-CH=であり、 L^1 は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されており、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 、 $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、
Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル、または
【化300】

$-(\text{CH}_2)_{m1}\text{—}\triangle\text{—}(\text{CH}_2)_{m2}\text{—}$ もしくは $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{—}\diamond\text{—}(\text{CH}_2)_{m2}\text{—}$ もしくは $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{—}N\text{—}\diamond\text{—}(\text{CH}_2)_{m2}\text{—}$
であり、式中、m1、m2は、互いに独立して、0、1、2、3、または4であり、Zは、-(NR⁴R⁵)（式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3～6員ヘテロシクロアルキルである）、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC₁₋₄アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C₁₋₄アルキルであり、R^a、R^bは、互いに独立して、H、ハル、または-CH₂-O-CH₃（例えば、H）であり、R_eは、Hまたはメチルである。

【0955】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0956】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0957】

いくつかの実施形態では、L¹は、直鎖状または分枝状C₁₋₃アルキルであり、これは、非置換であるか、またはハルで置換されている。いくつかの実施形態では、L¹は、共有結合ではない。

【0958】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、

10

20

30

40

50

、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0959】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

【0960】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0961】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）である。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0962】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルである。

【0963】

いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、ハルであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルであるか、または R^2 は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、 $R^{3'}$ は、Hであるか、または R^2 は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、 $R^{2'}$ は、Hであり、 R^3 は、C₁₋₆アルキル、ハルであり、 $R^{3'}$ は、Hである。

【0964】

いくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリル（例えば、C₁₋₄アルキル）である。

【0965】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状C₁₋₄アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、または-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。

【0966】

基Zは、上記に定義される通りである。いくつかの実施形態では、Zは、-(NR⁴R⁵)(式中、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである)、または-(NR⁶R⁷)、-(CHR⁶R⁷)であり、式中、R⁶およびR⁷は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2

10

20

30

40

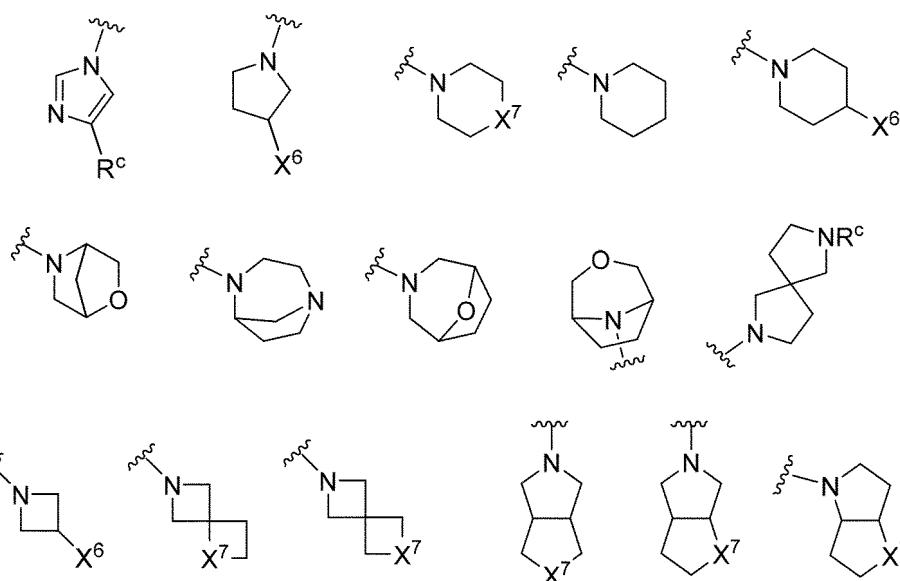
50

つのO原子を含有する3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、またはC_{1～4}アルキル、ハル、-OR'、-NR'R''で置換されており、R'、R''は、互いに独立して、Hまたは-C_{1～4}アルキルである。

【0967】

いくつかの実施形態では、-(NR⁶R⁷)環系は、

【化301】



10

20

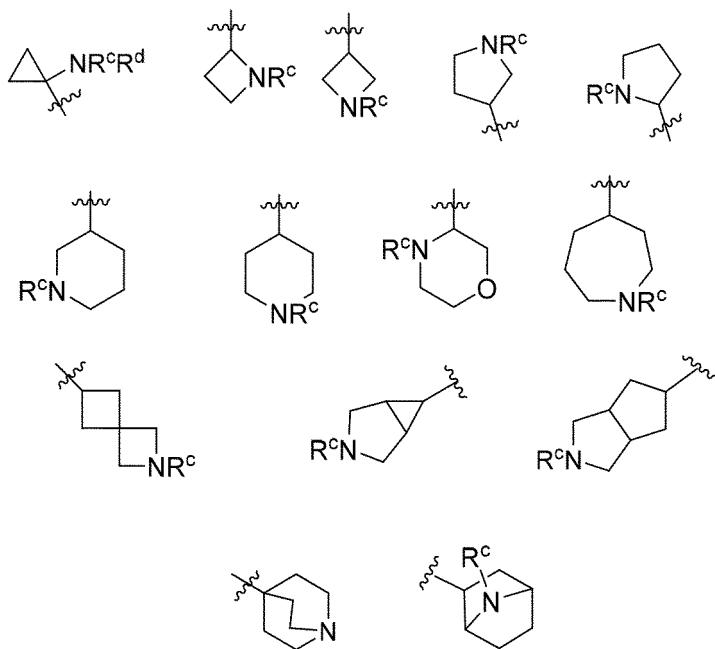
30

を含み、式中、R^cは、H、C_{1～4}アルキル、オキセタンであり、X⁶は、H、-CH₃、-OH、-OC_{1～4}H、-OCF₃、-N(C_{1～4}H)₂、F、Clであり、X⁷は、-O-、-N-H-、または-N(C_{1～4}H)-、-SO₂である。

【0968】

いくつかの実施形態では、-(CR⁶R⁷)環系は、

【化302】



40

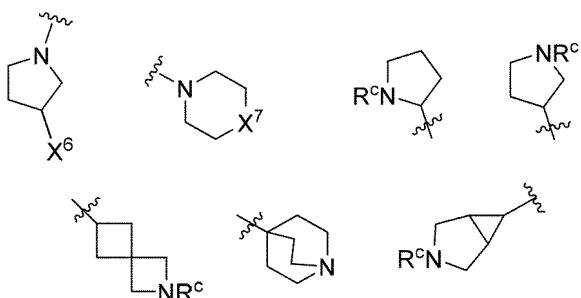
含み、式中、R^cは、H、C_{1～4}アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C_{1～4}アルキルである。

50

【0969】

いくつかの実施形態では、 $- (NHR^6R^7)$ および $- (CHR^6R^7)$ は、

【化303】



10

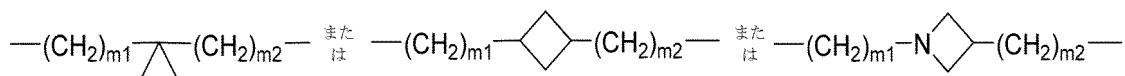
を含み、式中、 R^c は、H、 C_{1-4} アルキル（例えば、H、-CH₃）であり、 X^6 は、H、 C_{1-4} アルキル（例えば、H、-CH₃）であり、 X^7 は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-（例えば、-N(CH₃)-）である。

【0970】

いくつかの実施形態では、L は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L は、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-C(CH₃)₂-、または-CH₂-C(CH₃)₂-）である。いくつかの実施形態では、L は、

20

【化304】



であり、式中、m₁、m₂ は、互いに独立して、0、1、または2 である。

【0971】

いくつかの実施形態では、 X^1 は、-O- である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-CH₂- である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-NH- である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、-S- である。いくつかの実施形態では、L¹ は、共有結合である。いくつかの実施形態では、L¹ は、-CH₂-、または-C(H₃)-、または-CH(ハル)- である。いくつかの実施形態では、L¹ は、-CH₂-CH₂-、または-CH₂-CH(C_H₃)-、または-CH₂-CH(ハル)- である。

30

【0972】

いくつかの実施形態では、リンカーの組み合わせ-X¹-L¹- は、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C_H₃)-、-CH₂-CH(C_H₃)-、-NH-CH(C_H₃)-、-S-CH(C_H₃)-、-O-CH(ハル)-、-CH₂-CH(ハル)-、-NH-CH(ハル)-、-S-CH(ハル)-（例えば、-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH(C_H₃)-、-CH₂-CH(C_H₃)-、-O-CH(ハル)-、または-CH₂-CH(ハル)-、および-O-、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、または-CH₂-CH₂-）を含む。

40

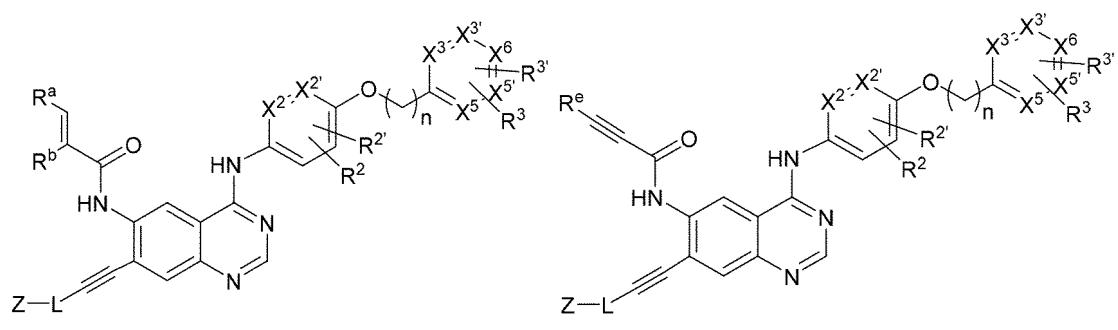
【0973】

いくつかの実施形態では、-X¹-L¹- は、-O- である、いくつかの実施形態では、-X¹-L¹- は、-O-CH₂- である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹- は、-NH- である。いくつかの実施形態では、-X¹-L¹- は、-NH-CH₂- である。

【0974】

いくつかの実施形態では、式XIV および XV の化合物は、式XIV-1、XV-1 および XIV-2、XV-2

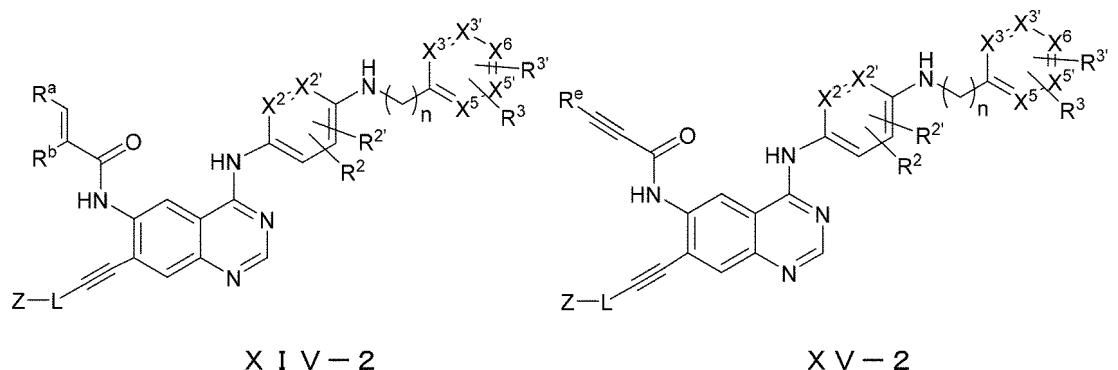
【化305】



X IV-1

XV-1

10



X IV-2

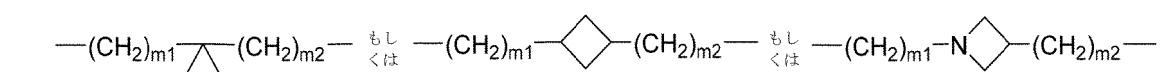
XV-2

20

を有し、式中、

 $X^{2\dagger}, X^{2\dagger'}, X^{3\dagger}, X^{3\dagger'}, X^{5\dagger}, X^{5\dagger'}, X^{6\dagger}$ は、互いに独立して、 $-N=$ 、 $-CH=$ であり、 $R^{2\dagger}, R^{2\dagger'}, R^{3\dagger}, R^{3\dagger'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、Lは、共有結合、直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル、または

【化306】

であり、式中、 $m1, m2$ は、互いに独立して、0、1、2、3、または4（例えば、共有結合、直鎖状または分枝状 C_{1-4} アルキル）であり、Zは、 $-NR^4R^5$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または $-NR^6R^7$ 、 $-CHR^6R^7$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、Hまたは $-C_{1-4}$ アルキルであり、 R^a, R^b は、互いに独立して、H、ハル、または $-CH_2-O-CH_3$ （例えば、H）であり、 R^e は、Hまたはメチルである。

【0975】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 (CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

50

【0976】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

【0977】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^2 は、 $-N=$ であり、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ であるか、または $X^{2'}$ は、 $-N=$ であり、 X^2 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ の両方が、 $-N=$ である（すなわち、ピリダジン環）。

【0978】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または X^6 は、 $-N=$ であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

10

【0979】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 は、 $-CH=$ であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、 $-CH=$ ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピラジン環）。

20

【0980】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

20

【0981】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

30

【0982】

いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、 $-N=$ であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ であるか、または $X^{3'}$ は、 $-N=$ であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、 $-CH=$ である（すなわち、ピリジン環）。

40

【0983】

R^2 および $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、 $-CH_3$ 、F、C1）である。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 および $R^{2'}$ は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハルであり、 $R^{2'}$ は、Hである。

【0984】

いくつかの実施形態では、 R^3 および $R^{3'}$ は、互いに独立して、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ であり、 $R^{3'}$ は、H、ハルである。

【0985】

50

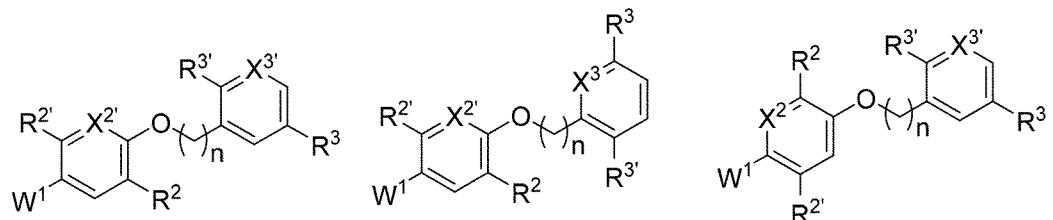
いくつかの実施形態では、R²およびR^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²およびR^{2'}は、ハルであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、H、ハルであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R³は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、R^{3'}は、Hであるか、またはR²は、ハルもしくはC₁₋₆アルキルであり、R^{2'}は、Hであり、R^{3'}は、C₁₋₆アルキル、ハルであり、R³は、Hである。

【0986】

いくつかの実施形態では、XIV-1、XV-1の化合物は、以下の式

【化307】

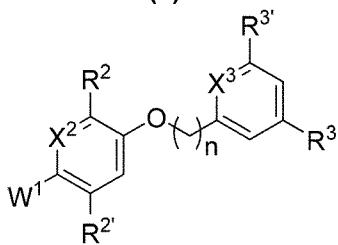
10



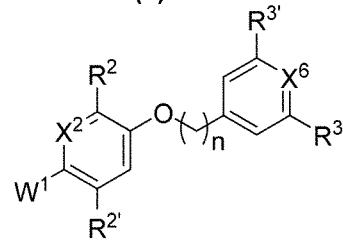
XIV-1-(ii)d-1

XIV-1-(ii)d-2

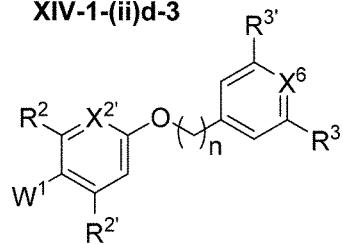
XIV-1-(ii)d-3



XIV-1-(ii)d-4



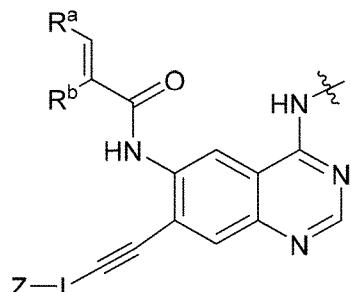
XIV-1-(ii)d-5



XIV-1-(ii)d-6

20

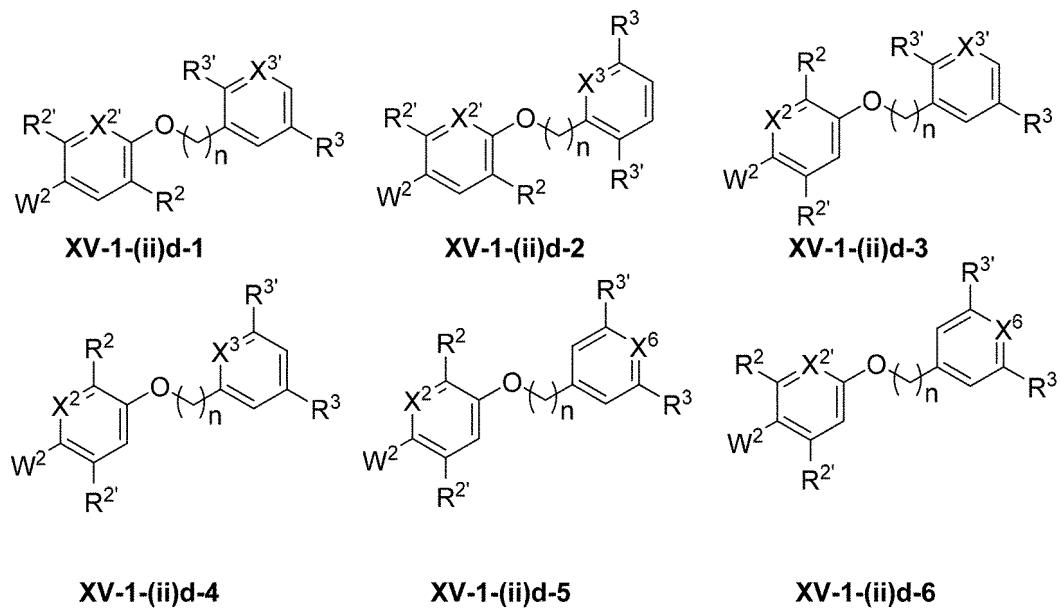
のうちの1つを有し、W₁は、



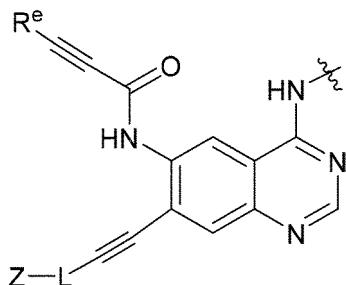
または

30

【化308】



であり、W₂は、



であり、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0987】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【0988】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0989】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0990】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【0991】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【0992】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

10

20

30

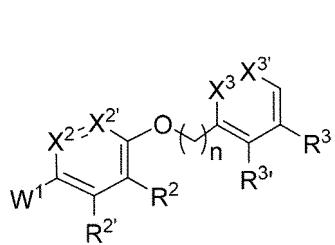
40

50

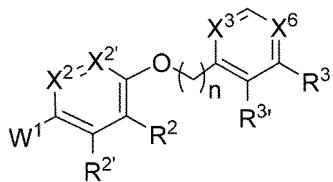
【 0 9 9 3 】

いくつかの実施形態では、式 XIV-1、XV-1 の化合物は、以下の式

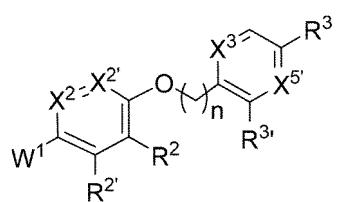
【化 3 0 9 】



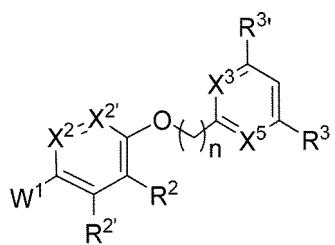
XIV-1-(ii)e-1



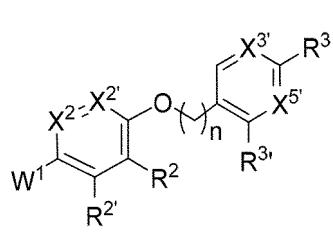
XIV-1-(ii)e-2



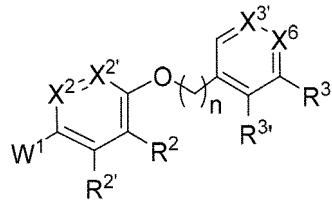
XIV-1-(ii)e-3



XIV-1-(ii)e-4



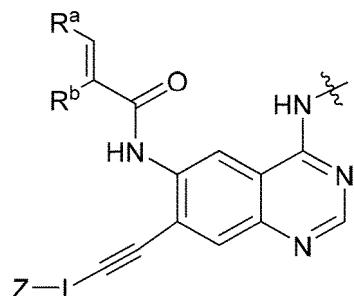
XIV-1-(ii)e-5



XIV-1-(ii)e-6

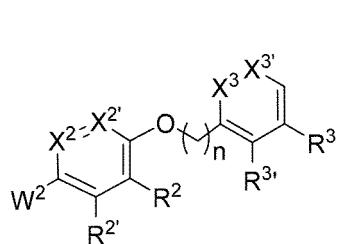
10

20

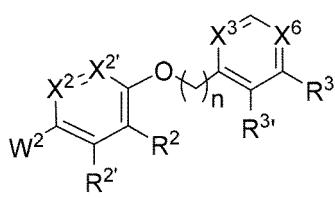
のうちの 1 つを有し、W₁は、

30

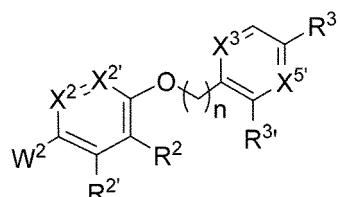
【化310】



XV-1-(ii)e-1

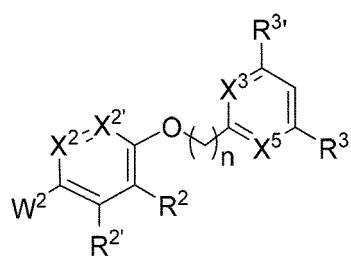


XV-1-(ii)e-2

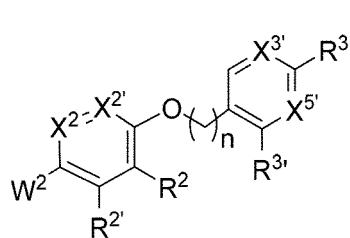


XV-1-(ii)e-3

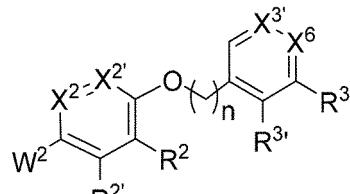
10



XV-1-(ii)e-4

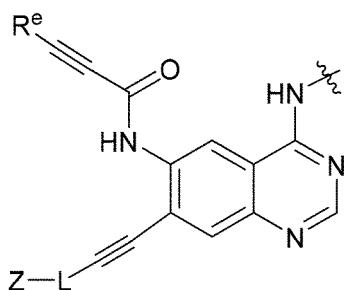


XV-1-(ii)e-5



XV-1-(ii)e-6

20

であり、W₂は、

30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCHF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【0994】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

40

【0995】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【0996】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-CH=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【0997】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}

50

、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^6 は、-N=であり、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。

【0998】

いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ の両方が、-N=であり、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^6 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^5 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ 、 X^5 の両方が、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 X^6 は、-CH=であるか、または X^3 、 X^6 の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ は、-CH=ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{5'}$ の両方が、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピラジン環）。

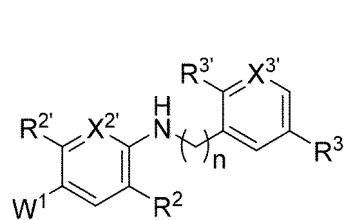
10

【0999】

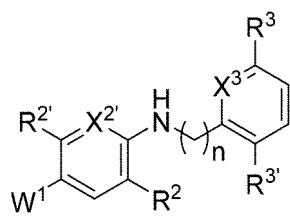
いくつかの実施形態では、 X^2 、 $X^{2'}$ は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X^3 は、-N=であり、 $X^{3'}$ 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=であるか、または $X^{3'}$ は、-N=であり、 X^3 、 X^5 、 $X^{5'}$ 、 X^6 は、-CH=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、式XIV-2、XV-2の化合物は、以下の式

【化311】

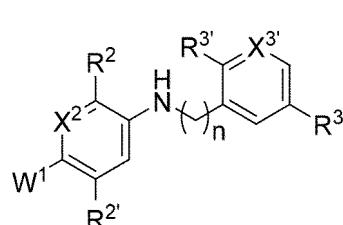
20



XIV-2-(ii)f-1

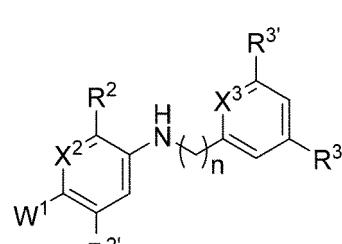


XIV-2-(ii)f-2

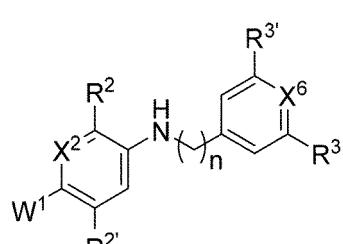


XIV-2-(ii)f-3

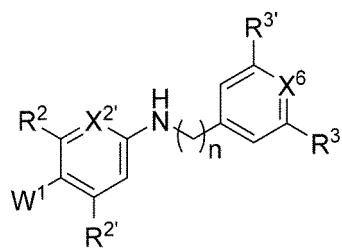
【化 3 1 2】



XIV-2-(ii)f-4

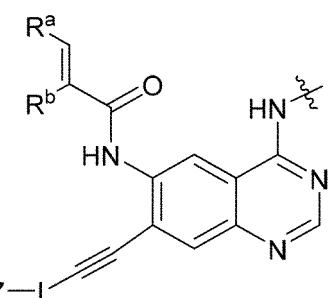


XIV-2-(ii)f-5

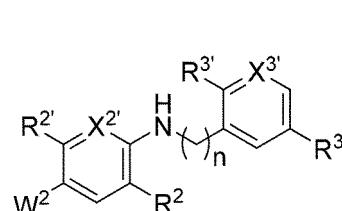


XIV-2-(ii)f-6

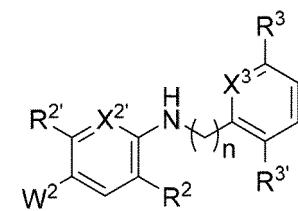
10

のうちの 1 つを有し、W₁は、

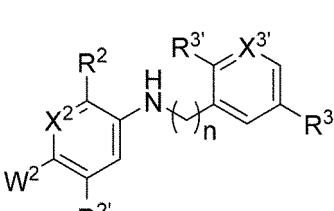
20



XV-2-(ii)f-1

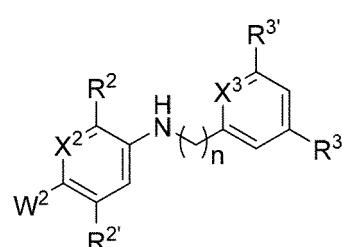


XV-2-(ii)f-2

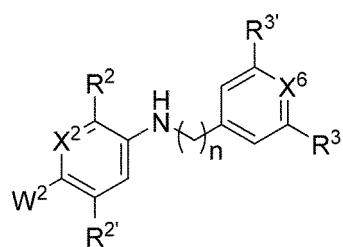


XV-2-(ii)f-3

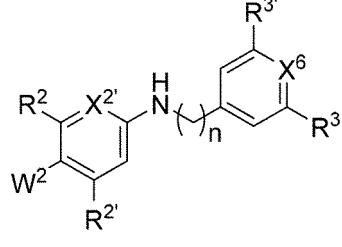
30



XV-2-(ii)f-4



XV-2-(ii)f-5

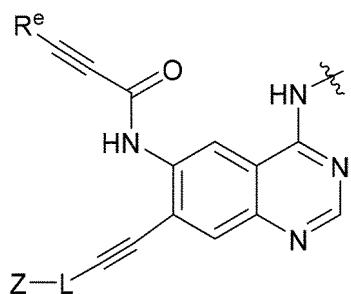


XV-2-(ii)f-6

40

【化313】

であり、W₂は、



10

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C≡H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、または-OCH₃であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-2、XV-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【1000】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

20

【1001】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【1002】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

【1003】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-CH=であり（すなわち、フェニル環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

【1004】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-CH=である（すなわち、フェニル環）。

30

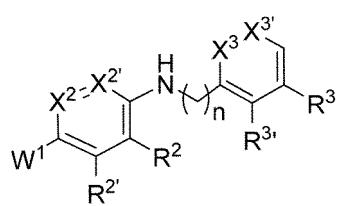
【1005】

いくつかの実施形態では、X²およびX^{2'}は、-N=であり（すなわち、ピリジン環）、X³、X^{3'}、およびX⁶は、-N=である（すなわち、ピリジン環）。

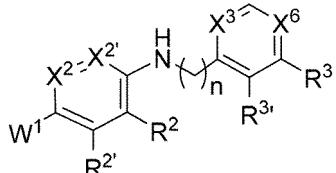
【1006】

いくつかの実施形態では、式XIV-2、XV-2の化合物は、以下の式

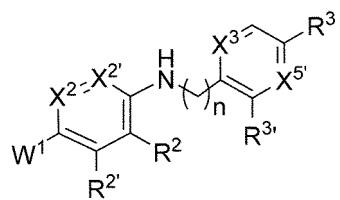
【化 3 1 4】



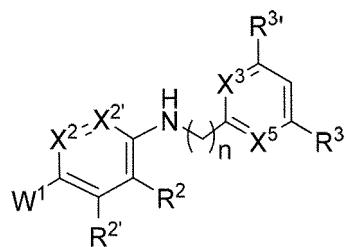
XIV-2-(ii)g-1



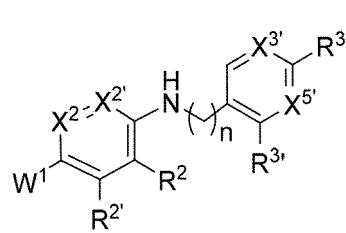
XIV-2-(ii)g-2



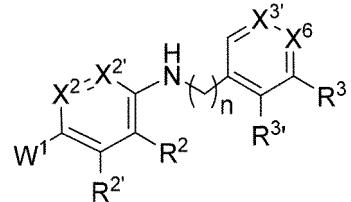
XIV-2-(ii)g-3



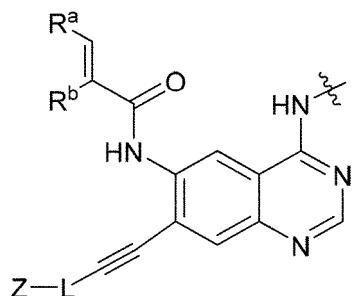
XIV-2-(ii)g-4



XIV-2-(ii)g-5



XIV-2-(ii)g-6

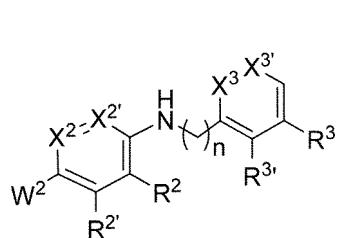
のうちの 1 つを有し、W₁は、

10

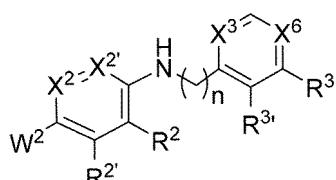
20

30

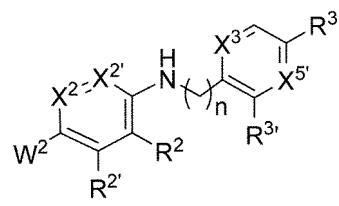
【化315】



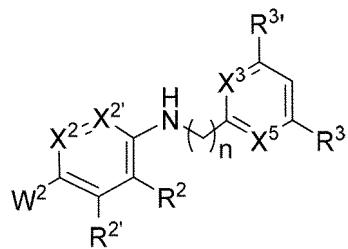
XV-2-(ii)g-1



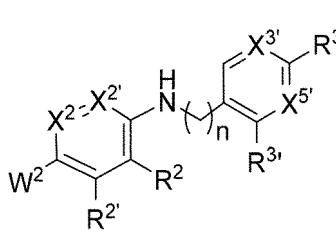
XV-2-(ii)g-2



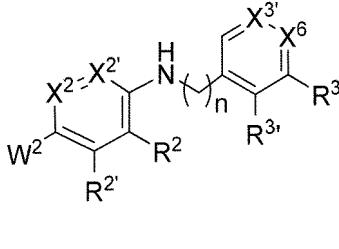
XV-2-(ii)g-3



XV-2-(ii)g-4



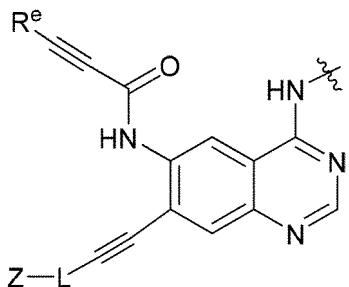
XV-2-(ii)g-5



XV-2-(ii)g-6

10

20

であり、W₂は、

30

であり、式中、X²、X^{2'}、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、互いに独立して、-N=または-C H=であり、R²、R^{2'}、R³、R^{3'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-C F₃、または-O C F₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【1007】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(C H R₆ R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1008】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【1009】

いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-C H=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X²は、-N=であり、X^{2'}は、-C H=であるか、またはX^{2'}は、-N=であり、X²は、-C H=である（すなわち、ピリジン環）。いくつかの実施形態では、X²、X^{2'}の両方が、-N=である（すなわち、ピリダジン環）。

【1010】

いくつかの実施形態では、X³、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-C H=である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、X³は、-N=であり、X^{3'}、X⁵、X^{5'}、X⁶は、-C H=であるか、またはX^{3'}は、-N=であり、X³、X⁵、X^{5'}、X⁶は、

40

50

- C H = であるか、または X⁶は、 - N = であり、 X³、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'} は、 - C H = である（すなわち、ピリジン環）。

【1011】

いくつかの実施形態では、 X³、 X^{3'} の両方が、 - N = であり、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶は、 - C H = であるか、または X^{3'}、 X⁶の両方が、 - N = であり、 X³、 X⁵、 X^{5'} は、 - C H = である（すなわち、ピリダジン環）。いくつかの実施形態では、 X³、 X⁵の両方が、 - N = であり、 X^{3'}、 X^{5'}、 X⁶は、 - C H = であるか、または X^{3'}、 X^{5'} の両方が、 - N = であり、 X³、 X⁵、 X⁶は、 - C H = であるか、または X³、 X⁶の両方が、 - N = であり、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'} は、 - C H = ある（すなわち、ピリミジン環）。いくつかの実施形態では、 X³、 X^{5'} の両方が、 - N = であり、 X^{3'}、 X⁵、 X⁶は、 - C H = である（すなわち、ピラジン環）。

10

【1012】

いくつかの実施形態では、 X²、 X^{2'} は、 - C H = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X³、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶は、 - C H = である（すなわち、フェニル環）。いくつかの実施形態では、 X³は、 - N = であり、 X^{3'}、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶は、 - C H = であるか、または X^{3'} は、 - N = であり、 X³、 X⁵、 X^{5'}、 X⁶は、 - C H = である（すなわち、ピリジン環）。R²および R^{2'} は、互いに独立して、 H、ハル、または C₁₋₆アルキル（例えば、 H、ハル、または - C H₃）である。

【1013】

いくつかの実施形態では、 R²および R^{2'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R²は、ハルまたは C₁₋₆アルキルであり、 R^{2'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R²は、 H であり、 R^{2'} は、ハルである。いくつかの実施形態では、 R²および R^{2'} は、ハルである。

20

【1014】

いくつかの実施形態では、 R³は、 H、ハル、 - C F₃、または - O C F₃である。いくつかの実施形態では、 R^{3'} は、 H、ハル、または C₁₋₆アルキル（例えば、 H、ハル、または - C H₃）である。

【1015】

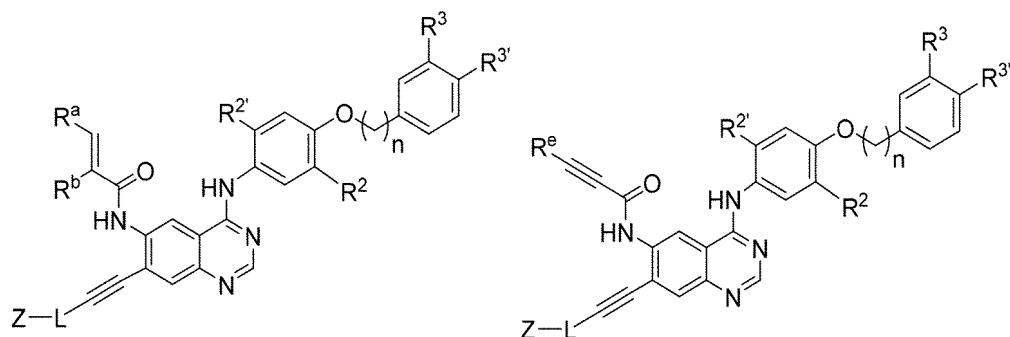
いくつかの実施形態では、 R³および R^{3'} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R³は、 H であり、 R^{3'} は、ハルまたは C₁₋₆アルキル（例えば、 C₁₋₆アルキル）である。いくつかの実施形態では、 R³は、ハル、 - C F₃、または - O C F₃であり、 R^{3'} は、 H である。

30

【1016】

いくつかの実施形態では、式 X I V - 1、 X V - 1 または X I V - 2、 X V - 2 の化合物は、式

【化316】

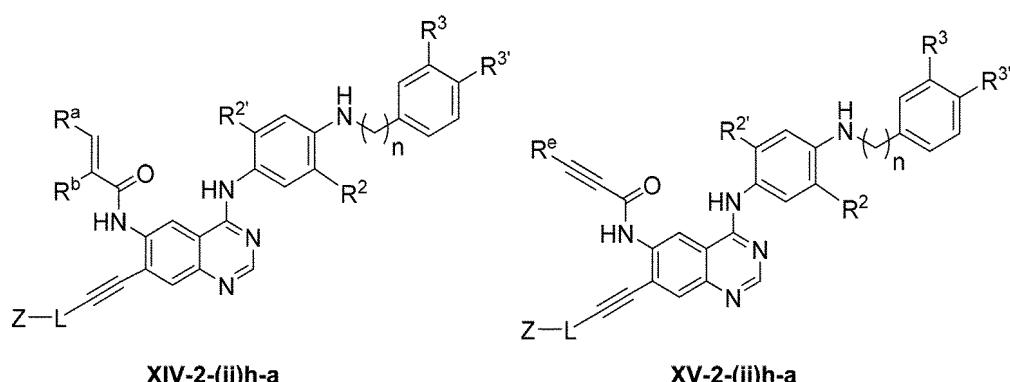


XIV-1-(ii)h-a

XV-1-(ii)h-a

10

または



XIV-2-(ii)h-a

XV-2-(ii)h-a

20

を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1もしくはXIV-2、XV-2）の化合物について上記に定義した通りである。

30

【1017】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1018】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【1019】

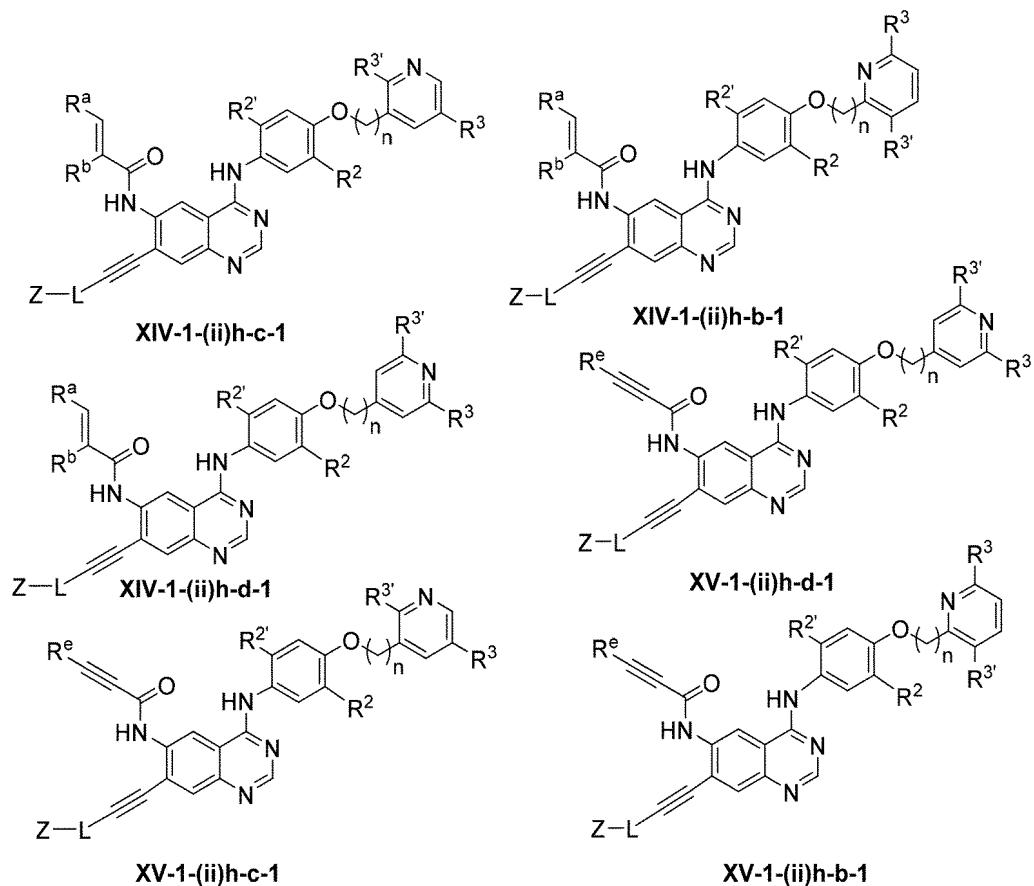
いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

40

【1020】

式XIV-1、XV-1の化合物のいくつかの実施形態では、式

【化317】



を有し、式中、 R^2 、 $R^{2'}$ は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1もしくはXIV-2、XV-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【1021】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1022】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

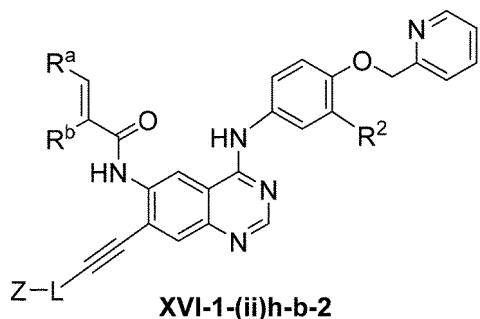
【1023】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【1024】

いくつかの実施形態では、式XIV-1の化合物は、式

【化318】



10

を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式VおよびVI（またはV-1、VI-1もしくはV-2、VI-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【1025】

いくつかの実施形態では、R²は、Clなどのハロゲンである。

【1026】

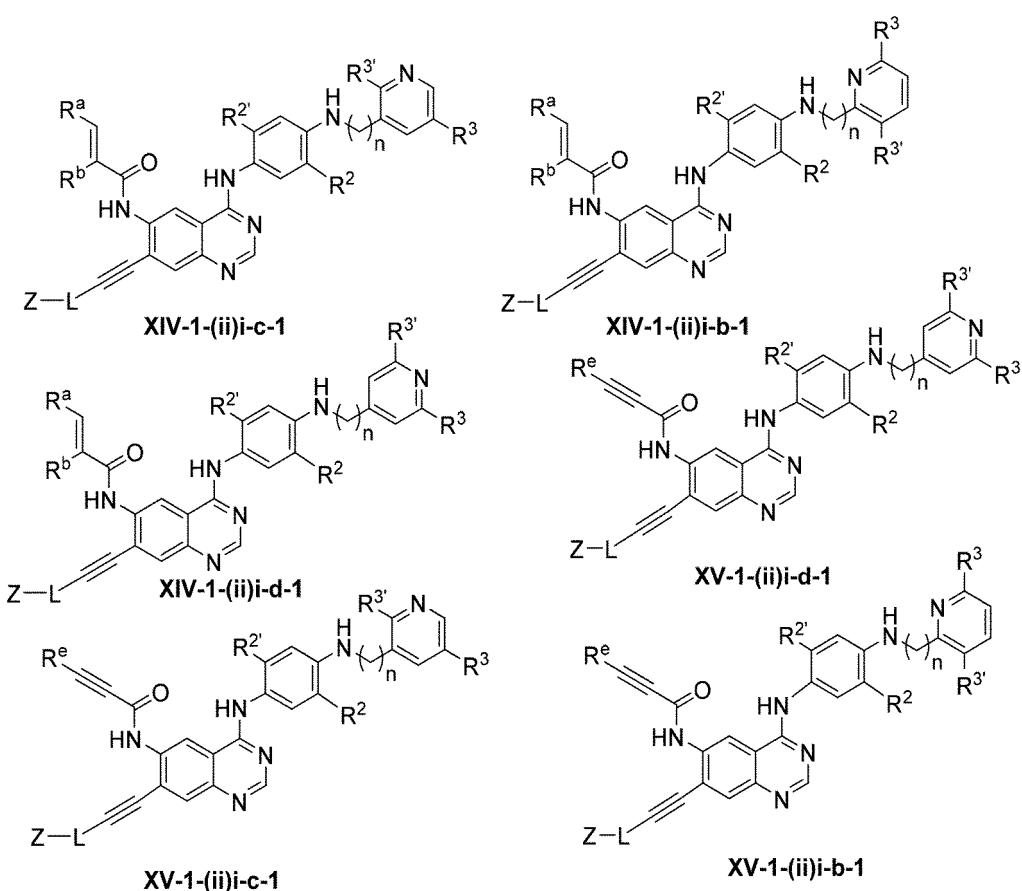
いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【1027】

いくつかの実施形態では、式XIV-2、XV-2の化合物は、式

20

【化319】



30

40

を有し、式中、R²、R^{2'}は、互いに独立して、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIV、XV（

50

またはXIV-2、XV-2)の化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【1028】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CH₂R₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

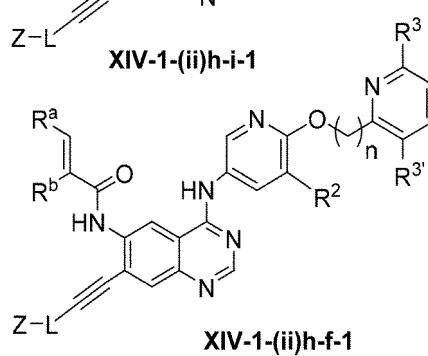
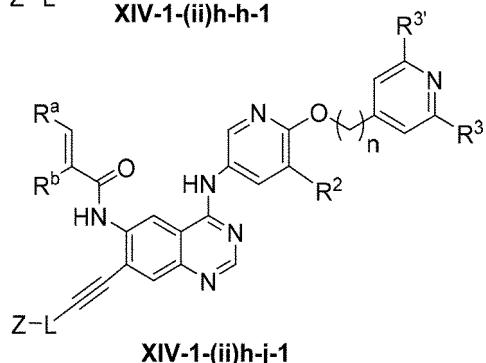
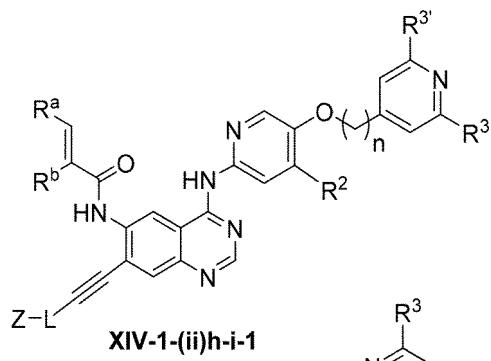
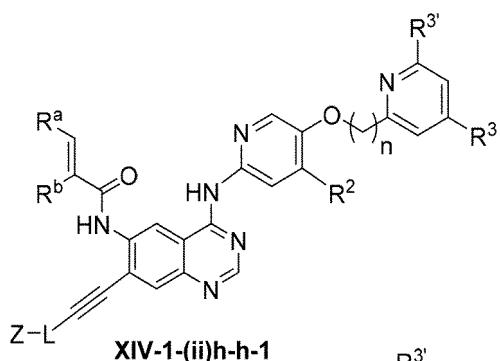
【1029】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

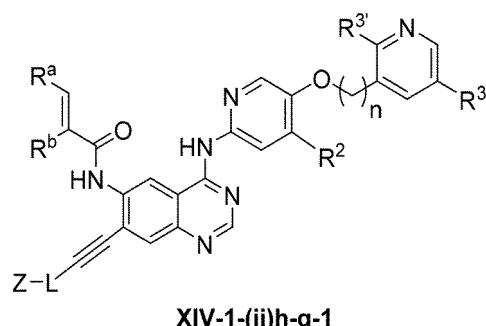
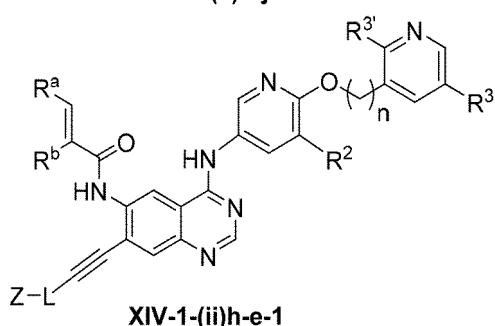
【1030】

式XIV-1、XV-1の化合物のいくつかの実施形態では、式
【化320】

10



20

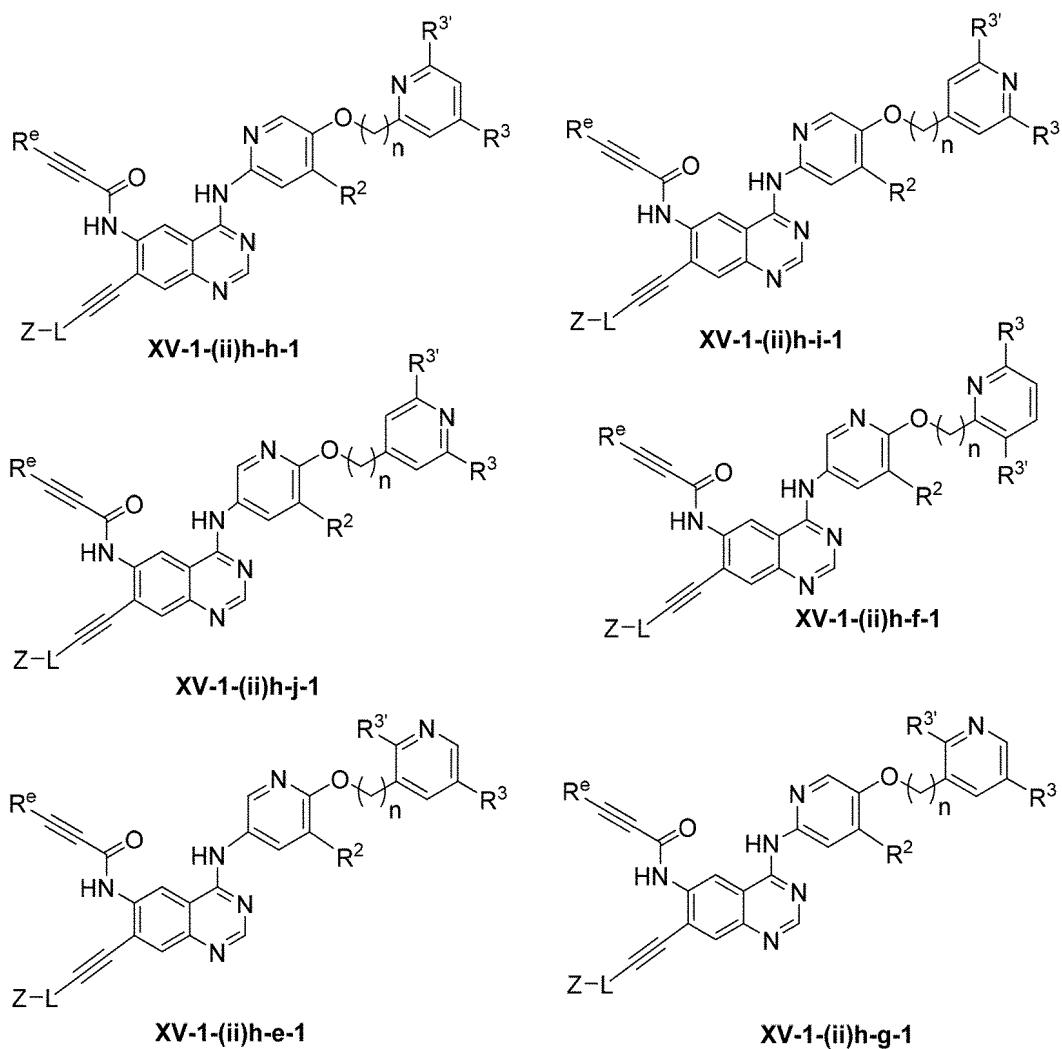


30

または

40

【化321】



を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIVおよびXV（またはXIV-1、XV-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【1031】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1032】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

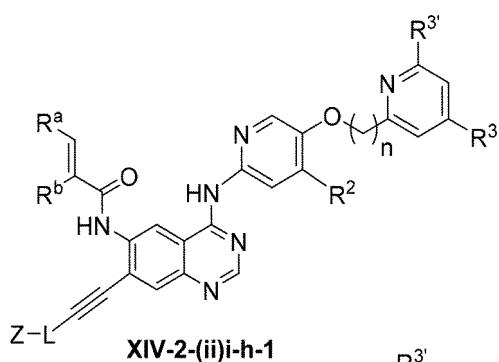
【1033】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

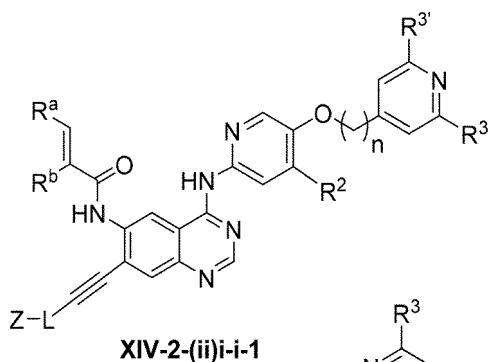
【1034】

いくつかの実施形態では、式XIV-2、XV-2の化合物は、式

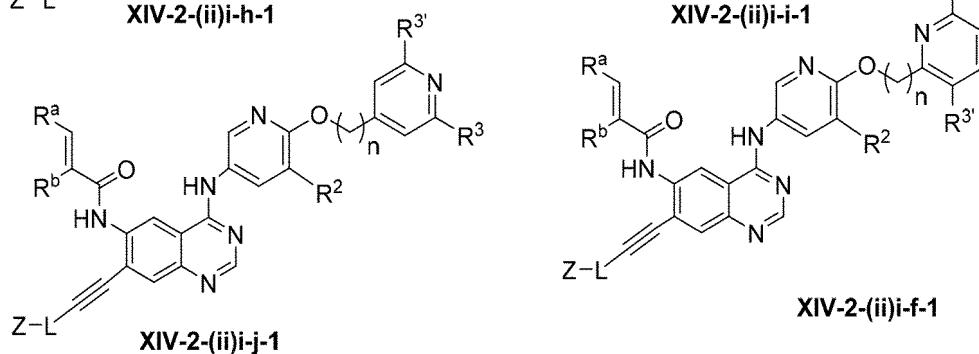
【化 3 2 2】



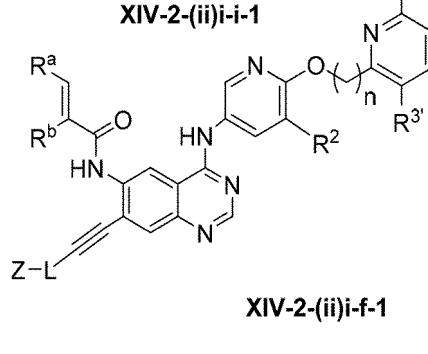
XIV-2-(ii)i-h-1



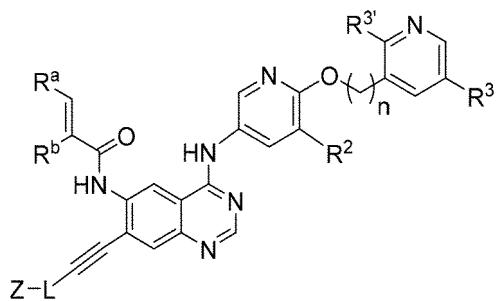
XIV-2-(ii)i-i-1



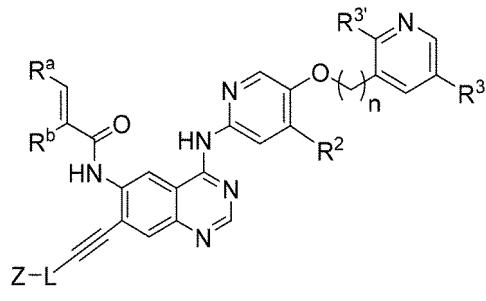
XIV-2-(ii)i-j-1



XIV-2-(ii)i-f-1



XIV-2-(ii)i-e-1



XIV-2-(ii)i-g-1

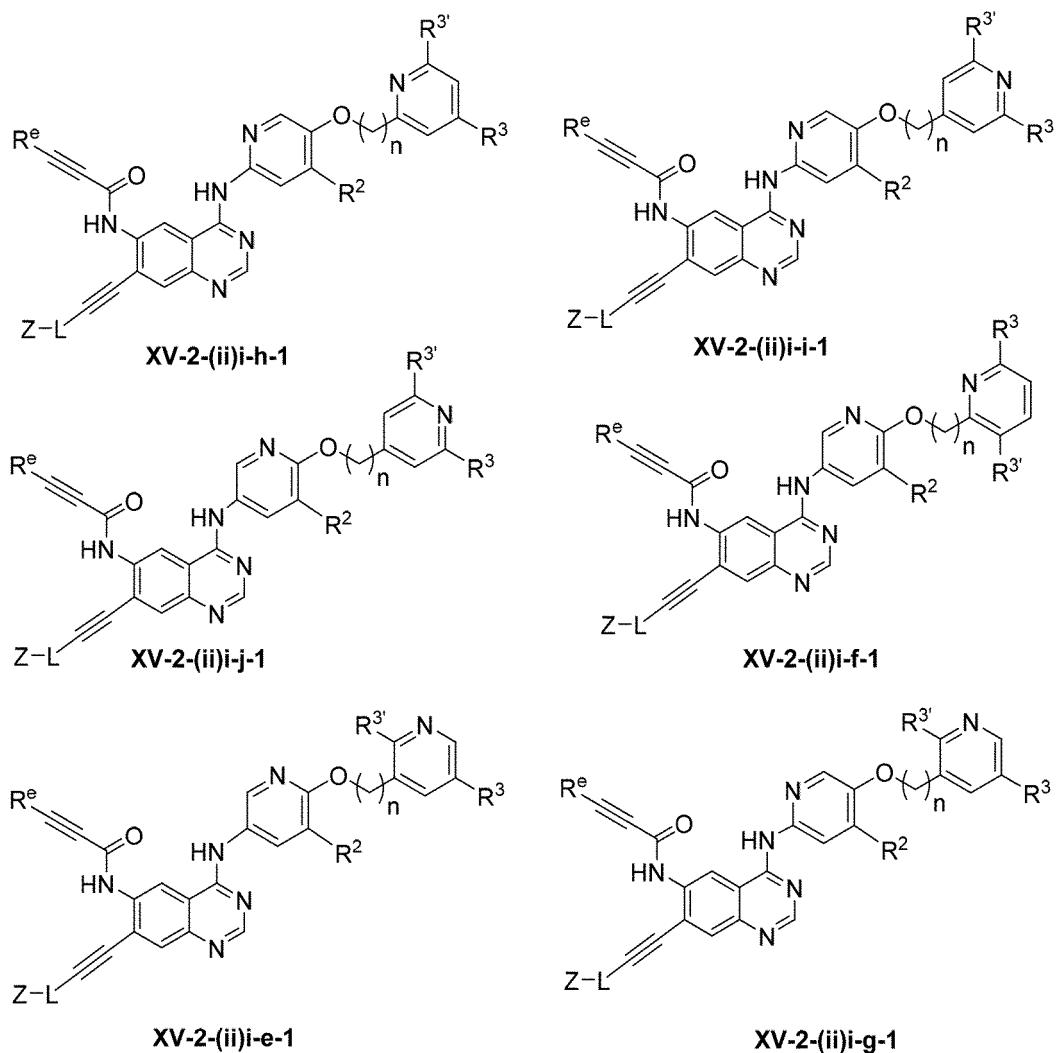
10

20

30

または

【化323】



を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、 R^a 、 R^b 、 R^e は、式XIV、XV（またはXIV-2、XV-2）の化合物について上記に定義した通りである。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【1035】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

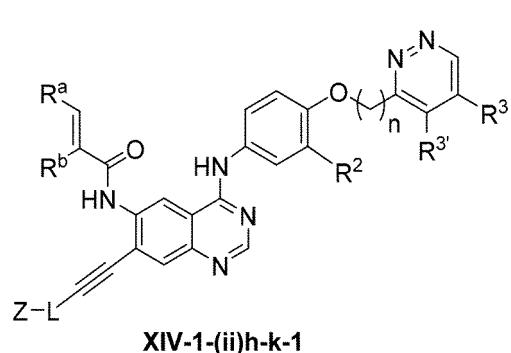
【1036】

いくつかの実施形態では、 R^a および R^b は、水素である。

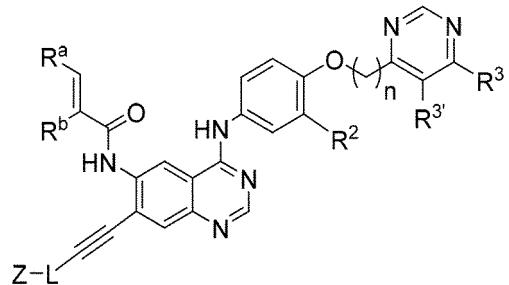
【1037】

いくつかの実施形態では、式XIV-1、XV-1の化合物は、式

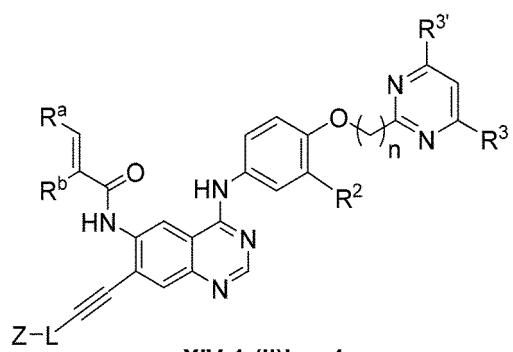
【化 3 2 4】



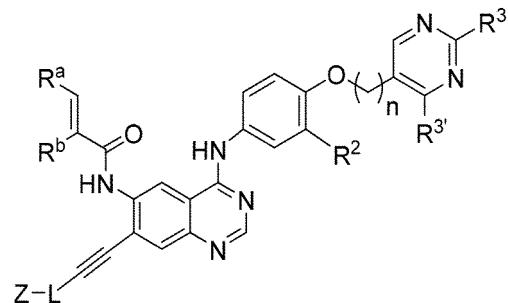
XIV-1-(ii)h-k-1



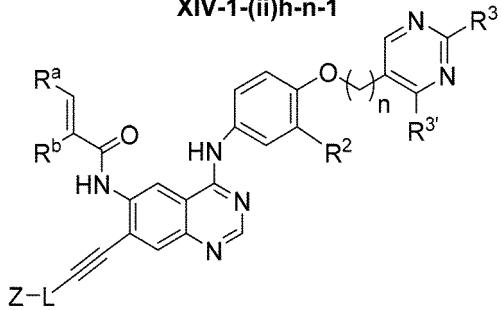
XIV-1-(ii)h-l-1



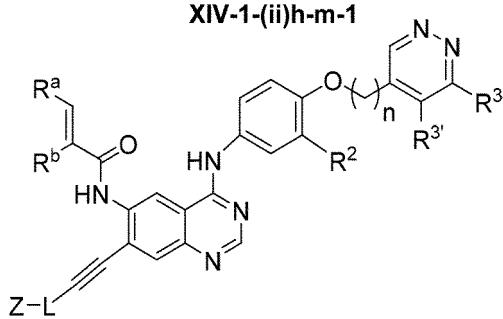
XIV-1-(ii)h-n-1



XIV-1-(ii)h-m-1



XIV-1-(ii)h-o-1



XIV-1-(ii)h-p-1

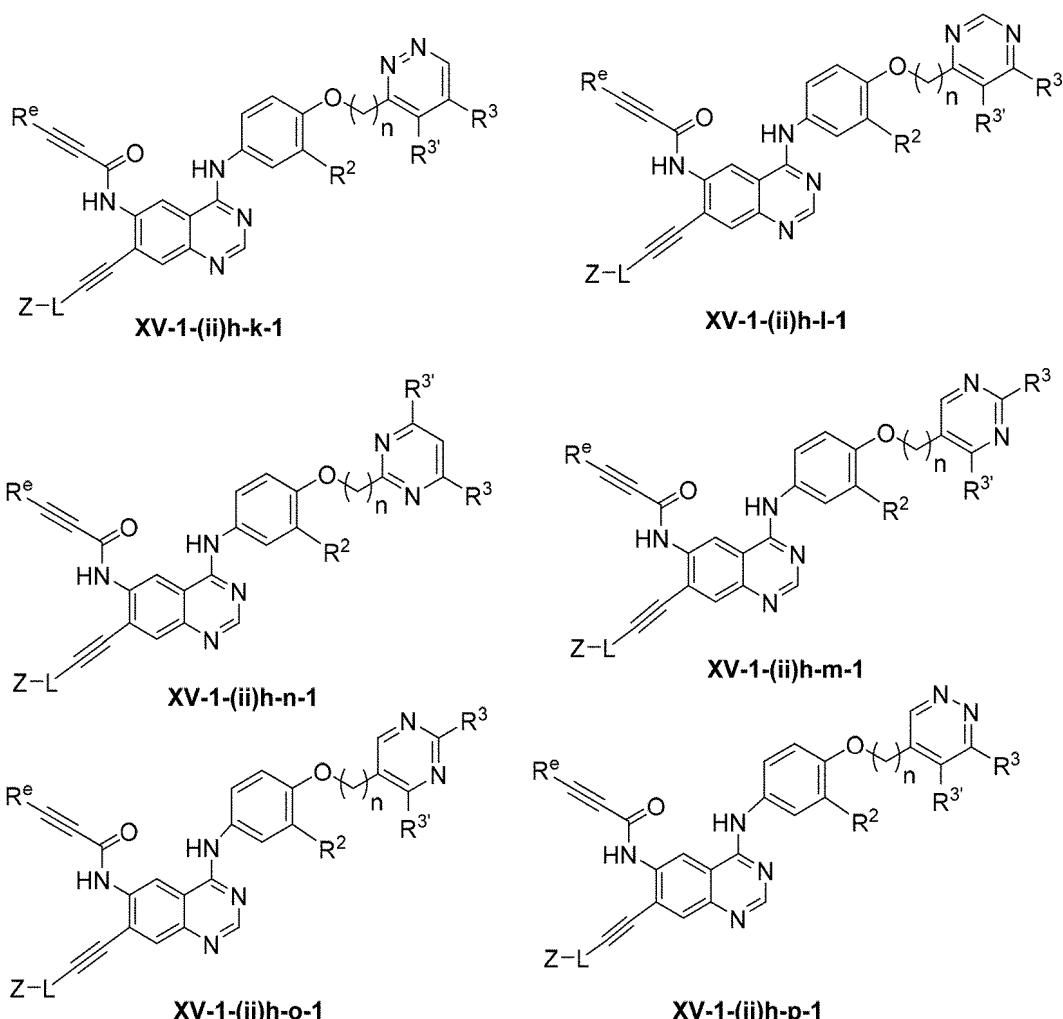
10

20

30

または

【化325】



を有し、式中、R²は、H、C₁₋₆アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、R³、R^{3'}は、H、C₁₋₆アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIV、XV（またはXIV-1、XV-1）の化合物について上記に定義した通りである。

【1038】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1039】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

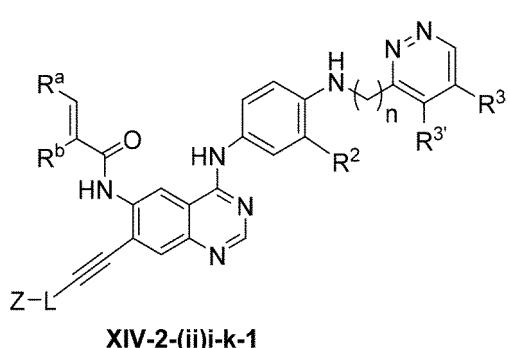
【1040】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

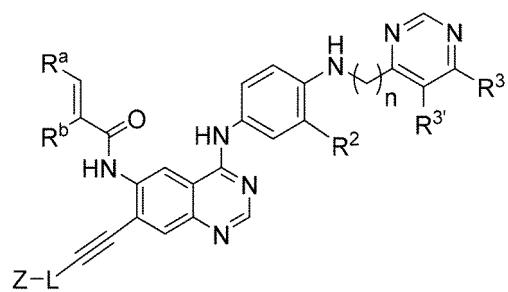
【1041】

いくつかの実施形態では、式XIV-2、XV-2の化合物は、式

【化 3 2 6】

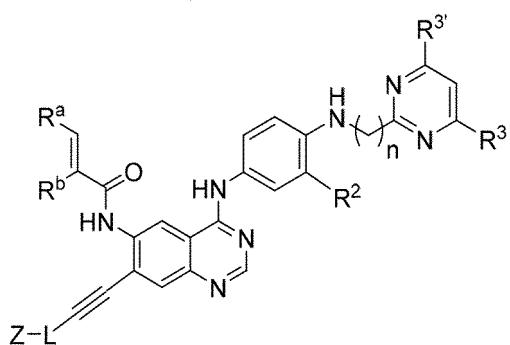


XIV-2-(ii)i-k-1

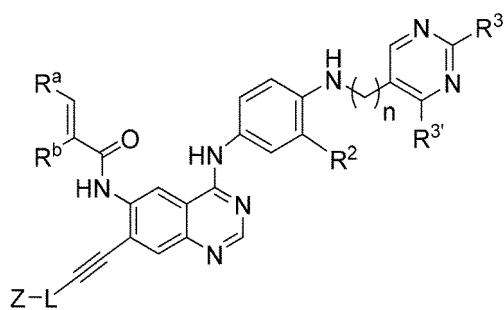


XIV-2-(ii)i-l-1

10

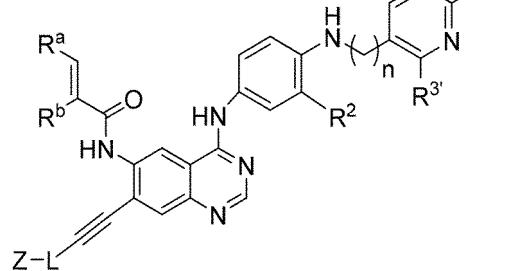


XIV-2-(ii)i-n-1

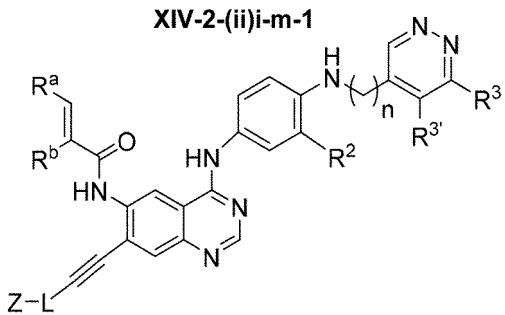


XIV-2-(ii)i-m-1

20



XIV-2-(ii)i-o-1

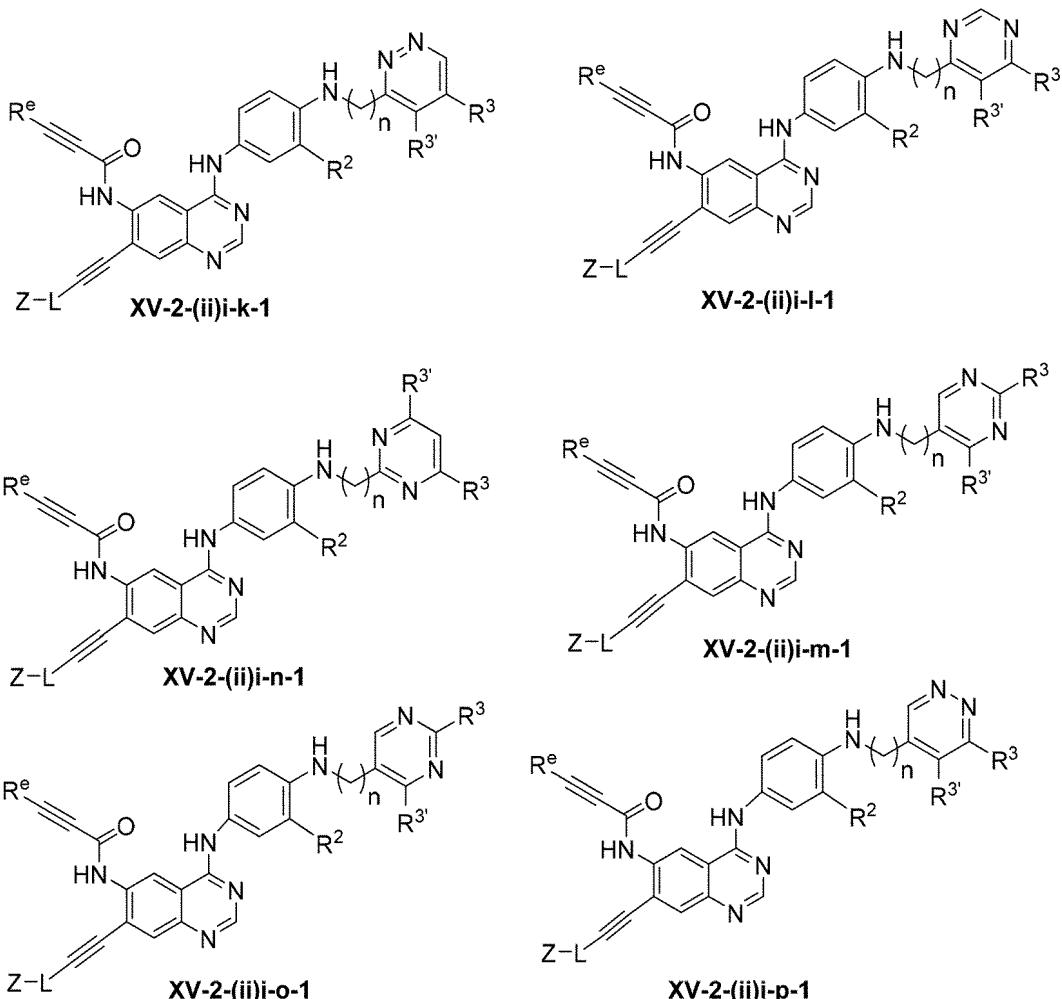


XIV-2-(ii)i-p-1

30

または

【化327】



を有し、式中、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル（例えば、H、-CH₃、F、Cl）であり、 R^3 、 $R^{3'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、ハル、-CF₃、-OCF₃であり、nは、0または1であり、Z、L、R^a、R^b、R^eは、式XIV、XV（またはXIV-2、XV-2）の化合物について上記に定義した通りである。

【1042】

いくつかの実施形態では、置換基Z-Lは、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、(CHR₆R₇)のR₆およびR₇により形成された3~6員ヘテロアリールまたは3~9員ヘテロシクロアルキルは、Lが窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1043】

いくつかの実施形態では、R^aおよびR^bは、水素である。

【1044】

いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。

【1045】

いくつかの実施形態では、R⁴およびR⁵は、互いに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、テトラヒドロフリル（例えば、 C_{1-4} アルキル）である。

【1046】

いくつかの実施形態では、Lは、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、または-C

40

50

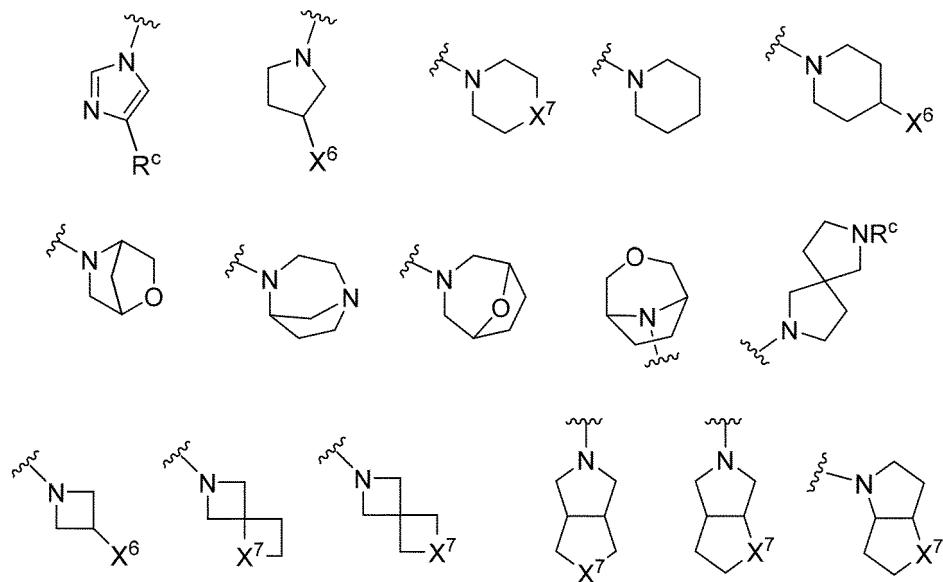
(C_3H_3)₂-、または- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_3)_2-$)である。

【1047】

いくつかの実施形態では、基 Z は、上記で指定されるように定義される。いくつかの実施形態では、 Z は、- (NR^4R^5) （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、0、1つ、もしくは2つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロシクロアルキルである）、または- (NR^6R^7) 、- (CHR^6R^7) であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に、0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~6員ヘテロアリール、または0、1つ、2つ、もしくは3つのN原子および0、1つ、もしくは2つのO原子を含有する3~9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3~9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、非置換であるか、または C_{1-4} アルキル、ハル、- OR' 、- $\text{NR}'\text{R}''$ で置換されており、 R' 、 R'' は、互いに独立して、 H または- C_{1-4} アルキルである。

【1048】

いくつかの実施形態では、 Z の- (CR^6R^7) および- (NR^6R^7) 環系は、
【化328】



(

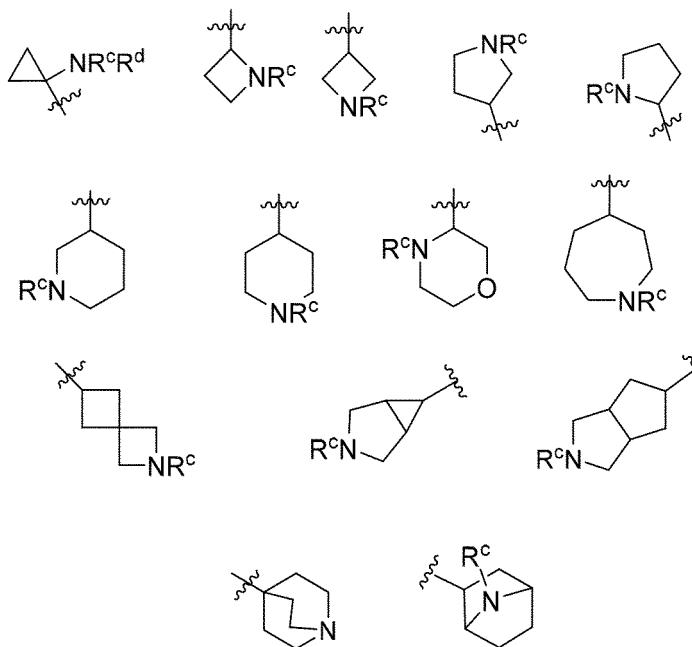
（式中、 R^c は、 H 、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 X^6 は、 H 、- CH_3 、- OH 、- OCH_3 、- OCF_3 、- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 F 、 Cl であり、 X^7 は、- $\text{O}-$ 、- $\text{NH}-$ 、または- $\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、- SO_2 である）、および

10

20

30

【化329】



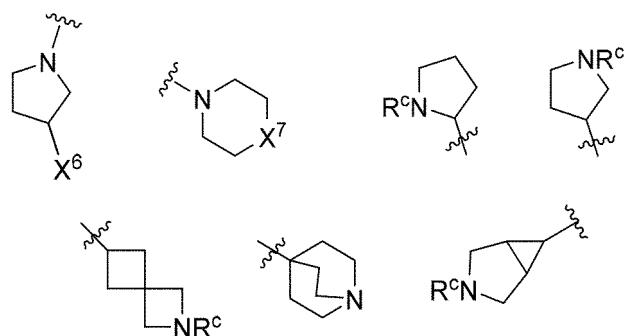
10

から選択され、式中、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C₁₋₄アルキルである。

【1049】

いくつかの実施形態では、- (CH₂R⁶R⁷) -、- (NR⁶R⁷) は、

【化330】



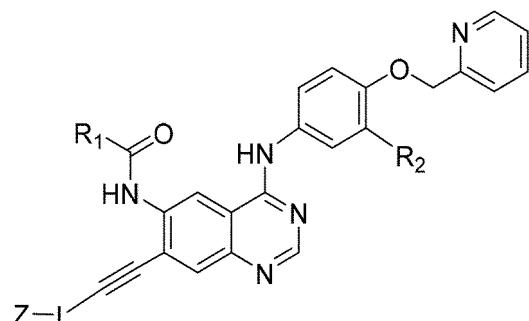
30

から選択され、式中、X⁷は、-O-、-NH-、または-N(CH₃)-、-SO₂であり、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、オキセタンであり、R^dは、H、C₁₋₄アルキルである。

【1050】

いくつかの実施形態では、XIIIの化合物は、式XVI

【化331】



XVII

10

20

30

40

を有し、式中、 R^1 は、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、または $-CC-CH_3$ であり、 R^2 は、 H 、 C_{1-4} アルキル（例えば、 $-CH_3$ 、ハル）であり、

L は、共有結合または直鎖状もしくは分枝状 C_{1-4} アルキル（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、または $-C(CH_3)_2-$ ）であり、

Z は、 $-(NR^4R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキルである）、または $-(CHR^6R^7)$ 、 $-(NR^6R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、架橋、もしくはスピロ環、またはそれらの組み合わせであり、これは、非置換であるか、または C_{1-4} アルキルで置換されている。

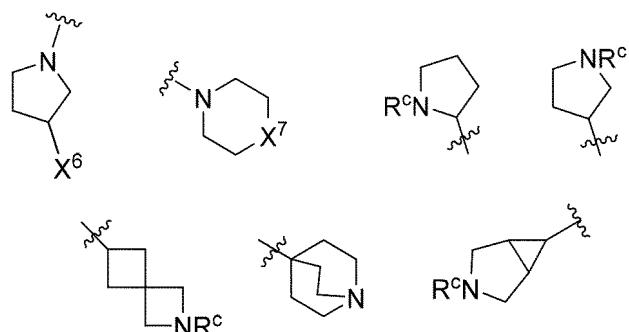
【1051】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-(NR^4R^5)$ （式中、 R^4 および R^5 は、互いに独立して、 H 、 C_{1-6} アルキルである）、または $-(CHR^6R^7)$ 、 $-(NR^6R^7)$ であり、式中、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一緒に3～9員ヘテロシクロアルキルを形成し、3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、単環、または縮合、縮合二環であり、これは、非置換であるか、または C_{1-4} アルキルで置換されている。

【1052】

いくつかの実施形態では、 $-(CHR^6R^7)$ 、 $-(NR^6R^7)$ は、

【化332】



から選択され、式中、 X^7 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-N(CH_3)-$ 、 $-SO_2$ であり、 R^c は、 H 、 C_{1-4} アルキル、オキセタンであり、 R^d は、 H 、 C_{1-4} アルキルである。

【1053】

いくつかの実施形態では、置換基 $Z-L$ は、少なくとも1つの窒素原子を含有する。したがって、 (CHR_6R_7) の R_6 および R_7 により形成された3～6員ヘテロアリールまたは3～9員ヘテロシクロアルキルは、 L が窒素原子を含有しない場合、窒素原子を含む。

【1054】

いくつかの実施形態では、化合物は、表Iに記載の化合物、その薬学的に許容される塩

50

、およびその立体異性体から選択される。

【1055】

いくつかの実施形態では、化合物は、表Iに記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【1056】

いくつかの実施形態では、化合物は、表Iに記載の化合物から選択される。

【表7-1】

表I

化合物	番号	化合物	番号
	1		2
	3		
	4		5
	6		7
	8		9
	10		11
	12		13

10

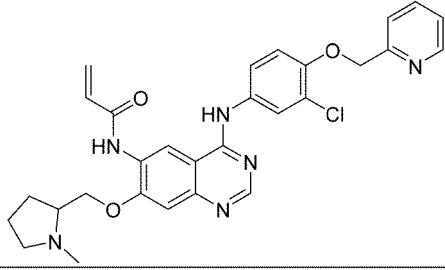
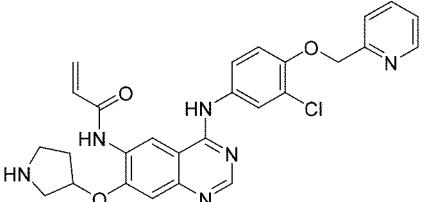
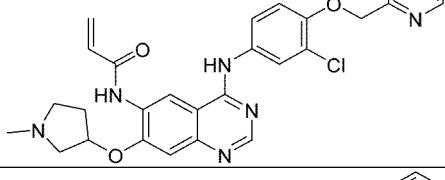
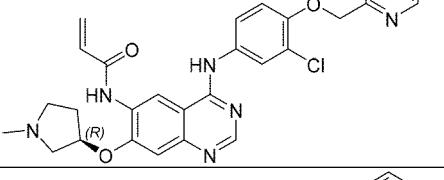
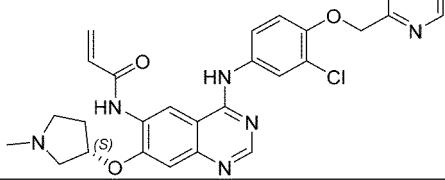
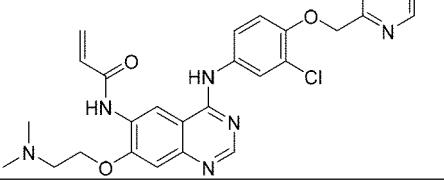
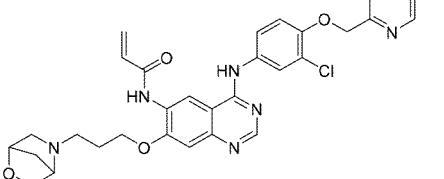
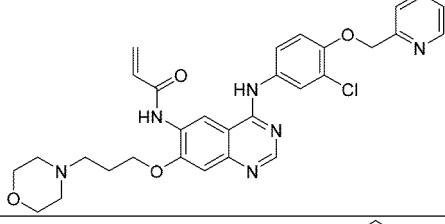
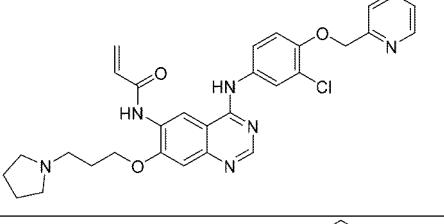
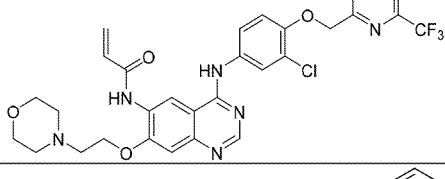
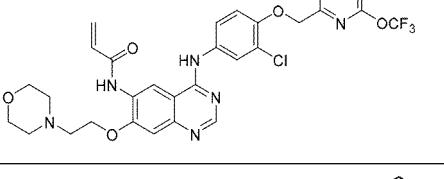
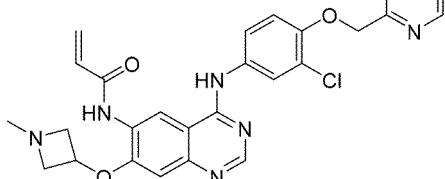
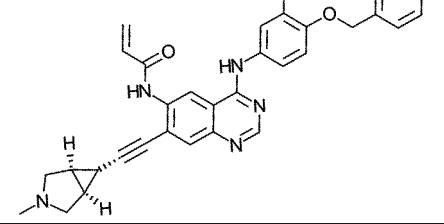
20

30

40

50

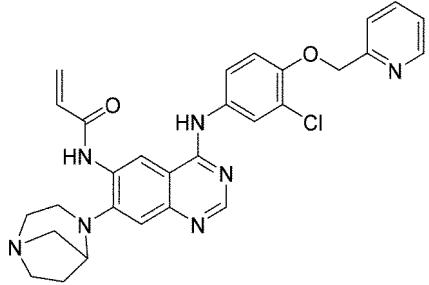
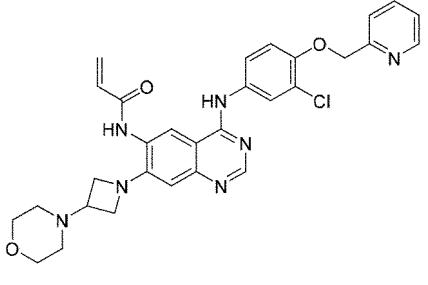
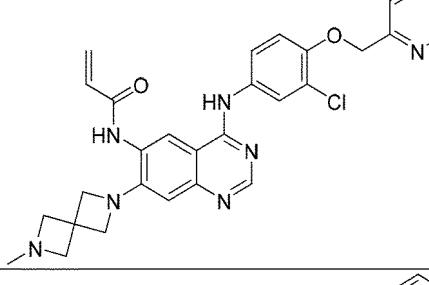
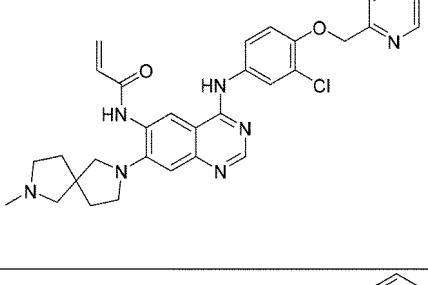
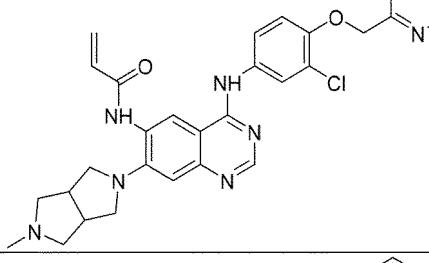
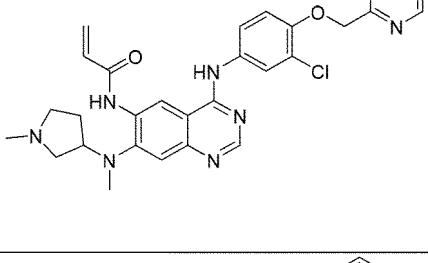
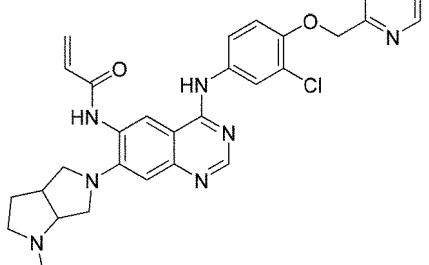
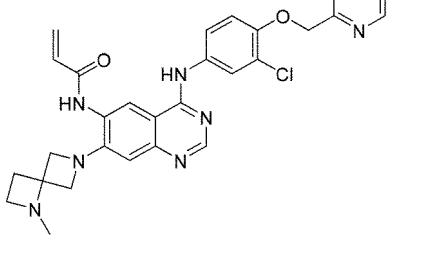
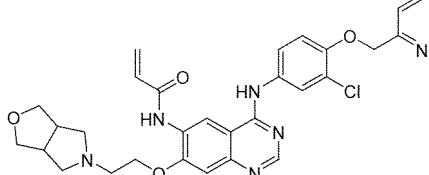
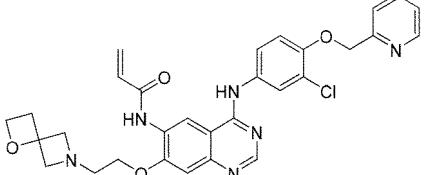
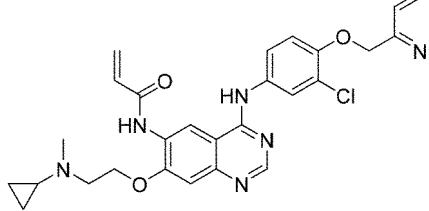
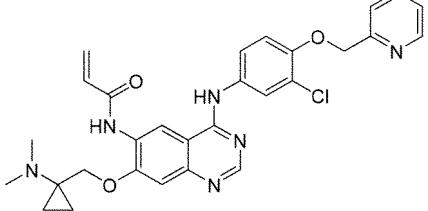
【表 7 - 2】

化合物	番号	化合物	番号
	14		15
	16		17
	18		19
			20
	21		22
	23		24
	25		26

【表 7 - 3】

化合物	番号	化合物	番号
	27		28
	29		30
	31		32
	33		34
	35		36
	37		38
	39		40
	41		42

【表 7 - 4】

化合物	番号	化合物	番号
	43		44
	45		46
	47		48
	49		50
	51		52
	53		54

10

20

30

40

【表 7 - 5】

化合物	番号	化合物	番号
	55		56
	57		58
	59		60
	61		62
	63		64
	65		66
	67		68

10

20

30

40

【表 7 - 6】

化合物	番号	化合物	番号
	69		70
	71		72
	73		74
	75		76
	77		78
	79		80
	81		

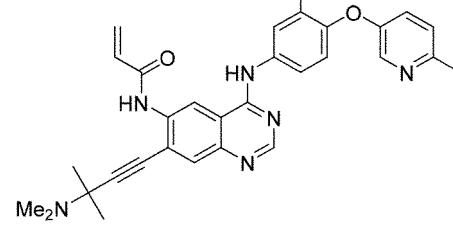
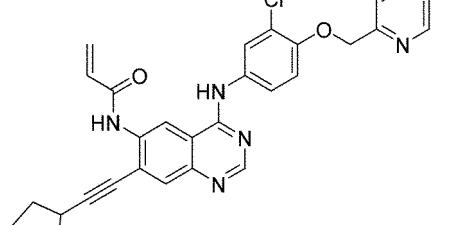
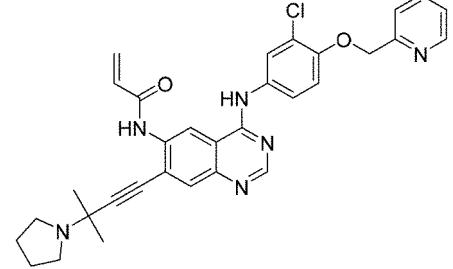
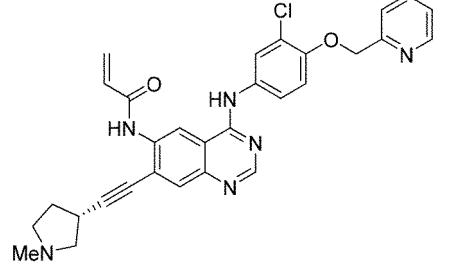
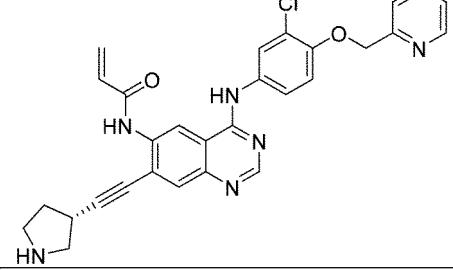
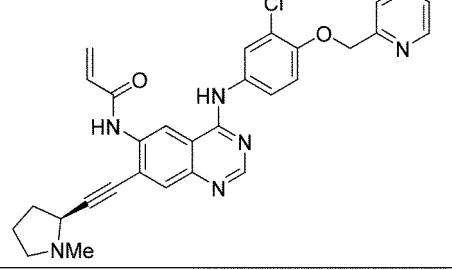
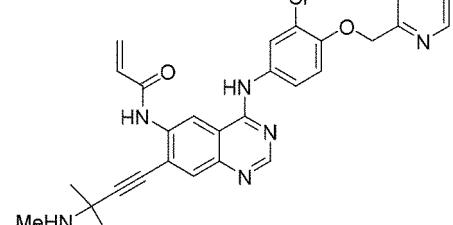
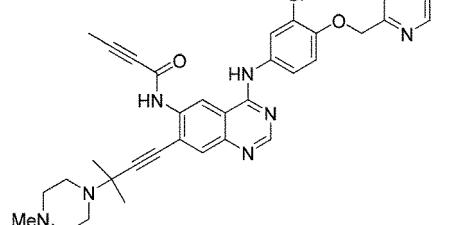
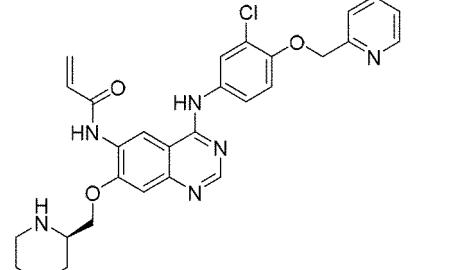
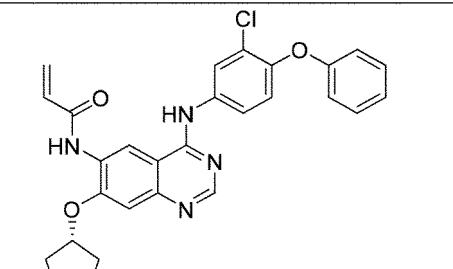
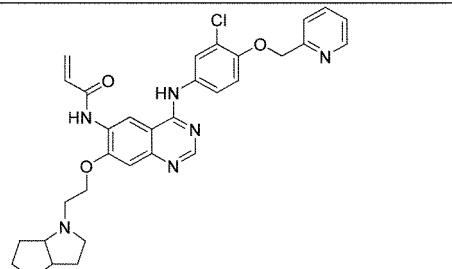
10

20

30

40

【表 7 - 7】

化合物	番号	化合物	番号
	82		83
	84		85
	86		87
	88		89
	90		
	91		92

10

20

30

40

【表 7 - 8】

化合物	番号	化合物	番号
	93		94
	95		96
	97		98
	99		100
	101		102

10

20

30

40

【表 7 - 9】

化合物	番号	化合物	番号
	103		104
	105		106
	107		108
	109		110
	111		112

10

20

30

40

【表 7 - 10】

化合物	番号	化合物	番号
	113		114
	115		116
	117		118
	119		120
	121		122
	123		124

10

20

30

40

【表 7 - 1 1】

化合物	番号	化合物	番号
	125		126
	127		128
	129		130
	131		132
	133		134
	135		136
	137		138
	139		140

10

20

30

40

【表 7 - 1 2】

化合物	番号	化合物	番号
	141		142
	143		144
	145		146
	147		148
	149		150
	151		152
	153		154
	155		156

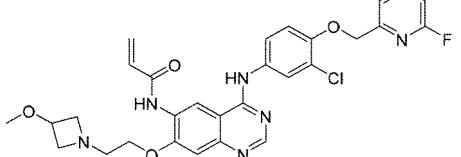
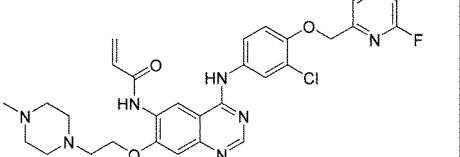
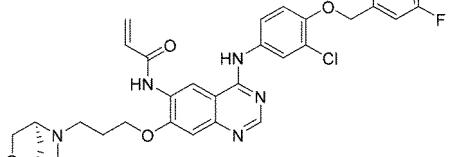
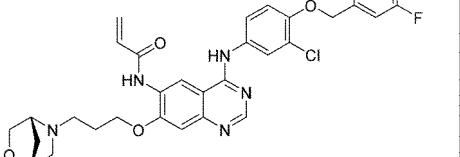
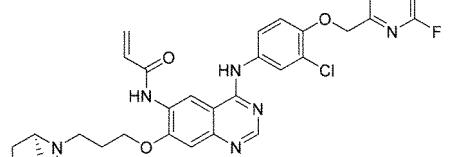
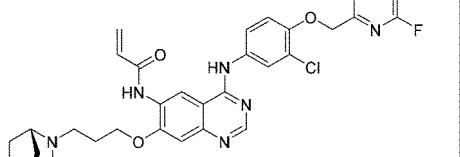
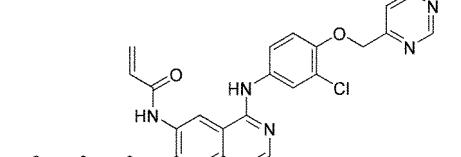
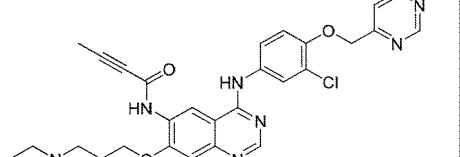
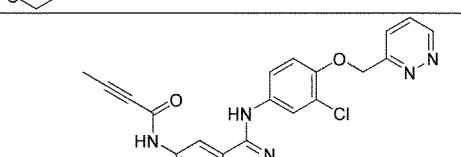
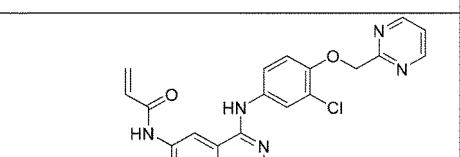
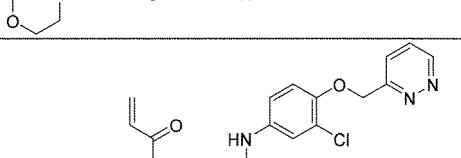
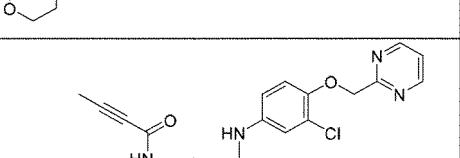
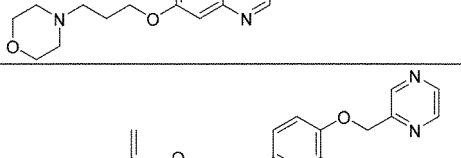
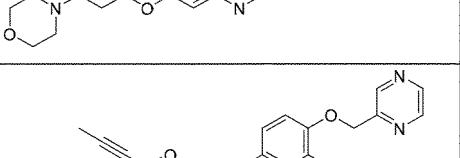
10

20

30

40

【表 7 - 1 3】

化合物	番号	化合物	番号
	157		158
	159		160
	161		162
	163		164
	165		166
	167		168
	169		170

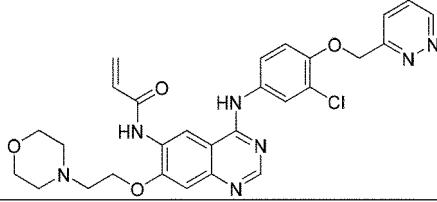
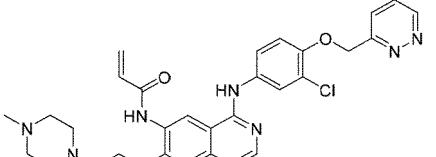
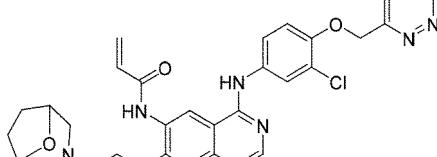
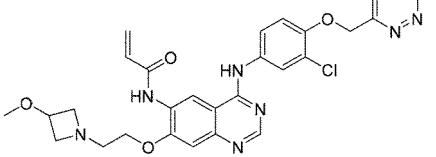
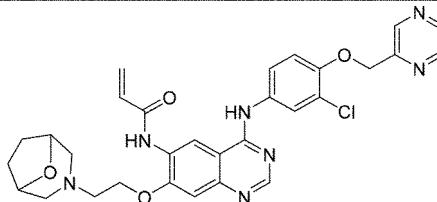
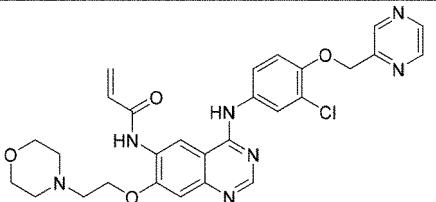
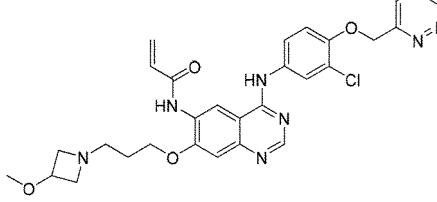
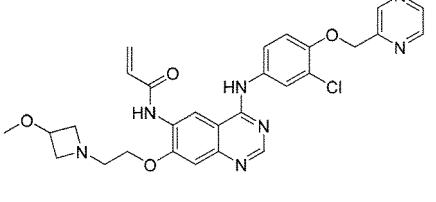
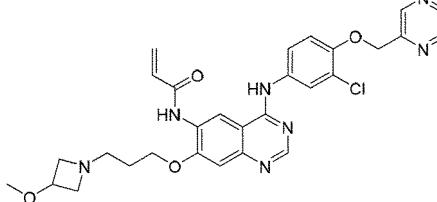
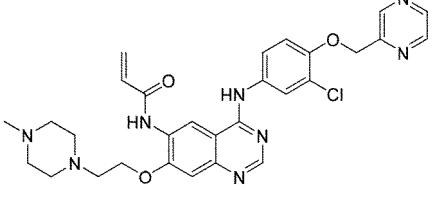
10

20

30

40

【表7-14】

化合物	番号	化合物	番号
	171		172
	173		174
	175		176
	177		178
	179		180

【1057】

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、ジアステロマー、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。

【1058】

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。

【1059】

本開示の化合物は、遊離形態ならびにその薬学的に許容される塩および立体異性体を含む。薬学的に許容される塩は、全ての典型的な薬学的に許容される塩を含む。本化合物の薬学的に許容される塩は、従来の化学方法により、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

10

20

30

40

50

れたい。

【1060】

例えば、塩基性化合物の従来の薬学的に許容される塩は、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、イセチオニ酸、トリフルオロ酢酸等から調製された塩を含む。酸性化合物の従来の薬学的に許容される塩は、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。

10

20

30

【1061】

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。

【1062】

化合物の合成

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物の調製方法を提供する。いくつかの実施形態では、本化合物は、実験項のスキームA～Dに示される合成により調製される。

40

【1063】

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【1064】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される1つ以上のステップを含む、化合物の方法を提供する。

【1065】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方法によって得ることができる、それによって得られる、またはそれによって直接得られる化合物を提供する。

【1066】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物を調製するための方

50

法に使用するのに好適な、本明細書に記載される中間体を提供する。

【1067】

本開示の化合物は、当該技術分野で既知の任意の好適な技法により調製され得る。これらの化合物の調製のためのプロセスは、付随する実施例に記載される。

【1068】

本明細書に記載の合成方法の説明において、および出発材料を調製するために使用される任意の参照合成方法において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間、およびワークアップ手順を含む全ての提案される反応条件は、当業者によって選択され得ることを理解するべきである。

【1069】

分子の様々な部分に存在する機能性は、利用される試薬および反応条件と適合性がなければならないことは、有機合成の当業者によって理解される。

【1070】

本明細書に定義されるプロセスにおける本開示の化合物の合成中、またはある特定の出発材料の合成中、ある特定の置換基を保護して、それらの望ましくない反応を防止することが望ましい場合があることを理解する。熟練の化学者であれば、そのような保護が必要である場合、およびそのような保護基を配備し、後で除去する方法を理解するだろう。保護基の例については、主題についての多くの一般的なテキストのうちの1つ、例えば、Theodora Greenによる「Protective Groups in Organic Synthesis」(出版社: John Wiley & Sons)を参考されたい。保護基は、問題の保護基の除去に応じて、文献に記載のまたは熟練の化学者に既知の任意の従来の方法によって除去することができ、そのような方法は、分子中の別の箇所の基の妨害を最小限に抑えながら保護基の除去をもたらすように選択される。したがって、反応物が、例えば、アミノ、カルボキシ、またはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記述される反応の一部において基を保護することが望ましい場合がある。

【1071】

有機合成の当業者によって理解されるように、本開示の化合物は、様々な合成経路によって容易に到達でき、そのうちの一部が付随する実施例において例示される。当業者は、本開示の化合物を得るために、どの種類の試薬および反応条件を使用するか、ならびに任意の特定の場合において、隨時または有用に、それらを適用および適応する方法を容易に認識するだろう。いくつかの実施形態では、本開示の化合物のいくつかは、好適な条件下で本開示の他の化合物を反応させることにより、例えば、本開示の化合物中に存在する1つの特定の官能基、またはその好適な前駆体分子を、還元、酸化、付加、または置換反応のような標準的な合成方法を適用することによって別のものに変換することにより、容易に合成することができ、これらの方法は当業者には周知である。同様に、当業者は、隨時または有用に、合成保護(または保護性)基を適用する。好適な保護基ならびにそれらを導入し除去するための方法は、化学合成の当業者には周知であり、より詳細に、例えば、P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)に記載されている。

【1072】

本出願の化合物の調製のための一般経路は、一般手順A～Dに記載される。

一般手順A:

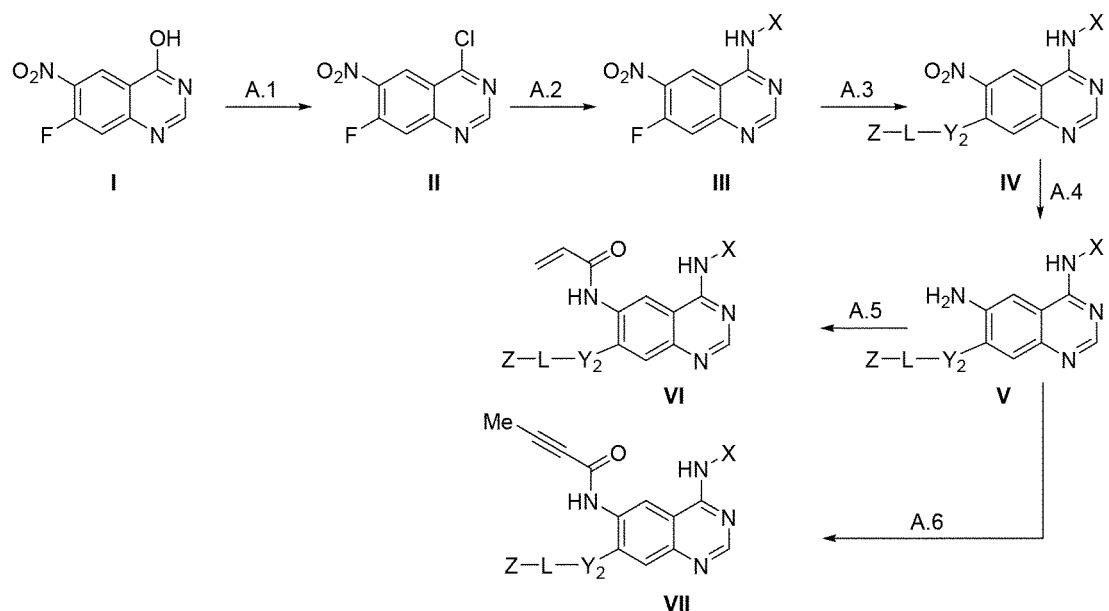
10

20

30

40

【化333】



10

20

30

40

50

ステップA.1：

塩化チオニル（20.0 mL）中の7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン-4-オール（5.00 g、23.9 mmol、1.00当量）の溶液を、ジメチルホルムアミド（174 mg、2.39 mmol、183 uL、0.10当量）を添加した。反応物を80で10時間攪拌した。反応混合物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（6.00 g、粗製）をオフホワイト色の固体として得た。生成物を精製することなく次のステップに進めた。

【1073】

ステップA.2：

イソプロピルアルコール中の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン（2.4 g、10.55 mmol、1当量）および遊離アミン H₂N-X（1当量）の混合物を、80で1時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで粉碎して、アミンⅠⅡⅠを得た。

【1074】

ステップA.3：

アセトニトリル中のアミンⅠⅡⅠ（1当量）およびNHまたはOH求核剤 Z-L-Y²-H（1.1当量）の溶液に、炭酸セシウム（2当量）またはDBU（2当量）および選択的にヨウ化カリウム（1当量）を添加した。次いで、混合物を80~110で12時間攪拌した。水を添加して反応混合物をクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインド洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、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により精製して、ⅠⅣを得た。

【1075】

ステップA.4：

変異型 i)：ジクロロメタンおよびメタノール（1:1）中のⅠⅣ（1当量）ならびに塩化ニッケル（ii）六水和物（2当量）の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム（4当量）を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミンⅤを得た。

【1076】

変異型 ii)：メタノールおよび水（4:1）中のⅠⅣ（1当量）、鉄（3当量）、および塩化アンモニウム（5当量）の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、

アミン Vを得た。

【1077】

ステップA.5:

変異型i):ジメチルホルムアミド中のV(1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5当量)、およびアクリル酸(1.2当量)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(2当量)を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

【1078】

変異型ii):ジメチルホルムアミド中のV(1当量)およびトリエチルアミン(4当量)の溶液に、アクリル酸無水物(1.2当量)を添加し、次いで、溶液を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

【1079】

変異型iii):ジメチルホルムアミド中のV(1.0当量)の溶液に、0でトリエチルアミン(3.00当量)および塩化アクリロイル(1.20当量)を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

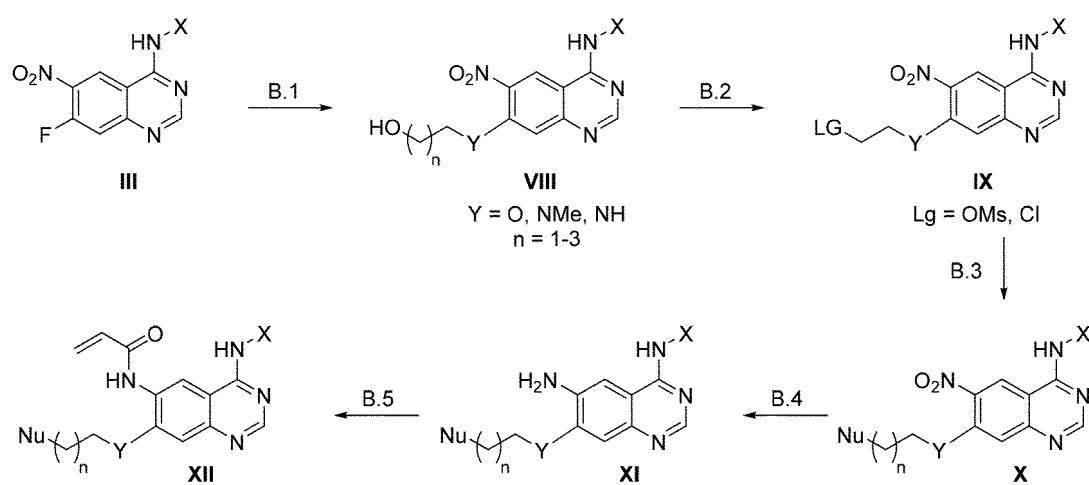
【1080】

ステップA.6:

N,N-ジメチルホルムアミド中のV(1.0当量)、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(5.00当量)、およびピリジン(5.00当量)の溶液に、ブト-2-イン酸(10.0当量)を添加した。混合物を50で2時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。混合物を分取HPLCにより精製して、インアミドVIを得た。

一般手順B:

【化334】



ステップB.1:

ジメチルスルホキシド(10.0mL)中のステップA.2で得たIII(1.00当量)およびカリウムtert-ブトキシド(4.00当量)の溶液に、20でアミノアルコールの対応するジオール(6.00当量)を滴下して添加した。混合物を20で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アルコールVIIIを得た。

【1081】

ステップB.2:

10

20

30

40

50

変異型 i) : ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシド (6 : 1) 中の V I I I (1 当量) およびトリエチルアミン (4 . 0 0 当量) の溶液に、 0 で M s C l (4 . 0 0 当量) を滴下して添加した。混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メシレート I X を得た。

【 1 0 8 2 】

変異型 i i) : 塩化チオニル中の V I I I (1 . 0 当量) の溶液に、 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 1 当量) を添加した。混合物を 9 0 で 3 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。混合物を、と酢酸エチルとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、塩化物 I X を得た。

10

【 1 0 8 3 】

ステップ B . 3 :

ジメチルスルホキシド中の I X (1 . 0 当量) および炭酸カリウム (4 . 0 0 当量) の溶液に、 2 0 で一度に対応する N - H 求核剤 (2 . 0 当量) であった。混合物を 5 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を分取 H P L C により精製して、 X を得た。

【 1 0 8 4 】

ステップ B . 4 :

変異型 i) : ジクロロメタンおよびメタノール (1 : 1) 中の X (1 当量) および塩化ニッケル (i i) 六水和物 (2 当量) の混合物を、 0 で水素化ホウ素ナトリウム (4 当量) を添加し、次いで、混合物を 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミン X I を得た。

20

【 1 0 8 5 】

変異型 i i) : メタノールおよび水 (4 : 1) 中の X (1 当量) 、鉄 (3 当量) 、および塩化アンモニウム (5 当量) の混合物を、 7 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆 M P L C により精製して、アミン X I を得た。

30

【 1 0 8 6 】

ステップ B . 5 :

変異型 i) : ジメチルホルムアミド中の X I (1 当量) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (1 . 5 当量) 、およびアクリル酸 (1 . 2 当量) 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 (2 当量) を添加し、次いで、溶液を 2 5 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 H P L C により精製して、アクリルアミド X I I を得た。

【 1 0 8 7 】

変異型 i i) : ジメチルホルムアミド中の X I (1 当量) およびトリエチルアミン (4 当量) の溶液に、アクリル酸無水物 (1 . 2 当量) を添加し、次いで、溶液を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 H P L C により精製して、アクリルアミド X I I を得た。

40

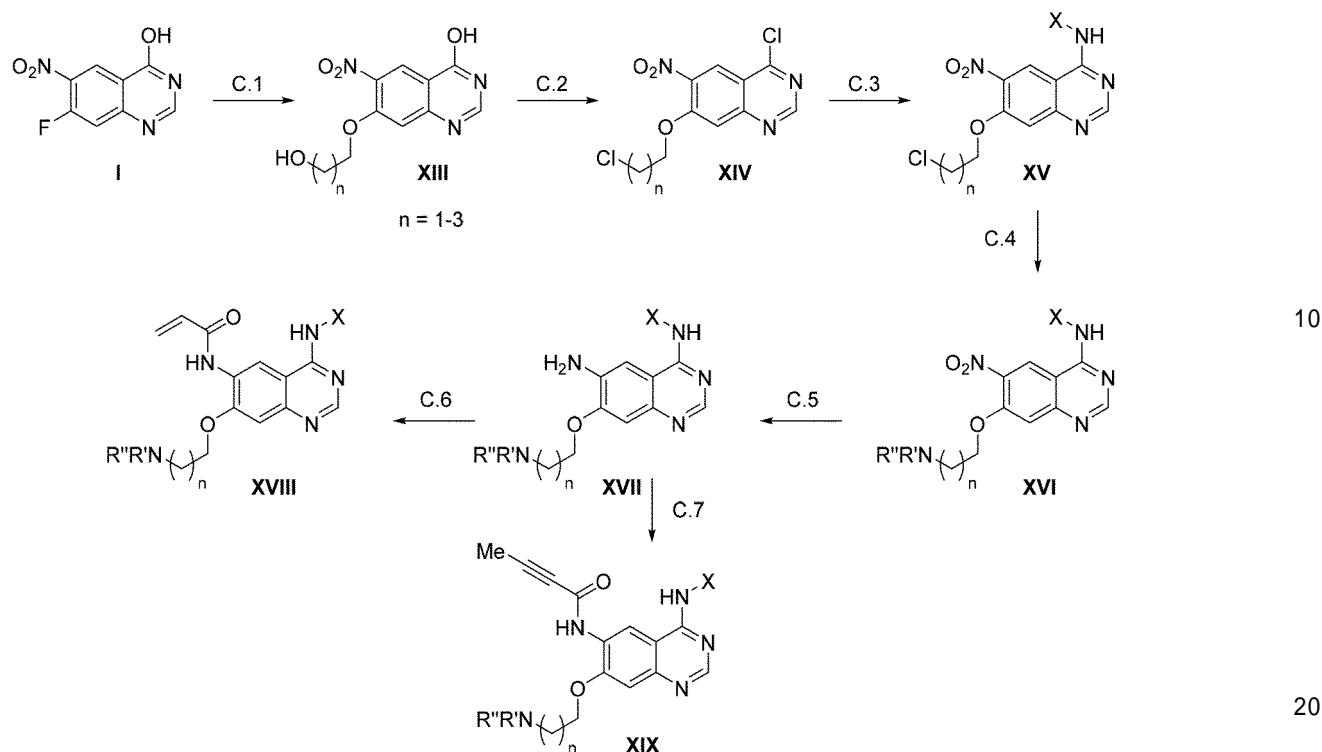
【 1 0 8 8 】

変異型 i i i) : ジメチルホルムアミド中の X I (1 . 0 当量) の溶液に、 0 でトリエチルアミン (3 . 0 0 当量) および塩化アクリロイル (1 . 2 0 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取 H P L C により精製して、アクリルアミド X I I を得た。

【 1 0 8 9 】

一般手順 C :

【化335】



ステップC.1：

ナトリウム（3.0当量）を、25で対応するジオール（18.7当量）に添加した。懸濁液を25で0.5時間攪拌した。アルコールI（1.0当量）を上記の懸濁液に添加した。混合物を70に加熱し、70で1.5時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、塩酸（3M）でpH=7に調整した。濾過後、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、ジオールXIIIを得た。

【1090】

ステップC.2：

塩化チオニル（10.0mL）中のジオールXIII（1.00当量）の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド（0.1当量）を添加した。混合物を90で3時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。混合物を、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、二塩化物XIVを得た。

【1091】

ステップC.3：

プロパン-2-オール中の二塩化物XIV（1.0当量）およびH₂N-X（1.50当量）の溶液を、90で12時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残留物をメタノールで粉碎し、次いで、濾過し、減圧下で乾燥させて、XVを得た。

【1092】

ステップC.4：

トルエン中のXV（1.0当量）、ヨウ化カリウム（0.1当量）、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（0.1当量）の溶液に、HNR'R''（3.00当量）を添加した。混合物を110で12時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を水で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、XVIを得た。

【1093】

30

40

50

ステップ C . 5 :

変異型 i) : ジクロロメタンおよびメタノール(1:1)中のXVI(1当量)ならびに塩化ニッケル(iii)六水和物(2当量)の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム(4当量)を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミンXVIIを得た。

【1094】

変異型 ii) : メタノールおよび水(4:1)中のXVI(1当量)、鉄(3当量)、および塩化アンモニウム(5当量)の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、アミンXVIIを得た。
10

【1095】

ステップ C . 6 :

変異型 i) : ジメチルホルムアミド中のXVII(1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5当量)、およびアクリル酸(1.2当量)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(2当量)を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIIを得た。

【1096】

変異型 ii) : ジメチルホルムアミド中のXVII(1当量)およびトリエチルアミン(4当量)の溶液に、アクリル酸無水物(1.2当量)を添加し、次いで、溶液を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIIを得た。
20

【1097】

変異型 iii) : ジメチルホルムアミド中のXVII(1.0当量)の溶液に、0でトリエチルアミン(3.00当量)および塩化アクリロイル(1.20当量)を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIIを得た。

【1098】

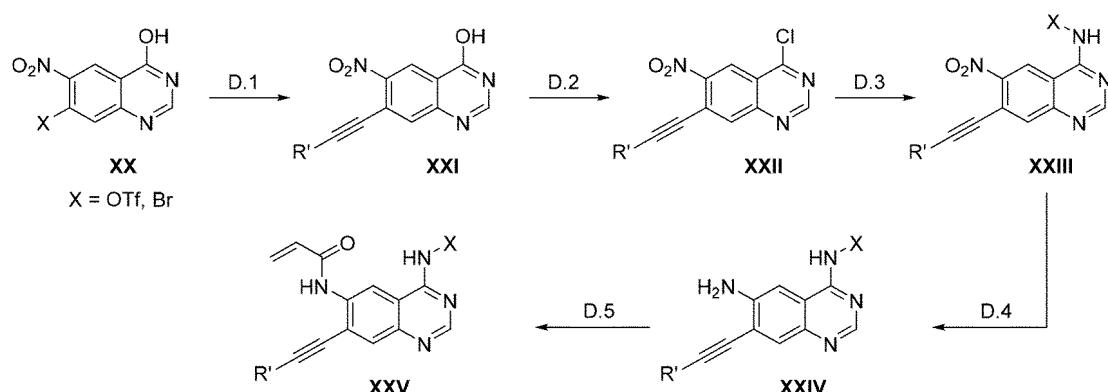
ステップ C . 7 :

N,N-ジメチルホルムアミド中のXVII(1.0当量)、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(5.00当量)、およびピリジン(5.00当量)の溶液に、ブト-2-イン酸(10.0当量)を添加した。混合物を50で2時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。混合物を分取HPLCにより精製して、インアミドXIXを得た。
30

【1099】

一般手順 D :

【化336】



ステップ D . 1 :

ジメチルスルホキシド中の臭化物またはトリフレート XX (1.00当量) の溶液に、20で対応するアルキン (1.50当量)、トリエチルアミン (3.00当量)、ヨウ化銅 (I) (0.5当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.05当量) を添加した。混合物を窒素で脱気し、窒素下で、20で12時間攪拌した。混合物をメタノールを添加し、濾過し、濾過ケーキを濃縮して、アルキン XX Iを得た。

【1100】

ステップ D . 2 :

塩化チオニル中のアルキン XX I (1.00当量) の懸濁液に、20で N,N-ジメチルホルムアミド (2.0当量) を添加した。懸濁液が均質な溶液に変わるまで、混合物を90で0.5時間攪拌した。溶液を濃縮して、塩化物 XX IIを得た。

【1101】

ステップ D . 3 :

プロパン-2-オール中の塩化物 XX II (1.0当量) および H₂N-X の懸濁液を、80で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。そして、残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、XX IIIを得た。

【1102】

ステップ D . 4 :

変異型 i) : ジクロロメタンおよびメタノール (1:1) 中の XX III (1当量) ならびに塩化ニッケル (ii) 六水和物 (2当量) の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム (4当量) を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミン XX IVを得た。

【1103】

変異型 ii) : メタノールおよび水 (4:1) 中の XX III (1当量)、鉄 (3当量)、および塩化アンモニウム (5当量) の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、アミン XX Vを得た。

【1104】

ステップ D . 5 :

変異型 i) : ジメチルホルムアミド中の XX IV (1当量)、4-ジメチルアミノピリジン (1.5当量)、およびアクリル酸 (1.2当量) 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 (2当量) を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC により精製して、アクリルアミド XX Vを得た。

【1105】

変異型 ii) : ジメチルホルムアミド中の XX IV (1当量) およびトリエチルアミン (4当量) の溶液に、アクリル酸無水物 (1.2当量) を添加し、次いで、溶液を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC により精製して、アクリルアミド XX Vを得た。

【1106】

変異型 iii) : ジメチルホルムアミド中の XX IV (1.0当量) の溶液に、0でトリエチルアミン (3.00当量) および塩化アクリロイル (1.20当量) を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取 HPLC により精製して、アクリルアミド XX Vを得た。

【1107】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物のうちの1つ以上またはその薬学的に許容される塩と、1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）とを含む医薬組成物を提供する。賦形剤は、製剤の他の成

10

20

30

40

50

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。

【1108】

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。いくつかの実施形態では、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。

10

【1109】

本開示の化合物は、(1)経口投与、例えば、ドレンチ（すなわち、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、ポー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、ペッサリー、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。

20

【1110】

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、またはビヒクリ、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。薬学的に許容される担体として機能し得る材料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、コーンスタークおよびジャガイモデンプン、(3)セルロー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)バイロジエンフリー水、(17)等張食塩水、(18)リングル液、(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。

30

【1111】

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、增量剤、ならびに追加の活性剤を含有し得る。薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、(1)水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システィン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等、(2)油溶性酸化防止剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)

40

50

)、ブチルヒドロキシトルエン(B H T)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ - トコフェロール等、および(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(E D T A)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が挙げられる。

【 1 1 1 2 】

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 1 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(opaquing 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。

【 1 1 1 3 】

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。

【 1 1 1 4 】

経口投与用の本開示の固形剤(カプセル、錠剤、丸剤、糖衣剤、粉末、顆粒、トローチ等)において、化合物は、1つ以上の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシム、および / または以下のうちのいずれかと混合される:(1)充填剤もしくは增量剤(extender)、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、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および / またはアカシアなど、(3)保湿剤、例えばグリセロール、(4)崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウム、(5)溶液遅延剤(solution retarding agent)、例えばパラフィン、(6)吸収促進剤、例えば、4級アンモニウム化合物、ならびに界面活性剤、例えばポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウム、(7)湿潤剤、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、(8)吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、(9)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体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、(10)着色剤、ならびに(11)制御放出剤、例えば、クロスボビドン(crosspovidone)またはエチルセルロース。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、1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、刻み目が入れられるか、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

10

20

30

40

50

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／またはミ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。これらの組成物はまた、任意選択的に、不透明化剤を含有し得、それらが胃腸管の特定の部分において、任意選択的に遅延様式で活性成分（複数可）を放出する組成物のものであり得る。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1つ以上とともに、マイクロカプセル化形態であり得る。

10

【1115】

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、およびエリキシリル剤が含まれる。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。

20

【1116】

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。

30

【1117】

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1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、直腸または膣腔で融解し、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。

40

【1118】

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。

50

【1119】

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。

50

【1120】

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。

【1121】

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、治療期間、特定の化合物と組み合わせて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、全般的な健康、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。

10

【1122】

いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、1日の投薬量は、約1～約1000mg/day、例えば、約1～約100mg/dayであり得る。

20

【1123】

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。いくつかの実施形態では、投与量は、上記に示される要因、例えば、投与にも依存し、医薬または薬学技術分野の当業者によって容易に達成され得る。

30

【1124】

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 - V3も) およびHER2 - S310F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、薬剤として、すなわち、以下に詳述されるように、癌の治療のための療法における薬剤として有用であり得る。いくつかの実施形態では、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、例えばヒトの治療方法を提供する。「治療」という用語は、予防、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。

40

【1125】

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される塩もしくは立体異性体、またはその医薬組成物の使用を対象とする。

【1126】

いくつかの実施形態では、主題の使用（または治療方法）は、EGFR および HER - 2受容体のアロステリックおよび／または発癌変異型を標的とすることにより、そのような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され

50

る塩もしくはその医薬組成物を投与することを含む。

【1127】

本開示は、本開示の化合物単独での投与、または1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によるTarceva（登録商標））、リニファニブ（またはGenentechによるABT-869）、リンゴ酸スニチニブ（例えば、Pfizer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によるSprycel（登録商標））、armalata（例えば、パゾパニブ、例えば、GlaxoSmithKlineによるVotrient（登録商標））、イマチニブおよびメシリ酸イマチニブ（例えば、Novartis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）、ブ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リ酸ラパチニブ（例えば、GlaxoSmithKlineによるTykerb（登録商標））；CD20抗体：リツキシマブ（例えば、Genentech / RocheによるRituxan（登録商標）およびMabThera（登録商標））、トシツモマブ（例えば、GlaxoSmithKlineによるアツムマブの（例えば、Arzerra（登録商標））；Bcr / Ab1キナーゼ阻害剤：ニロチニブ塩酸塩（例えば、NovartisによるTasigna（登録商標））；DNA合成阻害剤：カペシタビン（例えば、RocheによるXeloda（登録商標））、ゲムシタビン塩酸塩（例えば、ELI Lilly and CompanyによるGemzar（登録商標））、ネララビン（またはGlaxoSmithKline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、US4,169,846に記載されるSanofi-Aventis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））、アファチニブ（またはBoehringer IngelheimによるTovok（登録商標））、セツキシマブ（例えば、Bristol-Myers SquibbによるErbitux（登録商標））、パニツムマブ（例えば、AmgenによるVectibix（登録商標））；HER二量体化阻害剤：ペルツズマブ（例えば、Genentech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によるNeupogen（登録商標））；免疫調節薬：アフツズマブ（Rocheによる（登録商標））、ペグフィルグラスチム（例えば、Amgen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）：ドウラネルミン（例えば、Amgen / GenentechによるAMG-951）；ヘッジホッグ拮抗薬：ビスマデギブ（またはGDC-0449、WO06/028958に記載される）；PI3K阻害剤：ピクチリシブ（またはWO09/036082およびWO09/055730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-235、WO06/122806に記載される）；ホスホリバーゼA2阻害剤：アナグレリド（例えば、Agrylin（登録商標））；BCL-

10

20

30

40

50

2 阻害剤：ナビトクラックス（または A B T - 2 6 3 、 W O 0 9 / 1 5 5 3 8 6 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（M E K ）阻害剤：X L - 5 1 8 （A C C C o r p . によるC a s 番号 1 0 2 9 8 7 2 - 2 9 - 4 ）；アロマターゼ阻害剤：エキセメスタン（例えば、P f i z e r によるA r o m a s i n （登録商標））、レトロゾール（例えば、N o v a r t i s によるF e m a r a （登録商標））、アナストロゾール（例えば、A r i m i d e x （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、P f i z e r によるC a m p t o s a r （登録商標））、トポテカン塩酸塩（例えば、G l a x o S m i t h K l i n e によるH y c a m t i n （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、V P - 1 6 およびリン酸エトポシド、例えば、T o p o s a r （登録商標）、V e P e s i d （登録商標）、およびE t o p o p h o s （登録商標））、テニポシド（例えば、V M - 2 6 、例えば、V u m o n （登録商標））、m T O R 阻害剤：テムシロリムス（例えば、P f i z e r によるT o r i s e l （登録商標））、リダホロリムス（公式にはデフェロリムスとして知られる（またはA P 2 3 5 7 3 およびM K 8 6 6 9 、W O 0 3 / 0 6 4 3 8 3 に記載される）、エベロリムス（例えば、N o v a r t i s によるA f i n i t o r （登録商標））；破骨細胞性骨吸収阻害剤：ゾレドロン酸（またはN o v a r t i s によるZ o m e t a （登録商標））；C D 3 3 抗体薬物コンジュゲート：ゲムツズマブオゾガマイシン（例えば、P f i z e r / W y e t h によるM y l o t a r g （登録商標））；C D 2 2 抗体薬物コンジュゲート：イノツズマブオゾガマイシン（C M C - 5 4 4 およびW A Y - 2 0 7 2 9 4 とも称される、H a n g z h o u S a g e C h e m i c a l C o . , L t d . による）；C D 2 0 抗体薬物コンジュゲート：イブリツモマブチウキセタン（例えば、Z e v a l i n （登録商標））；ソマトスタイン（S o m a t o s t a i n ）類似体（例えば、酢酸オクトレオチド、例えば、S a n d o s t a t i n （登録商標）およびS a n d o s t a t i n L A R （登録商標））；合成インターロイキン - 1 1 （I L - 1 1 ）：オブレルベキン（例えば、P f i z e r / W y e t h によるN e u m e g a （登録商標））；合成エリスロポエチン：ダルベポエチンアルファ（例えば、A m g e n によるA r a n e s p （登録商標））；核内因子カッパBの受容体活性化因子（R A N K ）阻害剤：デノスマブ（例えば、A m g e n によるP r o l i a （登録商標））；トロンボポエチン模倣ペプチド：ロミプロスチム（例えば、A m g e n によるN p l a t e （登録商標）；細胞成長刺激因子：パリフェルミン（例えば、A m g e n によるK e p i v a n c e （登録商標））；抗インスリン様成長因子 - 1 受容体（I G F - 1 R ）抗体：フィギツムマブ（例えば、A C C C o r p によるC P - 7 5 1 , 8 7 1 ）、ロバツヌマ（C A S N o . 9 3 4 2 3 5 - 4 4 - 6 ）；抗C S 1 抗体：エロツズマブ（H u L u c 6 3 、C A S 番号 9 1 5 2 9 6 - 0 0 - 3 ）；C D 5 2 抗体：アレムツズマブ（例えば、C a m p a t h （登録商標））；C T L A - 4 阻害剤：トレメリムマブ（P f i z e r によるI g G 2 モノクローナル抗体、以前はチシリムマブとして知られていた、C P - 6 7 5 , 2 0 6 ）、イピリムマブ（C T L A - 4 抗体、例えば、M D X - 0 1 0 、C A S 番号 4 7 7 2 0 2 - 0 0 - 9 ）；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（H D I ）：ボニノスタット（V o n i n o s t a t ）（例えば、M e r c k によるZ o l i n z a （登録商標））；アルキル化剤：テモゾロミド（例えば、S c h e r i n g - P l o u g h / M e r c k による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））、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））、メルファラン（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、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 ）、クロラムブシリ（例 10
20
30
40
50

えば、Leukeran（登録商標））、シクロホスファミド（例えば、Cytosan（登録商標）およびNeosar（登録商標））、ダカルバシン（例えば、DTIC、DICE、およびイミダゾールカルボキサミド、例えば、DTIC-Dome（登録商標））、アルトレタミン（例えば、ヘキサメチルメラミン（HMM）、例えば、Hexalen（登録商標））、イホスファミド（例えば、Ifex（登録商標））、プロカルバジン（例えば、Matulane（登録商標））、メクロレタミン（例えば、ナイトロジエンマスター、ムスチン、およびメクロロエタミン（mechlorethamine）塩酸塩、例えば、Mustargen（登録商標））、ストレプトゾシン（例えば、Zanosar（登録商標））、チオテバ（例えば、チオホスホアミド、TESPA、およびTSPA、例えば、Thioplex（登録商標）；生物学的応答修飾物質：bacillus calmette-guerin（例えば、theracyc（登録商標）およびTICE（登録商標）BCG）、デニロイキンジフチトックス（例えば、Ontak（登録商標））；抗腫瘍抗体：ドキソルビシン（例えば、Adriamycin（登録商標およびRubex（登録商標））、ブレオマイシン（例えば、Lenoxane（登録商標））、ダウノルビシン（例えば、ダウオルビシン（daunorubicin）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、Cerubidine（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、DaunoXome（登録商標））、ミトキサントロン（例えば、DHAD、例えば、Novatrone（登録商標））、エピルビシン（例えば、Elenience（商標））、イダルビシン（例えば、Idamycin（登録商標）、Idamycin PFS（登録商標））、マイトマイシンC（例えば、Mutamycin（登録商標））；微小管阻害薬：エストラムスチン（例えば、Emcyt（登録商標））；カテプシンK阻害剤：オダナカチブ（またはLanzhou Chon Chemicals、ACC Corp.、およびChemieTekによるMK-0822、WO03/075836に記載される）；エポチロンB類似体：イクサベピロン（例えば、Bristol-Myers SquibbによるLxemptra（登録商標））；熱ショックタンパク質（HSP）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、SIGMAによるKOS-953および17-AAG、US4,261,989に記載される）；TopoR作動薬：エルトロンボバグ（例えば、GlanosmithKlineによるPromacta（登録商標）およびRevolade（登録商標））；抗有糸分裂剤：ドセタキセル（例えば、Sanofi-AventisによるTaxotere（登録商標））；副腎ステロイド阻害剤：アミノグルテチミド（例えば、Cytadren（登録商標））；抗アンドロゲン薬：ニルタミド（例えば、Nilandron（登録商標）およびAnandron（登録商標））、ビカルタミド（商品名Casodex（登録商標）で販売されている）、フルタミド（例えば、Fulrexin（商標））；アンドロゲン：フルオキシメステロン（例えば、halotestin（登録商標））；プロテアソーム阻害剤：ボルテゾミブ（例えば、Velcade（登録商標））；CDK1阻害剤：アルボシジブ（例えば、フラボピルドール（flavopiridol）またはHMR-1275、US5,621,002に記載される）；生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）受容体作動薬：リュープロリドまたは酢酸リュープロリド（例えば、Bayer AGによるViadure（登録商標）、Sanofi-AventisによるEligard（登録商標）、およびAbbott LabによるLupron（登録商標））；タキサン系抗腫瘍剤：カバジタキセル、ラロタキセル；5HT1a受容体作動薬：キサリプロデン（またはSR57746、US5,266,573に記載される）；HPCワクチン：GlanosmithKlineにより販売されているCervarix（登録商標）、Merckにより販売されているGardasil（登録商標）；鉄キレート剤：デフェラシロクス（Deferasirox）（例えば、NovartisによるExjade（登録商標））；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、Leustatin（登録商標））、5-フルオロウラシル（例えば、Adru 10 20 30 40 50 50

c i l (登録商標))、6 - チオグアニン(例えば、P urin e th o l (登録商標))、ペメトレキセド(例えば、A lim t a (登録商標))、シタラビン(例えば、アラビノシリシトシン(Ara - C)、例えば、C yto s ar - U (登録商標))、シタラビンリポソーム(例えば、L ipos o m al Ara - C、例えば、D epo C yt (商標))、デシタビン(例えば、D acog en (登録商標))、ヒドロキシ尿素(例えば、H yd r e a (登録商標))、D roxi a (商標) 、およびM yloce l (商標))、フルダラビン(例えば、F lu 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))、クラドリビン(例えば、2 - クロロデオキシアデノシン(2 - C d A)、例えば、L eustat i n (商標))、メトトレキサート(例えば、アメトブテリン、メトトレキサトソジム(sod im) (MTX)、例えば、R heuma trex (登録商標) およびT rex a l l (商標))、ペントスタチン(例えば、N i pent (登録商標))；ビスホスホネート：パミドロネート(例えば、A red i a (登録商標))、ゾレドロン酸(例えば、Z omet a (登録商標))；脱メチル化剤：5 - アザシチジン(例えば、V id aza (登録商標))、デシタビン(例えば、D acogen (登録商標))；植物性アルカロイド：パクリタキセルタンパク質結合(例えば、A brax a n e (登録商標))、ビンプラスチン(例えば、硫酸ビンプラスチン、ビンカロイコプラスチン(vinc a leuk o b l ast i ne)、およびV LB、例えば、A lk a b a n - A Q (登録商標) およびV el b a n (登録商標))、ビンクリスチニン(例えば、硫酸ビンクリスチニン、LCR、およびV CR、例えば、O ncov i n (登録商標) およびV incas ar P fs (登録商標))、ビノレルビン(例えば、Na v el b i n e (登録商標))、パクリタキセル(例えば、Taxol and On x a l (商標))；レチノイド：アリトレチノイン(例えば、P anret i n (登録商標))、トレチノイン(全トランス型レチノイン酸、例えば、ATRA、例えば、V esa no 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 cut a n e (登録商標))、Am nes t eem (登録商標) 、Cl arav i s (登録商標) 、Cl arus (登録商標) 、Dec ut a n (登録商標) 、Is ot a n e (登録商標) 、I z o t e ch (登録商標) 、Or a t a n e (登録商標) 、Is ot ret (登録商標) 、およびS o t ret (登録商標))、ベキサロテン(例えば、T arg ret i n (登録商標))；糖質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、ならびに例えば、A la - Cor t (登録商標))、リン酸ヒドロコルチゾン、S olu - Co rt e f (登録商標) 、Hydrocort Acetate (登録商標) 、およびL anacort (登録商標))、デキサメタゾン、プレドニゾロン(例えば、D elta - Cort e l (登録商標))、Or a p r e d (登録商標) 、Pedi a p r e d (登録商標) 、およびP relone (登録商標))、プレドニゾン(例えば、D elta s one (登録商標))、Liquid Red (登録商標) 、Met icorten (登録商標) 、およびOr a s one (登録商標))、メチルプレドニゾロン(例えば、6 - メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、例えば、D u r a l one (登録商標))、Med ral one (登録商標) 、Med r o l (登録商標) 、M - P redn i sol (登録商標) 、およびS olu - Med r o l (登録商標))；サイトカイン：インターロイキンn - 2(例えば、アルデスロイキンおよびIL - 2、例えば、Pro leuk i n (登録商標))、インターロイキン - 11(例えば、オブレベルキン(oprevelkin)、例えば、Neumega (登録商標))、アルファインターロイキンアルファ(例えば、IFN - アルファ、例えば、In tron (登録商標))A およびR of eron - A (登録商標))；黄体化ホルモン放出ホルモン(L H R H)作動薬：ゴセレリン(例えば、Z oladex (登録商標))；；プロゲステロン：メgestroール(例えば、酢酸メgestroール、例えば、Megace (登録商標))；種々の細胞傷害性薬(cytotoxic agent)：三酸化ヒ素(例えば、Tr isenox (登録商標))、アスパラギナーゼ(例えば、L - アスパラギナーゼ、Er w i n i a L - アスパラギナーゼ、例えば、El sp ar (登録商標))

10

20

30

40

50

およびKidrolase(登録商標)；制吐薬：NK-1受容体拮抗薬：カソピタント(例えば、GlaxoSmithKlineによるRezonic(登録商標)およびZunrisa(登録商標))；ならびに細胞保護剤：アミホスチン(例えば、Ethyl(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、およびフォリン酸)と組み合わせた投与を企図する。

【1128】

生物学的アッセイ

上述の方法により設計、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。

10

【1129】

いくつかの実施形態では、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、Devlinden(1998)High Throughput Screening, Marcel Dekker; and U.S. Patent No. 5,763,263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1つ以上の異なるアッセイ技法を使用することができる。

20

【1130】

様々なインビトロまたはインビボ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。

20

【1131】

強力な阻害

本開示の化合物および組成物は、EGFRの1つ以上の発癌変異型の強力な阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物および組成物は、野生型HER-2受容体またはHER-2受容体の発癌変異型のうちの1つ以上の強力な阻害剤である。いくつかの実施形態では、HER-2受容体の発癌変異型は、HER-2受容体のアロステリック変異型である。

30

【1132】

表AおよびBは、各化合物に効力コード：A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、またはKを割り当てる。コードに従い、Aは、IC₅₀値 5 nMを表す。Bは、IC₅₀値 > 5 nMかつ 10 nMを表す。Cは、IC₅₀値 > 10 nMかつ 20 nMを表す。Dは、IC₅₀値 > 20 nMかつ 30 nMを表す。Eは、IC₅₀値 > 30 nMかつ 50 nMを表す。Fは、IC₅₀値 > 50 nMかつ 100 nMを表す。Gは、IC₅₀値 > 100 nMかつ 200 nMを表す。Hは、IC₅₀値 > 200 nMかつ 300 nMを表す。Iは、IC₅₀値 > 300 nMかつ 500 nMを表す。Jは、IC₅₀値 > 500 nMかつ 1000 nMを表す。Kは、IC₅₀値 > 1000 nMを表す。

40

【表8-1】

表A. EGFRの阻害活性

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
1	K	G		
2	K	F		
3	I	E		
4	H	F		
5	E	C	E	C
6	H	D		
7	K	G		
8	I	D	E	D
9	J	F		
10	K	F		
11	I	F	I	I
12	J	G		
13	I	F	I	H
14	I	E		
15	I	H		
16	H	D		
17	H	C	D	C
18	I	D		
19	H	D	G	G
20	H	D	C	C
21	J	D	C	C
22	F	D	D	C
23	K	G		
24	K	H		
25	J	H	D	E
26	I	E	E	E
27	I	E		
28	H	C	F	E
29	I	D		
30	I	E		
31	J	E	F	F
32	I	D		
33	I	D	F	F
34	J	E		
35	I	D	F	D
36	K	E	F	F
37	K	G		
38	I	E		
39	J	D	F	E
40	H	C	C	C
41	J	E	F	E

10

20

30

40

【表 8 - 2】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
42	J	F	K	J
43	K	G		
44	I	G		
45	J	H		
46	I	F		
47	I	E	J	J
48	K	H		
49	K	G		
50	K	E		
51	J	D	F	E
52	J	D	F	F
53	K	E		
54	K	C	G	F
55	K	F		
56	I	D	I	I
57	J	C	F	E
58	K	H		
59	I	E		
60	H	C	H	H
61	K	I		
62	I	C	E	D
63	K	F	I	I
64	K	G		
65	J	D		
66	J	D	G	F
67	G	D		
68	J	G	J	J
69	I	C	D	D
70	F	C	F	E
71	J	F		
72	K	I		
73	J	F		
74	K	F		
75	K	G		
76	H	F		
77	G	F		
78	K	E	I	H
79	I	F		
80	G	F		
81	H	G		
82	J	I		
83	J	F		
84	J	D	F	F
85	H	D	D	D

10

20

30

40

【表 8 - 3】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
86	J	G		
87	K	G		
88	J	E		
89	F	E		
90	J	E		
91	J	F		
92	G	E		
93	K	H		
94	I	E		
95	G	D		
96	G	C		
97	J	F		
98	H	E		
99	H	D		
100	I	E		
101	G	C		
102	J	E	F	E
103	H	E		
104	D	E		
105	J	F		
106	G	E		
107	H	F		
108	J	G		
109	E	C		
110	H	D		
111	I	E		
112	I	G		
113	J	F		
114	I	E		
115	H	E		
116	J	E		
117	J	G		
118	H	D		
119	I	F		
120	K	E		
121	K	G		
122	J	F		
123	H	E		
124	J	E		
125	J	G		
126	I	E		
127	J	F		
128	J	G		
129	J	G		

10

20

30

40

【表 8 - 4】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
130	H	G		
131	H	G		
132	K	I		
133	H	G		
134	H	F		
135	I	F		
136	G	G		
137	H	F		
138	G	F		
139	J	G		
140	I	G		
141	G	G		
142	J	G		
143	H	F		
144	G	G		
145	G	F		
146	F	F		
147	J	F		
148	H	G		
149	G	F		
150	H	F		
151	G	F		
152	G	E		
153	J	E		
154	J	E		
155	I	E		
156	K	F		
157	J	E		
158	G	E		
159	I	G		
160	I	G		
161	H	E		
162	I	E		
163	K	F		
164	I	F		
165	G	E		
166	K	E		
167	K	E		
168	H	E		
169	K	E		
170	H	E		
171	K	F		
172	J	G		
173	K	F		

10

20

30

40

【表 8 - 5】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
174	K	F		
175	K	E		
176	K	E		
177	J	E		
178	K	E		
179	J	E		
180	J	E		

【表9-1】

表B. HER2の阻害活性

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
1	F	J	
2	G	I	
3	C	D	
4	D	F	
5	A	A	B
6	B	C	F
7	G	H	
8	B	C	F
9	C	G	
10	C	D	H
11	E	F	
12	F	G	
13	B	E	I
14	C	F	
15	C	G	
16	A	D	E
17	A	B	E
18	B	D	F
19	B	D	G
20	A	C	C
21	A	B	D
22	A	B	E
23	G	G	
24		H	I
25	C	C	F
26	B	B	E
27	C	D	E
28	B	C	E
29	A	C	F
30	A	C	G
31	B	E	G
32	A	C	F
33	B	C	G
34	C	C	F
35	A	C	E
36	C	D	E
37	F	F	
38	B	D	F
39	B	C	F
40	A	C	D
41	B	D	F

10

20

30

40

【表 9 - 2】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
42	E	F	J
43	F	G	
44	F	I	
45		I	K
46	D	G	
47	C	E	J
48	G	I	
49	F	G	
50		H	K
51	B	C	F
52	B	D	G
53		E	G
54	B	D	G
55		F	H
56	D	F	H
57	B	C	F
58	G	I	
59	E	G	
60	B	D	I
61		I	K
62	A	B	E
63	E	F	I
64		I	K
65	C	C	F
66	F	C	F
67	B	C	F
68	C	E	I
69		C	D
70		B	B
71		H	K
72		I	K
73		E	I
74	G	H	
75		G	I
76		E	G
77		D	G
78	C	F	J
79		G	K
80		F	J
81		G	K
82		F	J
83		C	G
84		B	E
85		B	E

10

20

30

40

【表 9 - 3】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
86		D	G
87		E	H
88		C	G
89		C	F
90		D	G
91		E	H
92		D	G
93		J	K
94		E	I
95		B	E
96		C	H
97		H	J
98		D	H
99		E	H
100		F	I
101		C	E
102		D	F
103		C	F
104		E	E
105		E	G
106		E	G
107		C	E
108		F	J
109		C	F
110		E	H
111		E	G
112		I	K
113		E	G
114		E	G
115		E	F
116		E	H
117		F	G
118		C	D
119		F	G
120		C	F
121		E	I
122		G	J
123		E	G
124		E	G
125		G	K
126		E	F
127		I	K
128		G	I
129		E	G

10

20

30

40

【表 9 - 4】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
130		E	I
131		F	I
132		I	J
133		F	J
134		E	I
135		G	I
136		E	G
137		F	I
138		E	F
139		E	G
140		G	I
141		E	I
142		I	K
143		E	G
144		E	G
145		E	H
146		D	F
147		F	H
148		D	F
149		C	E
150		C	E
151		C	G
152		B	F
153		C	F
154		E	G
155		C	E
156		E	H
157		E	I
158		E	G
159		F	I
160		G	I
161		E	G
162		E	G
163		E	G
164		E	G
165		C	F
166		E	G
167		C	F
168		D	F
169		C	E
170		B	C
171		F	I
172		F	I
173		E	H

10

20

30

40

【表9-5】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
174		F	I
175		D	G
176		D	G
177		C	F
178		E	G
179		C	E
180		D	G

10

【1133】

いくつかの実施形態では、本化合物は、変異体EGFR（例えば、EGFR-Viiii、EGFR-NPH、またはEGFR-SVD）を阻害することができる。

【1134】

いくつかの実施形態では、本化合物は、変異体EGFR（例えば、EGFR-Viiii、EGFR-NPH、またはEGFR-SVD）の阻害に対して100nM以下、80nM以下、60nM以下、50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、10nM以下、または5nM以下のIC₅₀値を呈する。

【1135】

いくつかの実施形態では、本化合物は、EGFR-Viiiiの阻害に対して100nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、2、3、4、5、6、8、9、10、11、13、14、16、17、18、19、20、21、22、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、42、46、47、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、62、63、65、66、67、69、70、71、73、74、76、77、78、79、80、83、84、85、88、115、116、118、119、120、122、123、124、126、127、134、135、137、138、143、146、147、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、173、174、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

20

30

40

【1136】

いくつかの実施形態では、本化合物は、EGFR-Viiiiの阻害に対して50nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、3、5、6、8、14、16、17、18、19、20、21、22、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、47、50、51、52、53、54、56、57、59、60、62、65、66、67、69、70、78、84、85、88、115、116、118、120、123、124、126、152、153、154、155、156、157、158、161、162、165、166、167、168、169、170、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1137】

いくつかの実施形態では、本化合物は、EGFR-Viiiiの阻害に対して30nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、6、8、16、17、18、19、20、22、28、29、32、33、35、39、40、51、52、54、56、57、60、62、65、66、67、69、70、84、85、118からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1138】

50

いくつかの実施形態では、本化合物は、EGFR-V_{iiii}の阻害に対して20nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、17、28、40、54、57、60、62、69、70からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1139】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対してより大きい変異体EGFR（例えば、EGFR-V_{iiii}、EGFR-NPH、またはEGFR-SVD）の阻害を呈する。

【1140】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、20倍、30倍、50倍、または100倍大きい変異体EGFR（例えば、EGFR-V_{iiii}、EGFR-NPH、またはEGFR-SVD）の阻害を呈する。
10

【1141】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対して少なくとも5倍大きいEGFR-V_{iiii}の阻害を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、1、2、3、6、7、8、9、10、12、14、16、17、18、19、20、21、23、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、47、49、50、51、52、53、54、55、56、59、60、62、63、64、65、66、68、69、70、71、73、74、75、78、79、83、84、85、86、87、88、115、116、117、118、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、135、139、147、153、154、155、156、157、158、161、162、163、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
20

【1142】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対して少なくとも10倍大きいEGFR-V_{iiii}の阻害を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、2、3、6、8、10、16、17、18、21、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、42、47、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、62、63、65、66、69、73、74、78、83、84、85、88、116、118、120、122、124、126、147、153、154、156、157、163、167、169、171、173、174、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
30

【1143】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対して少なくとも20倍大きいEGFR-V_{iiii}の阻害を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、8、34、36、39、41、50、51、52、53、54、57、65、66、69、78、84、88、120、153、169、175、176、178、179からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
40

【1144】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型EGFRに対して少なくとも30倍大きいEGFR-V_{iiii}の阻害を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、51、53、54、65、66、78、84、120からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1145】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2または変異体HER2（例えば、HER2-S310FまたはHER2-YVMA）を阻害することができる。
50

【1146】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2または変異体HER2（例えば、HER2-S310FまたはHER2-YVMA）の阻害に対して100nM以下、80nM以下、60nM以下、50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、10nM以下、または5nM以下のIC₅₀値を呈する。

【1147】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2の阻害に対して100nM以下、80nM以下、60nM以下、50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、10nM以下、または5nM以下のIC₅₀値を呈する。

【1148】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2の阻害に対して50nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、3、4、5、6、8、9、10、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、42、46、47、51、52、54、56、57、59、60、62、63、65、67、68、78、81からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

10

【1149】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2の阻害に対して20nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、3、5、6、8、9、10、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、47、51、52、54、57、60、62、65、67、68、78からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

20

【1150】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2の阻害に対して10nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、6、8、16、17、18、19、20、21、22、26、28、29、30、31、32、33、35、38、39、40、41、51、52、54、57、60、62、67からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

30

【1151】

いくつかの実施形態では、本化合物は、野生型HER2の阻害に対して5nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、16、17、21、22、29、30、32、35、62からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1152】

いくつかの実施形態では、本化合物は、変異体HER2（例えば、HER2-S310FまたはHER2-YVMA）の阻害に対して100nM以下、80μM以下、60nM以下、50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、10nM以下、または5nM以下のIC₅₀値を呈する。

40

【1153】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-S310Fの阻害に対して100nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、3、4、5、6、8、10、11、13、14、16、17、18、19、20、21、22、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、47、51、52、53、54、56、57、60、62、63、65、66、67、68、69、70、73、76、77、78、82、83、84、85、86、87、88、115、116、117、118、119、120、121、123、124、126、129、130、131、133、134、136、137、138、139、141、143、144、145、146、147、148、149、150

50

、151、152、153、154、155、156、157、158、159、161
 、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171
 、172、173、174、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1154】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-S310Fの阻害に対して50nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、3、4、5、6、8、10、13、16、17、18、19、20、21、22、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、40、41、47、51、52、53、54、57、60、62、65、66、67、68、69、70、73、76、77、83、84、85、86、87、88、115、116、118、120、121、123、124、126、129、130、134、136、138、139、141、143、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、173、175、176、177、178、179、180からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
10

【1155】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-S310Fの阻害に対して20nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、6、8、17、20、21、22、25、26、28、29、30、32、33、34、35、39、40、51、57、62、65、66、67、69、70、83、84、85、88、118、120、149、150、151、152、153、155、165、167、169、170、177、179からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
20

【1156】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-S310Fの阻害に対して10nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、17、21、22、62、70、84、85、152、170からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
30

【1157】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-YVMAの阻害に対して100nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、6、8、16、17、18、20、21、22、25、26、27、28、29、32、34、35、36、38、39、40、41、57、62、65、66、67、69、70、84、85、115、118、120、126、138、146、148、149、150、152、153、155、165、167、168、169、170、177、179からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1158】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-YVMAの阻害に対して50nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、16、17、20、21、26、27、28、35、36、40、41、62、69、70、84、85、118、149、150、155、169、170、179からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。
40

【1159】

いくつかの実施形態では、本化合物は、HER2-YVMAの阻害に対して30nM以下のIC₅₀値を呈する。いくつかの実施形態では、本化合物は、5、20、21、26、40、69、70、118、170からなる群、ならびにそれらの薬学的に許容される塩および立体異性体から選択される。

【1160】

逆説的な E_rbB 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 E G F R 変異型が発現される癌のいずれの形態にも適用されるが、神経膠芽腫（G B M）におけるこれらの変異型の広がりが、例として提供される。本開示の E G F R 変異型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、神経膠芽腫（G B M）、頭頸部癌、肺癌、ならびに非小細胞肺癌（N S C L C）が含まれるが、これらに限定されない。

【 1 1 6 1 】

G B M 腫瘍において、E G F R 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え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 2 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変異型 E G F R - V i i i 、E G F R - V i i 、E G F R - V v i 、および E G F R - A 2 8 9 V の活性化の機構を提供する。各アイソフォームは、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

【 1 1 6 2 】

A M G - 5 9 5 (A m g e n) は、野生型 E G F R または他のスプライス活性化変異型に対して活性を有さない E G F R - V i i i アイソフォーム選択的抗体である。リンドペピムト (R i n d o p e p i m u t) (C e l l d e x) は、E G F R - V i i i を発現するが、野生型 E G F R 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。G B M 腫瘍 (E G F R - V i i および E G F R - V v i) において発現される他の E G F R 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、E G F R - V i i i にのみ選択的である E_rbB 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 E G F R - V i i 、E G F R - V v i 、または E G F R 外部ドメイン点突然変異体を発現する患者を、E G F R - V i i i 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

【 1 1 6 3 】

腫瘍における E_rbB 受容体の複数の外部ドメイン変異型の異種遺伝子型発現パターンは、全ての変異型を阻害する小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 E G F R アイソフォームのファミリーは、N S C L C において観察される E G F R 触媒ドメイン突然変異と比較して、小分子 E_rbB 阻害剤に対して非常に異なって応答をする。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 E G F R 二量体の形成を誘導し、E_rbB 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 E G F R 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

【 1 1 6 4 】

I 型 E_rbB 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 H E R 2 の一連の細胞外変異型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変異型および共有結合二量体のレベルは、サピチニブ (s a p i t i n i b) およびアファチニブを含む 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 E G F R 変異型と同様に、飽和未満用量の I 型阻害剤は、H E R 2 変異型のリン酸化を増加させ、それらを発現する細胞の増殖を増加させた。

40

【 1 1 6 5 】

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、I I 型）阻害剤が E_rbB 外部ドメイン変異型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、共有結合により活性化された E G F R ファミリー対野生型 E G F R の各メンバーに対して強力かつ選択的の両方である分子を例示することが分かった。

【 1 1 6 6 】

いくつかの実施形態では、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小分子活性部位阻害剤に対して異なる応答を付与し得るかを予測するた

50

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受容体変異型の逆説的活性化の本明細書に記載の本開示は、重要な臨床的意義を有する。本開示のデータは、共有結合により活性化されたErbB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、GBM腫瘍におけるエルロチニブおよびゲフィチニブ、SCCHN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。したがって、本開示は、I型ErbB受容体阻害剤治療で患者を治療するための除外基準として共有結合により活性化されたErbB受容体の腫瘍発現レベルを使用する方法を提供する。

【1167】

神経膠芽腫

10

神経膠芽腫(GBM)、グレードIV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(OS)中央値はたった14.6ヶ月であり、ほとんどの患者は5年間生存しない。過去10年間にわたって、GBM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、ベ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ベバシズマブの追加は、OS利益をもたらさなかった。

【1168】

EGFRは、GBMにおいて最も頻繁に変化した癌遺伝子である。EGFR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変異型を発現する。最初に認識された変異型は、EGFR-V_ii_iであり、エクソン2~7の切り詰めに起因し、約30%のGBM腫瘍によって発現される。EGFR-V_ii_iは、発癌性である。EGFR-V_ii_iは、EGFRリガンドの不在下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、EGFR-V_ii_iは、形質転換および腫瘍原性の両方である。EGFR-V_ii_iの発現は、GBMにおいて、長期全生存の不良に関連する。

20

【1169】

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変異型のうちのたった1つであることを明らかにした。他の2つは、エクソン12~13および14~15の切り詰め(EGFR-V_ii)をもたらした。EGFR-V_ii_iと同様、EGFR-V_iiは、形質転換および腫瘍原性の両方である。スプライス変異型に加えて、GBM腫瘍は、形質転換および腫瘍原性である、C620YおよびA289Vを含む一群のEGFR点突然変異も発現する。GBMにおけるEGFR変化の複雑な状況は、多くの腫瘍が2つ以上の受容体変異型を発現するという知見によってさらに複雑になる。

30

【1170】

GBMにおける複数のEGFR変異型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EGFRがGBM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、EGFRは、小分子ErbB阻害剤の特に魅力的な標的である。EGFRにおいて活性化突然変異を保有するNSCLC腫瘍に対する小分子EGFR治療薬(エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびアファチニブ)の成功後、これらの薬物はGBMにおいて試験された。>30の臨床試験および>1500人の患者を伴う、GBMにおけるこの群のErbB阻害剤の集中的な臨床調査にもかからず、EGFR-V_ii_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。ある証拠は、エルロチニブが疾患の進行を促進したことを示唆する。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II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14.6ヶ月と比較して、2.8ヶ月および8.6ヶ月のPFS中央値(mPFS)およびOS中央値(mOS)を示した。エルロチニブを用いた別の無作為化第II相試験は、腫瘍がEGFR-V_ii_iを発現したものを含む、エルロチニブを受けた患者が、標準治療の療法を受けたそれらの患者よりもいくつかのパラメータで悪化したこ

40

50

とを示した。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変異型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つながった。

【1171】

G B Mにおいて発現されたE G F R変異型の特徴は、細胞外ドメイン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E G F Rの活性化突然変異とは対照的である。E G F R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つのシスティン豊富領域）、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、細胞外システィン豊富ドメイン（C R 1およびC R 2）の二量体化を促進する。G B Mにおけるほぼ全てのE G F Rスプライシング事象および突然変異が、細胞外二量体界面を形成する2つのシスティン豊富領域（C R 1およびC R 2）を含む細胞外領域に影響を及ぼす。C R領域は、>40のシスティン残基を含有し、その全てが分子内ジスルフィド結合を形成する。E G F R - V i i iにおいて、エクソン2～7の切り詰めは、C R 1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、C y s 2 9 5 - C y s 3 0 7対からの1つのシスティンの喪失であり、C y s 3 0 7を遊離の不対システィンとして残す。E G F R - V i i iについて、このシスティンは、別のE G F R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。システィン307のセリン（C 3 0 7 S）への突然変異は、共有結合により二量体化されるE G F R - V i i iの形成を妨げ、不活性である。

10

20

30

【1172】

最近のいくつかの前臨床研究が、エルロチニブなどのE G F Rキナーゼ阻害剤がE G F R - V i i iの阻害に効果がないことを示唆したため、この効果に対して提案された機構はない。E G F R - V i i およびE G F R - A 2 8 9 Vを含む、G B Mにおける他の外部ドメイン変異型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、G B Mにおいて最も一般的な外部ドメイン変異型の4つの群、E G F R - V i i i、E G F R - V i i 、E G F R - デルタ12～13、およびE G F R - A 2 8 9 Vの受容体活性化の機構およびE r b B阻害剤活性に対する影響を提供する。

40

【1173】

本開示は、E G F R - V i i iと同様、G B Mにおいて一般的に生じるE G F R変異型（E G F R - V i i i、E G F R - V v i 、およびE G F R - A 2 8 9 V）のさらなる群は全て、構成的に活性な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E G F R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。いくつかの実施形態では、本開示は、これらの変異型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小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E G F R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E G F Rリン酸化を増加させ、共有結合により活性化されたE G F R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。

【1174】

E G F R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小分子阻害剤（I I型阻害剤、ラバ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E G F Rアイソフォームの強力な阻害剤であり、W T - E G F Rと比較してこのファミリーに選択的であるI I型阻害剤の例が特定された。

40

【1175】

E G F Rに対して特定された突然変異と同様に、本開示は、H E R 2およびH E R 4の

50

C R 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、H E R 2 および H E R 4 の C R 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、G B M における I 型 E r b B 阻害剤の > 3 0 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 E G F R 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 E r b B 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 E r b B ファミリーに対して I I 型 E r b B 阻害剤を最適化することに対する有用性をさらに示す。

10

【 1 1 7 6 】

I 型 E r b B 阻害剤を使用した臨床試験

本開示の方法は、対象の 1 つ以上の癌細胞または癌細胞型において、E r b B ファミリー受容体変異型を発現する対象を特定する。本開示の変異型を有するとして対象を特定することは、既存のもしくは新規の癌治療の有効性を評価するための臨床試験、または認可された治療プロトコルのいずれかの包含もしくは除外基準のいずれかとして使用され得る。

【 1 1 7 7 】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、本開示の E r b B 変異型のうちの 1 つ以上を発現する患者を、本開示の I 型阻害剤の安全性および / または有効性を評価する臨床試験から除外するために使用され得る。本開示の E r b B 変異型は、癌細胞の増殖の増加をもたらす I 型阻害剤との接触により逆説的に活性化される。過去のおよび進行中の臨床試験において、これらの研究に使用される患者集団は、本開示の E r b B 変異型の発現に関してスクリーニングされていない。その結果として、癌治療のための標準的な治療またはプラセボに対して有効性の増加を示すことができなかったことにより臨床試験が「失敗」した本開示の I 型阻害剤は、実際には、効果的であり得るが、結果が、本開示の E r b B 変異型を発現する患者の包含により混同された可能性がある。本開示の E r b B 変異型を発現する患者は、I 型阻害剤で治療された場合、癌細胞の増殖を増加させることを示し、したがって、改善の欠如、または癌のさらなる進行さえも示す可能性があるため、これらの患者は、本開示の E r b B 受容体変異型を発現しないそれらの患者にとっては救命であり得る癌治療薬の承認を妨げる場合がある。したがって、本開示の方法は、本開示の E r b B 受容体変異型を発現するとして対象を特定することと、この患者を I 型阻害剤での治療から除外することとを含む。いくつかの実施形態では、本開示の E r b B 受容体変異型を発現する患者は、I I 型阻害剤を含む非 I 型阻害剤で治療され得る。

20

【 1 1 7 8 】

いくつかの実施形態では、本開示の E r b B 受容体変異型を発現する患者が E G F R - V i i i スプライス変異型のみを発現するとして特定される場合、患者は、E G F R - V i i i 選択的阻害剤で治療され得るか、または E G F R - V i i i 選択的阻害剤の臨床試験に含まれ得る。本開示の方法のいくつかの実施形態では、患者は、E G F R - V i i i 選択的阻害剤で治療される E G F R - V i i i スプライス変異型のみを発現するべきである。患者が、発現した変異型の組み合わせをもたらす、E G F R - V i i i 変異型を含む複数の変異型を発現する場合、患者は、E G F R - V i i i 選択的阻害剤での治療から除外されるべきであるが、この患者は、非 I 型選択的阻害剤（例えば、I I 型阻害剤）で良好に治療され得る。

30

【 1 1 7 9 】

ひいては、選択的阻害剤が本開示の E r b B 受容体変異型のうちの任意の 1 つ以上を標的とする場合、患者におけるスプライス変異型の発現の特定は、その選択的阻害剤を提供する臨床研究または治療レジメンの包含基準として使用され得る。

40

【 1 1 8 0 】

表 1 は、共有結合により活性化された E r b B 受容体を発現する腫瘍型において、研究

50

に含まれたときに「失敗した」I型阻害剤の例示的な臨床試験のリストを提供する。本開示は、本開示の1つ以上の共有結合により活性化されたErbb受容体変異型の発現に関する臨床試験の参加者をスクリーニングまたは再スクリーニングする方法を提供する。さらなるステップとして、本開示の方法は、本開示の1つ以上の共有結合により活性化されたErbb受容体変異型を発現しない腫瘍型または患者においてI型阻害剤の有効性を決定するためのI型阻害剤での最初のまたはその後の試みのために、本開示の1つ以上の共有結合により活性化されたErbb受容体変異型を発現しないそれらの患者を治療することを含む。いくつかの実施形態では、I型阻害剤での最初のまたはその後の治療から除外されるそれらの患者は、II型阻害剤を含む、本開示の非I型阻害剤で治療され得る。

【表10】

10

表1：共有結合により活性化されたErbb受容体の発現レベルが広がっている腫瘍型において失敗したI型阻害剤の臨床試験のリスト

I型阻害剤	腫瘍設定	研究
エルロチニブ	GBM	Van den Bent et al. J Clin Oncol., 2009
エルロチニブ	GBM	Peereboom et al. J Neuro-oncol., 2010
アファチニブ	GBM	Reardon et al. Neuro Oncol., 2014
ゲフィチニブ	SCCHN	Argiris et al. J Clin Oncol., 2013
エルロチニブ	SCCHN	Martins et al. J Clin Oncol. 2013
ゲフィチニブ	膀胱	Petrylak et al. BJU Int. 2010
ゲフィチニブ	膀胱	Philips et al. Ann Oncol. 2009
サピチニブ	乳房	NCT00900627/THYME
サピチニブ	乳房	NCT01151215

20

【1181】

表2は、本開示の例示的なErbb阻害剤のリストを提供する。本開示の方法は、I型阻害剤を投与する治療もしくは臨床試験の除外基準、または非I型（例えば、II型）阻害剤もしくはNT-113 I型阻害剤を投与する治療もしくは臨床試験の包含基準のいずれかとしての、本開示のErbb受容体の発現の特定または決定を含み得る。

【表 1 1】

表2：例示的なErbB阻害剤

阻害剤の名称	CAS番号	I型?
CUDC-101	1012054-59-9	はい
ポジオチニブ (HM781-36B)	1092364-38-9	はい
ダコミチニブ (PF-299804)	1110813-31-4	はい
JNJ-26483327	1131863-89-2	はい
WZ 4002	1213269-23-8	はい
WZ 3146	1214265-56-1	はい
WZ8040	1214265-57-2	はい
AP-26113	1350848-43-9	はい
ロシレチニブ (CO 1686, AVL301)	1374640-70-6	はい
NT-113	1398833-56-1	はい
AZD9291	1421373-65-0	はい
エルロチニブ (OSI-744)	183319-69-9	はい
ゲフィチニブ (ZD1839)	184475-35-2	はい
PKI 166	187724-61-4	はい
PD 168393	194423-15-9	はい
BIBX 1382	196612-93-8	はい
バタラニブ (CGP79787)	212141-54-3	はい
ラパチニブ	231277-92-2	いいえ**
ペリチニブ (EKB-569)	257933-82-7	はい
カネルチニブ (CI-1033)	267243-28-7	はい
アファチニブ (BIBW2992)	439081-18-2	はい
バンデタニブ (ZD6474)	443913-73-3	はい
AEE788	497839-62-0	はい
イコチニブ (BPI-2009H)	610798-31-7	はい
ドビチニブ	692737-80-7	はい
ネラチニブ (HKI-272)	698387-09-6	いいえ**
AC-480 (BMS-599626)	714971-09-2	はい
XL-647	781613-23-8	はい
HKI-357	848133-17-5	いいえ**
サピチニブ (AZD8931)	848942-61-0	はい
TAK 285	871026-44-7	いいえ**
AST 1306	897383-62-9	いいえ**
AV-412	451493-31-5	はい

*本開示のI型阻害剤は、ATP結合を競合的に阻害するために活性立体構造においてATP結合部位を標的とするそれらの能力により説明されるキナーゼ阻害剤のそれらのモードを特徴とする。特定の疎水性残基のアライメントを含む主要な構造要素が説明されている。

**不活性キナーゼの阻害剤は、特定の疎水性残基を含む活性立体構造の主要な構造要素を破壊するような様式で標的に結合する。これらの非I型阻害剤は、標的が活性ATP結合立体構造をとるのを防ぐような方法で標的と相互作用することによってI型阻害剤とは区別される。本開示の非I型阻害剤は、II型阻害剤を含むが、これに限定されない。この

10

20

30

40

50

表においてⅠ型阻害剤ではない阻害剤は、Ⅱ型阻害剤である。

【1182】

共有結合により活性化されたErbB腫瘍性タンパク質により駆動された細胞におけるⅠ型阻害剤による増殖の逆説的刺激

神経膠芽腫の診断および治療におけるEGFR変異型の例を通して図示されたが、本開示の方法は、これらの変異型が発現されるあらゆる癌におけるErbB受容体変異型（例えば、EGFRおよびHER2変異型）を含む。これらの変異型の例示的な群を表3に提供する。

【表12】

表3：例示的な共有結合ErbB腫瘍性タンパク質

10

受容体	事象	事象の種類	領域	発現
EGFR	Viii	スプライシング	CR1（エクソン2~7の欠失）	GBM、NSCLC、SCCHN
EGFR	Vi i	スプライシング	CR2（エクソン14~15の欠失）	GBM
EGFR	Vvi	スプライシング	CR2（エクソン12~13の欠失）	GBM
EGFR	delta768	スプライシング	CR1（ヌクレオチド102~769の欠失）	神経芽細胞腫
EGFR	delta660	スプライシング	CR1（エクソン2のヌクレオチド237~エクソン8の896の欠失）	SCCHN
ErbB2	delta16	スプライシング	CR2（エクソン16の欠失）	GBM
ErbB2	p95HER2	スプライシング/変化した翻訳開始/タンパク質切斷	AA 1~611欠失	乳房

20

【1183】

EGFRおよび神経膠芽腫に関して、164のGBM腫瘍のRNA配列決定は、EGFRの複数の外部ドメイン変異型の異種発現を明らかにする。単独での、またはゲノム再編成と同時に起こる異常なスプライシングは、EGFR-Viii（エクソン2~7の喪失）、EGFR-Vi i（エクソン14~15の喪失）、およびEGFR-Vvi（エクソン12~13の喪失）をもたらす、表4。

30

【表13】

表4

変異型	腫瘍発現（広がり）	切り出されたエクソン	位置	生成された遊離Cys
EGFR-Vii	GBM (3%)	14~15	CR2	Cys539、Cys628、Cys636
EGFR-Viii	GBM (20%) / SCCHN (36%) / NSCLC (3%) / BrCa (5%)	2~7	CR1	Cys307
EGFR-Vvi	GBM (32%)	12~13	CR2	Cys555
EGFR-A289V	GBM (16%)	NA	CR1	ND

40

広がりは、TCGAデータセット（Brennan et al. (2013) Cell 155 (2) : 462 - 477）により報告されるように、>1%の発現レベルに基づ

50

く。

【1184】

3つ全ての外部ドメイン変異型は、CR1またはCR2領域に影響を及ぼし、細胞外二量体界面で配列をコードするエクソンの喪失をもたらす。GBM腫瘍において見られる20を超える一連のゲノム突然変異もあり、これも二量体界面のCR1およびCR2領域にマッピングされる（例えば、図1および表5を参照されたい）。

【表14】

表5

突然変異	領域
R222C	CR1
R252C/P	CR1
R256Y	CR1
T263P	CR1
Y270C	CR1
A289T/V/D	CR1
H304Y	CR1
G331R	CR1
P596S/L/R	CR2
G598V/A	CR2
G614D	CR2
C628F/Y	CR2
C636Y	CR2
S645C	CR2

10

20

30

40

【1185】

これらの最も一般的なものはA289に影響を及ぼし、A289Vが最も広がっている。EGFR-Viiiは20%、Viiは3%、そしてVviは32%の腫瘍によって発現される。細胞外領域内の突然変異は、40%の腫瘍で、そして16%の腫瘍によって位置A289で観察される。少なくとも1つの変異型の発現が65%のGBM腫瘍において観察される（図（2））。多くの腫瘍が複数の変異型を発現する。これは、EGFR-Viii、A289T、A289V、およびA289Dを発現するGBM腫瘍であるTCGA.878により例示される（図2）。EGFR-Viiiを発現する腫瘍の69%は、EGFRの少なくとも1つの他の外部ドメイン変異型も共発現し、いくつかの腫瘍は、3つ全ての外部ドメイン変異型を共発現する。わずか6%のGBM腫瘍が単独でEGFR-Viiiを発現する。GBMにおけるEGFRの発現は、たった7%のGBM腫瘍においてEGFR変異型と共に発現される他のRTK癌遺伝子の発現と相互排他的であり得る。これらのデータは、GBMにおけるEGFRの変化が他の発癌トライバーと比較して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。

【1186】

細胞外リガンド結合ドメインに影響を及ぼすスプライシング事象および突然変異は、形質転換および腫瘍原性の両方であることが示された。本開示のデータは、EGFR-Viii、EGFR-Vii、およびEGFR-A289Vの形質転換特性を確認した。BaF3細胞において発現される場合、全ての形質転換細胞がIL-3の不在下で増殖する（図3）。

【1187】

野生型EGFRの外部ドメインのX線構造は、CR1およびCR2領域の二量体界面を

50

覆う 2 1 の分子内ジスルフィド結合を明らかにする。C R 1 および C R 2 領域の二量体界面を覆う例示的なジスルフィド結合は、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 のうちの 1 つ以上の領域で生じ得る。同様に、H E R - 2 受容体の C R 1 および C R 2 領域の二量体界面を覆う例示的なジスルフィド結合は、 C 1 9 9 ~ C 2 1 2 、 C 2 2 0 ~ C 2 2 7 、 C 2 2 4 ~ C 2 3 5 、 C 2 3 6 ~ C 2 4 4 、 C 2 4 0 ~ C 2 5 2 、 C 2 5 5 ~ C 2 6 4 、 C 2 6 8 ~ C 2 9 5 、 C 2 9 9 ~ C 3 1 1 、 C 3 1 5 ~ C 3 3 1 、 C 3 3 4 ~ C 3 3 8 、 C 3 4 2 ~ C 3 6 7 、 C 5 1 1 ~ C 5 2 0 、 C 5 3 1 ~ C 5 4 0 、 C 5 4 4 ~ C 5 6 0 、 C 5 6 3 ~ C 5 7 6 、 C 5 6 7 ~ C 5 8 4 、 C 5 8 7 ~ C 5 9 6 、 C 6 0 0 ~ C 6 2 3 、 C 6 2 6 ~ C 6 3 4 、 および C 6 3 0 ~ C 6 4 2 のうちの 1 つ以上の領域で生じ得る。
。

10

【 1 1 8 8 】

これは、全ての E r b B 受容体において共通の特長である。E G F R の C R 1 領域における 1 1 の分子内ジスルフィド結合のうちの 1 つは、 C y s 2 9 5 - C y s 3 0 7 により形成され、これは E G F R - V i i i において破壊される。C R 1 領域の一部をコードする配列の喪失は、 C y s 2 9 5 を排除して C y s 3 0 7 を遊離させ、別の E G F R - V i i i 単量体と分子間ジスルフィド結合を結合する（図 4）。突然変異 C y s 3 0 7 - S e r は、共有結合 E G F R - V i i i 二量体の形成を妨げ、インビボでの低減した腫瘍原性を呈する。
20

20

【 1 1 8 9 】

E G F R - V v i および E G F R - V i i 両方の切り詰めによりもたらされた配列喪失の調査は、C R 2 外部ドメイン二量体界面での分子内ジスルフィド結合が破壊されることを明らかにする。E G F R - V v i におけるエクソン 1 4 ~ 1 5 の喪失は、 C y s 5 3 9 - C y s 5 5 5 結合を破壊し、 C y s 5 5 5 を遊離システインとし、E G F R - V i i におけるエクソン 1 4 ~ 1 5 の喪失は、 C y s 5 3 9 - C y s 5 5 5 、 C y s 6 2 0 - C y s 6 2 8 、 および C y s 6 2 4 - C y s 6 3 6 結合を破壊し、 C y s 5 5 5 、 C y s 6 2 8 、 および C y s 6 3 6 は全て、二量体化界面の C R 2 領域に存在する、図 4。E G F R - V i i i に関して示されたように、これらの部位で生成された遊離システインは、受容体が共有結合二量体を形成する可能性を付与し得る。
30

30

【 1 1 9 0 】

点突然変異は、システイン豊富領域 C R 1 および C R 2 に存在し得、外部ドメイン二量体界面のジスルフィド結合にも影響を及ぼす可能性がある（図 1）。いくつかの点突然変異は、新たなシステインを C R 1 領域（例えば R 2 5 2 C ）に導入し得る。他の突然変異は、野生型 E G F R の C R 2 領域（例えば C 6 2 4 F ）に分子内ジスルフィド結合を形成するシステインに直接影響を及ぼし、これらのうちのいくつかは、E G F リガンドの存在下で共有結合により二量体化された受容体を促進することが示されている。多くの他の突然変異は、外部ドメイン内のシステイン組成に直接影響を及ぼさないが、二量体界面の天然分子内ジスルフィド結合に近接して位置し、これらの構造を破壊する可能性を提示する。実際、F G F R 2 の第 3 I g 様ドメインのジスルフィド結合に隣接する突然変異は、この結合を破壊し、共有結合により二量体化され、活性化された受容体を付与することが示されている。G B M における突然変異に最も一般的な部位である A 2 8 9 は、 C y s - 2 9 5 - C y s 3 0 7 結合から 1 0 オングストローム未満であり、この部位での変化は、このジスルフィドを破壊し、C R 1 二量体界面領域に遊離システインを提示する。
40

【 1 1 9 1 】

E G F R - V v i 、 E G F R - V i i 、 および E G F R - A 2 8 9 V の外部ドメイン二
50

量体界面での遊離システィンの発生は、EGFR-Viiiiに関して示されたように、共有結合および構成的に活性な二量体を生じさせる可能性がある。この仮説を試験するためには、各受容体アイソフォームを、非常に低レベルの野生型EGFRのみを内因的に発現するU87-MG腫瘍細胞において発現させ、共有結合により二量体化された受容体対単量体受容体の検出を可能にする非還元下でEGFRのリン酸化について評価した。EGFR-Viiii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、およびEGFR-A289Vは全て、共有結合および活性受容体として存在した(図5)。共有結合二量体は、総受容体レベルのほんのわずかな画分を表すが、大半のリン酸化および活性化受容体は、共有結合二量体として存在した。したがって、ゲノム変化および異常なスプライシングによって生成された外部ドメイン内の独特的な再編成は全て、リガンド非依存性共有結合二量体化を伴う共通機構によって活性化された受容体をもたらす。

10

【1192】

EGFリガンドがスライス活性化EGFRファミリーの各メンバーの活性を調節する能力を評価した。EGFR-Viiiiにおいて、リガンド結合ドメインは、エクソン2~7によってコードされた配列の喪失ため、大半が切り詰められている。EGFの付加は、U87-MG細胞において発現された単量体のまたは共有結合により二量体化されたEGFR-Viiiiのリン酸化に対して効果がない(図6)。EGFR-ViiおよびEGFR-Vvi両方の外部ドメイン切り詰めは、下流で生じ、膜貫通ドメインにより近位のCR2領域内の配列に影響を及ぼす。EGF結合部位は、これらの変異型の両方に関して無傷である。EGFR-Viiiiとは対照的に、EGFR-ViiおよびEGFR-Vviの両方は、共有結合二量体に対して構成的基礎活性を有し、これは、EGFによってさらに強化され得る(図6)。

20

【1193】

GBMにおけるEGFRの複数の異常が構成的な活性化を駆動する能力は、EGFRが重要な治療標的であることを示す。しかしながら、NSCLCにおけるEGFR触媒部位突然変異の治療に認可されたErbb阻害剤のいずれもGBMの治療に効果的であることを証明しなかった。本開示の実験は、NSCLCにおいて発現された発癌触媒突然変異に対して臨床活性を示した小分子Erbb阻害剤が共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームのそれぞれに対して異なる活性を有し得るかを確立することを目指した。本明細書において、データは、エルロチニブが3つ全てのスライス活性化EGFRアイソフォームの共有結合二量体およびEGFR-A289Vの形成を強化することを示す(図7A)。これらの効果は用量依存性である(図7B)。エルロチニブが共有結合により活性化されたEGFR変異型の共有結合二量体を誘導するこの能力は、全てのI型Erbb阻害剤について観察されたが、II型阻害剤については観察されず、可逆的または共有結合モードのいずれかを有する分子を含む(図8および表6)。

30

【表15】

表6

分子	結合モード	クラス	二量体を誘導
エルロチニブ	可逆的	I型	はい
ゲフィチニブ	可逆的	I型	はい
ラパチニブ	可逆的	II型	いいえ
アファチニブ	共有結合	I型	はい
CO-1686	共有結合	I型	はい
AZD9291	共有結合	I型	はい
WZ8040	共有結合	I型	はい
WZ3146	共有結合	I型	はい
WZ4002	共有結合	I型	はい
ネラチニブ	共有結合	II型	いいえ
HKI-357	共有結合	II型	いいえ
PD168393	共有結合	I型	はい
カネルチニブ	共有結合	I型	はい
ペリチニブ	共有結合	I型	はい
ダコミチニブ	共有結合	I型	はい
AST-1306	共有結合	II型	いいえ

10

20

30

【1194】

この発見は、神経膠芽腫および頭頸部癌において特定された2つの他のスプライス変異型EGFR-Δ768およびEGFR-Δ660に拡大された（図9および表7）。両受容体アイソフォームは、共有結合により活性化された受容体として存在し得、エルロチニブは、両方に対して共有結合二量体化を誘導した。

【表16】

表7

変異型	腫瘍発現（広がり）	切り出されたエクソン	位置	生成された遊離Cys
EGFR-Δ768	神経芽細胞腫（NA）	2~7（部分的）	CR1	Cys291
EGFR-Δ660	SCCHN（NA）	2~8（部分的）	CR1	Cys 307

40

【1195】

飽和未満濃度のI型erbB阻害剤エルロチニブでの治療も、EGFR-Viii、EGFR-Viiii、およびEGFR-A289Vについて示された、共有結合により活性化されたEGFR変異型の強化されたリン酸化をもたらした（図10A）。さらに、EGFR-ViiiまたはEGFR-Vviiのいずれかを発現する細胞をエルロチニブで治療し、その後、溶解物の収集前に洗浄した場合、全てが未治療の対照細胞と比較して強化されたリン酸化を示し、I型阻害剤に応答して増加した二量体形成と一致した（図10B）。

50

【1196】

細胞増殖に対する飽和未満濃度のエルロチニブによって引き起こされた強化されたEGFR活性の影響を評価するために、EGFR-Viiii、EGFR-Viii、およびEGFR-A289VをBaF3細胞において発現させて、それらをIL-3非依存に形質転換した。高飽和濃度のエルロチニブ(1uM)はBaF3-EGFR-Viiii細胞の増殖を阻害したが、より低い飽和未満濃度(37nM)は増殖を刺激した(図11A)。共有結合により活性化されたEGFRを発現する細胞の増殖に対するエルロチニブの二相効果は、EGFR-ViiまたはEGFR-A289Vを発現するBaF3細胞において同様に見られたが、発癌性EGFR触媒ドメイン突然変異E746-A750を発現する同質遺伝子BaF3細胞においては見られず(図11B)、したがって、逆説的活性化が共有結合により活性化されたEGFRアイソフォームに特異的であることを示す。EGFR-Viiiiを発現する細胞の増殖に対する二相効果は、共有結合阻害剤WZ8040、WZ4002、およびWZ3146でも見られ、この挙動が可逆的および共有結合モード両方を有する小分子に存在することを示す(図12)。I型阻害剤が飽和未満薬物濃度で細胞増殖を逆説的に強化する能力は、共有結合により活性化された二量体の形成を促進するこの種の機構を有する分子の能力と完全に一致する。

【1197】

HER2およびHER4外部ドメインのCR1およびCR2領域に影響を及ぼす突然変異およびスライシング事象も観察された癌である(表8)。これらの最も一般的なのは、HER2-16であり、約50%の乳癌において発現されるが、任意の正常な組織では検出されない。HER2-16は、代替えのスライシングおよび細胞外膜近傍領域をコードするエクソン16の喪失に起因し、CR2領域の二量体界面に位置する2つの遊離システイン残基Cys626およびCys630をもたらす(表8)。HER2-WTと比較して、HER2-16は高度に腫瘍原性である。乳癌患者において、HER2-16の発現は、リンパ節関与および転移性疾患の高い発生率と関係がある。

【表17】

表8

変異型	腫瘍発現(広がり)	切り出されたエクソン	位置	生成された遊離Cys
HER2-Δ16	BrCa (52% of HER2+) / GaCa	16	CR2	Cys626、Cys630
HER2-C311R	GBM (<1%)	NA	CR1	Cys299
HER2-S310F/Y	膀胱 (5%)、乳房 (2%)、子宮頸部 (1%)、胃 (1%)、NSCLC (2%扁平上皮)	NA	CR1	ND

【1198】

EGFRで観察されたように、点突然変異は、HER2 CR1領域の二量体界面でも生じる(表8および図13)。いくつかの突然変異は、新しいシステインを導入するか、または分子内ジスルフィド結合を調整するシステイン対の1つのメンバーを除去する。HER2-S310F/Yを含む他の突然変異は、ジスルフィド結合に近接して位置し、EGFR-A289Vについて発見されたように、それらをアロステリックに破壊し得る。HER2-S310F/Y突然変異は、癌において最も頻繁に生じるHER2突然変異であり、>15%の膀胱癌により発現される。

【1199】

HER2-C311RおよびHER2-16を含むHER2の選択的細胞外変異型は、共有結合により活性化された二量体として存在する。本開示のデータは、HER2-S3

10

20

30

40

50

10 Fを含む他の一般的に生じる細胞外変異型も共有結合により活性化された受容体として存在することを示す(図14)。

【1200】

共有結合により活性化されたEGFR変異型の知見と同様に、I型阻害剤(サピチニブおよびアファチニブ)は、HER2細胞外変異型の共有結合二量体の発現を誘導する(図15A)。これらの効果は用量依存性である(図15B)。最後に、サピチニブは、HER2-16により駆動されるBaF3細胞の増殖を逆説的に刺激し得る(図16)。まとめると、これらのデータは、I型阻害剤の除外基準およびこれらの変異型受容体を発現する腫瘍におけるII型ファーマコフォアの好ましい治療方法を含む、共有結合により活性化されたErbb受容体を発現する腫瘍の治療のための指導的ガイドラインを提供する。

10

【1201】

方法

レトロウイルス産生：EGFR変異体をpMXs-IRES-プラスチサイジン(RTV-016, Cell Biolabs, San Diego, CA)にサブクローニングした。HEK 293T細胞を、レトロウイルスEGFR変異体発現ベクターpMXs-IRES-プラスチサイジン(RTV-016, Cell Biolabs)、pCMV-Gag-Polベクター、およびpCMV-VSV-G-エンベロープベクターで一過性にトランسفエ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 293T/17細胞を、100mmコラーゲンコーティングしたプレート(354450, Corning Life Sciences, Tewksbury, MA)(4×10^5 /プレート)に蒔き、一晩インキュベートした。翌日、レトロウイルスプラスミド($3 \mu\text{g}$ のEGFR変異体、 $1.0 \mu\text{g}$ のpCMV-Gag-Polおよび $0.5 \mu\text{g}$ のpCMV-VSV-G)を、 $500 \mu\text{l}$ のOptimem(31985, Life Technologies)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سفエクション試薬Lipofectamine(11668, Invitrogen)を含有するOptimemに添加し、20分間インキュベートした。次いで、混合物をHEK 293T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、24時間および48時間で採取した。

20

【1202】

EGFR変異体安定細胞株の生成：BaF3細胞(1.5×10^6 細胞)を、 1000 rpm で30分間遠心分離することにより、 $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ のポリブレンを補充した 1 ml のウイルス上清に感染させた。細胞を、37°のインキュベータに一晩設置した。次いで、細胞を5分間回転させて、細胞をペレット化した。上清を除去し、細胞を、 1000 rpm で30分間遠心分離することにより、 $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ のポリブレンを補充した新しい 1 ml のウイルス上清に再感染させた。細胞を、37°のインキュベータに一晩設置した。次いで、細胞を、 $10 \text{ ng}/\text{ml}$ のIL-3を含有する、10%熱不活性化FBS、2%L-グルタミンを含有するRPMI中に維持した。48時間後、細胞を、1週間の $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のプラスチサイジンのレトロウイルス感染について選択した。プラスチ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、IL-3を欠く培地に蒔いて、IL-3非依存性成長について選択した。

30

【1203】

細胞増殖のためのアッセイ：BaF3細胞株を、10%熱不活性化FBS、2%L-グルタミン、および1%Pen/Strepを含有するRPMIに、 $1.3 \times 10^5 \text{ c}/\text{ml}$ で再懸濁し、3つ組($17.5 \text{ E} 4 \text{ c}/\text{ウェル} 1$)で96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。細胞成長の阻害は、製造業者により提供されたプロトコルに従ってCellTiterGlo(Promega)を使用して、細胞内ATP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72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、PR

40

50

I S M (登録商標)ソフトウェア(G r a p h p a d S o f t w a r e , S a n D i e g o , C A)を使用してグラフ化した。E C₅₀値を同じアプリケーションを用いて決定した。

【1204】

細胞タンパク質分析：細胞抽出物を、10 mMのヨードアセトアミド(786-228, G - B i o s c i e n c e s , St , L o u i s , MO)、プロテアーゼ阻害剤(P 8 3 4 0 , S i g m a , St . L o u i s , MO)、およびホスファターゼ阻害剤(P 5 7 2 6 , P 0 0 4 4 , S i g m a , St . L o u i s , MO)カクテルを含有する洗剤溶解(R I P A , R 0 2 7 8 , S i g m a , St . L o u i s , MO)により調製した。可溶性タンパク質濃度は、マイクロB S A アッセイ(P i e r c e , R o c k f o r d I L)により決定した。タンパク質免疫検出を、S D S - P A G E 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2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、T B S 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晩インキュベートした。C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y からの以下の一次抗体を1:1000希釈で使用した：ホスホ-E G F R [Y 1 1 7 3] および総E G F R。タンパク質負荷の対照として使用した - アクチン抗体はS i g m a C h e m i c a l s 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、C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y 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S u p e r S i g n a l 化学発光試薬(P i e r c e B i o t e c h n o l o g y)を使用し、A l p h a I n n o t e c h 画像分析器およびA l p h a E a s e F C ソフトウェア(A l p h a I n n o t e c h , S a n L e a n d r o C A)を使用してプロットを画像化した。
10

【1205】

化合物および組成物の使用

いくつかの態様では、本開示は、E r b B受容体の発癌変異型（例えばE G F R の発癌変異型）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。

【1206】

いくつかの態様では、本開示は、E r b B受容体の発癌変異型（例えばE G F R の発癌変異型）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。
30

【1207】

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。

【1208】

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。

【1209】

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、i) 対象候補者を、本明細書に記載のE r b B受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。
40

【1210】

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、i) 対象候補者を、本明細書に記載のE r b B受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。
50

【1211】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。

【1212】

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、
i) 対象候補者を、本明細書に記載のErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在する場合、治療を必要とする対象として特定することと、ii) 治療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と、が含まれる。

10

【1213】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在すると特定される場合、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。

【1214】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象に存在すると特定される場合、本明細書に記載の化合物を投与することが含まれる。

20

【1215】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、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。

【1216】

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ErbB受容体のその少なくとも1つの発癌変異型が対象からの生物学的試料中に存在すると特定される場合、本明細書に記載の組成物を投与することが含まれる。

30

【1217】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

【1218】

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。

【1219】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

40

【1220】

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。

【1221】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象に存在する。

【1222】

いくつかの態様では、本開示は、対象における癌の予防または治療に使用するための本

50

明細書に記載の組成物を対象とし、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象に存在する。

【1223】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象からの生物学的試料中に存在する。

【1224】

いくつかの態様では、本開示は、対象における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し、本明細書に記載のErbB受容体の少なくとも1つの発癌変異型は対象からの生物学的試料中に存在する。

10

【1225】

いくつかの態様では、本開示は、ErbB受容体の発癌変異型（例えばEGFRの発癌変異型）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。

【1226】

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。

【1227】

いくつかの実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、およびその立体変異体から選択される。

20

【1228】

いくつかの実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【1229】

いくつかの実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物から選択される。

【1230】

いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。

【1231】

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、神経膠芽腫（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。

30

【1232】

いくつかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫（GBM）またはその任意のサブタイプである。

【1233】

いくつかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫である。

【1234】

本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を含む組成物を提供する。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。いくつかの実施形態では、本組成物組成物は、第2の治療活性剤を含む。いくつかの実施形態では、第2の治療活性剤は、本開示の第2の化合物を含む。いくつかの実施形態では、第2の治療活性剤は、非I型阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、II型阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、II型阻害剤は、小分子阻害剤を含む。

40

【1235】

本開示は、癌の治療に使用するための本開示の組成物を提供し、癌もしくは腫瘍、またはその細胞は、上皮成長因子受容体（EGFR）の発癌変異型を発現する。

【1236】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞が上皮成長因子受容体（EGFR）の発癌変異型を発現するものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態

50

では、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型である。

【1237】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体(EGFR)の発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型であり、EGFRの発癌変異型は、EGFR変異型III(EGFR-Viii)突然変異を含む。

【1238】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体(EGFR)の発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型であり、EGFRの発癌変異型は、配列番号1の位置289においてアラニン(A)のバリン(V)での置換を含む。

10

【1239】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体(EGFR)の発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型であり、EGFRの発癌変異型は、EGFRの構造の修飾を含み、EGFRの発癌変異型は共有結合された二量体を形成することができ、共有結合された二量体は、構成的に活性であり、共有結合された二量体は、I型Erbb阻害剤に接触させられた場合、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1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、発癌変異型は、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1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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の発癌変異型は、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の発癌変異型は、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の発癌変異型は、EGFRの二量体界面に位置する1つ以上の遊離または不対システイン(C)残基を含む。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、配列番号1によるC190～C199、C194～C207、C215～C223、C219～C231、C232～C240、C236～C248、C251～C260、C264～C291、C295～C307、C311～C326、C329～C333、C506～C515、C510～C523、C526～C535、C539～C555、C558～C571、C562～C579、C582～C591、C595～C617、C620～C628、およびC624～C636からなる群から選択される部位に1つ以上の遊離または不対システイン(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C190～C199、C194～C207、C215～C223、C219～C231、C232～C240、C236～C248、C251～C260、C264～C291、C295～C307、C311～C326、C329～C333、C506～C515、C510～C523、C526～C535、C539～C555、C558～C571、C562～C579、C582～C591、C595～C617、C620～C628、およびC624～C636からなる群から選択される部位の10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。

20

【1240】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRの突然変異であり、EGFRの発癌変異型をコードするヌクレオチド配列は、エクソン19またはその一部をコードする配列の欠失または置換を含む。いくつかの実施形態

30

40

50

では、欠失または置換は、アデノシン三リン酸（ATP）結合部位をコードする1つ以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、ATP結合部位は、配列番号1のアミノ酸E746～A750を含む。いくつかの実施形態では、ATP結合部位またはその欠失もしくは置換は、配列番号1のK858を含む。いくつかの実施形態では、欠失は、配列番号1のK858を含む。いくつかの実施形態では、配列番号1の位置858で、リジン（K）をアルギニン（R）で置換する（K858R）。いくつかの実施形態では、配列番号1の位置858で、ロイシン（L）をアルギニン（R）で置換する（L858R）。

【1241】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体（EGFR）の発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型であり、EGFRの発癌変異型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、KEILDEAYVMASVDNPHVCAR（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、ASV、SVD、NPH、またはFQEAEのアミノ酸配列を含む。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、（a）配列番号1の位置V769とD770との間にアミノ酸配列ASVの挿入、（b）配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸配列SVDの挿入、（c）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列NPHの挿入、（d）配列番号1の位置A763とY764との間にアミノ酸配列FQEAEの挿入、（e）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列PHの挿入、（f）配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Gの挿入、（g）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸Hの挿入、（h）配列番号1の位置V774とC775との間にアミノ酸配列HVの挿入、（i）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列AHの挿入、（j）配列番号1の位置A767とS768との間にアミノ酸配列SVAの挿入、（k）配列番号1の位置770と771との間のDNのアミノ酸配列GYNでの置換、（l）配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Hの挿入、（m）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸Yの挿入、（n）配列番号1の位置C775とR776との間にアミノ酸配列PHVCの挿入、（o）配列番号1の位置773でHのアミノ酸配列YNPYでの置換、（p）配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列DNPの挿入、（q）配列番号1の位置S768とV769との間にアミノ酸配列VDSの挿入、（r）配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Hの挿入、（s）配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Nの挿入、（t）配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列PNPの挿入、（u）配列番号1の位置770と771との間のDNのアミノ酸配列GSVDNでの置換、（v）配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列GYPでの置換、（w）配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Gの挿入、（x）配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列GNPの挿入、（y）配列番号1の位置V769とD770との間にアミノ酸配列GSVの挿入、（z）配列番号1の位置774と775との間のVCのアミノ酸配列GNPHVCでの置換、（aa）配列番号1の位置A763とY764との間にアミノ酸配列LQEAEの挿入、（bb）配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Yの挿入、（dd）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列NPYの挿入、（ee）配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列THの挿入、（ff）配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列KGПでの置換、（gg）配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列SVDNPでの置換、（hh）配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸配列NNの挿入、（ii）配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Tの挿入、

10

20

30

40

50

および(j j)配列番号1の位置768と769との間のSVのアミノ酸配列STLASVでの置換、のうちの1つ以上を含む。

【1242】

本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体(EGFR)の発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型は、EGFRのアロステリック変異型であり、EGFRの発癌変異型は、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-R222C、EGFR-R252C、EGFR-R252P、EGFR-R256Y、EGFR-T263P、EGFR-Y270C、EGFR-A289T、EGFR-A289V、EGFR-A289D、EGFR-H304Y、EGFR-G331R、EGFR-P596S、EGFR-P596L、EGFR-P596R、EGFR-G598V、EGFR-G598A、EGFR-G614D、EGFR-C620Y、EGFR-C614W、EGFR-C628F、EGFR-C628Y、EGFR-C636Y、EGFR-G645C、EGFR-660、EGFR-768、またはそれらの任意の組み合わせを含む。
10

【1243】

本開示は、癌の治療に使用するための本開示の組成物を提供し、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、(a)野生型ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)受容体、または(b)HER-2受容体の発癌変異型のうちの1つ以上を発現する。

【1244】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞が野生型HER-2受容体を発現するものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、野生型HER-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。
20

【1245】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現するものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、HER2受容体のアロステリック変異型である。

【1246】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のフェニルアラニン(F)での置換を含む。
30

【1247】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のチロシン(Y)での置換を含む。

【1248】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置678においてアルギニン(R)のグルタミン(Q)での置換を含む。
40

【1249】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のロイシン(L)での置換を含む。
50

【 1 2 5 0 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のメチオニン(M)での置換を含む。

【 1 2 5 1 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置842においてバリン(V)のイソロイシン(I)での置換を含む。10

【 1 2 5 2 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のアラニン(A)での置換を含む。

【 1 2 5 3 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(S)のプロリン(P)での置換を含む。20

【 1 2 5 4 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2受容体の発癌変異型がH E R 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R 2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のセリン(S)での置換を含む。30

【 1 2 5 5 】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2受容体の発癌変異型を発現し、H E R - 2受容体の発癌変異型がH E R - 2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R - 2受容体の発癌変異型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。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、(a)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列Y V M Aの挿入、(b)配列番号2の位置P780とY781との間にアミノ酸配列G S Pの挿入、(c)配列番号2の位置A771とY772との間にアミノ酸配列Y V M Aの挿入、(d)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列Y V M Aの挿入、(e)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(f)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(g)配列番号2の位置776と777との間のGのアミノ酸配列A V G C Vでの置換、(h)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列L Cでの置換、(i)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列L C Vでの置換、(j)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸配列G S Pの挿入、(k)40

10

20

30

40

50

配列番号 2 の位置 755 と 757との間の L R E のアミノ酸配列 P S での置換、(1) 配列番号 2 の位置 779 と 780との間の S P のアミノ酸配列 C P G S P での置換、(m) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸 C の挿入、(n) 配列番号 2 の位置 775 と 776との間の A G のアミノ酸配列 V V M A での置換、(o) 配列番号 2 の位置 776 で G のアミノ酸配列 V V での置換、(p) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 A V C V での置換、(q) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 V C V での置換、(r) 配列番号 2 の位置 G778 と S779との間にアミノ酸 G の挿入、(s) 配列番号 2 の位置 755 と 757との間の L R E のアミノ酸配列 P K での置換、(t) 配列番号 2 の位置 A775 と G776との間にアミノ酸 V の挿入、(u) 配列番号 2 の位置 A775 と G776との間にアミノ酸配列 Y A M A の挿入、(v) 配列番号 2 の位置 776 で G のアミノ酸配列 C V での置換、(w) 配列番号 2 の位置 776 と 778との間の G V G のアミノ酸配列 A V C G G での置換、(x) 配列番号 2 の位置 776 と 778との間の G V G のアミノ酸配列 C V C G での置換、(y) 配列番号 2 の位置 776 と 778との間の G V G のアミノ酸配列 V V V G での置換、(z) 配列番号 2 の位置 776 と 779との間の G V G S のアミノ酸配列 S V G G での置換、(aa) 配列番号 2 の位置 776 と 779との間の G V G S のアミノ酸配列 V V G E S での置換、(bb) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 A V G S G V での置換、(cc) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 C V C での置換、(dd) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 H V C での置換、(ee) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 V A A G V での置換、(ff) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 V A G V での置換、(gg) 配列番号 2 の位置 776 と 777との間の G V のアミノ酸配列 V V V での置換、(hh) 配列番号 2 の位置 G778 と S779との間にアミノ酸配列 F P G の挿入、(ii) 配列番号 2 の位置 S779 と P780との間にアミノ酸配列 G S の挿入、(jj) 配列番号 2 の位置 754 と 757との間の V L R E のアミノ酸配列 V P S での置換、(kk) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸 E の挿入、(ll) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸配列 M A G V の挿入、(mm) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸 S の挿入、(nn) 配列番号 2 の位置 V777 と G778との間にアミノ酸配列 S C V の挿入、および(o) 配列番号 2 の位置 Y772 と V773との間にアミノ酸配列 L M A Y の挿入、のうちの 1 つ以上を含む。
10
20
30
40
50

【1256】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞が H E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R - 2 受容体の発癌変異型が H E R - 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、本開示の癌の治療に使用するための組成物のいくつかの実施形態では、H E R - 2 受容体の発癌変異型は、H E R 2 - 16、H E R 2 - C 3 1 1 R、H E R 2 - S 3 1 0 F、p 9 5 - H E R 2 - M 6 1 1、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【1257】

本開示は、癌を治療するための本開示の組成物の使用を提供し、これには、対象に治療有効量の組成物を投与することが含まれ、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、上皮成長因子受容体 (E G F R) の発癌変異型を発現する。

【1258】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞が E G F R の発癌変異型を発現するものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、E G F R のアロステリック変異型である。

【1259】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞が E G F R の発癌変異型を発現し、E G F R の発癌変異型が E G F R のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、E G F R の発癌変異型は、E G F R 変異型 I I I (E G F R - V i i i) 突然変異を含む。

【1260】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がEGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型がEGFRのアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、配列番号1の位置289においてアラニン(A)のバリン(V)での置換を含む。

【1261】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がEGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型がEGFRのアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、EGFRの構造の修飾を含み、EGFRの発癌変異型は共有結合された二量体を形成することができ、共有結合された二量体は、構成的に活性であり、共有結合された二量体は、I型Erbb阻害剤に接触させられた場合、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1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、発癌変異型は、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1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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の発癌変異型は、CR1および/またはCR2領域内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の発癌変異型は、CR1および/またはCR2領域内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の発癌変異型は、EGFRの二量体界面に位置する1つ以上の遊離または不対システイン(C)残基を含む。いくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、配列番号1によるC190～C199、C194～C207、C215～C223、C219～C231、C232～C240、C236～C248、C251～C260、C264～C291、C295～C307、C311～C326、C329～C333、C506～C515、C510～C523、C526～C535、C539～C555、C558～C571、C562～C579、C582～C591、C595～C617、C620～C628、およびC624～C636からなる群から選択される部位に1つ以上の遊離または不対システイン(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C190～C199、C194～C207、C215～C223、C219～C231、C232～C240、C236～C248、C251～C260、C264～C291、C295～C307、C311～C326、C329～C333、C506～C515、C510～C523、C526～C535、C539～C555、C558～C571、C562～C579、C582～C591、C595～C617、C620～C628、およびC624～C636からなる群から選択される部位の10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。

【1262】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がEGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型がEGFRの突然変異であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型をコードするヌクレオチド配列は欠失を含むか、または置換は、アデノシン三リン酸(ATP)結合部位をコードする1つ以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、ATP結合部位は、配列番号1のアミノ酸E746～A750を含む。いくつかの実施形態では、ATP結合部位またはその欠失もしくは置換は、配列番号1のK858を含む。いくつかの実施形態では、欠失は、配列番号1のK858を含む。いくつかの実施形態では、配列番号1の位置858で、リジン(K)をアルギニン(R)で置換する(K858R)。いくつかの実施形態では、配列番号1の位置858で、ロイシン(L)をアルギニン(R)で置換する(L858R)。

10

20

30

40

50

【1263】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がEGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型がEGFRのアロステリック変異型であるものを含む癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型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、KEILD 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、ASV、SVD、NPH、またはFQE Aのアミノ酸配列を含む。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、(a)配列番号1の位置V769とD770との間にアミノ酸配列ASVの挿入、(b)配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸配列SVDの挿入、(c)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列NPHの挿入、(d)配列番号1の位置A763とY764との間にアミノ酸配列FQE Aの挿入、(e)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列PHの挿入、(f)配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Gの挿入、(g)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸Hの挿入、(h)配列番号1の位置V774とC775との間にアミノ酸配列HVの挿入、(i)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列AHの挿入、(j)配列番号1の位置A767とS768との間にアミノ酸配列SVAの挿入、(k)配列番号1の位置770と771との間のDNのアミノ酸配列GYNでの置換、(l)配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Hの挿入、(m)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸Yの挿入、(n)配列番号1の位置C775とR776との間にアミノ酸配列PHVCの挿入、(o)配列番号1の位置773でHのアミノ酸配列YN PYでの置換、(p)配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列DNPの挿入、(q)配列番号1の位置S768とV769との間にアミノ酸配列VDSの挿入、(r)配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Hの挿入、(s)配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Nの挿入、(t)配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列GSVDNでの置換、(v)配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列GYPでの置換、(w)配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Gの挿入、(x)配列番号1の位置P772とH773との間にアミノ酸配列GNPの挿入、(y)配列番号1の位置V769とD770との間にアミノ酸配列GSVの挿入、(z)配列番号1の位置774と775との間のVCのアミノ酸配列GNPHVCでの置換、(aa)配列番号1の位置A763とY764との間にアミノ酸配列LQE Aの挿入、(bb)配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸配列GLの挿入、(cc)配列番号1の位置D770とN771との間にアミノ酸Yの挿入、(dd)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列NPYの挿入、(ee)配列番号1の位置H773とV774との間にアミノ酸配列THの挿入、(ff)配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列KGPでの置換、(gg)配列番号1の位置771と772との間のNPのアミノ酸配列SVDNPでの置換、(hh)配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸配列NNの挿入、(ii)配列番号1の位置N771とP772との間にアミノ酸Tの挿入、および(jj)配列番号1の位置768と769との間のSVのアミノ酸配列STLASVでの置換、のうちの1つ以上を含む。

【1264】

癌もしくは腫瘍、またはそれらの細胞がEGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型がEGFRのアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、EGFRの発癌変異型は、EGFR-Vi i、EGFR-Vvi、EGFR-R222C、EGFR-R252C、EGFR-R2

10

20

30

40

50

52P、EGFR-R256Y、EGFR-T263P、EGFR-Y270C、EGFR-A289T、EGFR-A289V、EGFR-A289D、EGFR-H304Y、EGFR-G331R、EGFR-P596S、EGFR-P596L、EGFR-P596R、EGFR-G598V、EGFR-G598A、EGFR-G614D、EGFR-C620Y、EGFR-C614W、EGFR-C628F、EGFR-C628Y、EGFR-C636Y、EGFR-G645C、EGFR-660、EGFR-768、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【1265】

本開示は、癌を治療するための本開示の組成物の使用を提供し、これには、対象に治療有効量の組成物を投与することが含まれ、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、(a)野生型ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)受容体、またはHER-2受容体の発癌変異型のうちの1つ以上を発現する。

10

【1266】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞が野生型HER-2受容体を発現するものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、野生型HER-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。

【1267】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現するものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、HER2受容体のアロステリック変異型である。

20

【1268】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のフェニルアラニン(F)での置換を含む。

【1269】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置310においてセリン(S)のチロシン(Y)での置換を含む。

30

【1270】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置678においてアルギニン(R)のグルタミン(Q)での置換を含む。

【1271】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のロイシン(L)での置換を含む。

40

【1272】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がHER-2受容体の発癌変異型を発現し、HER2受容体の発癌変異型がHER2受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、HER2受容体の発癌変異型は、配列番号2または5の位置777においてバリン(V)のメチオニン(M)での置換を含む。

50

【 1 2 7 3 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型がH E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型は、配列番号 2 または 5 の位置 8 4 2 においてバリン (V) のイソロイシン (I) での置換を含む。

【 1 2 7 4 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型がH E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型は、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のアラニン (A) での置換を含む。

10

【 1 2 7 5 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型がH E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型は、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のプロリン (P) での置換を含む。

【 1 2 7 6 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型がH E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型は、配列番号 2 または 5 の位置 7 5 5 においてロイシン (L) のセリン (S) での置換を含む。

20

【 1 2 7 7 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞がH E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型がH E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型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 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 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、G S P またはY V M A のアミノ酸配列を含む。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、(a) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6 との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、(b) 配列番号 2 の位置 P 7 8 0 と Y 7 8 1 との間にアミノ酸配列 G S P の挿入、(c) 配列番号 2 の位置 A 7 7 1 と Y 7 7 2 との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、(d) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6 との間にアミノ酸配列 Y V M A の挿入、(e) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 V の挿入、(f) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 V の挿入、(g) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 A V G C V での置換、(h) 配列番号 2 の位置 7 7 6 間の G のアミノ酸配列 L C での置換、(i) 配列番号 2 の位置 7 7 6 間の G のアミノ酸配列 L C V での置換、(j) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸配列 G S P の挿入、(k) 配列番号 2 の位置 7 5 5 と 7 5 7 との間の L R E のアミノ酸配列 P S での置換、(l) 配列番号 2 の位置 7 7 9 と 7 8 0 との間の S P のアミノ酸配列 C P G S P での置換、(m) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 C の挿入、(n) 配列番号 2 の位置 7 7 5 と 7 7 6 との間の A G のアミノ酸配列 V V M A での置換、(o) 配列番号 2 の位置 7 7 6 で G のアミノ酸配列 V V での置換、(p) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 A V C V での置換、(q) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 A V C V での置換、

30

40

50

ミノ酸配列 V C V での置換、(r) 配列番号 2 の位置 G 7 7 8 と S 7 7 9との間にアミノ酸 G の挿入、(s) 配列番号 2 の位置 7 5 5 と 7 5 7 との間の L R E のアミノ酸配列 P K での置換、(t) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6 との間にアミノ酸 V の挿入、(u) 配列番号 2 の位置 A 7 7 5 と G 7 7 6 との間にアミノ酸配列 Y A M A の挿入、(v) 配列番号 2 の位置 7 7 6 で G のアミノ酸配列 C V での置換、(w) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8 との間の G V G のアミノ酸配列 A V C G G での置換、(x) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8 との間の G V G のアミノ酸配列 C V C G での置換、(y) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 8 との間の G V G のアミノ酸配列 V V V G での置換、(z) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 9 との間の G V G S のアミノ酸配列 S V G G での置換、(a a) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 9 との間の G V G S のアミノ酸配列 V V G E S での置換、(b b) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 A V G S G V での置換、(c c) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 C V C での置換、(d d) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 H V C での置換、(e e) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 V A A G V での置換、(f f) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 V A G V での置換、(g g) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7 との間の G V のアミノ酸配列 V V V での置換、(h h) 配列番号 2 の位置 G 7 7 8 と S 7 7 9 との間にアミノ酸配列 F P G の挿入、(i i) 配列番号 2 の位置 S 7 7 9 と P 7 8 0 との間にアミノ酸配列 G S の挿入、(j j) 配列番号 2 の位置 7 5 4 と 7 5 7 との間の V L R E のアミノ酸配列 V P S での置換、(k k) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 E の挿入、(l l) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸配列 M A G V の挿入、(m m) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 S の挿入、(n n) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸配列 S C V の挿入、および(o o) 配列番号 2 の位置 Y 7 7 2 と V 7 7 3 との間にアミノ酸配列 L M A Y の挿入、のうちの 1 つ以上を含む。
10

【 1 2 7 8 】

癌、腫瘍、またはそれらの細胞が H E R - 2 受容体の発癌変異型を発現し、H E R 2 受容体の発癌変異型が H E R 2 受容体のアロステリック変異型であるものを含む、癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、H E R 2 受容体の発癌変異型は、H E R 2 - 1 6 、H E R 2 - C 3 1 1 R 、H E R 2 - S 3 1 0 F 、p 9 5 - H E R 2 - M 6 1 1 、またはそれらの任意の組み合わせを含む。
20

【 1 2 7 9 】

本開示は、癌、腫瘍、またはそれらの細胞が H E R - 4 受容体の発癌変異型を発現するものを含む、癌の治療のための本開示の組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、H E R - 4 受容体の発癌変異型は、H E R 4 受容体のアロステリック変異型である。いくつかの実施形態では、H E R 4 受容体の発癌変異型は、エクソン 1 6 の欠失 (H E R 4 - 1 6) を含む。
30

【 1 2 8 0 】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、組成物は、全身投与に好適である。いくつかの実施形態では、組成物は、経口投与に好適である。いくつかの実施形態では、組成物は、静脈内投与に好適である。
40

【 1 2 8 1 】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。いくつかの実施形態では、組成物は、腫瘍内、眼内、骨内、脊髄内、または脳室内投与に好適である。

【 1 2 8 2 】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、対象または癌は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、およびネシツムマブのうちの 1 つ以上での治療に非感受性であるか、または耐性がある。いくつかの実施形態では、対象または癌は、クリクソチニブ (c r i x o t i n i b ,) 、アレクチニブ、およびセリチニブのうちの 1 つ以上での治療に非感受性であるか、または耐性がある。いくつ
50

かの実施形態では、対象または癌は、ダブラフェニブおよびトラメチニブのうちの1つ以上での治療に非感受性であるか、または耐性がある。いくつかの実施形態では、対象または癌は、クリゾチニブでの治療に非感受性であるか、または耐性がある。

【1283】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を発現し、EGFRの発癌変異型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、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRキナーゼドメイン(KD)、BRAF、NTRK、およびKRASのうちの1つ以上をコードする配列またはその中に発癌変異を含む。

【1284】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、EGFRの発癌変異型を含み、EGFRの発癌変異型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、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すマーカーを含まない。

【1285】

いくつかの実施形態では、発癌変異型(例えばアロステリック変異型)または発癌突然変異(例えばアロステリック突然変異)は、食品医薬品局(FDA)認可の診断法によって検出される。

【1286】

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(gefinitinib)、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(neicotunumab)、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1つ以上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の発癌変異型の活性化であり、発癌変異型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受容体の発癌変異型の活性化であり、発癌変異型は受容体の細胞外ドメインに突然変異を含む。

【1287】

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含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、小分子II型阻害剤を含む。

【1288】

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含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、小分子II型阻害剤を含む。

【1289】

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される。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、小分子II型阻害剤を含む。

【1290】

いくつかの実施形態では、組成物は、非I型阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、小分子II型阻害剤を含む。

【1291】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。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、神経膠芽腫(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を含む。いくつかの実施形態では、癌は、神経膠芽腫(GBM)を含む。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌を含む。いくつかの実施形態では、癌

10

20

30

40

50

は、肺癌を含む。

【1292】

癌の治療のための本開示の組成物を使用する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減する。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。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。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。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。

【1293】

癌の治療のための本開示の組成物を使用する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。

【1294】

癌の治療のための本開示の組成物を使用する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。

【1295】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、対象は、臨床試験またはそのプロトコルの参加者または参加候補者である。いくつかの実施形態では、対象は、I型阻害剤での治療から除外される。いくつかの実施形態では、I型阻害剤には、ゲフィニチニブ(gefinitinib)、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(neicotunumab)、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ダプラフェニブ、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、またはAZD9291が含まれる。

【1296】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、使用には、対象を非I型阻害剤で治療することが含まれる。

【1297】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、組成物は、非I型阻害剤を含む。

【1298】

癌の治療のための本開示の組成物を使用するいくつかの実施形態では、非I型阻害剤は、II型小分子阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、II型小分子阻害剤には、ネラチニブ、AST-1306、HKI-357、またはラパチニブが含まれる。

【1299】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、Erbb受容体における発癌変異型である。

【1300】

いくつかの実施形態では、Erbb受容体における発癌変異型は、アロステリック変異型である。

【1301】

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。

【1302】

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。

【1303】

いくつかの実施形態では、Erbb受容体は、HER2受容体である。

【1304】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、上皮成長因子受容体(EGFR)における発癌変異型である。

10

20

30

40

50

【1305】

いくつかの実施形態では、EGFRにおける発癌変異型は、アロステリック変異型である。

【1306】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、HER2受容体の発癌変異型である。

【1307】

いくつかの実施形態では、HER2受容体における発癌変異型は、アロステリック変異型である。

【1308】

いくつかの実施形態では、EGFRにおける発癌変異型は、EGFR変異型III(EGFR-Viii)変異型である。 10

【1309】

いくつかの実施形態では、EGFRにおける発癌変異型は、配列番号1の位置289におけるアラニン(A)のバリン(V)での置換である。

【1310】

いくつかの実施形態では、発癌変異型はEGFRにおける発癌変異型であり、EGFRにおける発癌変異型はEGFRにおけるアロステリック変異型であり、EGFRにおける発癌変異型はEGFRの構造の修飾であり、EGFRの発癌変異型は共有結合された二量体を形成することができ、共有結合された二量体は構成的に活性であり、共有結合された二量体は、I型erbB阻害剤に接触させられた場合、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1つ以上の修飾を含む。いくつかの実施形態では、EGFRの構造の修飾は、EGFRの第1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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1のシステイン豊富(CR1)および/または第2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における発癌変異型は、CR1および/またはCR2領域内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における発癌変異型は、CR1および/またはCR2領域内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における発癌変異型は、EGFRの二量体界面に位置する1つ以上の遊離または不対システイン(C)残基をもたらす。いくつかの実施形態では、EGFRにおける発癌変異型は、配列番号1によるC190~C199、C194~C207、C215~C223、C219~C231、C232~C240、C236~C248、C251~C260、C264~C291、C295~C307、C311~C326、C329~C333、C506~C515、C510~C523、C526~C535、C539~C555、C558~C571、C562~C579、C582~C591、C595~C617、C620~C628、およびC624~C636からなる群から選択される部位に1つ以上の遊離または不対システイン(C)残基をもたらす。いくつかの実施形態では、修飾は、配列番号1によるC190~C199、C194~C207、C215~C223、C219~C231、C232~C240、C236~C248、C251~C260、C264~C291、C295~C307、C311~C326、C329~C333、C506~C515、C510~C523、C526~C535、C539~C555、C558~C571、C562~C579、C582~C591、C595~C617、C620~C628、およびC624~C636からなる群から選択される部位の10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。 20 30 40

【1311】

いくつかの実施形態では、発癌変異型はEGFRにおける発癌変異型であり、EGFRにおける発癌変異型はEGFRにおけるアロステリック変異型であり、発癌変異型を有するEGFRをコードするヌクレオチド配列は欠失を含み、置換は、アデノシン三リン酸(50

A T P) 結合部位をコードする 1 つ以上のアミノ酸を含む。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) 。いくつかの実施形態では、配列番号 1 の位置 8 5 8 で、ロイシン (L) をアルギニン (R) で置換する (L 8 5 8 R) 。

【 1 3 1 2 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は E G F R における発癌変異型であり、E G F R における発癌変異型は E G F R におけるアロステリック変異型であり、発癌変異型を有する E G F R 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。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、(a) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 A S V の挿入、(b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 S V D の挿入、(c) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P H の挿入、(d) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 F Q E A の挿入、(e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 P H の挿入、(f) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 G の挿入、(g) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸 H の挿入、(h) 配列番号 1 の位置 V 7 7 4 と C 7 7 5 との間にアミノ酸配列 H V の挿入、(i) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 A H の挿入、(j) 配列番号 1 の位置 A 7 6 7 と S 7 6 8 との間にアミノ酸配列 S V A の挿入、(k) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G Y N での置換、(l) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 H の挿入、(m) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸 Y の挿入、(n) 配列番号 1 の位置 C 7 7 5 と R 7 7 6 との間にアミノ酸配列 P H V C の挿入、(o) 配列番号 1 の位置 7 7 3 で H のアミノ酸配列 Y N P Y での置換、(p) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 D N P の挿入、(q) 配列番号 1 の位置 S 7 6 8 と V 7 6 9 との間にアミノ酸配列 V D S の挿入、(r) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 H の挿入、(s) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 N の挿入、(t) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 P N P の挿入、(u) 配列番号 1 の位置 7 7 0 と 7 7 1 との間の D N のアミノ酸配列 G S V D N での置換、(v) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 G Y P での置換、(w) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 G の挿入、(x) 配列番号 1 の位置 P 7 7 2 と H 7 7 3 との間にアミノ酸配列 G N P の挿入、(y) 配列番号 1 の位置 V 7 6 9 と D 7 7 0 との間にアミノ酸配列 G S V の挿入、(z) 配列番号 1 の位置 7 7 4 と 7 7 5 との間の V C のアミノ酸配列 G N P H V C での置換、(a a) 配列番号 1 の位置 A 7 6 3 と Y 7 6 4 との間にアミノ酸配列 L Q E A の挿入、(b b) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸配列 G L の挿入、(c c) 配列番号 1 の位置 D 7 7 0 と N 7 7 1 との間にアミノ酸 Y の挿入、(d d) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 N P Y の挿入、(e e) 配列番号 1 の位置 H 7 7 3 と V 7 7 4 との間にアミノ酸配列 T H の挿入、(f f) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 K G P での置換、(g g) 配列番号 1 の位置 7 7 1 と 7 7 2 との間の N P のアミノ酸配列 S V D N P での置換、(h h) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸配列 N N の挿入、(i i) 配列番号 1 の位置 N 7 7 1 と P 7 7 2 との間にアミノ酸 T の挿入、および(j j) 配列番号 1 の位置 7 6 8 と 7 6 9 との間の S V のアミノ酸配

10

20

30

40

50

列 S T L A S V での置換、のうちの 1 つ以上を含む。

【 1 3 1 3 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は E G F R における発癌変異型であり、E G F R における発癌変異型は E G F R におけるアロステリック変異型であり、発癌変異型を有する E G F R 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。
10

【 1 3 1 4 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型である。

【 1 3 1 5 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型である。

【 1 3 1 6 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 3 1 0 においてセリン (S) のフェニルアラニン (F) での置換を含む。
20

【 1 3 1 7 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 3 1 0 においてセリン (S) のチロシン (Y) での置換を含む。

【 1 3 1 8 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 6 7 8 においてアルギニン (R) のグルタミン (Q) での置換を含む。
30

【 1 3 1 9 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 7 7 7 においてバリン (V) のロイシン (L) での置換を含む。

【 1 3 2 0 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 7 7 7 においてバリン (V) のメチオニン (M) での置換を含む。
40

【 1 3 2 1 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は、H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、H E R 2 受容体における発癌突然変異は、配列番号 2 または 5 の位置 8 4 2 においてバリン (V) のイソロイシン (I) での置換を含む。

【 1 3 2 2 】

50

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、HER-2受容体における発癌変異型であり、HER2受容体における発癌変異型は、HER2受容体におけるアロステリック変異型であり、HER2受容体における発癌突然変異は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(V)のアラニン(A)での置換を含む。

【1323】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、HER-2受容体における発癌変異型であり、HER2受容体における発癌変異型は、HER2受容体におけるアロステリック変異型であり、HER2受容体における発癌突然変異は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のプロリン(P)での置換を含む。

【1324】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、HER-2受容体における発癌変異型であり、HER2受容体における発癌変異型は、HER2受容体におけるアロステリック変異型であり、HER2受容体における発癌突然変異は、配列番号2または5の位置755においてロイシン(L)のセリン(S)での置換を含む。

【1325】

いくつかの実施形態では、発癌変異型はHER-2における発癌変異型であり、HER2受容体における発癌変異型はHER2受容体におけるアロステリック変異型であり、発癌変異型を有するHER2受容体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、KEILDEAYVMAAGVGSPYVSR(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、GSPまたはYVMのアミノ酸配列を含む。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、(a)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YVMの挿入、(b)配列番号2の位置P780とY781との間にアミノ酸配列GSPの挿入、(c)配列番号2の位置A771とY772との間にアミノ酸配列YVMAの挿入、(d)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YVMAの挿入、(e)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(f)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Vの挿入、(g)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列AVGCVでの置換、(h)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列LCでの置換、(i)配列番号2の位置776間のGのアミノ酸配列LCVでの置換、(j)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸配列GSの挿入、(k)配列番号2の位置755と757との間のLREのアミノ酸配列PSでの置換、(l)配列番号2の位置779と780との間のSPのアミノ酸配列CPGSPでの置換、(m)配列番号2の位置V777とG778との間にアミノ酸Cの挿入、(n)配列番号2の位置775と776との間のAGのアミノ酸配列VVMAでの置換、(o)配列番号2の位置776でGのアミノ酸配列VVでの置換、(p)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列AVCVでの置換、(q)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸配列VCVでの置換、(r)配列番号2の位置G778とS779との間にアミノ酸Gの挿入、(s)配列番号2の位置755と757との間のLREのアミノ酸配列PKでの置換、(t)配列番号2の位置A775とG776との間にアミノ酸配列YAMAの挿入、(v)配列番号2の位置776でGのアミノ酸配列CVでの置換、(w)配列番号2の位置776と778との間のGVGのアミノ酸配列AVCGGでの置換、(x)配列番号2の位置776と778との間のGVGのアミノ酸配列CVCGでの置換、(y)配列番号2の位置776と778との間のGVGのアミノ酸配列VVVGでの置換、(z)配列番号2の位置776と779との間のGVGSのアミノ酸配列SVGでの置換、(aa)配列番号2の位置776と779との間のGVGSのアミノ酸配列VVGESでの置換、(bb)配列番号2の位置776と777との間のGVのアミノ酸

10

20

30

40

50

配列 A V G S G V での置換、(c c) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 C V C での置換、(d d) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 H V C での置換、(e e) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 V A A G V での置換、(f f) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 V A G V での置換、(g g) 配列番号 2 の位置 7 7 6 と 7 7 7との間の G V のアミノ酸配列 V V V での置換、(h h) 配列番号 2 の位置 G 7 7 8 と S 7 7 9 との間にアミノ酸配列 F P G の挿入、(i i) 配列番号 2 の位置 S 7 7 9 と P 7 8 0 との間にアミノ酸配列 G S の挿入、(j j) 配列番号 2 の位置 7 5 4 と 7 5 7 との間の V L R E のアミノ酸配列 V P S での置換、(k k) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 E の挿入、(l l) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸配列 M A G V の挿入、(m m) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸 S の挿入、(n n) 配列番号 2 の位置 V 7 7 7 と G 7 7 8 との間にアミノ酸配列 S C V の挿入、および(o o) 配列番号 2 の位置 Y 7 7 2 と V 7 7 3 との間にアミノ酸配列 L M A Y の挿入、のうちの 1 つ以上を含む。

10

【 1 3 2 6 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は H E R - 2 受容体における発癌変異型であり、H E R 2 受容体における発癌変異型は H E R 2 受容体におけるアロステリック変異型であり、発癌変異型を有する H E R 2 受容体は、H E R 2 - 1 6 、 H E R 2 - C 3 1 1 R 、 H E R 2 - S 3 1 0 F 、 p 9 5 - H E R 2 - M 6 1 1 、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

20

【 1 3 2 7 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は、H E R - 4 受容体における発癌変異型である。いくつかの実施形態では、H E R - 4 受容体における発癌変異型は、H E R 4 受容体におけるアロステリック変異型である。いくつかの実施形態では、H E R 4 受容体における発癌変異型は、エクソン 1 6 の欠失 (H E R 4 - 1 6) をもたらす。

【 1 3 2 8 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は E G F R における発癌変異型であり、発癌変異型を有する E G F R をコードする配列は、エクソン 2 0 またはその一部の欠失を含み、癌、腫瘍、またはそれらの細胞は、E G F R のエクソン 2 0 以外の配列に第 2 の発癌変異を含まない。いくつかの実施形態では、第 2 の発癌変異は、E G F R キナーゼドメイン (K D) 、B R A F 、N T R K 、およびK R A S のうちの 1 つ以上をコードする配列を含む。

30

【 1 3 2 9 】

いくつかの実施形態では、発癌変異型は E G F R における発癌変異型であり、発癌変異型を有する E G F R をコードする配列は、エクソン 2 0 またはその一部の欠失を含み、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すマーカーを含まない。

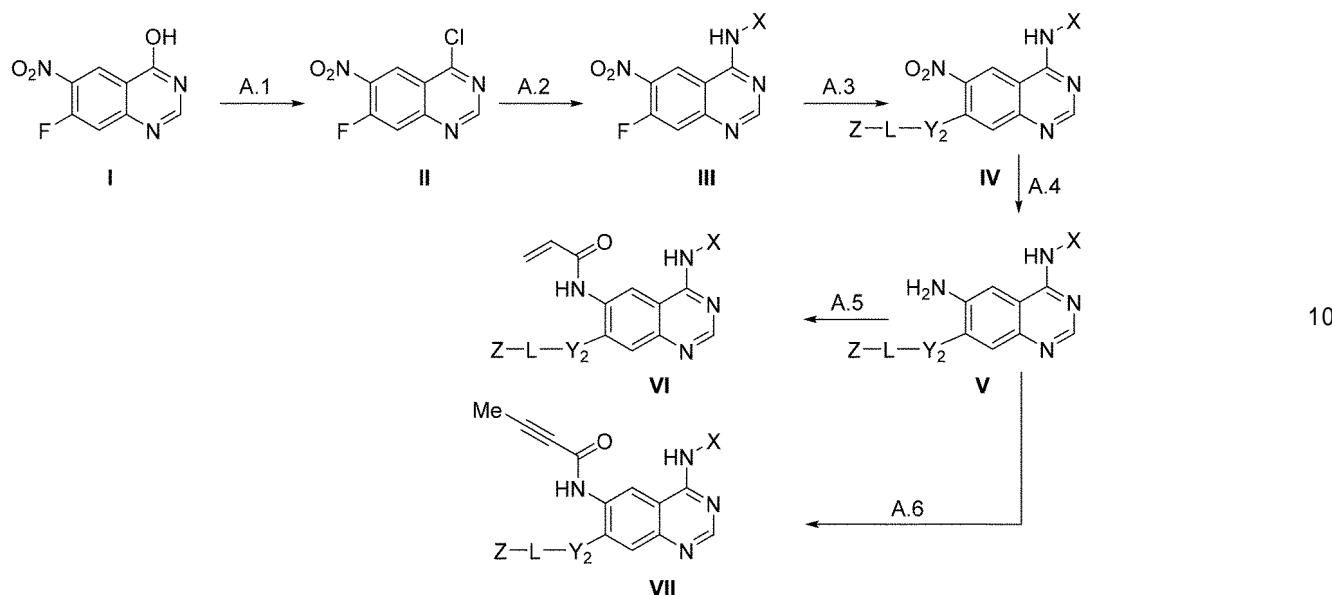
【 実施例 】

【 1 3 3 0 】

実施例 1 . 本開示の例示的な化合物の合成

一般手順 A :

【化337】



10

20

30

40

ステップA.1：

塩化チオニル（20.0 mL）中の7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン-4-オール（5.00 g、23.9 mmol、1.00当量）の溶液を、ジメチルホルムアミド（174 mg、2.39 mmol、183 uL、0.10当量）を添加した。反応物を80で10時間攪拌した。反応混合物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（6.00 g、粗製）をオフホワイト色の固体として得た。生成物を精製することなく次のステップに進めた。

【1331】

ステップA.2：

イソプロピルアルコール中の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン（2.4 g、10.55 mmol、1当量）および遊離アミン H₂N-X（1当量）の混合物を、80で1時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで粉碎して、アミン I IIを得た。

【1332】

ステップA.3：

アセトニトリル中のアミン I II（1当量）およびNHまたはOH求核剤 Z-L-Y²-H（1.1当量）の溶液に、炭酸セシウム（2当量）またはDBU（2当量）および任意選択的にヨウ化カリウム（1当量）を添加した。次いで、混合物を80~110で12時間攪拌した。水を添加して反応混合物をクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、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により精製して、IVを得た。

【1333】

ステップA.4：

変異型 i)：ジクロロメタンおよびメタノール（1:1）中のIV（1当量）ならびに塩化ニッケル（ii）六水和物（2当量）の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム（4当量）を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミン Vを得た。

【1334】

変異型 ii)：メタノールおよび水（4:1）中のIV（1当量）、鉄（3当量）、および塩化アンモニウム（5当量）の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を

50

濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、アミンVを得た。

【1335】

ステップA.5：

変異型i)：ジメチルホルムアミド中のV(1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5当量)、およびアクリル酸(1.2当量)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(2当量)を添加し、次いで、溶液を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

【1336】

変異型ii)：ジメチルホルムアミド中のV(1当量)およびトリエチルアミン(4当量)の溶液に、アクリル酸無水物(1.2当量)を添加し、次いで、溶液を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

【1337】

変異型iii)：ジメチルホルムアミド中のV(1.0当量)の溶液に、0℃でトリエチルアミン(3.00当量)および塩化アクリロイル(1.20当量)を添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドVIを得た。

【1338】

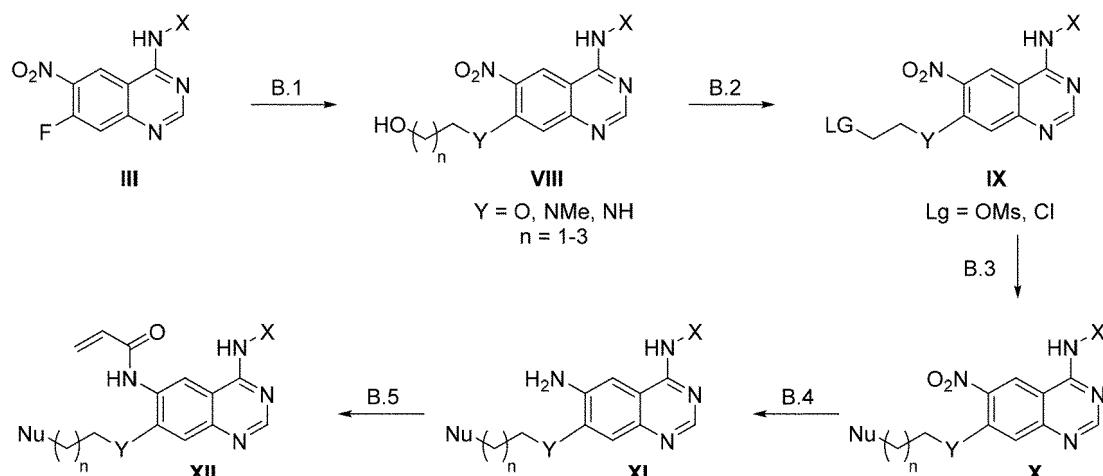
ステップA.6：

N,N-ジメチルホルムアミド中のV(1.0当量)、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(5.00当量)、およびピリジン(5.00当量)の溶液に、ブト-2-イン酸(10.0当量)を添加した。混合物を50℃で2時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。混合物を分取HPLCにより精製して、インアミドVIIを得た。

【1339】

一般手順B：

【化338】



ステップB.1：

ジメチルスルホキシド(10.0mL)中のステップA.2で得たIII(1.00当量)およびカリウムtert-ブトキシド(4.00当量)の溶液に、20℃でアミノアルコールの対応するジオール(6.00当量)を滴下して添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製

10

20

30

40

50

生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アルコールVIIIを得た。

【1340】

ステップB.2：

変異型i)：ジクロロメタンおよびジメチルスルホキシド(6:1)中のVIII(1当量)およびトリエチルアミン(4.00当量)の溶液に、0でMsCl(4.00当量)を滴下して添加した。混合物を20で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メシレートIXを得た。

【1341】

変異型ii)：塩化チオニル中のVIII(1.0当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.1当量)を添加した。混合物を90で3時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。混合物を、と酢酸エチルとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、塩化物IXを得た。

10

【1342】

ステップB.3：

ジメチルスルホキシド中のIX(1.0当量)および炭酸カリウム(4.00当量)の溶液に、20で一度に対応するN-H求核剤(2.0当量)であった。混合物を50で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を分取HPLCにより精製して、Xを得た。

20

【1343】

ステップB.4：

変異型i)：ジクロロメタンおよびメタノール(1:1)中のX(1当量)および塩化ニッケル(ii)六水和物(2当量)の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム(4当量)を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミンXIを得た。

30

【1344】

変異型ii)：メタノールおよび水(4:1)中のX(1当量)、鉄(3当量)、および塩化アンモニウム(5当量)の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、アミンXIを得た。

40

【1345】

ステップB.5：

変異型i)：ジメチルホルムアミド中のXI(1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5当量)、およびアクリル酸(1.2当量)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(2当量)を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXIIを得た。

40

【1346】

変異型ii)：ジメチルホルムアミド中のXI(1当量)およびトリエチルアミン(4当量)の溶液に、アクリル酸無水物(1.2当量)を添加し、次いで、溶液を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXIIを得た。

50

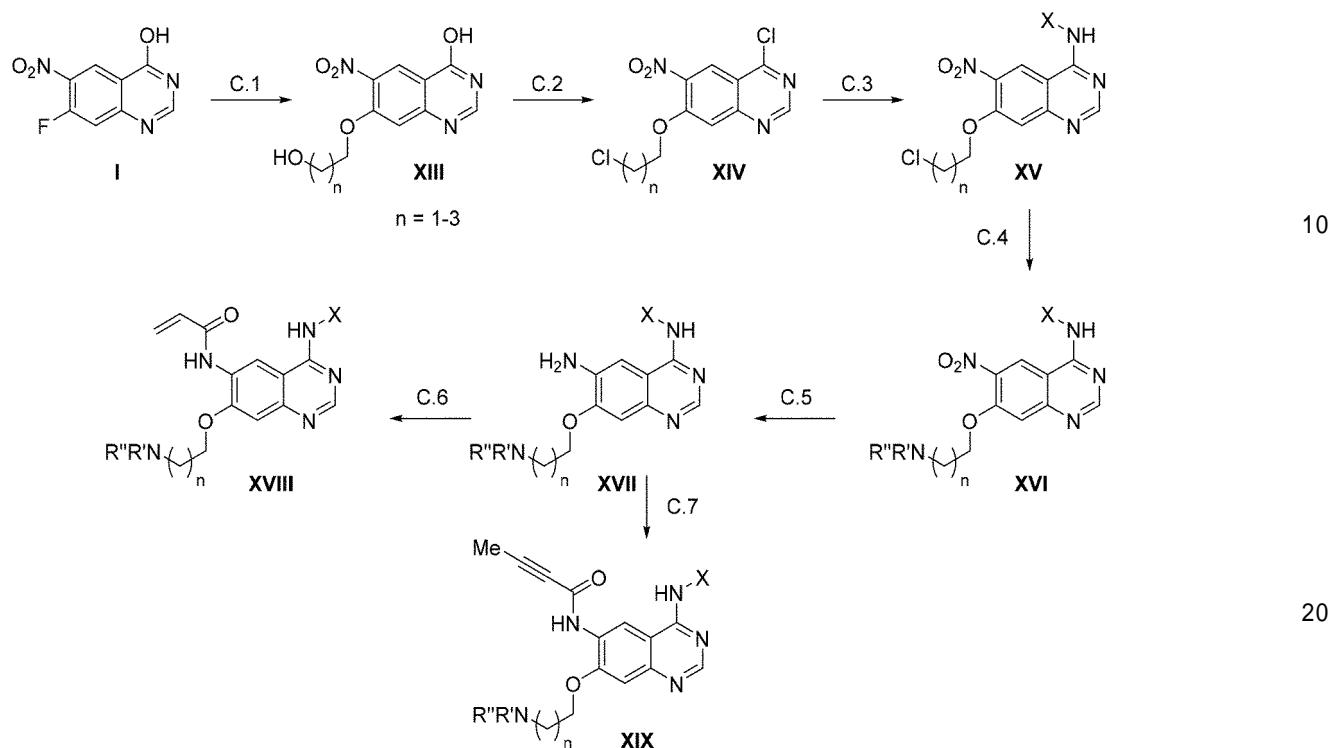
【1347】

変異型iii)：ジメチルホルムアミド中のXI(1.0当量)の溶液に、0でトリエチルアミン(3.00当量)および塩化アクリロイル(1.20当量)を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXIIを得た。

【1348】

一般手順 C :

【化339】



ステップ C . 1 :

ナトリウム（3.0当量）を、25で対応するジオール（18.7当量）に添加した。懸濁液を25で0.5時間攪拌した。アルコールI（1.0当量）を上記の懸濁液に添加した。混合物を70に加熱し、70で1.5時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、塩酸（3M）でpH=7に調整した。濾過後、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、ジオールXIIIを得た。

【1349】

ステップ C . 2 :

塩化チオニル（10.0mL）中のジオールXIII（1.00当量）の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド（0.1当量）を添加した。混合物を90で3時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。混合物を、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、二塩化物XIVを得た。

【1350】

ステップ C . 3 :

プロパン-2-オール中の二塩化物XIV（1.0当量）およびH₂N-X（1.50当量）の溶液を、90で12時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残留物をメタノールで粉碎し、次いで、濾過し、減圧下で乾燥させて、XVを得た。

【1351】

ステップ C . 4 :

トルエン中のXV（1.0当量）、ヨウ化カリウム（0.1当量）、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（0.1当量）の溶液に、HN R'R''（3.00当量）を添加した。混合物を110で12時間攪拌した。混合物を25に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を水で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、XVIを得た。

得た。

【1352】

ステップC.5：

変異型i)：ジクロロメタンおよびメタノール(1:1)中のXVI(1当量)ならびに塩化ニッケル(iii)六水和物(2当量)の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム(4当量)を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミンXVIIを得た。

【1353】

変異型ii)：メタノールおよび水(4:1)中のXVI(1当量)、鉄(3当量)、および塩化アンモニウム(5当量)の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、アミンXVIIを得た。

【1354】

ステップC.6：

変異型i)：ジメチルホルムアミド中のXVII(1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(1.5当量)、およびアクリル酸(1.2当量)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(2当量)を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIを得た。

【1355】

変異型ii)：ジメチルホルムアミド中のXVII(1当量)およびトリエチルアミン(4当量)の溶液に、アクリル酸無水物(1.2当量)を添加し、次いで、溶液を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIを得た。

【1356】

変異型iii)：ジメチルホルムアミド中のXVII(1.0当量)の溶液に、0でトリエチルアミン(3.00当量)および塩化アクリロイル(1.20当量)を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミドXVIIを得た。

【1357】

ステップC.7：

N,N-ジメチルホルムアミド中のXVII(1.0当量)、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(5.00当量)、およびピリジン(5.00当量)の溶液に、ブト-2-イン酸(10.0当量)を添加した。混合物を50で2時間攪拌し、その後真空中で濃縮した。混合物を分取HPLCにより精製して、インアミドXIXを得た。

【1358】

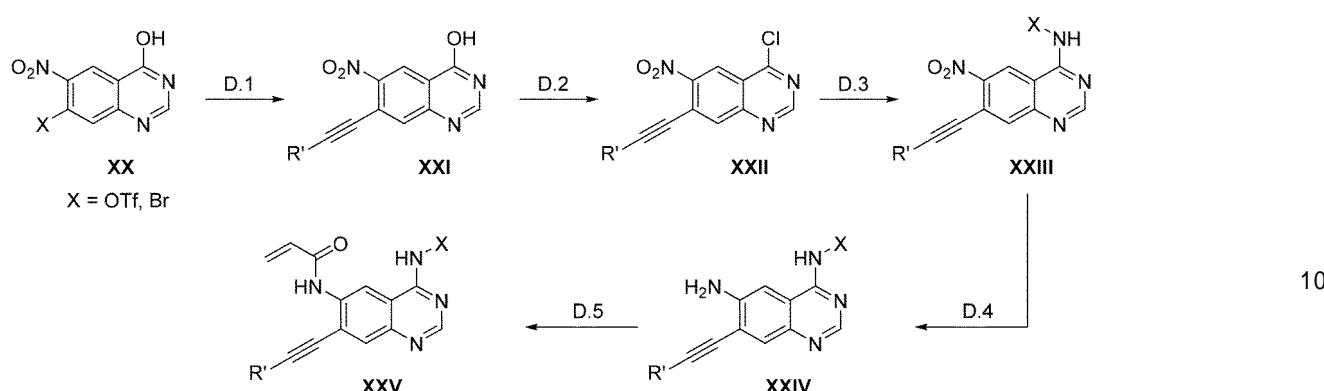
一般手順D：

10

20

30

【化340】



ステップ D . 1 :

ジメチルスルホキシド中の臭化物またはトリフレート XX (1.00当量) の溶液に、20で対応するアルキン (1.50当量)、トリエチルアミン (3.00当量)、ヨウ化銅 (I) (0.5当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.05当量) を添加した。混合物を窒素で脱気し、窒素下で、20で12時間攪拌した。混合物をメタノールを添加し、濾過し、濾過ケーキを濃縮して、アルキン XXIを得た。

【1359】

ステップ D . 2 :

塩化チオニル中のアルキン XXI (1.00当量) の懸濁液に、20でN,N-ジメチルホルムアミド (2.0当量) を添加した。懸濁液が均質な溶液に変わるまで、混合物を90で0.5時間攪拌した。溶液を濃縮して、塩化物 XXIIを得た。

【1360】

ステップ D . 3 :

プロパン-2-オール中の塩化物 XXII (1.0当量) およびH₂N-Xの懸濁液を、80で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。そして、残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、XXIIIを得た。

【1361】

ステップ D . 4 :

変異型 i) : ジクロロメタンおよびメタノール (1:1) 中のXXIII (1当量) ならびに塩化ニッケル (ii) 六水和物 (2当量) の混合物を、0で水素化ホウ素ナトリウム (4当量) を添加し、次いで、混合物を0で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、アミン XXIVを得た。

【1362】

変異型 ii) : メタノールおよび水 (4:1) 中のXXIII (1当量)、鉄 (3当量)、および塩化アンモニウム (5当量) の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を逆MPLCにより精製して、アミン XXIVを得た。

【1363】

ステップ D . 5 :

変異型 i) : ジメチルホルムアミド中のXXIV (1当量)、4-ジメチルアミノピリジン (1.5当量)、およびアクリル酸 (1.2当量) 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 (2当量) を添加し、次いで、溶液を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、アクリルアミド XXVを得た。

【1364】

10

20

30

40

50

変異型 i i) : ジメチルホルムアミド中の X X I V (1 当量) およびトリエチルアミン (4 当量) の溶液に、アクリル酸無水物 (1 . 2 当量) を添加し、次いで、溶液を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 H P L C により精製して、アクリルアミド X X V を得た。

【 1 3 6 5 】

変異型 i i i) : ジメチルホルムアミド中の X X I V (1 . 0 当量) の溶液に、 0 で トリエチルアミン (3 . 0 0 当量) および塩化アクリロイル (1 . 2 0 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後濾過した。濾液を分取 H P L C により精製して、アクリルアミド X X V を得た。

【表 18 - 1】

化合物	番号	化合物	番号
	1		2
	3		10
	4		5
	6		7
	8		30
	10		11
	12		40

【表 18 - 2】

化合物	番号	化合物	番号
	14		15
	16		17
	18		19
			20
	21		22
	23		24
	25		26

10

20

30

40

【表 18 - 3】

化合物	番号	化合物	番号
	27		28
	29		30
	31		32
	33		34
	35		36
	37		38
	39		40
	41		42

【表 18 - 4】

化合物	番号	化合物	番号
	43		44
	45		46
	47		48
	49		50
	51		52
	53		54

10

20

30

40

【表 18 - 5】

化合物	番号	化合物	番号
	55		56
	57		58
	59		60
	61		62
	63		64
	65		66
	67		68

10

20

30

40

【表 18 - 6】

化合物	番号	化合物	番号
	69		70
	71		72
	73		74
	75		76
	77		78
	79		80
	81		

10

20

30

40

【表 18 - 7】

化合物	番号	化合物	番号
	82		83
	84		85
	86		87
	88		89
	90		
	91		92

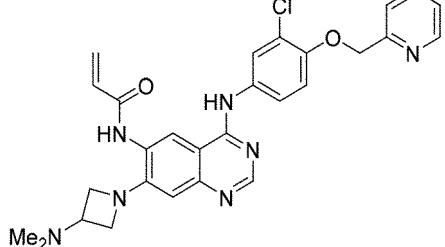
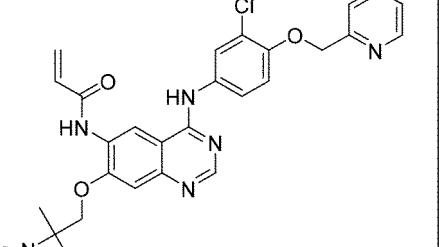
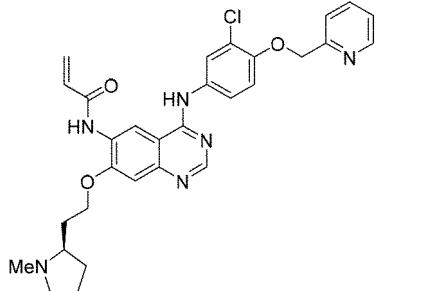
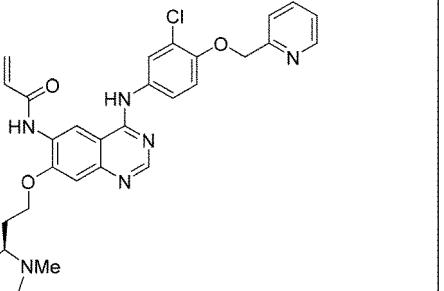
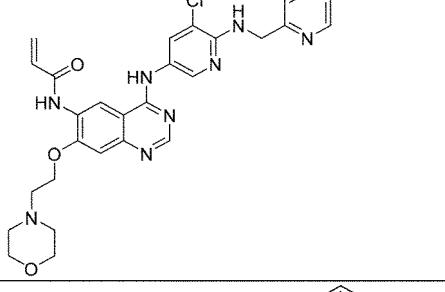
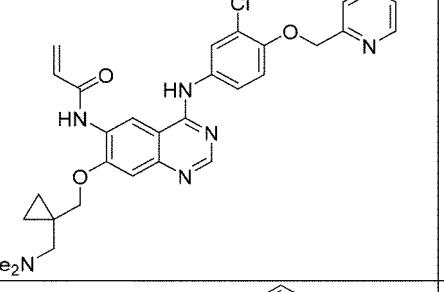
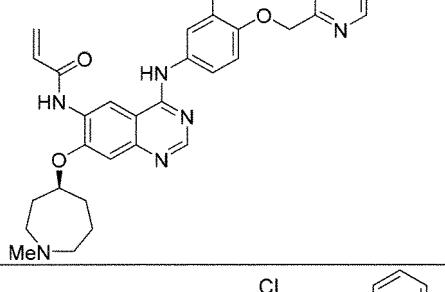
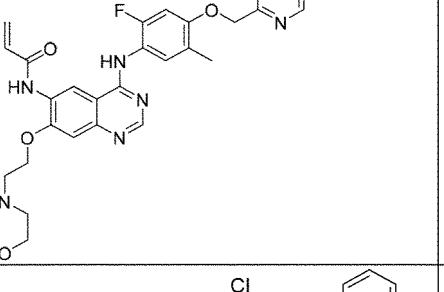
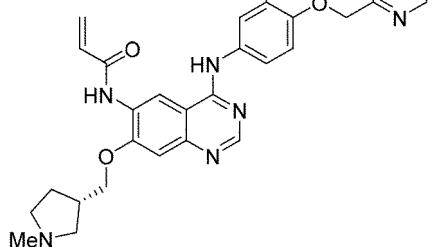
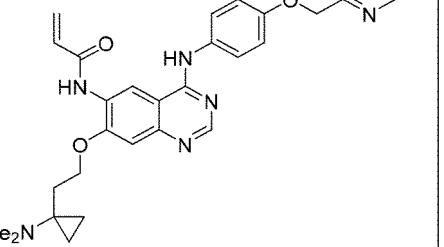
10

20

30

40

【表 18 - 8】

化合物	番号	化合物	番号
	93		94
	95		96
	97		98
	99		100
	101		102

10

20

30

40

【表 18 - 9】

化合物	番号	化合物	番号
	103		104
	105		106
	107		108
	109		110
	111		112

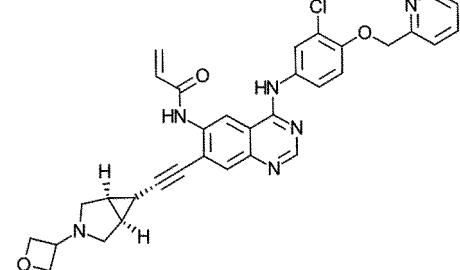
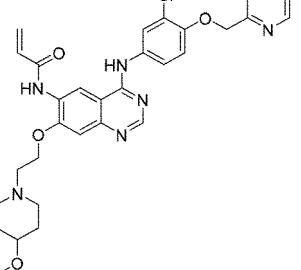
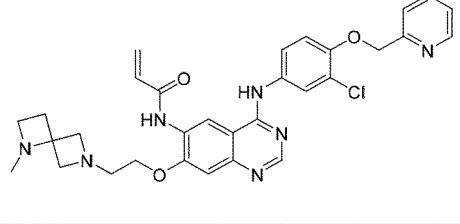
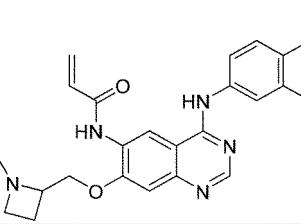
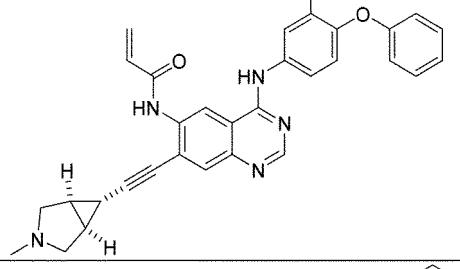
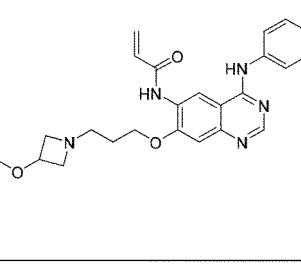
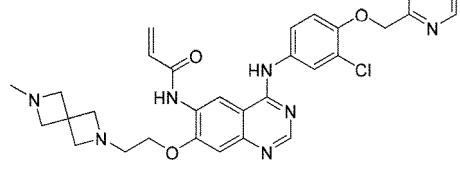
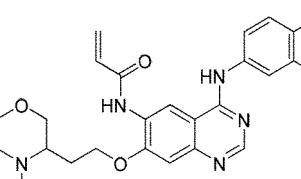
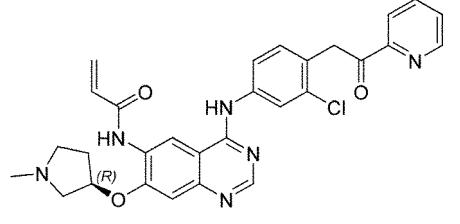
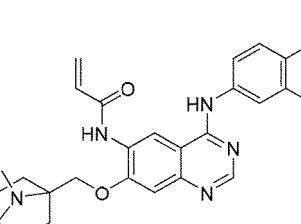
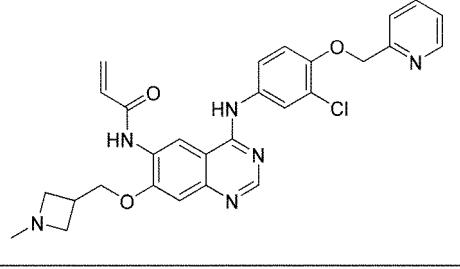
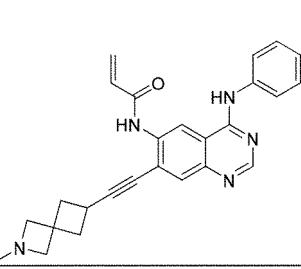
10

20

30

40

【表 18 - 10】

化合物	番号	化合物	番号
	113		114
	115		116
	117		118
	119		120
	121		122
	123		124

10

20

30

40

【表 18 - 11】

化合物	番号	化合物	番号
	125		126
	127		128
	129		130
	131		132
	133		134
	135		136
	137		138
	139		140

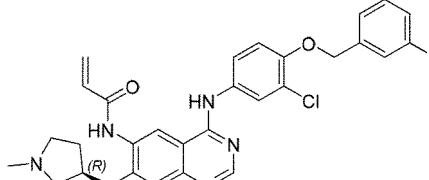
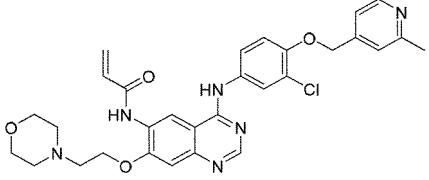
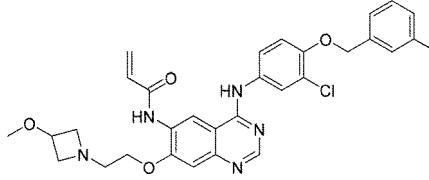
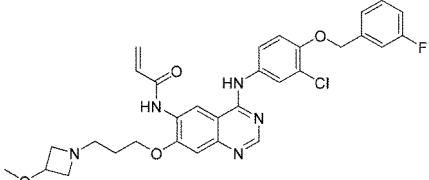
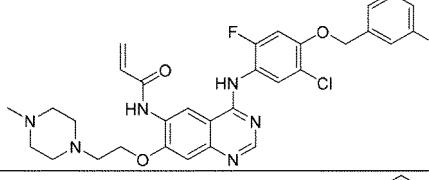
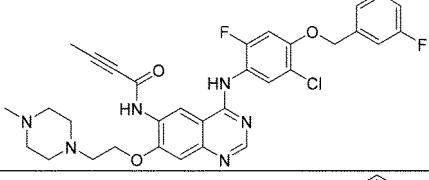
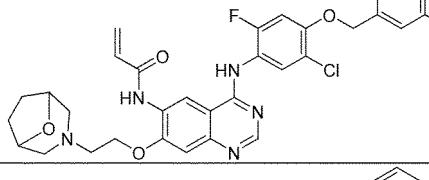
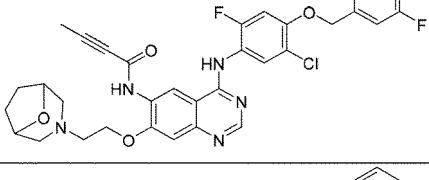
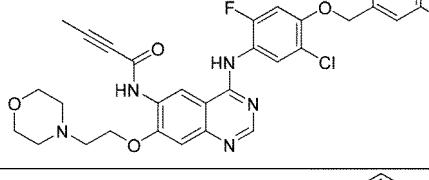
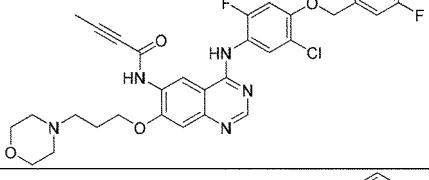
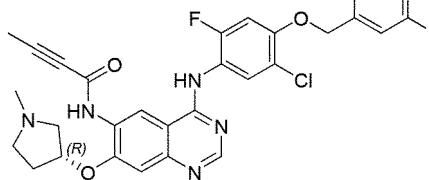
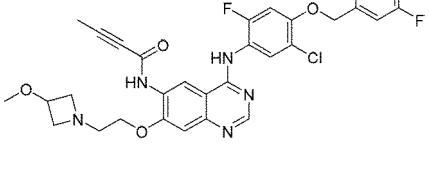
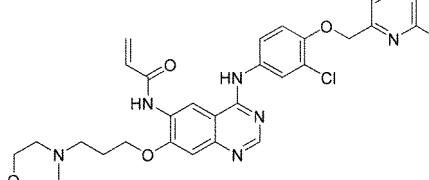
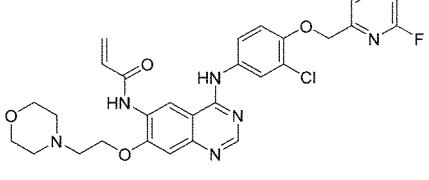
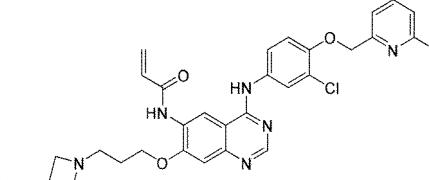
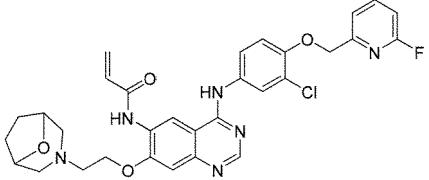
10

20

30

40

【表 18 - 12】

化合物	番号	化合物	番号
	141		142
	143		144
	145		146
	147		148
	149		150
	151		152
	153		154
	155		156

10

20

30

40

【表 18 - 13】

化合物	番号	化合物	番号
	157		158
	159		160
	161		162
	163		164
	165		166
	167		168
	169		170

10

20

30

40

【表 18 - 14】

化合物	番号	化合物	番号
	171		172
	173		174
	175		176
	177		178
	179		180

【1366】

1：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリン(995mg、3.95mmol)であり、ステップA.3において、NH求核剤は、N¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1,2-ジアミン(254mg、2.48mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIからIIIまでの全収率は8%であった。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.14(b,r,s、1H)、9.69(s、1H)、8.84(s、1H)、8.47(s、1H)、7.98(s、1H)、7.71(br,d,J=8.8Hz、1H)、7.53-7.42(m、1H)、7.37(s、1H)、7.36-7.30(m、2H)、7.25(br,d,J=9.0Hz、1H)、7.19(br,t,J=8.6Hz、1H)、6.57(br,dd,J=10.0,16.8Hz、1H)、6.34(br,d,J=16.8Hz、1H)、5.85(br,d,J=10.6Hz、1H)、5.25(s、2H)、2.99(br,d,J=5.8Hz、2H)、2.86(s、3H)、2.48-2.46(m、2H)、2.19(s、6H)。MS(ESI)m/z 549.1[M+H]⁺

【1367】

2：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリン(995mg、3.95mmol)で

10

20

30

40

50

あり、ステップA.3において、NH求核剤は、N-メチル-2-モルホリノ-エタンアミン(234.49mg、1.63mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は16%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.53(s, 1H)、8.38(s, 1H)、7.71(br d, J = 2.0Hz, 1H)、7.43(br dd, J = 2.0, 8.8Hz, 1H)、7.31-7.24(m, 1H)、7.21-7.19(m, 1H)、7.18-7.10(m, 2H)、6.94(br t, J = 7.2Hz, 1H)、6.85(d, J = 9.0Hz, 1H)、5.05(s, 2H)、3.59-3.44(m, 4H)、3.26(br t, J = 6.6Hz, 2H)、2.87(s, 3H)、2.53(br t, J = 6.6Hz, 2H)、2.41-2.28(m, 4H)、1.97(s, 2H)。MS(ESI)m/z 567.1[M+H]⁺

【1368】

3：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリン(995mg、3.95mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、3-モルホリノプロパン-1-オール(275mg、1.90mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は2%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.69(s, 1H)、9.61(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.49(s, 1H)、7.99(d, J = 2.5Hz, 1H)、7.53-7.42(m, 1H)、7.37-7.29(m, 2H)、7.28-7.22(m, 2H)、7.22-7.14(m, 1H)、6.71(br dd, J = 10.3, 17.2Hz, 1H)、6.32(dd, J = 1.8, 17.2Hz, 1H)、5.94-5.74(m, 1H)、5.25(s, 2H)、4.26(t, J = 6.4Hz, 2H)、3.58(t, J = 4.6Hz, 4H)、2.49-2.45(m, 2H)、2.38(br s, 4H)、1.99(五重線, J = 6.6Hz, 2H)。MS(ESI)m/z 592.0[M+H]⁺

【1369】

4：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(3.50g、14.9mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、3-モルホリノプロパン-1-オール(275mg、1.90mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は2%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.05(s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.63-8.58(m, 2H)、7.92(s, 1H)、7.88(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.79-7.73(m, 1H)、7.67(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.50(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H)、7.26-7.23(m, 1H)、7.00(d, J = 5.2Hz, 1H)、5.30(s, 2H)、4.35(t, J = 5.6Hz, 2H)、3.82-3.78(m, 4H)、2.90(t, J = 5.6Hz, 2H)、2.63-2.59(m, 4H)、2.08(s, 3H)。MS(ESI)m/z 573.4[M+H]⁺

【1370】

5：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(3.50g、14.9mmol)であり、ステップA.3において、NH求核剤は、N-メチル-2-モルホリノエタンアミン(508mg、3.52mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は4%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.05(s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.63-8.58(m, 2H)、7.92(s, 1H)、7.88(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.79-7.73(m, 1H)、7.67(d, J = 7.6Hz, 1H)

10

20

30

40

50

z、1 H)、7.50 (dd, J = 8.8、2.8 Hz、1 H)、7.26 - 7.23 (m、1 H)、7.00 (d, J = 5.2 Hz、1 H)、5.30 (s、2 H)、4.35 (t, J = 5.6 Hz、2 H)、3.82 - 3.78 (m、4 H)、2.90 (t, J = 5.6 Hz、2 H)、2.63 - 2.59 (m、4 H)、2.08 (s、3 H)。MS (ESI) m/z 573.4 [M + H]⁺

【1371】

6：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリン(700 mg、2.60 mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(569 mg、4.34 mmol、532 uL)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は1%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.67 (br d, J = 9.0 Hz、2 H)、8.86 (s、1 H)、8.38 (s、1 H)、7.60 (d, J = 8.0 Hz、1 H) 7.54 - 7.46 (m、1 H) 7.40 - 7.29 (m、4 H) 7.26 - 7.15 (m、1 H) 6.71 (dd, J = 17.0、10.2 Hz、1 H)、6.38 - 6.25 (m、1 H)、5.87 - 5.78 (m、1 H)、5.30 (s、2 H)、4.35 (t, J = 5.8 Hz、2 H) 3.63 - 3.53 (m、4 H) 2.84 (t, J = 5.6 Hz、2 H) 2.52 - 2.53 (m、4 H)。MS (ESI) m/z 596.3 [M + H]⁺

【1372】

7：5で得た中間体V(300 mg、530 umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、Vからの全収率は16%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.75 (br s、1 H)、9.67 (br s、1 H)、8.69 - 8.55 (m、2 H)、8.47 (s、1 H)、8.00 (d, J = 2.4 Hz、1 H)、7.89 (dt, J = 7.6、1.6 Hz、1 H)、7.70 (dd, J = 8.8、2.2 Hz、1 H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz、1 H)、7.38 (dt, J = 6.2、1.0 Hz、1 H)、7.29 (s、1 H)、7.25 (d, J = 9.2 Hz、1 H)、6.68 (br dd, J = 16.8、10.0 Hz、1 H)、6.33 (dd, J = 17.0、2.0 Hz、1 H)、5.87 - 5.79 (m、1 H)、5.29 (s、2 H)、3.57 - 3.44 (m、4 H)、3.14 (br t, J = 7.0 Hz、2 H)、2.88 (s、3 H)、2.53 (br s、2 H)、2.31 (br s、4 H)。MS (ESI) m/z 574.1 [M + H]⁺

【1373】

8：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(3.50 g、14.9 mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(179 mg、1.37 mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は21%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.69 (s、1 H)、9.62 (s、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.60 (d, J = 4.8 Hz、1 H)、8.49 (s、1 H)、7.99 (d, J = 2.4 Hz、1 H)、7.88 (dt, J = 1.2、7.6 Hz、1 H)、7.69 (dd, J = 2.4、9.0 Hz、1 H)、7.59 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、7.41 - 7.34 (m、1 H)、7.31 (s、1 H)、7.25 (d, J = 9.2 Hz、1 H)、6.68 (br dd, J = 10.8、17.2 Hz、1 H)、6.31 (dd, J = 16.8、1.2 Hz、1 H)、5.82 (br d, J = 11.6 Hz、1 H)、5.29 (s、2 H)、4.34 (t, J = 5.6 Hz、2 H)、3.57 (t, J = 4.4 Hz、4 H)、3.32 (br s、4 H)、2.82 (t, J = 5.6 Hz、2 H)。MS (ESI) m/z 561.4 [M + H]⁺

【1374】

10

20

30

40

50

9 : 一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、4-(2-ピリジルメトキシ)アニリン(3.00g、14.9mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-イミダゾール-1-イルエタノール(137mg、1.23mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は1%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.63(s, 1H)、9.55(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.59(d, J = 3.6Hz, 1H)、8.41(s, 1H)、7.85(dt, J = 1.6, 7.6Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、7.63(d, J = 9.2Hz, 2H)、7.54(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.37-7.33(m, 1H)、7.32(s, 1H)、7.23(s, 1H)、7.03(d, J = 8.8Hz, 2H)、6.86(s, 1H)、6.72(dd, J = 10.8, 17.2Hz, 1H)、6.33(dd, J = 2.0, 17.2Hz, 1H)、5.86(d, J = 11.6Hz, 1H)、5.19(s, 2H)、4.47(br dd, J = 3.6, 10.4Hz, 4H)。MS(ESI)m/z 508.3[M+H]⁺

【1375】

10 : 5で得た中間体III(800mg、1.88mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、2-(1H-イミダゾール-1-イル)エタノール(632mg、5.64mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は1.5%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.71(s, 1H)、9.55(br s, 1H)、8.87(s, 1H)、8.60(br d, J = 4.4Hz, 1H)、8.49(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.89(t, J = 7.8Hz, 1H)、7.78(s, 1H)、7.69(br d, J = 7.2Hz, 1H)、7.59(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.40-7.35(m, 1H)、7.33(s, 1H)、7.29-7.17(m, 2H)、6.87(s, 1H)、6.73(dd, J = 10.2, 17.0Hz, 1H)、6.35(br d, J = 16.8Hz, 1H)、5.88(br d, J = 11.2Hz, 1H)、5.29(s, 2H)、4.49(br s, 4H)。MS(ESI)m/z 542.4[M+H]⁺

【1376】

12 : 4で得た中間体III(800mg、1.88mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、N-メチル-3-モルホリノプロパン-1-アミン(595mg、3.76mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は40%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.07(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.64-8.58(m, 1H)、7.92(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.81-7.73(m, 2H)、7.71-7.66(m, 1H)、7.63(s, 1H)、7.54(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.28-7.23(m, 1H)、7.03(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.57-6.49(m, 1H)、6.42-6.33(m, 1H)、5.90(dd, J = 10.2, 1.0Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、3.70(t, J = 4.6Hz, 4H)、3.09-3.02(m, 2H)、2.79(s, 3H)、2.47-2.36(m, 6H)、1.75(br t, J = 7.4Hz, 2H)。MS(ESI)m/z 588.4[M+H]⁺

【1377】

13 : ジメチルホキシド(20.0mL)中の4で得た中間体III(600mg、1.41mmol、1.00当量)からの溶液に、tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(369mg、1.83mmol、1.30当量)およびカリウムtert-ブトキシド(316mg、2.82mmol、2.00当量)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、水(100mL)

10

20

30

40

50

で希釈し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、tert-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)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(660mg、粗製)を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ジクロロメタン(40.0mL)およびメタノール(10.0mL)中のtert-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)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(660mg、1.09mmol、1.00当量)の溶液に、塩化ニッケル(ii)六水和物(517mg、2.17mmol、2.00当量)および水素化ホウ素ナトリウム(165mg、4.35mmol、4.00当量)を添加した。混合物を0で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物にジクロロメタン(20.0mL)を添加し、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル2-(((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(500mg、粗製)を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。ジメチルホルムアミド(5.00mL)中のtert-ブチル2-(((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(300mg、520umol、1.00当量)の溶液に、トリエチルアミン(105mg、1.04mmol、145uL、2.00当量)およびアクリル酸無水物(98.3mg、780umol、1.50当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、tert-ブチル2-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(140mg、222umol、収率43%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.62(br s, 1H)、9.19(s, 1H)、8.70-8.57(m, 2H)、7.91(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.82-7.74(m, 1H)、7.71-7.66(m, 1H)、7.62(br s, 1H)、7.52(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.26(br d, J = 7.2Hz, 1H)、7.14(s, 1H)、7.02(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.88(br dd, J = 16.8, 10.2Hz, 1H)、6.54(d, J = 16.0Hz, 1H)、5.83(br d, J = 10.4Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、4.56(br s, 1H)、4.15-3.96(m, 2H)、3.63-3.39(m, 2H)、2.15-1.87(m, 4H)、1.49(s, 9H)。MS(ESI)m/z 631.4[M+H]⁺【1378】

ジクロロメタン(1.0mL)中のtert-ブチル2-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(70.0mg、111umol、1.00当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸(152mg、1.33mmol、98.6uL、12.0当量)およびジクロロメタン(9.0mL)の混合溶液を滴下して添加した。添加後、混合物を25で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、15(24.36mg、38.3umol、収率35%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.38(br s, 1H)、9.01(br s, 1H)、8.58(br d, J = 4.6Hz, 1H)、8.36(s, 2H)、7.77(td, J = 7.6, 1.4Hz, 1H)、7.72-7.61(m, 2H)、7.42(br d, J = 8.4Hz, 1H)、7.29-7.23(m, 2H)、6.98(s, 1H)、6.89(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.49(br dd, J = 16.6, 10.2Hz, 1H)、6.37-6.22(m, 1H)、5.52(br d, J = 10.4H 50

z、1 H)、5.21(s、2 H)、4.35-4.15(m、2 H)、3.87(br d、J = 7.2 Hz、1 H)、3.37(br d、J = 7.4 Hz、2 H)、2.13(br s、2 H)、2.06(br d、J = 7.4 Hz、1 H)、1.87-1.72(m、1 H)。MS(ESI)m/z 531.4[M+H]⁺

【1379】

14:4で得た中間体III(800 mg、1.88 mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(216 mg、1.88 mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は7%であった。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.68(s、1 H)、9.59(s、1 H)、8.77(s、1 H)、8.60(d、J = 4.4 Hz、1 H)、8.49(s、1 H)、8.00(d、J = 2.4 Hz、1 H)、7.88(dt、J = 7.6、2.0 Hz、1 H)、7.70(dd、J = 8.8、2.8 Hz、1 H)、7.59(d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.37(dd、J = 7.6、5.6 Hz、1 H)、7.29(s、1 H)、7.25(d、J = 9.2 Hz、1 H)、6.63(dd、J = 17.2、10.4 Hz、1 H)、6.30(dd、J = 16.8、1.6 Hz、1 H)、5.83-5.78(m、1 H)、5.29(s、2 H)、4.21-4.15(m、1 H)、4.12-4.06(m、1 H)、2.99-2.94(m、1 H)、2.71(br dd、J = 8.8、6.0 Hz、1 H)、2.38(s、3 H)、2.25-2.18(m、1 H)、2.03-1.95(m、1 H)、1.73-1.65(m、3 H)。MS(ESI)m/z 545.5[M+H]⁺

【1380】

15:ジメチルスルホキシド(4.00 mL)中の4で得たIII(600 mg、1.41 mmol、1.00当量)、tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(396 mg、2.11 mmol、1.50当量)、およびカリウムtert-ブトキシド(316 mg、2.82 mmol、2.00当量)の混合物を、25で1時間攪拌した。反応混合物を、水(50.0 mL)を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×50.0 mL)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、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)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(900 mg、粗製)を黄色の固体として得た。ジクロロメタン(10.0 mL)およびメタノール(10.0 mL)中の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)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(900 mg、1.52 mmol、1.00当量)、および塩化ニッケル(iii)六水和物(361 mg、1.52 mmol、1.00当量)の混合物に、25で水素化ホウ素ナトリウム(115 mg、3.04 mmol、2.00当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を、ジクロロメタン(200 mL)に溶解し、濾過した。濾液を濃縮して、tert-ブチル3-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(700 mg、粗製)を黄色の油状物として得た。ジメチルホルムアミド(3.00 mL)中のtert-ブチル3-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(300 mg、533 umol、1.00当量)およびトリエチルアミン(107 mg、1.07 mmol、2.00当量)の溶液に、25でアクリル酸無水物(67.2 mg、533 umol、1.00当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、tert-ブチル3-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オ

10

20

30

40

50

キシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(150mg、243umol、収率46%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.15(s, 1H)、8.73-8.56(m, 2H)、8.08(br s, 1H)、7.90(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.81-7.75(m, 1H)、7.69(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.57(br s, 1H)、7.53(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.27(br s, 2H)、7.04(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.60-6.44(m, 1H)、6.42-6.23(m, 1H)、5.90(d, J = 10.2Hz, 1H)、5.33(s, 2H)、5.20(br s, 1H)、4.02-3.46(m, 4H)、2.46-2.23(m, 2H)、1.50(br s, 9H)。MS(ESI)m/z 617.4[M+H]⁺

10

【1381】

ジクロロメタン(2.00mL)中のtert-ブチル3-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(70mg、113umol、1.00当量)、トリフルオロ酢酸(308mg、2.70mmol、23.8当量)の混合物を、25で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、粗製生成物を得た。粗製生成物を分取HPLCし、凍結乾燥させて、15(2.91mg、5.63umol、収率5%、純度100%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.73(s, 1H)、9.57(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.61(d, J = 4.2Hz, 1H)、8.50(s, 1H)、8.29(br s, 1H)、7.99(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.90(dt, J = 7.8, 1.8Hz, 1H)、7.70(dd, J = 9.0, 2.6Hz, 1H)、7.60(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.39(dd, J = 6.6, 4.8Hz, 1H)、7.32(s, 1H)、7.26(d, J = 9.2Hz, 1H)、6.78(dd, J = 16.8, 10.2Hz, 1H)、6.35(dd, J = 16.8, 2.0Hz, 1H)、5.89-5.82(m, 1H)、5.38(br s, 1H)、5.30(s, 2H)、3.37(br s, 4H)、2.31-2.16(m, 2H)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.17(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.61(s, 2H)、7.86(s, 1H)、7.83-7.75(m, 1H)、7.68(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.57-7.43(m, 1H)、7.28-7.26(m, 1H)、7.01(br d, J = 9.2Hz, 1H)、6.86-6.70(m, 1H)、6.51(br d, J = 16.4Hz, 1H)、5.82(br d, J = 10.8Hz, 1H)、5.37(br s, 1H)、5.30(s, 2H)、3.86(br d, J = 13.2Hz, 1H)、3.60(br s, 1H)、3.48(br d, J = 10.8Hz, 2H)、2.51(br s, 2H)。MS(ESI)m/z 517.3[M+H]⁺

20

【1382】

16:4で得た中間体III(700mg、1.64mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、1-メチルピロリジン-3-オール(332mg、3.29mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は6%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.13(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.62(dd, J = 4.2, 0.8Hz, 1H)、7.90(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.81-7.75(m, 1H)、7.73(s, 1H)、7.71-7.66(m, 1H)、7.52(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.28-7.23(m, 1H)、7.16(s, 1H)、7.01(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.58-6.38(m, 2H)、5.89-5.76(m, 1H)、5.31(s, 2H)、5.07(br s, 1H)、3.18(d, J = 11.2Hz, 1H)、3.11(dt, J = 8.4, 3.4Hz, 1H)、2.66(dd, J = 11.2, 5.2Hz, 1H)、2.60-2.48(m, 1H)、2.

30

40

50

. 4 . 6 (s、 3 H)、 2 . 3 7 (q、 J = 8 . 4 H z、 1 H)、 2 . 1 9 - 2 . 1 2 (m、 1 H)。 M S (E S I) m / z 5 3 1 . 4 [M + H] ⁺

【 1 3 8 3 】

17 : 4 で得た中間体 I I I (6 0 0 m g、 1 . 4 1 m m o l) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3 において、O H 求核剤は、(R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オール (2 8 5 m g、 2 . 8 2 m m o l) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i i) は、ステップ A . 5 において使用され、I I I からの全収率は 9 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 C D C l₃) = 9 . 1 4 (s、 1 H)、 8 . 6 4 (s、 1 H)、 8 . 6 1 (d、 J = 4 . 9 H z、 1 H)、 8 . 5 2 (s、 1 H)、 7 . 8 9 (d、 J = 2 . 6 H z、 1 H)、 7 . 8 0 - 7 . 7 2 (m、 1 H)、 7 . 7 0 - 7 . 6 3 (m、 1 H)、 7 . 5 0 (d d、 J = 2 . 6、 8 . 9 H z、 1 H)、 7 . 4 2 (s、 1 H)、 7 . 2 4 (b r d、 J = 6 . 4 H z、 1 H)、 7 . 1 7 (s、 1 H)、 7 . 0 2 (d、 J = 8 . 9 H z、 1 H)、 6 . 5 4 - 6 . 4 5 (m、 1 H)、 6 . 4 3 - 6 . 3 3 (m、 1 H)、 5 . 8 9 - 5 . 8 2 (m、 1 H)、 5 . 3 1 (s、 2 H)、 5 . 1 0 - 5 . 0 1 (m、 1 H)、 3 . 1 5 - 2 . 9 9 (m、 2 H)、 2 . 7 2 (d d、 J = 5 . 5、 1 1 . 0 H z、 1 H)、 2 . 5 8 - 2 . 4 7 (m、 1 H)、 2 . 4 5 (s、 3 H)、 2 . 4 3 - 2 . 3 2 (m、 1 H)、 2 . 1 9 - 2 . 0 7 (m、 1 H)。 M S (E S I) m / z 5 3 1 . 2 [M + H] ⁺

【 1 3 8 4 】

18 : 4 で得た中間体 I I I (5 0 0 m g、 1 . 1 7 m m o l) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3 において、O H 求核剤は、(3 S) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オール (2 3 7 m g、 2 . 3 4 m m o l) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i i) は、ステップ A . 5 において使用され、I I I からの全収率は 3 3 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 C D C l₃) = 9 . 1 4 (s、 1 H)、 8 . 6 4 (s、 1 H)、 8 . 6 1 (d、 J = 4 . 0 H z、 1 H)、 8 . 5 5 (b r s、 1 H)、 7 . 8 9 (d、 J = 2 . 8 H z、 1 H)、 7 . 8 0 - 7 . 7 4 (m、 1 H)、 7 . 7 0 - 7 . 6 5 (m、 1 H)、 7 . 5 2 - 7 . 4 8 (m、 1 H)、 7 . 4 1 (s、 1 H)、 7 . 2 6 - 7 . 2 3 (m、 1 H)、 7 . 1 8 (s、 1 H)、 7 . 0 2 (d、 J = 8 . 8 H z、 1 H)、 6 . 5 6 - 6 . 4 6 (m、 1 H)、 6 . 4 4 - 6 . 3 4 (m、 1 H)、 5 . 8 9 - 5 . 8 2 (m、 1 H)、 5 . 3 1 (s、 2 H)、 5 . 0 9 - 5 . 0 2 (m、 1 H)、 3 . 1 4 - 3 . 0 1 (m、 2 H)、 2 . 7 0 - 2 . 6 8 (m、 1 H)、 2 . 5 7 - 2 . 4 9 (m、 1 H)、 2 . 4 5 (s、 3 H)、 2 . 4 0 - 2 . 3 7 (m、 1 H)、 2 . 1 7 - 2 . 1 1 (m、 1 H)。 M S (E S I) m / z 5 3 1 . 4 [M + H] ⁺

【 1 3 8 5 】

19 : 4 で得た中間体 I I I (1 . 0 0 g、 2 . 3 5 m m o l) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3 において、O H 求核剤は、2 - (メジチルアミノ) エタノール (2 5 1 m g、 2 . 8 2 m m o l) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5 において使用され、I I I からの全収率は 2 1 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) = 9 . 6 7 (b r d、 J = 1 0 . 4 H z、 2 H)、 8 . 8 6 (s、 1 H)、 8 . 6 0 (d、 J = 4 . 8 H z、 1 H)、 8 . 4 8 (s、 1 H)、 7 . 9 8 (d、 J = 2 . 8 H z、 1 H)、 7 . 8 8 (d t、 J = 7 . 6、 1 . 6 H z、 1 H)、 7 . 6 9 (d d、 J = 8 . 8、 2 . 4 H z、 1 H)、 7 . 5 9 (d、 J = 7 . 6 H z、 1 H)、 7 . 3 7 (d d、 J = 7 . 2、 4 . 8 H z、 1 H)、 7 . 3 1 (s、 1 H)、 7 . 2 5 (d、 J = 9 . 2 H z、 1 H)、 6 . 6 7 (d d、 J = 1 7 . 2、 1 0 . 4 H z、 1 H)、 6 . 3 1 (d d、 J = 1 7 . 2、 2 . 0 H z、 1 H)、 5 . 8 4 - 5 . 7 9 (m、 1 H)、 5 . 2 9 (s、 2 H)、 4 . 3 0 (t、 J = 5 . 6 H z、 2 H)、 2 . 7 5 (t、 J = 5 . 6 H z、 2 H)、 2 . 2 5 (s、 6 H)。 M S (E S I) m / z 5 1 9 . 4 [M + H] ⁺

【 1 3 8 6 】

20

30

40

50

20 : 一般手順 B に従い合成し、ステップ B . 1において、プロパン - 1 , 3 - ジオール (894 mg、11.7 mmol) が使用され、ステップ B . 2において、変異型 i) が使用され、ステップ B . 3において、求核剤は、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 (1 . 11 g、8 . 21 mmol) であり、ステップ B . 4において、変異型 i) が使用され、変異型 i) は、ステップ B . 5において使用され、I I I からの全収率は 2 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9 . 20 - 9 . 09 (m, 2 H)、8 . 57 - 8 . 51 (m, 2 H)、8 . 42 (br s, 1 H)、7 . 80 (d, J = 2 . 6 Hz, 1 H)、7 . 72 - 7 . 67 (m, 1 H)、7 . 63 (br s, 1 H)、7 . 61 - 7 . 56 (m, 1 H)、7 . 42 (dd, J = 8 . 8、2 . 6 Hz, 1 H)、7 . 17 (br s, 1 H)、6 . 93 (d, J = 9 . 0 Hz, 1 H)、6 . 87 (dd, J = 17 . 0、10 . 2 Hz, 1 H)、6 . 44 (dd, J = 16 . 8、1 . 2 Hz, 1 H)、5 . 79 - 5 . 72 (m, 1 H)、5 . 23 (s, 2 H)、4 . 50 (s, 1 H)、4 . 19 - 4 . 13 (m, 3 H)、3 . 95 (s, 1 H)、3 . 74 - 3 . 68 (m, 1 H)、3 . 33 - 3 . 23 (m, 1 H)、3 . 21 - 3 . 13 (m, 2 H)、2 . 83 (br d, J = 10 . 2 Hz, 1 H)、2 . 19 (br s, 2 H)、2 . 07 (br d, J = 10 . 8 Hz, 1 H)、1 . 95 (br d, J = 10 . 8 Hz, 1 H)。MS (ESI) m/z 587 . 4 [M + H]⁺

【 1387 】

21 : 4 で得た中間体 I I I (700 mg、1 . 64 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3において、OH 求核剤は、3 - モルホリノプロパン - 1 - オール (716 mg、4 . 93 mmol) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5において使用され、I I I からの全収率は 18 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9 . 67 (br s, 1 H)、9 . 59 (br s, 1 H)、8 . 83 (s, 1 H)、8 . 60 (d, J = 4 . 0 Hz, 1 H)、8 . 48 (s, 1 H)、7 . 99 (d, J = 2 . 4 Hz, 1 H)、7 . 88 (dt, J = 8 . 0、2 . 0 Hz, 1 H)、7 . 69 (dd, J = 8 . 8、2 . 0 Hz, 1 H)、7 . 59 (d, J = 8 . 0 Hz, 1 H)、7 . 37 (dd, J = 7 . 2、5 . 2 Hz, 1 H)、7 . 27 - 7 . 23 (m, 2 H)、6 . 71 (dd, J = 17 . 2、10 . 4 Hz, 1 H)、6 . 31 (dd, J = 17 . 2、2 . 0 Hz, 1 H)、5 . 84 - 5 . 79 (m, 1 H)、5 . 28 (s, 2 H)、4 . 26 (t, J = 6 . 0 Hz, 2 H)、3 . 58 (t, J = 4 . 4 Hz, 4 H)、2 . 48 - 2 . 45 (m, 2 H)、2 . 38 (br s, 4 H)、1 . 99 (五重線, J = 6 . 4 Hz, 2 H)。MS (ESI) m/z 575 . 4 [M + H]⁺

【 1388 】

22 : 4 で得た中間体 I I I (500 mg、1 . 17 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3において、OH 求核剤は、3 - ピロリジン - 1 - イルプロパン - 1 - オール (455 mg、3 . 52 mmol) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5において使用され、I I I からの全収率は 15 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9 . 68 (s, 1 H)、9 . 60 (br s, 1 H)、8 . 84 (s, 1 H)、8 . 60 (d, J = 4 . 0 Hz, 1 H)、8 . 48 (s, 1 H)、8 . 22 (br s, 1 H)、7 . 99 (d, J = 2 . 4 Hz, 1 H)、7 . 88 (dt, J = 7 . 6、1 . 6 Hz, 1 H)、7 . 69 (dd, J = 8 . 8、2 . 4 Hz, 1 H)、7 . 59 (d, J = 7 . 6 Hz, 1 H)、7 . 40 - 7 . 34 (m, 1 H)、7 . 28 - 7 . 22 (m, 2 H)、6 . 72 (br dd, J = 10 . 0、15 . 6 Hz, 1 H)、6 . 31 (dd, J = 17 . 2、2 . 0 Hz, 1 H)、5 . 85 - 5 . 78 (m, 1 H)、5 . 28 (s, 2 H)、4 . 26 (t, J = 6 . 0 Hz, 2 H)、2 . 67 - 2 . 62 (m, 2 H)、2 . 52 (br s, 4 H)、2 . 05 - 1 . 99 (m, 2 H)、1 . 71 (br s, 4 H)。MS (ESI) m/z 559 . 4 [M + H]⁺

【 1389 】

10

20

30

40

50

23：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)アニリン(731mg、2.42mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(956mg、7.29mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は21%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.16(s, 1H)、8.75(s, 1H)、8.65(s, 1H)、8.40-8.30(m, 1H)、8.01-7.92(m, 2H)、7.90(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.67(d, J = 7.2Hz, 1H)、7.63(br s, 1H)、7.54(dd, J = 2.6, 8.8Hz, 1H)、7.34(s, 1H)、7.01(d, J = 8.9Hz, 1H)、6.61-6.39(m, 2H)、6.02-5.81(m, 1H)、5.37(s, 2H)、4.38(t, J = 5.5Hz, 2H)、3.87-3.72(m, 4H)、3.00(t, J = 5.5Hz, 2H)、2.76-2.62(m, 4H)。MS(ESI)m/z 629.3[M+H]⁺

【1390】

24：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)メトキシ)アニリン(400mg、1.26mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(324mg、2.47mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は33%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.69(s, 1H)、9.60(s, 1H)、8.83(s, 1H)、8.50(s, 1H)、8.22(s, 1H)、8.12(t, J = 8.0Hz, 1H)、8.01(d, J = 2.8Hz, 1H)、7.71(dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H)、7.63(d, J = 7.6Hz, 1H)、7.34-7.24(m, 3H)、6.68(dd, J = 10.4, 17.2Hz, 1H)、6.31(dd, J = 1.6, 17.2Hz, 1H)、5.87-5.77(m, 1H)、5.28(s, 2H)、4.34(t, J = 5.6Hz, 2H)、3.60-3.53(m, 4H)、2.82(t, J = 5.6Hz, 2H)。MS(ESI)m/z 645.2[M+H]⁺

【1391】

25：4で得た中間体III(500mg、1.17mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、1-メチルアゼチジン-3-オール(580mg、4.70mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は17%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.05(s, 1H)、8.56(s, 1H)、8.53(d, J = 4.9Hz, 1H)、7.86(s, 1H)、7.77(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.72-7.66(m, 1H)、7.59(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.52(s, 1H)、7.42(dd, J = 2.7, 8.8Hz, 1H)、7.18(br d, J = 7.7Hz, 1H)、6.93(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.87(s, 1H)、6.52-6.40(m, 1H)、6.34-6.24(m, 1H)、5.89-5.79(m, 1H)、5.22(s, 3H)、4.58-4.09(m, 2H)、3.85-3.42(m, 2H)、2.84(s, 3H)。MS(ESI)m/z 517.4[M+H]⁺

【1392】

26：ジクロロメタン(100mL)中のtert-ブチル2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート(10.0g、59.1umol、1.00当量)および酢酸口ジウム二量体(261mg、591umol、0.0100当量)の混合物に、35で1時間以内に、ジクロロメタン(50.0mL)中のエチル2-ジアゾアセテート(10.1g、70.9mmol、1.20当量)の溶液を滴下して添加した。添加後、混合物を35で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を蒸留して、真

10

20

30

40

50

空下で、120℃で残りの反応物を除去した。蒸留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=1/0~10/1)により精製して、(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-ジカルボキシレート(3.60g, 14.1mmol、収率24%)を無色の油状物として、そして(1R, 5S, 6r)-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-ジカルボキシレート(1.90g, 7.44mmol、収率13%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)=4.12(q, J=7.2Hz, 2H)、3.73-3.53(m, 2H)、3.46-3.35(m, 2H)、2.05(br s, 2H)、1.47(t, J=3.2Hz, 1H)、1.44-1.39(m, 9H)、1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)=4.09(q, J=7.2Hz, 2H)、3.84-3.69(m, 2H)、3.41(br t, J=10.8Hz, 2H)、1.86(s, 1H)、1.84(d, J=2.6Hz, 1H)、1.79-1.72(m, 1H)、1.42(s, 9H)、1.24(t, J=7.1Hz, 3H)。

【1393】

メタノール(20.0mL)および水(20.0mL)中の(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-ジカルボキシレート(3.10g, 12.1mmol、1.00当量)の混合物に、25℃で水酸化ナトリウム(1.46g, 36.4mmol、3.00当量)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、メタノールを除去し、水(50.0mL)で希釈し、濃塩酸でpH=4~5に酸性化した。混合物を酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(50.0mL)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(2.40g, 10.6mmol、収率87%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)=3.76-3.57(m, 2H)、3.43(br d, J=3.3Hz, 2H)、2.13(br s, 2H)、1.49(t, J=3.0Hz, 1H)、1.43(s, 9H)。

【1394】

テトラヒドロフラン(30.0mL)中の(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(2.40g, 9.50mmol、1.00当量)の溶液に、0℃でボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.00M、19.0mL、2.00当量)を滴下して添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応物をメタノール(5.00mL)でクエンチし、濃縮して、残留物を得た。残留物を炭酸ナトリウム(10.0mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20.0mL)で抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、(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-カルボキシレート(2.00g、9.38mmol、収率98%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)=3.71-3.51(m, 3H)、3.47(br d, J=6.4Hz, 1H)、3.35(br t, J=8.3Hz, 2H)、1.49-1.29(m, 12H)、0.95(tt, J=3.4, 6.9Hz, 1H)。

【1395】

ジクロロメタン(50.0mL)中の(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-カルボキシレート(2.00g、9.38mmol、1.00当量)の溶液に、0℃でデス-マーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)(4.38g、10.3mmol、3.19mL、1.10当量)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水(5.00mL)および飽和炭酸ナトリウム(5.00mL)で希釈し、ジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン（ $2 \times 20.0 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を水（ 20.0 mL ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、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、（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-カルボキシレート（1.90 g, 8.99 mmol、収率96%）を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz 、クロロホルム-d) = 9.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、3.75 - 3.59 (m, 2H)、3.46 (br d, J = 10.5 Hz, 2H)、2.21 (t, J = 2.3 Hz, 2H)、1.82 (q, J = 3.2 Hz, 1H)、1.44 (s, 9H)。

【1396】

メタノール（ 40.0 mL ）中の（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-カルボキシレート（1.90 g, 8.99 mmol、1.00当量）および炭酸カリウム（ 2.49 g 、 18.0 mmol 、2.00当量）の溶液に、20でジメチル（1-ジアゾ-2-オキソプロピル）ホスホネート（ 2.07 g 、 10.8 mmol 、1.20当量）を添加した。混合物を20で12時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチル（ 20.0 mL ）で希釈した。濾過後、濾液を濃縮して、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、（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-カルボキシレート（1.20 g, 5.79 mmol、収率64%）を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz 、クロロホルム-d) = 3.72 - 3.53 (m, 2H)、3.34 (br t, J = 7.6 Hz, 2H)、1.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、1.82 (t, J = 2.8 Hz, 2H)、1.43 (s, 9H)、1.14 - 1.06 (m, 1H)。

【1397】

ジメチルホルムアミド（ 25.0 mL ）中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン（ 2.20 g 、 4.76 mmol 、1.00当量、塩酸塩）の溶液に、15で酢酸カリウム（ 2.34 g 、 23.8 mmol 、5.00当量）を添加した。混合物を100で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水（ 30.0 mL ）で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水（ 10.0 mL ）で洗浄し、真空中で乾燥させて、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-オール（ 2.00 g 、 4.72 mmol 、収率99%）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz 、DMSO-d₆) = 10.06 (br s, 1H)、9.18 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H)、7.68 (br dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1H)、7.58 (br d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (br dd, J = 5.3, 6.7 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)。

【1398】

ジクロロメタン（ 60.0 mL ）中の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-オール（ 2.00 g 、 4.72 mmol 、1.00当量）およびピリジン（ 1.87 g 、 23.6 mmol 、1.90 mL、5.00当量）の溶液に、0でトリフリン酸無水物（ 2.66 g 、 9.44 mmol 、1.56 mL、2.00当量）を添加した。混合物を20で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、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-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ネート（ 2.10 g 、 3.78 mmol 、収率80%）を黄色の固体

10

20

30

40

50

として得た。

【1399】

ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の(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-カルボキシレート(250 mg、1.21 mmol、1.34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-メタンスルホネート(500 mg、899 umol、1.00当量)、ヨウ化銅(34.3 mg、180 umol、0.200当量)、およびトリエチルアミン(6.06 g、59.9 mmol、8.33 mL、66.6当量)の溶液に、15でテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(104 mg、90.0 umol、0.100当量)を添加した。混合物を15で12時間攪拌した。反応物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(5.00 mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、粗製生成物を得た。粗製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-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(450 mg、587 umol、収率65%、純度80%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.31 (s, 1H)、9.39 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.93-7.81 (m, 2H)、7.70 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H)、7.60-7.57 (m, 1H)、7.37 (dd, J = 5.1, 7.0 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.56 (br d, J = 10.9 Hz, 2H)、3.46-3.35 (m, 2H)、2.09 (br s, 2H)、1.47 (br t, J = 3.3 Hz, 1H)、1.39 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 613.4 [M+H]⁺

【1400】

4 M 塩酸塩/酢酸エチル(3.00 mL)中の(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-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(400 mg、522 umol、1.00当量)の混合物を、15で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を飽和炭酸ナトリウム(5.00 mL)で遊離させ、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-((1R, 5S, 6r)-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-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(200 mg、390 umol、収率75%)を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 513.3 [M+H]⁺

【1401】

トリフルオロエタノール(5.00 mL)中の7-((1R, 5S, 6r)-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-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(180 mg、351 umol、1.00当量)およびパラホルムアルデヒド(52.7 mg、1.75 mmol、5.00当量)の溶液に、60で水素化ホウ素ナトリウム(26.6 mg、702 umol、2.00当量)を添加した。混合物を60で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム(1.00 mL)および水(5.00 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(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-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)4-

エチニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (180 mg、342 umol、収率97%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.47 (s, 1H)、9.48 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.88 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H)、7.72 (br dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.41 - 7.34 (m, 1H)、7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.69 (br d, J = 11.2 Hz, 2H)、3.40 - 3.36 (m, 2H)、2.76 (br s, 3H)、2.59 (br s, 1H)、2.31 (br s, 2H)。MS (ESI) m/z 527.4 [M+H]⁺

10

【1402】

メタノール (10.0 mL) および水 (10.0 mL) 中の 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 (180 mg、342 umol、1当量)、および塩化アンモニウム (205 mg、3.84 mmol、134 uL、11.3当量) の溶液に、20 で鉄粉 (167 mg、2.99 mmol、8.75当量) を添加した。混合物を 80 に加熱し、80 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、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)、酢酸エチル (30.0 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (((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 - 4, 6 - ジアミン (110 mg、221 umol、収率 65%) を褐色の固体として得た。

20

【1403】

ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の N⁴ - (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 (100 mg、201 umol、1.00 当量) およびピリジン (0.500 M、1.21 mL、3.00 当量) の溶液に、0 で 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 (77.2 mg、402 umol、2.00 当量) およびアクリル酸 (0.100 M、2.41 mL、1.2 当量) を添加した。混合物を 15 で 5 時間攪拌した。混合物を濾過して、溶液を得た。溶液を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥させて、26 (35.5 mg、63.8 umol、収率 32%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.83 (br d, J = 3.5 Hz, 2H)、8.70 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.70 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 5.2, 7.3 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.63 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H)、6.33 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.85 (dd, J = 1.7, 10.1 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、3.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、2.29 (br d, J = 8.7 Hz, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.95 - 1.86 (m, 3H)。MS (ESI) m/z 551.0 [M+H]⁺

30

【1404】

27 : 1 で得た中間体 III (600 mg、1.36 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3 において、OH 求核剤は、2 - モルホリノエタノール (213 mg、1.63 mmol) であり、変異型 i) は、ステップ A . 4 において使用さ

40

50

れ、変異型 i i) は、ステップ A . 5 において使用され、 I I I からの全収率は 14 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.08 (s, 1 H)、8.65 (s, 1 H)、8.62 (s, 1 H)、7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.73 (s, 1 H)、7.48 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H)、7.36 (td, J = 7.8, 6.2 Hz, 1 H)、7.26 - 7.19 (m, 3 H)、7.08 - 6.99 (m, 1 H)、6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、6.52 - 6.31 (m, 2 H)、5.84 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1 H)、5.22 - 5.05 (m, 2 H)、4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.83 - 3.70 (m, 4 H)、2.89 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.63 - 2.54 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 578.4 [M + H]⁺

10

【1405】

28 : 一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 1 において、ジオールは、エチレングリコール (5.55 g, 89.4 mmol) であり、ステップ C . 3 において、 H₂N - X は、 3 - クロロ - 4 - (2 - ピリジルメトキシ) アニリン (842 mg, 3.59 mmol) であり、ステップ C . 4 において、 HNR' R'' は、ピロリジン (395 mg, 5.55 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、 I からの全収率は 7 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.70 (s, 1 H)、9.64 (s, 1 H)、8.85 (s, 1 H)、8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1 H)、8.49 (s, 1 H)、7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.88 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1 H)、7.69 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.37 (dd, J = 5.0, 6.7 Hz, 1 H)、7.30 (s, 1 H)、7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、6.68 (dd, J = 10.1, 17.1 Hz, 1 H)、6.31 (dd, J = 1.9, 17.1 Hz, 1 H)、5.85 - 5.78 (m, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、4.32 (t, J = 5.9 Hz, 2 H)、2.92 (br t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.57 (br s, 4 H)、1.69 (br s, 4 H)。MS (ESI) m/z 545.4 [M + 1]⁺

20

【1406】

29 : 28 で得た中間体 XV (400 mg, 765 umol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、 HNR' R'' は、 3 - メトキシピロリジン (211 mg, 1.53 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 XV からの全収率は 6 % であった。¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) = 8.89 (s, 1 H)、8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1 H)、8.44 (s, 1 H)、8.36 (br s, 1 H)、7.95 - 7.87 (m, 2 H)、7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)、7.57 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1 H)、7.39 (dd, J = 5.2, 7.2 Hz, 1 H)、7.23 (s, 1 H)、7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)、6.75 - 6.61 (m, 1 H)、6.54 - 6.43 (m, 1 H)、5.87 (dd, J = 1.6, 10.1 Hz, 1 H)、5.27 (s, 2 H)、4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2 H)、4.14 (br t, J = 5.4 Hz, 1 H)、3.55 - 3.39 (m, 2 H)、3.33 (s, 3 H)、3.30 - 3.22 (m, 3 H)、3.20 - 3.13 (m, 1 H)、2.32 - 2.17 (m, 1 H)、2.15 - 2.03 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 575.1 [M + H]⁺

30

【1407】

30 : 28 で得た中間体 XV (413 mg, 3.35 mmol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、 HNR' R'' は、ピロリジン - 3 - オール塩酸塩 (413 mg, 3.35 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、 XV からの全収率は 20 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.68 (s, 1 H)、9.63 (s, 1 H)、8.86 (s, 1 H)、8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1 H)

40

50

)、8.48 (s, 1H)、7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.91 - 7.85 (m, 1H)、7.69 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.69 (dd, J = 10.5, 17.2 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.30 (t, J = 5.9 Hz, 2H)、4.19 (br s, 1H)、2.93 - 2.88 (m, 2H)、2.82 (dd, J = 6.1, 9.6 Hz, 1H)、2.74 - 2.68 (m, 1H)、2.59 - 2.56 (m, 1H)、2.45 - 2.42 (m, 1H)、2.01 - 1.95 (m, 1H)、1.59 - 1.48 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 561.0 [M + H]⁺

【1408】

31:28で得た中間体 XV (800 mg, 1.53 mmol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C. 4において、HNR'R' は、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (458 mg, 3.06 mmol) であり、変異型 ii) は、ステップ C. 5において使用され、変異型 ii) は、ステップ C. 6において使用され、XVからの全収率は 9 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.29 (s, 1H)、9.19 (s, 1H)、8.66 - 8.58 (m, 2H)、8.51 (br s, 1H)、7.88 (d, J = 2.6 Hz, 2H)、7.81 - 7.74 (m, 1H)、7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.52 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.27 (br d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.76 - 6.65 (m, 1H)、6.57 - 6.46 (m, 1H)、5.92 - 5.83 (m, 1H)、5.31 (s, 2H)、4.34 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.95 (d, J = 11.2 Hz, 2H)、3.62 (br d, J = 9.8 Hz, 2H)、3.42 (br s, 2H)、3.13 - 3.10 (m, 2H)、2.17 - 1.99 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 587.4 [M + H]⁺

【1409】

32:28で得た中間体 XV (1.00 g, 1.91 mmol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C. 4において、HNR'R' は、N-メチルエタンアミン (565 mg, 9.56 mmol) であり、変異型 ii) は、ステップ C. 5において使用され、変異型 i) は、ステップ C. 6において使用され、XVからの全収率は 4 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.69 (s, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.69 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 5.0, 6.7 Hz, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.68 (dd, J = 10.3, 17.1 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.86 - 5.77 (m, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.31 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.54 - 2.52 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 533.4 [M + 1]⁺

【1410】

33:28で得た中間体 XV (150 mg, 308 umol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C. 4において、HNR'R' は、アゼチジン (144 mg, 1.54 mmol) であり、混合物は、マイクロ波下で 120 °C で攪拌され、変異型 ii) は、ステップ C. 5において使用され、変異型 ii) は、ステップ C. 6において使用され、XVからの全収率は 49 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.73 - 6.93 (m, 2H)、8.87 (s, 1H)、8.62 - 8.58 (50

m、1H)、8.49(s、1H)、8.18-8.13(m、1H)、7.98(d、J=2.4Hz、1H)、7.93-7.85(m、1H)、7.72-7.66(m、1H)、7.59(d、J=7.6Hz、1H)、7.40-7.34(m、1H)、7.29-7.21(m、2H)、6.67(br d、J=9.6Hz、1H)、6.38-6.28(m、1H)、5.88-5.80(m、1H)、5.29(s、2H)、4.30-4.20(m、2H)、3.60-3.50(m、4H)、3.15-3.10(m、1H)、3.09-3.06(m、1H)、2.15-2.07(m、2H)。MS(ESI)m/z 531.4[M+H]⁺

【1411】

34:28で得た中間体XV(800mg、1.53mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、3-フルオロアゼチジン塩酸塩(453mg、3.06mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型iii)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は3%であった。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.68(s、1H)、9.61(s、1H)、8.81(s、1H)、8.60(d、J=4.6Hz、1H)、8.49(s、1H)、8.23(s、1H)、7.99(d、J=2.6Hz、1H)、7.88(dt、J=1.7、7.7Hz、1H)、7.69(dd、J=2.6、8.9Hz、1H)、7.59(d、J=7.8Hz、1H)、7.37(dd、J=5.1、6.8Hz、1H)、7.27-7.23(m、2H)、6.66(dd、J=10.3、16.9Hz、1H)、6.31(dd、J=1.7、17.0Hz、1H)、5.84-5.79(m、1H)、5.29(s、2H)、5.23-5.05(m、1H)、4.21(br t、J=5.1Hz、2H)、3.69-3.60(m、2H)、3.31-3.19(m、2H)、2.93(br t、J=5.1Hz、2H)。MS(ESI)m/z 549.4[M+1]⁺

【1412】

35:28で得た中間体XV(500mg、956umol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、3-メトキシアゼチジン塩酸塩(306mg、1.91mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は6%であった。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 9.13(s、1H)、8.93(s、1H)、8.65(s、1H)、8.62(d、J=4.2Hz、1H)、7.90(d、J=2.6Hz、1H)、7.82-7.74(m、1H)、7.71-7.66(m、1H)、7.56-7.48(m、2H)、7.28-7.24(m、1H)、7.03(d、J=8.8Hz、1H)、6.63-6.33(m、2H)、5.99-5.77(m、1H)、5.32(s、2H)、4.24(t、J=5.1Hz、2H)、4.11(t、J=5.6Hz、1H)、3.74(dd、J=6.2、8.1Hz、2H)、3.31(s、3H)、3.14(dd、J=5.6、8.4Hz、2H)、3.01(t、J=5.1Hz、2H)。MS(ESI)m/z 561.1[M+H]⁺

【1413】

36:28で得た中間体XV(800mg、1.53mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(458mg、3.06mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は16%であった。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 9.13(s、1H)、8.66(s、1H)、8.62(d、J=4.2Hz、1H)、8.28(s、1H)、7.90(d、J=2.6Hz、1H)、7.81-7.74(m、1H)、7.71-7.66(m、1H)、7.52(dd、J=8.8、2.6Hz、1H)、7.43(s、1H)、7.28-7.24(m、2H)、7.03(d、J=9.0Hz、1H)、6.56-6.48(m、1H)、6.40-6.30

10

20

30

40

50

(m、1H)、5.94 - 5.86(m、1H)、5.32(s、2H)、4.38 - 4.30(m、4H)、2.90(t、J = 5.6Hz、2H)、2.68(d、J = 10.6Hz、2H)、2.53(dd、J = 10.8、1.8Hz、2H)、1.97 - 1.88(m、4H)。MS(ESI)m/z 587.3[M+H]⁺

【1414】

37：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、4-(3-クロロフェノキシ)アニリン(965mg、4.39mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(703mg、5.36mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIから全収率は26%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.00(s、1H)、8.45(s、1H)、8.23(br s、1H)、7.74(d、J = 8.8Hz、2H)、7.38 - 7.32(m、1H)、7.25(s、1H)、7.14 - 7.08(m、3H)、7.03(t、J = 2.0Hz、1H)、6.98(dd、J = 8.2、2.2Hz、1H)、6.72(dd、J = 17.0、10.2Hz、1H)、6.51(dd、J = 17.0、1.4Hz、1H)、5.89(dd、J = 10.2、1.6Hz、1H)、4.43(t、J = 5.0Hz、2H)、3.85 - 3.80(m、4H)、3.06(t、J = 5.0Hz、2H)、2.75(br s、4H)。MS(ESI)m/z 546.2[M+H]⁺

【1415】

38：28で得た中間体XV(800mg、1.53mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(607mg、6.12mmol)であり、変異型i)は、ステップC.5において使用され、変異型ii)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は18%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.69(s、1H)、9.64(s、1H)、8.82(s、1H)、8.60(d、J = 4.8Hz、1H)、8.49(s、1H)、8.24(s、1H)、7.99(d、J = 2.6Hz、1H)、7.88(dt、J = 1.7、7.7Hz、1H)、7.69(dd、J = 2.6、9.0Hz、1H)、7.59(d、J = 7.9Hz、1H)、7.37(dd、J = 5.3、7.1Hz、1H)、7.27 - 7.23(m、2H)、6.68(dd、J = 10.1、17.0Hz、1H)、6.33(dd、J = 1.8、17.1Hz、1H)、5.86 - 5.80(m、1H)、5.29(s、2H)、4.58(s、4H)、4.17(br t、J = 5.3Hz、2H)、3.41(s、4H)、2.82(br t、J = 5.2Hz、2H)。MS(ESI)m/z 573.5[M+1]⁺

【1416】

39：28で得た中間体XV(0.400g、765umol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(279mg、2.06mmol)であり、変異型i)は、ステップC.5において使用され、変異型ii)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は7%であった。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) = 8.93(s、1H)、8.56(d、J = 4.6Hz、1H)、8.42(s、1H)、7.95 - 7.86(m、2H)、7.72(d、J = 7.8Hz、1H)、7.57(dd、J = 2.6、8.8Hz、1H)、7.45 - 7.36(m、1H)、7.20(s、1H)、7.15(d、J = 8.9Hz、1H)、6.71 - 6.62(m、1H)、6.52 - 6.43(m、1H)、5.86(dd、J = 1.6、10.3Hz、1H)、5.27(s、2H)、4.47(s、1H)、4.37 - 4.27(m、2H)、4.11(d、J = 8.1Hz、1H)、3.72(s、1H)、3.68(dd、J = 1.5、8.2Hz、1H)、3.25 - 3.16(m、1H)、3.15 - 3.06(m、1H)、3.01(d、J = 9.3Hz、1H)、2.74(d、J = 10.5Hz、1H)、1.98(br d、J = 9.4Hz、1H)、1.83(br d、J = 50

10.1 Hz、1H)。MS(ESI)m/z 573.4 [M+H]⁺

【1417】

40:28で得た中間体XV(600mg、1.15mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、N-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン(316mg、2.30mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型ii)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は22%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.10(d, J = 1.8Hz, 1H)、8.90(br s, 1H)、8.67-8.57(m, 2H)、7.87-7.83(m, 1H)、7.83-7.74(m, 2H)、7.67(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.52-7.44(m, 1H)、7.24(br s, 2H)、6.97(br s, 1H)、6.54-6.38(m, 2H)、5.88-5.79(m, 1H)、5.28(d, J = 2.6Hz, 2H)、4.32(br d, J = 4.0Hz, 2H)、2.92(br t, J = 4.2Hz, 2H)、3.11-2.74(m, 1H)、2.71-2.40(m, 7H)、2.32(s, 3H)。MS(ESI)m/z 574.4 [M+H]⁺

【1418】

41:28で得た中間体XV(600mg、1.15mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、1-メチルピペラジン(230mg、2.30mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型ii)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は22%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.12(s, 1H)、8.65(s, 2H)、8.62(d, J = 4.4Hz, 1H)、7.90(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.82-7.74(m, 1H)、7.72-7.65(m, 1H)、7.58(s, 1H)、7.52(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.26(br d, J = 7.0Hz, 1H)、7.03(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.58-6.37(m, 2H)、5.87(dd, J = 9.8, 1.4Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、4.31(t, J = 5.4Hz, 2H)、4.03(td, J = 8.6, 4.4Hz, 1H)、3.93-3.85(m, 1H)、3.84-3.71(m, 2H)、3.33(五重線, J = 6.6Hz, 1H)、3.04-2.84(m, 2H)、2.40(s, 3H)、2.20-2.06(m, 1H)、1.99-1.88(m, 1H)。MS(ESI)m/z 575.4 [M+H]⁺

【1419】

42:4で得た中間体III(500mg、1.17mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、1-メチルピペラジン(153mg、1.53mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は11%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.06(s, 1H)、8.75(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.62(d, J = 4.2Hz, 1H)、7.92(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.77(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H)、7.71-7.66(m, 1H)、7.63(s, 1H)、7.59-7.49(m, 2H)、7.27(br s, 1H)、7.03(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.55-6.47(m, 1H)、6.41-6.29(m, 1H)、5.91(d, J = 10.8Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、3.08(t, J = 4.8Hz, 4H)、2.69(br s, 4H)、2.44(s, 3H)。MS(ESI)m/z 530.4 [M+H]⁺

【1420】

43:4で得た中間体III(500mg、1.17mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(241mg、1.62mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、III

10

20

30

40

50

Iからの全収率は1%であった。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.65 (s, 1H)、8.58 (d, J = 5.0Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (br s, 2H)、7.96 - 7.90 (m, 2H)、7.74 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.61 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H)、7.44 - 7.40 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.18 (d, J = 9.0Hz, 1H)、6.69 - 6.59 (m, 1H)、6.56 - 6.48 (m, 1H)、5.92 (d, J = 11.4Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.99 (br s, 1H)、3.63 - 3.53 (m, 1H)、3.39 (br d, J = 11.00Hz, 1H)、3.29 - 3.19 (m, 3H)、3.19 - 3.14 (m, 1H)、3.12 - 3.00 (m, 2H)、2.24 - 2.05 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 542.4 [M + H]⁺

【1421】

44:4で得た中間体III (500mg, 1.17mmol) から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、4-(アゼチジン-3-イル)モルホリン (327mg, 1.52mmol) であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は20%であった。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 8.65 - 8.56 (m, 2H)、8.47 (br s, 1H)、7.82 - 7.74 (m, 2H)、7.67 (br d, J = 7.8Hz, 2H)、7.48 (br dd, J = 8.8, 2.0Hz, 2H)、7.26 (br d, J = 6.8Hz, 1H)、7.01 - 6.90 (m, 2H)、6.57 - 6.47 (m, 1H)、6.34 (br dd, J = 16.8, 1.02Hz, 1H)、5.89 (br d, J = 10.0Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、4.06 - 3.97 (m, 2H)、3.84 (br s, 2H)、3.76 (br t, J = 4.2Hz, 4H)、3.31 - 3.22 (m, 1H)、2.42 (br s, 4H)。MS (ESI) m/z 572.5 [M + H]⁺

45:ジメチルスルホキシド (10.0mL) 中の4で得た中間体III (1.00g, 2.35mmol, 1.00当量)、tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (880mg, 3.05mmol, 1.30当量、シュウ酸塩)、および炭酸カリウム (974mg, 7.05mmol, 3.00当量) の混合物を、25で3時間攪拌した。反応混合物を水 (20.0mL) を添加した。混合物を濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、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)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.5g、粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 10.02 (br s, 1H)、9.10 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.4Hz, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.00 (br d, J = 1.8Hz, 1H)、7.89 (br t, J = 7.6Hz, 1H)、7.68 (br d, J = 8.8Hz, 1H)、7.59 (br d, J = 7.8Hz, 1H)、7.43 - 7.32 (m, 1H)、7.26 (br d, J = 9.0Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.15 (s, 4H)、4.04 (br s, 4H)、1.39 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 604.2 [M + H]⁺

【1422】

ジクロロメタン (20.0mL) 中の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)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.40g, 2.32mmol, 1.00当量)、およびトリフルオロ酢酸 (4.31g, 37.8mmol, 2.80mL, 16.3当量) の混合物を、25で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (10.0mL) および石油エーテル (20.0mL) で粉碎して、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-7-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)キナゾリン-4-アミン (1.4g、粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4

10

20

30

40

50

0.0 MHz、DMSO-d₆) = 9.24 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.62 (br d, J = 4.3 Hz, 2H)、7.97 - 7.86 (m, 2H)、7.64 - 7.55 (m, 2H)、7.41 (dd, J = 5.1, 7.0 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.82 (s, 1H)、5.35 (s, 2H)、4.30 (s, 4H)、4.20 (br t, J = 5.9 Hz, 4H)。MS (ESI) m/z 504.1 [M + H]⁺

【1423】

1,1,1-トリフルオロエタン (10.0 mL) 中の 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-7-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)キナゾリン-4-アミン (1.40 g, 2.78 mmol, 1.00 当量)、ホルムアルデヒド (834 mg, 27.8 mmol, 765 uL, 1.00 当量)、および水素化ホウ素ナトリウム (126 mg, 3.33 mmol, 1.20 当量) の混合物を、40 で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆HPLC により精製し、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-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (600 mg, 1.16 mmol, 収率 42%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.12 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.18 (s, 2H)、8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 5.0, 7.0 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、5.30 (s, 2H)、4.15 (s, 4H)、3.85 (s, 4H)、2.53 (br s, 3H)。MS (ESI) m/z 518.5 [M + H]⁺

【1424】

メタノール (15.0 mL) および水 (2.00 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (600 mg, 1.16 mmol, 1.00 当量)、鉄 (323 mg, 5.79 mmol, 5.00 当量)、および塩化アンモニウム (558 mg, 10.43 mmol, 364 uL, 9.00 当量) の混合物を、80 で 4 時間攪拌した。反応混合物をメタノール (100 mL) に添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC により精製して、混合物を得、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン (200 mg, 409 umol, 収率 35%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.82 - 7.71 (m, 1H)、7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.48 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H)、7.26 (br d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.93 - 6.81 (m, 3H)、5.31 (s, 2H)、4.11 (s, 4H)、3.81 (br s, 2H)、3.43 (s, 4H)、2.36 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 488.3 [M + H]⁺

【1425】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の N⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン (80.0 mg, 164 umol, 1.00 当量)、トリエチルアミン (49.8 mg, 49.2 umol, 68.5 uL, 3.00 当量) の溶液に、25 でアクリル酸無水物 (20.7 mg, 164 umol, 1.41 uL, 1.00 当量) を添加した。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物

を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、45(4.15mg、7.50umol、収率4.58%、純度98%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.64 - 8.59(m, 2H)、8.47(s, 1H)、7.85(d, J = 2.3Hz, 1H)、7.82 - 7.75(m, 2H)、7.68(d, J = 8.1Hz, 1H)、7.50(dd, J = 2.5, 8.7Hz, 1H)、7.40(br s, 1H)、7.26(br d, J = 7.2Hz, 1H)、7.07 - 6.93(m, 2H)、6.59 - 6.49(m, 1H)、6.45 - 6.27(m, 1H)、5.91(br d, J = 10.1Hz, 1H)、5.30(s, 2H)、4.07(s, 4H)、3.41(s, 4H)、2.34(s, 3H)。MS(ESI)m/z 542.3[M+H]⁺

10

【1426】

46:4で得た中間体III(400mg、939umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、2-メチル-2,7-ジアザスピロモ[4.4]ノナン(240mg、1.13mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は4%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.00(br s, 1H)、8.60(d, J = 4.6Hz, 1H)、8.46(br s, 3H)、8.26(br s, 1H)、7.81 - 7.71(m, 2H)、7.65(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.59(br d, J = 8.3Hz, 1H)、7.24(br s, 1H)、7.01 - 6.96(m, 1H)、6.94(br s, 1H)、6.50(br s, 2H)、5.86(br s, 1H)、5.28(s, 2H)、3.62(br d, J = 8.8Hz, 1H)、3.26 - 3.20(m, 4H)、3.11(br d, J = 7.1Hz, 2H)、2.88(br d, J = 10.3Hz, 1H)、2.70(s, 3H)、2.11 - 2.02(m, 2H)、2.01 - 1.88(m, 2H)。MS(ESI)m/z 570.1[M+H]⁺

20

【1427】

47:4で得た中間体III(400mg、939umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、2-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール(243mg、1.22mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は5%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.74(s, 1H)、9.59(s, 1H)、8.60(d, J = 4.4Hz, 1H)、8.49 - 8.42(m, 2H)、8.01(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.92 - 7.85(m, 1H)、7.71(dd, J = 2.4, 9.2Hz, 1H)、7.58(d, J = 8.0Hz, 1H)、7.40 - 7.34(m, 1H)、7.24(d, J = 9.2Hz, 1H)、7.07(s, 1H)、6.65 - 6.53(m, 1H)、6.36 - 6.28(m, 1H)、5.87 - 5.77(m, 1H)、5.28(s, 2H)、3.47 - 3.38(m, 2H)、3.07 - 2.99(m, 2H)、2.86 - 2.81(m, 2H)、2.24(s, 3H)。MS(ESI)m/z 556.4[M+H]⁺

30

【1428】

48:4で得た中間体III(600mg、1.41mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、N,1-ジメチルピロリジン-3-アミン(241mg、2.11mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は19%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.66(br d, J = 7.1Hz, 2H)、8.70(s, 1H)、8.60(d, J = 4.6Hz, 1H)、8.47(s, 1H)、7.99(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.88(dt, J = 1.5, 7.7Hz, 1H)、7.70(dd, J = 2.4, 8.9Hz, 1H)、7.59(d, J = 7.7Hz, 1H)、7.37(dd, J = 5.3, 7.0Hz, 1H)、7.33(s, 1H)、7.25(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.

40

50

6.9 (br dd, J = 10.3、16.9 Hz, 1H)、6.33 (dd, J = 1.7、16.9 Hz, 1H)、5.82 (br d, J = 11.7 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)、3.90 (br s, 1H)、2.72 (s, 3H)、2.63 (br d d, J = 4.2、9.5 Hz, 2H)、2.44 (br s, 1H)、2.31 - 2.26 (m, 1H)、2.23 (s, 3H)、1.99 - 1.79 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 544.4 [M + H]⁺ 566.4 [M + Na]⁺

【1429】

49:4で得た中間体III (500 mg, 1.17 mmol) から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、1-メチルオクタヒドロピロ口[3,4-b]ピロール (178 mg, 1.41 mmol) であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は23%であった。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.58 (br s, 2H)、8.44 (s, 1H)、7.97 - 7.90 (m, 2H)、7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.60 (dd, J = 9.0、2.2 Hz, 1H)、7.45 - 7.37 (m, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.73 - 6.62 (m, 1H)、6.58 - 6.49 (m, 1H) 5.91 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、3.28 (br d, J = 9.0 Hz, 1H) 3.18 - 3.12 (m, 1H)、3.07 - 2.96 (m, 3H)、2.88 (br dd, J = 10.0、4.0 Hz, 1H)、2.50 (s, 3H)、2.44 - 2.36 (m, 1H)、2.34 - 2.24 (m, 1H)、1.82 - 1.70 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 556.4 [M + H]⁺

10

20

30

【1430】

50:アセトニトリル (10.0 mL) 中の4で得た中間体III (400 mg, 93.9 umol, 1.00当量) およびtert-ブチル1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート (205 mg, 1.03 mmol, 1.10当量, 0.5シュウ酸) の混合物に、炭酸カリウム (260 mg, 1.88 mmol, 2.00当量) を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮して、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)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート (511 mg, 粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.75 - 8.60 (m, 2H)、8.54 (s, 1H)、8.41 (s, 1H)、7.85 - 7.70 (m, 5H)、7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.68 (s, 1H)、5.33 (s, 2H)、4.55 - 4.50 (m, 2H)、4.43 - 4.42 (m, 2H)、3.95 - 3.85 (m, 2H)、2.65 - 2.50 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)。

40

【1431】

トリフルオロ酢酸 (0.500 mL) とジクロロメタン (5.00 mL) の混合溶媒中の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)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート (490 mg, 811 umol, 1.00当量) の溶液を、10℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物にトリフルオロ酢酸 (0.500 mL) を添加し、混合物を20℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、N-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-6-ニトロ-7-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン (510 mg, 粗製、トリフルオロアセテート) を黄色の油状物として得た。

【1432】

アセトニトリル (5.00 mL) 中のN-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメ

50

トキシ)フェニル)-6-ニトロ-7-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4-アミン(500mg、809umol、1.00当量、トリフルオロアセテート)、水素化ホウ素酢酸ナトリウム(sodium borohydride acetate)(343mg、1.62mmol、2.00当量)、およびホルマリン溶液(98.5mg、1.21mmol、純度28%、1.50当量)の混合物を、25で10時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(821mg、粗製)を黄色の油状物として得た。

【1433】

メタノール(5.00mL)と水(3.00mL)の混合溶媒中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(815mg、粗製)、鉄粉(308mg、5.51mmol、3.50当量)、および塩化アンモニウム(295mg、5.51mmol、3.50当量)の混合物を、80で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮して、水を除去し、残留物を得た。残留物をメタノール(30.0mL)で粉碎し、濾過した。濾液のpHを約11に調整し、固体が混合物中に沈殿した。混合物の体積を約5.00mLに濃縮した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC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-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(46.0mg、94.3umol、収率6%)を黄色の固体として得た。

10

20

30

40

50

【1434】

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 8.60(d, J = 4.8Hz, 1H)、8.55(s, 1H)、7.83(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.79-7.72(m, 1H)、7.66(d, J = 8.0Hz, 1H)、7.47(dd, J = 2.4, 8.8Hz, 1H)、7.26-7.21(m, 1H)、7.00(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.95(s, 1H)、6.91(br s, 1H)、6.87(s, 1H)、5.29(s, 2H)、4.18-4.10(m, 2H)、4.06-4.00(m, 2H)、3.84(br s, 2H)、3.21(t, J = 6.8Hz, 2H)、2.45(t, J = 6.8Hz, 2H)、2.37(s, 3H)。

【1435】

ジメチルホルムアミド(0.500mL)中のN⁴-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(29.0mg、59.4umol、1.00当量)、アクリル酸(5.14mg、71.3umol、1.20当量)、ピリジン(14.1mg、178umol、3.00当量)、およびカルボンジイルアミン塩酸塩(carbon diylamine hydrochloride)(17.1mg、89.1umol、1.50当量)の混合物を、15で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を分取HPLCにより精製して、50(19.03mg、34.76umol、収率58%、純度99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 8.62(s, 1H)、8.61(br d, J = 4.4Hz, 1H)、8.57(br s, 1H)、7.87(d, J = 2.8Hz, 1H)、7.80-7.72(m, 1H)、7.70-7.64(m, 1H)、7.49(dd, J = 2.4, 8.8Hz, 1H)、7.08(s, 1H)、7.01(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.57-6.48(m, 1H)、6.40-6.27(m, 1H)、5.90(br d, J = 10.0Hz, 1H)、5.30(s, 2H)、4.17-4.10(m, 2H)、4.02-3.94(m, 2H)、3.21(t, J = 6.8Hz, 2H)、2.45(t, J = 6.8Hz, 2H)、2.37(s, 3H)。MS(ESI)m/z 54

2 . 4 [M + H] ⁺

【 1 4 3 6 】

51 : 28 で得た中間体 XV (430 mg、822 umol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、HNR' R' ' は、ヘキサヒドロ - 1H - フロ [3 , 4 - c] ピロール (0 . 100 g、884 umol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、XV からの全収率は 47 % であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 8 . 92 (s , 1 H) , 8 . 56 (d , J = 4 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 45 (s , 1 H) , 8 . 28 (br s , 1 H) , 7 . 95 - 7 . 87 (m , 2 H) , 7 . 72 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 59 (dd , J = 2 . 6 , 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 36 (m , 1 H) , 7 . 24 (s , 1 H) , 7 . 17 (d , J = 8 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 72 - 6 . 63 (m , 1 H) , 6 . 54 - 6 . 44 (m , 1 H) , 5 . 88 (dd , J = 1 . 6 , 10 . 1 Hz , 1 H) , 5 . 28 (s , 2 H) , 4 . 43 (t , J = 4 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 78 (d , J = 9 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 69 - 3 . 60 (m , 2 H) , 3 . 46 - 3 . 38 (m , 2 H) , 3 . 25 (br d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 3 . 03 (br s , 2 H) , 2 . 55 (br dd , J = 5 . 7 , 10 . 2 Hz , 2 H) 。 MS (ESI) m / z 587 . 3 [M + H] ⁺

【 1 4 3 7 】

52 : 28 で得た中間体 XV (500 mg、956 umol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、HNR' R' ' は、1 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンオキサレート (235 mg、1 . 24 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、XV からの全収率は 7 % であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 9 . 69 (s , 1 H) , 9 . 63 (s , 1 H) , 8 . 84 (s , 1 H) , 8 . 61 (d , J = 4 . 2 Hz , 1 H) , 8 . 50 (s , 1 H) , 8 . 34 (s , 1 H) , 8 . 00 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 89 (dt , J = 1 . 7 , 7 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 70 (dd , J = 2 . 5 , 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 60 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 38 (dd , J = 5 . 2 , 6 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 26 (t , J = 4 . 5 Hz , 2 H) , 6 . 70 (dd , J = 10 . 1 , 17 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 34 (dd , J = 1 . 8 , 16 . 9 Hz , 1 H) , 5 . 96 - 5 . 72 (m , 1 H) , 5 . 29 (s , 2 H) , 4 . 36 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 4 . 19 (br t , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 64 - 3 . 55 (m , 2 H) , 3 . 26 - 3 . 17 (m , 2 H) , 2 . 85 (br t , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 73 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 。 MS (ESI) m / z 573 . 1 . 1 [M + H] ⁺

【 1 4 3 8 】

53 : 28 で得た中間体 XV (600 mg、1 . 15 mmol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、HNR' R' ' は、N - メチルシクロプロパンアミン (247 mg、2 . 30 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、XV からの全収率は 19 % であった。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) = 9 . 68 (s , 1 H) , 9 . 56 (s , 1 H) , 8 . 83 (s , 1 H) , 8 . 60 (d , J = 4 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 63 - 8 . 58 (m , 1 H) , 8 . 49 (s , 1 H) , 7 . 99 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 88 (dt , J = 1 . 7 , 7 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 69 (dd , J = 2 . 5 , 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 37 (dd , J = 5 . 1 , 7 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 29 (s , 1 H) , 7 . 25 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 66 (dd , J = 10 . 3 , 17 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 30 (dd , J = 1 . 7 , 17 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 81 (dd , J = 1 . 7 , 10 . 1 Hz , 1 H) , 5 . 29 (s , 2 H) , 4 . 31 (t , J = 5 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 00 (t , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 2 . 37 (s , 3 H) , 1 . 81 (tt , J = 3 . 4 , 6 . 5 Hz , 1 H) , 0 . 46 - 0 . 40 (m , 2 H) , 0 . 36 - 0 . 30 (m , 2 H)

10

20

30

40

50

)。MS (ESI) m/z 545.4 [M+H]⁺

【1439】

54：塩酸 / 酢酸エチル (4 M、20.0 mL) 中の 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)オキシ)メチル)シクロプロピル)カルバメート (1.40 g、2.36 mmol、1.00当量) の溶液を、窒素雰囲気下で、15 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (3 × 3.00 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、7 - ((1 - アミノシクロプロピル)メトキシ) - 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 (1.00 g、1.89 mmol、収率 80%、塩酸塩) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 12.09 (br s, 1H)、9.97 - 9.73 (m, 1H)、8.94 (br d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.86 (br s, 2H)、8.73 (br d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.27 - 8.09 (m, 1H)、7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.78 (br d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.75 - 7.68 (m, 2H)、7.60 (br d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.55 - 5.40 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、1.32 - 1.17 (m, 2H)、1.13 - 1.04 (m, 2H)。

【1440】

アセトニトリル (25.0 mL) 中の 7 - ((1 - アミノシクロプロピル)メトキシ) - 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 (1.00 g、1.89 mmol、1.00当量、塩酸塩) の溶液に、37% ホルマリン (460 mg、5.67 mmol、422 uL、3.00当量)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.28 g、6.04 mmol、3.20当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (10.0 mL) で粉碎し、減圧下で乾燥させて、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1 - (ジメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (650 mg、998 umol、収率 52%、純度 80%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 9.05 (br s, 1H)、8.56 (br s, 2H)、7.98 - 7.86 (m, 3H)、7.71 (br d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.60 (br d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.40 (br d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.33 (s, 1H)、7.16 (br d, J = 8.6 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.52 (br s, 2H)、2.96 - 2.80 (m, 6H)、1.17 (br d, J = 13.2 Hz, 4H)。

【1441】

メタノール (18.0 mL) と水 (9.00 mL) の混合溶媒中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - ((1 - (ジメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (650 mg、998 umol、純度 80%、1.00当量) の溶液に、鉄粉 (502 mg、8.98 mmol、9.00当量) および塩化アンモニウム (374 mg、6.99 mmol、7.00当量) を添加した。混合物を 60 で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、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により精製し、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 - (ジメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ)キナゾリン - 4, 6 - ディアミン (180 mg、319 umol、収率 31%、純度 87%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.92 (dt, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H)、7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H)、7.44 - 7.38 (m, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.16 (d

10

20

30

40

50

、 $J = 8.8\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.06 (s、 1H)、 5.28 (s、 2H)、 4.26 (s、 2H)、 2.56 (s、 6H)、 0.92 - 0.82 (m、 4H)。

【1442】

ジメチルホルムアミド (0.400 mL) 中の N^4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - (デメチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (160 mg、 284 umol、 純度 87%、 0.87 当量) の溶液に、 アクリル酸 (デメチルホルムアミド中 0.500 M、 977 uL、 1.50 当量)、 カルボジイミド塩酸塩 (125 mg、 652 umol、 2.00 当量)、 およびピリジン (デメチルホルムアミド中 0.500 M、 1.30 mL、 2 当量) を添加した。混合物を 25 度で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥させて、 54 (85.18 mg、 148.16 umol、 収率 45%、 純度 94%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、 CDCl₃) = 9.09 (s、 1H)、 8.64 (s、 1H)、 8.61 (br d、 $J = 3.4\text{ Hz}$ 、 1H)、 8.28 (s、 1H)、 7.89 (d、 $J = 2.4\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.81 - 7.73 (m、 1H)、 7.67 (d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.54 - 7.47 (m、 2H)、 7.25 (br d、 $J = 7.3\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.21 (s、 1H)、 7.06 - 6.99 (m、 1H)、 6.49 (d、 $J = 16.9\text{ Hz}$ 、 1H)、 6.34 - 6.21 (m、 1H)、 5.96 - 5.84 (m、 1H)、 5.31 (s、 2H)、 4.22 (s、 2H)、 2.57 (s、 6H)、 0.98 - 0.86 (m、 2H)、 0.83 - 0.74 (m、 2H)。MS (ESI) m/z 545.5 [M+H]⁺

【1443】

55 : テトラヒドロフラン (30.0 mL) 中の tert - ブチル (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) カルバメート (1.00 g、 5.34 mmol、 3.00 当量) の溶液に、 0 度で水素化ナトリウム (427 mg、 10.7 mmol、 純度 60%、 6.00 当量) を添加し、混合物を 0 度で 0.5 時間攪拌した。N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (758 mg、 1.78 mmol、 1.00 当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を 50 度で 2.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (180 mL) で希釈した。合わせた有機層を、ブライン (6 × 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、減圧下で濃縮して、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) オキシ) メチル) シクロプロピル) カルバメート (1.40 g、 粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、 DMSO - d₆) = 10.14 (br s、 1H)、 9.31 - 9.13 (m、 1H)、 8.60 (br d、 $J = 4.6\text{ Hz}$ 、 1H)、 8.56 (s、 1H)、 7.98 (br d、 $J = 2.4\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.88 (dt、 $J = 1.7, 7.7\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.80 - 7.62 (m、 3H)、 7.58 (br d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、 1H)、 7.43 - 7.33 (m、 2H)、 7.26 (br d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、 2H)、 5.29 (s、 2H)、 4.26 (s、 2H)、 1.36 (br d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、 9H)、 0.76 (br s、 2H)、 0.71 - 0.68 (m、 2H)。

【1444】

メタノール (44.0 mL) 中の 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) オキシ) メチル) シクロプロピル) カルバメート (1.00 g、 1.69 mmol、 1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (848 mg、 15.1 mmol、 9.00 当量)、 塩化アンモニウム (631 mg、 11.8 mmol、 7.00 当量)、 および水 (11.0 mL) を添加した。混合物を 60 度で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、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により精製し、凍結乾燥させて、tert - ブチル (1 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2

10

20

30

40

50

- イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)カルバメート(300mg、533mmol、収率31%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.23(s、1H)、8.68-8.53(m、1H)、8.30(s、1H)、8.05(d、J=2.4Hz、1H)、7.88(dt、J=1.7、7.7Hz、1H)、7.70(dd、J=2.6、8.9Hz、1H)、7.58(d、J=7.8Hz、1H)、7.52(br s、1H)、7.39-7.36(m、1H)、7.35(s、1H)、7.22(d、J=9.0Hz、1H)、6.95(s、1H)、5.51(br s、2H)、5.27(s、2H)、4.02(s、2H)、1.37(s、9H)、0.89-0.82(m、2H)、0.82-0.77(m、2H))

10

【1445】

ジメチルホルムアミド(0.500mL)中のtert-ブチル(1-(((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)カルバメート(280mg、497umol、1.00当量)の溶液に、カルボジイミド塩酸塩(191mg、995umol、2.00当量)、アクリル酸(ジメチルホルムアミド中0.500M、1.49mL、1.50当量)、およびピリジン(ジメチルホルムアミド中0.500M、1.99mL、2.00当量)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、tert-ブチル(1-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)カルバメート(150mg、243umol、収率48%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.70(s、1H)、9.46(br s、1H)、9.12(br s、1H)、8.60(d、J=3.9Hz、1H)、8.46(s、1H)、7.96(d、J=2.7Hz、1H)、7.88(dt、J=1.7、7.7Hz、1H)、7.67(dd、J=2.6、8.9Hz、1H)、7.59(d、J=7.8Hz、1H)、7.55(br s、1H)、7.37(dd、J=5.5、7.2Hz、1H)、7.24(d、J=9.0Hz、1H)、7.17(s、1H)、6.81(br dd、J=10.0、16.9Hz、1H)、6.39(br d、J=16.6Hz、1H)、5.93-5.83(m、1H)、5.29(s、2H)、4.15(s、2H)、1.37(s、9H)、0.95-0.87(m、2H)、0.84(br s、2H))。

20

【1446】

ジクロロメタン(1.00mL)中のtert-ブチル(1-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)カルバメート(10.0mg、16.2umol、1.00当量)の溶液に、トリフルオロ酢酸(154mg、1.35mmol、0.100mL、83.3当量)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をEW8418-290の残留物と合わせ、分取HPCにより精製し、凍結乾燥させて、55(5.74mg、4.37umol、収率26%、純度96%、トリフルオロアセテート)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.85(br s、1H)、9.76(s、1H)、9.20(s、1H)、8.75(s、1H)、8.67(br s、3H)、8.61(br d、J=3.7Hz、1H)、7.94-7.85(m、2H)、7.60(br d、J=7.8Hz、2H)、7.43-7.36(m、1H)、7.36-7.29(m、2H)、6.79(dd、J=10.3、16.9Hz、1H)、6.40(d、J=17.1Hz、1H)、5.97-5.87(m、1H)、5.35-5.30(m、2H)、4.38(s、2H)、1.14(s、2H)、1.10-1.03(m、2H)。MS(ESI)m/z 517.2[M+H]⁺

30

【1447】

40

50

5 6 : 一般手順Aに従い合成し、ステップA . 2において、H₂N - Xは、2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)アニリン(1 . 44 g、6 . 59 mmol)であり、ステップA . 3において、OH求核剤は、2 - モルホリノエタノール(250 mg、1 . 91 mmol)であり、変異型i i)は、ステップA . 4において使用され、変異型i i)は、ステップA . 5において使用され、IIから全収率は24%であった。¹

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 9 . 17(s、1 H)、8 . 69 - 8 . 58(m、3 H)、8 . 09 - 7 . 96(m、1 H)、7 . 76(t d、J = 7 . 8、1 . 8 Hz、1 H)、7 . 54(d、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 43(s、1 H)、7 . 29(s、1 H)、7 . 28 - 7 . 24(m、1 H)、6 . 94 - 6 . 83(m、2 H)、6 . 58 - 6 . 35(m、2 H)、5 . 87(dd、J = 10 . 0、1 . 4 Hz、1 H)、5 . 24(s、2 H)、4 . 37(t、J = 5 . 6 Hz、2 H)、3 . 85 - 3 . 72(m、4 H)、2 . 93(t、J = 5 . 6 Hz、2 H)、2 . 68 - 2 . 58(m、4 H)。MS(ESI)m/z 545 . 3[M + H]⁺

【1448】

5 7 : 一般手順Aに従い合成し、ステップA . 2において、H₂N - Xは、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)アニリン(1 . 11 g、4 . 39 mmol)であり、ステップA . 3において、OH求核剤は、2 - モルホリノエタノール(399 mg、3 . 04 mmol)であり、変異型i i)は、ステップA . 4において使用され、変異型i)は、ステップA . 5において使用され、IIから全収率は9%であった。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9 . 66(br s、1 H)、9 . 59(s、1 H)、8 . 85(s、1 H)、8 . 66 - 8 . 58(m、1 H)、8 . 39(s、1 H)、7 . 91(t d、J = 7 . 6、1 . 8 Hz、1 H)、7 . 61(dd、J = 8 . 0、3 . 6 Hz、2 H)、7 . 40(dd、J = 7 . 4、5 . 8 Hz、1 H)、7 . 36(d、J = 11 . 8 Hz、1 H)、7 . 32(s、1 H)、6 . 70(dd、J = 17 . 0、10 . 2 Hz、1 H)、6 . 31(dd、J = 17 . 0、1 . 8 Hz、1 H)、5 . 82(dd、J = 10 . 2、1 . 8 Hz、1 H)、5 . 34(s、2 H)、4 . 35(t、J = 5 . 8 Hz、2 H)、3 . 65 - 3 . 51(m、4 H)、2 . 84(t、J = 5 . 8 Hz、2 H)、2 . 56 - 2 . 52(m、4 H)。MS(ESI)m/z 579 . 3[M + H]⁺

【1449】

5 8 : 一般手順Aに従い合成し、ステップA . 2において、H₂N - Xは、5 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)ピリジン - 2 - アミン(305 mg、1 . 52 mmol)であり、ステップA . 3において、OH求核剤は、2 - モルホリノエタノール(241 mg、1 . 84 mmol)であり、変異型i)は、ステップA . 4において使用され、変異型i)は、ステップA . 5において使用され、IIから全収率は1%であった。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) = 8 . 99(s、1 H)、8 . 58(br d、J = 4 . 2 Hz、1 H)、8 . 48(s、1 H)、8 . 44(br s、2 H)、8 . 24 - 8 . 13(m、2 H)、7 . 91(t d、J = 7 . 8、1 . 8 Hz、1 H)、7 . 65(d、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 54(dd、J = 9 . 0、2 . 8 Hz、1 H)、7 . 41(dd、J = 6 . 8、5 . 0 Hz、1 H)、7 . 22(s、1 H)、6 . 70(dd、J = 17 . 0、10 . 2 Hz、1 H)、6 . 48(dd、J = 17 . 0、1 . 6 Hz、1 H)、5 . 90 - 5 . 82(m、1 H)、5 . 27(s、2 H)、4 . 39(br t、J = 5 . 0 Hz、2 H)、3 . 84 - 3 . 76(m、4 H)、3 . 00(t、J = 5 . 0 Hz、2 H)、2 . 69(br s、4 H)。MS(ESI)m/z 528 . 4[M + H]⁺

【1450】

5 9 : 5 6で得た中間体III(600 mg、1 . 47 mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA . 3において、NH求核剤は、1 - メチルピロリジン - 3 - オール(297 mg、2 . 93 mmol)であり、変異型i i)は、ステップA . 4において使用され、変異型i i i)は、ステップA . 5において使用され、IIIから全

10

20

30

40

50

収率は 19 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.54 (br, d, J = 13.7 Hz, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.86 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.40 - 7.29 (m, 2H)、7.12 (s, 1H)、7.04 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H)、6.90 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H)、6.74 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H)、6.30 (dd, J = 1.9, 17.1 Hz, 1H)、5.86 - 5.74 (m, 1H)、5.22 (s, 2H)、5.10 (br s, 1H)、2.82 (br d, J = 3.7 Hz, 2H)、2.78 - 2.72 (m, 1H)、2.42 - 2.34 (m, 2H)、2.28 (s, 3H)、2.04 - 1.95 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 10 515.4 [M + H]⁺

【1451】

60 : 57 で得た中間体 III (900 mg, 2.03 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A.3において、NH求核剤は、1-メチルピロリジン-3-オール (444 mg, 4.26 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ A.4において使用され、変異型 i i i) は、ステップ A.5において使用され、IIIからの全収率は 13 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.63 (br s, 1H)、9.51 (br s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.36 (br s, 1H)、7.90 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.64 - 7.55 (m, 2H)、7.42 - 7.30 (m, 2H)、7.14 (s, 1H)、6.76 (dd, J = 10.1, 17.0 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.8, 17.1 Hz, 1H)、5.84 - 5.78 (m, 1H)、5.33 (s, 2H)、5.10 (br s, 1H)、2.83 (br d, J = 4.5 Hz, 2H)、2.79 - 2.71 (m, 1H)、2.42 - 2.35 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.08 - 1.97 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 20 549.3 [M + H]⁺、571.3 [M + Na]⁺

【1452】

61 : 58 で得た中間体 III (600 mg, 1.53 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A.3において、NH求核剤は、1-メチルピロリジン-3-オール (309 mg, 3.06 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ A.4において使用され、変異型 i i) は、ステップ A.5において使用され、IIIからの全収率は 7 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.05 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、8.61 (br d, J = 4.6 Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.24 - 8.15 (m, 2H)、7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.64 - 7.51 (m, 2H)、7.43 - 7.33 (m, 1H)、7.16 (s, 1H)、6.75 (br dd, J = 10.5, 16.9 Hz, 1H)、6.32 (br d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.82 (br d, J = 10.9 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、5.11 (br s, 1H)、2.83 (br d, J = 3.9 Hz, 2H)、2.79 - 2.72 (m, 1H)、2.39 - 2.34 (m, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.05 - 1.95 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 40 498.4 [M + H]⁺

【1453】

62 : 4 で得た中間体 III (820 mg, 1.93 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A.3において、OH求核剤は、3-(メジチルアミノ)シクロブタノール (444 mg, 3.85 mmol) であり、変異型 i) は、ステップ A.4において使用され、変異型 i i) は、ステップ A.5において使用され、IIIからの全収率は 12 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.66 (s, 1H)、9.60 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.68 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 50

1 H)、7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.36 (dd, J = 5.3, 7.0 Hz, 1 H)、7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1 H)、7.09 (s, 1 H)、6.75 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1 H)、6.32 (dd, J = 1.9, 16.9 Hz, 1 H)、5.84 - 5.78 (m, 1 H)、5.28 (s, 2 H)、4.73 (五重線, J = 7.0 Hz, 1 H)、2.78 - 2.68 (m, 2 H)、2.40 (t, J = 7.1 Hz, 1 H)、2.07 (s, 6 H)、2.03 - 1.94 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 545.3 [M + H]⁺、567.3 [M + Na]⁺

【1454】

63：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、4-フェノキシシアニリン(370 mg, 2.00 mmol)であり、ステップA.3において、O-H求核剤は、2-モルホリノエタノール(453 mg, 3.45 mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は6%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.71 (s, 1 H)、9.58 (s, 1 H)、8.86 (s, 1 H)、8.48 (s, 1 H)、8.29 (s, 1 H)、7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.43 - 7.37 (m, 2 H)、7.31 (s, 1 H)、7.13 (t, J = 7.40 Hz, 1 H)、7.04 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 4 H)、6.68 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1 H)、5.85 - 5.79 (m, 1 H)、4.35 (t, J = 5.8 Hz, 2 H)、3.62 - 3.55 (m, 4 H)、2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.56 - 2.53 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 512.3 [M + H]⁺

【1455】

64：ジメチルスルホキシド(10.0 mL)中の4で得た中間体III(800 mg, 1.88 mmol)および炭酸カリウム(779 mg, 5.64 mmol, 3.00当量)の溶液に、tert-ブチルN-ピロリジン-3-イルカルバメート(700 mg, 3.76 mmol, 2.00当量)を添加した。混合物を25で1時間攪拌した。残留物を水(30.0 mL)で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、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)ピロリジン-3-イル)カルバメート(970 mg, 1.64 mmol, 収率87%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.90 (br s, 1 H)、9.03 (s, 1 H)、8.60 (br d, J = 4.5 Hz, 1 H)、8.49 (s, 1 H)、8.02 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、7.88 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1 H)、7.71 (br dd, J = 2.0, 8.9 Hz, 1 H)、7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.37 (dd, J = 5.1, 7.0 Hz, 1 H)、7.26 (br d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.00 (s, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、4.11 (br s, 1 H)、3.51 - 3.42 (m, 1 H)、3.42 - 3.35 (m, 2 H)、2.99 (br dd, J = 4.5, 10.1 Hz, 1 H)、2.54 (s, 1 H)、2.19 - 2.08 (m, 1 H)、1.97 - 1.89 (m, 1 H)、1.38 (s, 9 H)。

【1456】

塩酸/酢酸エチル(10.0 mL)中の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)ピロリジン-3-イル)カルバメート(770 mg, 1.30 mmol, 1.0当量)の混合物。混合物を25で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を水(30.0 mL)および飽和炭酸ナトリウム(5.00 mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-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(570 mg, 1.16 mmol, 収率89%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.95 (br s, 1 H)、9.01 (br s, 1 H)、8.60 (br s, 1 H)、8.42 (br s, 1 H)、8

. 0 0 (b r s、 1 H)、 7 . 8 7 (b r d、 J = 6 . 8 H z、 1 H)、 7 . 6 7 (b r d、 J = 7 . 6 H z、 1 H)、 7 . 5 8 (b r d、 J = 7 . 2 H z、 1 H)、 7 . 3 6 (b r s、 1 H)、 7 . 2 4 (b r d、 J = 8 . 3 H z、 1 H)、 6 . 9 5 (b r s、 1 H)、 5 . 2 8 (b r s、 2 H)、 3 . 5 7 - 3 . 3 9 (m、 2 H)、 3 . 2 7 - 3 . 2 2 (m、 1 H)、 2 . 8 3 (b r s、 1 H)、 2 . 0 3 (b r s、 1 H)、 1 . 9 8 - 1 . 6 3 (m、 2 H)。

【1457】

アセトニトリル (2 0 . 0 m L) 中の 7 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 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 (5 7 0 m g、 1 . 1 6 m m o l、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 ホルムアルデヒド (9 4 0 m g、 1 1 . 6 m m o l、 0 . 8 6 3 m L、 1 0 . 0 当量) 、 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 8 6 m g、 3 . 7 1 m m o l、 3 . 2 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。残留物を水 (3 0 m L) で粉碎し、 濾過し、 濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 m g、 0 . 9 6 2 m m o l、 収率 8 2 %) を黄色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) = 9 . 9 3 (b r s、 1 H)、 9 . 0 4 (b r s、 1 H)、 8 . 5 9 (b r s、 1 H)、 8 . 4 8 (b r s、 1 H)、 8 . 0 2 (b r s、 1 H)、 7 . 8 8 (b r s、 1 H)、 7 . 7 0 (b r s、 1 H)、 7 . 5 9 (b r s、 1 H)、 7 . 3 7 (b r s、 1 H)、 7 . 2 6 (b r d、 J = 6 . 7 H z、 1 H)、 7 . 0 4 (b r s、 1 H)、 5 . 2 8 (b r s、 2 H)、 3 . 1 6 (b r s、 4 H)、 2 . 7 7 (b r s、 1 H)、 2 . 1 9 (b r s、 6 H)、 2 . 1 4 - 2 . 0 2 (m、 1 H)、 1 . 8 5 (b r s、 1 H)。

【1458】

メタノール (2 5 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 m g、 0 . 9 6 2 m m o l、 1 . 0 0 当量) および鉄粉 (3 7 6 m g、 6 . 7 3 m m o l、 7 . 0 0 当量) の溶液に、 水 (5 . 0 0 m L) 中の塩化アンモニウム (4 6 3 m g、 8 . 6 5 m m o l、 0 . 3 0 3 m L、 9 . 0 0 当量) の溶液を添加した。混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、 次いで、 真空中で濃縮した。残留物をメタノール (1 0 0 m L) で粉碎し、 濾過した。濾液を濃縮して、 残留物を得た。残留物を水 (3 0 . 0 m L) および飽和炭酸ナトリウム (2 . 0 0 m L) で粉碎した。濾過後、 濾過ケーキをメタノール (1 0 0 m L) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、 N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (5 7 0 m g、 粗製) を褐色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) = 9 . 2 4 (s、 1 H)、 8 . 5 9 (b r d、 J = 4 . 6 H z、 1 H)、 8 . 3 4 - 8 . 2 8 (m、 1 H)、 8 . 0 9 - 7 . 9 9 (m、 1 H)、 7 . 9 0 - 7 . 8 5 (m、 1 H)、 7 . 7 1 (d d、 J = 2 . 1、 9 . 0 H z、 1 H)、 7 . 6 1 - 7 . 5 6 (m、 1 H)、 7 . 4 2 - 7 . 3 8 (m、 1 H)、 7 . 3 6 (b r d、 J = 5 . 0 H z、 1 H)、 7 . 2 2 (d、 J = 9 . 0 H z、 1 H)、 7 . 0 3 (s、 1 H)、 5 . 3 2 - 5 . 2 5 (m、 2 H)、 5 . 0 9 (b r s、 2 H)、 3 . 1 8 (b r d、 J = 8 . 7 H z、 4 H)、 2 . 4 1 (b r s、 6 H)、 2 . 1 8 - 2 . 0 9 (m、 1 H)、 2 . 0 4 - 1 . 8 7 (m、 1 H)、 1 . 3 5 (s、 1 H)。

【1459】

N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 0 m L) 中の N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 5 0 m g、 0 . 5 1 0 m m o l、 1 . 0 0 当量) 、 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 9 6 m g、 1 . 0 2 m m o l、 2 . 0 0 当量) 、 およびピリジン (8 0 . 7 m g、 1 . 0 2 m m)

o 1、0.0824 mL、2.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド中のアクリル酸(0.500 M、1.53 mL、1.50当量)の溶液を添加した。混合物を20で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、64(70.49 mg、118 umol、収率23%、純度99%、ギ酸)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.92 (br s, 1 H)、9.50 (br s, 1 H)、8.62 - 8.57 (m, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、8.23 (d, J = 15.0 Hz, 1 H)、8.20 - 8.19 (m, 1 H)、8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.88 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1 H)、7.76 - 7.68 (m, 1 H)、7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.39 - 7.34 (m, 1 H)、7.26 - 7.20 (m, 1 H)、6.86 (s, 1 H)、6.59 - 6.47 (m, 1 H)、6.29 (dd, J = 1.7, 17.1 Hz, 1 H)、5.80 (dd, J = 1.6, 10.3 Hz, 1 H)、5.27 (s, 2 H)、3.48 - 3.34 (m, 4 H)、2.82 - 2.68 (m, 1 H)、2.19 (br s, 6 H)、2.15 - 2.07 (m, 1 H)、1.86 - 1.68 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 544.4 [M + 1]⁺

【1460】

65：テトラヒドロフラン(10.0 mL)中の1-メチルピペラジン(2.50 g、25.0 mmol、1.00当量)、3-クロロ-3-メチルブト-1-イン(3.07 g、30.0 mmol、1.20当量)、トリエチルアミン(2.53 g、25.0 mmol、1.00当量)の攪拌懸濁液に、窒素下で、0で塩化銅(I)(336 mg、3.39 mmol、0.136当量)を添加した。混合物を窒素で0.1時間バージし、20で0.5時間攪拌した。水(80.0 mL)および1 N 塩酸水溶液(20.0 mL)を添加し、混合物を減圧下で濃縮した。混合物を酢酸エチル(2 × 20.0 mL)で洗浄し、炭酸カリウム(約10.0 g)を添加して塩基性化した。混合物を酢酸エチル(3 × 20.0 mL)で抽出し、ブライン(30.0 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、1-メチル-4-(2-メチルブト-3-イン-2-イル)ピペラジン(2.00 g、12.0 mmol、収率48%)を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) = 3.14 (s, 1 H)、2.57 - 2.51 (m, 2 H)、2.31 (br s, 3 H)、2.13 (s, 3 H)、1.35 - 1.20 (m, 6 H)。

【1461】

N,N-ジメチルホルムアミド(5.00 mL)およびトリエチルアミン(2.00 mL)中の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ネート(0.400 g、720 umol、1.00当量)、1-メチル-4-(2-メチルブト-3-イン-2-イル)ピペラジン(144 mg、864 umol、1.20当量)、ヨウ化銅(I)(27.4 mg、144 umol、0.200当量)の溶液に、20でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(14.4 ug、72.0 umol、0.100当量)を添加した。混合物を20で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、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~酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=5/1/0.001)により精製して、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-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.250 g、437 umol、収率60%)を黄色の固体として得た。

【1462】

MS (ESI) m/z 572.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) = 9.46 (s, 1 H)、8.72 (s, 1 H)、8.60 (br d, J = 4.8 Hz, 1 H)、8.03 (s, 1 H)、7.96 (s, 1 H)、7.89 (br t, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.72 (br d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)、7.42 - 7.34 (m, 1 H)、7.31 (d, J = 10

8.7 Hz、1H)、5.31(s、2H)、3.40-3.36(m、2H)、2.71(br s、3H)、2.26(br s、3H)、1.45(s、6H)。

【1463】

メタノール(10.0 mL)および水(5.00 mL)中の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-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.250 g、437 umol、1.00当量)、塩化アンモニウム(117 mg、2.19 mmol、5.00当量)の懸濁液に、20で鉄粉(122 mg、2.19 mmol、5.00当量)を添加した。混合物を80で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(30.0 mL)で粉碎して、N⁴-(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-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブト-1-インn-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.180 g、粗製)を黄色の固体として得た。MS(ESI)m/z 542.3 [M+H]⁺

【1464】

N,N-ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中のN⁴-(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-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.100 g、185 umol、1.00当量)の溶液に、20で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(106 mg、553 umol、3.00当量)、ピリジン(0.500 M、740 umol、4.00当量)、アクリル酸(0.500 M、222 umol、1.20当量)を添加した。そして混合物を20で12時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を分取HPLCにより精製して、粗製生成物(30 mg)を得、粗製生成物を分取HPLCにより再精製して、65(13.67 mg、22.7 umol、収率12%、純度99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 Hz、DMSO-d₆) = 9.87(br s、1H)、9.82(br s、1H)、8.65(s、1H)、8.60(br d、J = 4.0 Hz、1H)、8.57(br s、1H)、8.03(br s、1H)、7.88(dt、J = 1.7、7.7 Hz、1H)、7.79(s、1H)、7.72(br d、J = 9.2 Hz、1H)、7.59(d、J = 7.8 Hz、1H)、7.37(dd、J = 5.1、6.5 Hz、1H)、7.27(d、J = 8.8 Hz、1H)、6.56(br dd、J = 9.7、16.8 Hz、1H)、6.32(dd、J = 1.8、17.0 Hz、1H)、5.87-5.79(m、1H)、5.29(s、2H)、2.65-2.60(m、4H)、2.36-2.28(m、4H)、2.14(s、3H)、1.42(s、6H)。MS(ESI)m/z 596.5, [M+H]⁺, 618.5 [M+Na]⁺

【1465】

66: テトラヒドロフラン(15.0 mL)中の3-クロロ-3-メチルブト-1-イン(1.00 g、9.75 mmol、1.10 mL、1.00当量)、ジメチルアミン(1.03 g、12.7 mmol、1.16 mL、1.30当量、HCl)、およびトリエチルアミン(2.96 g、29.2 mmol、4.07 mL、3.00当量)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下で、0で塩化第一銅(193 mg、1.95 mmol、46.6 uL、0.200当量)を添加した。混合物を0.1時間窒素でバージし、20で0.5時間攪拌した。混合物を、水(20.0 mL)、塩酸(1.00 M、10.0 mL)を添加し、減圧下で濃縮した。その後、混合物をtert-ブチルメチルエーテル(2×40.0 mL)で洗浄し、炭酸カリウム(5.00 g)を添加して塩基性にした。残留物をtert-ブチルメチルエーテル(3×60.0 mL)で抽出し、ブライン(30.0 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N,N,2-トリメチルブト-3-イン-2-アミン(200 mg、1.80 mmol、収率18%)を褐色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 3.12(s、1H)、2.16(s、6H)、1.28(s、6H)。

10

20

30

40

50

【1466】

ジメチルホルムアミド(20.0 mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(4.0 g、9.39 mmol、1.00当量)の溶液に、15で酢酸カリウム(4.61 g、47.0 mmol、5.00当量)を添加した。混合物を100で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(50.0 mL)で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水(20.0 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、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-オール(4.0 g、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.07(s、1H)、9.19(br s、1H)、8.68-8.52(m、2H)、8.00(br s、1H)、7.88(br d、J = 6.8 Hz、1H)、7.69(br d、J = 7.6 Hz、1H)、7.59(br d、J = 7.21 Hz、1H)、7.37(br s、1H)、7.28(br d、J = 8.6 Hz、1H)、7.20(br s、1H)、5.30(s、2H)。

【1467】

ジクロロメタン(100 mL)中の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-オール(4.00 g、9.44 mmol、1.00当量)およびピリジン(3.73 g、47.2 mmol、3.81 mL、5.00当量)の溶液に、0でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(5.33 g、18.9 mmol、3.11 mL、2.00当量)を添加した。混合物を20で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲルカラム：80 g；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-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ネート(2.00 g、3.60 mmol、収率38%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.72(s、1H)、8.77(s、1H)、8.64-8.58(m、1H)、8.04(s、1H)、7.99(d、J = 2.6 Hz、1H)、7.92-7.87(m、1H)、7.70(dd、J = 8.9、2.6 Hz、1H)、7.61-7.58(m、1H)、7.40-7.36(m、1H)、7.32(d、J = 9.0 Hz、1H)、5.32(s、2H)。MS(ESI)m/z 556.2[M+H]⁺

【1468】

ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の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ネート(500 mg、900 umol、1.00当量)の溶液に、20でN,N,2-トリメチルブト-3-イン-2-アミン(150 mg、1.35 mmol、1.50当量)、ヨウ化銅(85.7 mg、450 umol、0.500当量)、トリエチルアミン(273 mg、2.70 mmol、376 uL、3.00当量)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(104 mg、90.0 umol、0.100当量)を添加した。混合物を窒素で脱気し、窒素下で、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。残留物をフラッシュクロマトグラフィー[シリカゲルカラム：12 g；石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1；ジクロロメタン/メタノール=10/1]により精製して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(460 mg、粗製)を薄褐色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.40(br s、1H)、9.47(br s、1H)、8.83(br s、1H)、8.73(s、1H)、8.61(br d、J = 4.8 Hz、1H)、8.03(br d、J = 2.32 Hz、2H)、7.89(br d、J = 1.6 Hz、1H)、7.76-7.71(m、1H)、7.58-7.53(m、2H)、5.32(s、2H)、2.52(s、6H)、

1 . 5 3 (s、6 H)。MS (E S I) m / z 5 1 7 . 4 [M + H] ⁺

【 1 4 6 9 】

メタノール (2 0 . 0 mL) および水 (4 . 0 0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブト - 1 - イン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (4 0 0 mg、7 7 4 umol、1 . 0 0 当量) の溶液に、2 0 で鉄 (2 1 6 mg、3 . 8 7 mmol、5 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (2 0 7 mg、3 . 8 7 mmol、1 3 5 uL、5 . 0 0 当量) を添加した。混合物を窒素で脱気し、窒素下で、7 0 で1時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製し、N ⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブト - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 8 0 mg、5 7 5 umol、収率 7 4 %)。¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d ₆) = 1 1 . 1 0 (br s、1 H)、1 0 . 7 0 (br s、1 H)、8 . 7 4 (s、1 H)、8 . 6 2 (d、J = 4 . 2 Hz、1 H)、7 . 9 5 - 7 . 8 9 (m、2 H)、7 . 8 1 (s、1 H)、7 . 7 3 (s、1 H)、7 . 6 5 - 7 . 5 9 (m、2 H)、7 . 4 1 (dd、J = 7 . 0 、5 . 3 Hz、1 H)、7 . 3 6 (d、J = 9 . 0 Hz、1 H)、5 . 3 5 (s、2 H) 2 . 9 4 (s、6 H)、1 . 7 8 (s、6 H)。

10

【 1 4 7 0 】

ジメチルホルムアミド (5 . 0 0 mL) 中の N ⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - メチルブト - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 2 0 mg、4 5 1 . 7 5 umol、1 当量) およびアクリル酸 (6 5 . 1 mg、9 0 4 umol、6 2 . 0 uL、2 . 0 0 当量) の溶液に、2 0 でピリジン (7 1 . 5 mg、9 0 4 umol、7 2 . 9 uL、2 . 0 0 当量) 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 (1 7 3 mg、9 0 4 umol、2 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 0 で1時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を分取HPLCにより精製して、6 6 (3 0 . 3 8 mg、5 5 . 0 3 umol、収率 1 2 . 1 8 %、純度 9 8 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz、CD ₃OD) = 8 . 6 6 (s、1 H)、8 . 5 8 (d、J = 4 . 5 2 Hz、1 H)、8 . 5 3 (s、1 H)、7 . 9 5 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、7 . 9 4 - 7 . 9 0 (m、1 H)、7 . 8 9 (s、1 H)、7 . 7 4 (d、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 6 3 (dd、J = 8 . 8 6 、2 . 6 3 Hz、1 H)、7 . 4 1 (dd、J = 6 . 9 、5 . 3 2 Hz、1 H)、7 . 1 9 (d、J = 8 . 9 Hz、1 H)、6 . 6 3 - 6 . 5 3 (m、1 H)、6 . 5 3 - 6 . 4 5 (m、1 H)、5 . 9 2 (dd、J = 9 . 8 、2 . 0 Hz、1 H)、5 . 3 0 (s、2 H)、2 . 4 4 (s、6 H)、1 . 5 6 (s、6 H)。MS (E S I) m / z 5 4 1 . 4 [M + H] ⁺

20

【 1 4 7 1 】

6 7 : 4 で得た中間体 III (8 0 0 mg、1 . 8 8 mmol) から開始する一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 3 において、OH求核剤は、1 - メチルピロリジン - 3 - オール (3 8 0 mg、3 . 7 6 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、IIIからの全収率は 2 4 % であった。¹H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d ₆) = 1 0 . 1 4 (br s、1 H)、9 . 6 8 (br s、1 H)、8 . 6 9 (br s、1 H)、8 . 6 0 (dd、J = 0 . 7 、4 . 8 Hz、1 H)、8 . 4 8 (s、1 H)、8 . 2 2 (s、2 H)、8 . 0 1 - 7 . 9 5 (m、1 H)、7 . 8 8 (dt、J = 1 . 7 、7 . 7 Hz、1 H)、7 . 6 7 (dd、J = 2 . 3 、9 . 0 Hz、1 H)、7 . 5 8 (d、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 3 7 (dd、J = 4 . 9 、6 . 6 Hz、1 H)、7 . 2 5 (d、J = 9 . 2 Hz、1 H)、7 . 1 8 (s、1 H)、5 . 2 8 (s、2 H)、5 . 1 6 (br s、1 H)、3 . 0 3 - 2 . 7 9 (m、3 H)、2 . 5 7 - 2 . 5 1 (m、1 H)、2 . 4 2 - 2 . 3 7 (m、4 H)、2 . 0 7 (br s、3 H)、2 . 0 0 - 1 . 9 4 (m、1 H)。MS (E S I) m / z 5 4 3 . 4 [M + H] ⁺

30

【 1 4 7 2 】

40

50

68：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アニリン(500mg、2.33mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、1-メチルピロリジン-3-オール(414mg、4.09mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからIIIの全収率は27%であった。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.75 - 9.54(m, 2H)、8.94(br s, 1H)、8.48(s, 1H)、8.23(br d, J = 4.8Hz, 1H)、8.18(d, J = 2.2Hz, 1H)、7.74(d, J = 2.3Hz, 1H)、7.67(dd, J = 2.6, 8.7Hz, 1H)、7.26 - 7.22(m, 1H)、7.22 - 7.18(m, 1H)、7.17(br s, 1H)、6.94(d, J = 8.7Hz, 1H)、6.82 - 6.70(m, 1H)、6.32(br d, J = 17.0Hz, 1H)、5.86 - 5.79(m, 1H)、5.16(br s, 1H)、3.05 - 2.82(m, 3H)、2.52(br d, J = 1.8Hz, 1H)、2.44(s, 3H)、2.42 - 2.36(m, 3H)、2.35 - 2.30(m, 1H)、2.20(s, 3H)、2.03(br d, J = 4.0Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 511.4[M+H]⁺

【1473】

69：4で得た中間体III(400mg、939umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(193mg、1.22mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIからIIIの全収率は64%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.10(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.61(d, J = 4.8Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、7.89(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.81 - 7.73(m, 1H)、7.68(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、7.51(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.54(br s, 1H)、7.28 - 7.23(m, 2H)、7.01(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.55 - 6.45(m, 1H)、6.42 - 6.30(m, 1H)、5.88(dd, J = 10.2, 1.0Hz, 1H)、5.31(s, 2H)、4.30(t, J = 6.4Hz, 2H)、2.66 - 2.55(m, 4H)、2.51(br s, 4H)、2.32(s, 3H)、2.19 - 2.09(m, 4H)。MS(ESI)m/z 588.4[M+H]⁺

【1474】

70：28で得た中間体XV(600mg、1.15mmol)から開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.4において、HNR'R''は、1-メチルピペラジン(412mg、4.11mmol)であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、XVからの全収率は17%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.90(s, 1H)、8.68(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.60(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.88(d, J = 2.8Hz, 1H)、7.79 - 7.73(m, 1H)、7.69 - 7.64(m, 1H)、7.51 - 7.44(m, 2H)、7.26 - 7.22(m, 1H)、7.02(d, J = 9.2Hz, 1H)、5.31(s, 2H)、4.36(t, J = 5.6Hz, 2H)、2.92(t, J = 5.6Hz, 2H)、2.75 - 2.39(m, 8H)、2.32(s, 3H)、2.08(s, 3H)。MS(ESI)m/z 586.3[M+H]⁺

【1475】

71：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、6-(2-ピリジルメトキシ)ピリジン-3-アミン(961mg)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(304mg、2.32mmol)であり、変異型i)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIからIIIの全収率は7%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.14(s, 1H)、8.67 - 8.58(m, 2H)、8.45(s, 1H)、8.38 - 8.28(m, 2H)、8.18(d, J = 4.8Hz, 1H)、8.02(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.85(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.70(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.55(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.40(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.25(d, J = 4.8Hz, 1H)、7.10(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.95(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.80(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.65(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.50(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.35(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.20(d, J = 4.8Hz, 1H)、6.05(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.90(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.75(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.60(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.45(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.30(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.15(d, J = 4.8Hz, 1H)、5.00(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.85(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.70(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.55(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.40(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.25(d, J = 4.8Hz, 1H)、4.10(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.95(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.80(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.65(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.50(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.35(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.20(d, J = 4.8Hz, 1H)、3.05(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.90(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.75(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.60(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.45(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.30(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.15(d, J = 4.8Hz, 1H)、2.00(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.85(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.70(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.55(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.40(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.25(d, J = 4.8Hz, 1H)、1.10(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.95(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.80(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.65(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.50(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.35(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.20(d, J = 4.8Hz, 1H)、0.05(d, J = 4.8Hz, 1H)。MS(ESI)m/z 588.4[M+H]⁺

10

20

30

40

50

H)、8.38(d,J=2.4Hz,1H)、8.03(dd,J=2.8,8.8Hz,1H)、7.71(dt,J=1.6,7.6Hz,1H)、7.49(d,J=7.6Hz,1H)、7.37(s,1H)、7.29(s,1H)、7.26-7.20(m,1H)、6.96(d,J=8.8Hz,1H)、6.53-6.45(m,1H)、6.43-6.32(m,1H)、5.88(dd,J=1.2,10.0Hz,1H)、5.55(s,2H)、4.37(t,J=5.6Hz,2H)、3.80-3.71(m,4H)、2.92(t,J=5.6Hz,2H)、2.64-2.55(m,4H)。MS(ESI)m/z 528.4[M+H]⁺

【1476】

72:71で得た中間体III(400mg,939umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、(3R)-1-メチルピロリジン-3-オール(247mg,2.45mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は5%であった。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)=9.15(s,1H)、8.99(br s,1H)、8.63(d,J=4.4Hz,1H)、8.59(s,1H)、8.39(d,J=2.4Hz,1H)、8.03(dd,J=2.8,8.8Hz,1H)、7.74-7.67(m,2H)、7.49(d,J=8.0Hz,1H)、7.25-7.20(m,1H)、7.15(s,1H)、6.94(d,J=8.8Hz,1H)、6.61(br s,1H)、6.53-6.46(m,1H)、5.86-5.80(m,1H)、5.54(s,2H)、5.17-5.08(m,1H)、3.49-3.17(m,2H)、2.87-2.73(m,1H)、2.65-2.50(m,5H)、2.30-2.20(m,1H)。MS(ESI)m/z 498.4[M+H]⁺

【1477】

73:68で得た中間体III(700mg,1.73mmol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(453mg,3.45mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は39%であった。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)=9.68(br s,1H)、9.59(s,1H)、8.86(s,1H)、8.49(s,1H)、8.20(s,1H)、8.18(d,J=2.7Hz,1H)、7.75(d,J=2.3Hz,1H)、7.67(dd,J=2.4,8.7Hz,1H)、7.31(s,1H)、7.26-7.22(m,1H)、7.22-7.18(m,1H)、6.95(d,J=8.7Hz,1H)、6.68(dd,J=10.3,17.0Hz,1H)、6.31(dd,J=1.9,17.1Hz,1H)、5.85-5.79(m,1H)、4.34(t,J=5.7Hz,2H)、3.59-3.55(m,4H)、2.82(t,J=5.7Hz,2H)、2.55-2.51(m,4H)、2.51-2.48(m,1H)、2.44(s,3H)、2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z 541.2[M+H]⁺

【1478】

74:一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(579mg,2.64mmol)であり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノール(166mg,1.27mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型ii)は、ステップA.5において使用され、IIからの全収率は17%であった。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)=9.24(s,1H)、8.97(s,1H)、8.64(s,1H)、8.34(s,1H)、7.70(d,J=9.0Hz,2H)、7.51(s,1H)、7.35-7.30(m,2H)、7.07(d,J=9.0Hz,2H)、7.03-6.99(m,2H)、6.66-6.58(m,1H)、6.55-6.50(m,1H)、5.90(dd,J=9.8,1.6Hz,1H)、4.42(t,J=5.0Hz,1H)

= 5 . 4 H z、 2 H)、 3 . 8 9 - 3 . 8 1 (m、 4 H)、 3 . 1 2 (t、 J = 5 . 4 H z、 2 H)、 2 . 8 3 (br d、 J = 4 . 2 H z、 4 H)。 M S (E S I) m / z 5 4 6 . 3 [M + H] ⁺

【 1 4 7 9 】

7 5 : 一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、H₂N - X は、4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) アニリン (4 0 9 m g、 2 . 2 0 m m o l) であり、ステップ A . 3 において、O H 求核剤は、2 - モルホリノエタノール (9 3 9 m g、 7 . 1 6 m m o l) であり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5 において使用され、II からの全収率は 4 % であった。¹H N M R (4 0 0 M Hz、 D M S O - d₆) = 9 . 7 5 (s、 1 H)、 9 . 6 1 (s、 1 H)、 8 . 8 7 (s、 1 H)、 8 . 4 9 (s、 1 H)、 8 . 4 0 (s、 1 H)、 8 . 3 6 (t、 J = 2 . 8 H z、 1 H)、 7 . 8 5 (d、 J = 8 . 8 H z、 2 H)、 7 . 4 4 (br s、 2 H)、 7 . 3 2 (s、 1 H)、 7 . 1 2 (d、 J = 8 . 7 H z、 2 H)、 6 . 6 9 (br dd、 J = 1 0 . 6、 1 6 . 7 H z、 1 H)、 6 . 3 1 (d、 J = 1 6 . 9 H z、 1 H)、 5 . 8 3 (d、 J = 1 0 . 6 H z、 1 H)、 4 . 3 5 (t、 J = 5 . 7 H z、 2 H)、 3 . 5 8 (t、 J = 4 . 4 H z、 4 H)、 2 . 8 3 (t、 J = 5 . 6 H z、 2 H)、 2 . 5 6 - 2 . 5 2 (m、 4 H)。 M S (E S I) m / z 5 1 3 . 4 [M + H] ⁺

【 1 4 8 0 】

7 6 : 2 8 で得た中間体 X V (2 . 0 0 g、 6 . 9 4 m m o l) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、H N R ' R ' ' は、N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン (6 0 9 m g、 3 . 7 0 m m o l、 H C 1) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X V からの全収率は 6 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) = 9 . 6 8 (s、 1 H)、 9 . 5 9 (s、 1 H)、 8 . 8 5 (s、 1 H)、 8 . 6 1 (d、 J = 4 . 6 H z、 1 H)、 8 . 4 9 (s、 1 H)、 8 . 0 0 (d、 J = 2 . 6 H z、 1 H)、 7 . 8 9 (dt、 J = 1 . 7、 7 . 6 H z、 1 H)、 7 . 7 0 (dd、 J = 2 . 6、 8 . 9 H z、 1 H)、 7 . 6 0 (d、 J = 7 . 9 H z、 1 H)、 7 . 4 1 - 7 . 3 5 (m、 1 H)、 7 . 3 1 (s、 1 H)、 7 . 2 6 (d、 J = 9 . 2 H z、 1 H)、 6 . 6 9 (dd、 J = 1 0 . 2、 1 7 . 2 H z、 1 H)、 6 . 3 2 (dd、 J = 1 . 8、 1 7 . 1 H z、 1 H)、 5 . 9 1 - 5 . 7 4 (m、 1 H)、 5 . 2 9 (s、 2 H)、 4 . 3 2 (t、 J = 5 . 7 H z、 2 H)、 2 . 9 9 (br d、 J = 1 1 . 7 H z、 2 H)、 2 . 8 0 (t、 J = 5 . 7 H z、 2 H)、 2 . 1 5 (s、 6 H)、 2 . 1 0 - 1 . 9 6 (m、 3 H)、 1 . 6 9 (br d、 J = 1 1 . 9 H z、 2 H)、 1 . 4 3 - 1 . 3 0 (m、 2 H)。 M S (E S I) m / z 6 0 2 . 5 [M + H] ⁺

【 1 4 8 1 】

7 7 : 2 8 で得た中間体 X V (1 0 0 m g、 2 0 6 u m o l) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、H N R ' R ' ' は、2 - メチルオクタヒドロピロ[3 , 4 - c]ピロール (6 6 . 9 m g、 4 1 1 u m o l、 H C 1) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X V からの全収率は 1 0 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) = 9 . 6 8 (s、 1 H)、 9 . 6 0 (s、 1 H)、 8 . 8 5 (s、 1 H)、 8 . 6 1 (d、 J = 4 . 8 H z、 1 H)、 8 . 5 0 (s、 1 H)、 8 . 0 0 (d、 J = 2 . 6 H z、 1 H)、 7 . 8 9 (dt、 J = 1 . 7、 7 . 7 H z、 1 H)、 7 . 7 0 (dd、 J = 2 . 5、 9 . 0 H z、 1 H)、 7 . 6 0 (d、 J = 7 . 8 H z、 1 H)、 7 . 4 1 - 7 . 3 4 (m、 1 H)、 7 . 3 0 (s、 1 H)、 7 . 2 6 (d、 J = 9 . 0 H z、 1 H)、 6 . 6 8 (dd、 J = 1 0 . 1、 1 7 . 1 H z、 1 H)、 6 . 3 1 (dd、 J = 1 . 7、 1 7 . 1 H z、 1 H)、 5 . 8 8 - 5 . 7 5 (m、 1 H)、 5 . 2 9 (s、 2 H)、 4 . 3 2 (br t、 J = 5 . 6 H z、 2 H)、 2 . 8 6 (br t、 J = 5 . 6 H z、 2 H)、 2 . 8 0 - 2 . 7 1 (m、 2 H)、 2 . 5 7 (br s、 2 H)、 2 . 4 3 - 2 . 3 5 (m、 2 H)、 2 . 3 1 (br dd、 J = 4 . 1、 8 . 7 H z、 2 H)、 2 . 2 4 (50

d d、J = 2.8、8.8 Hz、2H)、2.17(s、3H)。MS(ESI)m/z
600.1 [M + H]⁺

【1482】

78:4で得た中間体III(400mg、939umol)から開始する一般手順Aに従い合成し、ステップA.3において、NH求核剤は、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(168mg、1.32mmol)であり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は45%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.00(s, 1H)、8.73(s, 1H)、8.61(br s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.45(br s, 1H)、7.88(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.80-7.76(m, 1H)、7.67(d, J = 7.8Hz, 1H)、7.54(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.52(s, 1H)、7.28-7.23(m, 1H)、6.99(d, J = 9.0Hz, 1H)、6.54-6.48(m, 2H)、5.88(dd, J = 7.0, 4.4Hz, 1H)、5.29(s, 2H)、3.28(br d, J = 12.0Hz, 2H)、2.89-2.82(m, 1H)、2.77(br t, J = 11.6Hz, 2H)、2.70(s, 6H)、2.28-2.09(m, 4H)。MS(ESI)m/z
558.4 [M + H]⁺

【1483】

79:アセトニトリル(20.0mL)中の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(800mg、3.52mmol、1.00当量)および4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(704mg、3.52mmol、1.00当量)の反応混合物を、25で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、7-フルオロ-6-ニトロ-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)キナゾリン-4-アミン(1.5g、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.69(br s, 1H)、9.93(d, J = 7.70Hz, 1H)、8.92(s, 1H)、8.83(br d, J = 4.77Hz, 1H)、8.29-8.22(m, 1H)、8.04(d, J = 11.86Hz, 1H)、7.89(d, J = 7.83Hz, 1H)、7.78(d, J = 8.93Hz, 2H)、7.75-7.70(m, 1H)、7.26(d, J = 9.05Hz, 2H)、5.47(s, 2H)。

【1484】

ジメチルスルホキシド(10.0mL)中の7-フルオロ-6-ニトロ-N-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)キナゾリン-4-アミン(400mg、1.02mmol、1.00当量)、tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(444mg、2.04mmol、2.00当量)、およびカリウムtert-ブトキシド(344.07mg、3.07mmol、3.00当量)の混合物を、20で1時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を逆相クロマトグラフィー[カラム: 80g、CH₃CN/H₂O(FA: 0.1%) = 0/1 ~ 1/1]により精製して、tert-ブチル3-(((6-ニトロ-4-((4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(340mg、578umol、収率57%)を黄色の固体として得た。

【1485】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.06(s, 1H)、9.24(s, 1H)、8.66-8.57(m, 2H)、7.86(br t, J = 7.58Hz, 1H)、7.69(br d, J = 8.93Hz, 2H)、7.61(s, 1H)、7.55(br d, J = 7.95Hz, 1H)、7.41-7.34(m, 1H)、7.13-7.07(m, 2H)、5.21(s, 2H)、4.59(br t, J = 8.74Hz, 1H)、4.48(br d, J = 13.57Hz, 1H)、4.28(br s, 1H)、3.97(br d, J = 11.37Hz, 1H)、3.83(br d, J = 8.80Hz, 1H)、3.72(br s, 1H)、3.55(br d, J = 50

9.17 Hz、1H)、3.47 - 3.41 (m, 2H)、1.35 (br s, 9H)。
。

【1486】

メタノール (10.0 mL) および水 (2.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((6 - ニトロ - 4 - ((4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (0.450 g, 764.51 umol, 1.00 当量)、鉄 (213 mg, 3.82 mmol, 5.00 当量)、および塩化アンモニウム (204 mg, 3.82 mmol, 134 uL, 5.00 当量) の混合物を、70 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を逆相クロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (200 mg, 358 umol, 収率 47%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.07 (br s, 1H)、8.60 (d, J = 4.16 Hz, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.86 (td, J = 7.70, 1.71 Hz, 1H)、7.64 - 7.58 (m, 2H)、7.55 (d, J = 7.82 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.37 (dd, J = 7.09, 5.14 Hz, 1H)、7.17 (br s, 1H)、7.08 (d, J = 9.05 Hz, 2H)、5.62 (br s, 2H)、5.21 (s, 2H)、4.47 - 4.31 (m, 3H)、4.05 (br d, J = 11.86 Hz, 1H)、3.84 (br d, J = 8.68 Hz, 1H)、3.68 (br s, 1H)、3.57 (br d, J = 11.74 Hz, 1H)、3.46 - 3.41 (m, 2H)、1.42 (br s, 9H)。
10

【1487】

ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (200 mg, 358 umol, 1.00 当量) およびアクリル酸 (38.7 mg, 537 umol, 36.9 uL, 1.50 当量) の溶液に、25 で 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 (137 mg, 716 umol, 2.00 当量) およびピリジン (56.6 mg, 716 umol, 57.8 uL, 2.00 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。アクリル酸 (51.6 mg, 716 umol, 49.1 uL, 2.00 当量)、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 (137 mg, 716 umol, 2.00 当量)、およびピリジン (56.6 mg, 716 umol, 57.8 uL, 2.00 当量) を混合物に添加した。得られた混合物を 25 で 6 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を分取 HPLC により精製して、tert - ブチル 3 - ((6 - アクリルアミド - 4 - ((4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (50.0 mg, 81.6 umol, 収率 23%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.64 (s, 1H)、8.96 (br s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.04 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.86 (br t, J = 7.40 Hz, 1H)、7.65 (br d, J = 8.68 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 7.58 Hz, 1H)、7.40 - 7.34 (m, 2H)、7.05 (br d, J = 9.05 Hz, 2H)、6.71 (br dd, J = 16.81, 10.33 Hz, 1H)、6.33 (br d, J = 16.02 Hz, 1H)、5.84 (br d, J = 10.51 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.48 (br s, 1H)、4.33 (br s, 2H)、4.08 (br d, J = 11.74 Hz, 1H)、3.85 (br d, J = 10.15 Hz, 1H)、3.69 (br d, J = 11.86 Hz, 1H)、3.54 (br d, J = 10.88 Hz, 1H)、3.46 - 3.38 (m, 2H)、1.40 (br s, 9H)。
20
30

【1488】

ジクロロメタン (10.0 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((6 - アクリルアミド - 4 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (45.0 mg, 73.5 μmol, 1.00 当量) およびトリフルオロ酢酸 (3.08 g, 27.0 mmol, 2.00 mL, 36.8 当量) の反応混合物を、0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を分取 HPLC により精製して、79 (30 mg, 58.53 μmol, 収率 79.69 %, 純度 100 %) を黄色の固体として得た。¹H

NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.67 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.03 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.86 (td, J = 7.70, 1.83 Hz, 1H)、7.69 - 7.63 (m, 2H)、7.55 (d, J = 7.82 Hz, 1H)、7.36 (dd, J = 6.97, 5.38 Hz, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.08 - 7.02 (m, 2H)、6.71 (dd, J = 16.93, 10.33 Hz, 1H)、6.33 (dd, J = 17.00, 1.96 Hz, 1H)、5.88 - 5.82 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.15 - 4.10 (m, 1H)、4.07 - 4.01 (m, 1H)、3.88 (dd, J = 10.70, 2.75 Hz, 1H)、3.70 (br d, J = 10.76 Hz, 1H)、3.46 - 3.39 (m, 1H)、3.29 - 3.26 (m, 2H)、3.18 (br s, 1H)、2.89 - 2.76 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 513.5 [M + H]⁺

【1489】

80 : 一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 1 において、エタン - 1 , 2 - ジオール (22.2 g, 35.8 mmol) 、ステップ C . 3 において、H₂N - X は、4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) アニリン (1.39 g, 6.94 mmol) であり、ステップ C . 4 において、HNR' R'' は、N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミン (45.4 mg, 3.54 mmol) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、I からの全収率は 31 % であった。¹

H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.62 (br d, J = 3.6 Hz, 2H)、8.84 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 3.8 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.85 (br t, J = 6.8 Hz, 1H)、7.66 (br d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.55 (br d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.05 (br d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.68 (br dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H)、6.31 (br d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.81 (br d, J = 10.0 Hz, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.31 (br s, 2H)、2.98 (br d, J = 11.4 Hz, 2H)、2.79 (br s, 2H)、2.14 (s, 6H)、2.09 (br d, J = 4.8 Hz, 2H)、2.02 (br d, J = 8.6 Hz, 1H)、1.68 (br d, J = 11.2 Hz, 2H)、1.45 - 1.30 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 568.6 [M + H]⁺

【1490】

81 : 80 で得た中間体 XV (800 mg, 1.77 mmol) から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 4 において、HNR' R'' は、2 - メチルオクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール (881 mg, 4.43 mmol, 2 HCl) であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、XV からの全収率は 8 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.74 (s, 1H)、9.70 - 9.55 (m, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.60 (br d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.28 (s, 3H)、7.85 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H)、7.66 (br d, J = 9.0 Hz, 2H)、7.55 (br d, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.05 (br d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.72 (br dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H)

JP 2022-502495 A 2022.1.11

10

20

30

40

50

)、6.32 (br dd, J = 17.0、1.6 Hz, 1H)、5.87 - 5.76 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.35 (br t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.98 (br t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.90 - 2.82 (m, 2H)、2.77 - 2.67 (m, 4H)、2.63 - 2.54 (m, 4H)、2.44 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 566.6 [M + H]⁺。

【1491】

82 : プロパン-2-オール (30.0 mL) 中の 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン (2.10 g, 9.24 mmol, 1.10 当量) および 3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アニリン (1.80 g, 8.40 mmol, 1.00 当量) の混合物を、90 で 2 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル (20.0 mL) で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、7-フルオロ-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (3.70 g、粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.29 (br s, 1H)、9.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.76 - 7.70 (m, 2H)、7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。

10

【1492】

N,N-ジメチルホルムアミド (40.0 mL) 中の 7-フルオロ-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (3.70 g, 9.13 mmol, 1.00 当量) の溶液に、酢酸カリウム (4.48 g, 45.6 mmol, 5.00 当量) を添加した。混合物を 100 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (30.0 mL)との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 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、真空中で濃縮して、4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (2.40 g, 5.95 mmol、収率 65%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.97 (br s, 1H)、9.15 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.24 - 8.14 (m, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.68 (br d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.25 - 7.23 (m, 1H)、7.22 - 7.19 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)。

20

【1493】

ジクロロメタン (30.0 mL) 中の 4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (1.90 g, 4.71 mmol, 1.00 当量) および ピリジン (1.86 g, 23.6 mmol, 1.90 mL, 5.00 当量) の溶液に、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.66 g, 9.42 mmol, 1.55 mL, 2.00 当量) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)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ネート (700 mg, 1.31 mmol、収率 27%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.61 (s, 1H)、9.76 (s, 1H)、9.15 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.24 - 8.17 (m, 2H)、8.04 (s, 1H)、7.69 - 7.63 (m, 1H)、6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、2.45 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)。

30

40

50

50

【1494】

N,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)中の4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)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ネート(600mg、1.12mmol、1.00当量)の溶液に、25でN,N,2-トリメチルブト-3-イン-2-アミン(187mg、1.68mmol、1.50当量)、ヨウ化銅(I)(107mg、0.560mmol、0.500当量)、トリエチルアミン(340mg、3.36mmol、0.468mL、3.00当量)、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)(129mg、0.112mmol、0.100当量)を添加した。混合物を25で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。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=1/0~0/1)により精製して、7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(360mg、0.725mmol、収率64%)を黄色の固体として得た。¹⁰ ^{1H NMR}(400MHz、DMSO-d₆)=10.35(s、1H)、9.47(s、1H)、8.77-8.63(m、1H)、8.19(s、1H)、7.96(s、1H)、7.77(br d、J=2.1Hz、1H)、7.69(dd、J=2.4、8.9Hz、1H)、7.27-7.23(m、2H)、6.97(d、J=8.8Hz、1H)、2.44(s、3H)、2.35(br s、6H)、2.23(s、3H)、1.46(s、6H)。

【1495】

メタノール(15.0mL)中の7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(310mg、0.624mmol、1.00当量)および鉄粉(244mg、4.37mmol、7.00当量)の溶液に、水(3.00mL)中の塩化アンモニウム(301mg、5.62mmol、0.196mL、9.00当量)の溶液を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。残留物をメタノール(100mL)を添加し、55で0.5時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(30.0mL)および飽和炭酸ナトリウム(2.00mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキをメタノール(100mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-N4-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(230mg、0.493mmol、収率78%)を褐色の固体として得た。³⁰ ^{1H NMR}(400MHz、DMSO-d₆)=9.47(s、1H)、8.33(s、1H)、8.18-8.16(m、1H)、7.80(d、J=2.4Hz、1H)、7.75(d、J=4.5Hz、1H)、7.73(s、1H)、7.71(s、1H)、7.68(d、J=2.4Hz、1H)、7.62(s、1H)、7.55(s、1H)、5.47(s、2H)、2.43(s、3H)、2.29(s、6H)、2.19(s、3H)、1.46(s、6H)。

【1496】

N,N-ジメチルホルムアミド(3.00mL)中の7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-N4-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(210mg、0.450mmol、1.00当量)、ピリジン(178mg、2.25mmol、0.182mL、5.00当量)、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(431mg、2.25mmol、5.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド中のアクリル酸(0.500M、3.60mL、4.00当量)の溶液を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物をメタノール(2.00mL)でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、N-(7-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルブト-1-イン-1-イル)-4-

10

20

30

40

50

- ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (82) (24.35 mg、46.3 umol、収率 10%、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.87 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、8.69 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H)、7.28 - 7.22 (m, 2H)、6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.60 - 6.51 (m, 1H)、6.33 (dd, J = 1.8, 17.1 Hz, 1H)、5.84 (dd, J = 1.8, 10.2 Hz, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.26 (s, 6H)、2.22 (s, 3H)、1.42 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 521.5 [M+1]⁺

【1497】

83：メタノール (20.0 mL) 中のジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホネート (1.16 g、6.02 mmol、1.20 当量) および炭酸カリウム (1.39 g、10.0 mmol、2.00 当量) の溶液に、20 で、tert - ブチル 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、5.02 mmol、1.00 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチル (20.0 mL) で希釈した。濾過後、濾液を濃縮して、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、tert - ブチル 2 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (800 mg、4.10 mmol、収率 81%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) = 4.56 - 4.29 (m, 1H)、3.46 (br d, J = 9.40 Hz, 1H)、3.30 (br s, 1H)、2.34 - 2.14 (m, 1H)、2.12 - 1.96 (m, 3H)、1.89 (br s, 1H)、1.47 (s, 9H)。

【1498】

ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の tert - ブチル 2 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (386 mg、1.98 mmol、1.10 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 - スルホネート (1.00 g、1.80 mmol、1.00 当量)、ヨウ化銅 (68.5 mg、360 umol、0.200 当量)、およびトリエチルアミン (12.1 g、120 mmol、16.7 mL、66.6 当量) の溶液に、15 でテトラキス [トリフェニルホスфин] パラジウム (0) (208 mg、180 umol、0.100 当量) を添加した。混合物を 15 で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して、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、tert - 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) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g、1.66 mmol、収率 92%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.4 (s, 1H)、9.4 (s, 1H)、8.7 (s, 1H)、8.6 (br d, J = 4.28 Hz, 1H)、8.0 (d, J = 2.57 Hz, 1H)、8.0 (s, 1H)、7.9 (s, 1H)、7.9 (td, J = 7.70, 1.83 Hz, 1H)、7.7 (dd, J = 9.05, 2.57 Hz, 1H)、7.4 (dd, J = 6.60, 4.89 Hz, 1H)、7.3 (d, J = 9.05 Hz, 1H)、5.3 (s, 2H)、4.7 (br s, 1H)、3.4 - 3.5 (m, 2H)、2.2 (br s, 1H)、2.0 - 2.1 (m, 2H)、1.9 (br s, 1H)、1.4 (s, 9H)。

【1499】

メタノール (13.0 mL) および水 (13.0 mL) 中の tert - 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) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (400 mg

、 6.66 umol 、 1.00 当量)および塩化アンモニウム(400 mg 、 7.48 mmol 、 2.62 uL 、 11.3 当量)の溶液に、 20°C で鉄(325 mg 、 5.82 mmol 、 8.75 当量)を添加した。混合物を 80°C に加熱し、 80°C で1時間攪拌した。合わせた混合物を濃縮して、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、濾液を酢酸エチル($2 \times 30.0 \text{ mL}$)で抽出して、生成物を回収した。合わせた有機層を濃縮して、粗製生成物を得て、tert-ブチル2-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(300 mg 、粗製)を褐色の油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、DMSO-d₆) = 9.5 (s, 1H)、 $8.6 - 8.6$ (m, 1H)、 8.3 (s, 1H)、 8.0 (d, J = 2.57 Hz , 1H)、 7.9 (td, J = $7.70, 1.71 \text{ Hz}$, 1H)、 7.7 (dd, J = $9.05, 2.57 \text{ Hz}$, 1H)、 $7.5 - 7.7$ (m, 2H)、 7.5 (br s, 1H)、 7.4 (dd, J = $6.97, 5.38 \text{ Hz}$, 1H)、 7.2 (d, J = 9.05 Hz , 1H)、 5.3 (s, 2H)、 4.7 (dd, J = $7.64, 3.36 \text{ Hz}$, 1H)、 $3.4 - 3.5$ (m, 2H)、 2.2 (br d, J = 7.46 Hz , 1H)、 $2.0 - 2.2$ (m, 2H)、 $1.8 - 1.9$ (m, 1H)、 $1.8 - 1.9$ (m, 1H)、 1.5 (s, 7H)、 $1.4 - 1.5$ (m, 1H)。

【1500】

ジオキサン(5.00 mL)中のtert-ブチル2-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(270 mg 、 473 umol 、 1.00 当量)およびピリジン(748 mg 、 9.46 mmol 、 20.0 当量)の溶液に、 0°C で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(906 mg 、 4.73 mmol 、 10.0 当量)およびアクリル酸(341 mg 、 4.73 mmol 、 10.0 当量)を添加した。混合物を 15°C で5時間攪拌した。混合物を濾過して、溶液を得た。溶液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、tert-ブチル2-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(200 mg 、粗製)を橙色の固体として得た。MS (ESI) m/z 625.3 [M + H]₊

【1501】

tert-ブチル2-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(100 mg 、 160 umol 、 1.00 当量)、 4 M 塩酸塩/酢酸エチル(3.00 mL)の混合物を、 25°C で30分間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。溶液を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥させて、粗製生成物を得、これを分取HPLC (カラム: Phenomenex Synerg i C18 150 * 30 mm * 4 um; 移動相: [水($0.225\% \text{ FA}$) - ACN]; B%: 5% ~ 35%, 10 min)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-(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(83) (22.23 mg 、 37.4 umol 、収率 12% 、純度 96% 、ホルメート)を黄色の固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz 、DMSO-d₆) = 9.9 (br s, 2H)、 8.7 (s, 1H)、 $8.6 - 8.6$ (m, 1H)、 8.5 (s, 1H)、 8.3 (s, 2H)、 8.0 (d, J = 2.57 Hz , 1H)、 7.9 (td, J = $7.70, 1.71 \text{ Hz}$, 1H)、 7.8 (s, 1H)、 7.7 (dd, J = $8.93, 2.57 \text{ Hz}$, 1H)、 7.6 (d, J = 7.82 Hz , 1H)、 7.4 (dd, J = $6.97, 5.38 \text{ Hz}$, 1H)、 7.3 (d, J = 9.05 Hz , 1H)、 6.6 (dd, J = $17.06, 10.09 \text{ Hz}$, 1H)、 6.3 (dd, J = $16.99, 1.83 \text{ Hz}$, 1H)、 $5.8 - 5.9$ (m, 1H)、 5.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.8 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.7 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.6 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.5 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.4 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.3 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.2 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.1 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 4.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.9 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.8 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.7 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.6 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.5 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.4 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.3 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.2 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.1 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 3.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.9 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.8 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.7 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.6 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.5 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.4 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.3 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.2 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.1 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 2.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.9 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.8 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.7 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.6 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.5 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.4 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.3 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.2 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.1 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 1.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.9 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.8 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.7 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.6 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.5 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.4 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.3 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.2 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.1 (d, J = 1.05 Hz , 1H)、 0.0 (d, J = 1.05 Hz , 1H)。

10

20

30

40

50

5.3 (s, 2 H)、4.1 (br dd, J = 7.27, 4.83 Hz, 1 H)、3.0 - 3.0 (m, 1 H)、2.8 (br dd, J = 7.64, 5.07 Hz, 1 H)、2.0 - 2.1 (m, 1 H)、1.8 - 1.9 (m, 2 H)、1.7 - 1.7 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 525.3 [M + H] +

【1502】

84：水(10.0 mL)中の3-クロロ-3-メチルブト-1-イン(2.00 g、19.5 mmol、2.19 mL、1.00当量)およびピロリジン(4.85 g、68.3 mmol、5.70 mL、3.50当量)の混合物を、15で24時間攪拌した。混合物を濾過して、濾過ケーキを得た。濾過ケーキをtert-ブチルメチルエーテル(40.0 mL)に溶解し、ブライン(35.0 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、1-(2-メチルブト-3-イン-2-イル)ピロリジン(0.400 g、2.91 mmol、収率15%)を薄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 3.09 (s, 1 H) 2.59 (br s, 4 H) 1.68 (br s, 4 H) 1.30 (s, 6 H)。

【1503】

ジメチルホルムアミド(20.0 mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(6.00 g、14.1 mmol、1.00当量)および酢酸カリウム(6.91 g、70.46 mmol、5.00当量)の混合物を、100で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を得た。水(50.0 mL)を残留物に添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を濾過して、濾過ケーキを得、これを真空下で濃縮して、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-オール(5.60 g、13.2 mmol、収率94%)を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.03 (br s, 1 H)、8.60 (br s, 1 H)、8.39 (br s, 1 H)、8.04 (br s, 1 H)、7.88 (br s, 1 H)、7.72 (br s, 1 H)、7.59 (br s, 1 H)、7.37 (br s, 1 H)、7.25 (br s, 1 H)、6.96 (br s, 1 H)、5.29 (br s, 2 H)。

【1504】

ジクロロメタン(50.0 mL)中の4-[3-クロロ-4-(2-ピリジルメトキシ)アニリノ]-6-ニトロ-キナゾリン-7-オール(6.00 g、14.16 mmol、1.00当量)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(7.99 g、28.31 mmol、4.67 mL、2.00当量)、およびピリジン(5.60 g、70.8 mmol、5.71 mL、5.00当量)の混合物を、25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。残留物をフラッシュにより精製して、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ネート(1.80 g、3.24 mmol、収率23%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.60 (s, 1 H)、9.72 (s, 1 H)、8.78 (s, 1 H)、8.61 (d, J = 4.77 Hz, 1 H)、8.04 (s, 1 H)、7.99 (d, J = 2.57 Hz, 1 H)、7.92 - 7.87 (m, 1 H)、7.70 (dd, J = 8.93, 2.57 Hz, 1 H)、7.62 - 7.58 (m, 1 H)、7.38 (dd, J = 6.66, 4.95 Hz, 1 H)、7.33 (d, J = 9.05 Hz, 1 H)、5.32 (s, 2 H)。

【1505】

ジメチルホルムアミド(8.00 mL)中の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ネート(0.800 g、1.44 mmol、1.00当量)、1-(2-メチルブト-3-イン-2-イル)ピロリジン(296 mg、2.16 mmol、1.50当量)、ヨウ化銅(137 mg、720 umol、0.500当量)、トリエチルアミン(437 mg、4.32 mmol、601 uL、3.00当量)、および二塩化ビス(トリ

10

20

30

40

50

フェニルホスフィン)パラジウム(II)(bis(triphenylphosphine)palladium(II)dichloride)(505mg、720umol、0.500当量)の混合物を、窒素雰囲気下で、25で12時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを真空下で濃縮して、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: 12g, 石油エーテル/酢酸エチル=1/0~1/1、ジクロロメタン/メタノール=10/1]により精製して、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-3-(ピロリジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.600g、1.10mmol、収率77%)を黄色の固体として得、これを次のステップに直接使用した。MS(ESI)m/z 543.4 [M+H]⁺

10

【1506】

メタノール(20.0mL)および水(4.00mL)中の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-3-(ピロリジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(570mg、1.05mmol、1.00当量)、鉄(293mg、5.25mmol、5.00当量)、塩化アンモニウム(281mg、5.25mmol、184uL、5.00当量)の混合物を、70で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、これ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-(3-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(150mg、292umol、収率28%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.48(s, 1H)、8.60(br d, J=4.52Hz, 1H)、8.34(s, 1H)、8.05(d, J=2.45Hz, 1H)、7.92-7.87(m, 1H)、7.72(dd, J=8.99, 2.51Hz, 1H)、7.63-7.57(m, 2H)、7.51(s, 1H)、7.37(dd, J=6.85, 5.26Hz, 1H)、7.25(d, J=9.05Hz, 1H)、5.46(s, 2H)、5.29(s, 2H)、2.73(br s, 4H)、1.76-1.72(m, 4H)、1.48(s, 6H)。

20

【1507】

ジメチルホルムアミド(5.00mL)中のN4-(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-3-(ピロリジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(120mg、234umol、1.00当量)、アクリル酸(33.7mg、468umol、32.1uL、2.00当量)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチカルボジイミド塩酸塩(89.7mg、468umol、2.00当量)、ピリジン(37.0mg、468umol、37.8uL、2.00当量)の混合物を、20で1時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を分取HPLC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-(3-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(84)(35mg、57.09umol、収率24.41%、純度100%、FA)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.95-9.79(m, 2H)、8.67-8.55(m, 3H)、8.21(s, 1H)、8.04(d, J=2.45Hz, 1H)、7.89(td, J=7.70, 1.71Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.73(dd, J=8.99, 2.38Hz, 1H)、7.59(d, J=7.83Hz, 1H)、7.38(dd, J=7.03, 5.20Hz, 1H)、7.28(d, J=9.17Hz, 1H)、6.59-6.48(m, 1H)、6.33(dd, J=17.12, 1.71Hz, 1H)、5.85(dd, J=10.27, 1.59Hz, 1H)、5.30(s, 2H)、2.69(br s, 4H)、1.69(br s, 4H)、1.44(s, 6H)。MS(ESI)m/z 567.4 [M+H]⁺

40

50

【1508】

85 : メタノール (50.0 mL) 中の tert - プチル 3 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.00 g、10.0 mmol、1.00 当量) および炭酸カリウム (2.77 g、20.1 mmol、2.00 当量) の溶液に、25 で 1 - ジアゾ - 1 - ジメトキシホスホリル - ブロパン - 2 - オン (2.31 g、12.1 mmol、1.20 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30.0 mL) と水 (20.0 mL) との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - プチル 3 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.80 g、9.22 mmol、収率 91%) を無色の油状物として得た。¹⁰ ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 3.71 - 3.56 (m, 1H)、3.55 - 3.41 (m, 1H)、3.37 - 3.23 (m, 2H)、2.93 (br s, 1H)、2.20 - 2.11 (m, 1H)、2.19 - 2.11 (m, 1H)、2.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、1.94 (br d, J = 7.0 Hz, 1H)、1.45 (s, 9H)。

【1509】

N, N - ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の 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ネート (2.36 g、4.25 mmol、1.00 当量) の溶液に、窒素下で、25 で tert - プチル 3 - エチニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.24 g、6.37 mmol、1.50 当量)、ヨウ化銅 () (404 mg、2.12 mmol、0.500 当量)、トリエチルアミン (1.29 g、12.7 mmol、1.77 mL、3.00 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) (491 mg、0.425 mmol、0.100 当量) を添加した。²⁰ 混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - プチル 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) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (720 mg、1.20 mmol、収率 28%) を黄色の固体として得た。³⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.35 (br s, 1H)、9.42 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 5.0, 6.5 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.62 (br d, J = 7.3 Hz, 1H)、3.49 - 3.40 (m, 2H)、3.36 (br s, 2H)、2.23 (br s, 1H)、2.01 (br d, J = 7.9 Hz, 1H)、1.42 (s, 9H)。

【1510】

塩酸 / 酢酸エチル (4.00 M、2.00 mL) 中の tert - プチル 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) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (620 mg、1.03 mmol、1.00 当量) の混合物を、25 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、N - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (ピロリジン - 3 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン (600 mg、粗製、塩酸) を黄色の固体として得た。⁴⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 11.94 (br s, 1H)、9.82 (s, 1H)、9.63 (br s, 2H)、8.94 (s, 1H)、8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.24 - 8.15 (m, 2H)、7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.67 - 7.61 (m, 50

、 1 H) 、 7 . 3 8 (d 、 J = 9 . 0 Hz 、 1 H) 、 5 . 4 7 (s 、 2 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 5 2 (m 、 2 H) 、 3 . 4 1 - 3 . 3 1 (m 、 1 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 1 8 (m 、 2 H) 、 2 . 4 2 - 2 . 3 1 (m 、 1 H) 、 2 . 1 4 - 2 . 0 2 (m 、 1 H) 、 1 . 9 1 (s 、 1 H) 。

【 1 5 1 1 】

アセトニトリル (2 0 . 0 mL) 中の 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 - 7 - (ピロリジン - 3 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン (6 5 0 mg 、 1 . 2 1 mmol 、 1 . 0 0 当量 、 塩酸) の溶液に、 ホルムアルデヒド (9 8 2 mg 、 1 2 . 1 mmol 、 0 . 9 0 1 mL 、 1 0 . 0 当量) 、 トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (8 2 0 mg 、 3 . 8 7 mmol 、 3 . 2 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。残留物を水 (3 0 . 0 mL) で粉碎し、 濾過し、 濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((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 4 0 mg 、 1 . 0 5 mmol 、 収率 8 6 %) を黄色の固体として得た。 1 H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d 6) = 1 0 . 4 8 - 1 0 . 3 6 (m 、 1 H) 、 9 . 5 0 - 9 . 4 5 (m 、 1 H) 、 8 . 7 1 (s 、 1 H) 、 8 . 6 0 (d 、 J = 4 . 3 Hz 、 1 H) 、 8 . 0 6 - 7 . 9 9 (m 、 2 H) 、 7 . 8 9 (dt 、 J = 1 . 7 、 7 . 7 Hz 、 1 H) 、 7 . 7 2 (dd 、 J = 2 . 3 、 8 . 9 Hz 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 3 7 (dd 、 J = 5 . 1 、 7 . 0 Hz 、 1 H) 、 7 . 3 0 (d 、 J = 9 . 0 Hz 、 1 H) 、 5 . 3 2 - 5 . 2 9 (m 、 2 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 5 1 (m 、 1 H) 、 3 . 4 0 (br d 、 J = 8 . 7 Hz 、 1 H) 、 3 . 2 9 - 3 . 2 6 (m 、 1 H) 、 3 . 1 5 - 3 . 0 9 (m 、 2 H) 、 2 . 6 9 (s 、 3 H) 、 2 . 4 5 - 2 . 3 4 (m 、 1 H) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 4 (m 、 1 H) 。

【 1 5 1 2 】

メタノール (2 5 . 0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 (4 9 0 mg 、 0 . 9 5 2 mmol 、 1 . 0 0 当量) および鉄粉 (3 7 2 mg 、 6 . 6 6 mmol 、 7 . 0 0 当量) の溶液に、 水 (5 . 0 0 mL) 中の塩化アンモニウム (4 5 8 mg 、 8 . 5 6 mmol 、 0 . 2 9 9 mL 、 9 . 0 0 当量) の溶液を添加した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。残留物をメタノール (5 0 . 0 mL) を添加し、 5 5 で 0 . 5 時間攪拌した。濾過後、 濾液を濃縮して、 残留物を得た。残留物を水 (2 0 . 0 mL) および飽和炭酸ナトリウム (2 . 0 0 mL) で粉碎した。濾過後、 濾過ケーキをメタノール (5 0 . 0 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、 N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 (4 2 0 mg 、 0 . 8 6 6 mmol 、 収率 9 1 %) を黄色の固体として得た。 1 H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d 6) = 9 . 4 6 (br s 、 1 H) 、 8 . 5 9 (br d 、 J = 4 . 4 Hz 、 1 H) 、 8 . 3 2 (s 、 1 H) 、 8 . 0 4 (d 、 J = 2 . 3 Hz 、 1 H) 、 7 . 9 3 - 7 . 8 4 (m 、 1 H) 、 7 . 7 0 (dd 、 J = 2 . 2 、 8 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 6 3 - 7 . 5 5 (m 、 2 H) 、 7 . 4 7 (s 、 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 3 (m 、 1 H) 、 7 . 2 4 (d 、 J = 9 . 0 Hz 、 1 H) 、 5 . 6 7 - 5 . 5 0 (m 、 1 H) 、 5 . 6 0 (br s 、 1 H) 、 5 . 2 8 (s 、 2 H) 、 3 . 4 7 - 3 . 3 5 (m 、 2 H) 、 3 . 0 5 (br t 、 J = 8 . 6 Hz 、 1 H) 、 2 . 7 6 (br t 、 J = 7 . 2 Hz 、 2 H) 、 2 . 4 3 (s 、 3 H) 、 2 . 3 2 - 2 . 2 4 (m 、 1 H) 、 2 . 0 9 - 1 . 9 4 (m 、 1 H) 。

【 1 5 1 3 】

N , N - ジメチルホルムアミド (5 . 0 0 mL) 中の N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 (3 7 0 mg 、 0 . 7 6 3 mmol 、 1 . 0 0 当量) 、 ピリジン (1 2 1 mg 、 1 . 5 3 mmol 、 0 . 1 2 3 mL 、 2 . 0 0 当量) 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 (2 9 3 mg 、

10

20

30

40

50

1 . 5 3 m m o l 、 2 . 0 0 当量) の溶液に、 N , N - ジメチルホルムアミド中のアクリル酸 (0 . 5 0 0 M 、 2 . 2 9 mL 、 1 . 5 0 当量) の溶液を添加した。混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物をメタノール (2 . 0 0 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C 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 - 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 5) (1 7 6 . 4 mg 、 3 2 4 umol 、 収率 4 2 % 、 純度 9 9 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 9 . 8 5 (b r s 、 2 H) 、 8 . 7 0 (s 、 1 H) 、 8 . 6 2 - 8 . 5 8 (m 、 1 H) 、 8 . 5 4 (s 、 1 H) 、 8 . 0 1 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 8 8 (d t 、 J = 1 . 8 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 7 8 (s 、 1 H) 、 7 . 7 1 (d d 、 J = 2 . 4 、 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 3 4 (m 、 1 H) 、 7 . 2 6 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 6 0 (d d 、 J = 1 0 . 2 、 1 7 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 3 3 (d d 、 J = 1 . 8 、 1 7 . 1 H z 、 1 H) 、 5 . 8 9 - 5 . 8 0 (m 、 1 H) 、 5 . 2 9 (s 、 2 H) 、 3 . 2 7 - 3 . 2 1 (m 、 2 H) 、 2 . 8 7 (t 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H) 、 2 . 6 0 - 2 . 5 4 (m 、 1 H) 、 2 . 4 8 (b r d 、 J = 3 . 5 H z 、 1 H) 、 2 . 2 7 (s 、 3 H) 、 2 . 2 3 (t d d 、 J = 1 . 8 、 4 . 0 、 1 0 . 3 H z 、 1 H) 、 1 . 9 7 - 1 . 8 6 (m 、 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 3 9 . 4 [M + H] +

【 1 5 1 4 】

8 6 : メタノール (3 5 . 0 mL) 中の t e r t - 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) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (7 0 0 mg 、 1 . 1 6 mmol 、 1 . 0 0 当量) および鉄粉 (4 5 5 mg 、 8 . 1 5 mmol 、 7 . 0 0 当量) の溶液に、水 (7 . 0 0 mL) 中の塩化アンモニウム (5 6 1 mg 、 1 0 . 5 mmol 、 0 . 3 6 6 mL 、 9 . 0 0 当量) の溶液を添加した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。残留物をメタノール (1 0 0 mL) を添加し、 5 5 で 0 . 5 時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (3 0 . 0 mL) および飽和炭酸ナトリウム (2 . 0 0 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキをメタノール (1 0 0 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、粗製生成物を得、これを分取 H P L C (Phenomenex Synerg i C 1 8 1 5 0 * 2 5 * 1 0 u m 、 水 (0 . 1 % H C 1) - A C N) により精製して、 t e r t - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 8 0 mg 、 0 . 4 9 0 mmol 、 収率 4 2 %) を褐色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 1 1 . 3 0 - 1 1 . 2 4 (m 、 1 H) 、 8 . 7 3 - 8 . 6 7 (m 、 2 H) 、 8 . 0 8 (d t 、 J = 1 . 4 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 8 9 (d 、 J = 2 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 8 7 - 7 . 7 9 (m 、 1 H) 、 7 . 7 6 - 7 . 7 1 (m 、 2 H) 、 7 . 6 2 (d d 、 J = 2 . 5 、 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 5 5 (d d 、 J = 5 . 5 、 7 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 3 5 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 4 2 (s 、 2 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 6 2 (m 、 1 H) 、 3 . 5 8 - 3 . 4 1 (m 、 2 H) 、 3 . 3 6 - 3 . 2 1 (m 、 2 H) 、 2 . 2 4 (b r d 、 J = 5 . 1 H z 、 1 H) 、 2 . 1 9 - 2 . 0 4 (m 、 1 H) 、 1 . 6 4 - 1 . 3 3 (m 、 9 H) 。

【 1 5 1 5 】

テトラヒドロフラン (1 0 . 0 mL) 中の t e r t - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 7 0 mg 、 0 . 4 7 3 mmol 、 1 . 0 0 当量) 、 ピリジン (3 7 4 mg 、 4 . 7 3 mmol 、 0 . 3 8 2 mL 、 1 0 . 0 当量) 、 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 (9 0 6 mg 、 4 . 7 3 mmol 、 1 0 . 0 当量) の溶液に、アクリル酸 (3 4 1 mg 、 4 . 7 3 mmol 、 0 . 3 2 4 mL 、 1 0 . 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (2 0 . 0 mL) と水 (1 0 . 0 mL) との間で

分配した。水相を酢酸エチル(2×20.0 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2×10.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル3-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(450 mg、粗製)を褐色の油状物として得た。

【1516】

ジクロロメタン(10.0 mL)中のtert-ブチル3-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)エチニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(420 mg、0.672 mmol、1.00当量)の混合物を、トリフルオロ酢酸(3.08 g、27.0 mmol、2.00 mL、40.2当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。混合物をメタノール(2.00 mL)でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC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-(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(86)(16.46 mg、26.8 umol、収率3%、純度93%、ギ酸)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 10.07(br s, 1H)、9.89(br s, 1H)、8.74(s, 1H)、8.61-8.58(m, 1H)、8.54(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.01(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.88(dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.71(dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H)、7.59(d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.39-7.35(m, 1H)、7.27(d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.66(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)、5.29(s, 2H)、3.30(br d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.16-3.10(m, 1H)、3.06(br s, 2H)、2.18(br dd, J = 6.7, 12.6 Hz, 1H)、2.05-1.91(m, 1H)。MS(ESI)m/z 525.3 [M+H]⁺

【1517】

87：酢酸エチル(20.0 mL)中4 M塩酸中のtert-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)ピロリジン-1-カルボキシレート(500 mg、831 umol、1.00当量)の溶液に、25で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相(C18、水中0.1% HCl-MeCN)により精製して、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-7-(ピロリジン-2-イルエチニル)キナゾリン-4-アミン(300 mg、558 umol、収率67%、塩酸塩)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 12.0(br s, 1H)、10.2(br s, 1H)、10.0(br s, 1H)、9.9(s, 1H)、8.9(s, 1H)、8.8(br d, J = 4.52 Hz, 1H)、8.3(s, 1H)、8.2(br t, J = 7.70 Hz, 1H)、8.0(d, J = 2.57 Hz, 1H)、7.8(d, J = 7.82 Hz, 1H)、7.7(dd, J = 8.93, 2.45 Hz, 1H)、7.6-7.7(m, 1H)、7.4(d, J = 9.05 Hz, 1H)、5.5(s, 2H)、4.6-4.9(m, 1H)、3.2-3.4(m, 2H)、2.4-2.4(m, 1H)、2.0-2.1(m, 3H)。

【1518】

アセトニトリル(15.0 mL)中の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-7-(ピロリジン-2-イルエチニル)キナゾリン-4-アミン(280 mg、521 umol、1.00当量、塩酸塩)およびホルムアルデヒド(0.100 M、10.4 mL、2.00当量)の溶液に、20でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(220 mg、1.04 mmol、2.00当量)を添加した。

混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10.0 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、残留物を得た。残留物を逆相 (C18、水中 0.1% HCl - MeCN) により精製して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-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 (200 mg, 38.8 umol, 収率 74%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 10.6 (br s, 1H)、9.6 (s, 1H)、8.7 (s, 1H)、8.6 (br d, J = 4.03 Hz, 1H)、8.2 (s, 1H)、8.0 (br d, J = 2.08 Hz, 1H)、7.9 (td, J = 7.67, 1.53 Hz, 1H)、7.7-7.8 (m, 1H)、7.6 (br d, J = 7.70 Hz, 1H)、7.4 (dd, J = 6.85, 5.01 Hz, 1H)、7.3 (d, J = 9.05 Hz, 1H)、5.3 (s, 2H)、4.7 (br s, 1H)、3.4-3.6 (m, 2H)、2.9 (s, 3H)、2.0-2.3 (m, 4H)。
10

【1519】

メタノール (6.00 mL) および水 (6.00 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-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 (190 mg, 344 umol, 1.00 当量、塩酸) および塩化アンモニウム (207 mg, 3.87 mmol, 135 uL, 11.2 当量) の溶液に、20 で粉末鉄 (168 mg, 3.02 mmol, 8.75 当量) を添加した。混合物を 80 に加熱し、80 で 1 時間攪拌した。合わせた混合物を濃縮して、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、濾液を酢酸エチル (2 × 30.0 mL) で抽出して、生成物を回収した。合わせた有機層を濃縮して、N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-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 (120 mg、粗製) を褐色の油状物として得た。MS (ESI) m/z 485.3 [M + H]⁺
20

【1520】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-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 (110 mg, 227 umol, 1.00 当量) およびピリジン (0.500 M, 907 uL, 2.00 当量) の溶液に、20 で 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 (87.0 mg, 454 umol, 2.00 当量) およびアクリル酸 (0.500 M, 680 uL, 1.50 当量) を添加した。混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC 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-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 (87) (25.02 mg, 46.0 umol, 収率 20%、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 12.0 (br s, 1H)、11.8 (br s, 1H)、10.5 (s, 1H)、9.2 (s, 1H)、8.9 (s, 1H)、8.8 (d, J = 4.77 Hz, 1H)、8.2 (s, 1H)、8.2-8.2 (m, 1H)、7.9 (d, J = 2.08 Hz, 1H)、7.8 (d, J = 7.95 Hz, 1H)、7.7 (br t, J = 6.42 Hz, 2H)、7.4 (d, J = 9.05 Hz, 1H)、7.2 (br dd, J = 16.93, 10.21 Hz, 1H)、6.4 (br d, J = 17.12 Hz, 1H)、5.9-5.9 (m, 1H)、5.9-5.9 (m, 1H)、5.5 (s, 2H)、4.6-4.7 (m, 1H)、3.1-3.3 (m, 2H)、2.9-3.0 (m, 3H)、2.0-2.3 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 539.3 [M + H]⁺
30

【1521】

88 : ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の tert-ブチル (2-メチルブト

50

- 3 - イン - 2 - イル)カルバメート(2.50 g、13.6 mmol、1.00当量)、ヨードメタン(3.87 g、27.3 mmol、1.70 mL、2.00当量)、および水素化ナトリウム(1.09 g、27.3 mmol、純度60%、2.00当量)の反応混合物を、0で2時間攪拌した。水(20.0 mL)を混合物に添加し、酢酸エチル(3×50.0 mL)で抽出した。有機層をブライン(3×20.0 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をフラッショクロマトグラフィー[シリカゲルカラム: 40 g、石油エーテル/酢酸エチル=10/1]により精製して、tert-ブチルメチル(2-メチルブト-3-イン-2-イル)カルバメート(1.30 g、6.59 mmol、収率48%)を無色の油状物として得た。¹⁰ ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 2.92 (s, 3 H)、2.30 (s, 1 H)、1.59 (s, 6 H)、1.41 (s, 9 H)。

【1522】

ジメチルホルムアミド(15.0 mL)中の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ネート(900 mg、1.62 mmol、1.00当量)、tert-ブチルメチル(2-メチルブト-3-イン-2-イル)カルバメート(639 mg、3.24 mmol、2.00当量)、ヨウ化銅(154 mg、809 μmol、0.500当量)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(374 mg、324 μmol、0.200当量)、およびトリエチルアミン(328 mg、3.24 mmol、451 μL、2.00当量)の反応混合物を、25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。残留物をフラッショ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、tert-ブチル(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)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(580 mg、962 μmol、収率59%)を黄色の固体として得た。²⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.36 (s, 1 H)、9.45 (s, 1 H)、8.71 (s, 1 H)、8.61 (br d, J = 4.03 Hz, 1 H)、8.01 (d, J = 2.57 Hz, 1 H)、7.92 (s, 1 H)、7.90-7.86 (m, 1 H)、7.71 (dd, J = 8.99, 2.51 Hz, 1 H)、7.61-7.59 (m, 1 H)、7.38 (dd, J = 7.15, 5.07 Hz, 1 H)、7.31 (d, J = 9.05 Hz, 1 H)、5.31 (s, 2 H)、2.74 (s, 3 H)、1.73 (s, 6 H)、1.43 (s, 9 H)。³⁰

【1523】

メタノール(20.0 mL)および水(4.00 mL)中のtert-ブチル(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)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(600 mg、995 μmol、1.00当量)、鉄粉(278 mg、4.97 mmol、5.00当量)の反応混合物を、70で1時間攪拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、tert-ブチル(4-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(160 mg、279 μmol、収率28%)を黄色の固体として得た。⁴⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.46 (s, 1 H)、8.60 (br d, J = 4.40 Hz, 1 H)、8.32 (s, 1 H)、8.04 (d, J = 2.08 Hz, 1 H)、7.94-7.86 (m, 1 H)、7.70 (dd, J = 8.93, 1.96 Hz, 1 H)、7.59 (br d, J = 8.07 Hz, 1 H)、7.55 (s, 1 H)、7.44 (s, 1 H)、7.40-7.36 (m, 1 H)、7.25 (d, J = 9.17 Hz, 1 H)、5.80 (br s, 2 H)、5.29 (s, 2 H)、2.94 (s, 3 H)、1.71 (s, 6 H)、1.46 (s, 9 H)。⁵⁰

【1524】

ジメチルホルムアミド(4.00mL)中のtert-ブチル(4-(6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(170mg、297umol、1.00当量)、アクリル酸無水物(44.9mg、356umol、4.79uL、1.20当量)、およびトリエチルアミン(60.0mg、593umol、82.6uL、2.00当量)の混合物を、22で1時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を分取HPLCにより精製して、tert-ブチル(4-(6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(62mg、98.86umol、収率33.33%)を黄色の固体として得た。¹⁰ 1H NMR(400MHz、CDCl₃) = 9.68(s、1H)、9.25(s、1H)、8.67(s、1H)、8.62(br d、J = 4.28Hz、1H)、8.03(s、1H)、7.93(d、J = 2.57Hz、1H)、7.89(s、1H)、7.80-7.74(m、1H)、7.69(d、J = 7.82Hz、1H)、7.56(dd、J = 8.86、2.63Hz、1H)、7.31-7.23(m、3H)、7.13(dd、J = 16.93、10.21Hz、1H)、7.03(d、J = 8.80Hz、1H)、6.56(dd、J = 16.93、1.53Hz、1H)、5.87-5.76(m、1H)、5.32(s、2H)、2.97(s、3H)、1.75(s、6H)、1.50(s、9H)。²⁰

【1525】

ジクロロメタン(5.00mL)中のtert-ブチル(4-(6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)(メチル)カルバメート(57.0mg、90.9umol、1.00当量)およびトリフルオロ酢酸(1.54g、13.5mmol、1.00mL、149当量)の反応混合物を、0で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLCにより精製して、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-(3-メチル-3-(メチルアミノ)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド⁸⁸(16.73mg、29.20umol、収率32.12%、純度100%、FA)を黄色の固体として得た。³⁰ 1H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.88(s、1H)、9.80(s、1H)、8.71(s、1H)、8.61(br d、J = 4.77Hz、1H)、8.57(s、1H)、8.25(s、1H)、8.03(s、1H)、7.89(t、J = 7.58Hz、1H)、7.78(s、1H)、7.72(br d、J = 9.17Hz、1H)、7.59(d、J = 7.82Hz、1H)、7.41-7.36(m、1H)、7.28(d、J = 8.68Hz、1H)、6.59(br dd、J = 16.63、10.15Hz、1H)、6.34(br d、J = 17.12Hz、1H)、5.85(br d、J = 10.03Hz、1H)、5.30(s、2H)、2.36(s、3H)、1.38(s、6H)。MS(ESI)m/z 527.3[M+H]⁺⁴⁰

【1526】

89:ピリジン(3.00mL)中のN4-((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-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブト-1-イン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン(50.0mg、92.2umol、1.00当量)およびブト-2-イン酸(15.5mg、184umol、2.00当量)の溶液に、25で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(70.7mg、369umol、4.00当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム:Xtimate C18 150*25mm*5um; 移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%:51%~81%, 10min)により精製して、⁵⁰

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 - (3 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プト - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) プト - 2 - イナミド 89 (4 . 91 mg, 8 . 07 umol, 収率 9 %, 純度 100 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8 . 88 (s, 1 H), 8 . 68 (s, 1 H), 8 . 62 (d, J = 4 . 2 Hz, 1 H), 8 . 48 (s, 1 H), 7 . 95 (s, 1 H), 7 . 92 (d, J = 2 . 6 Hz, 1 H), 7 . 87 (s, 1 H), 7 . 78 (d, J = 1 . 8 Hz, 1 H), 7 . 72 - 7 . 66 (m, 1 H), 7 . 54 (dd, J = 8 . 9, 2 . 6 Hz, 1 H), 7 . 26 (br d, J = 6 . 6 Hz, 1 H), 7 . 04 (d, J = 9 . 0 Hz, 1 H), 5 . 32 (s, 2 H), 2 . 84 (br s, 4 H), 2 . 57 (br s, 4 H), 2 . 33 (s, 3 H), 2 . 07 (s, 3 H), 1 . 61 (s, 6 H) 。 MS (ESI) m/z 608 . 4 [M + H] + 10

【 1527 】

90 : ジメチルスルホキシド (10 . 0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (0 . 800 g, 1 . 88 mmol, 1 . 00 当量), tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (816 mg, 3 . 76 mmol, 2 . 00 当量), およびカリウム tert - ブトキシド (632 mg, 5 . 64 mmol, 3 . 00 当量) の反応混合物を、25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を逆相クロマトグラフィー [カラム : 80 g ; CH₃CN / H₂O (FA : 0 . 1 %) = 0 / 1 ~ 1 / 2] 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) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (900 mg, 1 . 44 mmol, 収率 77 %) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9 . 03 (br s, 1 H), 8 . 60 (br d, J = 4 . 65 Hz, 1 H), 8 . 53 (s, 2 H), 7 . 91 - 7 . 86 (m, 1 H), 7 . 84 (br s, 1 H), 7 . 59 (d, J = 7 . 70 Hz, 1 H), 7 . 44 (br s, 1 H), 7 . 39 - 7 . 35 (m, 1 H), 7 . 31 (br s, 1 H), 7 . 16 (br d, J = 8 . 93 Hz, 1 H), 5 . 25 (s, 2 H), 4 . 56 - 4 . 47 (m, 1 H), 4 . 43 - 4 . 29 (m, 1 H), 4 . 24 (br s, 1 H), 3 . 99 (br d, J = 11 . 62 Hz, 1 H), 3 . 83 (br d, J = 10 . 88 Hz, 1 H), 3 . 68 (br s, 1 H), 3 . 53 (br d, J = 9 . 29 Hz, 1 H), 3 . 41 (br s, 2 H), 1 . 36 (br s, 9 H) 。 20

【 1528 】

メタノール (15 . 0 mL) および水 (4 . 00 mL) 中の 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) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (1 . 00 g, 1 . 60 mmol, 1 . 00 当量), 塩化アンモニウム (429 mg, 8 . 02 mmol, 281 uL, 5 . 00 当量), および鉄 (448 mg, 8 . 02 mmol, 5 . 00 当量) の反応混合物を、70 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を逆相クロマトグラフィー [カラム : 80 g ; CH₃CN / H₂O (NH₃ · H₂O : 0 . 1 %) = 0 / 1 ~ 1 / 1] により精製して、tert - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (150 mg, 253 umol, 収率 16 %) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9 . 26 (s, 1 H), 8 . 60 (d, J = 4 . 63 Hz, 1 H), 8 . 33 (s, 1 H), 8 . 05 (d, J = 2 . 50 Hz, 1 H), 7 . 89 (td, J = 7 . 69, 1 . 75 Hz, 1 H), 7 . 71 (dd, J = 9 . 01, 2 . 50 Hz, 1 H), 7 . 59 (d, J = 7 . 75 Hz, 1 H), 7 . 42 - 7 . 34 (m, 2 H), 7 . 23 (d, J = 9 . 13 Hz, 1 H), 7 . 17 (br s, 1 H), 5 . 33 40

(s、2 H)、5.28 (s、2 H)、4.44 - 4.26 (m、3 H)、4.05 (d、J = 11.88 Hz、1 H)、3.84 (br d、J = 9.38 Hz、1 H)、3.68 (br s、1 H)、3.55 (br d、J = 10.63 Hz、1 H)、3.45 - 3.37 (m、1 H)、3.22 (br s、1 H)、1.41 (br s、9 H)。

【1529】

ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (100 mg、16.9 umol、1.00 当量)、アクリル酸 (24.3 mg、33.7 umol、23.1 uL、2.00 当量)、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 (64.7 mg、33.7 umol、2.00 当量)、およびピリジン (40.0 mg、50.6 umol、40.8 uL、3.00 当量) の反応混合物を、20 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を分取 HPLC { カラム : Waters X bridge 150 * 25 5 um ; 移動相 : [水 (0.05 % 水酸化アンモニウム v / v) - ACN] ; B % : 48 % ~ 78 %、10 min } により精製して、tert - ブチル 3 - ((6 - アクリルアミド - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (40.0 mg、61.8 umol、収率 37 %) を黄色の固体として得た。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d6) = 9.71 (s、1 H)、9.43 (s、1 H)、8.98 (br s、1 H)、8.61 (d、J = 4.77 Hz、1 H)、8.50 (s、1 H)、7.99 (d、J = 2.57 Hz、1 H)、7.89 (td、J = 7.70、1.71 Hz、1 H)、7.70 (dd、J = 8.99、2.38 Hz、1 H)、7.60 (d、J = 7.82 Hz、1 H)、7.43 - 7.35 (m、2 H)、7.26 (d、J = 9.05 Hz、1 H)、6.72 (dd、J = 16.93、10.21 Hz、1 H)、6.34 (br d、J = 16.63 Hz、1 H)、5.85 (br d、J = 9.90 Hz、1 H)、5.29 (s、2 H)、4.51 (br s、1 H)、4.35 (br s、2 H)、4.08 (d、J = 11.98 Hz、1 H)、3.85 (br d、J = 8.93 Hz、1 H)、3.70 (br d、J = 11.49 Hz、1 H)、3.55 (br d、J = 10.88 Hz、1 H)、3.46 - 3.35 (m、2 H)、1.39 (br s、9 H)。

【1530】

ジクロロメタン (1.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ((6 - アクリルアミド - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) オキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (30.0 mg、46.4 umol、1.00 当量) およびトリフルオロ酢酸 (308 mg、2.70 mmol、0.200 mL、58.3 当量) の反応混合物を、0 で 1 時間攪拌し、次いで、20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC { カラム : Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um ; 移動相 : [水 (0.05 % 水酸化アンモニウム v / v) - ACN] ; B % : 21 % ~ 51 %、10 min } 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 - (モルホリン - 3 - イルメトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 9.0 (11 mg、19.71 umol、収率 42.51 %、純度 98 %) をオフホワイト色の固体として得た。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d6) = 9.71 (br d、J = 5.99 Hz、2 H)、8.89 (s、1 H)、8.61 (d、J = 4.16 Hz、1 H)、8.50 (s、1 H)、8.00 (d、J = 2.57 Hz、1 H)、7.89 (td、J = 7.70、1.71 Hz、1 H)、7.70 (dd、J = 8.99、2.51 Hz、1 H)、7.60 (d、J = 7.83 Hz、1 H)、7.38 (dd、J = 6.91、4.95 Hz、1 H)、7.29 - 7.24 (m、2 H)、6.76 (dd、J = 16.99、10.27 Hz、1 H)、6.34 (dd、J = 16.99、1.83 Hz、1 H)、5.89 - 5.82 (m、1 H)、5.29 (s、2 H)

10

20

30

40

50

、 4 . 2 0 - 4 . 1 4 (m、 1 H) 、 4 . 1 2 - 4 . 0 5 (m、 1 H) 、 3 . 9 0 (d d
、 J = 1 0 . 7 0 、 2 . 3 8 H z 、 1 H) 、 3 . 7 4 (b r d、 J = 1 1 . 3 7 H z 、
1 H) 、 3 . 5 1 - 3 . 4 2 (m、 1 H) 、 3 . 2 8 - 3 . 2 0 (m、 2 H) 、 2 . 9 5
- 2 . 8 0 (m、 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 4 7 . 4 [M + H] +

【 1 5 3 1 】

9 1 : 塩化チオニル (8 0 . 0 m L) 中の 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) の溶液に、 2 5 でジメチルホ
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) を添加した。
混合物を 9 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物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 . 0 0 g 、 粗製) を薄黄色の固体として得た。
10

【 1 5 3 2 】

ジメチルスルホキシド (4 0 . 0 m L) 中の 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベ
ンゼン (3 . 0 0 g 、 1 7 . 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 炭酸カリウム (4 .
7 2 g 、 3 4 . 2 m m o l 、 2 . 0 0 当量) およびフェノール (1 . 7 7 g 、 1 8 . 8 m
m o l 、 1 . 6 5 m L 、 1 . 1 0 当量) を添加した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。
反応混合物を水 (1 0 0 m L) を添加し、 酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合
わせた有機層をブライン (5 0 m L) 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、 2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 - フェノキシベンゼン (5 . 0 0 g 、 粗
製) を黄色の油状物として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C 1 3) = 8 . 3
4 - 8 . 2 5 (m、 1 H) 、 8 . 0 1 - 7 . 9 0 (m、 1 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 3 (m
、 2 H) 、 7 . 2 5 - 7 . 1 7 (m、 1 H) 、 7 . 0 4 - 6 . 9 6 (m、 2 H) 、 6 . 8
0 (d、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 。

【 1 5 3 3 】

水 (3 0 . 0 m L) およびメタノール (1 5 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1
- フェノキシベンゼン (5 . 0 0 g 、 2 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 少し
ずつ塩化アンモニウム (9 . 6 4 g 、 1 8 0 m m o l 、 6 . 3 0 m L 、 9 . 0 0 当量) お
よび鉄粉 (5 . 5 9 g 、 1 0 0 m m o l 、 5 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 8 0 で
2 時間攪拌した。混合物をメタノール (2 0 0 m L) を添加し、 濾過した。濾液を濃縮し
て、 粗製生成物を得た。粗製生成物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、 酢酸エチル (3 × 1 0
0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m L) で洗浄し、 硫酸ナトリウム
上で乾燥させ、 濾過し、 濃縮して、 3 - クロロ - 4 - フェノキシアニリン (4 . 7 0 g 、
粗製) を黄色の油状物として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C 1 3) = 7 .
2 5 - 7 . 1 8 (m、 2 H) 、 6 . 9 9 - 6 . 9 1 (m、 1 H) 、 6 . 8 6 - 6 . 7 8 (m、
3 H) 、 6 . 7 0 (d、 J = 2 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 4 8 (d d、 J = 2 . 8 、 8 .
6 H z 、 1 H) 、 3 . 9 5 - 3 . 1 1 (m、 2 H) 。

【 1 5 3 4 】

イソプロピルアルコール (5 0 . 0 m L) 中の 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ
キナゾリン (3 . 0 0 g 、 1 3 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 2 0 で 3 - ク
ロロ - 4 - フェノキシアニリン (3 . 1 9 g 、 1 4 . 5 m m o l 、 1 . 1 0 当量) を一度
に添加した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、 N - (40
3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - ア
ミン (4 . 7 0 g 、 1 1 . 4 m m o l 、 収率 8 7 %) を白色の固体として得た。 M S (E
S I) m / z 4 1 0 . 9 [M + H] + ; 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6
) = 9 . 6 6 (b r d、 J = 7 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 8 7 - 8 . 7 9 (m、 1 H)
、 8 . 1 8 (b r s、 1 H) 、 7 . 8 9 (b r d、 J = 1 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 .
8 5 - 7 . 7 7 (m、 1 H) 、 7 . 4 2 (t、 J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 7 . 2 3 (d、
J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 1 6 (t、 J = 7 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 0 0 (d、 J =
8 . 6 H z 、 2 H) 。

【 1 5 3 5 】

ジメチルスルホキシド (2 5 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニ

10

20

30

40

50

ル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2.00 g、4.87 mmol 1、1.00 当量)、(R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オール (985 mg、9.74 mmol 1、1.07 mL、2.00 当量) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (1.64 g、14.6 mmol 1、3.00 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) 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、(R) - N - (3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2.00 g、粗製) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 492.1 [M+H]⁺

10

【1536】

水 (4.00 mL) およびメタノール (20.0 mL) 中の (R) - N - (3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2.00 g、4.07 mmol 1、1.00 当量) および塩化アンモニウム (1.96 g、36.6 mmol 1、1.28 mL、9.00 当量) の溶液に、鉄粉 (1.59 g、28.5 mmol 1、7.00 当量) を一度に添加した。混合物を 80 で 1 時間攪拌した。混合物をメタノール (50 mL) を添加し、濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 10 u; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN] ; B%: 16% ~ 36%、7.8 min) により精製して、(R) - N4 - (3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (1.00 g、粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 9.42 (br s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.85 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.41 - 7.35 (m, 2H)、7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.05 (s, 1H)、6.98 - 6.87 (m, 2H)、5.43 (br s, 2H)、5.20 (br d, J = 3.8 Hz, 1H)、3.13 (br d, J = 3.0 Hz, 2H)、3.10 - 2.99 (m, 2H)、2.79 - 2.69 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.09 - 2.01 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 462.1 [M+H]⁺

20

【1537】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の (R) - N4 - (3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (0.300 g、649 umol 1、1.00 当量) およびアクリル酸無水物 (123 mg、974 umol 1、6.69 uL、1.50 当量) の溶液に、25 でトリエチルアミン (131 mg、1.30 mmol 1、181 uL、2.00 当量) を滴下して添加した。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 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) - ACN] ; B%: 50% ~ 80%, 10 min) および分取 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) - ACN] ; B%: 50% ~ 80%, 10 min) により精製し、凍結乾燥させて、(R) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フェノキシフェニル) アミノ) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (69.38 mg、133 umol 1、収率 21%、純度 99%、99% ee) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl3) = 9.15 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.60 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H)、7.39 - 7.33 (m, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.14 - 7.09 (m, 1H)、7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7

40

50

. 0 1 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 0 H z , 2 H) , 6 . 5 5 - 6 . 4 0 (m , 2 H) , 5 . 8 7 - 5 . 8 0 (m , 1 H) , 5 . 0 9 (b r t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 1 9 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (t d , J = 8 . 8 , 3 . 4 H z , 1 H) , 2 . 6 7 (d d , J = 1 1 . 0 , 5 . 2 H z , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 0 (m , 1 H) , 2 . 4 7 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (q , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 0 (m , 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 1 6 . 1 [M + H] +

【 1 5 3 8 】

9 2 : アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 0 0 g , 2 . 0 6 m m o l , 1 . 0 0 当量) , t e r t - ブチルヘキサヒドロピロロ [3 , 2 - b] ピロール - 1 (2 H) - カルボキシレート (6 5 4 m g , 3 . 0 8 m m o l , 1 . 5 0 当量) , 炭酸カリウム (1 . 1 4 g , 8 . 2 3 m m o l , 4 . 0 0 当量) , およびヨウ化カリウム (3 4 1 m g , 2 . 0 6 m m o l , 1 . 0 0 当量) の混合物を、 1 1 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (2 0 . 0 m L) で粉碎して、 t e r t - ブチル 4 - (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) オキシ) エチル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 2 - b] ピロール - 1 (2 H) - カルボキシレート (1 . 2 0 g , 1 . 8 1 m m o l , 収率 8 8 %) を黄色の固体として得た。 M S (E S I) m / z 6 6 2 . 4 [M + H] +

【 1 5 3 9 】

ジクロロメタン (1 0 . 0 m L) 中の t e r t - ブチル 4 - (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) オキシ) エチル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 2 - b] ピロール - 1 (2 H) - カルボキシレート (1 . 0 0 g , 1 . 5 1 m m o l , 1 . 0 0 当量) , 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (3 . 0 8 g , 2 7 . 0 m m o l , 1 7 . 9 当量) の混合物を、 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 H P L C { カラム : Phenomenex Synerg i Max - R P 2 5 0 * 5 0 m m * 1 0 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 1 0 % ~ 4 0 % , 1 8 m i n , 5 0 % m i n } により精製し、凍結乾燥させて、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 2 - b] ピロール - 1 (2 H) - イル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (7 0 0 m g , 1 . 2 5 m m o l , 収率 8 2 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) = 1 0 . 1 0 (b r s , 1 H) , 9 . 2 2 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 6 2 - 8 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (d t , J = 1 . 7 , 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , J = 2 . 5 , 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 5 . 3 , 7 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 2 H) , 4 . 4 8 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 2 6 - 3 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 1 5 - 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (t d , J = 4 . 6 , 1 3 . 8 H z , 1 H) , 2 . 5 3 (b r s , 1 H) , 2 . 3 8 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 9 2 (b r d d , J = 5 . 5 , 1 3 . 3 H z , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 6 9 (m , 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 6 2 . 1 [M + H] +

【 1 5 4 0 】

2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (6 . 0 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 2 - b] ピロール - 1 (2 H) - イル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 m g , 8 8 9 u m o l , 1 . 0 0 当量) およびホルムアルデヒド (2 8 5 m g , 8 . 9 0 m m o l , 3 6 0 u L , 1 0 . 0 当量) , および水素化ホウ素ナトリウム (3 3 . 7 m g , 8 8 9 u m o l , 1 . 0 0 当量) の混合物を、 4 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混

10

20

30

40

50

合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を、H₂O(0.1%FA:) : MeCN(20/1~1/5)でゲル溶出したXtimate C-18(20/40um, 120A)の逆MPLCにより精製し、凍結乾燥させて、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)エトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500mg、868umol、収率97%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.07(br s, 1H)、9.23-9.17(m, 1H)、8.66-8.55(m, 2H)、8.19(s, 2H)、8.01(d, J=2.4Hz, 1H)、7.89(dt, J=1.7, 7.7Hz, 1H)、7.70(dd, J=2.4, 8.9Hz, 1H)、7.59(d, J=7.8Hz, 1H)、7.48(s, 1H)、7.37(dd, J=5.1, 7.0Hz, 1H)、7.29(d, J=9.0Hz, 1H)、5.30(s, 2H)、4.41-4.33(m, 2H)、3.50-3.19(m, 2H)、3.09-2.95(m, 2H)、2.51(br s, 3H)、2.45(br d, J=17.4Hz, 4H)、1.96-1.79(m, 2H)、1.77-1.49(m, 2H)。MS(ESI)m/z 576.2[M+H]⁺

【1541】

メタノール(5.00mL)および水(1.00mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)エトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500mg、867umol、1.00当量)、鉄(242mg、4.34mmol、5.00当量)、および塩化アンモニウム(417mg、7.81mmol、9.00当量)の混合物を、80で12時間攪拌した。混合物にメタノール(50.0mL)を添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC{カラム: Phenomenex Gemini 150*25mm*10um; 移動相: [水(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 36%~66%, 43min}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-(2-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(70.0mg、128umol、収率15%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.52(br d, J=4.3Hz, 1H)、8.47(s, 1H)、7.76(d, J=2.4Hz, 1H)、7.68(br t, J=6.9Hz, 1H)、7.62-7.57(m, 1H)、7.40(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H)、7.18-7.15(m, 1H)、7.08(s, 1H)、6.96-6.92(m, 1H)、6.88(br s, 1H)、6.84(s, 1H)、5.22(s, 2H)、4.20(br t, J=5.6Hz, 2H)、3.16-3.08(m, 2H)、3.05-2.94(m, 2H)、2.87-2.75(m, 2H)、2.46(q, J=8.0Hz, 1H)、2.33-2.32(m, 1H)、2.23(s, 3H)、1.79(br s, 4H)。

【1542】

ジメチルホルムアミド(1.00mL)中のN4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(60.0mg、109umol、1.00当量)、ピリジン(34.7mg、439umol、4.00当量)、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(84.3mg、439umol、4.00当量)の溶液に、25でアクリル酸(11.9mg、164umol、1.50当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC{カラム: Xtimate C18 150*25mm*5um; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 51%~81%, 10min}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-(2-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)エトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド 9.2 (25.96 mg, 42.3 umol, 収率 38%、純度 98%) を白色の固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.43 (m, 2H), 5.97 - 5.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 7.0, 9.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H)。
MS (ESI) m/z 600.3 [M + H]⁺

【1543】

9.3 : ジメチルスルホキシド (20.0 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (1.00 g, 2.35 mmol, 1.00 当量)、N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン (4.81 mg, 3.52 mmol, 1.50 当量, HC1)、および炭酸カリウム (1.30 g, 9.39 mmol, 4.00 当量) の混合物を、25 で 12 時間攪拌した。反応混合物に水 (20.0 mL) を添加した。混合物を濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (1.00 g, 1.98 mmol, 収率 84%) を黄色の固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.98 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.60 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.04 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.79 (br dd, J = 5.0, 8.8 Hz, 2H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.13 (s, 6H)。
MS (ESI) m/z 506.1 [M + H]⁺

【1544】

メタノール (20.0 mL) および水 (5.00 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (9.00 mg, 1.78 mmol, 1.00 当量)、鉄 (4.96 mg, 8.89 mmol, 5.00 当量)、塩化アンモニウム (8.56 mg, 16.0 mmol, 9.00 当量) の混合物を、80 で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (50.0 mL) を添加した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム (10.0 mL) で粉碎して、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)キナゾリン-4,6-ジアミン (6.00 mg, 1.26 mmol, 収率 71%) を黄色の固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.09 (s, 1H), 8.53 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (br dd, J = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.08 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.05 (s, 6H)

)。MS (ESI) m/z 476.3 [M+H] +

【1545】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の N4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (300 mg、630 umol、1.00 当量) 、ピリジン (199 mg、2.52 mmol、4.00 当量) 、およびアクリル酸 (54.5 mg、756 umol、51.9 uL、1.20 当量) の溶液に、25 度で 1 - (3 - ジメチルアミノプロビル) - 3 - エチルカルボジイミド (362 mg、1.89 mmol、3.00 当量) を添加した。混合物を 25 度で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC {カラム: X-timate C18 150 * 25 mm * 5 um; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 20% ~ 50%, 10 min} 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 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (84.35 mg、159 umol、収率 25%、純度 100%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 9.76 (s, 1H)、9.49 (s, 1H)、8.76 - 8.54 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.72 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (ddd, J = 1.0, 4.9, 7.5 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.53 (dd, J = 10.3, 17.1 Hz, 1H)、6.30 (dd, J = 1.9, 17.1 Hz, 1H)、5.81 (dd, J = 1.7, 10.3 Hz, 1H)、5.28 (s, 2H)、4.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.77 (dd, J = 5.6, 7.9 Hz, 2H)、3.14 (五重線, J = 6.2 Hz, 1H)、2.10 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 530.1 [M+H]⁺

【1546】

94 : ジメチルスルホキシド (10.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.00 g、2.35 mmol、1.00 当量) およびカリウム tert - ブトキシド (791 mg、7.05 mmol、3.00 当量) の溶液に、25 度で 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オール (551 mg、4.70 mmol、2.00 当量) を添加した。混合物を 25 度で 2 時間攪拌した。反応を水 (30.0 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (50.0 mL) と水 (30.0 mL) との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 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、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 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (950 mg、1.82 mmol、収率 77%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 10.06 (s, 1H)、9.21 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.61 - 8.59 (m, 1H)、8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 - 7.86 (m, 1H)、7.70 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.38 - 7.35 (m, 1H)、7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、2.25 (s, 6H)、1.51 - 1.46 (m, 2H)、1.13 (s, 6H)。

【1547】

メタノール (50.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルプロポキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (950 mg、1.82 mmol、1.00 当量) および鉄粉 (710 mg、12.7 mmol、7.00 当量) の溶液に、水 (10.0 mL) 中の塩化

10

20

30

40

50

アンモニウム (875 mg、16.4 mmol、0.572 mL、9.00当量) の溶液を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。残留物をメタノール(100mL)を添加し、55で0.5時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(30.0mL)および飽和炭酸ナトリウム(3.00mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキをメタノール(100mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(800mg、1.62mmol、収率89%)を褐色の固体として得た。¹⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.77 (br s, 1H)、9.50 (br s, 1H)、8.59 (br d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.91 - 7.87 (m, 1H)、7.70 (br dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H)、7.58 (br d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.23 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.14 (s, 1H)、5.28 (s, 2H)、4.33 (s, 2H)、2.73 (s, 6H)、1.47 (s, 6H)。

【1548】

N,N-ジメチルホルムアミド(3.00mL)中のN4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(300mg、0.609mmol、1.00当量)、ピリジン(96.3mg、1.22mmol、0.0982mL、2.00当量)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(233mg、1.22mmol、2.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド中のアクリル酸(0.500M、1.83mL、1.50当量)の溶液を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物をメタノール(2.00mL)でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: X-timate C18 150 * 25 mm * 5 um; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v) - ACN]; B%: 38% ~ 68%, 10 min)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-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロポキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(49.51mg、87.8umol、収率14%、純度97%)を黄色の固体として得た。²⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.67 (s, 1H)、9.62 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.62 - 8.58 (m, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 4.9, 6.5 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.57 (dd, J = 10.2, 16.9 Hz, 1H)、6.30 (dd, J = 1.9, 17.1 Hz, 1H)、5.86 - 5.76 (m, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.06 (s, 2H)、2.25 (s, 6H)、1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 547.4 [M+1]⁺

【1549】

95:ジメチルスルホキシド(5.00mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.30g、3.05mmol、1.00当量)および2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エタノール(789mg、6.11mmol、830uL、2.00当量)の溶液に、20でカリウムtert-ブトキシド(1.03g、9.16mmol、3.00当量)を少しづつ添加した。混合物を20で12時間攪拌した。反応混合物を水(200mL)を添加し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.40g、粗製)を黄色の固体として得た。³⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.06 (br s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.64 - 8.58 (m, 2H)、8.02 (d, J = 50

2 . 4 H z、1 H)、7 . 8 9 (t d、J = 7 . 6、1 . 6 H z、1 H)、7 . 7 0 (d d、J = 9 . 0、2 . 4 H z、1 H)、7 . 5 9 (d、J = 7 . 8 H z、1 H)、7 . 4 6 (s、1 H)、7 . 3 8 (dd、J = 7 . 0、5 . 0 H z、1 H)、7 . 2 9 (d、J = 9 . 0 H z、1 H)、5 . 3 0 (s、2 H)、4 . 3 4 (br t、J = 5 . 8 H z、2 H)、3 . 0 1 - 2 . 9 2 (m、1 H)、2 . 2 4 (s、3 H)、2 . 2 3 - 2 . 1 8 (m、1 H)、2 . 1 7 - 2 . 0 4 (m、2 H)、1 . 9 9 - 1 . 8 6 (m、1 H)、1 . 7 7 - 1 . 4 4 (m、4 H)。MS (E S I) m / z 5 3 5 . 3 [M + H] +

【 1 5 5 0 】

メタノール (4 0 . 0 m L) および水 (1 0 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 4 0 g、2 . 6 2 m m o l 、1 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (1 . 2 6 g、2 3 . 6 m m o l 、8 2 3 u L 、9 . 0 0 当量) の溶液に、鉄粉 (1 . 0 2 g、1 8 . 3 m m o l 、7 . 0 0 当量) を少しずつ添加した。混合物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物をメタノール (2 0 0 m L) を添加し、濾過した。濾液を濃縮して、粗製生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (F A - M e C N) 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) - 7 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 . 0 0 g、1 . 9 8 m m o l 、収率 7 6 %) を黄色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) = 9 . 4 8 (br s、1 H)、8 . 6 2 - 8 . 5 7 (m、1 H)、8 . 3 8 (s、1 H)、8 . 1 5 (s、1 H)、8 . 0 3 (d、J = 2 . 6 H z、1 H)、7 . 8 9 (t d、J = 7 . 8、1 . 8 H z、1 H)、7 . 6 9 (dd、J = 9 . 0、2 . 6 H z、1 H)、7 . 5 9 (d、J = 7 . 8 H z、1 H)、7 . 4 4 (s、1 H)、7 . 4 0 - 7 . 3 4 (m、1 H)、7 . 2 4 (d、J = 9 . 2 H z、1 H)、7 . 1 3 (s、1 H)、5 . 4 8 (br s、2 H)、5 . 2 8 (s、2 H)、4 . 3 4 (dt、J = 1 0 . 2、5 . 2 H z、1 H)、4 . 2 6 - 4 . 1 8 (m、1 H)、3 . 5 9 (br s、2 H)、3 . 0 7 (br s、2 H)、2 . 8 4 (s、3 H)、2 . 3 5 - 2 . 2 3 (m、1 H)、2 . 1 5 (br s、1 H)、2 . 0 7 - 1 . 9 1 (m、2 H)、1 . 8 0 (br s、1 H)。MS (E S I) m / z 5 0 5 . 3 [M + H] +

【 1 5 5 1 】

ジメチルホルムアミド (3 . 0 0 m L) 中の N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (3 0 0 m g、5 9 4 u m o l 、1 . 0 0 当量) 、アクリル酸 (6 4 . 2 m g、8 9 1 u m o l 、6 1 . 2 u L 、1 . 5 0 当量) およびピリジン (1 4 1 m g、1 . 7 8 m m o l 、1 4 4 u L 、3 . 0 0 当量) の溶液に、2 0 °C で 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 5 6 m g、2 . 3 8 m m o l 、4 . 0 0 当量) を少しずつ添加した。混合物を 2 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を分取 H P L C (カラム : Phenomenex Gemini 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 % : 4 0 % ~ 7 0 % , 1 0 m i n) 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 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 9 5 (1 0 0 . 5 4 m g、1 7 8 u m o l 、収率 3 0 % 、純度 9 9 %) を黄色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) = 9 . 0 1 (s、1 H)、8 . 5 6 (s、1 H)、8 . 5 3 (d、J = 4 . 8 H z、1 H)、8 . 2 7 (s、1 H)、7 . 8 2 (d、J = 2 . 6 H z、1 H)、7 . 7 2 - 7 . 6 6 (m、1 H)、7 . 6 4 - 7 . 5 8 (m、2 H)、7 . 4 5 (dd、J = 9 . 0、2 . 6 H z、1 H)、7 . 1 9 - 7 . 1 4 (m、2 H)、6 . 9 4 (d、J = 9 . 0 H z、1 H)、6 . 4 7 - 6 . 3 9 (m、1 H)、6 . 3 2 - 6 . 2 2 (m、1 H)、5 . 8 0 (d、J = 1 1 . 0 H z、1 H)、5 . 2 3 (s、2 H)、4 . 2 3 (t、J = 6 . 4 H z、2 H)、3 . 1 3 - 3 . 0 3 (

30

40

; B % : 4 0 % ~ 7 0 % , 1 0 m i n) 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 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 9 5 (1 0 0 . 5 4 m g、1 7 8 u m o l 、収率 3 0 % 、純度 9 9 %) を黄色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6) = 9 . 0 1 (s、1 H)、8 . 5 6 (s、1 H)、8 . 5 3 (d、J = 4 . 8 H z、1 H)、8 . 2 7 (s、1 H)、7 . 8 2 (d、J = 2 . 6 H z、1 H)、7 . 7 2 - 7 . 6 6 (m、1 H)、7 . 6 4 - 7 . 5 8 (m、2 H)、7 . 4 5 (dd、J = 9 . 0、2 . 6 H z、1 H)、7 . 1 9 - 7 . 1 4 (m、2 H)、6 . 9 4 (d、J = 9 . 0 H z、1 H)、6 . 4 7 - 6 . 3 9 (m、1 H)、6 . 3 2 - 6 . 2 2 (m、1 H)、5 . 8 0 (d、J = 1 1 . 0 H z、1 H)、5 . 2 3 (s、2 H)、4 . 2 3 (t、J = 6 . 4 H z、2 H)、3 . 1 3 - 3 . 0 3 (

40

50

m、1 H)、2.33(s、3 H)、2.31-2.10(m、4 H)、2.04-1.95(m、1 H)、1.94-1.81(m、2 H)、1.59-1.52(m、1 H)。MS(ESI)m/z 559.3[M+H]+

【1552】

96:ジメチルスルホキシド(15.0 mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(800 mg、1.88 mmol、1.00当量)および(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(325 mg、2.82 mmol、339 uL、1.50当量)の溶液に、0でカリウムtert-ブトキシド(632 mg、5.64 mmol、3.00当量)を少しづつ添加した。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、(S)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(800 mg、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 8.74(s, 1 H)、8.62(br d, J = 4.2 Hz, 1 H)、8.53(s, 1 H)、7.88(d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.83-7.73(m, 1 H)、7.68(br d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.54(br s, 1 H)、7.48(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H)、7.41(s, 1 H)、7.26(br s, 1 H)、7.05(d, J = 9.0 Hz, 1 H)、5.47-5.16(m, 2 H)、4.29-4.09(m, 2 H)、3.15(br t, J = 8.0 Hz, 1 H)、2.92-2.76(m, 1 H)、2.53(s, 3 H)、2.44-2.30(m, 1 H)、1.98-1.66(m, 4 H)。²⁰

【1553】

メタノール(20.0 mL)および水(10.0 mL)中の(S)-N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(400 mg、768 umol、1.00当量)、鉄粉(214 mg、3.84 mmol、5.00当量)、塩化アンモニウム(205 mg、3.84 mmol、134 uL、5.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下で、80で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水(50 mL)で粉碎し、濾過した。濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、(S)-N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(200 mg、粗製)を黄色の固体として得た。MS(ESI)m/z 491.4[M+H]+³⁰

【1554】

ジメチルホルムアミド(4.00 mL)中の(S)-N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(170 mg、346 umol、1.00当量)およびトリエチルアミン(70.1 mg、692 umol、96.4 uL、2.00当量)の溶液に、25でアクリル酸無水物(56.8 mg、450 umol、1.30当量)を滴下して添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: X-timate C18 150 * 25 mm * 5 um; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 37%~67%, 10 min)により精製して、(S)-N-(4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(96(124.49 mg、228 umol、収率65%、純度100%、99%ee)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.11(s, 1 H)、8.86(br s, 1 H)、8.65(s, 1 H)、8.62(d, J = 5.0 Hz, 1 H)、7.90(d, J = 2.8 Hz, 1 H)、7.82-7.74(m, 1 H)、7.71-7.65(m, 1 H)⁴⁰

、 7 . 5 8 (s 、 1 H) 、 7 . 5 2 (d d 、 J = 8 . 8 、 2 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 3 1 (s 、 1 H) 、 7 . 2 6 (b r d 、 J = 6 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 0 2 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 5 6 - 6 . 4 5 (m 、 1 H) 、 6 . 4 4 - 6 . 3 1 (m 、 1 H) 、 5 . 8 6 (d 、 J = 1 1 . 2 H z 、 1 H) 、 5 . 3 2 (s 、 2 H) 、 4 . 5 0 - 4 . 3 9 (m 、 2 H) 、 3 . 1 9 (b r d 、 J = 7 . 4 H z 、 1 H) 、 2 . 7 9 (b r s 、 1 H) 、 2 . 5 1 (s 、 3 H) 、 2 . 4 6 - 2 . 3 6 (m 、 1 H) 、 2 . 1 6 - 2 . 0 2 (m 、 1 H) 、 1 . 9 8 - 1 . 9 2 (m 、 3 H) 。 M S (E S I) m / z 5 4 5 . 4 [M + H] +

【 1 5 5 5 】

9 7 : アセトニトリル (3 0 . 0 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン (1 . 5 0 g 、 7 . 7 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 ピリジン - 2 - イルメタンアミン (1 . 0 1 g 、 9 . 3 3 m m o l 、 9 5 1 u L 、 1 . 2 0 当量) の混合物を、 窒素雰囲気下で、 2 5 ° で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、 残留物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (I S C O (登録商標) ; 2 0 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column 、 6 0 m L / 分で 0 ~ 1 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配の溶離剤) により精製して、 3 - クロロ - 5 - ニトロ - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン (1 . 5 0 g 、 5 . 6 7 m m o l 、 収率 7 3 %) を白色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 8 . 8 7 (d 、 J = 2 . 2 H z 、 1 H) 、 8 . 5 2 (b r d 、 J = 4 . 8 H z 、 2 H) 、 8 . 4 3 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 7 4 (t d 、 J = 7 . 6 、 1 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 1 4 (m 、 2 H) 、 4 . 8 2 (d 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 。

【 1 5 5 6 】

メタノール (1 0 . 0 m L) および (5 . 0 0 m L) 中の 3 - クロロ - 5 - ニトロ - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン (1 . 2 0 g 、 4 . 5 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 鉄粉 (1 . 2 7 g 、 2 2 . 7 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、 および 塩化アンモニウム (1 . 2 1 g 、 2 2 . 7 m m o l 、 7 9 3 u L 、 5 . 0 0 当量) の混合物を、 窒素雰囲気下で、 8 0 ° で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、 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 (I S C O (登録商標) ; 1 2 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column 、 5 0 m L / 分で 4 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配の溶離剤) により精製して、 3 - クロロ - N 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 , 5 - ジアミン (5 0 0 m g 、 2 . 1 3 m m o l 、 収率 4 7 %) をオフホワイト色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 8 . 5 0 (d 、 J = 4 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 7 0 (t d 、 J = 7 . 8 、 1 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 4 3 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 1 8 (m 、 2 H) 、 7 . 0 5 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 6 . 2 2 (t 、 J = 5 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 5 9 (b r s 、 2 H) 、 4 . 5 5 (d 、 J = 5 . 8 H z 、 2 H) 。

【 1 5 5 7 】

イソプロパノール (3 0 . 0 m L) 中の 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (4 0 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 3 - クロロ - N 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 , 5 - ジアミン (4 9 5 m g 、 2 . 1 1 m m o l 、 1 . 2 0 当量) の混合物を、 窒素雰囲気下で、 8 0 ° で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、 3 - クロロ - N 5 - (7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) - N 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 , 5 - ジアミン (7 5 0 m g 、 粗製) を黄色の固体として得た。 M S (E S I) m / z 4 2 6 . 0 [M + H] +

【 1 5 5 8 】

テトラヒドロフラン (1 5 . 0 m L) 中の 2 - モルホリノエタノール (5 5 5 m g 、 4 . 2 3 m m o l 、 5 1 8 u L 、 3 . 0 0 当量) の溶液に、 0 ° で水素ナトリウム (3 3 8 m g 、 8 . 4 5 m m o l 、 純度 6 0 % 、 6 . 0 0 当量) を添加し、 混合物を 0 . 5 時間攪

拌した。次いで、混合物を、0でテトラヒドロフラン(5.00mL)中の3-クロロ-N5-(7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-N2-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2,5-ジアミン(600mg、1.41mmol、1.00当量)を滴下して添加した。混合物を0で2時間攪拌した。反応混合物を、0で水(5.0mL)でクエンチし、次いで、水(40mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせ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、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-N5-(7-(2-モルホリノエトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-N2-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2,5-ジアミン(750mg、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 8.84(s, 1H)、8.78-8.70(m, 1H)、8.68-8.64(m, 1H)、8.56(br d, J = 4.4Hz, 1H)、8.08(d, J = 2.0Hz, 1H)、8.01(d, J = 2.2Hz, 1H)、7.72-7.66(m, 1H)、7.38-7.32(m, 2H)、7.24-7.18(m, 1H)、6.22(br t, J = 5.2Hz, 1H)、4.89-4.77(m, 1H)、4.36(t, J = 5.4Hz, 2H)、3.78-3.72(m, 4H)、2.99-2.85(m, 2H)、2.70-2.59(m, 4H)。¹⁰

【1559】

メタノール(20.0mL)および水(5.00mL)中の3-クロロ-N5-(7-(2-モルホリノエトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-イル)-N2-(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2,5-ジアミン(400mg、745umol、1.00当量)、鉄粉(208mg、3.72mmol、5.00当量)、塩化アンモニウム(199mg、3.72mmol、130uL、5.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下で、80で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水(50mL)で粉碎し、濾過した。濾過ケーキをメタノール(100mL)に溶解し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、N4-(5-クロロ-6-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(200mg、粗製)を褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z 507.4 [M + H]⁺²⁰

【1560】

ジメチルホルムアミド(3.00mL)中のN4-(5-クロロ-6-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(200mg、395umol、1.00当量)およびトリエチルアミン(79.8mg、789umol、109uL、2.00当量)の溶液に、25でアクリル酸無水物(64.7mg、512umol、1.30当量)を滴下して添加した。次いで、混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: X-timate C18 150 * 25mm * 5um; 移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 27%~57%, 10min)により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((5-クロロ-6-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド97(49.00mg、82.1umol、収率21%、純度94%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 9.11(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.62(br d, J = 4.2Hz, 1H)、8.59(s, 1H)、8.23(d, J = 2.4Hz, 1H)、8.01(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.83(s, 1H)、7.68(td, J = 7.8, 1.8Hz, 1H)、7.36(d, J = 8.0Hz, 1H)、7.26(s, 1H)、7.22(dd, J = 6.8, 5.2Hz, 1H)、6.59-6.35(m, 2H)、6.23(t, J = 5.0Hz, 1H)、6.07-5.79(m, 1H)、4.82(d, J = 5.2Hz, 2H)、4.35(t, J = 5.4Hz, 2H)、3.84-3.72(m, 4H)、2.93(t, J = 5.4Hz, 2H)、2.65-2.50(m, 2H)。⁴⁰

5.4 (m、4H)。MS (ESI) m/z 561.4 [M+H]⁺

【1561】

9.8 : ジメチルスルホキシド (20.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2.00 g、4.70 mmol、1.00 当量)、シクロプロパン - 1,1 - デイルジメタノール (959 mg、9.39 mmol、2.00 当量)、およびカリウムtert-ブトキシド (2.11 g、18.8 mmol、4.00 当量) の混合物を、25 で 1 時間攪拌した。混合物に水 (20.0 mL) を添加した。混合物を濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、(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) オキシ) メチル) シクロプロピルメタノール (2.10 g、4.13 mmol、収率 88%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.07 (br s, 1H)、9.21 (s, 1H)、8.61 (br s, 2H)、8.08 - 7.97 (m, 1H)、7.89 (br t, J = 7.3 Hz, 1H)、7.70 (br d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.45 - 7.35 (m, 2H)、7.29 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、4.78 - 4.57 (m, 1H)、4.21 (s, 2H)、3.44 (br d, J = 5.0 Hz, 2H)、0.57 (br d, J = 3.4 Hz, 4H)。MS (ESI) m/z 508.0 [M+H]⁺

【1562】

テトラヒドロフラン (20.0 mL) およびジクロロメタン (20.0 mL) 中の (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) オキシ) メチル) シクロプロピルメタノール (2.00 g、3.94 mmol、1.00 当量) および二塩化硫黄 (sulfurous dichloride) (3.28 g、27.6 mmol、2.00 mL、7.00 当量) の混合物を、50 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (20.0 mL) で粉碎して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - (クロロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2.00 g、3.80 mmol、収率 96%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.61 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.10 - 8.05 (m, 1H)、7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.67 (br dd, J = 2.5, 8.9 Hz, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.55 (dd, J = 5.4, 7.0 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.42 (s, 2H)、4.31 (s, 2H)、3.86 - 3.64 (m, 2H)、0.94 - 0.76 (m, 4H)。MS (ESI) m/z 526.0 [M+H]⁺

【1563】

アセトニトリル (20.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - (クロロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.00 g、1.90 mmol、1.00 当量)、ジメチルアミン (171 mg、3.80 mmol、2.00 当量)、炭酸カリウム (1.05 g、7.60 mmol、4.00 当量)、およびヨウ化カリウム (315 mg、1.90 mmol、1.00 当量) の混合物を、110 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (20.0 mL) で粉碎して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (950 mg、1.78 mmol、収率 93%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.04 (s, 1H)、8.53 (br d, J = 4.3 Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.83 - 7.

10

20

30

40

50

7.9 (m, 1H)、7.52 (br d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.29 (br d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.16 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.21 (s, 2H)、4.07 (s, 2H)、2.18 (s, 2H)、2.09 (s, 6H)、0.58 (s, 2H)、0.42 - 0.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 535.2 [M + H] +

【1564】

メタノール (10.0 mL) および水 (10.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (800 mg, 1.50 mmol, 1.00 当量)、鉄 (417 mg, 7.48 mmol, 5.00 当量)、塩化アンモニウム (399 mg, 7.48 mmol, 5.00 当量) の混合物を、80 で 2 時間攪拌した。混合物にメタノール (40.0 mL) を添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム (20.0 mL) で粉碎して、N4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (600 mg、粗製) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 505.2 [M + H] +

【1565】

ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の N4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (300 mg, 594 umol, 1.00 当量)、ピリジン (188 mg, 2.38 mmol, 4.00 当量)、およびアクリル酸 (51.4 mg, 713 umol, 1.20 当量) の溶液に、25 で 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (455 mg, 2.38 mmol, 4.00 当量) を添加した。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC {カラム: X t i m a t e C18 150 * 25 mm * 5 um; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 43% ~ 73%, 10 min} 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 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロプロピル) メトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 98 (82.51 mg, 144 umol, 収率 24%、純度 98%) を緑色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 9.67 (s, 1H)、9.52 (s, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.67 - 8.56 (m, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 5.4, 7.0 Hz, 1H)、7.31 - 7.21 (m, 2H)、6.66 (br dd, J = 10.3, 16.9 Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 2.0, 17.0 Hz, 1H)、5.83 (dd, J = 1.9, 10.2 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.10 (s, 2H)、2.29 (s, 2H)、2.18 (s, 6H)、0.74 - 0.62 (m, 2H)、0.52 - 0.36 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 559.4 [M + H] +

【1566】

99 : ジメチルスルホキシド (10.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.30 g, 3.05 mmol, 1.00 当量) および 1 - メチルアゼパン - 4 - オール (789 mg, 6.11 mmol, 2.00 当量) の溶液に、20 でカリウム tert - ブトキシド (1.03 g, 9.16 mmol, 3.00 当量) を少しづつ添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) を添加し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼパン - 4 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 -

10

20

30

40

50

アミン (1.60 g、粗製) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 535.3 [M + H]⁺

【1567】

メタノール (40.0 mL) および水 (10.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼパン - 4 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.60 g、2.99 mmol、1.00 当量) および塩化アンモニウム (1.44 g、26.9 mmol、941 uL、9.00 当量) の溶液に、鉄粉 (1.17 g、20.9 mmol、7.00 当量) を少しづつ添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物をメタノール (50 mL) を添加し、filtration した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Kromasil 1250 * 50 mm * 10 μm; 移動相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B %: 12 ACN% ~ 42 ACN%, 25 min, 45% min) 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 - メチルアゼパン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 4, 6 - ディアミン (350 mg、6.93 umol、収率 23%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) = 8.71 (br s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.28 - 8.14 (m, 1H)、7.98 - 7.90 (m, 1H)、7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.73 - 7.58 (m, 2H)、7.52 (s, 1H)、7.29 - 7.23 (m, 2H)、5.42 (s, 2H)、5.10 (br s, 1H)、3.79 - 3.59 (m, 2H)、3.56 - 3.44 (m, 1H)、3.25 (br d, J = 7.1 Hz, 1H)、2.99 (s, 3H)、2.53 - 2.37 (m, 2H)、2.35 - 2.08 (m, 3H)、1.98 (br s, 1H)。MS (ESI) m/z 505.4 [M + H]⁺

【1568】

ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の N4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼパン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 4, 6 - ディアミン (300 mg、5.94 umol、1.00 当量) およびトリエチルアミン (180 mg、1.78 mmol、248 uL、3.00 当量) の溶液に、20 でアクリル酸無水物 (97.4 mg、772 umol、1.30 当量) を滴下して添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B %: 5% ~ 35%、10 min) 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 - メチルアゼパン - 4 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (99 (17.34 mg, 28.4 umol, 収率 5%, 純度 99%、FA) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) = 8.79 (s, 1H)、8.58 (br d, J = 4.2 Hz, 2H)、8.45 (s, 1H)、7.97 - 7.87 (m, 2H)、7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H)、7.41 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H)、7.19 (s, 1H)、7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.72 - 6.62 (m, 1H)、6.53 - 6.43 (m, 1H)、5.95 - 5.85 (m, 1H)、5.28 (s, 2H)、5.04 - 4.96 (m, 1H)、3.28 - 3.20 (m, 1H)、3.17 - 2.96 (m, 3H)、2.69 (s, 3H)、2.45 - 2.34 (m, 1H)、2.33 - 2.21 (m, 2H)、2.19 - 2.11 (m, 1H)、2.09 - 1.98 (m, 1H)、1.92 - 1.79 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 559.3 [M + H]⁺

【1569】

100 : アセトニトリル (100 mL) 中の亜硝酸 tert - ブチル (10.0 g、79.3 mmol、11.5 mL、1.00 当量) の溶液に、25 で 5 - フルオロ - 2 - メチルフェノール (9.81 g、95.1 mmol、1.20 当量) を添加した。混合物

10

20

30

40

50

を 25 で 12 時間攪拌した。混合物をチオ硫酸ナトリウム (50.0 mL) の 5% 水溶液でクエンチし、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を水 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、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 ~ 3 / 1) により精製して、5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノール (4.00 g、粗製) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、5.63 (s, 1H)、2.27 (s, 3H)。

【1570】

アセトニトリル (100 mL) 中の 5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノール (4.00 g, 23.4 mmol, 1.00 当量)、2-(クロロメチル)ピリジン (7.67 g, 46.8 mmol, 2.00 当量, HCl)、および炭酸カリウム (25.8 g, 187 mmol, 8.00 当量) の混合物を、90 で 1 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、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 ~ 3 / 1) により精製して、2-((5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリジン (1.20 g, 4.58 mmol, 収率 20%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.67 - 8.60 (m, 1H)、7.95 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H)、7.76 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.31 - 7.27 (m, 1H)、6.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、2.32 (s, 3H)。

【1571】

エタノール (10.0 mL) 中の 2-((5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリジン (1.10 g, 4.19 mmol, 1.00 当量) の溶液に、水 (3.00 mL)、塩化アンモニウム (1.12 g, 21.0 mmol, 5.00 当量)、および鉄粉 (703 mg, 12.6 mmol, 3.00 当量) を添加した。反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残留物に水 (30.0 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。合わせ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、2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン (900 mg, 3.88 mmol, 収率 92%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) = 8.57 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H)、7.86 - 7.79 (m, 1H)、7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 - 7.27 (m, 1H)、6.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、6.61 (d, J = 10.3 Hz, 1H)、5.04 (s, 2H)、4.56 (s, 2H)、2.10 (s, 3H)。

【1572】

イソプロパノール (10.0 mL) 中の 4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン (490 mg, 2.15 mmol, 1.00 当量) の溶液に、2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン (500 mg, 2.15 mmol, 1.00 当量) を添加した。反応混合物を 90 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、7-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-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 (600 mg、粗製) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 424.3 [M + H]⁺

【1573】

テトラヒドロフラン (0.500 mL) 中の 2-モルホリノエタノール (310 mg, 2.36 mmol, 2.00 当量) の溶液に、水素化ナトリウム (189 mg, 4.72 mmol, 純度 60%、4.00 当量) を添加した。反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。次いで、7-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-

10

20

30

40

50

イルメトキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(500mg、1.18 mmol、1.00当量)を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌した。反応混合物を水(10.0mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)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-(2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(200mg、374umol、収率32%)をピンク色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO)=10.00(s、1H)、9.15(s、1H)、8.63-8.57(m、1H)、8.49(s、1H)、7.89(dt、J=1.8、7.7Hz、1H)、7.60(d、J=7.9Hz、1H)、7.50(s、1H)、7.38(dt、J=0.9、6.2Hz、1H)、7.29(d、J=8.8Hz、1H)、7.08(d、J=12.1Hz、1H)、5.26(s、2H)、4.43(t、J=5.5Hz、2H)、3.62-3.51(m、4H)、3.31(br s、4H)、2.78(t、J=5.5Hz、2H)、2.24(s、3H)。MS(ESI)m/z 535.4[M+H]⁺

【1574】

エタノール(6.00mL)中のN-(2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(160mg、299umol、1.00当量)の溶液に、水(3.00mL)、鉄粉(50.2mg、898umol、3.00当量)、および塩化アンモニウム(80.1mg、1.50mmol、5.00当量)を添加した。反応混合物を80で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を水(10.0mL)に溶解し、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して、N-(2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(130mg、258umol、収率86%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃)=8.61(br d、J=4.4Hz、1H)、8.55(s、1H)、8.07(d、J=9.2Hz、1H)、7.74(dt、J=1.6、7.7Hz、1H)、7.54(d、J=7.8Hz、1H)、7.26-7.20(m、1H)、7.17(s、1H)、7.01(br s、1H)、6.95(s、1H)、6.73(d、J=12.3Hz、1H)、5.19(s、2H)、4.48-4.18(m、4H)、3.80-3.68(m、4H)、2.90(t、J=5.6Hz、2H)、2.66-2.55(m、4H)、2.34(s、3H)。

【1575】

ジメチルホルムアミド(0.500mL)中のN-(2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(100mg、198umol、1.00当量)の溶液に、アクリル酸(ジメチルホルムアミド中0.500M溶液、595uL、1.50当量)、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(57.0mg、297umol、1.50当量)、およびピリジン(47.0mg、595umol、3.00当量)を添加した。反応混合物を20で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synerg i C18 150*25*10um; 移動相:[水(0.225%FA)-ACN]; B%: 6%~30%、8min)により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((2-フルオロ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド100(68.86mg、123.27umol、収率62%、純度100%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)=9.61(s、1H)、9.53(s、1H)、8.82(s、1H)、8.61(dd、J=0.7、4.8Hz、1H)、8.33(s、1H)。

、 7 . 8 9 (d t 、 J = 1 . 8 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 5 (m 、 1 H) 、 7 . 2 9 (s 、 1 H) 、 7 . 2 3 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 0 4 (d 、 J = 1 2 . 2 H z 、 1 H) 、 6 . 6 9 (d d 、 J = 1 0 . 1 、 1 7 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 3 0 (d d 、 J = 1 . 8 、 1 7 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 8 6 - 5 . 7 2 (m 、 1 H) 、 5 . 2 4 (s 、 2 H) 、 4 . 3 4 (t 、 J = 5 . 7 H z 、 2 H) 、 3 . 6 1 - 3 . 5 2 (m 、 4 H) 、 2 . 8 3 (t 、 J = 5 . 7 H z 、 2 H) 、 2 . 5 4 - 2 . 5 1 (m 、 4 H) 、 2 . 2 3 (s 、 3 H) 。 M S (E S I) m / z 5 5 9 . 4 [M + H] + .

【 1 5 7 6 】

1 0 1 : テトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) 中の 1 - メチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (1 . 0 0 g 、 6 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量、 塩酸塩) の溶液に、 0 度ボランジメチルスルフィド錯体 (1 0 . 0 M 、 1 5 . 1 m m o l 、 2 . 5 0 当量) を添加した。混合物を 2 0 度で 1 2 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム (5 . 0 0 m L) を添加し、得られた混合物を 0 . 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。有機物をブライン (3 × 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、濃縮して、 (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノール (0 . 6 0 0 g 、 粗製) を黄色の油状物として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 4 . 7 1 (t 、 J = 5 . 1 H z 、 1 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 3 3 (m 、 2 H) 、 3 . 1 5 - 3 . 0 6 (m 、 1 H) 、 3 . 0 4 - 2 . 9 4 (m 、 1 H) 、 2 . 8 3 - 2 . 7 3 (m 、 1 H) 、 2 . 5 9 (s 、 3 H) 、 2 . 5 7 - 2 . 5 2 (m 、 2 H) 、 2 . 1 1 - 2 . 0 0 (m 、 1 H) 、 1 . 6 7 - 1 . 6 0 (m 、 1 H) 。

【 1 5 7 7 】

ジメチルスルホキシド (1 3 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 0 6 g 、 2 . 4 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノール (0 . 4 0 0 g 、 3 . 4 7 m m o l 、 1 . 4 0 当量) の溶液に、カリウム t e r t - プトキシド (8 3 5 m g 、 7 . 4 4 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 0 度で 1 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (3 0 . 0 m L) を添加し、 0 . 5 時間攪拌した。濾過後、濾過ケーキを石油エーテル (5 . 0 0 m L) で粉碎して、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 0 0 g 、 1 . 9 2 m m o l 、 収率 7 7 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 1 0 . 1 0 (s 、 1 H) 、 9 . 2 9 - 9 . 2 2 (m 、 1 H) 、 8 . 6 4 (s 、 1 H) 、 8 . 6 1 (b r d 、 J = 4 . 6 H z 、 1 H) 、 8 . 0 2 (d 、 J = 2 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 8 9 (d t 、 J = 1 . 5 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 7 1 (d d 、 J = 2 . 5 、 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 5 0 - 7 . 4 5 (m 、 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 3 5 (m 、 1 H) 、 7 . 3 0 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 3 1 (s 、 2 H) 、 4 . 4 0 - 4 . 2 8 (m 、 2 H) 、 3 . 1 4 - 3 . 0 6 (m 、 1 H) 、 2 . 9 6 (b r s 、 1 H) 、 2 . 9 3 - 2 . 8 5 (m 、 1 H) 、 2 . 8 0 - 2 . 7 3 (m 、 1 H) 、 2 . 6 7 (s 、 3 H) 、 2 . 3 1 - 2 . 2 3 (m 、 1 H) 、 1 . 8 5 (b r d d 、 J = 8 . 2 、 1 3 . 3 H z 、 1 H) 。

【 1 5 7 8 】

メタノール (4 0 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (0 . 8 0 0 g 、 1 . 5 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、塩化アンモニウム (4 1 1 m g 、 7 . 6 8 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、鉄粉 (4 2 9 m g 、 7 . 6 8 m m o l 、 5 . 0 0 当量) 、および水 (1 0 . 0 m L) を添加した。混合物を 8 0 度で 1 2 時間攪拌した。混合物をメタノール (5 0 . 0 m L) を添加し、 5 5 度で 0 . 5 時間攪拌し、その後濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (5 . 0 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン / メタノール (1 0 / 1 、 2 × 2 0

10

20

30

40

50

. 0 mL) で抽出した。有機層を水 (3 × 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、濃縮して、N 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (0.600 g, 1.22 mmol, 収率 79%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.24 (s, 1H)、8.60 (dd, J = 0.9, 4.0 Hz, 1H)、8.37 - 8.29 (m, 1H)、8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.38 - 7.35 (m, 1H)、7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.07 (s, 1H)、5.27 (s, 4H)、4.10 - 4.00 (m, 2H)、2.70 - 2.62 (m, 2H)、2.56 - 2.54 (m, 1H)、2.47 - 2.38 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.08 - 1.96 (m, 1H)、1.63 - 1.53 (m, 1H)。^{MS}(ESI) m/z 491.3, [M + H]⁺

【1579】

N , N - デミチルホルムアミド (1.00 mL) 中の N 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (0.300 g, 611 umol, 1.00 当量)、1 - ((3 - デミチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (234 mg, 1.22 mmol, 2.00 当量)、およびピリジン (145 mg, 1.83 mmol, 3.00 当量) の溶液に、アクリル酸 (0.500 M, 1.59 mL, 794 mmol, 1.30 当量) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; 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 %: 52% ~ 82%, 10 min) により精製してして、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 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 101 (150 mg, 276 umol, 収率 45%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.68 (s, 1H)、9.54 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.69 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 5.1, 6.8 Hz, 1H)、7.28 - 7.22 (m, 2H)、6.67 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.83 (dd, J = 1.8, 10.2 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.16 - 4.05 (m, 2H)、2.71 - 2.63 (m, 1H)、2.60 - 2.53 (m, 2H)、2.45 - 2.35 (m, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.03 - 1.91 (m, 1H)、1.59 (dt, J = 7.0, 12.7 Hz, 1H)。^{MS}(ESI) m/z 545.4, [M + H]⁺

【1580】

102 : 3 - ヒドロキシプロパンニトリル (10.0 g, 141 mmol, 9.52 mL, 1.00 当量)、(プロモメチル) ベンゼン (24.1 g, 141 mmol, 16.7 mL, 1.00 当量)、および N , N - デイソプロピルエチルアミン (21.8 g, 16.9 mmol, 29.4 mL, 1.20 当量) の混合物を、150 に加熱し、150 で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、硫酸 (1M, 100 mL) および酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、褐色の油状物を得た。褐色の油状物を真空下 (約 5 トール) で蒸留し、140 ~ 150 で蒸留物を収集して、3 - ((ベンジルオキシ) プロパンニトリル (10.0 g, 62.0 mmol, 収率 44%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.43 - 7.28 (m, 5H)、4.

5.8 (s, 2 H)、3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)、2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)。

【1581】

乾燥テトラヒドロフラン (180 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ) プロパンニトリル (9.00 g, 55.8 mmol, 1.00 当量) の溶液に、20 でテトライソプロポキシチタニウム (17.5 g, 61.4 mmol, 18.1 mL, 1.10 当量) および臭化エチルマグネシウム (3 M, 37.2 mL, 2.00 当量) を順番に添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した後、ジエチルエーテル中の三フッ化ホウ素 (15.9 g, 112 mmol, 13.8 mL, 2.00 当量) の混合物を一度に添加した。混合物を水 (100 mL) を添加し、水酸化ナトリウムで pH > 10 に調整した。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで、水中の塩酸 (1 M, 200 mL) を添加した。分離後、水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで、水酸化ナトリウムで pH > 10 に塩基性化した。生成物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機相を水 (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、1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) シクロプロパンアミン (4.40 g, 23.0 mmol, 収率 41%) を無色の油状物として得た。¹⁰ 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7.37 - 7.30 (m, 5 H)、4.53 (s, 2 H)、3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2 H)、1.73 (t, J = 6.3 Hz, 2 H)、0.59 - 0.52 (m, 2 H)、0.46 - 0.40 (m, 2 H)。

【1582】

アセトニトリル (50.0 mL) 中の 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) シクロプロパンアミン (4.40 g, 23.0 mmol, 1.00 当量) の溶液に、ホルムアルデヒド (37%、7.47 g, 92.0 mmol, 6.85 mL, 4.00 当量) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (29.3 g, 138 mmol, 6.00 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) を添加し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 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、1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - N, N - ジメチルシクロプロパンアミン (3.50 g, 16.0 mmol, 収率 69%) を黄色の固体として得た。²⁰ 1H NMR (400 MHz, DMSO) = 7.10 - 7.03 (m, 5 H)、4.18 (s, 2 H)、3.18 (t, J = 7.1 Hz, 2 H)、1.96 (s, 6 H)、1.56 - 1.50 (m, 2 H)、0.23 - 0.15 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 220.4 [M + H]⁺。

【1583】

メタノール (20.0 mL) 中の 1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - N, N - ジメチルシクロプロパンアミン (1.50 g, 6.84 mmol, 1.00 当量) の溶液に、塩酸 (12 M, 2.28 mL, 4.00 当量) およびパラジウム炭素 (150 mg, 純度 10%) を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下 (15 psi) で、20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エタノール (800 mg, 4.83 mmol, 収率 71%、HCl) を黄色の油状物として得た。³⁰ 1H NMR (400 MHz, CD3OD) = 3.65 (t, J = 5.9 Hz, 2 H)、2.97 - 2.86 (m, 6 H)、2.07 (t, J = 5.9 Hz, 2 H)、1.22 - 1.16 (m, 2 H)、1.09 - 1.04 (m, 2 H)。

【1584】

ジメチルスルホキシド (20.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.00 g, 2.35 mmol, 1.00 当量) の溶液に、2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エタノール (778 mg, 4.70 mmol, 2.00 当量、HCl) およびカリウム tert - ブトキシド (791 mg, 7.05 mmol, 3.00 当量) を添

10

20

30

40

50

加した。反応混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) を添加し、濾過した。濾過ケーキを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 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.20 g, 2.24 mmol, 収率 96 %) を黄色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO) = 10.02 (br s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.63 - 8.54 (m, 2H)、7.99 (br d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.92 - 7.81 (m, 1H)、7.67 (br d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.58 (br d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.42 (br s, 1H)、7.39 - 7.33 (m, 1H)、7.27 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.28 (br d, J = 5.9 Hz, 2H)、2.26 (s, 6H)、2.00 (br t, J = 6.4 Hz, 2H)、0.59 - 0.53 (m, 2H)、0.52 - 0.44 (m, 2H)。
10

【1585】

エタノール (20.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1.10 g, 2.06 mmol, 1.00 当量) の溶液に、水 (10.0 mL)、塩化アンモニウム (550 mg, 10.3 mmol, 5.00 当量)、および鉄粉 (344 mg, 6.17 mmol, 3.00 当量) を添加した。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残留物に水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 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 - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エトキシ) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (700 mg, 1.39 mmol, 収率 67 %) を黄色の油状物として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.52 (br d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、7.71 - 7.63 (m, 1H)、7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.39 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H)、7.16 (br d, J = 6.1 Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、6.85 (s, 1H)、5.21 (s, 2H)、4.18 (br s, 2H)、4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.31 (s, 6H)、2.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H)、0.64 - 0.59 (m, 2H)、0.51 - 0.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 505.4 [M + H]⁺
20

【1586】

ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の N4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エトキシ) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (200 mg, 396 umol, 1.00 当量) の溶液に、アクリル酸 (ジメチルホルムアミド中 0.5 M, 1.19 mL, 1.50 当量)、ピリジン (94.0 mg, 1.19 mmol, 3.00 当量)、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 (114 mg, 594 umol, 1.1.50 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synerg i C18 150 * 30 mm * 4 um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B %: 8 % ~ 35 %, 10 min) 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 - (2 - (1 - (ジメチルアミノ) シクロプロピル) エトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 102 (98.87 mg, 133 umol, 34 % 収率。純度 100 %, 4 FA) を黄色のゴムとして得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.67 (br s, 1H)、9.56 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.64 - 8.57 (m, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.17 (s, 4H)、7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.69 (dd, J = 2.5
30

、 9 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 7 (d d 、 J = 5 . 3 、 7 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 1 (m 、 2 H) 、 6 . 6 9 (d d 、 J = 1 0 . 2 、 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 6 . 3 2 (d d 、 J = 1 . 9 、 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 8 5 - 5 . 7 5 (m 、 1 H) 、 5 . 2 8 (s 、 2 H) 、 4 . 2 2 (t 、 J = 7 . 0 H z 、 2 H) 、 2 . 3 0 (s 、 6 H) 、 2 . 0 8 (t 、 J = 6 . 9 H z 、 2 H) 、 0 . 6 3 - 0 . 4 7 (m 、 4 H) 。 M S (E S I) m / z 5 5 9 . 3 [M + H] + 。

【 1 5 8 7 】

1 0 3 : テトラヒドロフラン (1 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 5 - オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (4 . 5 0 g 、 2 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびメトキシメチル (トリフェニル) ホスホニウム ; 塩化物 (1 3 . 7 g 、 4 0 . 0 m m o l 、 2 . 0 0 当量) の溶液に、 0 度カリウム t e r t - ブトキシド (4 . 4 8 g 、 4 0 . 0 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 度に温め、 2 5 度で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、 酢酸エチル (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせ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 ~ 3 / 1) により精製して、 t e r t - ブチル 5 - (メトキシメチレン) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (5 . 0 0 g 、 1 7 . 4 m m o l 、 収率 8 7 %) を無色の油状物として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C 1 3 - d) = 5 . 9 (t 、 J = 2 . 0 8 H z 、 1 H) 、 3 . 6 (s 、 3 H) 、 3 . 5 (b r s 、 2 H) 、 3 . 0 - 3 . 2 (m 、 2 H) 、 2 . 6 (b r d 、 J = 4 . 8 9 H z 、 2 H) 、 2 . 4 - 2 . 6 (m 、 2 H) 、 2 . 1 - 2 . 2 (m 、 2 H) 、 1 . 4 (s 、 9 H) 。

【 1 5 8 8 】

テトラヒドロフラン (5 0 . 0 m L) および 1 M 塩酸 (5 0 . 0 m L) 中の t e r t - ブチル 5 - (メトキシメチレン) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (5 . 0 0 g 、 1 7 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液の混合物を、 1 0 0 度で 2 時間攪拌した。 T L C は、 反応が完了したことを示した。混合物を 1 5 % 水酸化ナトリウムで P H = 9 ~ 1 0 に塩基性化し、 さらに水酸化ナトリウム (9 . 2 8 g 、 3 4 . 8 m m o l 、 純度 1 5 % 、 2 . 0 0 当量) を添加した。次いで、 二炭酸ジ - t e r t - ブチル (6 . 2 5 g 、 2 8 . 6 m m o l 、 1 . 6 5 当量) を添加し、 混合物を 2 5 度さらに 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (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、 濾液を濃縮して、 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 ~ 5 / 1) により精製して、 (3 a R , 5 s , 6 a S) - t e r t - ブチル 5 - ホルミルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1 . 3 0 g 、 5 . 4 3 m m o l 、 収率 3 1 %) を無色の油状物として得、 (3 a R , 5 r , 6 a S) - t e r t - ブチル 5 - ホルミルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (4 5 0 m g 、 1 . 8 8 m m o l 、 収率 1 1 %) を無色の油状物として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) = 9 . 6 - 9 . 7 (m 、 1 H) 、 3 . 6 (b r s 、 2 H) 、 3 . 2 (b r s 、 2 H) 、 3 . 0 - 3 . 1 (m 、 1 H) 、 2 . 6 - 2 . 8 (m 、 2 H) 、 2 . 1 - 2 . 2 (m 、 2 H) 、 1 . 7 (b r s 、 2 H) 、 1 . 5 (s 、 9 H) 。

【 1 5 8 9 】

メタノール (2 0 . 0 m L) 中の (3 a R , 5 s , 6 a S) - t e r t - ブチル 5 - ホルミルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1 . 3 0 g 、 5 . 4 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 2 5 度水素化ホウ素ナトリウム (2 0 6 m g 、 5 . 4 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 度で 1 0 分間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム (3 . 0 0 m L) でクエンチし、 濃縮して、 残留物を得た。残留物を酢酸エチル (2 × 2 0 . 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (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、 濾液を濃縮し

10

20

30

40

50

て、(3aR, 5s, 6aS) - tert - プチル 5 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (1.10g, 4.56 mmol、収率 84%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) = 3.4 - 3.5 (m, 4H)、3.0 - 3.1 (m, 2H)、2.6 - 2.7 (m, 2H)、2.3 (五重線の二重線、J = 14.79, 7.40, 7.40, 7.40 Hz、1H)、1.5 - 1.7 (m, 4H)、1.4 (s, 9H)。

【1590】

ジメチルスルホキシド (6.00 mL) 中の (3aR, 5s, 6aS) - tert - プチル 5 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (600 mg, 2.18 mmol, 1.50 当量) および N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (619 mg, 1.45 mmol, 1.00 当量) の溶液に、カリウム tert - ブトキシド (489 mg, 4.36 mmol, 3.00 当量) を添加した。混合物を 25 度で 12 時間攪拌した。混合物を水 (10.0 mL) で希釈し、その後濾過した。濾過ケーキを水 (10.0 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、粗製生成物を得た。粗製生成物を逆相 (C18、水中 0.1% 塩酸 - アセトニトリル) により精製して、(3aR, 5s, 6aS) - tert - プチル 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)オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (500 mg, 773 umol、収率 53%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 11.6 (br s, 1H)、9.5 (s, 1H)、8.9 (s, 1H)、8.7 (br d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.0 (br t, J = 7.15 Hz, 1H)、7.9 (d, J = 2.45 Hz, 1H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、7.6 (s, 1H)、7.4 - 7.5 (m, 1H)、7.3 - 7.4 (m, 1H)、5.4 (s, 2H)、4.2 (br d, J = 6.24 Hz, 2H)、3.4 - 3.5 (m, 2H)、3.0 (br dd, J = 11.07, 3.61 Hz, 2H)、2.7 - 2.8 (m, 2H)、2.6 - 2.6 (m, 1H)、1.6 - 1.7 (m, 4H)、1.4 (s, 9H)。

【1591】

塩酸 (酢酸エチル中 4M、15.0 mL) 中の (3aR, 5s, 6aS) - tert - プチル 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)オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (500 mg, 772 umol, 1.00 当量) の混合物を、25 度で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル) - 6 - ニトロ - 7 - (((3aR, 5s, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル)メトキシ)キナゾリン - 4 - アミン (500 mg、粗製、塩酸塩) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 12.1 (br s, 1H)、9.8 (s, 1H)、9.3 (br s, 2H)、8.9 (s, 1H)、8.7 (d, J = 4.40 Hz, 1H)、8.2 (td, J = 7.73, 1.41 Hz, 1H)、8.0 (d, J = 2.57 Hz, 1H)、7.8 (d, J = 7.82 Hz, 1H)、7.7 (s, 1H)、7.7 (dd, J = 8.93, 2.57 Hz, 1H)、7.6 - 7.7 (m, 1H)、7.4 (d, J = 9.05 Hz, 1H)、5.5 (s, 2H)、4.3 (d, J = 6.36 Hz, 2H)、3.3 - 3.5 (m, 2H)、2.8 - 2.9 (m, 4H)、2.6 - 2.7 (m, 1H)、1.6 - 1.8 (m, 4H) MS (ESI) m/z 547.4 [M + H]⁺

【1592】

アセトニトリル (35.5 mL) 中の 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 - 7 - (((3aR, 5s, 6aS) - オクタヒドロシ

10

20

30

40

50

クロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 m g 、 8 5 7 u m o l 、 1 . 0 0 当量、 塩酸塩) およびホルムアルデヒド (水中 3 7 % 、 9 3 8 m g 、 1 1 . 6 m m o l 、 8 6 1 u L 、 1 3 . 5 当量) の溶液に、 2 0 でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7 8 5 m g 、 3 . 7 0 m m o l 、 4 . 3 2 当量) を添加した。混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水で希釈し、 3 0 分間攪拌した。濾過後、濾過ケーキをメタノールで洗浄し、真空下で乾燥させて、 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((3 a R , 5 s , 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (3 7 0 m g 、 粗製) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 1 0 . 1 (s 、 1 H) 10 、 9 . 2 (s 、 1 H) 、 8 . 6 - 8 . 6 (m 、 2 H) 、 8 . 0 (d 、 J = 2 . 4 5 H z 、 1 H) 、 7 . 9 (t d 、 J = 7 . 6 4 、 1 . 7 1 H z 、 1 H) 、 7 . 7 (d d 、 J = 8 . 9 3 、 2 . 4 5 H z 、 1 H) 、 7 . 6 (d 、 J = 7 . 8 2 H z 、 1 H) 、 7 . 4 (s 、 1 H) 、 7 . 4 (d d 、 J = 6 . 9 7 、 5 . 2 6 H z 、 1 H) 、 7 . 3 (d 、 J = 9 . 0 5 H z 、 1 H) 、 5 . 3 (s 、 2 H) 、 4 . 2 (d 、 J = 6 . 4 8 H z 、 2 H) 、 2 . 6 - 2 . 7 (m 、 2 H) 、 2 . 5 - 2 . 6 (m 、 4 H) 、 2 . 2 (s 、 3 H) 、 2 . 1 - 2 . 2 (m 、 1 H) 、 1 . 5 - 1 . 7 (m 、 4 H) 。 M S (E S I) m / z 5 6 1 . 3 [M + H] +

【 1 5 9 3 】

メタノール (1 5 . 0 m L) および水 (1 5 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((3 a R , 5 s , 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (2 7 0 m g 、 4 8 1 u m o l 、 1 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (3 1 8 m g 、 5 . 9 5 m m o l 、 2 0 8 u L 、 1 2 . 4 当量) の溶液に、 2 0 で粉末鉄 (2 5 9 m g 、 4 . 6 3 m m o l 、 9 . 6 3 当量) を添加した。混合物を 8 0 に加熱し、 8 0 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物をメタノール (3 0 . 0 m L) で希釈し、 2 0 分間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を水 (5 . 0 0 m L) 、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1 . 0 0 m L) で粉碎して、 N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((3 a R , 5 s , 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 1 0 m g 、 3 9 5 u m o l 、 収率 8 2 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 9 . 2 (s 、 1 H) 、 8 . 6 - 8 . 6 (m 、 1 H) 、 8 . 3 (s 、 1 H) 、 8 . 0 (d 、 J = 2 . 5 7 H z 、 1 H) 、 7 . 9 - 7 . 9 (m 、 1 H) 、 7 . 7 (d d 、 J = 8 . 9 9 、 2 . 6 3 H z 、 1 H) 、 7 . 6 - 7 . 6 (m 、 1 H) 、 7 . 4 - 7 . 4 (m 、 2 H) 、 7 . 2 (d 、 J = 9 . 0 5 H z 、 1 H) 、 7 . 1 (s 、 1 H) 、 5 . 3 (s 、 2 H) 、 4 . 1 (b r d 、 J = 6 . 4 8 H z 、 2 H) 、 2 . 5 - 3 . 0 (m 、 6 H) 、 2 . 3 - 2 . 4 (m 、 4 H) 、 1 . 5 - 1 . 8 (m 、 4 H) 。 M S (E S I) m / z 5 3 1 . 4 [M + H] +

【 1 5 9 4 】

ジメチルホルムアミド (2 . 0 0 m L) 中の N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((3 a R , 5 s , 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 5 0 m g 、 4 7 1 u m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (1 4 9 m g 、 1 . 8 8 m m o l 、 4 . 0 0 当量) 、ならびにアクリル酸 (ジメチルホルムアミド中 0 . 5 0 0 M 、 1 . 1 3 m L 、 1 . 2 0 当量) の溶液に、 0 でジメチルホルムアミド中の 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 7 1 m g 、 1 . 4 1 m o l 、 3 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 5 時間攪拌した。混合物を分取 H P L C (カラム : Phenomenex Synerg i C 1 8 1 5 0 * 3 0 m m * 4 u m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 1 % ~ 3 0 % 、 1 0 m i 50

n)により精製して、粗製生成物(HPLCにより純度77%)を得た。粗製生成物を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synerg i C 18 150*25*10 um; 移動相:[水(0.05% HCl)-ACN]; B%: 10%~30%, 9 min)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-(((3aR,5s,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)メトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド103(25.43mg, 40.1umol、収率9%、純度98%、塩酸塩)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, D₂O-d₂) = 8.8(d, J=5.75Hz, 1H)、8.8-8.8(m, 1H)、8.7-8.7(m, 1H)、8.6-8.7(m, 2H)、8.2(d, J=8.07Hz, 1H)、8.1(t, J=6.91Hz, 1H)、7.7-7.8(m, 1H)、7.5-7.6(m, 1H)、7.3-7.4(m, 2H)、6.5-6.7(m, 1H)、6.4-6.5(m, 1H)、6.0-6.1(m, 1H)、5.7(s, 2H)、4.2-4.4(m, 2H)、3.8-4.0(m, 2H)、3.3-3.5(m, 1H)、3.2(br s, 1H)、3.0-3.1(m, 2H)、2.9-3.0(m, 3H)、2.7-2.8(m, 3H)、1.6-2.0(m, 4H)。MS(ESI)m/z 585.1[M+H]⁺

【1595】

104:二塩化硫黄(30.0mL)中の7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オール(30.0g、143mmol、1.00当量)およびジメチルホルムアミド(1.05g、14.3mmol、1.10mL、0.100当量)の混合物を、90で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン(35.0g)、粗製)を黄色の固体として得た。MS(ESI)m/z 228.0[M+H]⁺

【1596】

イソプロピルアルコール(50.0mL)中の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン(5.00g、21.9mmol、1.00当量)および3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)アニリン(5.18g、24.2mmol、1.10当量)の混合物を、80で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(20.0mL)で粉碎して、7-フルオロ-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(8.00g、19.7mmol、収率89%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.04(br s, 1H)、9.77(d, J=7.8Hz, 1H)、8.79(s, 1H)、8.44(d, J=2.8Hz, 1H)、7.90(d, J=12.2Hz, 1H)、7.85-7.77(m, 2H)、7.76-7.64(m, 2H)、7.13(d, J=8.7Hz, 1H)、2.63(s, 3H)、2.26(s, 3H)。MS(ESI)m/z 406.1[M+H]⁺

ジメチルホルムアミド(40.0mL)中の7-フルオロ-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(4.00g、9.87mmol、1.00当量)および酢酸カリウム(4.84g、49.3mmol、5.00当量)の混合物を、100で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(20.0mL)で粉碎して、4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール(3.20g、7.93mmol、収率80%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.01(br s, 1H)、9.19(s, 1H)、8.49(s, 1H)、8.19(d, J=2.1Hz, 1H)、7.75(br s, 1H)、7.68(br d, J=8.6Hz, 1H)、7.31-7.18(m, 2H)、7.13(s, 1H)、6.96(d, J=8.7Hz, 1H)、2.44(s, 3H)、2.21(s, 3H)。MS(ESI)m/z 50

4 0 4 . 1 [M + H] +

【 1 5 9 7 】

ジクロロメタン (30.0 mL) 中の 4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (2.50 g、6.20 mmol、1.00 当量) およびピリジン (2.45 g、30.99 mol、2.50 mL、5.00 当量) の溶液に、0 度トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.50 g、12.4 mmol、2.05 mL、2.00 当量) を添加した。混合物を 20 度で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、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 = 10 / 1 ~ 0 / 1) により精製して、4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) 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ネート (2.00 g、3.74 mmol、収率 60%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.98 (s, 1H)、8.80 - 8.70 (m, 1H)、8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.54 (br s, 1H)、7.41 (br d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.24 (br d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.17 - 7.11 (m, 1H)、6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、2.50 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 536.1 [M + H] +

【 1 5 9 8 】

ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) 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ネート (1.00 g、1.87 mmol、1.00 当量)、(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 - カルボキシレート (503 mg、2.43 mmol、1.30 当量)、ヨウ化銅 (I) (71.1 mg、373 μmol、0.200 当量)、およびトリエチルアミン (567 mg、5.60 mmol、779 μL、3.00 当量) の溶液に、15 度でテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (216 mg、186 μmol、0.100 当量) を添加した。混合物を 15 度で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (200 mL) で粉碎した。濾過後、濾液を真空中で乾燥させて、粗製生成物を得た。粗製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 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) 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 - カルボキシレート (700 mg、1.18 mmol、収率 63%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.94 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.56 (br s, 1H)、8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.57 - 7.54 (m, 1H)、7.20 - 7.08 (m, 2H)、6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、3.85 - 3.65 (m, 2H)、3.45 (br d, J = 11.1 Hz, 2H)、2.56 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、2.09 (br s, 2H)、1.54 - 1.49 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 593.6 [M + H] +

【 1 5 9 9 】

塩酸 / 酢酸エチル (4.00 M、10.0 mL、33.8 当量) 中の (1R, 5S, 6S) - tert - ブチル 6 - ((4 - ((3 - メチル - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) 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 - カルボキシレート (700 mg、1.18 mmol、1.00 当量) の混合物を、25 度 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (10.0 mL) で粉碎して、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 -

10

20

30

40

50

(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(800mg、粗製)を黄色の固体として得た。MS(ESI)m/z 493.4 [M+H]⁺

【1600】

2,2,2-トリフルオロエタノール(3.00mL)中の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-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(600mg、1.22mmol、1.00当量)、水素化ホウ素ナトリウム(55.3mg、1.46mmol、1.20当量)、およびホルムアルデヒド(195mg、6.09mmol、246、5.00当量)の混合物を、60で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム(30.0mL)および水(10.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×80.0mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、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)-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(350mg、690umol、収率57%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.44(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.20(d, J = 1.5Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.76(br s, 1H)、7.71-7.65(m, 1H)、7.65-7.60(m, 1H)、7.60-7.54(m, 1H)、7.25(s, 1H)、6.98(d, J = 8.8Hz, 1H)、3.03(d, J = 9.2Hz, 2H)、2.45(s, 3H)、2.30(br d, J = 8.3Hz, 2H)、2.24(d, J = 3.2Hz, 6H)、1.98-1.86(m, 3H)。MS(ESI)m/z 507.5 [M+H]⁺

【1601】

メタノール(10.0mL)および水(2.00mL)中の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)-N-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(300mg、592umol、1.00当量)、鉄粉(165mg、2.96mmol、5.00当量)、および塩化アンモニウム(158mg、2.96mmol、5.00当量)の混合物を、70で12時間攪拌した。反応混合物をメタノール(20.0mL)を添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC{カラム: Phenomenex Synergic C 18 150*30mm*4um; 移動相:[水(0.225%FA)-ACN]; B%: 1%~30%、10min}により精製し、凍結乾燥させて、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)-N-4-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(130mg、272umol、収率46%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.55(s, 1H)、8.27(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.78(s, 1H)、7.63(br d, J = 2.2Hz, 1H)、7.52(dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H)、7.15-7.10(m, 2H)、7.01(s, 1H)、6.92(d, J = 8.7Hz, 1H)、3.33(d, J = 9.8Hz, 2H)、2.58(br s, 2H)、2.55(s, 3H)、2.44(s, 3H)、2.29(s, 3H)、2.08(br d, J = 2.9Hz, 1H)、1.98(br s, 2H)。MS(ESI)m/z 477.4 [M+H]⁺

【1602】

ジメチルホルムアミド(1.00mL)中の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)-N-4-(3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)キナゾリン-4,6

-ジアミン(120mg、252umol、1.00当量)、トリエチルアミン(50.9mg、503umol、70.1uL、2.00当量)の溶液に、25でプロパ-2-エノイルプロパ-2-エノエート(31.7mg、251umol、3.46uL、1.00当量)を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC{カラム:Phenomenex Gemini 150*25mm*10um;移動相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:35%~65%、10min}により精製し、凍結乾燥させて、N-(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)-4-((3-メチル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド104(33.6mg、63.3umol、収率25%、純度100%)を橙色の固体として得た。¹⁰ ^{1H NMR}(400MHz、CDCl₃)=9.03(s、1H)、8.60(s、1H)、8.27(s、1H)、8.21(d、J=2.7Hz、1H)、7.82(s、1H)、7.72(s、1H)、7.56(d、J=2.3Hz、1H)、7.50(dd、J=2.7、8.7Hz、1H)、7.10-6.97(m、2H)、6.84(d、J=8.7Hz、1H)、6.55-6.38(m、1H)、6.35-6.19(m、1H)、5.91-5.75(m、1H)、3.09(d、J=9.3Hz、2H)、2.46(s、3H)、2.35(br d、J=8.9Hz、2H)、2.28(s、3H)、2.22(s、3H)、2.02(br s、1H)、1.87(br s、2H)。^{MS (ESI)}m/z 531.5[M+H]⁺

【1603】

105:メタノール(2.00mL)および水(2.00mL)中の(1R,5S,6S)-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-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(450mg、734umol、1.00当量)、鉄(205mg、3.67mmol、5.00当量)、および塩化アンモニウム(353mg、6.61mmol、9.00当量)の混合物を、80で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(50.0mL)を添加した。混合物を濾過した。濾液を濃縮して、tert-ブチル(1R,5S,6S)-tert-ブチル6-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)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-カルボキシレート(450mg、粗製)を黄色の固体として得た。³⁰ ^{MS (ESI)}m/z 583.5[M+H]⁺

【1604】

ジメチルホルムアミド(1.00mL)中の(1R,5S,6S)-tert-ブチル6-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)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-カルボキシレート(200mg、343umol、1.00当量)、トリエチルアミン(69.4mg、686umol、2.00当量)の溶液に、25でプロパ-2-エノイルプロパ-2-エノエート(47.5mg、377umol、1.10当量)を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を逆相クロマトグラフィー(0.1%FA条件)により精製し、凍結乾燥させて、(1R,5S,6S)-tert-ブチル6-((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)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-カルボキシレート(90.0mg、141umol、収率41.2%)を黄色の固体として得た。⁴⁰ ^{1H NMR}(400MHz、CDCl₃)=9.11(br s、1H)、8.69(d、J=2.8Hz、1H)、8.62(br s、1H)、8.28(br s、1H)、7.91(br s、2H)、7.77(br d、J=7.2Hz、1H)、7.68(br d、J=10.1Hz、2H)、7.54(br d、J=8.6Hz、1H)、7.13-6.94(m、1H)⁵⁰

)、6.61 - 6.48 (m、1H)、6.46 - 6.26 (m、1H)、5.94 (br d、J = 10.0 Hz、1H)、5.32 (s、2H)、3.92 - 3.66 (m、2H)、3.48 (br d、J = 10.0 Hz、2H)、2.08 (br s、2H)、1.52 (br d、J = 3.4 Hz、1H)、1.49 (d、J = 2.7 Hz、9H)。MS (ESI) m/z 637.4 [M + H] +

【1605】

ジクロロメタン (3.00 mL) 中の (1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - (6 - アクリルアミド - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 - カルボキシレート (70.0 mg、109 umol、1.00 当量) およびトリフルオロ酢酸 (2.16 g、18.9 mmol、1.40 mL、172 当量) の混合物を、25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 150 * 25 10 u; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 14% ~ 34%、7.8 min) により精製し、凍結乾燥させて、N - ((1R, 5S, 6s) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 105 (54.94 mg、94.2 umol、収率 85%、純度 100%、FA を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) = 8.66 (s, 1H)、8.56 (br d、J = 3.5 Hz、1H)、8.50 (s, 1H)、8.13 (br d、J = 11.5 Hz、1H)、7.98 - 7.87 (m, 2H)、7.79 (s, 1H)、7.72 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.59 (dd、J = 2.6、8.9 Hz、1H)、7.40 (dd、J = 5.1、6.9 Hz、1H)、7.16 (d、J = 9.0 Hz、1H)、6.63 - 6.53 (m, 1H)、6.52 - 6.44 (m, 1H)、5.95 - 5.83 (m, 1H)、5.27 (s, 2H)、3.63 - 3.50 (m, 4H)、2.37 (br s, 2H)、1.78 (t, J = 3.7 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 537.3 [M + H] +

【1606】

106: プロパン - 2 - オール (100 mL) 中の 4 - フェノキシアニリン (5.00 g、27.0 mmol、1.00 当量) の溶液に、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - キナゾリン (6.76 g、29.7 mmol、1.10 当量) を添加した。混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗製生成物を得た。残留物を石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 (50.0 mL) で粉碎し、濾過し、減圧下で乾燥させて、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 (11.0 g、粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) = 11.65 (br s, 1H)、9.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.87 (s, 1H)、7.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H)、7.79 - 7.76 (m, 1H)、7.76 - 7.73 (m, 1H)、7.46 - 7.40 (m, 2H)、7.21 - 7.15 (m, 1H)、7.15 - 7.13 (m, 1H)、7.12 - 7.10 (m, 1H)、7.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z 376.9 [M + H] +

【1607】

N, N - ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の 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 (10.0 g、26.6 mmol、1.00 当量) の溶液に、酢酸カリウム (13.0 g、133 mmol、5.00 当量) を添加した。混合物を 100 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を水 (200 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水 (100 mL) で洗浄し、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 (11.0 g、粗製) を赤色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d6) = 8.87 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)

10

20

30

40

50

)、7.79 (s, 1H)、7.40 - 7.36 (m, 2H)、7.18 - 7.06 (m, 2H)、7.06 - 6.97 (m, 5H)、6.65 (s, 1H)。

【1608】

ジクロロメタン (200 mL) 中の 6 - ニトロ - 4 - ((4 - フェノキシアニリノ) キナゾリン - 7 - オール (10.0 g, 26.7 mmol, 1.00 当量) およびピリジン (10.6 g, 134 mmol, 10.8 mL, 5.00 当量) の溶液に、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (15.1 g, 53.4 mmol, 8.81 mL, 2.00 当量) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン (200 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。水相をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相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 ~ 8 / 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ネート (3.10 g, 6.12 mmol, 収率 22%) を褐色の固体として得た。¹⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.64 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.83 - 7.80 (m, 1H)、7.80 - 7.77 (m, 1H)、7.44 - 7.39 (m, 2H)、7.19 - 7.13 (m, 1H)、7.13 - 7.08 (m, 2H)、7.07 - 7.03 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 507.1 [M + H]⁺

【1609】

N, N - デメチルホルムアミド (15.0 mL) 中の 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ネート (1.50 g, 2.96 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素下で、25 で tert - ブチル 6 - エチニル - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (920 mg, 4.44 mmol, 1.50 当量)、ヨウ化銅 (i) (282 mg, 1.48 mmol, 0.500 当量)、トリエチルアミン (899 mg, 8.88 mmol, 1.24 mL, 3.00 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) (342 mg, 0.296 mmol, 0.100 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。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 = 1 / 0 ~ 1 / 1) により精製して、(1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((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 - カルボキシレート (1.43 g, 2.54 mmol, 収率 85%) を褐色の固体として得た。²⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.37 (br s, 1H)、9.43 (s, 1H)、8.66 (br s, 1H)、7.90 (br s, 1H)、7.80 (br d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.40 (br t, J = 7.8 Hz, 2H)、7.14 (br t, J = 7.3 Hz, 1H)、7.08 (br d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.04 (br d, J = 8.2 Hz, 2H)、3.56 (br d, J = 11.0 Hz, 2H)、3.37 (br s, 2H)、2.09 (br s, 2H)、1.47 (br s, 1H)、1.39 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 564.3 [M + H]⁺

【1610】

4.00 M 塩酸 / 酢酸エチル (15.0 mL) 中の (1R, 5S, 6s) - tert - ブチル 6 - ((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 - カルボキシレート (1.33 g, 2.36 mmol, 1.00 当量) の混合物を、25 で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル (30.0 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、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) - 6 - ニトロ - N - ((4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 - アミン (1.00 g, 2.00 mmol, 収率 84%、塩酸) を黄³⁰

10

20

30

40

50

色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.14 (br s, 1H)、9.59 (s, 1H)、9.48 (br s, 1H)、9.30 (br s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.45 - 7.39 (m, 2H)、7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.13 - 7.09 (m, 2H)、7.06 (dd, J = 1.0, 8.6 Hz, 2H)、3.47 (dd, J = 6.1, 11.8 Hz, 2H)、3.42 - 3.34 (m, 2H)、2.31 (br s, 2H)、2.15 (t, J = 3.6 Hz, 1H)。

【1611】

トリフルオロエタノール(15.0 mL)中の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-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(1.00 g, 2.00 mmol, 1.00 当量、塩酸)およびパラホルムアルデヒド(300 mg, 9.99 mmol, 5.00 当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(151 mg, 4.00 mmol, 2.00 当量)を添加した。混合物を60で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル(50.0 mL)と水(30.0 mL)との間で分配した。有機相を分離し、水(2×20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得、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-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(1.00 g、粗製)を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.36 (s, 1H)、9.42 (s, 1H)、8.70 - 8.58 (m, 1H)、7.90 - 7.85 (m, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.41 - 7.38 (m, 2H)、7.17 - 7.13 (m, 1H)、7.10 - 7.07 (m, 2H)、7.04 (br d, J = 7.6 Hz, 2H)、3.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H)、2.31 - 2.27 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.96 - 1.88 (m, 3H)。

【1612】

メタノール(45.0 mL)中の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-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(900 mg, 1.88 mmol, 1.00 当量)および鉄粉(737 mg, 13.2 mmol, 7.00 当量)の溶液に、水(9.00 mL)中の塩化アンモニウム(907 mg, 17.0 mmol, 9.00 当量)の溶液を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。残留物をメタノール(100 mL)を添加し、55で0.5時間攪拌し、その後濾過した。濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(30.0 mL)および飽和炭酸ナトリウム(2.00 mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキをメタノール(100 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。固体を分取HPLC (Phenomenex Synerg i C18 150*25*10 um、水(0.1%FA)-ACN)により精製して、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)-N4-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン(360 mg, 0.804 mmol、収率42%)を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.45 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.84 - 7.83 (m, 1H)、7.82 - 7.80 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.41 - 7.36 (m, 2H)、7.14 - 7.09 (m, 1H)、7.06 - 7.03 (m, 2H)、7.02 - 6.99 (m, 2H)、5.53 (s, 2H)、3.01 (d, J = 9.1 Hz, 2H)、2.28 (br d, J = 8.8 Hz, 2H)、2.23 (s, 3H)、1.98 - 1.95 (m, 2H)、1.94 - 1.90 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 448.3 [M+H]⁺

【1613】

N,N-ジメチルホルムアミド(3.00 mL)中の7-(((1R,5S,6s)-

10

20

30

40

50

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) - N 4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 5 0 m g 、 0 . 3 3 5 m mol 、 1 . 0 0 当量) 、 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 4 3 m g 、 3 . 3 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) 、 およびピリジン (2 6 5 m g 、 3 . 3 5 m m o l 、 0 . 2 7 1 mL 、 1 0 . 0 当量) の溶液に、 0 でアクリル酸 (2 4 2 m g 、 3 . 3 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。混合物をメタノール (2 . 0 0 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C (カラム : X t i m e 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) - A C N] ; B % : 5 8 % ~ 8 8 % 、 1 m i n) により精製し、凍結乾燥させて、 N - (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) - 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 1 0 6 (2 1 . 1 8 m g 、 4 1 . 8 u m o l 、 純度 9 9 % 、 収率 1 2 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 9 . 8 8 (s 、 1 H) 、 9 . 8 5 (s 、 1 H) 、 8 . 7 3 (s 、 1 H) 、 8 . 5 1 (s 、 1 H) 、 7 . 8 1 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 2 H) 、 7 . 7 6 (s 、 1 H) 、 7 . 4 0 (t 、 J = 7 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 1 3 (t 、 J = 7 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 0 6 (d 、 J = 8 . 9 H z 、 2 H) 、 7 . 0 2 (d 、 J = 7 . 7 H z 、 2 H) 、 6 . 6 3 (d d 、 J = 1 0 . 2 、 1 7 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 3 3 (d d 、 J = 1 . 8 、 1 7 . 1 H z 、 1 H) 、 5 . 8 5 (d d 、 J = 1 . 8 、 1 0 . 2 H z 、 1 H) 、 3 . 0 0 (d 、 J = 9 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 2 8 (b r d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 2 . 2 3 (s 、 3 H) 、 1 . 9 2 (b r s 、 2 H) 、 1 . 9 0 (b r d 、 J = 3 . 2 H z 、 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 0 2 . 3 [M + H] + 10

【 1 6 1 4 】

1 0 7 : ピリジン (1 . 0 0 mL) 中の N 4 - (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 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 (7 0 . 0 m g 、 1 4 0 u m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 ブト - 2 - イン酸 (1 1 8 m g 、 1 . 4 1 m m o l 、 1 0 . 0 当量) 、 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 (2 7 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l 、 1 0 . 0 当量) の混合物を、 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 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 mM N H 4 H C O 3) - A C N] ; B % : 3 5 % ~ 6 8 % 、 1 0 m i n) 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 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) ブト - 2 - イナミド 1 0 7 (5 . 3 7 m g 、 9 . 5 4 u m o l 、 収率 6 . 7 % 、 純度 1 0 0 %) を黄色の固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) = 1 0 . 2 6 (b r s 、 1 H) 、 9 . 8 2 (s 、 1 H) 、 8 . 6 0 (d 、 J = 4 . 1 H z 、 1 H) 、 8 . 5 3 (d 、 J = 1 4 . 1 H z 、 2 H) 、 8 . 0 1 (d 、 J = 2 . 5 H z 、 1 H) 、 7 . 8 9 (d t 、 J = 1 . 8 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 7 5 (s 、 1 H) 、 7 . 7 1 (d d 、 J = 2 . 6 、 8 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 3 8 (d d 、 J = 4 . 9 、 6 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 2 7 (d 、 J = 9 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 3 0 (s 、 2 H) 、 3 . 0 3 (d 、 J = 9 . 1 H z 、 2 H) 、 2 . 3 1 (b r d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 2 . 2 4 (s 、 3 H) 、 2 . 0 9 (b r s 、 3 H) 、 1 . 9 4 (b r s 、 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 8 6 (m 、 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 6 3 . 5 [M + H] + 30

【 1 6 1 5 】

1 0 8 : N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 0 mL) 中の 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) - N 4 - (4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1 4 0 m g 、 0 . 3 1 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカ 40

ルボジイミド塩酸塩(600mg、3.13mmol、10.0当量)、およびピリジン(247mg、3.13mmol、0.253mL、10.0当量)の溶液に、ブト-2-イン酸(263mg、3.13mmol、10.0当量)を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物をメタノール(2.00mL)でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: Shim-pack C18 150*25*10um; 移動相:[水(0.225%FA)-ACN]; B%: 13%~43%, 10min)により精製し、凍結乾燥させて、N-(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)-4-((4-フェノキシフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド108(20.39mg、36.07umol、収率11%、純度99%、ギ酸)を黄色の固体として得た。¹⁰ ^1H NMR(400MHz, DMSO-d6)=10.26(br s, 1H)、9.85(s, 1H)、8.54(s, 1H)、8.53(s, 1H)、8.22(s, 1H)、7.82(s, 1H)、7.80(s, 1H)、7.74(s, 1H)、7.43-7.36(m, 2H)、7.13(t, J=7.4Hz, 1H)、7.09-7.04(m, 2H)、7.02(dd, J=1.0, 8.7Hz, 2H)、3.02(d, J=9.2Hz, 2H)、2.31(br d, J=9.4Hz, 2H)、2.24(s, 3H)、2.08(br s, 3H)、1.93(br s, 2H)、1.90-1.86(m, 1H)。MS(ESI)m/z 514.3 [M+H]⁺

【1616】

¹⁰⁹:ジメチルホルムアミド(3.00mL)中のN4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(200mg、394umol、1.00当量)、ピリジン(62.4mg、789umol、63.7uL、2.00当量)、および2-フルオロアクリル酸(107mg、1.18mmol、3.00当量)の溶液に、²⁵で1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(454mg、2.37mmol、6.00当量)を少しづつ添加した。混合物を²⁵で12時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: X-timate C18 150*25mm*5um; 移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 37%~67%, 1min)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-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロアクリルアミド109(32.12mg、54.9umol、²⁰ 収率14%、純度99%)をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl₃)=9.10(br d, J=4.4Hz, 1H)、9.03(s, 1H)、8.67(s, 1H)、8.62(d, J=4.4Hz, 1H)、7.90(d, J=2.6Hz, 1H)、7.83-7.74(m, 1H)、7.69(br d, J=7.6Hz, 2H)、7.54(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、7.26(br d, J=6.2Hz, 1H)、7.04(d, J=8.8Hz, 1H)、5.99-5.80(m, 1H)、5.37(dd, J=15.2, 3.8Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、4.38(t, J=5.4Hz, 2H)、3.80-3.73(m, 4H)、2.94(t, J=5.4Hz, 2H)、2.66-2.60(m, 4H)。MS(ESI)m/z 579.4 [M+H]⁺³⁰

【1617】

¹¹⁰:ジメチルスルホキシド(20.0mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(2.00g、4.70mmol、1.00当量)、1-メチルピペリジン-4-オール(1.08g、9.39mmol、1.10mL、2.00当量)、およびカリウムtert-ブトキシド(2.11g、18.7mmol、4.00当量)の混合物を、²⁵で1時間攪拌した。混合物に水(20mL)を添加した。混合物を濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン⁴⁰

10

20

30

40

50

(2.00 g、3.84 mmol、収率81%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.02 (br s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.61 (br s, 2H)、8.01 (br s, 1H)、7.89 (br t, J = 7.4 Hz, 1H)、7.69 (br d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.59 (br d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.42 - 7.33 (m, 1H)、7.28 (br d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、4.89 (br s, 1H)、2.55 (br s, 2H)、2.32 (br d, J = 7.7 Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.97 (br s, 2H)、1.77 (br s, 2H)。MS (ESI) m/z 521.3 [M + H]⁺

【1618】

10

メタノール(5.00 mL)および水(5.00 mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.60 g、3.07 mmol、1.00当量)、鉄(857 mg、15.3 mmol、5.00当量)、および塩化アンモニウム(1.48 g、27.6 mmol、9.00当量)の混合物を、80で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル(500 mL)を添加した。反応混合物を濾過した。濾過ケーキを濃縮して、N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(1.50 g、粗製)を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 491.3 [M + H]⁺

【1619】

20

ジメチルホルムアミド(3.00 mL)中のN4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(500 mg、1.02 mmol、1当量)、ピリジン(241 mg、3.06 mmol、3.00当量)、およびアクリル酸(88.1 mg、1.22 mmol、1.20当量)の溶液に、25で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(585 mg、3.06 mmol、3.00当量)を添加した。反応混合物を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム: Phenomenex Synerg i C18 150 * 30 mm * 4 um; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 10% ~ 40%、10 min)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-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド110(190.01 mg、321 umol、収率31%、純度100%、FA)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.68 (br s, 1H)、9.53 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.37 (dd, J = 5.1, 7.3 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.71 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1H)、6.33 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.83 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.80 - 4.67 (m, 1H)、2.76 - 2.64 (m, 2H)、2.34 (br dd, J = 2.1, 4.0 Hz, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.10 - 1.97 (m, 2H)、1.91 - 1.77 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 545.3 [M + H]⁺

【1620】

30

111:ジメチルホルムアミド(20.0 mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-クロロエトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.00 g、2.06 mmol、1.00当量)、ピペリジン-4-オール(416 mg、4.11 mmol、2.00当量)、炭酸カリウム(853 mg、6

40

50

. 17 mmol、3.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下で、80で5時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、1-(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)オキシ)エチル)ピペリジン-4-オール(800mg、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.74(s, 1H)、8.62(d, J = 4.8Hz, 1H)、8.55(s, 1H)、7.88(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.83-7.75(m, 1H)、7.71-7.52(m, 2H)、7.49(dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H)、7.41(s, 1H)、7.27(br s, 1H)、7.05(d, J = 9.0Hz, 1H)、5.33(s, 2H)、4.49-4.33(m, 2H)、3.75(br s, 1H)、2.99-2.90(m, 3H)、2.45-2.33(m, 2H)、1.94(br d, J = 9.6Hz, 1H)、1.56(br s, 2H)。^{MS}(ESI)m/z 551.2 [M+H]⁺

【1621】

メタノール(20.0mL)および水(10.0mL)中の1-(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)オキシ)エチル)ピペリジン-4-オール(400mg、726μmol、1.00当量)、鉄粉(202mg、3.63mmol、5.00当量)、塩化アンモニウム(194mg、3.63mmol、5.00当量)の混合物を、窒素雰囲気下で、80で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、メタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(20mL)で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、1-(2-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-オール(300mg、粗製)を黄色の固体として得た。^{MS}(ESI)m/z 521.4 [M+H]⁺

【1622】

ジメチルホルムアミド(3.00mL)中の1-(2-((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル)ピペリジン-4-オール(200mg、384μmol、1.00当量)、アクリル酸(41.5mg、576μmol、39.5μL、1.50当量)、およびピリジン(60.7mg、768μmol、62.0μL、2.00当量)の溶液に、25で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(368mg、1.92mmol、5.00当量)を少しづつ添加した。混合物を25で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取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%:29%~59%、1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-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド111(52.83mg、91.9μmol、収率24%、純度100%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.15(s, 1H)、9.11(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.62(br d, J = 4.8Hz, 1H)、7.92(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.82-7.74(m, 1H)、7.71-7.65(m, 1H)、7.54(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H)、7.23-7.28(m, 2H)、7.01(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.51(d, J = 6.2Hz, 2H)、5.87-5.81(m, 1H)、5.31(s, 2H)、4.33(t, J = 5.3Hz, 2H)、3.82(br d, J = 4.8Hz, 1H)、2.92(br t, J = 5.2Hz, 4H)、2.35(br t, J = 9.6Hz, 2H)、1.73-1.57(m, 2H)。^{MS}(ESI)m/z 575.4 [M+H]⁺

【1623】

10

20

30

40

50

112：ナトリウム（139mg、6.06mmol、144uL、5.00当量）を、0でメタノール（5.00mL）に溶解し、混合物を25で0.5時間攪拌した。次いで、混合物に（E）-4-ブロモブト-2-エン酸（200mg、1.21mmol、1.00当量）を少しづつ添加した。混合物を70で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水（20mL）で希釈し、1M塩酸を添加して、pH=1に調整した。混合物を酢酸エチル（3×20.0mL）で抽出した。合わせ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、濃縮して、（E）-4-メトキシブト-2-エン酸（90.0mg、775umol、収率64%）を白色の固体として得た。1H NMR（400MHz、DMSO-d6）=12.31(br s, 1H)、6.81(dt, J=15.8、4.2Hz, 1H)、5.91(dt, J=15.8、2.0Hz, 1H)、4.06(dd, J=4.2、2.0Hz, 2H)、3.29(s, 3H)。

【1624】

ジメチルホルムアミド（3.00mL）中のN4-（3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル）-7-（2-モルホリノエトキシ）キナゾリン-4,6-ジアミン（200mg、394umol、1.00当量）、（E）-4-メトキシブト-2-エン酸（68.7mg、592umol、1.50当量）、およびピリジン（93.6mg、1.18mmol、95.5uL、3.00当量）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（303mg、1.58mmol、4.00当量）を少しづつ添加した。混合物を25で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC（カラム：Phenomenex Synerg i C18 150*30mm*4um；移動相：[水（0.225%FA）-ACN]；B%：7%~37%、10min）により精製し、凍結乾燥させて、（E）-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-（2-モルホリノエトキシ）キナゾリン-6-イル）-4-メトキシブト-2-エナミド112（21.50mg、32.7umol、収率8%、純度99%、FA）を黄色の固体として得た。1H NMR（400MHz、DMSO-d6）=9.68(s, 1H)、9.55(s, 1H)、8.85(s, 1H)、8.63-8.59(m, 1H)、8.49(s, 1H)、8.38(s, 1H)、7.99(d, J=2.6Hz, 1H)、7.89(td, J=7.8、1.8Hz, 1H)、7.70(dd, J=9.0、2.6Hz, 1H)、7.59(d, J=7.8Hz, 1H)、7.38(dd, J=7.0、5.4Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、7.25(d, J=9.0Hz, 1H)、6.90-6.81(m, 1H)、6.57(br d, J=15.6Hz, 1H)、5.29(s, 2H)、4.34(t, J=5.8Hz, 2H)、4.14(dd, J=4.2、1.8Hz, 2H)、3.61-3.56(m, 4H)、3.35(br s, 3H)、2.84(t, J=5.8Hz, 2H)、2.53-2.52(m, 4H)。MS(ESI)m/z 605.4[M+H]⁺

【1625】

113：メタノール（10.0mL）およびテトラヒドロフラン（10.0mL）中の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-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（400mg、800umol、1.00当量）、オキセタン-3-オン（281mg、3.90mmol、5.00当量）の溶液に、20でトリエチルアミン（499mg、4.93mmol、6.32当量）、酢酸（720mg、12.0mmol、15.4当量）を添加した。混合物を60で0.5時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（245mg、3.90mmol、5.00当量）を20で添加した。混合物を60で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル/メタノール（5/1、3×20.0mL）で抽出し、ブライン（3×20.0mL）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、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-7-

10

20

30

40

50

((1R, 5S, 6s)-3-(オキセタン-3-イル)-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-アミン(0.350g、615umol、収率78%)を褐色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 10.32(s、1H)、9.40(s、1H)、8.68(s、1H)、8.60(br d、J = 4.8Hz、1H)、8.00(d、J = 2.6Hz、1H)、7.91(s、1H)、7.89-7.84(m、1H)、7.70(dd、J = 2.5、9.0Hz、1H)、7.58(d、J = 7.7Hz、1H)、7.37(dd、J = 5.1、7.0Hz、1H)、7.30(d、J = 9.2Hz、1H)、5.30(s、2H)、4.53(t、J = 6.6Hz、2H)、4.43(t、J = 6.0Hz、2H)、3.72(五重線、J = 6.3Hz、1H)、3.06(d、J = 9.2Hz、2H)、2.39(br d、J = 8.4Hz、2H)、2.00(br s、2H)、1.93(br d、J = 2.9Hz、1H)。MS(ESI)m/z 569.4[M+H]⁺

【1626】

テトラヒドロフラン(10.0mL)、メタノール(10.0mL)中の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-7-((1R, 5S, 6s)-3-(オキセタン-3-イル)-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-アミン(0.320g、562umol、1.00当量)、鉄粉(220mg、3.94mmol、7.00当量)の懸濁液に、水(5.00mL)中。の塩化アンモニウム(211mg、3.94mmol、7.00当量)を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。混合物をメタノール(50.0mL)を添加し、550.5時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(10.0mL)、飽和炭酸ナトリウム(5.00mL)で粉碎して、N4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1R, 5S, 6s)-3-(オキセタン-3-イル)-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(0.300g、粗製)を黄色の固体として得た。MS(ESI)m/z 539.1[M+H]⁺

【1627】

ジメチルホルムアミド(3.00mL)中のN4-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((1R, 5S, 6s)-3-(オキセタン-3-イル)-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(150mg、278umol、1.00当量)、アクリル酸(40.1mg、557umol、2.00当量)およびピリジン(44.0mg、557umol、2.00当量)の溶液に、25で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(267mg、1.39mmol、5.00当量)を少しづつ添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取HPLC(カラム:Xtimate C18 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%:38%~68%、1min)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-((1R, 5S, 6s)-3-(オキセタン-3-イル)-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113(63.06mg、105umol、収率38%、純度99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 9.07(s、1H)、8.66(s、1H)、8.61(d、J = 4.5Hz、1H)、8.33(s、1H)、8.03(br s、1H)、7.92-7.85(m、2H)、7.82-7.74(m、1H)、7.72-7.63(m、1H)、7.54(dd、J = 2.6、8.8Hz、1H)、7.26(br d、J = 6.7Hz、1H)、7.00(d、J = 8.9Hz、1H)、6.56-6.47(m、1H)、6.38(d、J = 10.3Hz、1H)、5.93(d、J = 10.5Hz、1H)、5.30(s、2H)、4.75-4.66(m、2H)、4.60(t、J = 6.1Hz、2H)、3.10

7.9 (t, J = 6.3 Hz, 1H)、3.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、2.47
(br d, J = 8.4 Hz, 2H)、2.14 (t, J = 3.1 Hz, 1H)、1.99
(br s, 2H)。MS (ESI) m/z 593.4 [M + H] +

【1628】

114 : ジメチルホルムアミド (6.00 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (600 mg, 1.23 mmol, 1.00 当量) の溶液に、炭酸カリウム (511 mg, 3.70 mmol, 3.00 当量) および 4 - メトキシピペリジン (284 mg, 2.47 mmol, 2.00 当量) を添加し、次いで、混合物を 80 で 8 時間攪拌した。混合物を水 (30.0 mL) に注ぎ入れ、ある沈殿物を得た。次いで、沈殿物を水 (5.00 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、粗製生成物 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (660 mg, 1.17 mmol, 収率 94%) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく直接次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 565.3 [M + H] +

10

【1629】

メタノール (6.00 mL) および水 (1.50 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (560 mg, 991 umol, 1.00 当量) の溶液に、鉄粉 (276 mg, 4.96 mmol, 5.00 当量) および塩化アンモニウム (159 mg, 2.97 mmol, 3.00 当量) を添加した。次いで、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル (4 × 5.00 mL) で抽出した。全ての有機相を合わせ、ブライン (5.00 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製生成物 N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (270 mg, 388 umol, 収率 39%、純度 77%) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 535.3 [M + H] +

20

【1630】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (250 mg, 467 umol, 1.00 当量) の溶液に、30 で 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 (358 mg, 1.87 mmol, 4.00 当量)、アクリル酸 (101 mg, 1.40 mmol, 96.2 uL, 3.00 当量)、およびピリジン (110 mg, 1.40 mmol, 113 uL, 3.00 当量) を添加し、混合物を 30 で 1 時間攪拌した。混合物をメタノール (1.00 mL) で希釈し、精製のために送った。混合物を分取 HPLC (カラム: X-timate C18 150 * 25 mm * 5 um; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 43% ~ 73%, 1 min) および再び分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergis C18 150 * 25 * 10 um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 23% ~ 53%, 9 min) 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 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (114 (27.56 mg, 43.39 umol, 収率 9%、純度 100%、FA) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 9.68 (s, 1H)、9.61 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.61 (br d, J = 4.2 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H)、7.70 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H)、7.60 (d

40

50

、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.41 - 7.35$ (m、 1 H)、 7.31 (s、 1 H)、 7.26 (d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 6.69 (dd、 $J = 10.4, 16.8\text{ Hz}$ 、 1 H)、 6.32 (dd、 $J = 1.8, 17.2\text{ Hz}$ 、 1 H)、 $5.89 - 5.76$ (m、 1 H)、 5.29 (s、 2 H)、 4.32 (br t、 $J = 5.6\text{ Hz}$ 、 2 H)、 3.22 (s、 3 H)、 $3.17 - 3.15$ (m、 1 H)、 2.82 (br t、 $J = 5.6\text{ Hz}$ 、 4 H)、 2.25 (br t、 $J = 10.0\text{ Hz}$ 、 2 H)、 1.82 (br d、 $J = 9.8\text{ Hz}$ 、 2 H)、 $1.48 - 1.37$ (m、 2 H)。MS (ESI) m/z 589.4 [M + H]⁺

【1631】

115：一般手順Bに従い合成し、ステップB.1において、エタン-1,2-ジオールが使用され、ステップB.2において、変異型ii)が使用され、ステップB.3において、求核剤は、1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンであり、ステップB.4において、変異型ii)が使用され、変異型i)は、ステップB.5において使用され、IXからの全収率は29%であった。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) = 9.69 (s、 1 H)、 9.63 (s、 1 H)、 8.82 (s、 1 H)、 8.68 - 8.56 (m、 1 H)、 8.50 (s、 1 H)、 8.00 (d、 $J = 2.6\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.89 (br d、 $J = 1.7\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.70 (dd、 $J = 2.6, 9.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.60 (d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.42 - 7.33 (m、 1 H)、 7.26 (t、 $J = 4.5\text{ Hz}$ 、 2 H)、 6.68 (dd、 $J = 10.3, 1.7\text{ Hz}$ 、 1 H)、 6.33 (dd、 $J = 1.8, 17.1\text{ Hz}$ 、 1 H)、 5.88 - 5.77 (m、 1 H)、 5.29 (s、 2 H)、 4.19 (br t、 $J = 5.3\text{ Hz}$ 、 2 H)、 3.36 - 3.34 (m、 2 H)、 3.22 (br d、 $J = 8.7\text{ Hz}$ 、 2 H)、 2.96 (t、 $J = 6.7\text{ Hz}$ 、 2 H)、 2.82 (br t、 $J = 5.3\text{ Hz}$ 、 2 H)、 2.19 (s、 3 H)、 2.15 (t、 $J = 6.7\text{ Hz}$ 、 2 H)。MS (ESI) m/z 586.3 [M + 1]⁺

【1632】

116：ジメチルスルホキシド (15.0 mL) 中の、一般手順A (ステップA.2において、遊離アミンは、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンである)により得た、N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (1.00 g 、 2.35 mmol 、 1.00 当量) およびtert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (660 mg 、 3.52 mmol 、 1.50 当量) の混合物に、 25°C でカリウム2-メチルプロパン-2-オレエート (1.05 g 、 9.39 mmol 、 4.00 当量) を数回に分けて添加した。混合物を 25°C で2時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (70.0 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケー
キを水 (20.0 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、tert-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)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.10 g 、 1.85 mmol 、 収率79%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) = 10.10 (br s、 1 H)、 9.25 (s、 1 H)、 8.65 - 8.57 (m、 2 H)、 8.01 (d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.89 (br t、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.70 (dd、 $J = 2.0, 8.9\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.59 (br d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.52 (s、 1 H)、 7.43 - 7.35 (m、 1 H)、 7.29 (d、 $J = 8.8\text{ Hz}$ 、 1 H)、 5.30 (s、 2 H)、 4.65 (br d、 $J = 9.0\text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.53 (br s、 1 H)、 4.36 (br d、 $J = 9.4\text{ Hz}$ 、 1 H)、 3.76 (br s、 2 H)、 2.35 (br d、 $J = 10.5\text{ Hz}$ 、 1 H)、 2.23 (br s、 1 H)、 1.30 (s、 10 H)。MS (ESI) m/z 615.2 [M + H]⁺

【1633】

ジクロロメタン (10.0 mL) 中のtert-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) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 0 g 、 1 . 8 5 m mol 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 2 5 で塩酸塩 / 酢酸エチル (4 M 、 1 0 . 0 0 mL 、 2 1 . 6 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮して、残留物を得た。残留物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (3 0 . 0 mL) で粉碎した。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、 7 - (アゼチジン - 2 - イルメトキシ) - 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 (8 8 0 mg 、 1 . 7 9 mmol 、 収率 9 6 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) = 9 . 1 9 (br s 、 1 H) 、 8 . 6 0 (br d 、 J = 4 . 4 Hz 、 1 H) 、 8 . 5 0 (br s 、 1 H) 、 7 . 9 8 (br d 、 J = 3 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 8 8 (br t 、 J = 7 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 6 9 - 7 . 5 6 (m 、 2 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 3 3 (m 、 2 H) 、 7 . 2 2 (br d 、 J = 8 . 8 Hz 、 1 H) 、 5 . 2 8 (s 、 2 H) 、 4 . 4 9 - 4 . 3 1 (m 、 1 H) 、 4 . 4 8 - 4 . 2 3 (m 、 1 H) 、 4 . 2 8 - 4 . 0 8 (m 、 1 H) 、 3 . 6 5 - 3 . 4 6 (m 、 1 H) 、 3 . 4 3 - 3 . 4 1 (m 、 1 H) 、 2 . 3 2 - 2 . 0 1 (m 、 2 H) 。 MS (ESI) m/z 4 9 3 . 0 [M + H]⁺

【 1 6 3 4 】

トリフルオロエタノール (6 . 0 0 mL) 中の 7 - (アゼチジン - 2 - イルメトキシ) - 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 (5 0 0 mg 、 1 . 0 1 mmol 、 1 . 0 0 当量) およびパラホルムアルデヒド (1 5 3 mg 、 5 . 1 0 mmol 、 5 . 0 2 当量) の混合物に、 2 5 で水素化ホウ素ナトリウム (8 0 . 0 mg 、 2 . 1 1 mmol 、 2 . 0 8 当量) を添加した。混合物を 6 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (1 5 . 0 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水 (1 0 . 0 mL) 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 - ((1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (5 0 0 mg 、 9 8 6 umol 、 収率 9 7 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) = 1 0 . 0 7 (s 、 1 H) 、 9 . 2 1 (s 、 1 H) 、 8 . 6 4 - 8 . 5 9 (m 、 2 H) 、 8 . 0 2 (d 、 J = 2 . 4 Hz 、 1 H) 、 7 . 8 9 (dt 、 J = 1 . 7 、 7 . 7 Hz 、 1 H) 、 7 . 7 0 (dd 、 J = 2 . 4 、 9 . 0 Hz 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 Hz 、 1 H) 、 7 . 4 6 (s 、 1 H) 、 7 . 3 8 (dd 、 J = 5 . 2 、 6 . 6 Hz 、 1 H) 、 7 . 2 9 (d 、 J = 9 . 2 Hz 、 1 H) 、 5 . 3 0 (s 、 2 H) 、 4 . 3 5 - 4 . 3 0 (m 、 1 H) 、 4 . 2 7 - 4 . 2 1 (m 、 1 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 4 (m 、 1 H) 、 3 . 4 1 - 3 . 3 6 (m 、 1 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 2 6 (m 、 1 H) 、 2 . 8 3 - 2 . 7 4 (m 、 1 H) 、 2 . 2 8 (s 、 3 H) 、 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m 、 2 H) 。 MS (ESI) m/z 5 0 7 . 1 [M + H]⁺

【 1 6 3 5 】

メタノール (1 0 . 0 mL) および水 (5 . 0 0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (6 0 0 mg 、 1 . 1 8 mmol 、 1 . 0 0 当量) 、 鉄粉 (2 0 0 mg 、 3 . 5 8 mmol 、 3 . 0 3 当量) 、 および塩化アンモニウム (3 2 0 mg 、 5 . 9 8 mmol 、 5 . 0 5 当量) の混合物を、 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (2 0 . 0 mL) で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水 (1 0 . 0 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、 N 4 - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (5 3 0 mg 、 1 . 1 1 mmol 、 収率 9 3 %) を黄色の固体として得た。

【 1 6 3 6 】

¹H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) = 9 . 2 8 (br s 、 1 H) 、 8 . 6 0 (br s 、 1 H) 、 8 . 3 3 (s 、 1 H) 、 8 . 0 6 (br s 、 1 H) 、 7 .

10

20

30

40

50

8.9 (br t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.71 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.59 (br d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.43 (br s, 1H)、7.38 (br s, 1H)、7.23 (br d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.09 (s, 1H)、5.30 - 5.21 (m, 4H)、4.16 (br d, J = 3.6 Hz, 2H)、3.49 - 3.40 (m, 2H)、2.84 - 2.75 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.11 - 2.01 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 477.2 [M + H]⁺

【1637】

ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の N4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - ((1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (200 mg, 419 μmol, 1.00 当量) およびトリエチルアミン (128 mg, 1.26 mmol, 176 uL, 3.02 当量) の混合物に、0 でプロパ - 2 - エノイルクロリド (44.0 mg, 486 μmol, 40.0 uL, 1.16 当量) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synerg i C18 150 * 30 mm * 4 um; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 5% ~ 35%, 10 min) および (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; 移動相: [水 (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - ACN]; B%: 35% ~ 65%, 10 min) により精製して、N - ((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 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 116 (25.7 mg, 48.5 μmol, 収率 11%) を黄色の固体として得た。

10

20

20

30

40

【1638】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.68 (br d, J = 2.0 Hz, 2H)、8.79 (s, 1H)、8.64 - 8.57 (m, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 5.2, 6.5 Hz, 1H)、7.30 - 7.23 (m, 2H)、6.64 (br dd, J = 10.0, 17.2 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.8, 17.2 Hz, 1H)、5.81 (dd, J = 1.8, 1.0, 2 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.27 - 4.14 (m, 2H)、3.47 - 3.39 (m, 1H)、3.29 (br d, J = 3.2 Hz, 1H)、2.81 - 2.73 (m, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.08 - 1.97 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 531.1 [M + H]⁺

30

【1639】

tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの合成
テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の 1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 2 - カルボン酸 (1.00 g, 4.97 mmol, 1.00 当量) の混合物に、0 でボランジメチルスルフィド錯体 (10.0 M, 1.99 mL, 4.00 当量) を添加した。混合物を 25 で 3 時間攪拌した。反応物をメタノール (20.0 mL) でクエンチし、混合物を乾燥するまで濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (40.0 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (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、濃縮して、tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (910 mg, 4.86 mmol, 収率 98%) を薄褐色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 4.45 (br s, 1H)、3.94 - 3.85 (m, 1H)、3.84 - 3.69 (m, 4H)、2.24 - 2.13 (m, 1H)、2.01 - 1.89 (m, 1H)、1.47 (s, 9H)。

【1640】

117 : アセトニトリル (50.0 mL) 中の 1 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロ

50

- ベンゼン (5.00 g、32.2 mmol、1.00当量)、フェノール (3.34 g、35.5 mmol、3.12 mL、1.10当量) の懸濁液に、炭酸カリウム (13.4 g、96.7 mmol、3.00当量) を添加した。混合物を80で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50.0 mL) で抽出し、飽和炭酸ナトリウム (3×20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-メチル-4-ニトロ-1-フェノキシ-ベンゼン (7.00 g、30.5 mmol、収率95%) を黄色の固体として得た。

【1641】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.23 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。

【1642】

メタノール (30.0 mL) 中の2-メチル-4-ニトロ-1-フェノキシ-ベンゼン (4.00 g、17.5 mmol、1.00当量) の懸濁液に、Pd/C (400 mg、17.5 mmol、純度10%) を添加した。混合物を真空下で脱気し、その後、水素下 (15 psi、バルーン) で、20で24時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、3-メチル-4-フェノキシ-アニリン (3.30 g、16.6 mmol、収率95%) を褐色の油状物として得た。

【1643】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.96 (s, 3H)。

【1644】

イソ-プロパノール (30.0 mL) 中の4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロ-キナゾリン (3.43 g、15.1 mmol、1.00当量) の懸濁液に、3-メチル-4-フェノキシ-アニリン (3.00 g、15.1 mmol、1.00当量) を添加した。混合物を80で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチル (10.0 mL) で粉碎して、粗製生成物を得た。粗製生成物を飽和炭酸カリウム (30.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30.0 mL) で抽出し、ブライン (3×20.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、7-フルオロ-N-(3-メチル-4-フェノキシ-フェニル)-6-ニトロ-キナゾリン-4-アミン (3.00 g、7.69 mmol、収率51%) を赤色の固体として得た。

【1645】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.45 (br s, 1H), 9.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

【1646】

ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の7-フルオロ-N-(3-メチル-4-フェノキシフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (3.00 g、7.69 mmol、1.00当量) の溶液に、15で酢酸カリウム (3.77 g, 38.4 mmol、5.00当量) を添加した。混合物を100で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (30.0 mL) で希釈した。濾過後、濾過ケーキを水 (10.0 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、4-((3-メチル-4-フェノキシフェニル)アミノ)-6-ニトロキナゾリン-7-オール (2.80 g、粗製) を黄色の固体として得た。

10

20

30

40

50

M S (E S I) m / z 3 8 9 . 2 [M + H] ⁺

【 1 6 4 7 】

ジクロロメタン (9 0 . 0 m L) 中の 4 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) アミノ) - 6 - ニトロキナゾリン - 7 - オール (2 . 8 0 g, 7 . 2 0 m m o l, 1 . 0 0 当量) およびピリジン (2 . 8 5 g, 3 6 . 0 m m o l, 2 . 9 0 m L, 5 . 0 0 当量) の溶液に、0 度でトリフリン酸無水物 (4 . 0 6 g, 1 4 . 4 m m o l, 2 . 3 7 m L, 2 . 0 0 当量) をゆっくり添加した。混合物を 2 5 度で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、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 ~ 8 / 1) により精製して、4 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 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ネート (1 . 2 3 g, 粗製) を黄色の固体として得た。

【 1 6 4 8 】

¹H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) = 9 . 7 6 (d, J = 2 . 6 H z, 1 H), 8 . 7 6 (d, J = 3 . 2 H z, 1 H), 8 . 0 2 (b r d, J = 7 . 0 H z, 1 H), 7 . 7 3 (s, 1 H), 7 . 6 7 (d d, J = 2 . 3, 8 . 7 H z, 1 H), 7 . 4 5 - 7 . 3 2 (m, 2 H), 7 . 1 3 - 7 . 0 5 (m, 1 H), 7 . 0 0 (d d, J = 2 . 1, 8 . 7 H z, 1 H), 6 . 9 4 (b r d, J = 8 . 6 H z, 2 H), 2 . 2 2 (s, 3 H)。

【 1 6 4 9 】

ジメチルホルムアミド (2 0 . 0 m L) 中の t e r t - ブチル 6 - エチニル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (4 3 8 m g, 2 . 1 1 m m o l, 1 . 1 0 当量) 、4 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 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ネート (1 . 0 0 g, 1 . 9 2 m m o l, 1 . 0 0 当量) 、ヨウ化銅 (7 3 . 2 m g, 3 8 4 u m o l, 0 . 2 0 0 当量) 、およびトリエチルアミン (1 3 . 0 g, 1 2 8 m m o l, 1 7 . 8 m L, 6 6 . 6 当量) の溶液に、2 5 度でテトラキス [トリフェニルホスфин] パラジウム (0) (2 2 2 m g, 1 9 2 u m o l, 0 . 1 0 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 度で 3 時間攪拌した。反応物を濃縮して、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、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、粗製生成物を得た。粗製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 ~ 2 / 1) により精製して、(1 R , 5 S , 6 s) - t e r t - ブチル 6 - ((4 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 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 - カルボキシレート (9 5 0 m g, 粗製) を黄色の固体として得た。

【 1 6 5 0 】

¹H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) = 1 0 . 2 9 (b r s, 1 H), 9 . 4 0 (s, 1 H), 8 . 6 3 (s, 1 H), 7 . 8 5 (s, 1 H), 7 . 7 7 - 7 . 4 4 (m, 2 H), 7 . 3 3 (b r t, J = 7 . 4 H z, 2 H), 7 . 0 7 - 7 . 0 0 (m, 1 H), 6 . 9 4 (b r d, J = 8 . 6 H z, 1 H), 6 . 8 8 (b r d, J = 8 . 1 H z, 2 H), 3 . 5 3 (b r d, J = 1 0 . 6 H z, 2 H), 3 . 4 0 - 3 . 3 3 (m, 2 H), 2 . 1 6 (s, 3 H), 2 . 0 6 (b r s, 2 H), 1 . 4 4 (b r s, 1 H), 1 . 3 6 (s, 9 H)。

【 1 6 5 1 】

4 M 塩酸塩 / 酢酸エチル (7 . 0 0 m L) 中の (1 R , 5 S , 6 s) - t e r t - ブチル 6 - ((4 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) 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 - カルボキシレート (8 9 0 m g, 1 . 5 4 m m o l, 1 . 0 0 当量) の混合物を、2 5 度で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を逆相 (C 1 8 、水中 0 . 1 % 塩酸 - アセトニトリル) により精製し、凍結乾燥させて、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 - メ

チル - 4 - フェノキシフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (600 mg、粗製) を黄色の固体として得た。

【1652】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.27 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 0.9, 8.6 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.68 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (br s, 2H), 1.56 (t, J = 3.3 Hz, 1H)。 10

【1653】

トリフルオロエタノール (11.0 mL) 中の 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 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (400 mg, 837 umol, 1.00 当量) およびパラホルムアルデヒド (126 mg, 4.19 mmol, 115 uL, 5.00 当量) の溶液に、60 で水素化ホウ素ナトリウム (63.4 mg, 1.68 mmol, 2.00 当量) を添加した。混合物を 60 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を飽和炭酸ナトリウム (3.00 mL) および水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (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、濾液を濃縮して、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) - N - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (400 mg、粗製) を黄色の固体として得た。 20

【1654】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.33 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 3H)。 30

【1655】

メタノール (20.0 mL) および水 (20.0 mL) 中の 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) - N - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (350 mg, 712 umol, 1.00 当量) および塩化アンモニウム (430 mg, 8.05 mmol, 134 uL, 11.3 当量) の溶液に、25 で鉄粉 (537 mg, 9.61 mmol, 13.5 当量) を添加した。混合物を 80 に加熱し、80 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を、水 (20.0 mL)、飽和炭酸ナトリウム (1.00 mL)、酢酸エチル (50.0 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 30.0 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、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) - N⁴ - (3 - メチル - 4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (200 mg、粗製) を褐色の固体として得た。 40

MS (ESI) m/z 462.3 [M + H]⁺

【1656】

ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の 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) - N⁴ - (3 - メ 50

チル - 4 - フェノキシフェニル) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (2 0 0 m g 、 4 3 3 u m o l 、 1 . 0 0 当量) およびピリジン (ジメチルホルムアミド中 0 . 5 0 0 M 、 4 . 3 3 m L 、 5 . 0 0 当量) の溶液に、 0 度で 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 (8 3 1 m g 、 4 . 3 3 m m o l 、 1 0 . 0 当量) およびアクリル酸 (ジメチルホルムアミド中 0 . 5 0 0 M 、 4 . 3 3 m L 、 5 . 0 0 当量、 2 . 4 1 m L 、 1 . 2 0 当量) を添加した。混合物を 2 5 度で 1 時間攪拌した。混合物を濾過して、溶液を得た。溶液を分取 H P L C (カラム : Waters X bridge 1 5 0 * 2 5 5 u ; 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 % : 6 2 % ~ 8 2 % 、 1 0 m i n) により精製し、凍結乾燥させて、 N - (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) - 4 - ((3 - メチル - 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 (2 5 . 6 m g 、 4 9 . 7 u m o l 、 収率 1 1 %) を白色の固体として得た。
10

【 1 6 5 7 】

¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) = 9 . 8 5 (d 、 J = 3 . 9 H z 、 2 H) 、 8 . 7 4 (s 、 1 H) 、 8 . 5 4 (s 、 1 H) 、 7 . 8 1 - 7 . 7 3 (m 、 2 H) 、 7 . 6 9 (dd 、 J = 2 . 5 、 8 . 5 H z 、 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 3 3 (m 、 2 H) 、 7 . 0 7 (t 、 J = 7 . 3 H z 、 1 H) 、 6 . 9 7 (d 、 J = 8 . 7 H z 、 1 H) 、 6 . 9 4 - 6 . 8 9 (m 、 2 H) 、 6 . 6 4 (dd 、 J = 1 0 . 2 、 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 6 . 3 4 (dd 、 J = 1 . 8 、 1 7 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 8 6 (dd 、 J = 1 . 8 、 1 0 . 2 H z 、 1 H) 、 3 . 0 2 (d 、 J = 9 . 2 H z 、 2 H) 、 2 . 3 1 (b r d 、 J = 8 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 2 5 (s 、 3 H) 、 2 . 1 9 (s 、 3 H) 、 1 . 9 4 (b r s 、 2 H) 、 1 . 9 2 - 1 . 8 9 (m 、 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 1 6 . 3 [M + H]⁺

【 1 6 5 8 】

1 1 8 : 一般手順 B に従い合成し、ステップ B . 1 において、プロパン - 1 , 3 - ジオールが使用され、ステップ B . 2 において、変異型 i i) が使用され、ステップ B . 3 において、求核剤は、 3 - メトキシアゼチジンであり、ステップ B . 4 において、変異型 i i) が使用され、変異型 i) は、ステップ B . 5 において使用され、 I I I からの全収率は 6 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) = 9 . 6 7 (s 、 1 H) 、 9 . 5 8 (s 、 1 H) 、 8 . 8 4 (s 、 1 H) 、 8 . 6 0 (d 、 J = 4 . 5 H z 、 1 H) 、 8 . 4 8 (s 、 1 H) 、 7 . 9 8 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 8 8 (d t 、 J = 1 . 8 、 7 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 6 9 (dd 、 J = 2 . 6 、 8 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 3 7 (dd 、 J = 5 . 1 、 7 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 2 6 (s 、 1 H) 、 7 . 2 3 (s 、 1 H) 、 6 . 7 1 (b r d d 、 J = 1 0 . 2 、 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 6 . 3 1 (dd 、 J = 1 . 8 、 1 7 . 1 H z 、 1 H) 、 5 . 8 8 - 5 . 7 5 (m 、 1 H) 、 5 . 2 8 (s 、 2 H) 、 4 . 2 1 (b r t 、 J = 6 . 3 H z 、 2 H) 、 4 . 0 1 - 3 . 8 7 (m 、 1 H) 、 3 . 9 4 (五重線、 J = 5 . 8 H z 、 1 H) 、 3 . 5 1 (b r d d 、 J = 6 . 1 、 7 . 9 H z 、 2 H) 、 3 . 1 4 (s 、 3 H) 、 2 . 7 7 (dd 、 J = 5 . 9 、 7 . 8 H z 、 3 H) 、 2 . 6 0 - 2 . 5 5 (m 、 1 H) 、 2 . 6 0 - 2 . 5 5 (m 、 4 H) 、 1 . 8 3 (五重線、 J = 6 . 5 H z 、 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 7 5 . 4 [M + H]⁺

【 1 6 5 9 】

1 1 9 : アセトニトリル (1 0 . 0 m L) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1 . 0 0 g 、 2 . 0 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) (一般手順 B から得た [I X]) 、 t e r t - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (6 5 2 m g 、 2 . 2 6 m m o l 、 1 . 1 0 当量、 シュウ酸) 、 炭酸カリウム (1 . 1 4 g 、 8 . 2 3 m m o l 、 4 . 0 0 当量) 、 およびヨウ化カリウム (3 4 1 m g 、 2 . 0 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物を、 1 1 0 度で 1 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し

10

20

30

40

50

て、残留物を得た。残留物を水(50.0mL)で粉碎して、tert-ブチル6-(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)オキシ)エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(1.20g、粗製)を黄色の固体として得た。MS(EI)m/z 648.3 [M+H]⁺

【1660】

メタノール(10.0mL)および水(10.0mL)中の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)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(1.00g、1.54mmol、1.00当量)、鉄(861mg、15.4mmol、10.0当量)、および塩化アンモニウム(825mg、15.4mmol、10.0当量)の混合物を、80で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を逆相HPLC(0.1%NH₃·H₂O)により精製し、凍結乾燥させて、tert-ブチル6-(4-(6-アミノ-4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(500mg、808umol、収率52%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ = 8.61(d, J = 4.6Hz, 1H)、8.57(s, 1H)、7.85(d, J = 2.4Hz, 1H)、7.80-7.73(m, 1H)、7.71-7.64(m, 1H)、7.49(dd, J = 2.5, 8.9Hz, 1H)、7.26(br d, J = 7.0Hz, 1H)、7.16(s, 1H)、7.07-6.98(m, 2H)、6.94(s, 1H)、5.31(s, 2H)、4.18(t, J = 5.3Hz, 2H)、4.02(s, 4H)、3.48(s, 4H)、2.93(t, J = 5.2Hz, 2H)、1.45(s, 9H)。

【1661】

ジメチルホルムアミド(2.00mL)中のtert-ブチル6-(4-(6-アミノ-4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-2-メチルブト-3-イン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(200mg、323umol、1.00当量)およびトリエチルアミン(65.5mg、647umol、2.00当量)の溶液に、25でアクリル酸無水物(40.8mg、323umol、1.00当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。反応混合物を、水(10.0mL)を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×30.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10.0mL)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、tert-ブチル6-(2-(6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(210mg、粗製)を黄色の固体として得た。MS(EI)m/z 672.3 [M+H]⁺

【1662】

ジクロロメタン(2.00mL)中のtert-ブチル6-(2-(6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)エチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(200mg、297umol、1.00当量)およびトリフルオロ酢酸(616mg、5.40mmol、400uL、18.2当量)の混合物を、25で0.5時間攪拌した。残留物を酢酸エチル(5.00mL)および酢酸エチル(20.0mL)で粉碎して、N-(7-(2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エトキシ)-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(200mg、粗製)を黄色の固体として得た。

MS(EI)m/z 572.3 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

【1663】

2,2,2-トリフルオロエタノール(1.00mL)中のN-(7-(2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エトキシ)-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(100mg、174umol、1.00当量)およびホルムアルデヒド(26.2mg、874umol、5.00当量)の混合物に、40で水素化ホウ素ナトリウム(13.2mg、349umol、2.00当量)を添加した。混合物を40で0.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: Xtimate C18 150*25mm*5um; 移動相: [水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 50%~83%、10min)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-(2-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド119(5.95mg、10.2umol、収率5.8%、純度100%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.12(s, 1H)、9.06(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.62(br d, J = 4.8Hz, 1H)、7.91(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.80-7.75(m, 1H)、7.70-7.64(m, 2H)、7.53(dd, J = 2.6, 8.9Hz, 1H)、7.26(s, 2H)、7.02(d, J = 8.8Hz, 1H)、6.58-6.37(m, 2H)、5.86(dd, J = 2.5, 9.0Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、4.19(t, J = 5.1Hz, 2H)、3.44(s, 4H)、3.32(s, 4H)、2.93(t, J = 5.1Hz, 2H)、2.30(s, 3H)。MS(ESI)m/z 586.3[M+H]⁺

【1664】

120:ジメチルスルホキシド(10.0mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(1.00g、2.35mmol、1.00当量)(一般手順Aから得た[III])の溶液に、30でtert-ブチル3-((2-ヒドロキシエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(815mg、3.52mmol、1.50当量)およびカリウムtert-ブトキシド(790mg、7.05mmol、3.00当量)を添加した。混合物を30で3時間攪拌した。混合物を水(90.0mL)で希釈し、ある固体を沈殿させた。濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、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)オキシ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート(1.20g、1.80mmol、収率76%、純度95%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.06(br s, 1H)、9.20(br s, 1H)、8.60(br s, 2H)、8.08-7.82(m, 2H)、7.76-7.51(m, 2H)、7.38(br s, 2H)、7.27(br d, J = 8.4Hz, 1H)、5.29(br s, 2H)、4.30(br s, 2H)、4.10(br d, J = 4.0Hz, 5H)、3.77(br d, J = 9.2Hz, 2H)、3.62(br s, 1H)、3.48(br d, J = 11.2Hz, 2H)、2.36-2.20(m, 1H)、2.08(br s, 1H)、1.23(br s, 9H)。MS(ESI)m/z 637.0[M+H]⁺

【1665】

ジオキサン塩酸塩(4.00M、450uL、1.00当量)中の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)オキシ)エチル)モルホリン-4-カルボキシレート(1.20g、1.80mmol、1.00当量)の溶液を、30で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、N⁴-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(モルホリン-3-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(1.00g、1.67mmol、収率92%、純度95%、塩酸塩)を白色

10

20

30

40

50

の固体として得た。MS (ESI) m/z 537.0 [M + H]⁺

【1666】

ジクロロメタン (10.0 mL) およびメタノール (10.0 mL) 中の N⁴- (3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(モルホリン-3-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン (1.00 g, 1.74 mmol, 1.00 当量、塩酸塩) の溶液に、30 でホルムアルデヒド (184 mg, 2.27 mmol, 3.27 uL, 純度 37%、1.30 当量) および水素化ホウ素酢酸ナトリウム (sodium borohydride acetate) (554 mg, 2.62 mmol, 1.50 当量) を添加した。混合物を 30 で 18 時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム (30.0 mL) で希釈し、その後、ジクロロメタン (3 × 50.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、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-(2-(4-メチルモルホリン-3-イル)エトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (900 mg, 1.62 mmol, 収率 92%、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.22 (br s, 1H)、9.29 (s, 1H)、8.66 - 8.55 (m, 2H)、8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.89 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.38 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、5.30 (s, 2H)、4.38 - 4.30 (m, 2H)、4.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.12 (q, J = 5.2 Hz, 1H)、4.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、3.78 - 3.70 (m, 1H)、3.70 - 3.60 (m, 1H)、3.55 - 3.44 (m, 1H)、3.20 - 3.15 (m, 4H)、2.96 - 2.70 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 550.1 [M + H]⁺

【1667】

メタノール (1.00 mL) および水 (1.00 mL) 中の N-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(4-メチルモルホリン-3-イル)エトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン (900 mg, 1.63 mmol, 1.00 当量) の溶液に、30 で鉄粉 (456 mg, 8.17 mmol, 5.00 当量) および塩化アンモニウム (437 mg, 8.17 mmol, 5.00 当量) を添加した。混合物を 80 で 5 時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50.0 mL) で希釈し、その後、酢酸エチル (2 × 50.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、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-(2-(4-メチルモルホリン-3-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン (600 mg, 1.15 mmol, 収率 70%、純度 100%) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 521.3 [M + H]⁺

【1668】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中のアクリル酸 (49.8 mg, 691 umol, 1.474 uL, 1.20 当量) の溶液に、30 で N⁴- (3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(2-(4-メチルモルホリン-3-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン (300 mg, 575 umol, 1.00 当量)、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 (441 mg, 2.30 mmol, 4.00 当量)、およびピリジン (182 mg, 2.30 mmol, 1.186 uL, 4.00 当量) を添加した。混合物を 30 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、分取 HPLC (水 (10 mM 重炭酸アンモニウム) - アセトニトリル] ; B % : 37% ~ 57%, 10 分) により精製して、黄色の固体として得、これを分取 HPLC (0.05% 水酸化アンモニウム v/v) - アセトニトリル] ; B % : 30% ~ 60%, 10 分) によりさらに精製して、N-(4-(3-

10

20

30

40

50

- クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) - 7 - (2 - (4 - メチルモルホリン - 3 - イル) エトキシ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド 120 (36.52 mg、63.51 umol、収率 11%、純度 100%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.10 (s, 1 H)、8.64 (s, 1 H)、8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.80 - 7.73 (m, 2 H)、7.70 - 7.65 (m, 1 H)、7.56 - 7.51 (m, 1 H)、7.26 - 7.23 (m, 2 H)、7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、6.55 - 6.47 (m, 1 H)、6.39 - 6.28 (m, 1 H)、5.88 (d, J = 11.2 Hz, 1 H)、5.31 (s, 2 H)、4.39 - 4.20 (m, 2 H)、3.88 - 3.79 (m, 2 H)、3.76 - 3.66 (m, 1 H)、3.53 (dd, J = 8.8, 11.2 Hz, 1 H)、2.78 (t d, J = 3.2, 11.9 Hz, 1 H)、2.49 - 2.40 (m, 2 H)、2.39 (s, 3 H)、2.21 - 2.06 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 575.3 [M + H]⁺

【1669】

121：一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、H₂N - X は、2 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノンであり、ステップ A . 3 において、NH 求核剤は、(R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オールであり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i i i) は、ステップ A . 5 において使用され、II からの全収率は 3 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.15 (s, 1 H)、8.87 (br s, 1 H)、8.77 (br d, J = 4.8 Hz, 1 H)、8.68 (s, 1 H)、8.15 - 8.09 (m, 1 H)、8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.91 - 7.85 (m, 2 H)、7.64 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H)、7.54 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1 H)、7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.18 (s, 1 H)、6.51 (br d, J = 4.6 Hz, 2 H)、5.90 - 5.81 (m, 1 H)、5.10 (br s, 1 H)、4.74 (s, 2 H)、3.29 - 3.09 (m, 2 H)、2.70 (br d, J = 6.4 Hz, 1 H)、2.60 - 2.52 (m, 1 H)、2.50 (s, 3 H)、2.45 - 2.37 (m, 1 H)、2.24 - 2.12 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 543.2 [M + H]⁺

【1670】

2 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノンの合成
ジメチルスルホキシド (100 mL) 中の 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノン (5.00 g、41.3 mmol、1.00 当量) および 1 - クロロ - 3 - ニトロベンゼン (13.0 g、82.5 mmol、2.00 当量) の溶液に、2.5 mL ナトリウム tert - プトキシド (4.76 g、49.5 mmol、1.20 当量) を添加した。混合物を 25 ℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50.0 mL) で抽出した。合わせ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、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 = 1 / 0 ~ 3 / 1) により精製して、2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノン (3.50 g、10.5 mmol、収率 25%、純度 83%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.71 - 8.64 (m, 1 H)、8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.07 - 7.99 (m, 2 H)、7.82 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H)、7.48 (ddd, J = 1.0, 4.8, 7.6 Hz, 1 H)、7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。MS (ESI) m/z 277.1 [M + H]⁺

【1671】

エチルアルコール (10.0 mL) および塩酸 (10.0 mL) 中の 2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノン (500 mg、1.50

10

20

30

40

50

mmol、1.00当量)の溶液に、25で塩化スズニ水和物(1.35g、6.00mmol、4.00当量)を添加した。混合物を50で1時間攪拌した。反応混合物を水(20.0mL)で希釈し、混合物に炭酸ナトリウムを添加して、pH=8~9にした。次いで、それを酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出した。合わせた有機層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=10/1~1/1)により精製して、2-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)エタノン(200mg、405umol、収率27%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 8.87-8.64(m, 1H)、8.20-8.00(m, 1H)、7.87(dt, J=1.6、7.6Hz, 1H)、7.51(ddd, J=1.2、4.8、7.6Hz, 1H)、7.07(d, J=8.2Hz, 1H)、6.78(d, J=2.4Hz, 1H)、6.59(dd, J=2.4、8.0Hz, 1H)、4.62(s, 2H)。MS(ESI)m/z 247.1 [M+H]⁺

【1672】

122:ジメチルスルホキシド(10.0mL)中のN-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(230mg、1.01mmol、1.00当量)(一般手順Aにより得た[I II I])、tert-ブチル1-(ヒドロキシメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(0.430g、1.01mmol、1.00当量)、およびカリウムtert-ブトキシド(227mg、2.02mmol、2.00当量)の混合物を、25で2時間攪拌した。反応混合物を水(15.0mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20.0mL)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、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)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(0.600g、粗製)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.41(br s, 1H)、9.25(s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.66(s, 1H)、8.59(s, 1H)、7.78-7.77(m, 1H)、7.69(d, J=1.6Hz, 1H)、7.56(s, 1H)、7.53-7.51(m, 1H)、7.18(br s, 1H)、6.93-6.90(m, 1H)、5.22(s, 2H)、4.73(s, 2H)、3.84(br d, J=5.0Hz, 1H)、1.77(br d, J=3.9Hz, 4H)、1.71-1.65(m, 4H)、1.38(s, 9H)。

【1673】

塩酸/酢酸エチル(10.0mL)中の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)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート(0.700g、1.11mmol、1.00当量)の混合物を、25で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、7-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメトキシ)-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(0.7g、粗製、塩酸塩)を黄色の固体として得た。

MS(ESI)m/z 533.3 [M+H]⁺

【1674】

トリフルオロエタノール(10.0mL)中の7-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イルメトキシ)-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(0.700g、1.23mmol、1.0当量、塩酸塩)およびパラホルムアルデヒド(185mg、6.15mmol、1.69uL、5.00当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(93.0mg、2.46mmol、2.00当量)を添加した。混合物を60で12時間攪拌した。反応混合物

10

20

30

30

40

50

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：C 18、80 g；条件： $H_2O - 0.1\% NH_3 \cdot H_2O - CH_3CN$ ）により精製し、凍結乾燥させて、N-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-((7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.200 g、366 umol、収率30%)を黄色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.60 (s, 1H)、8.50-8.46 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.68-7.62 (m, 1H)、7.56-7.46 (m, 2H)、7.34 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.12 (br s, 1H)、6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、4.27 (s, 2H)、3.20-3.13 (m, 1H)、2.16 (s, 3H)、1.87-1.71 (m, 4H)、1.46-1.41 (m, 2H)、1.37-1.29 (m, 2H)。

【1675】

メタノール(3.00 mL)および水(3.00 mL)の混合溶媒中の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)メトキシ)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(0.200 g、366 umol、1.00当量)、塩化アンモニウム(58.7 mg、1.10 mmol、3.00当量)、および鉄粉(61.3 mg、1.10 mmol、3.00当量)の混合物を、80で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、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：C 18、80 g；条件： $H_2O - 0.1\% NH_3 \cdot H_2O - CH_3CN$ ）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-((7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(150 mg、290 umol、収率79%)を黄色の固体として得た。

【1676】

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.66-7.59 (m, 1H)、7.56-7.51 (m, 1H)、7.35 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)、7.12-7.09 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.78 (s, 1H)、6.76 (s, 1H)、5.17 (s, 2H)、4.35 (br s, 2H)、4.17 (s, 2H)、3.24-3.19 (m, 1H)、2.14 (s, 3H)、1.86-1.73 (m, 4H)、1.44-1.32 (m, 4H)。

【1677】

ジメチルホルムアミド(2.00 mL)中の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)メトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.150 g、290 umol、1.00当量)、アクリル酸(41.8 mg、580 umol、39.8 uL、2.00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(167 mg、870 umol、3.00当量)、およびピリジン(68.9 mg、870 umol、70.3 uL、3.00当量)の混合物を、25で10時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(3×35.0 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(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、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC（カラム：Xtimate C 18 150 × 25 mm × 5 um；移動相：[水(0.05% 水酸化アンモニウムv/v) - ACN]；B% : 47% ~ 77%、10 min）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-((7-メチル-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メトキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(122(37.02 mg、64.2 umol、収率31%、純度50%

9.9%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.82 (s, 1 H)、9.17 (s, 1 H)、8.63 (s, 1 H)、8.61 (br d, J = 4.8 Hz, 1 H)、7.96 - 7.82 (m, 2 H)、7.81 - 7.73 (m, 1 H)、7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.53 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1 H)、7.28 - 7.24 (m, 1 H)、6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1 H)、6.74 - 6.62 (m, 1 H)、6.53 - 6.42 (m, 1 H)、5.76 (dd, J = 1.4, 10.2 Hz, 1 H)、5.30 (s, 2 H)、4.29 (s, 2 H)、3.46 - 3.32 (m, 1 H)、2.24 (s, 3 H)、1.99 (br s, 4 H)、1.53 (br d, J = 7.3 Hz, 4 H)。MS (ESI) m/z 571.4 [M + H]⁺

10

【1678】

tert - ブチル 1 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレートの合成

メタノール (2.00 mL) 中の tert - ブチル 1 - ホルミル - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート (0.300 g, 1.33 mmol, 1.00 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (60.5 mg, 1.60 mmol, 1.20 当量) をゆっくり添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (5.00 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30.0 mL) で抽出した。合わせ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、濾過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 1 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート (290 mg, 1.28 mmol, 収率 96%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 4.17 (t, J = 4.7 Hz, 1 H)、3.84 (d, J = 7.1 Hz, 2 H)、1.84 - 1.75 (m, 2 H)、1.74 - 1.67 (m, 2 H)、1.43 - 1.39 (m, 1 H)、1.38 (s, 9 H)、1.36 - 1.28 (m, 3 H)。

20

【1679】

123 : ジメチルスルホキシド (10.0 mL) 中の N - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (0.500 g, 1.17 mmol, 1.00 当量) (一般手順 A により得た [III]) および tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (263 mg, 1.41 mmol, 1.20 当量) の溶液に、25 でカリウム tert - ブトキシド (527 mg, 4.70 mmol, 4.00 当量) を少しづつ添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、濾過した。次いで、濾過ケーキを乾燥させて、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) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (480 mg, 粗製) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 10.09 (br s, 1 H)、9.22 (s, 1 H)、8.68 - 8.51 (m, 2 H)、8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.94 - 7.84 (m, 1 H)、7.70 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.48 (s, 1 H)、7.38 (dd, J = 5.2, 6.8 Hz, 1 H)、7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)、5.30 (s, 2 H)、4.43 (br d, J = 6.0 Hz, 2 H)、3.96 (br s, 2 H)、3.77 (br s, 2 H)、3.11 - 2.97 (m, 1 H)、1.40 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z 593.2 [M + H]⁺

30

【1680】

メタノール (10.0 mL) および水 (5.00 mL) 中の 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) オキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (300 mg, 5.06 umol, 1.00 当量)、鉄粉 (113 mg, 2.02 mmol, 4.00 当量)、および塩化アンモニウム (140 mg, 2.62 mmol, 5.17 当量)

40

50

) の混合物を、80で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(20.0mL)で粉碎した。濾過後、濾過ケーキを水(10.0mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル3-(((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(280mg、497umol、収率98%)を褐色の固体として得た。MS(ESI)m/z 563.4[M+H]⁺

【1681】

テトラヒドロフラン(3.00mL)中のtert-ブチル3-(((6-アミノ-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(200mg、355umol、1.00当量)およびトリエチルアミン(109mg、1.08mmol、150uL、3.04当量)の混合物に、25でアクリル酸無水物(90.0mg、714umol、2.01当量)を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を水(20.0mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(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、残留物を得た。残留物を分取TLC(メタノール/ジクロロメタン=10/1)により精製して、tert-ブチル3-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(85.0mg、138umol、収率39%)を褐色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ = 9.70(s、1H)、9.55(s、1H)、8.83(s、1H)、8.61(d、J=4.4Hz、1H)、8.50(s、1H)、8.00(d、J=2.4Hz、1H)、7.89(dt、J=1.6、7.6Hz、1H)、7.70(dd、J=2.4、9.2Hz、1H)、7.59(d、J=7.6Hz、1H)、7.38(dd、J=5.2、7.2Hz、1H)、7.32(s、1H)、7.26(d、J=9.2Hz、1H)、6.66(dd、J=10.4、17.2Hz、1H)、6.31(dd、J=1.6、17.2Hz、1H)、5.85-5.77(m、1H)、5.29(s、2H)、4.37(d、J=6.4Hz、2H)、3.98(br s、2H)、3.77(br s、2H)、3.10-3.02(m、1H)、1.39(s、9H)。MS(ESI)m/z 617.3[M+H]⁺

【1682】

ジクロロメタン(1.00mL)中のtert-ブチル3-(((6-アクリルアミド-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(50.0mg、81.0umol、1.00当量)の混合物に、25でトリフルオロ酢酸(508mg、4.46mmol、330uL、55.0当量)を添加した。混合物を25で0.5時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、N-(7-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(50.0mg、粗製)を褐色の固体として得、これを精製することなく次のステップに使用した。MS(ESI)m/z 517.3[M+H]

【1683】

トリフルオロエタノール(1.00mL)中のN-(7-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(50.0mg、96.7umol、1.00当量)およびパラホルムアルデヒド(15.0mg、500umol、13.8uL、5.17当量)の混合物に、25で水素化ホウ素ナトリウム(8.00mg、211umol、2.19当量)を添加した。混合物を60で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液(1.00mL)でクエンチした。混合物を分取HPLC(カラム:Xtimate C18 150*25mm*5um; 移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv

10

20

30

40

50

/ v) - A C N] ; B % : 50 % ~ 80 %、10 min)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 - メチルアゼチジン - 3 - イル)メトキシ)キナゾリン - 6 - イル)

アクリルアミド 123 (14.9 mg、27.8 umol、収率 29%、純度 99%) を白色の固体として得た。

【1684】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 9.67 (br d, J = 15.2 Hz, 2 H)、8.84 (s, 1 H)、8.60 (d, J = 4.0 Hz, 1 H)、8.48 (br s, 1 H)、7.99 (br d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.89 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H)、7.69 (br d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.38 (dd, J = 5.2, 6.5 Hz, 1 H)、7.29 - 7.22 (m, 2 H)、6.65 (br dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1 H)、6.32 (dd, J = 1.6, 17.0 Hz, 1 H)、5.86 - 5.79 (m, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2 H)、3.30 - 3.27 (m, 2 H)、3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)、2.89 - 2.82 (m, 1 H)、2.22 (s, 3 H)。MS (ESI) m/z 531.3 [M + H]⁺

【1685】

124 : ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中の (4 - (3 - クロロ - 4 - (2 - ピリジルメトキシ)アニリン) - 6 - ニトロ - キナゾリン - 7 - イル) トリフルオロメタンスルホネート (2.00 g、3.60 mmol、1.00 当量) (対応するアルコールの粉碎により得た)、tert - ブチル 6 - エチニル - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (876 mg、3.96 mmol、1.10 当量)、ヨウ化銅 (I) (137 mg、719 umol、0.200 当量)、およびトリエチルアミン (2.91 g、28.8 mmol、4.00 mL、7.99 当量) の溶液に、窒素雰囲気下で、25 度でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (420 mg、363 umol、0.370 当量) を添加し、混合物を 25 度で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、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、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) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (1.20 g、1.91 mmol、収率 53%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) = 10.35 (s, 1 H)、9.42 (s, 1 H)、8.71 (s, 1 H)、8.61 (br d, J = 5.2 Hz, 1 H)、8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.95 (s, 1 H)、7.91 - 7.84 (m, 1 H)、7.72 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1 H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、5.32 (s, 2 H)、3.88 (br d, J = 9.2 Hz, 4 H)、3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、2.33 (br s, 4 H)、1.38 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z 627.5 [M + H]⁺

【1686】

メタノール (20.0 mL) および水 (10.0 mL) 中の tert - ブチル - ((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 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (1.00 g、1.59 mmol、1.00 当量)、鉄粉 (267 mg、4.78 mmol、3.00 当量)、飽和塩化アンモニウム (426 mg、7.97 mmol、5.00 当量) の混合物を、80 度で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過して濾液を得、濾液を水 (50.0 mL) に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル (4 × 50.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、真空中で濃縮して、残留物を得、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、tert - ブチル

6 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (800 mg、1.34 mmol、収率 84%) を黄色の固体として得た。

【1687】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.52 (s, 1H)、8.68 - 8.63 (m, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.94 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H)、7.67 - 7.61 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.43 (dd, J = 5.2, 7.0 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.64 (s, 2H)、5.34 (s, 2H)、4.01 - 3.88 (m, 4H)、3.31 (br d, J = 8.4 Hz, 1H)、2.68 - 2.59 (m, 4H)、1.43 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 597.5 [M + H]

【1688】

ジメチルホルムアミド (5.00 mL) 中の tert - ブチル 6 - ((6 - アミノ - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (500 mg、837 umol、1.00 当量)、トリエチルアミン (424 mg、4.19 mmol、583 uL、5.00 当量) の溶液に、25 度でプロパ - 2 - エノイルプロパ - 2 - エノエート (316 mg、2.51 mmol、3.00 当量) を添加し、混合物を 25 度で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 40.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、真空中で濃縮して、残留物を得、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 ~ 0 / 1) により精製して、tert - ブチル 6 - ((6 - アクリルアミド - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (200 mg、307 umol、収率 37%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.88 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、8.73 - 8.69 (m, 1H)、8.03 - 8.01 (m, 1H)、7.92 - 7.87 (m, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.72 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.40 - 7.35 (m, 1H)、7.30 - 7.26 (m, 1H)、6.68 - 6.59 (m, 1H)、6.38 - 6.32 (m, 1H)、5.88 - 5.84 (m, 1H)、5.32 - 5.29 (m, 2H)、3.87 (br d, J = 19.8 Hz, 4H)、3.28 - 3.21 (m, 1H)、2.63 - 2.57 (m, 2H)、2.40 - 2.34 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 651.4 [M + H]

【1689】

ジクロロメタン (2.00 mL) 中の tert - ブチル 6 - ((6 - アクリルアミド - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 7 - イル) エチニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (40.0 mg、61.4 umol、1.00 当量) の溶液に、25 度でトリフルオロ酢酸 (693 mg、6.08 mmol、450 uL、99.0 当量) を添加し、混合物を 25 度で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残留物を得、残留物をメタノール (10.0 mL) に注ぎ入れ、攪拌し、真空中で濃縮して、粗製生成物 N - (7 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルエチニル) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) アクリルアミド (40.0 mg、粗製) を黄色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 551.3 [M + H]。

【1690】

10

20

30

40

50

トリフルオロエタノール(1.00 mL)中のN-(7-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルエチニル)-4-((3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド(40.0 mg、72.6 umol、1.00当量)、パラホルムアルデヒド(12.0 mg、39.9 umol、11.0 uL、5.51当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.00 mg、1.58 umol、2.18当量)を添加し、混合物を60で2時間攪拌した。反応物を濃縮して残留物を得、残留物を分取HPLC(カラム: Phenomenex luna C 18 150×25 10 u; 移動相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B%: 1%~31%、12 min)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-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチニル)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド124(10.6 mg、17.7 umol、収率25%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 11.22-10.85(m, 1H)、10.10(s, 2H)、8.89(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.64-8.59(m, 1H)、7.95-7.89(m, 2H)、7.86(s, 1H)、7.67-7.59(m, 2H)、7.44-7.38(m, 1H)、7.34(d, J = 9.0 Hz, 1H)、6.66(br dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H)、6.38(br d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.96-5.81(m, 1H)、5.37-5.33(m, 2H)、4.27(br d, J = 5.4 Hz, 2H)、4.01(td, J = 5.8, 12.0 Hz, 4H)、3.39-3.29(m, 1H)、2.79(br d, J = 4.6 Hz, 3H)、2.72-2.62(m, 2H)。MS(ESI)m/z 565.5[M+H]
10
20

【1691】

tert-ブチル6-エチニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートの合成

テトラヒドロフラン(10.0 mL)中のメトキシメチル(トリフェニル)ホスホニウム; クロリド(2.21 g、6.44 mmol、1.36当量)の溶液に、-78でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.00 M、6.44 mL、1.36当量)を滴下して添加した。混合物を-78で0.5時間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン(10.0 mL)中のtert-ブチル6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(1.00 g、4.73 mmol、1.00当量)を、-78で滴下して添加した。混合物をゆっくり25に上げ、12時間攪拌した。混合物を水(30.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。合わせ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=20/1~10/1)により精製して、tert-ブチル6-(メトキシメチレン)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(760 mg、3.18 mmol、収率67%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 5.64(q, J = 2.4 Hz, 1H)、3.76(s, 4H)、3.40(s, 3H)、2.70(d, J = 2.4 Hz, 2H)、2.63(d, J = 2.0 Hz, 2H)、1.28(s, 9H)。
30
40

【1692】

テトラヒドロフラン(30.0 mL)中のtert-ブチル6-(メトキシメチレン)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.50 g、10.5 mmol、1.00当量)の溶液に、25で1M塩酸(30.0 mL)を添加した。混合物を100で2時間攪拌した。混合物を4M水酸化ナトリウムでpH=10~11に塩基性化し、25でさらに水酸化ナトリウム(4.00 M、5.75 mL、2.2当量)および二炭酸ジ-tert-ブチル(3.50 g、16.04 mmol、1.54当量)を添加した。混合物を25でさらに1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(3×20.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20.0 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。

ム上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、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=10/1~3/1)により精製して、*tert*-ブチル6-ホルミル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.30g、10.2mmol、収率97%)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 9.65(d, J=1.6Hz, 1H)、3.87(s, 2H)、3.76(s, 2H)、2.38-2.26(m, 4H)、1.36(s, 9H)。

【1693】

メタノール(20.0mL)中の*tert*-ブチル6-ホルミル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート*tert*-ブチル6-ホルミル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.70g、12.0mmol、1.00当量)および炭酸カリウム(3.32g、24.0mmol、2.01当量)の溶液に、25でジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(2.76g、14.4mmol、1.20当量)を滴下して添加した。混合物を25で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を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6-エチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.00g、9.04mmol、収率75%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 3.83(d, J=4.4Hz, 4H)、2.80(ddq, J=2.4, 8.0Hz, 1H)、2.46-2.38(m, 2H)、2.26-2.17(m, 2H)、2.08(d, J=2.4Hz, 1H)、1.36(s, 9H)。

10

20

30

【1694】

125:一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンであり、ステップA.3において、OH求核剤は、4-(2-ヒドロキシエチル)チオモルホリン1,1-二酸化物であり、変異型i(i)は、ステップA.4において使用され、変異型i(i)は、ステップA.5において使用され、IIIからIIIまでの全収率は44%であった。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.69(s, 1H)、9.58(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.61-8.60(m, 1H)、8.61(d, J=4.3Hz, 1H)、8.50(s, 1H)、8.22(s, 1H)、8.00(d, J=2.6Hz, 1H)、7.89(dt, J=1.7, 7.7Hz, 1H)、7.70(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H)、7.60(d, J=7.8Hz, 1H)、7.38(dd, J=5.1, 6.8Hz, 1H)、7.32(s, 1H)、7.26(d, J=9.0Hz, 1H)、6.68(dd, J=10.4, 17.0Hz, 1H)、6.32(dd, J=1.8, 17.0Hz, 1H)、5.90-5.79(m, 1H)、5.29(s, 2H)、4.34(t, J=5.4Hz, 2H)、3.08(s, 8H)、3.07-3.03(m, 2H)。MS(ESI)m/z 609.2[M+H]⁺

40

【1695】

126:ジメチルホルムアミド(10.0mL)中の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ネート(800mg、1.44mmol、1.00当量)(対応するアルコールの粉碎により得た)および4-エチニルキヌクリジン(253mg、1.87mmol、1.30当量)の溶液に、窒素雰囲気下で、25でヨウ化銅(I)(54.8mg、288umol、0.20当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(166mg、144umol、0.100当量)、およびトリエチルアミン(1.46g、14.4mmol、2.00mL、10.0当量)を添加した。次いで、混合物を25で6時間攪拌した。混合物を水酸化アンモニウム水溶液(100mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。全ての有機相を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲル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

50

50

~ 1 / 1) により精製して、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 - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン (300 mg, 310 umol, 収率 21 %, 純度 55 %) を黄色の固体として得た。MS (ESI) m/z 541.3 [M + H]⁺

【 1696 】

メタノール (4.00 mL) 中の 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 - 7 - (キヌクリジン - 4 - イルエチニル) キナゾリン - 4 - アミン (300 mg, 555 umol, 1.00 当量) の溶液に、水 (1.00 mL) 中の飽和塩化アンモニウム (89.0 mg, 1.66 mmol, 3.00 当量) および鉄粉 (155 mg, 2.77 mmol, 5.00 当量) の溶液を添加した。混合物を 80 で 20 時間攪拌した。混合物をメタノール (50.0 mL) で希釈し、濾過して濾液を得、これを濃縮して、残留物を得た。残留物をジメチルスルホキシド (3.00 mL) およびメタノール (1.00 mL) の溶液で洗浄した。次いで、混合物を濾過して濾液を得、これを分取 HPLC (カラム : Phenomenex Synerg i Max - RP 150 * 50 mm * 10 um ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B % : 4 % ~ 34 %, 10 min) により精製し、凍結乾燥させて、20 mg の生成物を得た。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、230 mg の生成物を得た。合計 250 mg の N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 (250 mg, 489 umol, 収率 88 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.53 (br s, 1H) , 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H) , 8.32 (s, 1H) , 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H) , 7.88 (br d, J = 1.7 Hz, 1H) , 7.70 (br d, J = 2.4 Hz, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.51 (s, 1H) , 7.37 (dd, J = 5.1, 6.8 Hz, 1H) , 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 5.59 (br s, 2H) , 5.28 (s, 2H) , 3.28 (m, 6H) , 2.22 - 2.09 (m, 6H) 。MS (ESI) m/z 511.4 [M + H]⁺

【 1697 】

ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の N⁴ - (3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) 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 (190 mg, 372 umol, 1.00 当量) の溶液に、トリエチルアミン (113 mg, 1.12 mmol, 3.00 当量) 、続いてジメチルホルムアミド (0.500 mL) 中のプロパ - 2 - エノイルプロパ - 2 - エノエート (46.9 mg, 372 umol, 1.00 当量) の溶液を 0 で滴下して添加した。混合物を 0 で 10 分間攪拌した。混合物をジメチルホルムアミド (2.00 mL) で希釈して、溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム : X t i m a t e C 18 150 * 25 mm * 5 um ; 移動相 : [水 (0.05 % 水酸化アンモニウム v/v) - ACN] ; B % : 56 % ~ 86 %, 10 min) により精製し、凍結乾燥させて、粗製生成物を得た。次いで、粗製生成物を分取 HPLC (カラム : X t i m a t e C 18 150 * 25 mm * 5 um ; 移動相 : [水 (0.05 % 水酸化アンモニウム v/v) - ACN] ; B % : 56 % ~ 86 %, 10 min) により再び精製した。しかし、所望の質量は検出されず、分取カラム上の試料をアセトニトリル中 0.1 % トリフルオロ酢酸ですすぎ、所望の画分を得た。所望の画分を凍結乾燥させて、2回目の精製の生成物を得、これを分取 HPLC (カラム : Phenomenex luna C 18 150 * 25 10 u ; 移動相 : [水 (0.1 % TFA) - ACN] ; B % : 5 % ~ 35 %, 10 min) により再び精製し、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 - (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 126 (5.68 mg, 8.36 umol, 収率 2.25 %, 純度 99 %, トリフルオロ酢酸塩) を黄色の固体として得た。

【 1698 】

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.25 - 10.69 (m, 1H), 10.19 - 10.04 (m, 1H), 9.91 - 9.57 (m, 1H), 8.90 - 8.70 (m, 2H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 1H), 5.41 - 5.26 (s, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 6H), 2.22 - 1.98 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 565.3 [M + H]⁺

【1699】

4-エチニルキヌクリジンの合成

10

トルエン (10.0 mL) 中のキヌクリジン-4-カルボニトリル (900 mg, 6.61 mmol, 1.00 当量) の溶液に、-78 で水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1 M, 13.2 mL, 2.00 当量) を添加した。次いで、混合物を -78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、硫酸ナトリウム十水和物 (15.0 g) を添加してケンチし、その後、濾過し、濾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, 粗製) を白色の固体として得た。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)。

【1700】

メタノール (10.0 mL) 中のキヌクリジン-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) の溶液に、0 でジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (894 mg, 4.66 mmol, 1.20 当量) を添加した。次いで、混合物を .25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を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, 粗製) を無色の油状物として得た。

20

【1701】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 2.98 (s, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 6H), 1.69 - 1.64 (m, 6H)。

30

【1702】

127：一般手順 A に従い合成し、ステップ A.2 において、H₂N-X は、4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アニリンであり、ステップ A.3 において、OH 求核剤は、2-モルホリノエタノールであり、変異型 i) は、ステップ A.4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A.5 において使用され、IIIから全収率は 14 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.16 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.55 - 6.42 (m, 2H), 5.87 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 4H), 2.94 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.63 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.61 (br s, 2H)。MS (ESI) m/z 564.0 [M + H]

40

【1703】

4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (1.00 g, 7.09 mmol, 751 uL, 1.00 当量) の溶液に、25 で 4-クロロ-3-フルオロ-フェノール (1.25 g, 8.50 mmol, 1.20 当量) および炭酸セシウム (4.62 g, 14.1 mmol, 2.00 当量) を添加し、混合物を 80 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (60.0 mL) に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル (3 × 40.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30.0 mL) で洗浄し、

50

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、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、1-クロロ-2-フルオロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン(1.80g、6.73mmol、収率95%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 8.31-8.23(m、2H)、7.71(t、J=8.8Hz、1H)、7.43(dd、J=2.8、10.2Hz、1H)、7.28-7.22(m、2H)、7.12-7.06(m、1H)。

【1704】

メタノール(20.0mL)および水(10.0mL)中の1-クロロ-2-フルオロ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン(1.80g、6.73mmol、1.00当量)、鉄粉(1.13g、20.2mmol、3.00当量)、塩化アンモニウム(1.80g、33.6mmol、5.00当量)の混合物を、80で1時間攪拌した。反応混合物をメタノール(50.0mL)に注ぎ入れ、10分間攪拌し、濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水(50.0mL)に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30.0mL)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、4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アニリン(1.20g、5.05mmol、収率75%)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 7.54-7.45(m、1H)、6.89(dd、J=2.8、11.0Hz、1H)、6.84-6.78(m、2H)、6.72-6.67(m、1H)、6.66-6.58(m、2H)、5.07(s、2H)。

10

20

30

【1705】

128:一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンであり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-モルホリノエタノールであり、変異型i(i)は、ステップA.4において使用され、変異型i(i)は、ステップA.5において使用され、Iからの全収率は14%であった。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 9.10(s、1H)、8.74(s、1H)、8.63(s、1H)、7.88(d、J=2.6Hz、1H)、7.69(s、1H)、7.64(t、J=7.7Hz、1H)、7.54-7.44(m、2H)、7.10(d、J=7.6Hz、1H)、6.99(d、J=8.9Hz、1H)、6.54-6.38(m、2H)、5.86(dd、J=1.7、9.6Hz、1H)、5.26(s、2H)、4.35(t、J=5.5Hz、2H)、3.79-3.74(m、4H)、2.92(t、J=5.4Hz、2H)、2.61(brd、J=4.6Hz、4H)、2.59(s、3H)。MS(ESI)m/z 575.5[M+H]⁺

40

【1706】

3-クロロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド(10.0mL)中の2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.00g、5.70mmol、1.00当量)および(6-メチル-2-ピリジル)メタノール(842mg、6.84mmol、1.20当量)の溶液に、炭酸カリウム(1.57g、11.4mmol、2.00当量)を添加し、その後、混合物を、窒素下で、25で3時間攪拌した。反応混合物を水(50.0mL)を添加し、酢酸エチル(3×50.0mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリジン(1.86g、粗製)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 8.34(d、J=2.8Hz、1H)、8.23(dd、J=2.8、9.2Hz、1H)、7.76(t、J=7.7Hz、1H)、7.46(d、J=9.2Hz、1H)、7.35(d、J=7.6Hz、1H)、7.24(d、J=7.7Hz、1H)、5.40(s、2H)、2.49(s、3H)。

40

【1707】

50

ジクロロメタン(10.0 mL)およびメタノール(20.0 mL)中の2-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)-6-メチルピリジン(1.86 g、6.67 mmol、1.00当量)の溶液に、塩化ニッケル(ii)六水和物(1.58 g、6.67 mmol、1.00当量)を添加した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(504 mg、13.3 mmol、2.00当量)を、25°で反応混合物に添加し、反応混合物を、25°で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン(40.0 mL)で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、黒色の固体を得、黒色の固体を水(40.0 mL)を添加し、酢酸エチル(3×40.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)アニリン(1.27 g、5.11 mmol)、収率76.6%を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 7.71(t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.33(d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.18(d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.90(d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.67(d, J = 2.6 Hz, 1H)、6.50-6.44(m, 1H)、5.02(s, 2H)、4.93(s, 2H)、2.47(s, 3H)。

【1708】

129：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンであり、ステップA.3において、OH求核剤は、3-モルホリノプロパン-1-オールであり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIIから全収率は42%であった。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.68(br s, 1H)、9.59(br s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.49(s, 1H)、7.99(d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.77(t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.70(dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H)、7.38(d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.27(s, 1H)、7.23(dd, J = 3.9, 8.3 Hz, 2H)、6.71(br dd, J = 10.0, 17.1 Hz, 1H)、6.32(dd, J = 1.5, 17.0 Hz, 1H)、5.82(br d, J = 11.2 Hz, 1H)、5.24(s, 2H)、4.27(br t, J = 6.1 Hz, 2H)、3.59(br t, J = 4.3 Hz, 4H)、2.50-2.45(m, 5H)、2.39(br s, 4H)、2.00(五重線, J = 6.5 Hz, 2H)。MS(ESI)m/z 589.5 [M+H]⁺

【1709】

130：一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、ステップA.3において、OH求核剤は、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタノールであり、変異型ii)は、ステップA.4において使用され、変異型i)は、ステップA.5において使用され、IIIからの全収率は18%であった。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 9.11(s, 1H)、8.73(s, 1H)、8.64(s, 1H)、7.85(d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.64(s, 1H)、7.51(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H)、7.38(dt, J = 6.4, 7.8 Hz, 1H)、7.28-7.20(m, 3H)、7.04(dt, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H)、6.95(d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.55-6.37(m, 2H)、5.85(dd, J = 1.8, 9.4 Hz, 1H)、5.15(s, 2H)、4.34(t, J = 5.4 Hz, 2H)、2.93(t, J = 5.4 Hz, 2H)、2.73-2.61(m, 4H)、2.52(br s, 4H)、2.32(s, 3H)。MS(ESI)m/z 591.4 [M+H]⁺

【1710】

131：28のそれぞれの中間体と同様に得た中間体XIVから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂N-Xは、5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、C.4のH NMR' R'は、3-メ

10

20

30

40

50

トキシアゼチジン塩酸塩であり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 ステップにおいて使用され、変異型 i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 18 % であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.16 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.44 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.28 - 7.21 (m, 2 H), 7.08 - 7.08 (m, 1 H), 7.06 (dt, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 6.57 - 6.46 (m, 1 H), 6.45 - 6.28 (m, 1 H), 5.89 (dd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.08 (五重線, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.72 - 3.61 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 - 2.88 (m, 2 H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.01 (t, J = 6.6 Hz, 2 H)。MS (ESI) m/z 610.5 [M + H]⁺

【 1711】

132 : 28 のそれの中間体と同様に得た中間体 X I V から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NX は、3 - クロロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 4 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.67 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.23 (dd, J = 4.2, 8.3 Hz, 2 H), 6.69 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1 H), 5.85 - 5.78 (m, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.31 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.19 - 4.15 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.64 (s, 2 H), 2.52 (br s, 3 H), 2.30 (br d, J = 1.8 Hz, 2 H), 1.82 - 1.76 (m, 2 H), 1.67 - 1.61 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 601.3 [M + H]⁺

【 1712】

133 : 一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、H₂N - X は、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、ステップ A . 3 において、OH 求核剤は、R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オールであり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5 において使用され、 I I からの全収率は 1 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.65 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.49 (dt, J = 6.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.21 (dt, J = 2.3, 8.7 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.76 (dd, J = 10.3, 17.0 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 1.8, 16.9 Hz, 1 H), 5.89 - 5.76 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.17 - 5.07 (m, 1 H), 2.91 - 2.83 (m, 1 H), 2.82 - 2.74 (m, 2 H), 2.43 - 2.34 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.06 - 1.96 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 566.4 [M + H]⁺

【 1713】

134 : 28 のそれの中間体と同様に得た中間体 X I V から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NX は、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、3 - メトキシアゼチジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 ステップにおいて使用され、

10

20

30

40

50

変異型 i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 14 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.64 (br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H), 5.88 - 5.75 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (五重線, J = 5.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 5.8, 8.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 596.2 [M + H]⁺

【 1714 】

135 : 28 のそれの中間体と同様に得た中間体 X I V から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、 H₂NX は、 3 - クロロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、 C . 4 の HNR ' R ' ' は、 3 - メトキシアゼチジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 3 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.66 (br d, J = 17.7 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.9, 17.1 Hz, 1H), 5.84 - 5.78 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (五重線, J = 5.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 (br d, J = 2.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 575.3 [M + H]⁺

【 1715 】

136 : ピリジン (3.00 mL) 中の N⁴ - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (120 mg, 216 μmol, 1.00 当量) およびブト - 2 - イン酸 (127 mg, 1.51 mmol, 7.00 当量) の溶液に、 0 °C でプロピルホスホン酸無水物 (961 mg, 1.51 mmol, 899 μL, 純度 50 %, 7.00 当量) を滴下して添加した。添加後、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム : Waters Xbridge 150 * 25 5 μ ; 移動相 : [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN] ; B % : 40 % ~ 70 %, 10 min) により精製し、凍結乾燥させて、 N - ((4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 - ((3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 6 - イル) ブト - 2 - イナミド (7.86 mg, 12.4 μmol, 収率 5 %, 純度 98 %) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.85 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (五重線, J = 5.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 622.4 [M + H]⁺

10

20

30

40

50

【1716】

N^4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミンの合成

中間体 X IV から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、 H_2N X は、3 - クロロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、3 - メトキシアゼチジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i i) は、ステップ C . 6 において使用され、 N^4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) - 7 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 4 , 6 - ジアミンを得た。MS (ESI) m/z 535.3 [M + H]⁺。中間体 X IV は、ナトリウム (659 mg, 28.7 mmol, 679 uL, 3.00 当量) をプロパン - 1 , 3 - ジオール (20.0 mL) に 25 度少しづつ添加することにより得られた。反応物が透明になった後、7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - オール (2.00 g, 9.56 mmol, 1.00 当量) を混合物に少しづつ添加し、反応混合物を 25 度 4 時間攪拌した。pH が 3 ~ 4 になるまで、反応混合物に塩化水素 (1.00 M) を添加した。次いで、混合物を濾過し、水で洗浄した。濾過ケーキを乾燥させて、7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - オール (1.50 g、粗製) を白色の固体として得た。

【1717】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 12.57 (br s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、4.68 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.66 (q, J = 6.0 Hz, 2H)、1.99 (五重線, J = 6.0 Hz, 2H)。

【1718】

137 : 一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、 H_2N - X は、3 - クロロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、ステップ A . 3 において、OH 求核剤は、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノールであり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5 において使用され、III I からの全収率は 18 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.67 (br s, 1H)、9.58 (br s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.72 - 7.66 (m, 1H)、7.37 (br d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.22 (dd, J = 5.1, 8.1 Hz, 2H)、6.68 (br dd, J = 10.2, 16.9 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.6, 17.0 Hz, 1H)、5.81 (br d, J = 10.4 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H)、4.32 (br t, J = 5.5 Hz, 2H)、3.33 - 3.31 (m, 3H)、2.79 (br s, 2H)、2.52 - 2.51 (m, 4H)、2.30 (br s, 4H)、2.13 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 588.4 [M + H]⁺

【1719】

138 : 中間体 X IV から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、 H_2N X は、3 - クロロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、3 - メトキシアゼチジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用された。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) = 9.68 (br s, 1H)、9.61 - 9.49 (m, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.69 (br d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、7.30 - 7.13 (m, 3H)、6.71 (br dd, J = 10.2, 16.8 Hz, 1H)、

6 . 3 2 (d d , J = 1 . 8 , 1 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 8 8 - 5 . 7 5 (m , 1 H)
 、 5 . 2 4 (s , 2 H) , 4 . 2 2 (b r t , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 3 . 9 5 (t
 、 J = 5 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 7 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 3 . 1 5 (s , 3 H) ,
 2 . 7 7 (d d , J = 5 . 8 , 7 . 8 H z , 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 7 (m , 2 H) ,
 2 . 5 3 (b r s , 3 H) , 1 . 9 3 - 1 . 7 7 (m , 2 H) 。 M S (E S I) m / z
 5 8 9 . 5 [M + H] ⁺

【 1 7 2 0 】

中間体 X I V は、ナトリウム (6 5 9 m g , 2 8 . 7 m m o l , 6 7 9 u L , 3 . 0 0
 当量) をプロパン - 1 , 3 - ジオール (2 0 . 0 m L) に 2 5 で少しづつ添加すること
 により得られた。反応物が透明になった後、7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 -
 オール (2 . 0 0 g , 9 . 5 6 m m o l , 1 . 0 0 当量) を混合物に少しづつ添加し、反
 応混合物を 2 5 で 4 時間攪拌した。p H が 3 ~ 4 になるまで、反応混合物に塩化水素 (1 . 0 0 M) を添加した。次いで、混合物を濾過し、水で洗浄した。濾過ケーキを乾燥さ
 せて、7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - オール (1 . 5
 0 g 、粗製) を白色の固体として得た。
 10

【 1 7 2 1 】

1 3 9 : 一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H ₂ N X は、3 - クロロ
 - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は
 、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンであり、変異型 i i) は、ステ
 ップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X I I
 I からの全収率は 2 9 % であった。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) = 9 . 1
 1 (s , 1 H) , 8 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (d , J = 2
 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d d , J = 2 . 6 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 .
 3 4 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 0 7 - 7 . 0 1 (m , 1 H)
 、 7 . 0 1 - 6 . 9 6 (m , 1 H) , 6 . 5 8 - 6 . 4 5 (m , 1 H) , 6 . 4 1 - 6 .
 2 8 (m , 1 H) , 5 . 8 9 (d d , J = 1 . 0 , 1 0 . 2 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (s
 、 2 H) , 4 . 3 6 - 4 . 3 0 (m , 4 H) , 2 . 8 9 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) ,
 2 . 6 7 (b r d , J = 1 0 . 5 H z , 2 H) , 2 . 5 2 (d d , J = 1 . 9 , 1 1 .
 0 H z , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 7 (m , 4 H) 。 M S (E S I) m / z 6 0 4 . 4
 [M + H] ⁺
 20

【 1 7 2 2 】

1 4 0 : 一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、H ₂ N - X は、3 - クロ
 ロ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、ステップ A .
 3 において、O H 求核剤は、(R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - オールであり、変異型
 i i) は、ステップ A . 4 において使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5 において使
 用され、I I I からの全収率は 1 8 % であった。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃)
 = 9 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 6 3 (s , 1 H) , 8 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 8 7
 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 8
 (m , 2 H) , 7 . 4 6 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 1
 0 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 5 3 -
 6 . 4 5 (m , 1 H) , 6 . 4 4 - 6 . 3 5 (m , 1 H) , 5 . 8 8 - 5 . 8 0 (m , 1
 H) , 5 . 2 7 (s , 2 H) , 5 . 0 5 (b r t , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 3 . 1 1
 (d , J = 1 1 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 5 (d t , J = 3 . 9 , 8 . 7 H z , 1 H) ,
 2 . 6 9 (d d , J = 5 . 4 , 1 1 . 1 H z , 1 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 2 . 5 6
 - 2 . 4 7 (m , 1 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 2 . 3 7 (q , J = 8 . 2 H z , 1 H) ,
 2 . 1 9 - 2 . 1 0 (m , 1 H) 。 M S (E S I) m / z 5 4 5 . 4 [M + H] ⁺
 40

【 1 7 2 3 】

1 4 1 : 一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2 において、H ₂ N - X は、3 - クロ
 ロ - 4 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メトキシ) アニリンであり、ステップ A .
 3 において、N H 求核剤は、モルホリンであり、変異型 i i) は、ステップ A . 4 におい
 50

て使用され、変異型 i) は、ステップ A . 5において使用され、 I I I からの全収率は 2 4 % であった。¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l₃) = 9 . 1 5 (s, 1 H)、 8 . 6 5 (s, 1 H)、 8 . 6 1 - 8 . 5 2 (m, 1 H)、 7 . 9 3 - 7 . 8 5 (m, 1 H)、 7 . 5 9 - 7 . 4 3 (m, 2 H)、 7 . 4 2 - 7 . 3 5 (m, 1 H)、 7 . 2 8 - 7 . 2 2 (m, 2 H)、 7 . 1 8 (b r s, 1 H)、 7 . 0 4 (d t, J = 2 . 4, 8 . 4 H z, 1 H)、 7 . 0 1 - 6 . 9 6 (m, 1 H)、 6 . 5 6 - 6 . 4 7 (m, 1 H)、 6 . 4 5 - 6 . 3 5 (m, 1 H)、 5 . 9 0 - 5 . 8 1 (m, 1 H)、 5 . 1 7 (s, 2 H)、 5 . 0 6 (b r s, 1 H)、 3 . 1 6 - 3 . 0 0 (m, 2 H)、 2 . 7 6 - 2 . 6 6 (m, 1 H)、 2 . 6 0 - 2 . 4 9 (m, 1 H)、 2 . 4 6 (s, 3 H)、 2 . 4 3 - 2 . 3 4 (m, 1 H)、 2 . 2 3 - 2 . 0 8 (m, 2 H)。 M S (E S I) m / z 5 4 5 . 5 [M + H]⁺

【 1 7 2 4 】

1 4 2 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3において、 H₂NX は、 3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、 C . 4 の H N R ' R '' ' は、 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンであり、 变異型 i i) は、ステップ C . 5において使用され、 变異型 i) は、ステップ C . 6において使用され、 X I V からの全収率は 1 5 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) = 9 . 1 2 (s, 1 H)、 8 . 6 5 (s, 1 H)、 8 . 5 3 (d, J = 5 . 1 H z, 1 H)、 8 . 4 8 (s, 1 H)、 7 . 9 1 (d, J = 2 . 6 H z, 1 H)、 7 . 5 1 (d d, J = 2 . 6, 8 . 9 H z, 1 H)、 7 . 4 1 (s, 1 H)、 7 . 2 9 (s, 2 H)、 7 . 2 2 (d, J = 4 . 9 H z, 1 H)、 6 . 9 5 (d, J = 8 . 9 H z, 1 H)、 6 . 5 4 - 6 . 4 7 (m, 1 H)、 6 . 4 3 - 6 . 3 2 (m, 1 H)、 5 . 8 8 (d d, J = 1 . 0, 1 0 . 2 H z, 1 H)、 5 . 1 5 (s, 2 H)、 4 . 3 7 (t, J = 5 . 6 H z, 2 H)、 3 . 7 8 - 3 . 7 4 (m, 4 H)、 2 . 9 2 (t, J = 5 . 5 H z, 2 H)、 2 . 6 2 - 2 . 5 9 (m, 7 H)。 M S (E S I) m / z 5 7 5 . 4 [M + H]⁺

【 1 7 2 5 】

3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メトキシ) アニリンの合成
テトラヒドロフラン (1 0 . 0 m L) 中の 2 - メチルイソニコチン酸 (1 . 0 0 g, 7 . 2 9 m m o l, 1 . 0 0 当量) の溶液に、 0 でボランジメチルスルフィド錯体 (1 0 M, 1 . 8 2 m L, 2 . 5 0 当量) を滴下して添加した。混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌し、 メタノール (4 0 . 0 m L) および塩酸 (1 M, 6 0 . 0 m L) でクエンチした。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム (7 5 . 0 m L) で塩基性化し、 酢酸エチル (3 × 2 5 . 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 濃縮して、 (2 - メチルピリジン - 4 - イル) メタノール (6 0 0 m g, 4 . 8 7 m m o l, 収率 6 7 %) を白色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) = 8 . 5 8 (d, J = 6 . 1 H z, 1 H)、 7 . 5 4 (s, 1 H)、 7 . 4 1 (d, J = 6 . 0 H z, 1 H)、 5 . 6 4 (b r t, J = 5 . 1 H z, 1 H)、 4 . 6 5 - 4 . 5 8 (m, 2 H)、 2 . 6 1 (s, 3 H)。

【 1 7 2 6 】

アセトニトリル (5 . 0 0 m L) 中の (2 - メチルピリジン - 4 - イル) メタノール (5 0 0 m g, 4 . 0 6 m m o l, 1 . 0 0 当量) および炭酸カリウム (1 . 1 2 g, 8 . 1 2 m m o l, 2 . 0 0 当量) の溶液に、 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (7 1 3 m g, 4 . 0 6 m m o l, 1 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、 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 ~ 1 / 1) により精製して、 4 - ((2 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) メチル) - 2 - メチルピリジン (8 3 0 m g, 2 . 9 8 m m o l, 収率 7 3 %) を褐色の固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l₃) = 8 . 5 5 (d, J = 5 . 1 H z, 1 H)、 8 . 3 6 (d, J = 2 . 8 H z, 1 H)、 8 . 1 6 (d d, J = 2 . 8, 9 . 1 H z, 1 H)、 7 . 2 5 (s, 1 H)、 7

. 2 . 0 (d、 J = 5 . 1 H z、 1 H)、 6 . 9 9 (d、 J = 9 . 1 H z、 1 H)、 5 . 2 5 (s、 2 H)、 2 . 6 1 (s、 3 H)。

【1727】

メタノール (3 . 0 0 m L) および水 (3 . 0 0 m L) 中の 4 - ((2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) メチル) - 2 - メチルピリジン (7 3 0 m g、 2 . 6 2 m m o l、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 鉄粉 (1 . 1 7 g、 2 1 . 0 m m o l、 8 . 0 0 当量) および塩化アンモニウム (1 . 4 0 g、 2 6 . 2 m m o l、 1 0 . 0 当量) を添加した。混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、 次いで、 真空中で濃縮して、 残留物を得た。残留物を水 (2 0 . 0 m L) で希釈し、 酢酸エチル (3 × 6 0 . 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (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、 減圧下で濃縮して、 3 - クロロ - 4 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メトキシ) アニリン (5 5 0 m g、 2 . 2 1 m m o l、 収率 8 4 %) を褐色の油状物として得た。M S (E S I) m / z 2 4 9 . 8 [M + H]⁺

【1728】

1 4 3 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、 ステップ C . 3 において、 H₂N X は、 3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、 C . 4 の H N R ' R '' は、 3 - メトキシアゼチジンであり、 変異型 i i) は、 ステップ C . 5 において使用され、 変異型 i) は、 ステップ C . 6 において使用され、 X V からの全収率は 1 1 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 C D C l₃) = 9 . 1 1 (s、 1 H)、 8 . 9 7 (b r s、 1 H)、 8 . 6 4 (s、 1 H)、 7 . 8 8 (d、 J = 2 . 6 H z、 1 H)、 7 . 5 7 (s、 1 H)、 7 . 5 0 (d d、 J = 2 . 6、 8 . 9 H z、 1 H)、 7 . 4 1 - 7 . 3 3 (m、 1 H)、 7 . 2 7 - 7 . 2 1 (m、 3 H)、 7 . 0 7 - 7 . 0 0 (m、 1 H)、 6 . 9 7 (d、 J = 8 . 8 H z、 1 H)、 6 . 5 6 - 6 . 4 2 (m、 2 H)、 5 . 8 9 - 5 . 8 0 (m、 1 H)、 5 . 1 6 (s、 2 H)、 4 . 2 2 (t、 J = 5 . 1 H z、 2 H)、 4 . 1 0 (t、 J = 5 . 7 H z、 1 H)、 3 . 7 4 (b r t、 J = 6 . 9 H z、 2 H)、 3 . 2 9 (s、 3 H)、 3 . 1 3 (d d、 J = 6 . 4、 7 . 3 H z、 2 H)、 3 . 0 0 (t、 J = 5 . 0 H z、 2 H)。M S (E S I) m / z 5 7 8 . 3 [M + H]⁺

【1729】

1 4 4 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、 ステップ C . 3 において、 H₂N X は、 3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、 C . 4 の H N R ' R '' は、 3 - メトキシアゼチジンであり、 変異型 i i) は、 ステップ C . 5 において使用され、 変異型 i) は、 ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 1 6 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 C D C l₃) = 9 . 1 2 (s、 1 H)、 8 . 6 6 (s、 1 H)、 8 . 3 1 (s、 1 H)、 7 . 9 2 - 7 . 8 6 (m、 1 H)、 7 . 5 5 - 7 . 4 8 (m、 1 H)、 7 . 4 5 (s、 1 H)、 7 . 4 2 - 7 . 3 5 (m、 1 H)、 7 . 2 8 - 7 . 2 2 (m、 3 H)、 7 . 0 5 (d t、 J = 2 . 8、 8 . 6 H z、 1 H)、 7 . 0 0 (d、 J = 8 . 8 H z、 1 H)、 6 . 5 7 (s、 1 H)、 6 . 4 6 - 6 . 2 9 (m、 1 H)、 5 . 9 7 - 5 . 8 3 (m、 1 H)、 5 . 1 8 (s、 2 H)、 4 . 3 0 (t、 J = 6 . 4 H z、 2 H)、 4 . 0 8 (五重線、 J = 5 . 8 H z、 1 H)、 3 . 7 1 - 3 . 6 2 (m、 2 H)、 3 . 3 0 (s、 3 H)、 3 . 0 0 - 2 . 9 1 (m、 2 H)、 2 . 7 1 (t、 J = 6 . 8 H z、 2 H)、 2 . 0 0 (五重線、 J = 6 . 6 H z、 2 H)。M S (E S I) m / z 5 9 2 . 4 [M + H]⁺

【1730】

1 4 5 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、 ステップ C . 3 において、 H₂N X は、 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) アニリンであり、 C . 4 の H N R ' R '' は、 1 - メトキシピペラジンであり、 変異型 i i) は、 ステップ C . 5 において使用され、 変異型 i) は、 ステップ C . 6 において使用され、 X V からの全収率は 9 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d 6) = 9 . 6 3 (s、 1 H)、 9 . 5 6 (s、 1 H)、 8 . 8 4 (s、

1 H)、8.38 (s, 1 H)、8.19 (s, 1 H)、7.59 (d, J = 7.9 Hz
 、1 H)、7.49 (dt, J = 6.0、8.1 Hz、1 H)、7.36 - 7.33 (m
 、2 H)、7.31 (d, J = 2.0 Hz、2 H)、7.20 (dt, J = 2.3、8.
 4 Hz、1 H)、6.69 (dd, J = 10.3、17.0 Hz、1 H)、6.31 (d
 d, J = 1.8、17.0 Hz、1 H)、5.85 - 5.78 (m, 1 H)、5.29 (s
 、2 H)、4.33 (t, J = 5.8 Hz、2 H)、2.82 (t, J = 5.8 Hz、
 2 H)、2.52 - 2.51 (m, 4 H)、2.37 - 2.29 (m, 4 H)、2.15
 (s, 3 H)。MS (ESI) m/z 609.3 [M + H]⁺

【1731】

146 : ピリジン (0.900 mL) およびテトラヒドロフラン (2.70 mL) 中の
 N⁴- (5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル
)-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジ
 アミン (180 mg、324 umol、1.00 当量)、ブト-2-イン酸 (273 mg
 、3.24 mmol、10.0 当量) (ステップ C.5 の後、145 の合成中に中間体と
 して得た) の懸濁液に、0 で 2, 4, 6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリ
 オキサトリホスフィナン 2,4,6-三酸化物 (1.44 g、2.27 mmol、1.
 35 mL、純度 50%、7.00 当量) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。
 混合物を飽和炭酸ナトリウム (2.00 mL)、水 (3.00 mL) で希釈し、酢酸エチル
 (3 × 10.0 mL) で抽出した。合わせ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、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Waters X
 bridge 150 * 50 10 u; 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) により精製し、凍結乾燥さ
 せて、N-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)
 アミノ)-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド (7.55 mg、12.0 umol、収率 4%
 、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6)
 = 10.09 - 9.41 (m, 2 H)、8.56 (br d, J = 9.3 Hz, 1 H)
)、8.30 (br d, J = 4.5 Hz, 1 H)、7.59 (br d, J = 8.1 Hz
 、1 H)、7.52 - 7.44 (m, 1 H)、7.38 - 7.27 (m, 3 H)、7.
 25 - 7.14 (m, 2 H)、5.27 (s, 2 H)、4.28 (br t, J = 5.4
 Hz, 2 H)、2.76 (br t, J = 5.7 Hz, 2 H)、2.52 - 2.52 (m
 、4 H)、2.38 - 2.30 (m, 4 H)、2.16 (s, 3 H)、2.06 (br
 s, 3 H)。MS (ESI) m/z 621.3 [M + H]⁺

【1732】

147 : 28 と同様に得た中間体 X III から開始する一般手順 C に従い合成し、ステ
 ップ C.3 において、H₂NX は、5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベ
 ジル)オキシ)アニリンであり、C.4 の HNR'R' は、8-オキサ-3-アザビ
 シクロ[3.2.1]オクタンであり、変異型 i i) は、ステップ C.5 において使用され、
 変異型 i) は、ステップ C.6 において使用され、X IV からの全収率は 6% であつ
 た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.15 (s, 1 H)、8.68 (s
 、1 H)、8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、8.29 (br s, 1 H)、7.
 43 - 7.33 (m, 2 H)、7.29 (s, 1 H)、7.25 (br d, J = 7.9
 Hz, 2 H)、7.05 (dt, J = 2.4、8.3 Hz, 1 H)、6.85 (d, J =
 11.9 Hz, 1 H)、6.55 - 6.46 (m, 1 H)、6.37 (d, J = 10.1
 Hz, 1 H)、5.89 (dd, J = 1.0、10.1 Hz, 1 H)、5.15 (s, 2
 H)、4.36 - 4.30 (m, 4 H)、2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.
 68 (br d, J = 10.6 Hz, 2 H)、2.52 (dd, J = 1.7、10.8 Hz
 、2 H)、1.94 - 1.88 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 622.2 [M
 + H]⁺

【1733】

10

20

30

40

50

148 : ピリジン (0.600 mL) 中のブト-2-イン酸 (178 mg、2.11 mol、10.0 当量) および 7-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エトキシ)-N⁴-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)キナゾリン-4,6-ジアミン (120 mg、2.11 umol、1.00 当量) (ステップ C. 5 の後、147 の合成中に中間体として得た) の懸濁液に、0 で 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-三酸化物 (941 mg、1.48 mmol、880 uL、純度 50%、7.00 当量) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を飽和炭酸ナトリウム (1.50 mL)、水 (10.0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 25.0 mL) を抽出した。合わせ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、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergic C18 150 * 25 * 10 um; 移動相: [水 (0.225% ギ酸) - アセトニトリル]; B %: 28% ~ 58%、9 min) により精製し、凍結乾燥させて、N-(7-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エトキシ)-4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド (3.65 mg、5.26 umol、収率 2%、純度 98%、ギ酸) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.95 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.40 (br s, 1H)、8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.46 (br s, 1H)、7.42 - 7.35 (m, 1H)、7.27 - 7.19 (m, 3H)、7.12 - 6.99 (m, 1H)、6.84 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、4.37 - 4.27 (m, 4H)、2.89 (t, J = 5.4 Hz, 2H)、2.67 (br d, J = 10.4 Hz, 2H)、2.52 (br d, J = 10.9 Hz, 2H)、2.07 (s, 3H)、2.01 - 1.95 (m, 2H)、1.94 - 1.87 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 634.2 [M + H]⁺。

【1734】

149 : ジメチルホルムアミド (1.00 mL) 中の N⁴-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン (150 mg、277 umol、1.00 当量) およびブト-2-イン酸 (93.1 mg、1.11 mmol、4.00 当量) 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、4.00 当量) およびピリジン (131 mg、1.66 mmol、134 uL、6.00 当量) を添加し、混合物を 25 で 3 時間攪拌した。混合物をジメチルホルムアミド (1.00 mL) で希釈して、溶液を得た。溶液を分取 HPLC (カラム: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; 移動相: [水 (10 mM NH₄CO₃) - ACN]; B %: 40% ~ 70%、10 min) により精製し、凍結乾燥させて、N-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド (34.07 mg、55.5 umol、収率 20%、純度 99%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.91 (s, 1H)、9.64 (s, 1H)、8.59 (br s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.49 (dt, J = 6.2, 8.0 Hz, 1H)、7.34 (br d, J = 7.6 Hz, 2H)、7.31 (s, 2H)、7.20 (dt, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H)、5.29 (s, 2H)、4.32 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.66 - 3.55 (m, 4H)、2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、2.52 (m, 4H)、2.07 (br s, 3H)。MS (ESI) m/z 608.4 [M + H]⁺

【1735】

N⁴-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミンの合成

一般手順 A に従い合成し、ステップ A . 2において、 $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$ は、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、ステップ A . 3において、NH求核剤は、2 - モルホリノエタノールであり、変異型 i)は、ステップ A . 4において使用され、 N^4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ((2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 , 6 - ジアミンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) = 9.09 (br s, 1 H)、8.32 - 8.08 (m, 2 H)、7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.54 - 7.45 (m, 1 H)、7.37 - 7.32 (m, 2 H)、7.30 (s, 1 H)、7.25 - 7.17 (m, 1 H)、7.11 (s, 1 H) 5.50 - 5.12 (m, 3 H)、4.28 (br t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.74 - 3.51 (m, 5 H)、2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2 H) 2.56 - 2.53 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 542.3 [M + H]⁺

【1736】

150 : ピリジン (3.00 mL) 中の N^4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ((3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン) (200 mg, 359 umol, 1.00 当量) およびブト - 2 - イン酸 (211 mg, 2.52 mmol, 7.00 当量) の溶液に、0 でプロピルホスホン酸無水物 (2.29 g, 3.60 mmol, 2.14 mL、純度 50%、10.0 当量) を滴下して添加した。添加後、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC (カラム: Waters X bridge 150 * 25 5 u; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 35% ~ 65%, 10 min) により精製し、凍結乾燥させて、 N - ((4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ) - 7 - ((3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 6 - イル)ブト - 2 - イナミド (10.68 mg, 16.4 umol, 収率 5%、純度 95%) を白色の固体として得た。

【1737】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.97 (s, 1 H)、8.69 (s, 1 H)、8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、8.24 (s, 1 H)、7.43 - 7.36 (m, 1 H)、7.31 (s, 1 H)、7.28 - 7.21 (m, 3 H)、7.11 - 6.99 (m, 1 H)、6.86 (d, J = 11.8 Hz, 1 H)、5.16 (s, 2 H)、4.34 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)、3.83 - 3.74 (m, 4 H)、2.64 - 2.57 (m, 2 H)、2.56 - 2.46 (m, 4 H)、2.17 (br t, J = 6.8 Hz, 2 H)、2.10 (s, 3 H)。MS (ESI) m/z 622.4 [M + H]⁺

【1738】

N^4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ((3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン)の合成

28 と同様に得た中間体 X II I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3において、 $\text{H}_2\text{N-X}$ は、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、C . 4 の HNR' R' ' は、モルホリンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5において使用され、 N^4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ((3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 , 6 - ジアミンを得た。MS (ESI) m/z 556.3 [M + H]⁺

【1739】

151 : ジメチルホルムアミド (2.00 mL) 中の (R) - N^4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)フェニル) - 7 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (200 mg, 391 umol, 1.00 当量) (133 の合成において中間体として得た [V]) の溶液に、ブト - 2 - イン酸 (49.3 mg, 586 umol, 1.50 当量)、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 (150 mg, 781 umol, 2

10

20

30

40

50

.00当量)、およびピリジン(92.7mg、1.17mmol、94.6uL、3.00当量)を添加した。次いで、混合物を25で1時間攪拌した。混合物をジメチルホルムアミド(1.00mL)で希釈して、溶液を得た。溶液を分取HPLC(カラム: Waters Xbridge 150*25 5u; 移動相:[水(10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 42% ~ 72%、10分)により精製し、凍結乾燥させて、(R)-N-(4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド(51.17mg、84.9umol、収率22%、純度96%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 9.98(br s, 1H)、9.63(s, 1H)、8.63(br s, 1H)、8.37(s, 1H)、7.59(d, J = 7.9Hz, 1H)、7.53 - 7.44(m, 1H)、7.38 - 7.28(m, 3H)、7.24 - 7.17(m, 1H)、7.15(s, 1H)、5.29(s, 2H)、5.08(br d, J = 3.1Hz, 1H)、2.79(br s, 2H)、2.77 - 2.70(m, 1H)、2.42 - 2.35(m, 2H)、2.29(s, 3H)、2.07(br s, 3H)、1.98 - 1.87(m, 1H)。MS(ESI)m/z 578.3 [M+H]⁺

【1740】

152: ピリジン(15.0mL)中のN⁴-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-((2-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(0.150g、277umol、1.00当量))(134の合成において中間体として得た[XVII])の溶液に、25でブト-2-イン酸(0.116g、1.38mmol、5.00当量)およびプロピルホスホン酸無水物(1.23g、1.94mmol、7.00当量、酢酸エチル中50%)を添加した。混合物を30で2時間攪拌した。残留物を飽和炭酸ナトリウム(50.0mL)を添加した。水相を酢酸エチル/メタノール(8/1、3×100mL)で抽出した。合わせた有機相を炭酸ナトリウム(3×100mL)で洗浄し、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 150*25 5u; 移動相:[水(10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 42% ~ 72%、14min)により精製し、凍結乾燥させて、N-((4-((5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)アミノ)-7-((2-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド(68.38mg、111umol、収率40%、純度99%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.01(br s, 1H)、9.64(s, 1H)、8.57(br s, 1H)、8.37(s, 1H)、7.60(br d, J = 7.9Hz, 1H)、7.49(dt, J = 6.0, 8.1Hz, 1H)、7.34(br d, J = 7.3Hz, 2H)、7.31(br s, 1H)、7.25 - 7.18(m, 2H)、5.29(s, 2H)、4.16(br t, J = 5.1Hz, 2H)、3.98(五重線, J = 5.8Hz, 1H)、3.62(dd, J = 6.1, 7.9Hz, 2H)、3.16(s, 3H)、2.98(br t, J = 6.9Hz, 2H)、2.85(br t, J = 5.1Hz, 2H)、2.06(br s, 3H)。MS(ESI)m/z 608.4 [M+H]⁺

【1741】

153: 28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、モルホリンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は5%であった。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) = 9.10(s, 1H)、8.65(s, 1H)、8.20(br s, 1H)、8.00 - 7.80(m, 2H)、7.75(s, 1H)、7.65 - 7.46(m, 2H)、6.98(br d, J = 8.8Hz, 1H)、6.90(br d, J = 6.4Hz

、 1 H) 、 6 . 5 7 - 6 . 4 3 (m 、 1 H) 、 6 . 4 3 - 6 . 2 8 (m 、 1 H) 、 5 . 8 9 (b r d 、 J = 1 0 . 2 H z 、 1 H) 、 5 . 2 2 (s 、 2 H) 、 4 . 3 3 (b r t 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 7 6 (b r t 、 J = 4 . 2 H z 、 4 H) 、 2 . 6 8 - 2 . 4 5 (m 、 6 H) 、 2 . 1 4 (b r t 、 J = 6 . 8 H z 、 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 9 3 . 3 [M + H] .

【 1 7 4 2 】

1 5 4 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、 H₂NX は、 3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンであり、 C . 4 の H N R ' R ' ' は、 モルホリンであり、 变異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、 变異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、 X I V からの全収率は 8 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃)

= 9 . 1 5 (s 、 1 H) 、 8 . 7 4 - 8 . 6 0 (m 、 2 H) 、 8 . 3 7 - 8 . 2 1 (m 、 1 H) 、 7 . 9 4 - 7 . 8 0 (m 、 2 H) 、 7 . 6 4 - 7 . 4 8 (m 、 3 H) 、 7 . 3 3 (s 、 1 H) 、 7 . 0 2 - 6 . 9 5 (m 、 1 H) 、 6 . 9 0 (d d 、 J = 2 . 6 、 8 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 5 6 - 6 . 4 1 (m 、 2 H) 、 5 . 8 9 (b r d d 、 J = 2 . 3 、 9 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 2 2 (d 、 J = 3 . 8 H z 、 2 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 3 3 (m 、 2 H) 、 3 . 8 3 - 3 . 7 5 (m 、 4 H) 、 2 . 9 9 (t 、 J = 5 . 4 H z 、 2 H) 、 2 . 6 8 (b r s 、 4 H) 。 M S (E S I) m / z 5 7 9 . 2 [M + H] ⁺

【 1 7 4 3 】

3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリンの合成

アセトニトリル (2 0 0 m L) 中の 2 - フルオロ - 6 - メチルピリジン (8 . 0 0 g 、 7 2 . 0 m m o l 、 7 . 4 1 m L 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、 1 - クロロピロリジン - 2 , 5 - ジオン (2 4 . 0 g 、 1 8 0 m m o l 、 2 . 5 0 . 当量) 、 安息香酸ペルオキシ無水物 (b e n z o i c p e r o x y a n h y d r i d e) (2 . 0 9 g 、 8 . 6 4 m m o l 、 0 . 1 2 0 当量) 、 および酢酸 (0 . 4 0 0 m L) を添加した。混合物を 8 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (5 0 . 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせ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、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 ~ 1 0 / 1) により精製して、 2 - (クロロメチル) - 6 - フルオロピリジン (4 . 5 0 g 、 3 0 . 9 m m o l 、 収率 4 3 %) を無色の油状物として得た。 M S (E S I) m / z 1 4 5 . 9 [M + H] ⁺

【 1 7 4 4 】

アセトニトリル (4 0 . 0 m L) 中の 2 - (クロロメチル) - 6 - フルオロピリジン (2 . 0 0 g 、 1 3 . 7 m m o l 、 0 . 7 5 0 当量) の溶液に、炭酸カリウム (2 . 5 3 g 、 1 8 . 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を添加し、続いて 4 - アミノ - 2 - クロロフェノール (2 . 6 3 g 、 1 8 . 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、ヨウ化カリウム (3 0 4 m g 、 1 . 8 3 m m o l 、 0 . 1 0 0 当量) 、 および水酸化カリウム (1 . 0 3 g 、 1 8 . 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を添加した。混合物を 9 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせ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、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、 3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) メトキシ) アニリン (1 . 1 0 g 、 4 . 3 5 m m o l 、 収率 2 4 %) を黄色の固体として得た。

¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 8 3 (q 、 J = 7 . 9 H z 、 1 H) 、 7 . 6 0 - 7 . 5 0 (m 、 1 H) 、 6 . 8 6 (d d 、 J = 2 . 1 、 8 . 2 H z 、 1 H) 、 6 . 8 1 - 6 . 7 5 (m 、 2 H) 、 6 . 5 2 (d d 、 J = 2 . 8 、 8 . 6 H z 、 1 H) 、 5 . 1 0 (s 、 2 H) 、 3 . 5 4 (b r s 、 2 H) 。

【 1 7 4 5 】

1 5 5 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、 H₂NX は、 3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル)メトキシ)アニリンであり、C.4のH NMR' R'は、3-メトキシアゼチジンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は11%であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.11 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.93 - 7.84 (m, 2 H), 7.58 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27 - 7.26 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1 H), 6.55 - 6.48 (m, 1 H), 6.43 - 6.34 (m, 1 H), 5.89 (dd, J = 1.2, 10.1 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.06 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.97 - 2.92 (m, 2 H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.99 (五重線, J = 6.7 Hz, 2 H)。MS (ESI) m/z 593.2 [M + H]⁺

【1746】

156:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンであり、C.4のH NMR' R'は、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は11%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.69 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.09 (q, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 2.4, 7.4 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 10.2, 17.2 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 2.0, 17.0 Hz, 1 H), 5.87 - 5.77 (m, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.18 (dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 2 H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.66 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.32 (dd, J = 1.8, 11.1 Hz, 2 H), 1.85 - 1.77 (m, 2 H), 1.69 - 1.60 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 605.5 [M + H]

【1747】

157:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-((6-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)アニリンであり、C.4のH NMR' R'は、3-メトキシアゼチジンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は8%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 11.76 - 11.52 (m, 1 H), 11.11 (br s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.10 (q, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.26 (br dd, J = 10.0, 17.0 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1 H), 5.89 - 5.81 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.57 - 4.44 (m, 3 H), 4.40 - 4.31 (m, 1 H), 4.29 - 4.21 (m, 1 H), 4.20 - 4.01 (m, 2 H), 3.84 - 3.73 (m, 2 H), 3.29 - 3.26 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z 579.3 [M + H]

【1748】

158:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステ

10

20

30

40

50

ップ C . 3において、H₂NXは、(3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、C . 4のH N R ' R ''は、1 - メチルピペラジンであり、変異型 i i)は、ステップ C . 5において使用され、変異型 i)は、ステップ C . 6において使用され、X Vからの全収率は22%であった。¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) = 9.75 - 9.66 (m, 1H)、9.58 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.09 (q, J = 8.4Hz, 1H)、8.01 (d, J = 2.6Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.6, 8.8Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 2.2, 7.6Hz, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.25 (d, J = 9.0Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 2.4, 8.2Hz, 1H)、6.69 (dd, J = 10.2, 17.0Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 1.8, 17.2Hz, 1H)、5.86 - 5.79 (m, 1H)、5.26 (s, 2H)、4.33 (t, J = 5.6Hz, 2H)、2.82 (t, J = 5.8Hz, 2H)、2.57 - 2.51 (m, 4H)、2.37 - 2.23 (m, 4H)、2.14 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 592.5 [M + H]

【1749】

159:28と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3において、H₂NXは、(3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ)アニリンであり、C . 4のH N R ' R ''は、(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンであり、変異型 i i)は、ステップ C . 5において使用され、変異型 i)は、ステップ C . 6において使用され、X Vからの全収率は52%であった。¹H N M R (400MHz, DMSO-d₆) = 9.67 (s, 1H)、9.59 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.99 (d, J = 2.6Hz, 1H)、7.71 (dd, J = 2.6, 8.8Hz, 1H)、7.53 - 7.45 (m, 1H)、7.36 - 7.30 (m, 2H)、7.28 - 7.23 (m, 2H)、7.22 - 7.16 (m, 1H)、6.72 (dd, J = 10.2, 17.0Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 2.0, 17.0Hz, 1H)、5.86 - 5.79 (m, 1H)、5.25 (s, 2H)、4.33 (s, 1H)、4.28 (t, J = 6.4Hz, 2H)、3.85 (d, J = 7.6Hz, 1H)、3.50 (dd, J = 1.8, 7.4Hz, 1H)、3.47 (s, 1H)、2.84 - 2.78 (m, 1H)、2.78 - 2.64 (m, 2H)、2.42 (d, J = 9.6Hz, 1H)、1.93 (五重線、J = 6.8Hz, 2H)、1.77 - 1.70 (m, 1H)、1.61 - 1.54 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 604.2 [M + H]

【1750】

160:28と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3において、H₂NXは、3 - クロロ - 4 - ((3 - フルオロベンジル)オキシ)アニリンであり、C . 4のH N R ' R ''は、(1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンであり、変異型 i i)は、ステップ C . 5において使用され、変異型 i)は、ステップ C . 6において使用され、X I Vからの全収率は41%であった。¹H N M R (400MHz, CDCl₃) = 9.00 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.74 (d, J = 2.8Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.41 (dd, J = 2.6, 8.8Hz, 1H)、7.29 (dt, J = 5.8, 8.0Hz, 1H)、7.18 - 7.12 (m, 3H)、6.99 - 6.92 (m, 1H)、6.84 (d, J = 8.8Hz, 1H)、6.45 - 6.37 (m, 1H)、6.33 - 6.23 (m, 1H)、5.83 - 5.76 (m, 1H)、5.06 (s, 2H)、4.35 (s, 1H)、4.21 (t, J = 6.4Hz, 2H)、3.97 (d, J = 7.6Hz, 1H)、3.57 (dd, J = 1.6, 7.8Hz, 1H)、3.41 (s, 1H)、2.89 (dd, J = 1.6, 9.8Hz, 1H)、2.80 - 2.72 (m, 1H)、2.71 - 2.60 (m, 1H)、2.47 (d, J = 10.0Hz, 1H)、2.04 - 1.94 (m, 2H)、1.80 (dd, J = 1.8, 9.8Hz, 1H)、1.73 - 1.64 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 604.5 [M + H]

+ H]

【 1 7 5 1 】

161 : 28 と同様に得た中間体 X III から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NX は、3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ)アニリンであり、C . 4 の H NMR ' R ' ' は、(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X V からの全収率は 3 % であった。¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) = 9 . 6 8 (s, 1 H)、9 . 6 0 (s, 1 H)、8 . 8 5 (s, 1 H)、8 . 5 0 (s, 1 H)、8 . 2 0 (s, 1 H)、8 . 0 9 (q, J = 8 . 2 H z, 1 H)、8 . 0 1 (d, J = 2 . 6 H z, 1 H)、7 . 7 1 (dd, J = 2 . 6, 8 . 8 H z, 1 H)、7 . 5 4 (dd, J = 2 . 0, 7 . 4 H z, 1 H)、7 . 3 0 - 7 . 2 3 (m, 2 H)、7 . 1 7 (dd, J = 2 . 4, 8 . 2 H z, 1 H)、6 . 7 2 (dd, J = 1 0 . 2, 1 7 . 0 H z, 1 H)、6 . 3 2 (dd, J = 1 . 8, 1 7 . 2 H z, 1 H)、5 . 8 9 - 5 . 7 7 (m, 1 H)、5 . 2 6 (s, 2 H)、4 . 3 4 (s, 1 H)、4 . 2 8 (t, J = 6 . 2 H z, 2 H)、3 . 8 5 (d, J = 7 . 2 H z, 1 H)、3 . 5 1 (br d, J = 1 . 6 H z, 1 H)、3 . 4 9 (br s, 1 H)、2 . 8 2 (dd, J = 1 . 6, 9 . 6 H z, 1 H)、2 . 7 7 - 2 . 6 6 (m, 2 H)、2 . 4 4 (d, J = 9 . 8 H z, 1 H)、1 . 9 4 (五重線, J = 6 . 8 H z, 2 H)、1 . 7 4 (dd, J = 1 . 6, 9 . 4 H z, 1 H)、1 . 6 2 - 1 . 5 2 (m, 1 H)。MS (E S I) m / z 6 0 5 . 5 [M + H]

【 1 7 5 2 】

162 : 28 と同様に得た中間体 X III から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NX は、3 - クロロ - 4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル)メトキシ)アニリンであり、C . 4 の H NMR ' R ' ' は、(1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X V からの全収率は 55 % であった。¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) = 9 . 6 9 (br s, 1 H)、9 . 6 2 (s, 1 H)、8 . 8 5 (s, 1 H)、8 . 5 0 (s, 1 H)、8 . 1 8 (s, 1 H)、8 . 0 9 (q, J = 8 . 2 H z, 1 H)、8 . 0 1 (d, J = 2 . 4 H z, 1 H)、7 . 7 1 (dd, J = 2 . 4, 9 . 0 H z, 1 H)、7 . 5 4 (dd, J = 2 . 4, 7 . 4 H z, 1 H)、7 . 2 8 - 7 . 2 3 (m, 2 H)、7 . 1 7 (dd, J = 2 . 4, 8 . 2 H z, 1 H)、6 . 7 3 (dd, J = 1 0 . 2, 1 6 . 9 H z, 1 H)、6 . 3 2 (dd, J = 1 . 8, 1 7 . 0 H z, 1 H)、5 . 8 6 - 5 . 7 9 (m, 1 H)、5 . 2 6 (s, 2 H)、4 . 3 6 (s, 1 H)、4 . 2 8 (br t, J = 6 . 2 H z, 2 H)、3 . 8 7 (d, J = 7 . 8 H z, 1 H)、3 . 5 7 (br s, 1 H)、3 . 5 2 (br d, J = 7 . 8 H z, 1 H)、2 . 8 8 - 2 . 7 8 (m, 2 H)、2 . 7 7 - 2 . 6 9 (m, 1 H)、2 . 4 9 - 2 . 4 7 (m, 1 H)、1 . 9 6 (五重線, J = 6 . 6 H z, 2 H)、1 . 7 8 (br d, J = 9 . 4 H z, 1 H)、1 . 6 1 (br d, J = 9 . 0 H z, 1 H)。MS (E S I) m / z 6 0 5 . 3 [M + H]

【 1 7 5 3 】

163 : 28 と同様に得た中間体 X III から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NX は、3 - クロロ - 4 - (ピリミジン - 4 - イルメトキシ)アニリンであり、C . 4 の H NMR ' R ' ' は、モルホリンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X IV からの全収率は 22 % であった。¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) = 9 . 2 2 (d, J = 1 . 2 H z, 1 H)、9 . 1 0 (s, 1 H)、8 . 8 2 (d, J = 5 . 2 H z, 1 H)、8 . 6 4 (s, 1 H)、8 . 3 2 (s, 1 H)、7 . 9 8 (br s, 1 H)、7 . 9 5 (d, J = 2 . 4 H z, 1 H)、7 . 7 7 (d, J = 5 . 2 H z, 1 H)、7 . 5 9 (dd, J = 2 . 4, 8 . 8 H z, 1 H)、6 . 9 8 (d, J = 8 . 8 H z, 1 H)、6 . 5 5 - 6 . 3 9 (m, 2 H)、5 . 8 9 (dd, J = 1 . 6, 9 . 8 H z,

10

20

30

40

50

1 H)、5.25 (s, 2 H)、4.32 (t, J = 6.4 Hz, 2 H)、3.82 - 3.74 (m, 4 H)、2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、2.56 (br d, J = 4.0 Hz, 4 H)、2.19 - 2.16 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 576.2 [M + H]

【1754】

3-クロロ-4-(ピリミジン-4-イルメトキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中の 2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (1.59 g, 9.08 mmol, 1.00 当量) の溶液に、炭酸カリウム (2.51 g, 18.2 mmol, 2.00 当量) およびピリミジン-4-イルメタノール (1.00 g, 9.08 mmol, 1.05 当量) を添加した。混合物を 60 で 24 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) を添加し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、4-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリミジン (1.50 g, 5.65 mmol, 収率 62%) を黄色の固体として得た。

MS (ESI) m/z 265.9 [M + H]

【1755】

メタノール (15.0 mL) および水 (8.00 mL) 中の 4-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリミジン (1.50 g, 5.65 mmol, 1.00 当量)、鉄粉 (1.58 g, 28.2 mmol, 5.00 当量)、および塩化アンモニウム (2.42 g, 45.2 mmol, 8.00 当量) の混合物を、80 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (30.0 mL) に注ぎ入れ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、真空中で濃縮して、3-クロロ-4-(ピリミジン-4-イルメトキシ)アニリン (1.10 g, 4.67 mmol, 収率 83%) を黄色の固体として得た。

【1756】

164 : ピリジン (0.500 mL) 中の N⁴-((3-クロロ-4-(ピリミジン-4-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン (60.0 mg, 115 umol, 1.00 当量) (163 の合成中に中間体 VI として得た) およびブト-2-イン酸 (29.0 mg, 345 umol, 3.00 当量) の溶液に、25 で 1-((3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイド塩酸塩 (220 mg, 1.15 mmol, 1.0.0 当量) を添加した。混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20.0 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、乾燥するまで濃縮して、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) - ACN]; B%: 20% ~ 50%, 10 min) により精製して、N-((4-((3-クロロ-4-(ピリミジン-4-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-((3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド (35.58 mg, 60.5 umol, 収率 52%) を薄黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.98 (br s, 1 H)、9.67 (s, 1 H)、9.21 (d, J = 1.4 Hz, 1 H)、8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、8.59 (br s, 1 H)、8.51 (s, 1 H)、8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.74 - 7.67 (m, 2 H)、7.28 - 7.23 (m, 2 H)、5.34 (s, 2 H)、4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2 H)、3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4 H)、2.49 - 2.46 (m, 2 H)、2.40 (br s, 4 H)、2.07 (br s, 3 H)、2.01 - 1.94 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z 588.3 [M + H]

【1757】

165 : ピリジン (2.00 mL) 中の N⁴-((3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)-7-((3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジ

10

20

30

40

50

アミン（200mg、383umol、1.00当量）（167の中間体&XVIIとして得た）およびブト-2-イン酸（96.6mg、1.15mmol、3.00当量）の溶液に、25で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（734mg、3.83mmol、10.0当量）を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物を水（20.0mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（3×20.0mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30.0mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge 150*25mm*5um；移動相：[水（10mM NH₄HCO₃）-ACN]；B%：19%~49%、10min）により精製して、N-(4-((3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド（62.5mg、106mmol、収率28%）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 9.23-9.13 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.49 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.33 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.59 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.16 (br t, J=6.6Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 588.1 [M+H]⁺

【1758】

166:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、モルホリンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は10%であった。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 9.66 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.87 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 1H), 7.50 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.71 (dd, J=10.2, 16.9Hz, 1H), 6.32 (dd, J=1.9, 17.0Hz, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.26 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.39 (br s, 4H), 1.99 (五重線, J=6.7Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 576.1 [M+H]⁺

【1759】

3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド（8.00mL）中の2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（1.00g、5.70mmol、1.00当量）およびピリミジン-2-イルメタノール（627mg、5.70mmol、1.00当量）の溶液に、炭酸カリウム（1.57g、11.4mmol、2.00当量）を添加し、混合物を60で16時間攪拌した。混合物を水（25.0mL）に注ぎ入れ、ある沈殿物を分離した。次いで、混合物を濾過し、濾過ケーキを収集した。濾過ケーキを石油エーテルおよび酢酸エチル（5.0mL、5/1）で洗浄し、混合物を濾過して、2-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリミジン（1.00g、3.69mmol、収率64%、純度98%）を黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 8.80 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.33 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.7, 9.2Hz, 1H), 7.31 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.51 (s, 2H)。

【1760】

メタノール（10.0mL）中の2-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル

10

20

30

40

50

) ピリミジン (1.00 g、3.76 mmol、1.00当量) の溶液に、水 (2.50 mL) 中の塩化アンモニウム (604 mg、11.3 mmol、3.00当量) および鉄粉 (1.05 g、18.8 mmol、5.00当量) の溶液を添加した。次いで、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。混合物にメタノール (10.0 mL) を添加し、混合物を濾過して濾液を得、これを真空下で濃縮して、残留物を得た。残留物に酢酸エチル (15.0 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (5.00 mL) を添加した。そして、混合物を酢酸エチル (2 × 15.0 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、3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)アニリン (880 mg、3.47 mmol、収率 92%、純度 93%) を褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H)、7.25 (t, J = 4.9 Hz, 1H)、6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、6.49 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、3.50 (br s, 2H)。

10

20

30

40

50

【1761】

167:28 と同様に得た中間体 X III から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C.3 において、H₂NX は、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4 の H NMR 'R' は、モルホリンであり、変異型 i i) は、ステップ C.5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C.6 において使用され、X IV からの全収率は 21% であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.19 (dd, J = 1.6, 5.0 Hz, 1H)、9.11 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.99 - 7.88 (m, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.62 - 7.53 (m, 2H)、7.30 (s, 1H)、7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.55 - 6.47 (m, 1H)、6.42 - 6.32 (m, 1H)、5.90 (dd, J = 1.0, 10.2 Hz, 1H)、5.55 (s, 2H)、4.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、3.82 - 3.73 (m, 4H)、2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.52 (br d, J = 4.4 Hz, 4H)、2.15 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 576.2 [M + H]⁺。

【1762】

3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド (10.0 mL) 中のピリダジン-3-yl メタノール (1.00 g、9.08 mmol、1.00当量) および 2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (1.59 g、9.08 mmol、1.00当量) の溶液に、炭酸カリウム (2.51 g、18.2 mmol、2.00当量) を添加した。混合物を 60 °C で 12 時間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (100 mL) で粉碎し、濾過し、濾過ケーキを水 (30.0 mL) で洗浄した。濾過ケーキを乾燥させて、3-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジン (2.30 g、8.66 mmol、収率 95%) を褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.25 - 9.23 (m, 1H)、8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.22 - 8.18 (m, 1H)、7.89 - 7.85 (m, 1H)、7.65 - 7.60 (m, 1H)、7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.64 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 266.0 [M + H]⁺

【1763】

メタノール (20.0 mL) および水 (5.00 mL) 中の 3-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピリダジン (2.30 g、8.66 mmol、1.00当量)、鉄粉 (2.42 g、43.3 mmol、5.00当量)、および塩化アンモニウム (2.32 g、43.3 mmol、5.00当量) の混合物を、80 °C で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (100 mL) を添加し、濾過し、濾液を濃縮して、残留物を得た。残留物を水 (30.0 mL) に注ぎ入れ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (3 × 20.0 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (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、真空中で濃縮して、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリン(1.77g、7.51mmol、収率87%)を褐色の固体として得た。

【1764】

168: ピリジン(1.00mL)中のN⁴-(3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(70.0mg、134umol、1.00当量)(166の合成中に中間体XVIIとして得た)およびブト-2-イン酸(33.8mg、402umol、3.00当量)の溶液に、25で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(257mg、1.34mmol、10.0当量)を添加した。混合物を25で2時間攪拌した。混合物を水(20.0mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(3×20.0mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(30.0mL)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、残留物を得た。残留物を分取HPLC(カラム: X-timate C18 150*40mm*10um; 移動相:[水(0.05%水酸化アンモニウムv/v)-ACN]; B%: 23%~53%, 10min)により精製して、N-(4-((3-クロロ-4-(ピリミジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド(62.5mg、106mmol、収率28%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) = 8.91(s, 1H)、8.83(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.88(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.54-7.45(m, 2H)、7.30(s, 1H)、7.03(d, J = 8.8Hz, 1H)、5.42(s, 2H)、4.33(t, J = 6.6Hz, 2H)、3.80-3.73(m, 4H)、2.59(t, J = 7.2Hz, 2H)、2.53(br d, J = 4.4Hz, 4H)、2.16(五重線, J = 6.8Hz, 2H)、2.09(s, 3H)。MS(ESI)m/z 588.2 [M+H]⁺。

【1765】

169: 一般手順Aに従い合成し、ステップA.2において、H₂N-Xは、3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンであり、ステップA.3において、O H求核剤は、3-モルホリノプロパン-1-オールであり、変異型i)は、ステップA.4で使用され、N⁴-(5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4,6-ジアミンを得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 9.70(s, 1H)、9.61(s, 1H)、8.90-8.80(m, 2H)、8.74-8.64(m, 2H)、8.50(s, 1H)、8.01(d, J = 2.6Hz, 1H)、7.73(dd, J = 2.6, 8.9Hz, 1H)、7.32(d, J = 9.0Hz, 1H)、7.28(s, 1H)、6.72(dd, J = 10.3, 17.0Hz, 1H)、6.32(dd, J = 1.9, 17.1Hz, 1H)、5.89-5.73(m, 1H)、5.38(s, 2H)、4.27(t, J = 6.2Hz, 2H)、3.58(t, J = 4.5Hz, 4H)、2.48-2.46(m, 2H)、2.38(br s, 4H)、2.00(五重線, J = 6.6Hz, 2H)。MS(ESI)m/z 576.3 [M+H]⁺

【1766】

3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンの合成

ジメチルホルムアミド(20.0mL)中の2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン(3.00g、17.0mmol、1.00当量)およびピラジン-2-イルメタノール(2.00g、18.1mmol、1.06当量)の溶液に、炭酸カリウム(3.78g、27.3mmol、1.60当量)を添加し、反応混合物を60で12時間攪拌した。反応混合物を水(30.0mL)で希釈し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、2-((2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジン(4.00g、15.0mmol、収率88%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) = 8.88(d, J = 1.3Hz, 1H)、8.76-8.65(

m、2 H)、8.36(d、J = 2.1 Hz、1 H)、8.26(dd、J = 2.8、9.2 Hz、1 H)、7.54(d、J = 9.2 Hz、1 H)、5.56(s、2 H)。

【1767】

メタノール(60.0 mL)および水(10.0 mL)中の2-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)メチル)ピラジン(4.00 g、15.0 mmol、1.00当量)および鉄粉(4.20 g、75.2 mmol、5.00当量)の溶液に、飽和塩化アンモニウム(6.44 g、12.0 mmol、8.00当量)を添加し、混合物を80で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を水(50.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合わせ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、濾過し、減圧下で濃縮して、3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリン(3.5 g、14.8 mmol、収率98%)を黄色の固体として得た。
10

【1768】

170：ピリジン(2.00 mL)中のブト-2-イン酸(20.0 mg、237 umol、9.86 uL、3.10当量)およびN4-(3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4,6-ジアミン(40.0 mg、76.6 umol、1.00当量)(169の合成中に中間体Vとして得た)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(117 mg、613 umol、8.00当量)を添加し、混合物を25で1時間攪拌した。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) - ACN]；B%：38%～58%、10 min)により精製して、N-(4-(3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)アミノ)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-6-イル)ブト-2-イナミド(10.11 mg、17.19 umol、収率22.44%、純度100%)をオフホワイト色の固体として得た。MS(ESI)m/z 588.1 [M+H]⁺ ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) = 9.98(br s, 1 H)、9.67(s, 1 H)、8.87(d, J = 1.1 Hz, 1 H)、8.73-8.64(m, 2 H)、8.60(br s, 1 H)、8.51(s, 1 H)、8.01(d, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.73(dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1 H)、7.33(d, J = 9.0 Hz, 1 H)、7.25(s, 1 H)、5.38(s, 2 H)、4.23(t, J = 6.1 Hz, 2 H)、3.60(t, J = 4.5 Hz, 4 H)、2.47(br s, 2 H)、2.40(br s, 4 H)、2.07(br s, 3 H)、2.01-1.94(m, 2 H)。
20

【1769】

171：28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、モルホリンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は11%であった。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) = 9.20-9.17(m, 1 H)、9.11(s, 1 H)、8.94(s, 1 H)、8.64(s, 1 H)、7.94(d, J = 2.4 Hz, 1 H)、7.92-7.87(m, 2 H)、7.60-7.53(m, 2 H)、7.07(d, J = 8.8 Hz, 1 H)、6.51-6.46(m, 2 H)、5.89-5.83(m, 1 H)、5.53(s, 2 H)、4.35(t, J = 5.6 Hz, 2 H)、3.80-3.75(m, 4 H)、2.93(t, J = 5.6 Hz, 2 H)、2.65-2.58(m, 4 H)。MS(ESI)m/z 562.0 [M+H]⁺
40

【1770】

172：28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、1-メチルピペラジンであり、変異型ii)
50

)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は17%であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.23 - 9.17 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (br s, 1H)、8.66 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H)、7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.52 (br d, J = 4.4 Hz, 2H)、5.91 - 5.84 (m, 1H), 5.56 (s, 2H)、4.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.02 - 2.94 (m, 2H)、2.79 - 2.65 (m, 4H)、2.64 - 2.54 (m, 3H)。MS (ESI) m/z 575.0 [M + H]⁺

【1771】

10

173:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R'は、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン；塩酸塩であり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XVからの全収率は6%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)、9.25 (dd, J = 1.8, 4.9 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H)、8.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H)、7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 10.2, 17.1 Hz, 1H)、6.31 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H)、5.87 - 5.79 (m, 1H)、5.53 (s, 2H)、4.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、4.18 (br d, J = 2.1 Hz, 2H)、2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、2.65 (s, 1H)、2.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、2.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、1.85 - 1.76 (m, 2H)、1.65 (br dd, J = 3.8, 7.4 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 588.2 [M + H]⁺

【1772】

20

174:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R'は、3-メトキシアゼチジンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は1%であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 9.17 - 9.07 (m, 2H)、9.01 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、7.84 - 7.80 (m, 2H)、7.50 (dd, J = 5.0, 8.4 Hz, 1H)、7.44 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、6.54 - 6.39 (m, 2H)、5.81 - 5.71 (m, 1H)、5.44 (s, 2H)、4.16 (t, J = 5.0 Hz, 2H)、4.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、3.89 - 3.79 (m, 2H)、3.23 (s, 3H)、3.21 - 3.14 (m, 2H)、3.06 (br t, J = 4.3 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 562.2 [M + H]⁺

【1773】

30

175:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピラジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R'は、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は19%であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 9.70 (s, 1H)、9.56 (s, 1H)、8.92 - 8.81 (m, 2H)、8.75 - 8.64 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)、8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.73 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1H)

40

50

z、1 H)、7.32(t、J = 4.5 Hz、2 H)、6.70(dd、J = 10.3、16.9 Hz、1 H)、6.32(dd、J = 1.9、17.0 Hz、1 H)、5.86-5.77(m、1 H)、5.38(s、2 H)、4.32(t、J = 5.6 Hz、2 H)、4.18(br d、J = 2.0 Hz、2 H)、2.79(t、J = 5.6 Hz、2 H)、2.66(br d、J = 10.4 Hz、2 H)、2.32(dd、J = 1.4、10.8 Hz、2 H)、1.86-1.75(m、2 H)、1.71-1.61(m、2 H)。MS(ESI)m/z 588.2[M+H]⁺

【1774】

176:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピラジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、モルホリンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は6%であった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.13(s、1 H)、9.01(s、1 H)、8.78(br s、1 H)、8.66(s、1 H)、8.60(s、2 H)、7.93(d、J = 2.4 Hz、1 H)、7.74(s、1 H)、7.61-7.56(m、1 H)、7.06(d、J = 8.8 Hz、1 H)、6.50(d、J = 1.6 Hz、2 H)、5.92-5.84(m、1 H)、5.34(s、2 H)、4.37(t、J = 5.6 Hz、2 H)、3.83-3.74(m、4 H)、2.94(t、J = 5.2 Hz、2 H)、2.68-2.56(m、4 H)。MS(ESI)m/z 562.2[M+H]⁺

10

20

【1775】

177:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピリダジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、3-メトキシアゼチジンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は6%であった。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) = 9.10(dd、J = 1.7、5.0 Hz、1 H)、9.02(s、1 H)、8.56(s、1 H)、8.25(s、1 H)、7.85(d、J = 2.6 Hz、1 H)、7.83(dd、J = 1.7、8.5 Hz、1 H)、7.60(s、1 H)、7.54-7.43(m、2 H)、7.18(s、1 H)、6.99(d、J = 8.9 Hz、1 H)、6.49-6.39(m、1 H)、6.36-6.27(m、1 H)、5.84-5.76(m、1 H)、5.46(s、2 H)、4.21(t、J = 6.2 Hz、2 H)、3.98(五重線、J = 5.8 Hz、1 H)、3.63-3.53(m、2 H)、3.20(s、3 H)、2.91-2.80(m、2 H)、2.62(t、J = 6.8 Hz、2 H)、1.95-1.86(m、2 H)。MS(ESI)m/z 576.5[M+H]⁺

30

【1776】

178:28と同様に得た中間体XIIIから開始する一般手順Cに従い合成し、ステップC.3において、H₂NXは、3-クロロ-4-(ピラジン-3-イルメトキシ)アニリンであり、C.4のHNR'R''は、3-メトキシアゼチジンであり、変異型ii)は、ステップC.5において使用され、変異型i)は、ステップC.6において使用され、XIVからの全収率は9%であった。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 9.70(s、1 H)、9.65(s、1 H)、8.87(d、J = 1.2 Hz、1 H)、8.81(s、1 H)、8.71-8.68(m、1 H)、8.66(d、J = 2.6 Hz、1 H)、7.73(dd、J = 2.6、9.0 Hz、1 H)、7.32(d、J = 9.0 Hz、1 H)、7.26(s、1 H)、6.67(dd、J = 10.4、17.1 Hz、1 H)、6.31(dd、J = 1.8、17.0 Hz、1 H)、5.82(dd、J = 1.8、10.2 Hz、1 H)、5.37(s、2 H)、4.20(br t、J = 5.1 Hz、2 H)、3.95(五重線、J = 5.8 Hz、1 H)、3.60(br t、J = 6.8 Hz、2 H)、3.13(s、3 H)、2.99(br s、2 H)、2.90(br s

40

50

、 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 6 2 . 4 [M + H] ⁺

【 1 7 7 7 】

1 7 9 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NXは、3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 3 - イルメトキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、1 - メチルピペラジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X I V からの全収率は 5 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) = 9 . 7 0 (s , 1 H) 、 9 . 5 9 (s , 1 H) 、 8 . 8 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) 、 8 . 8 6 (s , 1 H) 、 8 . 7 1 (d d , J = 1 . 5 , 2 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 6 7 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 5 0 (s , 1 H) 、 8 . 0 1 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 7 3 (d d , J = 2 . 6 , 9 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 3 2 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 2 5 (s , 1 H) 、 6 . 7 2 (d d , J = 1 0 . 2 , 1 6 . 9 H z , 1 H) 、 6 . 3 2 (d d , J = 1 . 9 , 1 6 . 9 H z , 1 H) 、 5 . 8 5 - 5 . 7 8 (m , 1 H) 、 5 . 3 8 (s , 2 H) 、 4 . 2 3 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 9 5 (t , J = 5 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 - 3 . 4 9 (m , 2 H) 、 3 . 1 5 (s , 3 H) 、 2 . 8 0 - 2 . 7 5 (m , 2 H) 、 2 . 6 0 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 、 1 . 8 7 - 1 . 8 0 (m , 2 H) 。 M S (E S I) m / z 5 7 6 . 5 [M + H] ⁺

【 1 7 7 8 】

1 8 0 : 2 8 と同様に得た中間体 X I I I から開始する一般手順 C に従い合成し、ステップ C . 3 において、H₂NXは、3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 3 - イルメトキシ) アニリンであり、C . 4 の H N R ' R ' ' は、3 - メトキシアゼチジンであり、変異型 i i) は、ステップ C . 5 において使用され、変異型 i) は、ステップ C . 6 において使用され、X I V からの全収率は 1 2 % であった。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) = 9 . 6 9 (s , 1 H) 、 9 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 9 2 - 8 . 8 1 (m , 2 H) 、 8 . 7 2 - 8 . 6 3 (m , 2 H) 、 8 . 4 9 (s , 1 H) 、 7 . 9 9 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 7 2 (d d , J = 2 . 6 , 8 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 4 (m , 2 H) 、 6 . 6 8 (d d , J = 1 0 . 3 , 1 7 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 3 0 (d d , J = 1 . 9 , 1 7 . 0 H z , 1 H) 、 5 . 8 8 - 5 . 7 6 (m , 1 H) 、 5 . 3 6 (s , 2 H) 、 4 . 3 1 (t , J = 5 . 7 H z , 2 H) 、 2 . 8 1 (b r t , J = 5 . 7 H z , 2 H) 、 2 . 6 1 - 2 . 5 3 (m , 3 H) 、 2 . 4 1 - 2 . 2 8 (m , 4 H) 、 2 . 1 6 (s , 4 H) 。 M S (E S I) m / z 5 7 5 . 4 [M + H] ⁺

【 1 7 7 9 】

実施例 2 . 本開示の例示的な化合物の阻害活性

レトロウイルス產生：E G F R 変異体を p M X s - I R E S - ブラストサイジン (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 E G F R 変異体発現ベクター p M X s - I R E S - ブラストサイジン (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 レトロウイルスを產生した。簡潔に、HEK 2 9 3 T / 1 7 細胞を、1 0 0 mm 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 0⁵ / プレート) に蒔き、一晩インキュベートした。翌日、レトロウイルスプラスミド (3 μg の E G F R 変異体、1 . 0 μg の p C M V - G a g - P o l および 0 . 5 μg の p C M V - V S V - G) を、5 0 0 μl 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。

【 1 7 8 0 】

10

20

30

40

50

E G F R 変異体安定細胞株の生成 : Ba F 3 細胞 (1 . 5 E 5 細胞) を、 1 0 0 0 r p m で 30 分間遠心分離することにより、 8 μ g / ml のポリブレンを補充した 1 ml のウイルス上清に感染させた。細胞を、 37 のインキュベータに一晩設置した。次いで、細胞を 5 分間回転させて、細胞をペレット化した。上清を除去し、細胞を、 1 0 0 0 r p m で 30 分間遠心分離することにより、 8 μ g / ml のポリブレンを補充した新しい 1 ml のウイルス上清に再感染させた。細胞を、 37 のインキュベータに一晩設置した。次いで、細胞を、 1 0 n g / ml の I L - 3 を含有する、 10 % 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。48 時間後、細胞を、 1 週間の 1 0 μ g / ml のプラスチサイジンのレトロウイルス感染について選択した。プラスチ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。

10

【 1781 】

細胞増殖のためのアッセイ : Ba F 3 細胞株を、 10 % 熱不活性化 F B S 、 2 % L - グルタミン、および 1 % Pen / Strep を含有する R P M I に、 1 . 3 E 5 c / ml で再懸濁し、 3 つ組 (17 . 5 E 4 c / ウェル 1) で 96 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。細胞成長の阻害は、製造業者により提供されたプロトコルに従って CellTiter Glo (Promega) を使用して、細胞内 ATP 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 72 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。 E C₅₀ 値を同じアプリケーションを用いて決定した。

20

【 1782 】

細胞タンパク質分析 : 細胞抽出物を、 10 mM 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 (P 8340 , Sigma , St . Louis , MO) 、およびホスファターゼ阻害剤 (P 5726 , P 0044 , Sigma , St . Louis , MO) カクテルを含有する洗剤溶解 (RIPA , R 0278 , 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 B S A 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 2 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、 T B S 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晩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 - E G F R [Y 1173] および総 E G F R 。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 Alpha Ease FC 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。

30

【 1783 】

表 A および B は、各化合物に効力コード : A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または K を割り当てる。コードに従い、 A は、 I C 50 値 < 5 nM を表す。 B は、 I C 50 値 > 5 nM かつ < 10 nM を表す。 C は、 I C 50 値 > 10 nM かつ < 20 nM を表す。 D は、 I C 50 値 > 20 nM かつ < 30 nM を表す。 E は、 I C 50 値 > 30 nM かつ

40

50

50 nMを表す。Fは、IC50値 > 50 nMかつ 100 nMを表す。Gは、IC50値 > 100 nMかつ 200 nMを表す。Hは、IC50値 > 200 nMかつ 300 nMを表す。Iは、IC50値 > 300 nMかつ 500 nMを表す。Jは、IC50値 > 500 nMかつ 1000 nMを表す。Kは、IC50値 > 1000 nMを表す。

【表19-1】

表A. EGFRの阻害活性

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
1	K	G		
2	K	F		
3	I	E		
4	H	F		
5	E	C	E	C
6	H	D		
7	K	G		
8	I	D	E	D
9	J	F		
10	K	F		
11	I	F	I	I
12	J	G		
13	I	F	I	H
14	I	E		
15	I	H		
16	H	D		
17	H	C	D	C
18	I	D		
19	H	D	G	G
20	H	D	C	C
21	J	D	C	C
22	F	D	D	C
23	K	G		
24	K	H		
25	J	H	D	E
26	I	E	E	E
27	I	E		
28	H	C	F	E
29	I	D		
30	I	E		
31	J	E	F	F
32	I	D		
33	I	D	F	F
34	J	E		
35	I	D	F	D
36	K	E	F	F
37	K	G		
38	I	E		
39	J	D	F	E
40	H	C	C	C
41	J	E	F	E

10

20

30

40

【表 19 - 2】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
42	J	F	K	J
43	K	G		
44	I	G		
45	J	H		
46	I	F		
47	I	E	J	J
48	K	H		
49	K	G		
50	K	E		
51	J	D	F	E
52	J	D	F	F
53	K	E		
54	K	C	G	F
55	K	F		
56	I	D	I	I
57	J	C	F	E
58	K	H		
59	I	E		
60	H	C	H	H
61	K	I		
62	I	C	E	D
63	K	F	I	I
64	K	G		
65	J	D		
66	J	D	G	F
67	G	D		
68	J	G	J	J
69	I	C	D	D
70	F	C	F	E
71	J	F		
72	K	I		
73	J	F		
74	K	F		
75	K	G		
76	H	F		
77	G	F		
78	K	E	I	H
79	I	F		
80	G	F		
81	H	G		
82	J	I		
83	J	F		
84	J	D	F	F
85	H	D	D	D

10

20

30

40

【表 19 - 3】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
86	J	G		
87	K	G		
88	J	E		
89	F	E		
90	J	E		
91	J	F		
92	G	E		
93	K	H		
94	I	E		
95	G	D		
96	G	C		
97	J	F		
98	H	E		
99	H	D		
100	I	E		
101	G	C		
102	J	E	F	E
103	H	E		
104	D	E		
105	J	F		
106	G	E		
107	H	F		
108	J	G		
109	E	C		
110	H	D		
111	I	E		
112	I	G		
113	J	F		
114	I	E		
115	H	E		
116	J	E		
117	J	G		
118	H	D		
119	I	F		
120	K	E		
121	K	G		
122	J	F		
123	H	E		
124	J	E		
125	J	G		
126	I	E		
127	J	F		
128	J	G		
129	J	G		

10

20

30

40

【表 19 - 4】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
130	H	G		
131	H	G		
132	K	I		
133	H	G		
134	H	F		
135	I	F		
136	G	G		
137	H	F		
138	G	F		
139	J	G		
140	I	G		
141	G	G		
142	J	G		
143	H	F		
144	G	G		
145	G	F		
146	F	F		
147	J	F		
148	H	G		
149	G	F		
150	H	F		
151	G	F		
152	G	E		
153	J	E		
154	J	E		
155	I	E		
156	K	F		
157	J	E		
158	G	E		
159	I	G		
160	I	G		
161	H	E		
162	I	E		
163	K	F		
164	I	F		
165	G	E		
166	K	E		
167	K	E		
168	H	E		
169	K	E		
170	H	E		
171	K	F		
172	J	G		
173	K	F		

10

20

30

40

【表 19 - 5】

化合物番号	EGFR WT	EGFR V3	EGFR NPH	EGFR SVD
174	K	F		
175	K	E		
176	K	E		
177	J	E		
178	K	E		
179	J	E		
180	J	E		

【表 20 - 1】

表B. HER2の阻害活性

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
1	F	J	
2	G	I	
3	C	D	
4	D	F	
5	A	A	B
6	B	C	F
7	G	H	
8	B	C	F
9	C	G	
10	C	D	H
11	E	F	
12	F	G	
13	B	E	I
14	C	F	
15	C	G	
16	A	D	E
17	A	B	E
18	B	D	F
19	B	D	G
20	A	C	C
21	A	B	D
22	A	B	E
23	G	G	
24		H	I
25	C	C	F
26	B	B	E
27	C	D	E
28	B	C	E
29	A	C	F
30	A	C	G
31	B	E	G
32	A	C	F
33	B	C	G
34	C	C	F
35	A	C	E
36	C	D	E
37	F	F	
38	B	D	F
39	B	C	F
40	A	C	D
41	B	D	F

10

20

30

40

【表 20 - 2】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
42	E	F	J
43	F	G	
44	F	I	
45		I	K
46	D	G	
47	C	E	J
48	G	I	
49	F	G	
50		H	K
51	B	C	F
52	B	D	G
53		E	G
54	B	D	G
55		F	H
56	D	F	H
57	B	C	F
58	G	I	
59	E	G	
60	B	D	I
61		I	K
62	A	B	E
63	E	F	I
64		I	K
65	C	C	F
66	F	C	F
67	B	C	F
68	C	E	I
69		C	D
70		B	B
71		H	K
72		I	K
73		E	I
74	G	H	
75		G	I
76		E	G
77		D	G
78	C	F	J
79		G	K
80		F	J
81		G	K
82		F	J
83		C	G
84		B	E
85		B	E

10

20

30

40

【表 20 - 3】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
86		D	G
87		E	H
88		C	G
89		C	F
90		D	G
91		E	H
92		D	G
93		J	K
94		E	I
95		B	E
96		C	H
97		H	J
98		D	H
99		E	H
100		F	I
101		C	E
102		D	F
103		C	F
104		E	E
105		E	G
106		E	G
107		C	E
108		F	J
109		C	F
110		E	H
111		E	G
112		I	K
113		E	G
114		E	G
115		E	F
116		E	H
117		F	G
118		C	D
119		F	G
120		C	F
121		E	I
122		G	J
123		E	G
124		E	G
125		G	K
126		E	F
127		I	K
128		G	I
129		E	G

10

20

30

40

【表 20 - 4】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
130		E	I
131		F	I
132		I	J
133		F	J
134		E	I
135		G	I
136		E	G
137		F	I
138		E	F
139		E	G
140		G	I
141		E	I
142		I	K
143		E	G
144		E	G
145		E	H
146		D	F
147		F	H
148		D	F
149		C	E
150		C	E
151		C	G
152		B	F
153		C	F
154		E	G
155		C	E
156		E	H
157		E	I
158		E	G
159		F	I
160		G	I
161		E	G
162		E	G
163		E	G
164		E	G
165		C	F
166		E	G
167		C	F
168		D	F
169		C	E
170		B	C
171		F	I
172		F	I
173		E	H

10

20

30

40

【表20-5】

化合物番号	HER2 WT	HER2 S310F	HER2 YVMA
174		F	I
175		D	G
176		D	G
177		C	F
178		E	G
179		C	E
180		D	G

10

【1784】

実施例3. 様々なHERおよびEGFR変異体の選択的標的化

化合物番号6が野生型HER2、野生型EGFR、およびそれとの関連のある変異体を標的とする能力を決定するために、BaF3k細胞株およびA431細胞株のパネルに投与し、増殖アッセイにおいて評価した。BaF3親細胞株は、通常、増殖に関してIL-3に依存するが、活性チロシンキナーゼで形質転換される場合、IL-3の不在下で成長することができる。しかしながら、形質転換されたキナーゼ活性が標的とされた小分子によって阻害される場合、関連する増殖は、阻害の程度に比例して低減される。BaF3細胞株のパネルは、親BaF3細胞株を、野生型HER2(HER2-WT)、HER2-S310F(HER2-S310F)、HER2エクソン20挿入YVMA(HER2-YVMA)、EGFR-エクソン20挿入ASV(EGFR-ASV)、EGFR-エクソン20挿入SVD(EGFR-SVD)、またはEGFR-エクソン20挿入NPH(EGFR-NPH)で形質転換することによって生成された。WT-EGFRを天然に発現するA431肺癌細胞株を使用して、WT-EGFR阻害を評価した。増殖アッセイを行うために、細胞を96ウェルプレートに蒔き、様々な用量の化合物番号6に供して、各細胞株の用量応答曲線を生成した。増殖は、CellTiterGlo細胞増殖キット(Promega #G7573)を使用して評価された。簡潔に、CellTiterGlo試薬を解凍し、30分間室温で平衡化させた。蒔いた、投与された細胞も30分間室温で平衡化させた。CellTiterGloを、15ul/ウェルで、蒔いた細胞に添加し、プレートを室温で20分間振盪し、VictorX3 Multimodeプレートリーダー(PerkinElmer)を使用して、発光を測定した。CellTiterGloの読み取りは、化合物番号6の添加後の72時間後(T72)に行われた。用量応答曲線を各細胞株について生成し、IC50値を生成した(図21)。図21に示されるように、化合物番号6は、HER-WTに対して最大効力を有し、IC50値<10nMを有した。化合物番号6は、HER2-S10F、HER2-ASV、EGFR-SVD、およびEGFR-NPHに対して比較的高い効力を有し、IC50値100nMを有した。化合物番号6は、EGFR-WTに対して低減した効力を示し、IC50値>100nMを有した。これらの結果は、細胞モデルにおいて、化合物番号6が野生型HER2ならびに様々な臨床的に関連のあるHER2およびEGFR変異体を標的とし、阻害するが、野生型EGFRを主に温存することを示す。

20

30

40

50

【1785】

実施例4. 患者由来細胞株における増殖の阻害

患者由来細胞株におけるEGFR-NPHおよびEGFR-ASV変異体の化合物番号6の阻害は、細胞増殖アッセイを使用して評価された。CUTO-14およびCUTO-17細胞モデルは、それぞれ、EGFR-ASVおよびEGFR-NPH変異体を天然に発現する患者由来細胞株である。A431細胞株を発現するEGFR-WTは、評価において参照として使用された。増殖アッセイを行うために、細胞を96ウェルプレートに蒔き、化合物番号6を使用して、主題用量応答曲線。増殖は、CellTiterGlo細胞増殖キット(Promega #G7573)を使用して評価された。簡潔に、C

Cell Titer Glo 試薬を解凍し、30分間室温で平衡化させた。蒔いた、投与された細胞も30分間室温で平衡化させた。Cell Titer Glo を、15ul / ウェルで、蒔いた細胞に添加し、プレートを室温で20分間振盪し、Victor X3 Multimode プレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して、発光を測定した。Cell Titer Glo の読み取りは、化合物番号6の添加後の72時間後 (T72) に行われた。CUTO-14 (EGFR-ASV) およびCUTO-17 (EGFR-NPH) 細胞株は、BaF3 形質転換体と同程度に化合物番号6に応答し、同等のIC50 値を示し (図22) 、化合物番号6がEGFR-NPH およびEGFR-ASV を含む特定のEGFR 変異体を選択的に阻害することを示す。

【1786】

10

実施例5 . EGFR 変異体の選択的阻害

図23の上部パネルに示されるように、EGFR 変異体を標的とする販売されている化合物は、野生型EGFR にオフターゲット結合を示し、毒性および有効性の低減をもたらす (図23、上部パネル)。野生型EGFR よりEGFR 変異体を標的とする化合物番号8の相対的選択性を決定するために、それぞれ、EGFR-ASV およびEGFR-NPH 変異体を天然に発現する患者由来のCUTO-14 およびCUTO-17 細胞モデルに、様々な濃度にわたって化合物番号8を投与した。投与後、細胞をEGFR 変異体シグナル伝達および細胞増殖について評価した。シグナル伝達を測定するために、pERK AL pha L is a (Perkin Elmer #ALSU-PERK-A10K) を使用して、全ての治療された細胞において、ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化を定量化した。細胞増殖は、治療の72時間後に、Cell Titer Glo アッセイ (Promega #G7573) を使用して決定された。pERK および成長阻害 (GI50) の両方のIC50 値を決定した (図23、下部の表)。CUTO-14 およびCUTO-17 細胞において化合物番号8に対して計算されたGI50 値を使用して、化合物番号8で治療されたA431 細胞において生成されたGI50 に関連して、EGFR-WT の相対的選択性を評価した (図23、下部の表)。A431 細胞におけるGI50 値とCUTO-14 におけるGI50との比率、およびA431 細胞におけるGI50 値とCUTO-17 におけるGI50との比率が計算された (図23、下部の表)。より高い比率は、EGFR-WT と比較して、EGFR 変異体に対してより高い選択性を表す。比率は、販売されているEGFR 阻害剤の参照値と比較され、結果は、化合物番号8が販売されている阻害剤に対して低減されたEGFR-WTへのオフターゲット結合を有することを示す。

20

【1787】

30

実施例6 . 様々なHER およびEGFR 変異体の選択的標的化

化合物番号8が野生型HER2、野生型EGFR、およびそれぞれの臨床的に関連のある変異体を標的とする能力を決定するために、BaF3k 細胞株およびA431 細胞株のパネルに投与し、増殖アッセイにおいて評価した。BaF3 親細胞株は、通常、増殖に関してIL-3 に依存するが、活性チロシンキナーゼで形質転換される場合、IL-3 の不在下で成長することができる。しかしながら、形質転換されたキナーゼ活性が標的とされた小分子によって阻害される場合、関連する増殖は、阻害の程度に比例して低減される。

40

BaF3 細胞株のパネルは、親BaF3 細胞株を、野生型HER2、EGFR-19DEL、EGFR-L858R、HER2-A232V、HER2-S310F、HER2-P95、HER2-R678Q、HER2-L755S、HER2-V777L、HER2-YVMA、HER2-GSP、EGFR-NPH、EGFR-SVD、EGFR-ASV、EGFR-FQEA で形質転換することによって生成された。WT-EGFR を天然に発現するA431 およびH292 細胞株を使用して、WT-EGFR 阻害を評価した。それぞれ、EGFR-ASV およびEGFR-NPH 変異体を天然に発現するCUTO-14 およびCUTO-17 患者由来細胞モデルもパネルに含まれた。増殖アッセイを行うために、細胞を96 ウェルプレートに蒔き、様々な用量の化合物番号8に供して、各細胞株の用量応答曲線を生成した。増殖は、Cell Titer Glo 細胞増殖キット

50

(Promega #G7573)を使用して評価された。簡潔に、Cell Titer Glo試薬を解凍し、30分間室温で平衡化させた。蒔いた、投与された細胞も30分間室温で平衡化させた。Cell Titer Gloを、15ul / ウェルで、蒔いた細胞に添加し、プレートを室温で20分間振盪し、Victor X3 Multimodeプレートリーダー(Perkin Elmer)を使用して、発光を測定した。Cell Titer Gloの読み取りは、化合物番号8の添加後の72時間後(T72)に行われた。用量応答曲線を各細胞株について生成し、IC50値を生成した(図24)。結果は、化合物番号8がHER-WTおよび全ての変異体に対して高い効力を有し、IC50値 < 100nMを有することを示す。対照的に、化合物番号8は、EGFR-WTに対して低減した効力を示し、A431およびH292細胞においてIC50値 > 100nMを有した。これらの結果は、細胞モデルにおいて、化合物番号8が野生型HER2ならびに様々な臨床的に関連のあるHER2およびEGFR変異体を標的とし、阻害するが、野生型EGFRを主に温存することを示す。

【1788】

実施例7. アロ-ErbB変異体腫瘍モデルにおけるインビボでのキナーゼ標的の阻害

化合物番号8がインビボでHER2およびEGFR変異体活性を標的とし、阻害する能力を、関連のある腫瘍異種移植を含有するマウスモデルを使用して試験した。異種移植マウスに化合物番号8を投与し、腫瘍を収集し、Her2およびEGFRシグナル伝達を代表するホスホサイト(phosphosite)について分析した。Her2 エクソン20-YVMA A775またはHer2 S310FまたはEGFR-Viii Ba F3腫瘍のいずれかを有するCharles River Labsからの胸腺欠損ヌードマウスを、50mg / kgで、化合物番号8の2日間急性経口投与で治療した。2回目の投与後、腫瘍を、2時間、5時間、および24時間で収集した。腫瘍組織を切り、プロテアーゼ阻害剤(Sigma P8340)ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII(Sigma P5726およびP0044)を補充した、T-PER組織タンパク質抽出試薬(Thermo Scientific #78510)を含有するPrece1lys Soft Tissue Homogenizingキット(KT03961-1-00.3.2)を使用して均質化した。組織試料を、それぞれ1分間、2回回転させることにより、Prece1lys機械において均質化した。試料チューブを、4で、15,000rpmで5分間遠心した。上清を新しいマイクロチューブに移し、4で、15,000rpmで5分間、再度回転させた。その後、上清を新しいマイクロチューブに移し、氷上に設置した。上清のタンパク質濃度を、BCA試薬キット(Thermo Scientific #23225)を使用して、測定した。腫瘍組織由来溶解物を、AlphaLISAを介して、それぞれ、pErbB2(Tyr1221/1222)またはpERK(Thr202/Tyr204)のホスホサイトを検出することにより、HER2活性またはEGFR活性のいずれかについて分析した。簡潔に、腫瘍溶解物を、プロテアーゼ阻害剤(Sigma P8340)ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII(Sigma P5726 and P0044)を補充した、1X希釈したSureFire Ultra Kit Lysis Buffer(5X供給ストック)中0.5ug / ulに希釈した。3つ組で、ウェルあたり、総腫瘍溶解物の10ulを、384ウェルOpti-plate(Perkin Elmer #6007290)に添加した。Activation Bufferを、合わせたReaction Buffer 1およびReaction Buffer 2に25倍希釈し、アクセプタービーズを合わせたReaction Bufferに50倍希釈した。5ul / ウェルのアクセプタービーズ:Reaction buffer混合物を各ウェルに添加した。プレートを覆い、プレート振盪機で5分間振盪し、次いで、暗所で、室温で90分間インキュベートした後に読み取りを行った。図25に示されるように、HER2およびERK関連ホスホサイトの両方の多量のリン酸化の大幅な低減が治療プロトコル後に生じ、化合物番号8がインビボでHER2およびEGFR活性を阻害することを示す。

【1789】

10

20

30

40

50

実施例 8 . Her 2 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害

変異体 Her 2 を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、インビボで腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 8 の能力を試験した。Her 2 S 3 1 0 F BaF3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、10 日間、1 日 1 回、50 mg / kg 、または 10 日間、1 日 1 回 (Q D) 、15 mg / kg ~ 100 mg / kg の範囲の用量依存様式のいずれかで、化合物番号 8 で治療した。腫瘍サイズは、各投与スケジュールについて測定され、退縮を評価するために分析された。50 mg / kg の化合物番号 8 の 10 日間投与に関して、腫瘍サイズは、図 26 の左側のパネルに示されるように、10 日間の時間経過にわたって観察された。ビヒクル対照における腫瘍体積は、10 日間にわたって増加したが、化合物番号 8 を投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間枠にわたって減少し、化合物番号 8 が Her 2 S 3 1 0 F 突然変異を保有する腫瘍において退縮を誘導することを示した。効果は、用量依存実験においてさらに確認された。図 26 の右側のパネルに示されるように、腫瘍は、化合物番号 8 の用量依存様式において退縮した。これらの結果は、化合物番号 8 が、Her 2 S 3 1 0 F 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長阻害および腫瘍退縮を誘導することを示す。

【 1790 】

実施例 9 . HER 2 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害

変異体 Her 2 を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、インビボで腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 26 の能力を試験した。Her 2 S 3 1 0 F BaF3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、1 日 1 回 (Q D) 、15 mg / kg 、1 日 2 回 (B I D) 、7.5 mg / kg 、および 1 日 2 回 (B I D) 、15 mg / kg のいずれかで、化合物番号 26 で治療した。腫瘍サイズは、各投与条件について測定され、退縮を評価するために分析された。図 27 に示されるように、ビヒクル対照における腫瘍体積は、時間経過にわたって増加したが、化合物番号 26 を投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間枠にわたって増加せず、化合物番号 26 が Her 2 S 3 1 0 F 突然変異を保有する腫瘍において成長を妨げることを示した。効果は、1 日 1 回 (Q D) 、15 mg / kg 、1 日 2 回 (B I D) 、7.5 mg / kg 、および 1 日 2 回 (B I D) 、15 mg / kg で投与されたマウスにおいてさらに確認された。これらの群の腫瘍サイズを評価することに加えて、各治療の 2 時間および 5 時間後の投与された個体から血漿を採取した。腫瘍応答に影響を与える可能性がある薬物動態プロファイルを決定するために、血漿試料中の化合物番号 26 のレベルを測定した。図 28 の右側のパネルに示されるように、ピーク血漿レベルは、腫瘍退縮が観察された個体数が最も多い群であった、B I D で 15 mg / kg を投与されたマウスにおいて見られた。図 28 の左側のパネルに示されるように、1 日 1 回 (Q D) 、15 mg / kg および 1 日 2 回 (B I D) 、7.5 mg / kg の投与群は、明確な腫瘍成長阻害特性を示し、一方で、B I D で 15 mg / kg の投与群は、明確な腫瘍退縮特性を示した。これらの結果は、化合物番号 26 が、Her 2 S 3 1 0 F 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長を妨げ、腫瘍退縮を誘導することを示す。

【 1791 】

実施例 10 . HER 2 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害

変異体 Her 2 を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、インビボで腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 21 の能力を試験した。Her 2 S 3 1 0 F BaF3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、10 日間、1 日 1 回 (Q D) 、50 mg / kg で、化合物番号 21 で治療した。腫瘍サイズを測定し、腫瘍成長および退縮に対する効果を評価するために分析した。図 29 に示されるように、ビヒクル対照実験における腫瘍体積は、10 日間の時間経過にわたって増加したが、化合物番号 21 を投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間枠にわたって増加せず、体積の中程度の低減を示し、化合物番号 21 が Her 2 S 3 1 0 F 突然変異を保有する腫瘍において成長を妨げ、中程度の退縮を誘導することを示した。これらの結

10

20

30

40

50

果は、化合物番号 21 が、Her 2 S 310F 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長を妨げ、腫瘍退縮を誘導することを示す。

【1792】

実施例 11 . HER 2 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害

変異体 Her 2 を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、インビボで腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 6 の能力を試験した。Her 2 S 310F Ba F 3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、10 日間、1 日 1 回 (Q D) 、30 mg / kg で、化合物番号 6 で治療した。腫瘍サイズを測定し、腫瘍成長および退縮に対する効果を評価するために分析した。図 30 に示されるように、ビヒクル対照実験における腫瘍体積は、10 日間にわたって増加したが、化合物番号 6 を投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間枠にわたって減少し、化合物番号 6 が Her 2 S 310F 突然変異を保有する腫瘍において退縮を誘導することを示した。これらの結果は、化合物番号 6 が、Her 2 S 310F 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長を妨げ、腫瘍退縮を誘導することを示す。

10

【1793】

実施例 12 . E G F R 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 8 の能力を決定するために、EGFR - エクソン 20 挿入 ASV (CUTO - 14) 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。CUTO - 14 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、示される時間経過にわたって、1 日 1 回 (Q D) 、30 mg / kg 、または 1 日 2 回 (BID) 、50 mg / kg のいずれかで、化合物番号 8 で治療し、腫瘍体積を測定した。腫瘍成長および退縮に対する化合物番号 8 の効果を評価するために、腫瘍体積を分析した。図 31 に示されるように、ビヒクル対照実験における腫瘍体積は、時間経過にわたって増加したが、Q D で 30 mg / kg の化合物番号 8 、または BID で 50 mg / kg の化合物番号 8 のいずれかの投与スキームで投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間にわたって減少した。これらの結果は、化合物番号 8 が、EGFR - エクソン 20 挿入 ASV 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長阻害および腫瘍成長退縮を誘導することを示す。

20

【1794】

実施例 13 . E G F R 変異体腫瘍を有するマウスにおける腫瘍成長阻害。

30

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 6 の能力を決定するために、EGFR - エクソン 20 挿入 ASV (CUTO - 14) 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。CUTO - 14 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、示される時間経過にわたって、1 日 1 回 (Q D) 、50 mg / kg 、または 1 日 2 回 (BID) 、25 mg / kg のいずれかで、化合物番号 6 で治療し、腫瘍体積を測定した。腫瘍成長および退縮に対する化合物番号 6 の効果を評価するために、腫瘍体積を分析した。図 32 に示されるように、ビヒクル対照実験における腫瘍体積は、時間経過にわたって増加したが、Q D で 50 mg / kg の化合物番号 6 、または BID で 25 mg / kg の化合物番号 6 のいずれかの投与スキームで投与されたマウスにおける腫瘍体積は、同じ時間にわたって減少した。これらの結果は、化合物番号 6 が、EGFR - エクソン 20 挿入 ASV 突然変異を保有する腫瘍において含む、インビボでの腫瘍成長阻害および腫瘍成長退縮を誘導することを示す。

40

【1795】

実施例 14 . Her 2 変異体腫瘍を有するマウスにおける HER 2 活性の阻害

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 21 の能力を決定するために、HER 2 エクソン 20 - YVMA A 775 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。Her 2 エクソン 20 - YVMA A 775 Ba F 3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、15 mg / kg で、化合物番号 26 の 2 日間急性経口投与で治療した。2 回目の投与後、腫瘍を、2 時間、5 時間、12 時間、および 24 時間で収集し、Alphalis を介して、pHER 2

50

活性および p E R K 活性の両方について分析した。これらの時点で、血漿も収集し、薬物動態プロファイルを決定するために、化合物番号 2 6 の存在について分析した。腫瘍組織を切り、プロテアーゼ阻害剤 (Sigma P 8340) ならびにホスファターゼ阻害剤 II および III (Sigma P 5726 および P 0044) を補充した、T - P E R 組織タンパク質抽出試薬 (Thermo Scientific # 78510) を含有する Prece1lys Soft Tissue Homogenizing キット (KT03961-1-00.3.2) を使用して均質化した。組織試料を、それぞれ 1 分間、2 回回転させることにより、Prece1lys 機械において均質化した。試料チューブを、4 度、15,000 rpm で 5 分間遠心した。上清を新しいマイクロチューブに移し、4 度、15,000 rpm で 5 分間、再度回転させた。その後、上清を新しいマイクロチューブに移し、氷上に設置した。上清のタンパク質濃度を、BCA 試薬キット (Thermo Scientific # 23225) を使用して、測定した。腫瘍組織由来溶解物を、AlphaLISA を介して、それぞれ、pHER2 (Tyr1221 / 1222) または pERK (Thr202 / Tyr204) のホスホサイトを検出することにより、HER2 活性または EGFR 活性のいずれかについて分析した。簡潔に、腫瘍溶解物を、プロテアーゼ阻害剤 (Sigma P 8340) ならびにホスファターゼ阻害剤 II および III (Sigma P 5726 and P 0044) を補充した、1 X 希釈した SureFire Ultra Kit Lysis Buffer (5 X 供給ストック) 中 0.5 μg / μl に希釈した。3 つ組で、ウェルあたり、総腫瘍溶解物の 10 μl を、384 ウェル Opti-plate (Perkin Elmer # 6007290) に添加した。Activation Buffer を、合わせた Reaction Buffer 1 および Reaction Buffer 2 に 25 倍希釈し、アクセプタービーズを合わせた Reaction Buffer に 50 倍希釈した。5 μl / ウェルのアクセプタービーズ : Reaction buffer 混合物を各ウェルに添加した。プレートを覆い、プレート振盪機で 5 分間振盪し、次いで、暗所で、室温で 90 分間インキュベートした後に読み取りを行った。対照および化合物番号 2 6 で治療した腫瘍試料において、pHer2 AlphaLISA (Perkin Elmer # ALSU-P E B 2 - A 10 K) を使用して、Her2 (Tyr1221 / 1222) のリン酸化を定量化するか、または pERK AlphaLISA (Perkin Elmer # ALSUPERK - A 10 K) を使用して、ERK1 / 2 (Thr202 / Tyr204) のリン酸化を定量化した。図 33 に示されるように、化合物番号 2 6 は、ピーク血漿レベルで、pHER2 および pERK1 / 2 のほぼ完全な低減を誘導し、化合物番号 2 6 が標的変異体 Her2 エクソン 20 - YVMA A 775 キナーゼ活性を阻害することを示す。

【 1796 】

実施例 15 . HER2 変異体腫瘍を有するマウスの治療

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号 2 1 の能力を決定するために、HER2 S 310 F 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、化合物番号 2 1 がどうかを決定した。HER2 S 310 F BaF3 腫瘍を有する Charles River Labs からの胸腺欠損ヌードマウスを、15 mg / kg で、化合物番号 2 1 の 2 日間急性経口投与で治療した。2 回目の投与後、腫瘍を、2 時間、5 時間、12 時間、および 24 時間で収集し、AlphaLISA を介して、pHER2 活性および pERK 活性の両方について分析した。これらの時点で、血漿も収集し、薬物動態プロファイルを決定するために、化合物番号 2 1 の存在について分析した。腫瘍組織を切り、プロテアーゼ阻害剤 (Sigma P 8340) ならびにホスファターゼ阻害剤 II および III (Sigma P 5726 および P 0044) を補充した、T - P E R 組織タンパク質抽出試薬 (Thermo Scientific # 78510) を含有する Prece1lys Soft Tissue Homogenizing キット (KT03961-1-00.3.2) を使用して均質化した。組織試料を、それぞれ 1 分間、2 回回転させることにより、Prece1lys 機械において均質化した。試料チューブを、

4 で、15,000 rpmで5分間遠心した。上清を新しいマイクロチューブに移し、
4 で、15,000 rpmで5分間、再度回転させた。その後、上清を新しいマイクロ
チューブに移し、氷上に設置した。上清のタンパク質濃度を、BCA試薬キット(The
ermo Scientific #23225)を使用して、測定した。腫瘍組織由来溶解物を、AlphaLISAを介して、それぞれ、pHER2(Tyr1221/122
2)またはpERK(Thr202/Tyr204)のホスホサイトを検出することにより、HER2活性またはEGFR活性のいずれかについて分析した。簡潔に、腫瘍溶解物を、プロテアーゼ阻害剤(Sigma P8340)ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII(Sigma P5726 and P0044)を補充した、1X希釈したSureFire Ultra Kit Lysis Buffer(5X供給ストック)中0.5ug/ulに希釈した。3つ組で、ウェルあたり、総腫瘍溶解物の10ulを、384ウェルOpti-plate(Perkin Elmer #6007290)に添加した。Activation Bufferを、合わせたReaction Buffer 1およびReaction Buffer 2に25倍希釈し、アクセプタービーズを合わせたReaction Bufferに50倍希釈した。5ul/ウェルのアクセプタービーズ:Reaction buffer混合物を各ウェルに添加した。プレートを覆い、プレート振盪機で5分間振盪し、次いで、暗所で、室温で90分間インキュベートした後に読み取りを行った。対照および化合物番号21で治療した腫瘍試料において、pHer2 AlphaLISA(Perkin Elmer #ALSU-P
EB2-A10K)を使用して、Her2(Tyr1221/1222)のリン酸化を定量するか、またはpERK AlphaLISA(Perkin Elmer #ALSUPERK-A10K)を使用して、ERK1/2(Thr202/Tyr204)のリン酸化を定量化した。図34に示されるように、化合物番号21は、ピーク血漿レベルで、pHER2およびpERK1/2のほぼ完全な低減を誘導し、化合物番号21が標的HER2 S310F変異体キナーゼ活性を阻害することを示す。

[1 7 9 7]

実施例 1 6 . HER2 変異体腫瘍を有するマウスの治療

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号5の能力を決定するために、HER2 S310F突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用して、化合物番号5がインビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導するかを決定した。HER2 S310F Ba/F3腫瘍を有するCharles River Labsからの胸腺欠損ヌードマウスを、15mg/kgで、化合物番号5の2日間急性経口投与で治療した。2回目の投与後、腫瘍を、2時間、5時間、12時間、および24時間で収集し、AlphaLISAを介して、pHER2活性およびpERK活性の両方について分析した。これらの時点では、血漿も収集し、薬物動態プロファイルを決定するために、化合物番号5の存在について分析した。腫瘍組織を切り、プロテアーゼ阻害剤(Sigma P8340)ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII(Sigma P5726およびP0044)を補充した、T-PER組織タンパク質抽出試薬(Thermo Scientific #78510)を含有するPrece1lys Soft Tissue Homogenizingキット(KT03961-1-00.3.2)を使用して均質化した。組織試料を、それぞれ1分間、2回回転させることにより、Prece1lys機械において均質化した。試料チューブを、4度、15,000rpmで5分間遠心した。上清を新しいマイクロチューブに移し、4度、15,000rpmで5分間、再度回転させた。その後、上清を新しいマイクロチューブに移し、氷上に設置した。上清のタンパク質濃度を、BCA試薬キット(Thermo Scientific #23225)を使用して、測定した。腫瘍組織由来溶解物を、AlphaLISAを介して、それぞれ、pHER2(Tyr1221/1222)またはpERK(Thr202/Tyr204)のホスホサイトを検出することにより、HER2活性またはEGFR活性のいずれかについて分析した。簡潔に、腫瘍溶解物を、プロテアーゼ阻害剤(Sigma P8340)ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII(Sigma P5726 and

P 0 0 4 4) を補充した、 1 X 希釀した S u r e F i r e U l t r a K i t L y s i s B u f f e r (X 供給ストック) 中 0 . 5 u g / u l に希釀した。 3 つ組で、 ウエルあたり、 総腫瘍溶解物の 1 0 u l を、 3 8 4 ウエル O p t i - p l a t e (P e r k i n E l m e r # 6 0 0 7 2 9 0) に添加した。 A c t i v a t i o n B u f f e r を、 合わせた R e a c t i o n B u f f e r 1 および R e a c t i o n B u f f e r 2 に 2 5 倍希釀し、 アクセプタービーズを合わせた R e a c t i o n B u f f e r に 5 0 倍希釀した。 5 u l / ウエルのアクセプタービーズ : R e a c t i o n b u f f e r 混合物を各ウェルに添加した。 プレートを覆い、 プレート振盪機で 5 分間振盪し、 次いで、 暗所で、 室温で 9 0 分間インキュベートした後に読み取りを行った。 対照および化合物番号 5 で治療した腫瘍試料において、 p H e r 2 A l p h a L i s a (P e r k i n E l m e r # A L S U - P E B 2 - A 1 0 K) を使用して、 H e r 2 (T y r 1 2 2 1 / 1 2 2 2) のリン酸化を定量化するか、 または p E R K A l p h a L i s a (P e r k i n E l m e r # A L S U P E R K - A 1 0 K) を使用して、 E R K 1 / 2 (T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4) のリン酸化を定量化した。 図 3 5 に示されるように、 化合物番号 5 は、 ピーク血漿レベルで、 p H E R 2 および p E R K 1 / 2 の低減を誘導し、 化合物番号 5 が標的 H E R 2 S 3 1 0 F 変異体キナーゼ活性を阻害することを示す。

【 1 7 9 8 】

実施例 1 7 . H E R 2 変異体腫瘍を有するマウスの治療

インビボでの腫瘍成長を阻害し、 腫瘍退縮を誘導する化合物番号 1 1 8 の能力を決定するため、 H E R 2 S 3 1 0 F 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。 H E R 2 S 3 1 0 F B a F 3 腫瘍を有する C h a r l e s R i v e r L a b s からの胸腺欠損ヌードマウスを、 1 5 m g / k g で、 化合物番号 1 1 8 の 2 日間急性経口投与で治療した。 2 回目の投与後、 腫瘍を、 2 時間、 5 時間、 1 2 時間、 および 2 4 時間で収集し、 A l p h a L i s a を介して、 p H E R 2 活性および p E R K 活性の両方について分析した。 これらの時点で、 血漿も収集し、 薬物動態プロファイルを決定するために、 化合物番号 1 1 8 の存在について分析した。 腫瘍組織を切り、 プロテアーゼ阻害剤 (S i g m a P 8 3 4 0) ならびにホスファターゼ阻害剤 I I および I I I (S i g m a P 5 7 2 6 および P 0 0 4 4) を補充した、 T - P E R 組織タンパク質抽出試薬 (T h e r m o S c i e n t i f i c # 7 8 5 1 0) を含有する P r e c e l l y s S o f t T i s s u e H o m o g e n i z i n g キット (K T 0 3 9 6 1 - 1 - 0 0 . 3 . 2) を使用して均質化した。 組織試料を、 それぞれ 1 分間、 2 回回転させることにより、 P r e c e l l y s 機械において均質化した。 試料チューブを、 4 度、 1 5 , 0 0 0 r p m で 5 分間遠心した。 上清を新しいマイクロチューブに移し、 4 度、 1 5 , 0 0 0 r p m で 5 分間、 再度回転させた。 その後、 上清を新しいマイクロチューブに移し、 氷上に設置した。 上清のタンパク質濃度を、 B C A 試薬キット (T h e r m o S c i e n t i f i c # 2 3 2 2 5) を使用して、 測定した。 腫瘍組織由来溶解物を、 A l p h a L i s a を介して、 それぞれ、 p H E R 2 (T y r 1 2 2 1 / 1 2 2 2) または p E R K (T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4) のホスホサイトを検出することにより、 H E R 2 活性または E G F R 活性のいずれかについて分析した。 簡潔に、 腫瘍溶解物を、 プロテアーゼ阻害剤 (S i g m a P 8 3 4 0) ならびにホスファターゼ阻害剤 I I および I I I (S i g m a P 5 7 2 6 and P 0 0 4 4) を補充した、 1 X 希釀した S u r e F i r e U l t r a K i t L y s i s B u f f e r (5 X 供給ストック) 中 0 . 5 u g / u l に希釀した。 3 つ組で、 ウエルあたり、 総腫瘍溶解物の 1 0 u l を、 3 8 4 ウエル O p t i - p l a t e (P e r k i n E l m e r # 6 0 0 7 2 9 0) に添加した。 A c t i v a t i o n B u f f e r を、 合わせた R e a c t i o n B u f f e r 1 および R e a c t i o n B u f f e r 2 に 2 5 倍希釀し、 アクセプタービーズを合わせた R e a c t i o n B u f f e r に 5 0 倍希釀した。 5 u l / ウエルのアクセプタービーズ : R e a c t i o n b u f f e r 混合物を各ウェルに添加した。 プレートを覆い、 プレート振盪機で 5 分間振盪し、 次いで、 暗所で、 室温で 9 0 分間インキュベートした後に読み取りを行った。 対照および化合物番号 1 1 8 で治療した腫瘍試料において、 p H e r 2 A l p

実施例 1 7 . H E R 2 変異体腫瘍を有するマウスの治療 (Continued)

インビボでの腫瘍成長を阻害し、 腫瘍退縮を誘導する化合物番号 1 1 8 の能力を決定するため、 H E R 2 S 3 1 0 F 突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。 H E R 2 S 3 1 0 F B a F 3 腫瘍を有する C h a r l e s R i v e r L a b s からの胸腺欠損ヌードマウスを、 1 5 m g / k g で、 化合物番号 1 1 8 の 2 日間急性経口投与で治療した。 2 回目の投与後、 腫瘍を、 2 時間、 5 時間、 1 2 時間、 および 2 4 時間で収集し、 A l p h a L i s a を介して、 p H E R 2 活性および p E R K 活性の両方について分析した。 これらの時点で、 血漿も収集し、 薬物動態プロファイルを決定するために、 化合物番号 1 1 8 の存在について分析した。 腫瘍組織を切り、 プロテアーゼ阻害剤 (S i g m a P 8 3 4 0) ならびにホスファターゼ阻害剤 I I および I I I (S i g m a P 5 7 2 6 and P 0 0 4 4) を補充した、 T - P E R 組織タンパク質抽出試薬 (T h e r m o S c i e n t i f i c # 7 8 5 1 0) を含有する P r e c e l l y s S o f t T i s s u e H o m o g e n i z i n g キット (K T 0 3 9 6 1 - 1 - 0 0 . 3 . 2) を使用して均質化した。 組織試料を、 それぞれ 1 分間、 2 回回転させることにより、 P r e c e l l y s 機械において均質化した。 試料チューブを、 4 度、 1 5 , 0 0 0 r p m で 5 分間遠心した。 上清を新しいマイクロチューブに移し、 4 度、 1 5 , 0 0 0 r p m で 5 分間、 再度回転させた。 その後、 上清を新しいマイクロチューブに移し、 氷上に設置した。 上清のタンパク質濃度を、 B C A 試薬キット (T h e r m o S c i e n t i f i c # 2 3 2 2 5) を使用して、 測定した。 腫瘍組織由来溶解物を、 A l p h a L i s a を介して、 それぞれ、 p H E R 2 (T y r 1 2 2 1 / 1 2 2 2) または p E R K (T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4) のホスホサイトを検出することにより、 H E R 2 活性または E G F R 活性のいずれかについて分析した。 簡潔に、 腫瘍溶解物を、 プロテアーゼ阻害剤 (S i g m a P 8 3 4 0) ならびにホスファターゼ阻害剤 I I および I I I (S i g m a P 5 7 2 6 and P 0 0 4 4) を補充した、 1 X 希釀した S u r e F i r e U l t r a K i t L y s i s B u f f e r (5 X 供給ストック) 中 0 . 5 u g / u l に希釀した。 3 つ組で、 ウエルあたり、 総腫瘍溶解物の 1 0 u l を、 3 8 4 ウエル O p t i - p l a t e (P e r k i n E l m e r # 6 0 0 7 2 9 0) に添加した。 A c t i v a t i o n B u f f e r を、 合わせた R e a c t i o n B u f f e r 1 および R e a c t i o n B u f f e r 2 に 2 5 倍希釀し、 アクセプタービーズを合わせた R e a c t i o n B u f f e r に 5 0 倍希釀した。 5 u l / ウエルのアクセプタービーズ : R e a c t i o n b u f f e r 混合物を各ウェルに添加した。 プレートを覆い、 プレート振盪機で 5 分間振盪し、 次いで、 暗所で、 室温で 9 0 分間インキュベートした後に読み取りを行った。 対照および化合物番号 1 1 8 で治療した腫瘍試料において、 p H e r 2 A l p

10

20

30

40

50

halisa (Perkin Elmer #ALSU-PEB2-A10K) を使用して、Her2 (Tyr1221/1222) のリン酸化を定量化するか、または pERK AlphalisA (Perkin Elmer #ALSUPERK-A10K) を使用して、ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化を定量化した。図36に示されるように、化合物番号118は、ピーク血漿レベルで、pHER2およびpERK1/2の低減を誘導し、化合物番号118が標的HER2 S310F変異体キナーゼ活性を阻害することを示す。

【1799】

実施例18 . HER2変異体腫瘍を有するマウスの治療

インビボでの腫瘍成長を阻害し、腫瘍退縮を誘導する化合物番号27の能力を決定するために、HER2S310F突然変異を含有するマウス腫瘍モデルを使用した。HER2

S310F BaF3腫瘍を有するCharles River Labsからの胸腺欠損ヌードマウスを、15mg/kgで、化合物番号27の2日間急性経口投与で治療した。2回目の投与後、腫瘍を、2時間、5時間、12時間、および24時間で収集し、AlphalisAを介して、pHER2活性およびpERK活性の両方について分析した。これらの時点で、血漿も収集し、化合物の薬物動態プロファイルを決定するために、化合物番号27の存在について分析した。腫瘍組織を切り、プロテアーゼ阻害剤 (Sigma P8340) ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII (Sigma P5726およびP0044) を補充した、T-PER組織タンパク質抽出試薬 (Thermo Scientific #78510) を含有するPrece1lys Soft Tissue Homogenizingキット (KT03961-1-000.3.2) を使用して均質化した。組織試料を、それぞれ1分間、2回回転させることにより、Prece1lys機械において均質化した。試料チューブを、4で、15,000rpmで5分間遠心した。上清を新しいマイクロチューブに移し、4で、15,000rpmで5分間、再度回転させた。その後、上清を新しいマイクロチューブに移し、氷上に設置した。上清のタンパク質濃度を、BCA試薬キット (Thermo Scientific #23225) を使用して、測定した。腫瘍組織由来溶解物を、AlphalisAを介して、それぞれ、pHER2 (Tyr1221/1222) またはpERK (Thr202/Tyr204) のホスホサイトを検出することにより、HER2活性またはEGFR活性のいずれかについて分析した。簡潔に、腫瘍溶解物を、プロテアーゼ阻害剤 (Sigma P8340) ならびにホスファターゼ阻害剤IIおよびIII (Sigma P5726 and P0044) を補充した、1X希釈したSureFire Ultra Kit Lysis Buffer (5X供給ストック) 中0.5ug/ulに希釈した。3つ組で、ウェルあたり、総腫瘍溶解物の10ulを、384ウェルOpti-plate (Perkin Elmer #6007290) に添加した。Activation Bufferを、合わせたReaction Buffer 1およびReaction Buffer 2に25倍希釈し、アクセプタービーズを合わせたReaction Bufferに50倍希釈した。5ul/ウェルのアクセプタービーズ: Reaction buffer混合物を各ウェルに添加した。プレートを覆い、プレート振盪機で5分間振盪し、次いで、暗所で、室温で90分間インキュベートした後に読み取りを行った。対照および化合物番号27で治療した腫瘍試料において、pHer2 AlphalisA (Perkin Elmer #ALSU-PEB2-A10K) を使用して、Her2 (Tyr1221/1222) のリン酸化を定量化するか、または pERK

AlphlisA (Perkin Elmer #ALSUPERK-A10K) を使用して、ERK1/2 (Thr202/Tyr204) のリン酸化を定量化した。図37に示されるように、化合物番号27での治療は、ピーク血漿レベルで、pHER2およびpERK1/2の低減を誘導し、化合物番号27が標的HER2 S310F変異体キナーゼ活性を阻害することを示す。

【1800】

等価物

10

20

30

40

50

本開示の1つ以上の実施形態の詳細は、上述の付隨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。

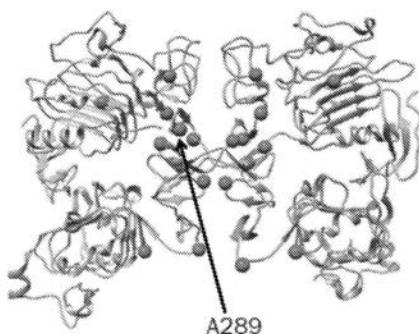
【1801】

前述の説明は、単に図示の目的のために提示され、付隨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。

10

【図1】

図1



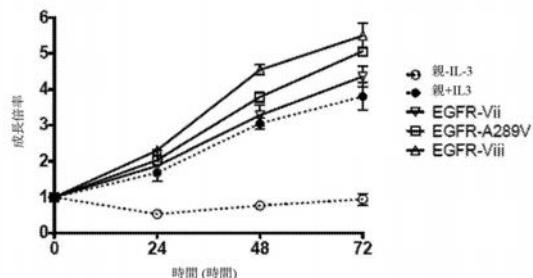
【図2】

図2



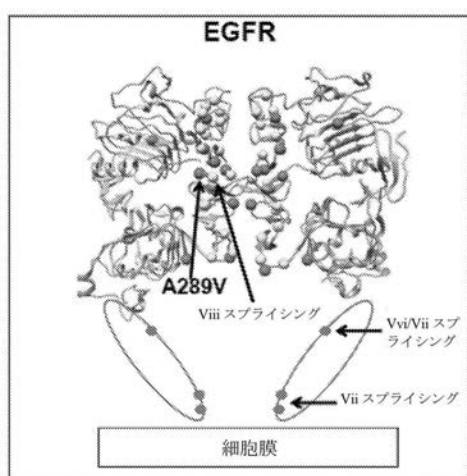
【図3】

図3



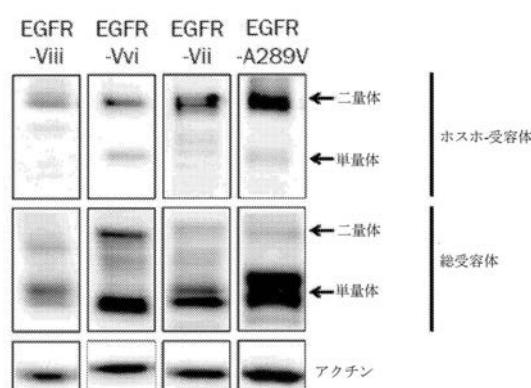
【図4】

図4



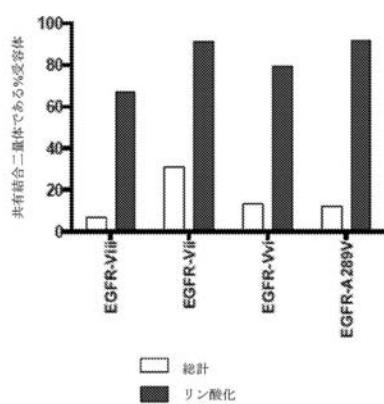
【図5 A】

図5 A



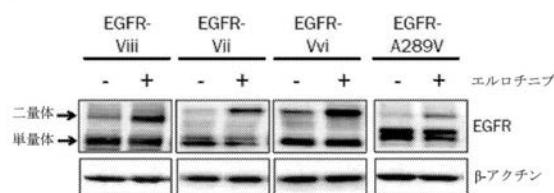
【図5 B】

図5 B



【図7 A】

図7 A



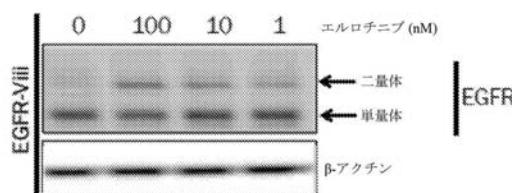
【図6】

図6



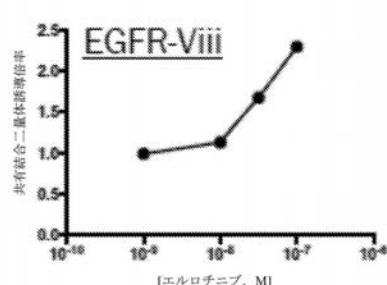
【図7 B】

図7 B



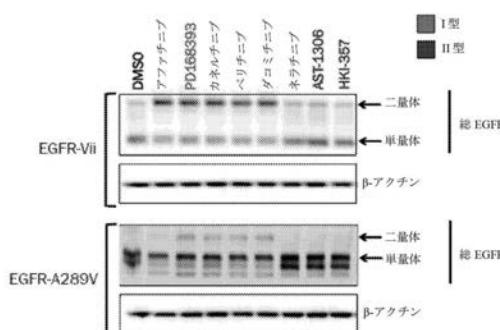
【図 7 C】

図 7 C



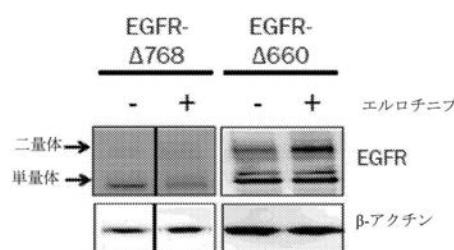
【図 8】

図 8



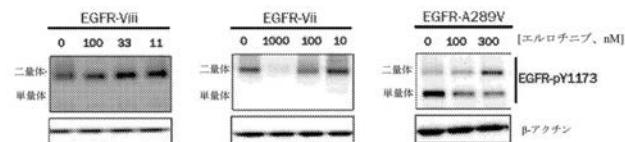
【図 9】

図 9



【図 10 A】

図 10 A



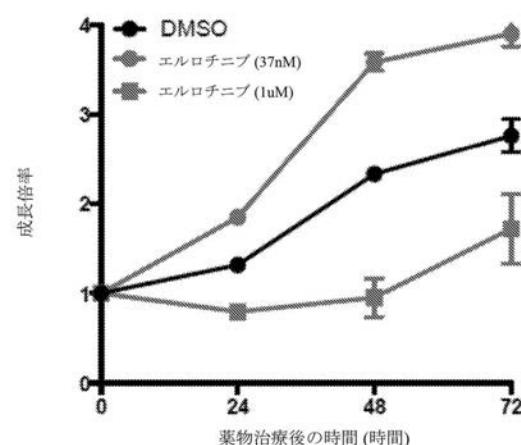
【図 10 B】

図 10 B



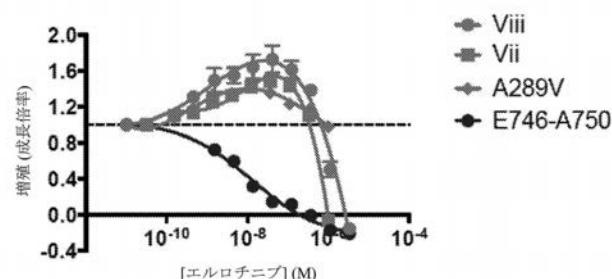
【図 11 A】

図 11 A



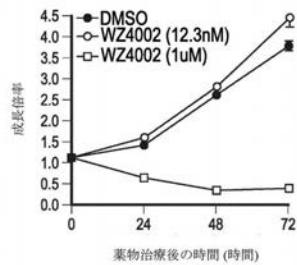
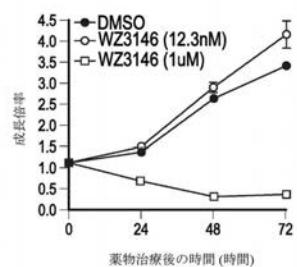
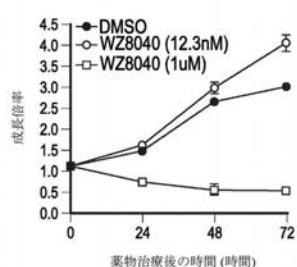
【図 11 B】

図 11 B



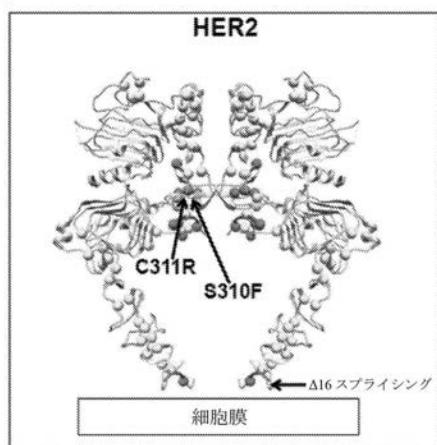
【図 12】

図 12



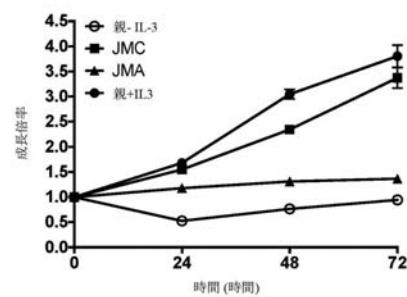
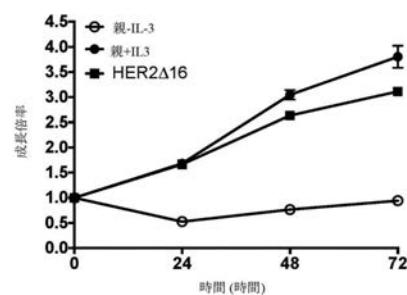
【図 1 3 A】

図 1 3 A



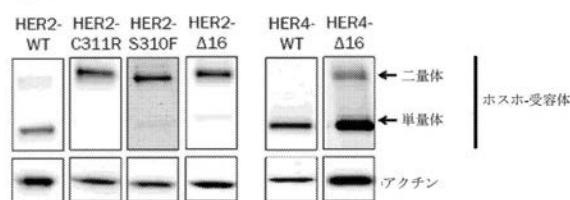
【図 1 3 B】

図 1 3 B



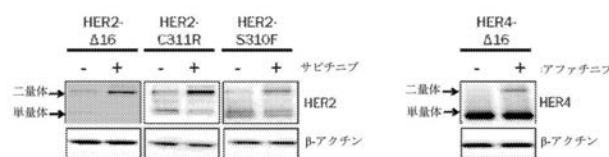
【図 1 4】

図 1 4



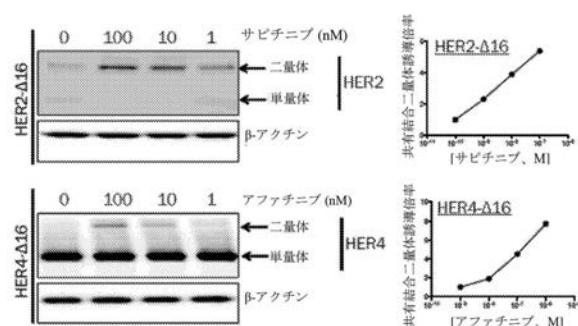
【図 1 5 A】

図 1 5 A



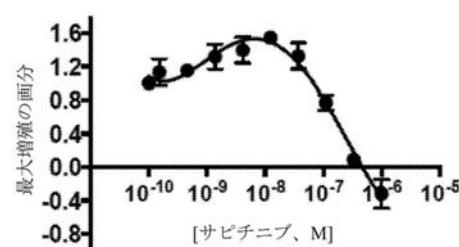
【図 1 5 B】

図 1 5 B



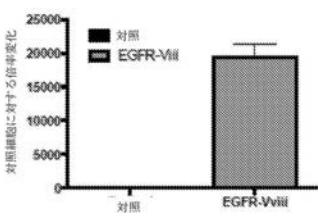
【図 1 6】

図 1 6



【図 17 A】

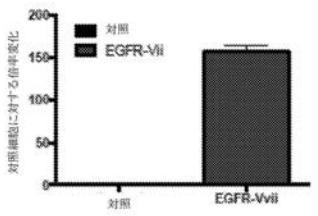
図 17 A



EGFRVIII
フォワード TCGGGCTCTGGAGGAAA
プローブ ATGTGGTGACAGATCACGGCTCGT
リバース CCGTCTTCCCTCCATCTCATAG

【図 17 B】

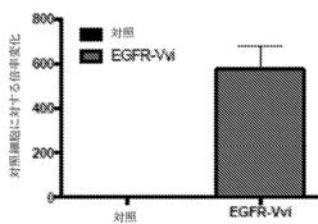
図 17 B



EGFR-VII
フォワード CITCTGGAGGGATGCACTG
プローブ CAACGAAATGGGCCAAAGATCCCCGT
リバース GACCACCAAGCAGCAAGA

【図 17 C】

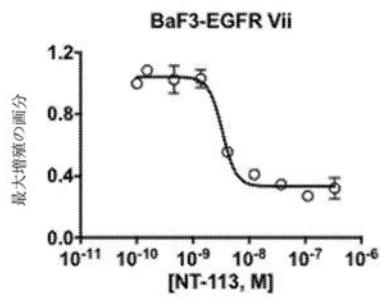
図 17 C



EGFR-VII
フォワード CCATGCCCTTGAGAACCTAGAA
プローブ ACATGAGGCCAAGGGAGTTGTGGA
リバース CTCTGGGTGGCACTGTATG

【図 18】

図 18



【図 19】

図 19

ErbB阻害剤	ErbB WT	EGFR-ATP 部位 変異体	HER2 アロステリック変異体	ErbB エクソソン 20 挿入				EGFR エクソソン >20 次 失
				H4006	H4006 S310F R678Q/V777L/L755S V842I	YVMA	NPH	
エレロチニブ (Taceva (商標))	144	>1000	16	30	>1000	592	>1000	>1000
アフチニブ (Gilotrif (商標))	7	6	1	0.6	14	4	5	14
ネラチニブ (Nerlynx (商標))	33	1	67	43	6	1	1	3
オシメルチニブ (Tagrisso (商標))	134	36	3	5	93	12	24	33

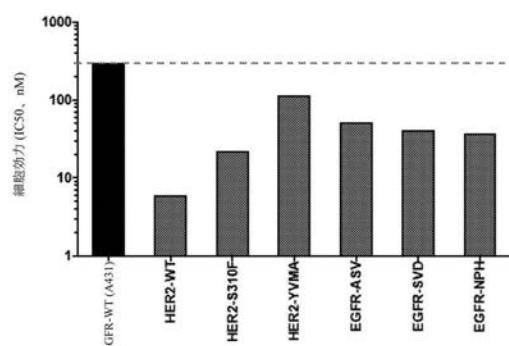
【図 20】

図 20

ErbB阻害剤	ErbB WT	EGFR-ATP 部位変異体	ErbB エクソソン 20 挿入				EGFR エクソソン >20 次 失	
			EGFR-19 クリ失	H4006	HER2- YVMA	GSP	ASV	
エレロチニブ (Taceva (商標))	144	>1000	16	30	>1000	>1000	>1000	>1000
アフチニブ (Gilotrif (商標))	7	6	1	0.6	45	9	97	>1000
ネラチニブ (Nerlynx (商標))	33	1	67	43	13	8	109	135
オシメルチニブ (Tagrisso (商標))	134	36	3	5	527	188	267	110

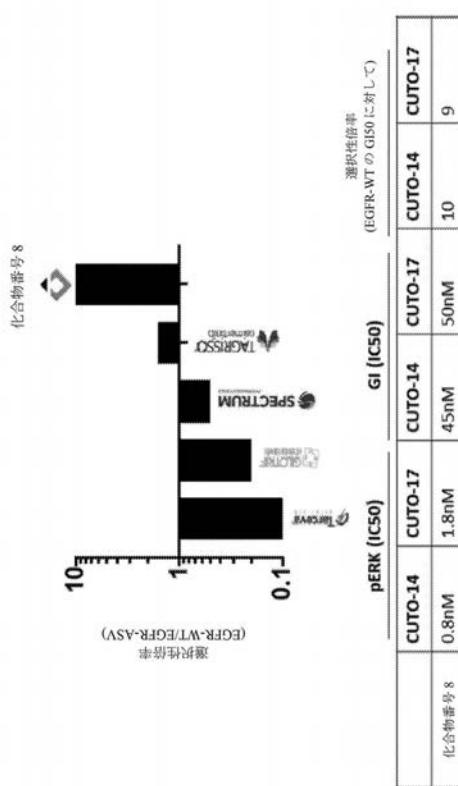
【図21】

図21



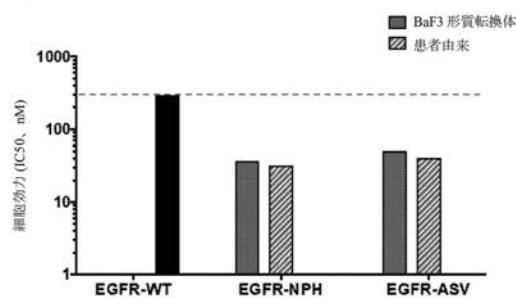
【図23】

図23



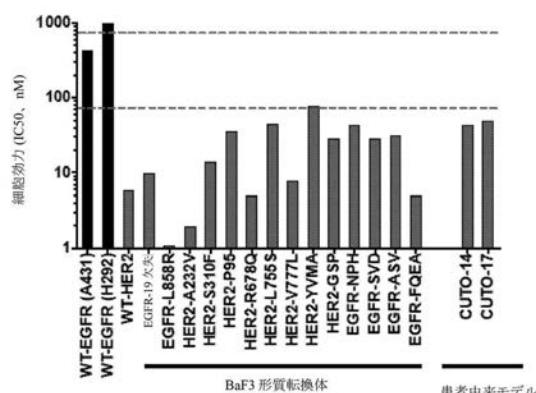
【図22】

図22



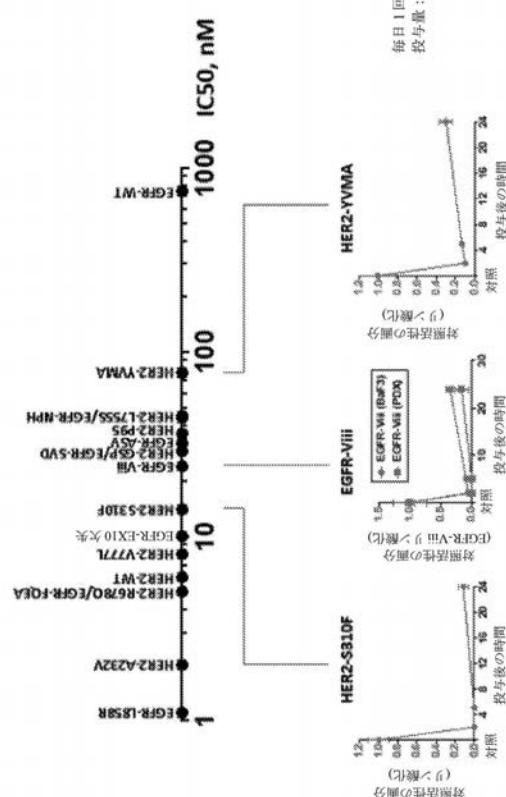
【図24】

図24



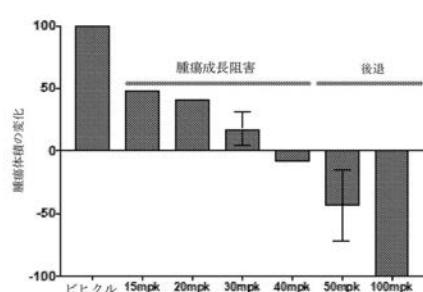
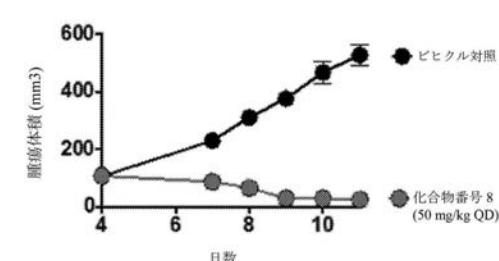
【図25】

図25



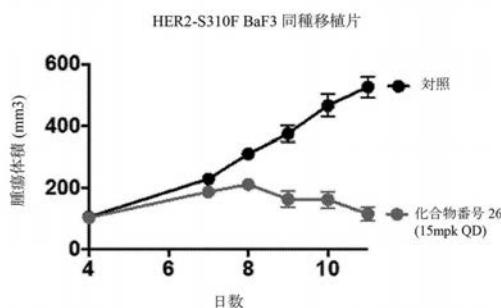
【図26】

図26



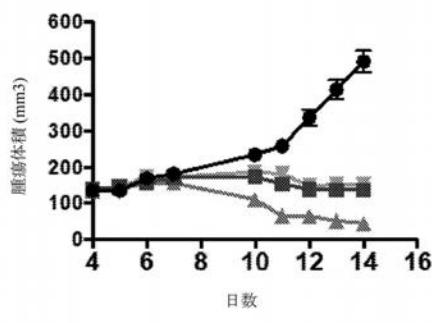
【図27】

図27



【図28】

図28

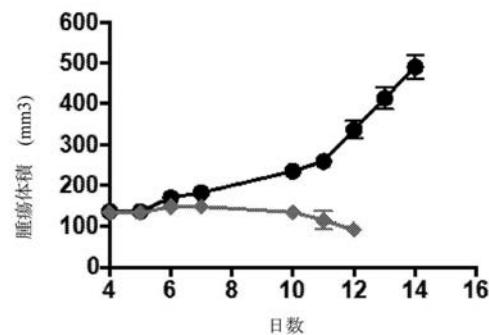


- 対照
- 化合物番号 26 (15 mpk QD)
- ▲ 化合物番号 26 (7.5 mpk BID)
- ★ 化合物番号 26 (15 mpk BID)

用量	# 後退	血漿曝露 (ng/ml)
15mpk QD	4/10	• 2時間: 457 • 5時間: 209
7.5mpk BID	3/10	• 2時間: 262 • 5時間: 110
15mpk BID	10/10	• 2時間: 430 • 5時間: 212

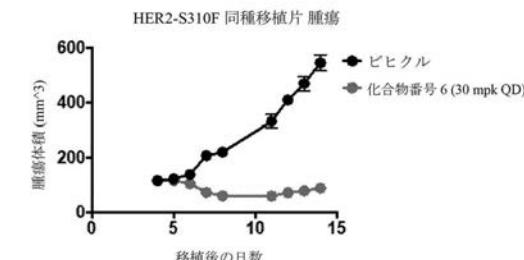
【図29】

図29



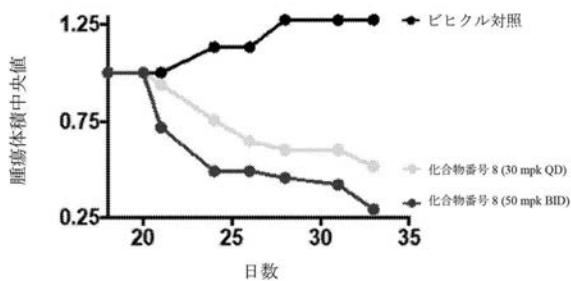
【図30】

図30



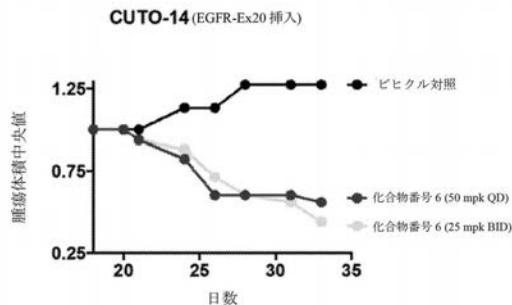
【図31】

図31



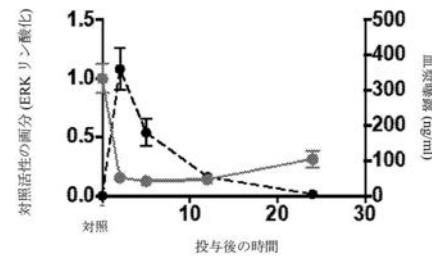
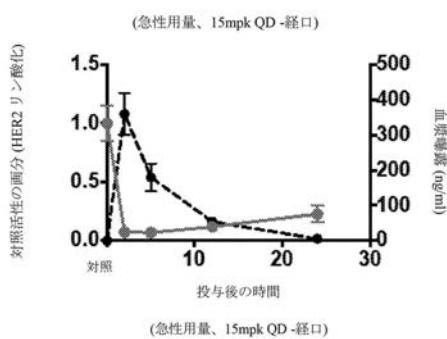
【図32】

図32



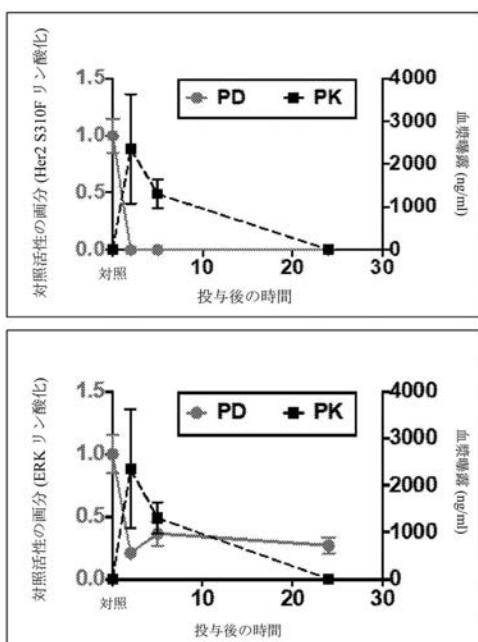
【図33】

図33



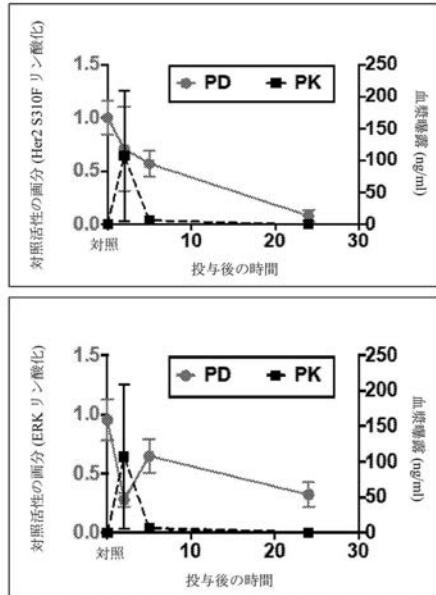
【図34】

図34



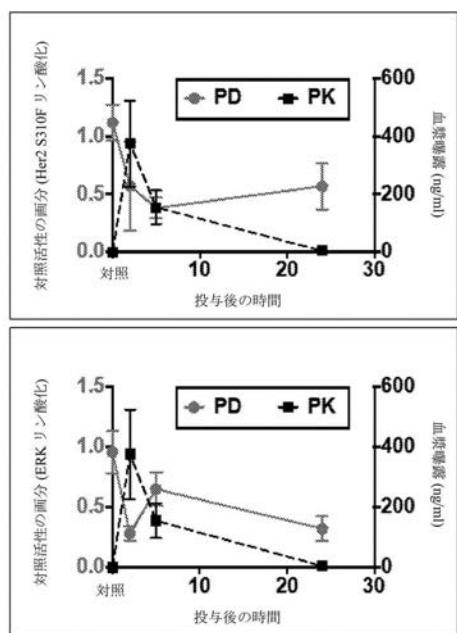
【図35】

図35



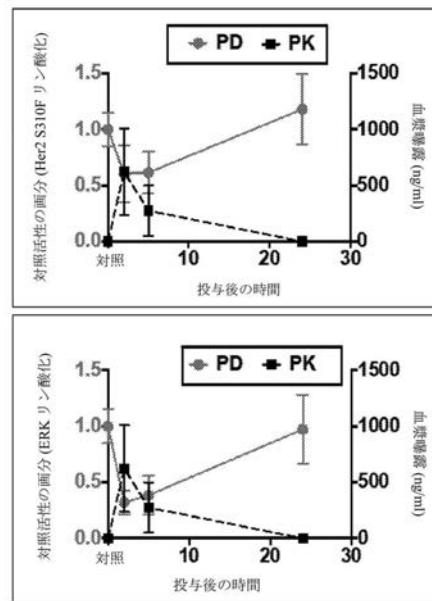
【図36】

図36



【図37】

図37



【配列表】

2022502495000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2019/052784
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/94 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/10 C07D413/14 C07D487/04 C07D487/10 C07D491/04 C07D491/10 C07D493/10 A61K31/517 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, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2013/173254 A1 (ZHANG DAWEI [US]) 21 November 2013 (2013-11-21) claims 1-12, 19; example 17 ----- CN 103 965 120 B (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO LTD; UNIV ZHEJIANG) 17 August 2016 (2016-08-17) compound with RN 1420404-56-3; page 65 - page 66; claim 1; compounds 20, 24 ----- -/-/			1-20, 23-141
X				1-20, 23-141
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
11 December 2019		08/01/2020		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Grégoire, Ariane		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/052784

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ASADOLLAHI-BABOLI M ED - MEDINA-FRANCO JOSÉ L: "In silico evaluation, molecular docking and QSAR analysis of quinazoline-based EGFR-T790M inhibitors", MOLECULAR DIVERSITY, ESCOM SCIENCE PUBLISHERS, LEIDEN, NL, vol. 20, no. 3, 21 May 2016 (2016-05-21), pages 729-739, XP035999887, ISSN: 1381-1991, DOI: 10.1007/S11030-016-9672-0 [retrieved on 2016-05-21] abstract; table 1; compounds 5-8 -----	1-16,18, 20, 24-141
X	WO 2012/136099 A1 (QILU PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]; WANG JINGYI [CN] ET AL.) 11 October 2012 (2012-10-11) page 58 - page 64; claim 1; examples 4, 6, 16, 18 -----	1-16,18, 20, 24-141
X	WO 99/06378 A1 (WARNER LAMBERT CO [US]; BRIDGES ALEXANDER JAMES [US]) 11 February 1999 (1999-02-11) Compounds of page 21 lines 19-26 and page 27 lines 12-13 and 16-17; page 20, line 5 - line 9; claim 1 -----	1-18,20, 23-141
X	US 8 735 409 B2 (ZHANG QIANG [US]; ZHU HONGWEN [US]) 27 May 2014 (2014-05-27) specific compound of col. 30 lines 35-36; column 21 - column 22; compound Ie -----	1-21, 23-141
X	WO 2014/177038 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO LTD [CN]) 6 November 2014 (2014-11-06) claims 1, 13, 24; examples 47, 48 -----	1-141
X	WO 2016/055982 A1 (ACERTA PHARMA BV [NL]) 14 April 2016 (2016-04-14) claims 1, 15, 20 -----	1-141

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/052784

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2013173254	A1	21-11-2013	CN US WO	104736155 A 2015126537 A1 2013173254 A1		24-06-2015 07-05-2015 21-11-2013
CN 103965120	B	17-08-2016		NONE		
WO 2012136099	A1	11-10-2012	CN WO	102731485 A 2012136099 A1		17-10-2012 11-10-2012
WO 9906378	A1	11-02-1999	AU US US WO ZA	8760798 A 6127374 A 6562818 B1 9906378 A1 9806732 B		22-02-1999 03-10-2000 13-05-2003 11-02-1999 02-02-1999
US 8735409	B2	27-05-2014	CN CN US WO	102686581 A 105037333 A 2013035350 A1 2011084796 A2		19-09-2012 11-11-2015 07-02-2013 14-07-2011
WO 2014177038	A1	06-11-2014	CN TW US WO	104119350 A 201444822 A 2016039838 A1 2014177038 A1		29-10-2014 01-12-2014 11-02-2016 06-11-2014
WO 2016055982	A1	14-04-2016	AR TW WO	102258 A1 201629036 A 2016055982 A1		15-02-2017 16-08-2016 14-04-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 491/08	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 407/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/14	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 1 2 P 21/02 (2006.01)	C 1 2 P 21/02	C

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,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,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100166165

弁理士 津田 英直

(72)発明者 アレクサンダー フロール

イスラエル, 4 0 5 1 バーゼル, アエッセンフォアシュタット 3 6

(72)発明者 アレクサンダー メイウェグ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 7 9 0 , ストーニー ブルック, ヘルス サイエンス ドラ
イブ 2 5 , スイート 1 0 5

(72)発明者 ジョージ トレーナー

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 7 9 0 , ストーニー ブルック, ヘルス サイエンス ドラ
イブ 2 5 , スイート 1 0 5

(72)発明者 ディビッド エム. エプスタイン

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 1 0 6 , フィラデルフィア, ローカスト ストリート 2
0 0 , アパートメント 1 7 エーエイチ ノース

(72)発明者 マシュー オコナー

アメリカ合衆国，ニューヨーク 11762，マサペクア パーク，フィラデルフィア アベニュー
475

(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 11734，ハンティントン，サミス ストリート 77

(72)発明者 ルーカ アリスト

イスラエル，ツエーハー - 4125 リーエン，シュツツエンラインパーク 10

F ターム(参考) 4B064 AG20 CA10 CA19 CC24 DA01

4B065 AA93X AB01 AC14 BA01 CA24 CA44

4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB04 BB07 BB09 CC02 CC04 CC07

CC15 CC16 CC19 EE01 EE02 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 CC14 CC31 CC34 CC54 CC64 CC73

DD02 DD03 DD08 DD10 DD12 DD28 DD29 DD31

4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC73 BC88 CB02 CB03 CB22 GA02

GA07 GA08 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC20

4H045 AA10 AA50 BA10 CA40 DA50