

明 細 書

発明の名称： 脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 脊髄性筋萎縮症 (S p i n a l M u s c u l a r A t r o p h y, SMA) は、脊髄前角細胞の病変によって起きる神経原性の筋萎縮症であり、第5染色体に責任遺伝子を有する常染色体性劣性遺伝病である。

[0003] SMAの責任遺伝子は、s u r v i v a l m o t o r n e u r o n 1 (SMN1) 遺伝子であることが知られている。SMN1 遺伝子は、染色体5 q 1 3 dにあり、ヌル変異や欠失変異など、活性をなくす変異がホモ接合になると、SMAが発症する。

[0004] 染色体5 q 1 3 dには、向反性に、SMN1 遺伝子の重複遺伝子であるSMN2 遺伝子が存在するが、エクソン7の6位のヌクレオチドがCからTに変異している。この変異は、アミノ酸置換を伴わない塩基置換であるが、スプライシングの際、エクソン7を飛ばしてスプライシングするというオルタナティブ・スプライシングを生じやすくする。そのため、SMN2 遺伝子が産生する約90%のタンパク質の機能が不十分である一方、約10%のタンパク質は、SMN1 遺伝子と同一の、正常な機能を有するタンパク質となる。従って、SMN1 遺伝子の機能が失われると、SMN2 遺伝子が存在しても正常な機能を有するタンパク質の量が著しく低下し、SMAが発症することになる。

[0005] SMN2 遺伝子のコピー数は、SMA患者によって異なり、コピー数が多いほど、症状が軽いことが知られている。このことから、正常な機能を有するタンパク質の量を増やすことが、SMAの治療につながると考えられている。

[0006] 最近、SMN2 mRNAのスプライシングを調節するアンチセンス化合物

が開発された（例えば、特許文献 1 参照）。このアンチセンス化合物は、S MN 2 遺伝子のスプライシングが正常に進むように調節することによって、正常な機能を有するタンパク質量を増加させ、SMA の症状を軽減する。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献 1 : WO 2 0 1 0 / 1 4 8 2 4 9 公開公報

発明の概要

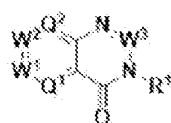
発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明にかかる一実施態様は、下記式 (I) :

[化 1]



(I)

(式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 はそれぞれ独立して $C-R^2$ 、 $C-R^3$ 、 $C-R^c$ 、及び $C-R^d$ からなる群から選択され、下記 (i) ~ (iv) のいずれかであり；

(i) W^3 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子；

(ii) W^3 が $C-R^3$ のとき、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシ；

(iii) W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

(iv) W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^c$ 、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香

性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

R^2 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、6員以上の芳香環であり；

R^3 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環であり；

Q^1 はC- R^a 、Nから選択され；

Q^2 はC- R^b 、Nから選択され；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、及びシアノ基からなる群から選択される。）

で表される化合物またはその塩である。

[0010] 上記式(1)において、 R^2 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、2つ以上の複素原子を含む8～10員の含窒素芳香族複素環基であり、 R^3 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む3～14員の非芳香族複素環基であってもよい。また、 R^2 が、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロ[1, 2-c]ピリミジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、2, 1-ベンゾイソオキサゾリル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、フロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-c]ピリジニル、イミダゾ

[1, 2-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 5-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 5-b] ピリダジニル、ピロロ [3, 2-c] ピリダジニル、ピロロ [3, 2-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-b] ピラジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリダジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-c] ピリダジニル、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、プリニル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、オキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、またはオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、からなる群から選択される、芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、1~3個の R^4 によって任意に置換されていてもよく； R^3 が、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、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、オクタヒドロピロロ [3, 4-b] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 2-b] ピロリル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジニル、オクタヒドロ-5 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6 H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-シクロペンタピラジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-キノキサリニル、オクタヒドロ-2 H-ピリド [1,

2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、1-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1, 5-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1-アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプチル、1-アザスピロ [3. 4] オクチル、2-アザスピロ [3. 4] オクチル、5-アザスピロ [3. 4] オクチル、6-アザスピロ [3. 4] オクチル、1-アザスピロ [4. 4] ノニル、2-アザスピロ [4. 4] ノニル、1-アザスピロ [4. 5] デカニル、2-アザスピロ [4. 5] デカニル、6-アザスピロ [4. 5] デカニル、7-アザスピロ [4. 5] デカニル、8-アザスピロ [4. 5] デカニル、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、1,

6-ジアザスピロ[3.5]ノニル、1, 7-ジアザスピロ[3.5]ノニル、2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノニル、2, 6-ジアザスピロ[3.5]ノニル、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノニル、5, 8-ジアザスピロ[3.5]ノニル、1, 7-ジアザスピロ[4.5]デシル、1, 8-ジアザスピロ[4.5]デシル、2, 6-ジアザスピロ[4.5]デシル、2, 7-ジアザスピロ[4.5]デシル、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デシル、6, 9-ジアザスピロ[4.5]デシル、からなる群から選択される脂肪族複素環であり、前記脂肪族複素環は1～3個の R^5 によって任意に置換されていてもよく、前記脂肪族複素環に1～3個の二重結合を有してもよく、前記脂肪族複素環に環上の炭素をカルボニル炭素とする1～3個のカルボニル基を含んでもよく； R^4 、 R^5 は、

(I) ハロゲン；

(II) シアノ基；

(III) ニトロ基；

(IV) ヒドロキシ基であって、当該ヒドロキシ基は、

(a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良い
 C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-10} シクロアルキル基で置換されていても良い
 ；

(V) アミノ基であって、当該アミノ基は、

(a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されても良い C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-10} シクロアルキル基で置換されても良い；

(V1) (a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

から選択される1～5個の置換基で置換されても良い C_{1-6} アルキル基、もしくは C_{1-10} のシクロアルキル基からなる群から選択されてもよい。

[0011] 上記式(1)にかかる化合物が、2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オンであってもよい。

[0012] 本発明にかかる他の実施態様は、上記いずれかの化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬である。本医薬が、スプライシング調節剤であってもよく、正常なSMN mRNA及び／又は正常なSMNタンパク質の発現を増強する発現増強剤であってもよく、脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤であってもよい。

[0013] 本発明にかかるさらなる実施態様は、上記いずれかの化合物またはその塩を有効成分として含有するスプライシング調節剤、正常なSMN mRNA及び／又は正常なSMNタンパク質の発現を増強する発現増強剤、または脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤である。

[0014] 本発明にかかるさらなる実施態様は、脊髄性筋萎縮症に罹患した哺乳動物(ヒトを除く)に対し、上記いずれかの化合物またはその塩の有効量を投与

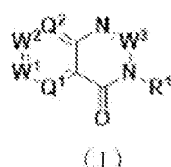
する、脊髄性筋萎縮症の予防または治療方法である。

[0015] 本発明にかかるさらなる実施態様は、脊髄性筋萎縮症の予防または治療に使用するための、上記いずれかの化合物またはその塩である。

[0016] 本発明にかかるさらなる実施態様は、脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤を製造するための、上記いずれかの化合物またはその塩の使用である。

[0017] 本発明にかかるさらなる実施態様は、下記式 (I) :

[化 1]



(式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 はそれぞれ独立して $C-R^2$ 、 $C-R^3$ 、 $C-R^c$ 、及び $C-R^d$ からなる群から選択され、下記 (i) ~ (iv) のいずれかであり；

(i) W^3 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子；

(ii) W^3 が $C-R^3$ のとき、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシ；

(iii) W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

(iv) W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^c$ 、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

R^2 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、6員以上の芳香環であり；

R^3 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環であり；

Q^1 は $C-R^a$ 、Nから選択され；

Q^2 は $C-R^b$ 、Nから選択され；

R^a、R^b、R^c、R^dはそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、及びシアノ基からなる群から選択される。)

で表される化合物またはその塩が、正常なSMNmRNA及び／又は正常なSMNタンパク質の発現を増強することを調べる方法である。この方法は、エクソン7の6位のヌクレオチドがTであるSMN遺伝子を有する細胞に前記化合物またはその塩を接触させる工程と、前記細胞内のエクソン7を有するSMNmRNAまたはエクソン7がコードするアミノ酸配列を有するSMNタンパク質の発現量が、前記化合物またはその塩によって増加するかどうか調べる工程と、を含んでもよい。前記発現がPCRまたはウエスタン・ブロッティングによって調べられてもよい。

==関連文献とのクロスリファレンス==

本出願は、2018年6月27日付で出願した日本国特許出願2018-122551に基づく優先権を主張するものであり、当該基礎出願を引用することにより、本明細書に含めるものとする。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]本発明にかかる一実施例で用いたオリゴDNAスタンダードの塩基配列を示す図である。

[図2]本発明にかかる一実施例で用いたPCRプライマーとプローブの塩基配列を示す図である。(A)はSMNのエクソン7と8が連続したFL-SMNの検出用PCRプライマーとプローブで、(B)はエクソン7がスキッピングしたSMNのDelet a 7の検出用PCRプライマーとプローブである。

[図3]本発明にかかる一実施例において、エクソン7を有するFL-SMN及びエクソン7を有しないDelet a 7について、各cDNAを特異的に検出するqPCR系の原理を示す模式図である。(A) SMN2遺伝子のゲノム上での構造 (B) FL-SMN cDNAの検出原理 (C) FL-SMNオリゴDNAスタンダードを用いて作成した検量線 (D) Delet a 7 cDNAの検出原理 (E) Delet a 7オリゴDNAスタンダードを用いて作成した

検量線。

[図4]本発明にかかる一実施例において、GAPDHオリゴDNAスタンダードを用いて作成した検量線を示す図である。

[図5-1]本発明にかかる一実施例の代表的な化合物について、用量依存的なFL-SMNとDelta 7のmRNA変動、及びSMNタンパクの増加を示す図である。y軸はGAPDHで標準化したFL-SMNとDelta 7のmRNA発現量またはSMNのタンパク質発現量をコントロール群（DMSO添加）で100%とした。x軸は、各化合物の濃度である。

[図5-2]図5-1の続き。

[図5-3]図5-2の続き。

[図5-4]図5-3の続き。

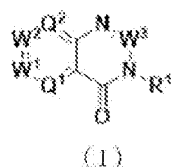
発明を実施するための形態

[0019] 本発明の目的、特徴、利点、およびそのアイデアは、本明細書の記載により、当業者には明らかであり、本明細書の記載から、当業者であれば、容易に本発明を再現できる。以下に記載された発明の実施の形態および具体的な実施例などは、本発明の好ましい実施態様を示すものであり、例示または説明のために示されているのであって、本発明をそれらに限定するものではない。本明細書で開示されている本発明の意図並びに範囲内で、本明細書の記載に基づき、様々な改変並びに修飾ができることは、当業者にとって明らかである。

[0020] [化合物]

本発明の実施形態における化合物は、下記式(1)：

[化1]



(式中、W¹、W²、W³はそれぞれ独立してC-R²、C-R³、C-R^c、及

び $C-R^d$ からなる群から選択され、下記 (i) ~ (iv) のいずれかであり；

(i) W^3 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^c$ または N、 R^1 が水素原子；

(ii) W^3 が $C-R^3$ のとき、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^c$ または N、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシ；

(iii) W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^c$ または N、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1 つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

(iv) W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^c$ 、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1 つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

R^2 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、6 員以上の芳香環であり；

R^3 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、1 つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環であり；

Q^1 は $C-R^a$ 、N から選択され；

Q^2 は $C-R^b$ 、N から選択され；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、及びシアノ基からなる群から選択される。）

で表される化合物またはその塩である。

[0021] 上記式 (I) において、 R^2 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、2 つ以上の複素原子を含む 8 ~ 10 員の含窒素芳香族複素環基であり、 R^3 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、1 つ以上の窒素原子を含む 3 ~ 14 員の非芳香族複素環基であってもよい。また、 R^2 が、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロ [1, 2-c] プリミジニル、ピロロ [1, 2-b] プリミジニル、イミダゾ [1, 2-a] プリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] プリジニル、イミダゾ [1, 5-a] プリジニル、ピロロ [3, 2-b] プリジニル、ピロロ [3, 2-c] プリジニル、ピロロ [2, 3-c] プリジニル

、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、2, 1-ベンゾイソオキサゾリル、フロ [3, 2-b] ピリジニル、フロ [3, 2-c] ピリジニル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、フロ [2, 3-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジニル、ピラゾロ [4, 3-c] ピリジニル、ピラゾロ [4, 3-b] ピリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピラジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル、ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジニル、ピラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル、イミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピラジニル、イミダゾ [1, 5-c] ピリミジニル、イミダゾ [1, 5-b] ピリダジニル、ピロロ [3, 2-c] ピリダジニル、ピロロ [3, 2-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-b] ピラジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリダジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-c] ピリダジニル、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、プリニル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、オキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、またはオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、からなる群から選択される、芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、1~3個のR⁴によって任意に置換されていてもよく；R³が、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、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、オクタハ

イドロピロロ [3, 4-b] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 2-b] ピロリル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジニル、オクタヒドロ-5 H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6 H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1 H-シクロペンタピラジニル、オクタヒドロ-1 H-ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-キノキサリニル、オクタヒドロ-2 H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル、1-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1, 5-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3, 6

ージアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6, 8-ジアザビシクロ [3. 2.
 . 2] ノニル、1-アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2-アザスピロ [3.
 3] ヘプチル、1-アザスピロ [3. 4] オクチル、2-アザスピロ [3.
 4] オクチル、5-アザスピロ [3. 4] オクチル、6-アザスピロ [3.
 4] オクチル、1-アザスピロ [4. 4] ノニル、2-アザスピロ [4. 4
] ノニル、1-アザスピロ [4. 5] デカニル、2-アザスピロ [4. 5]
 デカニル、6-アザスピロ [4. 5] デカニル、7-アザスピロ [4. 5]
 デカニル、8-アザスピロ [4. 5] デカニル、1, 6-ジアザスピロ [3.
 . 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、1, 7-ジア
 ザスピロ [4. 4] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、1,
 6-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニ
 ル、2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 6-ジアザスピロ [3.
 5] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピ
 ロ [3. 5] ノニル、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、1, 8-ジ
 アザスピロ [4. 5] デシル、2, 6-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2
 , 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デ
 シル、6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシル、からなる群から選択される
 脂肪族複素環であり、前記脂肪族複素環は1～3個のR⁵によって任意に置換
 されていてもよく、前記脂肪族複素環に1～3個の二重結合を有してもよく
 、前記脂肪族複素環に環上の炭素をカルボニル炭素とする1～3個のカルボ
 ニル基を含んでもよく；R⁴、R⁵は、

(I) ハロゲン；

(II) シアノ基；

(III) ニトロ基；

(IV) ヒドロキシ基であって、当該ヒドロキシ基は、

(a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良い
 C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-10} シクロアルキル基で置換されていても良い
 ;

(V) アミノ基であって、当該アミノ基は、

(a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されても良い C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-10} シクロアルキル基で置換されても良い ;

(VI) (a) ハロゲン

(b) シアノ基

(c) ニトロ基

(d) C_{1-6} アルコキシ基

(e) C_{1-6} アルキルアミノ基

(f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

から選択される1～5個の置換基で置換されても良い C_{1-6} アルキル基、もしくは C_{1-10} のシクロアルキル基からなる群から選択されてもよい。

[0022] 化合物(I)の塩の種類は特に限定されず、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩等が例示できる。酸付加塩としても特に限定されず、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が例示できる。金属塩としても特に限定されず、ナ

トリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が例示できる。化合物（１）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（１）に包含される。

[0023] 例えば、化合物（１）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（１）に包含される。これらの異性体は、公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶、等）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0024] 化合物（１）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（１）に包含される。結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

[0025] また、化合物（１）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。共結晶または共結晶塩は、公知の共結晶化法に従い製造することができる。化合物（１）における共結晶または共結晶塩のカウンター分子としては、酸（例えば、カルボン酸、リン酸、糖酸、スルホン酸）、アミド、尿素、塩基、マルトール、アミノ酸などが挙げられる。カルボン酸の好適な例としては、フマル酸、クエン酸、グルタル酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、乳酸、グルコン酸、酢酸、安息香酸、ゲンチシン酸、サリチル酸、馬尿酸が挙げられる。糖酸の好適な例としては、アスコルビン酸が挙げられる。スルホン酸の好適な例としては、２－ナフタレンスルホン酸、１０－カンファースルホン酸、メタンスルホン酸が挙げられる。アミドの好適な例としては、ニコチンアミド、ベンズアミド、ラクタアミド、グリコールアミド、サッカリンが挙げられる。塩基の好適な例としては、トロメタミン、メグルミンが挙げられる。マルトールの好適な例としては、エチルマルトールが挙げられる。アミノ酸の好適な例としては、チロシン、アラニン、セリン、トレオニン、イソロイシン、ロイシン、アルギニン、リジン、プロリン、トリプトファン、バリン、グルタミン酸、

アスパラギン酸、グリシン、アスパラギン、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、グルタミン、ヒスチジンが挙げられる。

[0026] 化合物(1)は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよい。

[0027] 化合物(1)は、同位元素(例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I)などで標識されていてもよく、同位元素で標識または置換された化合物(1)は、例えば、陽電子断層法(Positron Emission Tomography: PET)において使用するトレーサー(PETトレーサー)として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

[0028] 化合物(1)はプロドラッグであってもよい。ここで、プロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による生体内の反応により、酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変換する化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグの例としては、化合物(1)のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、化合物(1)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジニルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物)；化合物(1)のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(1)のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物)；化合物(1)のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(1)のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物)が挙げられる。これらの

化合物は公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

[0029] また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

[0030] [化合物の製造方法]

上記化合物の製造方法について以下に説明する。

[0031] 以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩であってもよい。このような塩としては、前述の本発明の化合物の塩と同じものが例示できる。

[0032] 各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

[0033] 各工程で得られた化合物は反応液のまま、または部分的に又は完全に精製した後に、次反応に用いることができる。精製方法は特に限定されないが、濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィー、またはそれらの組み合わせが例示できる。

[0034] 以下の反応式中の各記号は、特に記載のない限り、上記化合物と同じ基を表す。原料化合物は、その具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、公知の方法により製造することができる。

[0035] 各工程の反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

[0036] 各工程の反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常－78℃～300℃、好ましくは－78℃～150℃である。

[0037] 各工程の圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

- [0038] 各工程において、Biotage社製 Initiatorなどの Microwave 合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。
- [0039] 各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬が触媒である場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量と等しくなる。
- [0040] 各工程において、特に記載が無い場合、化学反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒以外に、以下の溶媒が挙げられる。
- [0041] アルコール類：メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、1-ペンタノール、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-2-ブタノール、2-メトキシエタノールなど；
エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルなど；
芳香族炭化水素類：ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；
飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；
アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど；
ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；
ニトリル類：アセトニトリルなど；
スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；
酸無水物類：無水酢酸など；
有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；
無機酸類：塩酸、硫酸など；
エステル類：酢酸エチルなど；
ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；
水。

[0042] 上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0043] 各工程の化学反応において塩基を用いる場合、実施例に記載されている塩基以外に、例えば、以下に表す塩基が用いられる。

[0044] 無機塩基類：水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化セシウムなど；

塩基性塩類：炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウム、水素化カリウムなど；

金属アミド類：リチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムアミド、カリウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、など；

有機リチウム類：n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなど。

[0045] 各工程の化学反応において酸または酸性触媒を用いる場合、実施例に記載

されている酸や酸性触媒以外に、例えば、以下に表す酸や酸性触媒を用いることができる。

[0046] 無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンフ

ァースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

[0047] 各工程の化学反応は、特に記載の無い限り、公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改定第2版（L. F. Tieze, Th. Eicher、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I～VII（John Wiley & Sons Inc）；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures（Jie Jack Li著、OXFORD UNIVERSITY出版）；Comprehensive Heterocyclic Chemistry III、Vol. 1～Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは本明細書の実施例に記載された方法に従って行われる。

[0048] 各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G

、 M. W u t s 著) ; T h i e m e 社 2 0 0 4 年 刊 「 P r o t e c t i n g G r o u p s 3 r d E d . 」 (P . J . K o c i e n s k i 著) な ど に 記 載 さ れ た 方 法 、 あ る い は 本 明 細 書 の 実 施 例 に 記 載 さ れ た 方 法 に 従 っ て 行 わ れ る。

[0049] アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、*t*-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；*t*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；環状1, 3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；環状1, 3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；*O*-メチルオキシムなどのオキシム型保護基；*N*, *N*-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；*N*, *N*-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボン酸、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；*N*-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

[0050] 保護基の除去は、公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライ

ド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

[0051] 各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸などが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンやLindlar触媒などの触媒を用いる方法がある。

[0052] 各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸（MCPBA）、過酸化水素、t-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを有する試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジョーンズ試薬などのクロムを有する試薬；N-ブロモスクシンイミド（NBS）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化ゼレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（DDQ）などが挙げられる。

[0053] 各工程において、芳香族求核置換反応（S_Nアリール反応）を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、塩基性塩類、有機塩基類など）が用いられる。

[0054] 各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用

いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

[0055] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化

トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン－２－メチルピリジンコンプレックス、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物もしくはその等価物としては、パラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド溶液の他、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシランなどのアルデヒド等価物類、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が例示できる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの１級アミン、ジメチルアミンなどの２級アミンが例示できる。

[0056] 各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が例示できる。カルボン酸の活性化剤としては、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（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロライド－*n*－ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；１，１－カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化２－クロロ－１－メチル－ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；*O*－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－*N*，*N*’，*N*’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；プロピルホスホン酸無水物（T3P）；硫酸；あるいはこれらの組

み合わせなどが例示できる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

- [0057] 各工程において、カップリング反応（例えば鈴木-宮浦カップリング、Stilleカップリング、Buchwald-Hartwigクロスカップリング、根岸カップリング、Heck反応など）を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ジクロロビス (トリエチルホスフィン) パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、塩化1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) などのパラジウム化合物；テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0) などのニッケル化合物；塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (III) などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅 (I) などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類、塩基性塩類などが例示できる。
- [0058] 各工程において、芳香環のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド (NBS)、N-クロロコハク酸イミド (NCS)、臭素、塩化スルフリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソプロピロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。
- [0059] 各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、t-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するt-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。
- [0060] 各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸

、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

[0061] 各工程において、用いられる脱離基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ等）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ等）、置換されていてもよいアシルーオキシ基（例、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシ等）、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシスルホニルオキシ基（例、メトキシスルホニルオキシ等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（トリフラート）等）、置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルーオキシ基〔例、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、およびニトロ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基、等が挙げられ、具体例としては、例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等〕、等が挙げられる。

[0062] 以下に、化合物（I）の製造法を説明する。最終生成物である化合物（I）は単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

[0063] 以下の反応式中で、特に記載のない限り、同じ記号は上述の化合物と同じ基を表す。原料化合物は、その具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、公知の方法やその変法により製造することができる。

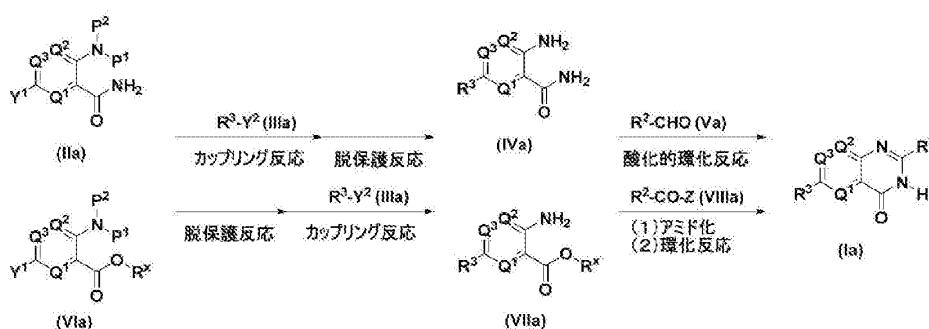
[0064] 原料化合物の置換基の種類によっては、下記製造法によって製造された化合物を原料として公知の手段を適用し、置換基が異なる原料化合物を製造す

ることができる。

[0065] [製造法 1]

化合物 (I) のうち、 W^3 が $C-R^2$ 、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^6$ 、 R^1 が水素原子である化合物 (Ia) は、化合物 (IIa) または化合物 (Vla) から、下記製造法またはその変法によって製造することができる。

[0066] [化 2]



式中、 Y^1 、 Y^2 、 Z はそれぞれ脱離基を表すが、 Y^1 、 Y^2 は、更に脱離基として、ホウ酸基、ホウ酸エステル基、ニトリル基、置換されていてもよいカルバメート基、置換されていてもよいカルボネート基、置換されていてもよいアミノスルホニルオキシ基、置換されていてもよい C_1-6 アルキルカルボニルオキシ基、置換されていてもよい C_6-14 アリールカルボニルオキシ基、置換されていてもよい C_6-14 アリールリン酸エステル基を表し；

P^1 、 P^2 はそれぞれ保護基を表し；

R^x は水素、もしくは置換されてもよい C_1-C_6 アルキル基を表し；

Q^3 は $C-R^6$ 、 N から選択され； その他の記号は上述した化合物と同じ基を表す。

[0067] 化合物 (Ia) は酸化剤（例えば、ヨウ素、酸素、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、過酸化水素、ヒドロペルオキシド類、 N -ブロモスクシンイミド、 N -ヨードスクシンイミド、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ- p -ベンゾキノン、亜硫酸水素ナトリウム、二塩化銅 (II)、三塩化鉄 (III)、パラジウム) の存在下、化合物 (IVa) と化合物 (Va)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基（例えば、ジメトキ

シアセタール、ジエトキシアセタール）である化合物（V a）とを用いた酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸（例えば、p-トルエンスルホン酸）の存在下で行ってもよい。

[0068] 化合物（V a）は公知の方法により製造することができる。

[0069] 化合物（I a）は化合物（I V a）と化合物（V I I I a）のアミド化反応と、それに続く塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド）を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0070] 化合物（V I I I a）は、公知の方法により製造することができる。

[0071] 化合物（I V a）は、化合物（I I a）と化合物（I I I a）の公知のカップリング反応と、それに続く脱保護反応によって合成することができる。カップリング反応としては、鈴木カップリング、スティルカップリング、ブッフバルト-ハートウィングカップリング、根岸カップリング、ヘック反応等が挙げられる。カップリング反応で使用される金属触媒、ホスフィン配位子、および塩基などの試薬は、公知の方法（例えば、in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G. Evans, N. Blanchard, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2014); in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, A. de Meijere, S. Brase, M. Oestreich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2014); in *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, A. Molnar, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2013); in *The Chemistry of Anilines*,

Z. Rappoport, Ed., John Wiley & Sons, Ltd (2007); in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Ed., A. de Meijere, F. Diederich, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2004); in Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, E. Negishi, A. de Meijere, Eds., John Wiley & Sons, Inc. (2002); in Modern Amination Methods, A. Ricci, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH (2000); in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, F. Diederich, P. J. Stang, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH (1998)に記載の方法、またはこれらを適宜改変した方法)で使用する事ができる。

[0072] 化合物(IVa)は、化合物(IIa)の脱保護反応と、それに続く化合物(IIIa)とのカップリング反応によっても合成することができる。

[0073] 化合物(IIa)、および化合物(IIIa)は、公知の方法により製造することができる。

[0074] 化合物(Ia)は、酸化剤、およびアンモニア、もしくはアンモニア等価物(例、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム、等)存在下、化合物(VIIa)と化合物(Va)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基(例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等)である化合物(Va)との酸化的環化反応によっても製造することができる。

[0075] 化合物(Ia)は化合物(VIIa)と化合物(VIIIa)とのアミド化反応と、それに続く、アンモニア、もしくはアンモニア等価物(例えば、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム)の存在下における、塩基を用いた環

化反応によっても製造することができる。

[0076] 化合物(VIIa)は、化合物(VIa)と化合物(IIIa)のカップリング反応と、それに続く脱保護反応によって合成することができる。

[0077] 化合物(VIIa)は、化合物(VIa)との脱保護反応と、それに続く化合物(IIIa)とカップリング反応によっても合成することができる。

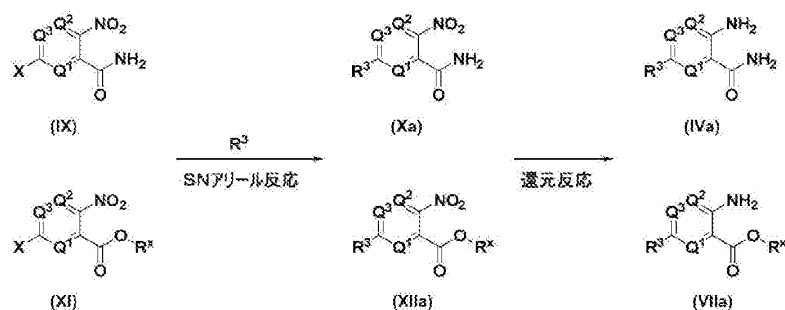
[0078] 化合物(IIa)は、化合物(IIa)に属する別の化合物から製造することもできる。

[0079] 化合物(IVa)は、公知の変換反応により、化合物(IVa)に属する別の化合物から製造することもできる。

[0080] 化合物(VIIa)、は、公知の変換反応により化合物(VIIa)に属する別の化合物から製造することもできる。

[0081] 化合物(IVa)および化合物(VIIa)は、化合物(IX)または化合物(XI)から、下記製造法またはその変法によっても製造することができる。

[0082] [化3]



(式中、Xは脱離基であって、すべての記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物(IVa)は、化合物(Xa)を還元する還元反応(例えば、金属触媒を用いた水素化反応)によっても製造することができる。

[0083] 化合物(Xa)は、化合物(IX)と、求核性官能基を有するR³とのSNアール反応により製造することができる。

[0084] 化合物(IX)は、公知の方法により製造することができる。

[0085] 化合物 (V I I a) は、化合物 (X I I a) を還元する還元反応（例えば、金属触媒を用いた水素化反応）によっても製造することができる。

[0086] 化合物 (X I I a) は、化合物 (X I) と求核性官能基を有する R^3 との S_N アリール反応により製造することができる。

[0087] 化合物 (X I) は、公知の方法により製造することができる。

[0088] 化合物 (X a) は、公知の変換反応により化合物 (X a) に属する別の化合物から製造することもできる。

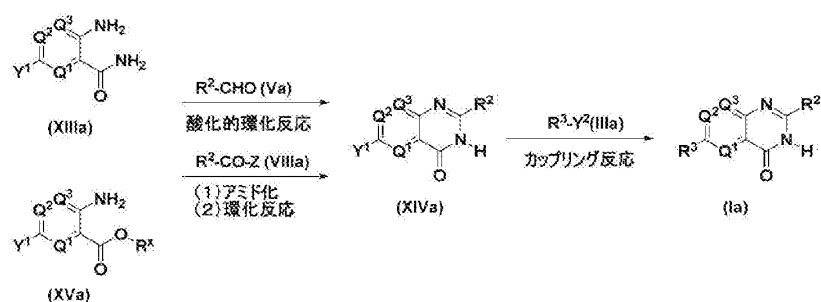
[0089] 化合物 (X I I a) は、公知の変換反応により化合物 (X I I a) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0090] 化合物 (X a) は、公知の変換反応により化合物 (X I I a) から製造することもできる。

[0091] [製造法 2]

化合物 (I) のうち、 W^3 が $C-R^2$ 、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^4$ 、 R^1 が水素原子である化合物 (I a) は、化合物 (X I I I a) もしくは化合物 (X V a) から、下記製造法またはその変法によっても製造することができる。

[0092] [化 4]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I a) は、化合物 (X I V a) と化合物 (I I I a) のカップリング反応によっても製造することができる。

[0093] 化合物 (I I I a) は、公知の方法により製造することができる。

[0094] 化合物 (X I V a) は、酸化剤存在下、化合物 (X I I I a) と化合物 (

V a) との酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸（例えば、p-トルエンスルホン酸）存在下で行ってもよい。

[0095] 化合物 (X I I I a) は、および化合物 (V a) は公知の方法により製造することができる。

[0096] 化合物 (X I V a) は、化合物 (X I I I a) と化合物 (V I I I a) とのアミド化反応と、その後続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0097] 化合物 (V I I I a) は公知の方法により製造することができる。

[0098] 化合物 (X I V a) は、酸化剤、およびアンモニアもしくはアンモニア等価物（例えば、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム）存在下で、化合物 (X V a) と化合物 (V a)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基（例えば、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール）である化合物 (V a) と酸化的環化反応によっても製造することができる。

[0099] 化合物 (X I V a) は化合物 (X V a) と化合物 (V I I I a) とのアミド化反応と、それに続くアンモニア等価物（例えば、酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム）存在下、塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0100] 化合物 (X V a) は、公知の方法により製造することができる。

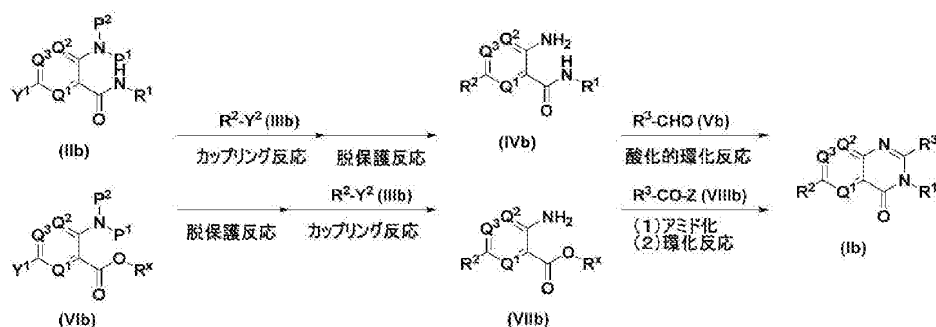
[0101] 化合物 (X I V a) は、公知の変換反応により化合物 (X I V a) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0102] 化合物 (I a) は、公知の変換反応により化合物 (I a) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0103] [製造法 3]

化合物 (I) のうち、 W^3 が $C-R^3$ 、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^c$ 、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ基である化合物 (I b) は、化合物 (I I b) もしくは化合物 (V I b) から、下記製造法またはその変法により製造することができる。

[0104] [化 5]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I b) は、酸化剤の存在下で、化合物 (I V b) と化合物 (V b)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V b) とを用い、酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸 (例えば、p-トルエンスルホン酸) 存在下で行ってもよい。

[0105] 化合物 (V b) は公知の方法により製造することができる。

[0106] 化合物 (I b) は、化合物 (I V b) と化合物 (V I I I b) のアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0107] 化合物 (V I I I b) は、公知の方法により製造することができる。

[0108] 化合物 (I V b) は、化合物 (I I b) と化合物 (I I I b) のカップリング反応とそれに続く脱保護反応によって合成することができる。

[0109] 化合物 (I V b) は、化合物 (I I b) を脱保護反応し、引き続き化合物 (I x I I b) とカップリング反応することによっても合成することができる。

[0110] 化合物 (I I b)、および化合物 (I I I b) は、公知の方法により製造することができる。

[0111] 化合物 (I b) は、酸化剤および R^1-NH_2 存在下で、化合物 (V I I b) と化合物 (V b)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V b) とを酸化的環化反応することによっても製造することができる。

[0112] 化合物 (I b) は、化合物 (V I I b) と化合物 (V I I I b) とのアミド化反応を行い、それに続いて R^1-NH_2 存在下で、塩基を用いた環化反応をすることによっても製造することができる。

[0113] 化合物 (V I I b) は、化合物 (V I b) と化合物 (I I I b) とをカップリング反応し、続いて脱保護反応することによって合成することができる。

[0114] 化合物 (V I I b) は、化合物 (V I b) を脱保護反応し、続いて化合物 (I I I b) とカップリング反応することによっても合成することができる。

[0115] 化合物 (V I b) は、公知の方法により製造することができる。

[0116] 化合物 (I b) は、公知の変換反応により化合物 (I b) に属する別の化合物から製造することもできる。

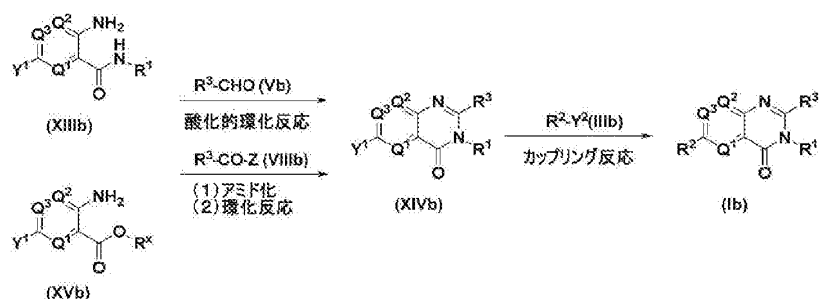
[0117] 化合物 (I V b) は、公知の変換反応により化合物 (I V b) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0118] 化合物 (V I I b) は、公知の変換反応より化合物 (V I I b) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0119] [製造法 4]

化合物 (I) のうち、 W^3 が $C-R^3$ 、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^6$ 、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ基である化合物 (I b) は、化合物 (X I I I b)、もしくは化合物 (X V b) から、下記製造法またはその変法によっても製造することができる。

[0120] [化 6]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I b) は、化合物 (X I V b) と化合物 (I I I b) のカップリング反応によっても製造することができる。

[0121] 化合物 (I I I b) は、公知の方法により製造することができる。

[0122] 化合物 (X I V b) は、酸化剤存在下における、化合物 (X I I I b) と化合物 (V b) との酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸 (例えば、p-トルエンスルホン酸) 存在下で行ってもよい。

[0123] 化合物 (X I I I b) および化合物 (V b) は、公知の方法により製造することができる。

[0124] 化合物 (X I V b) は、化合物 (X I I I b) と化合物 (V I I I b) とのアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0125] 化合物 (V I I I b) は、公知の方法により製造することができる。

[0126] 化合物 (X I V b) は、酸化剤および R^1-NH_2 存在下での、化合物 (X V b) と化合物 (V b)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V b) との酸化的環化反応によっても製造することができる。

[0127] 化合物 (X I V b) は、化合物 (X V b) と化合物 (V I I I b) とのアミド化反応と、それに続く R^1-NH_2 存在下での、塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0128] 化合物 (X V b) は、公知の方法により製造することができる。

[0129] 化合物 (X I V b) は、公知の変換反応により化合物 (X I V b) に属する別の化合物から製造することもできる。

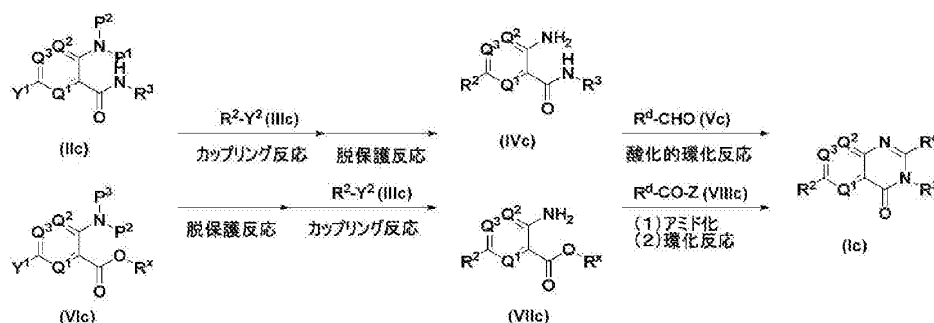
[0130] 化合物 (I b) は、公知の変換反応により化合物 (I b) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0131] [製造法 5]

化合物 (I) のうち、 W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 および W^3 が $C-R^c$ 、 R^1

が R^3 である化合物 (I c) は、化合物 (I I c) もしくは化合物 (V I c) から、下記製造法またはその変法により製造することができる。

[0132] [化 7]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I c) は、酸化剤の存在下で、化合物 (I V c) と化合物 (V c)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V c) とを用い、酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸 (例えば、p-トルエンスルホン酸) 存在下で行ってもよい。

[0133] 化合物 (V c) は、公知の方法により製造することができる。

[0134] 化合物 (I c) は、化合物 (I V c) と化合物 (V I I I c) とのアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

[0135] 化合物 (V I I I c) は、公知の方法により容易に製造することができる。

[0136] 化合物 (I V c) は、化合物 (I I c) と化合物 (I I I c) とをカップリング反応し、それに続いて脱保護反応することによって合成することができる。

[0137] 化合物 (I V c) は、化合物 (I I c) を脱保護反応し、それに続いて化合物 (I I I c) とカップリング反応することによっても合成することができる。

- [0138] 化合物 (I I c)、および化合物 (I I I c) は、公知の方法により製造することができる。
- [0139] 化合物 (I c) は、酸化剤および R^3-NH_2 存在下、化合物 (V I I c) と化合物 (V c)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V c) と酸化的環化反応することによっても製造することができる。
- [0140] 化合物 (I c) は、化合物 (V I I c) と化合物 (V I I I c) とのアミド化反応と、それに続く R^3-NH_2 存在下での、塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。
- [0141] 化合物 (V I I c) は、化合物 (V I c) と化合物 (I I I c) とをカップリング反応し、続いて脱保護反応することによって合成することができる。
- [0142] 化合物 (V I I c) は、化合物 (V I c) を脱保護反応し、続いて化合物 (I I I c) とのカップリング反応によっても合成することができる。
- [0143] 化合物 (V I c) は、公知の方法により製造することができる。
- [0144] 化合物 (I c) は、公知の変換反応により化合物 (I c) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0145] 化合物 (I V c)、は、公知の変換反応により化合物 (I V c) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0146] 化合物 (V I I c)、は、公知の変換反応により化合物 (V I I c) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0147] W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^c$ 、 W^3 が水素原子、 R^1 が R^3 である化合物 (I c') は、化合物 (V I I c) より、下記方法、またはこの変法によっても製造することができる。
- [0148] [化 8]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物(Ⅰc')は、化合物(VⅠⅠc)と化合物(XVⅠc)との環化反応によっても製造することができる。なお、環化反応は、酸もしくは塩基存在下で行ってもよい。

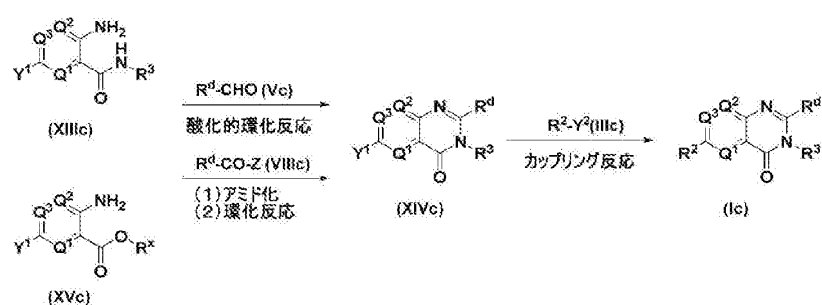
[0149] 化合物(XVⅠc)は公知の方法により製造することができる。

[0150] 化合物(Ⅰc')は、公知の変換反応により化合物(Ⅰc')に属する別の化合物から製造することもできる。

[0151] [製造法6]

化合物(Ⅰ)のうち、 W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 および W^3 が $C-R^c$ 、 R^1 が R^3 である化合物(Ⅰc)は、化合物(XⅠⅠⅠc)もしくは化合物(XV)から、下記製造法またはその変法によっても製造することができる。

[0152] [化9]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物(Ⅰc)は、化合物(XⅠVc)と化合物(ⅠⅠⅠc)のカップリング反応によっても製造することができる。

[0153] 化合物(ⅠⅠⅠc)は、公知の方法により製造することができる。

[0154] 化合物(XⅠVc)は、酸化剤存在下、化合物(XⅠⅠⅠc)と化合物(Vc)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基(例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等)である化合物(Vc)との酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸(例えば、p-トルエンスルホン酸)存在下で行ってもよい。

[0155] 化合物(XⅠⅠⅠc)および化合物(Vc)は公知の方法により製造する

ことができる。

[0156] 化合物 (X I V c) は化合物 (X I I I c) と化合物 (V I I I c) とのアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によって製造することができる。

[0157] 化合物 (V I I I c) は公知の方法により製造することができる。

[0158] 化合物 (X I V c) は、酸化剤および R^3-NH_2 存在下における、化合物 (X V c) と化合物 (V c)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V c) と酸化的環化反応によって製造することができる。

[0159] 化合物 (X I V c) は化合物 (X V c) と化合物 (V I I I c) とのアミド化反応、続く R^3-NH_2 存在下、塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

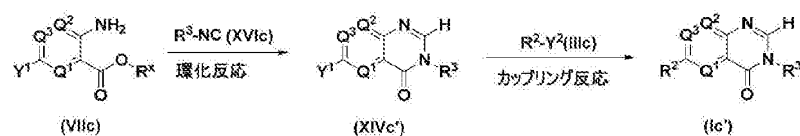
[0160] 化合物 (X V c) は、公知の方法により製造することができる。

[0161] 化合物 (X I V c) は、公知の変換反応により化合物 (X I V c) に属する別の化合物から製造することもできる。

[0162] 化合物 (I c) は、公知の変換反応により化合物 (I c) に属する別の化合物を製造することもできる。

[0163] W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^6$ 、 W^3 が水素原子、 R^1 が R^3 である化合物 (I c') は、化合物 (V I I c) から、下記製造法またはその変法によって製造することができる。

[0164] [化 10]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I c') は、化合物 (X I V c') と化合物 (I I I c) のカップリング反応によっても製造することができる。

[0165] 化合物 (X I V c') は、化合物 (V I I c) と化合物 (X V I c) との

環化反応によっても製造することができる。なお、環化反応は、酸もしくは塩基存在下で行ってもよい。

[0166] 化合物 (X V I c) は、公知の方法により製造することができる。

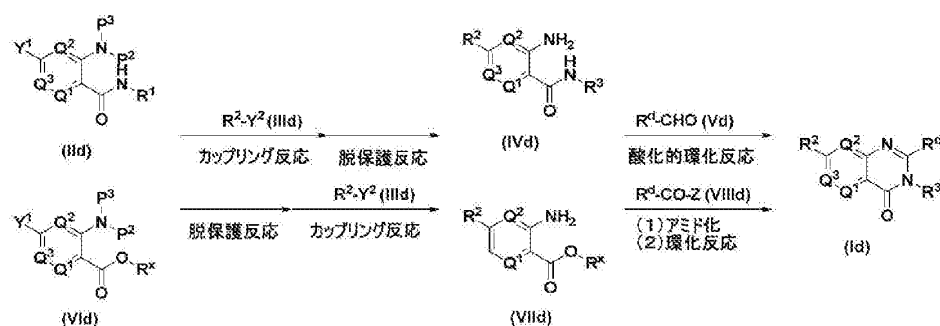
[0167] 化合物 (I c') は、公知の変換反応により、化合物 (I c') に属する別の化合物から製造することもできる。

[0168] 化合物 (X I V c') は、公知の変換反応により、化合物 (X I V c') に属する別の化合物から製造することもできる。

[0169] [製造法 7]

化合物 (I) のうち、 W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 および W^3 が $C-R^c$ 、 R^1 が R^3 である化合物 (I d) は、化合物 (I I d) もしくは化合物 (V I d) から、下記製造法またはその変法により製造することができる。

[0170] [化 1 1]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I d) は、酸化剤の存在下で、化合物 (I V d) と化合物 (V d)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V d) とを用い、酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸 (例えば、p-トルエンスルホン酸) 存在下で行ってもよい。

[0171] 化合物 (V d) は、公知の方法により製造することができる。

[0172] 化合物 (I d) は、化合物 (I V d) と化合物 (V I I I d) のアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。

。

- [0173] 化合物 (V I I I d) は、公知の方法により製造することができる。
- [0174] 化合物 (I V d) は、化合物 (I I d) と化合物 (I I I d) をカップリング反応し、続いて脱保護反応することによって合成することができる。
- [0175] 化合物 (I V d) は、化合物 (I I d) を脱保護反応し、続いて化合物 (I I I d) とのカップリング反応をすることによっても合成することができる。
- [0176] 化合物 (I I d)、および化合物 (I I I d) は、公知の方法により製造することができる。
- [0177] 化合物 (I d) は、酸化剤および R^3-NH_2 存在下で、化合物 (V I I I d) と化合物 (V d)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基 (例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等) である化合物 (V d) と酸化的環化反応することによっても製造することができる。
- [0178] 化合物 (I d) は、化合物 (V I I I d) と化合物 (V I I I d) のアミド化反応、続く R^3-NH_2 存在下、前述した塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。
- [0179] 化合物 (V I I I d) は、化合物 (V I d) と化合物 (I I I I d) をカップリング反応し、続いて脱保護反応することによって合成することができる。
- [0180] 化合物 (V I I I d) は、化合物 (V I d) を脱保護反応し、続いて化合物 (I I I I d) とカップリング反応することによっても合成することができる。
- [0181] 化合物 (V I d) は、公知の方法により製造することができる。
- [0182] 化合物 (I d) は、公知の変換反応により、化合物 (I d) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0183] 化合物 (I V d) は、公知の変換反応により、化合物 (I V d) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0184] 化合物 (V I I I d) は、公知の変換反応により、化合物 (V I I I d) に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0185] W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^6$ 、 W^3 が水素原子、 R^1 が R^3 である化

化合物 (I d') は、化合物 (V I I d) から、下記製造法またはその変法によって製造することができる。

[0186] [化 1 2]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I d') は、化合物 (V I I d) と化合物 (X V I d) との環化反応によっても製造することができる。なお、環化反応は、酸もしくは塩基存在下で行ってもよい。

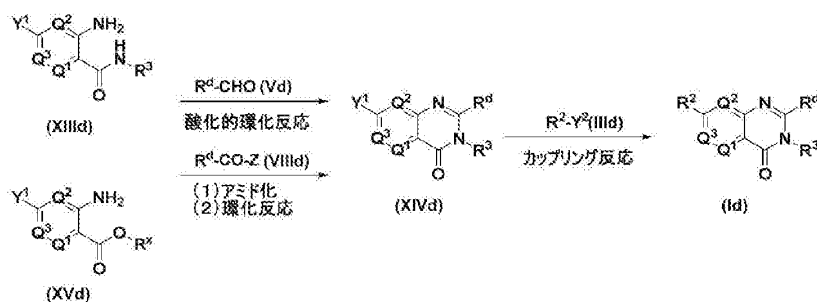
[0187] 化合物 (X V I d) は公知の方法により製造することができる。

[0188] 化合物 (I d') は、公知の変換反応により化合物 (I d') に属する別の化合物から製造することもできる。

[0189] [製造法 8]

化合物 (I) のうち、 W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 および W^3 が $C-R^c$ 、 R^1 が R^3 である化合物 (I d) は、化合物 (X I I I d) もしくは化合物 (X V d) から、下記製造法またはその変法によって製造することができる。

[0190] [化 1 3]



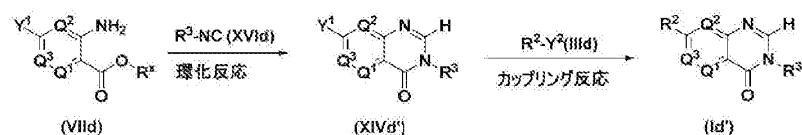
(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I d) は、化合物 (X I V d) と化合物 (I I I d) のカップリング反応によっても製造することができる。

[0191] 化合物 (I I I d) は、公知の方法により製造することができる。

- [0192] 化合物(XⅠVd)は、酸化剤存在下、化合物(XⅠⅠⅠd)と化合物(Vd)との酸化的環化反応により製造することができる。なお、酸化的環化反応は、酸(例えば、p-トルエンスルホン酸)存在下で行ってもよい。
- [0193] 化合物(XⅠⅠⅠd)、および化合物(Vd)は公知の方法により製造することができる。
- [0194] 化合物(XⅠVd)は化合物(XⅠⅠⅠd)と化合物(VⅠⅠⅠd)とのアミド化反応と、それに続く塩基を用いた環化反応によっても製造することができる。
- [0195] 化合物(VⅠⅠⅠd)は公知の方法により製造することができる。
- [0196] 化合物(XⅠVd)は、酸化剤および R^3-NH_2 存在下、化合物(XVd)と化合物(Vd)、もしくはアルデヒド官能基がアルデヒド等価物官能基(例、ジメトキシアセタール、ジエトキシアセタール、等)である化合物(Vd)との酸化的環化反応によっても製造することができる。
- [0197] 化合物(XⅠVd)は、化合物(XVd)と化合物(VⅠⅠⅠd)とのアミド化反応と、それに続いて R^3-NH_2 存在下で、塩基を用いた環化反応を行うことによっても製造することができる。
- [0198] 化合物(XVd)は、公知の方法により製造することができる。
- [0199] 化合物(XⅠVd)は、公知の変換反応により、化合物(XⅠVd)に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0200] 化合物(Ⅰd)は、公知の変換反応により、化合物(Ⅰd)に属する別の化合物から製造することもできる。
- [0201] W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^6$ 、 W^3 が水素原子、 R^1 が R^3 である化合物(Ⅰd')は、化合物(VⅠⅠd)から、下記製造法またはその変法によって製造することができる。

[0202] [化14]



(式中の記号は既述したものと同一基を表す。)

化合物 (I d') は、化合物 (X I V d') と化合物 (I I I d) のカップリング反応によっても製造することができる。

[0203] 化合物 (X I V d') は化合物 (V I I d) と化合物 (X V I d) との環化反応によっても製造することができる。なお、環化反応は、酸もしくは塩基存在下で行ってもよい。

[0204] 化合物 (X V I d) は公知の方法により製造することができる。

[0205] 化合物 (I d') は、公知の変換反応により、化合物 (I d') に属する別の化合物から製造することもできる。

[0206] 化合物 (X I V d') は、公知の変換反応により、化合物 (X I V d') に属する別の化合物から製造することもできる。

[0207] [薬剤の用途]

上記化合物またはその塩は、エクソン7の6位のヌクレオチドがTである変異SMN遺伝子に対して、エクソン7に対応する塩基配列を有する正常なSMNmRNAや、エクソン7に対応するアミノ酸配列を有し、正常なSMNタンパク質の発現を増強することができる。従って、上記化合物またはその塩は、エクソン7に対応する塩基配列を有するSMNmRNAや、エクソン7に対応するアミノ酸配列を有するSMNタンパク質の発現を増強する発現増強剤として有用である。

[0208] エクソン7の6位のヌクレオチドがTである変異SMN遺伝子を有し、正常SMNタンパク質の機能が低下するか欠失するSMAの患者において、エクソン7に対応する塩基配列を有するSMNmRNAや、エクソン7に対応するアミノ酸配列を有するSMNタンパク質の発現を増強することにより、SMAの予防や治療を行うことができる。従って、上記化合物またはその塩は、医薬として有用であり、特にSMAの予防または治療剤としても有用である。

[0209] なお、本明細書で、正常なSMNmRNAとは、エクソン7にコードされる塩基配列を有し、その翻訳産物の量を増大させることによって、SMAの

症状を抑制する機能を有する正常SMN遺伝子の転写産物を言うものとする。また、正常なSMNタンパク質とは、エクソン7に対応するアミノ酸配列を有し、その量を増大させることによって、SMAの症状を抑制する機能を有する正常SMN遺伝子の発現産物を言うものとする。

[0210] また、SMAの予防とは、エクソン7の6位のヌクレオチドがTである変異SMN遺伝子を有し、将来正常SMNタンパク質の機能が低下するか欠失することによりSMAが発症する可能性のあるヒトに対して投薬することで、SMAを発症させなくするか、SMAの症状を軽減するか、SMAを発症を遅らせることをいう。

[0211] ここで、正常SMN遺伝子とは、エクソン7の6位のヌクレオチドがCであって、発現するmRNAの大部分（例えば、80%以上、好ましくは95%以上）がエクソン7に対応する塩基配列を有するSMNmRNAである遺伝子であって、変異SMN遺伝子とは、エクソン7の6位のヌクレオチドがTであって、発現するmRNAの大部分（例えば、80%以上、好ましくは95%以上）がエクソン7に対応する塩基配列を有しないSMNmRNAである遺伝子である。典型的には、正常SMN遺伝子は、エクソン7の6位のヌクレオチドがCであるSMN1遺伝子（Gene ID: 6606）であり、変異SMN遺伝子は、エクソン7の6位のヌクレオチドがTでSMN2遺伝子（Gene ID: 6607）である。従って、本明細書では、SMN遺伝子は、SMN1遺伝子でもSMN2遺伝子でもよいが、天然においては、大部分のヒト個体において、エクソン7の6位のヌクレオチドがSMN1遺伝子ではCであって、SMN2遺伝子ではTであるので、天然に多いSMN1遺伝子は正常SMN遺伝子であり、天然に多いSMN2遺伝子は変異SMN遺伝子である。しかしながら、エクソン7の6位のヌクレオチドがTに変異したSMN1遺伝子は変異SMN遺伝子となり、エクソン7の6位のヌクレオチドがCに戻ったSMN2遺伝子は正常SMN遺伝子となる。なお、正常SMN遺伝子は、エクソン7に対応する塩基配列を有するSMNmRNAを発現する遺伝子であればよく、その機能を有する限り、野生型SMN

1 遺伝子と異なる変異を有していてもよい。また、正常SMN遺伝子も変異SMN遺伝子も、上記定義を満たす限り、どのようなSNPsを有していてもよい。

[0212] [医薬の処方及び投与]

本発明の実施形態における医薬は、上記化合物またはその塩を有効成分として含有するが、有効成分以外の様々な目的の各種成分を含有してもよい。例えば、1種以上の医薬的に許容され得る賦形剤、崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、着香剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、矯味剤、懸濁化剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、補助剤、防腐剤、緩衝剤、結合剤、安定化剤、コーティング剤、局所麻酔剤、等張化剤などが挙げられる。具体的には、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸などを、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドンなどを、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖などを、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコールなどを、甘味剤や酸味剤や矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸などを、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウムなどを、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、チオグリコール酸、チオ乳酸などを、局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカインなどを、等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖などを例示できる。

[0213] 上記医薬の投与経路は、全身投与または局所投与のいずれも選択することができる。いずれの場合も、経口経路、非経口経路のどちらであってもよい。非経口経路としては、静脈内投与、動脈内投与、経皮投与、皮下投与、皮

内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経粘膜投与などを挙げることができる。
局所投与の場合、中枢神経系への投与が好ましく、くも膜下注入、脳室内注入、脳脊髄液内注入などが例示できる。

[0214] 剤形は、特に限定されず、上記投与経路に適した剤形であればよい。例えば、経口投与のためには、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁液、溶液剤、酒精剤、シロップ剤、エキス剤、エリキシル剤とすることができる。非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；経皮投与または貼付剤、軟膏またはローション；口腔内投与のための舌下剤、口腔貼付剤；ならびに経鼻投与のためのエアゾール剤；坐剤とすることができる。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。また本発明に係る薬剤は、持続性または徐放性剤形であってもよい。

[0215] 経口用液体製剤を調製する場合は、有効成分に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤などを加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤などを製造することができる。この場合矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウムなどが、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチンなどを挙げることができる。

[0216] 上記医薬に含有される有効成分の量は、該有効成分の用量範囲や投薬の回数などにより適宜決定できる。用量範囲は特に限定されず、含有される成分の有効性、投与形態、投与経路、疾患の種類、対象の性質（体重、年齢、病状および他の医薬の使用の有無など）、および担当医師の判断など応じて適宜選択できる。一般的には適当な用量は、例えば対象の体重 1 kg あたり約 0.01 μg ～約 100 mg、好ましくは約 0.1 μg ～約 1 mg の範囲である。上記投与は 1 日 1 回であってもよく、数回に分けてもよい。

[0217] [処方例]

上記化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

[0218] 1. カプセル剤

(1) 化合物またはその塩	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
1 カプセル	120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。
これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0219] 2. 錠剤

(1) 化合物またはその塩	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1 錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

[0220] 3. 注射剤

日局注射用蒸留水 50 mL に上記化合物またはその塩 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 mL とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 mL ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

[0221] [発現増強を調べる方法]

上記化合物またはその塩が、正常な SMN mRNA 及び／又は正常な SMN タンパク質の発現を増強するかどうか調べる方法は特に限定されない。

[0222] 具体的には、エクソン 7 の 6 位のヌクレオチドが T である変異 SMN 遺伝子を有する細胞に、上記化合物またはその塩を接触させ、その細胞内で、正常な SMN mRNA 及び／又は正常な SMN タンパク質の量が、上記化合物

またはその塩によって増加するかどうか調べることができる。例えば、脊髄性筋萎縮症患者由来の細胞（例えば、繊維芽細胞など）を培養し、培地に上記化合物またはその塩を添加し、細胞から mRNA またはタンパク質を単離して、その化合物またはその塩を含有しない培地で培養した細胞あるいはその化合物またはその塩を含有する前の細胞を対照として、mRNA またはタンパク質の量が増加しているかどうかを調べればよい。調べる方法は特に限定されず、mRNA の場合、ノーザン・ブロットイングやドット・ブロットイングでもよいが、逆転写して cDNA を作製し、PCR で正常な SMN cDNA の量を測定するのが簡便で好ましい。タンパク質の場合、ウェスタン・ブロットイングやドット・ブロットイングでもよいが、ELISA で正常なタンパク質の量を測定するのが簡便で好ましい。

実施例

[0223] 〔実験例 1〕化合物の製造方法

以下の実施例中の「室温」は通常約 10℃～約 35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比で示す。％は、特に断らない限り重量％で示す。

[0224] 実施例のカラムクロマトグラフィーは、特に言及しない限り、溶出液を TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) によって解析しながら行った。具体的には、TLC プレートとしてメルク (Merck) 社製の 60 F₂₅₄ を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出には UV 検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NH と記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、Diol と記載した場合は 3- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取 HPLC (高速液体クロマトグラフィー) において、C18 と記載した場合はオクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比で示す。

[0225] ¹H-NMR の解析には ACD/SpecManager (商品名) ソフト

ウェアなどを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンピークが非常に緩やかなピークについては記載していないことがある。

[0226] MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、またはAPCI法を用いた。データは実測値(Found)を示す。通常、分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンとして観測されることがある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

[0227] 旋光度 ($[\alpha]_D$) における試料濃度 (c) の単位は g/100 mL である。

[0228] 元素分析値 (Anal.) は計算値 (Calcd.) と実測値 (Found) として示す。

[0229] 実施例の粉末X線回折によるピークは、線源としてCu K α 線を用い、Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) を使って室温において測定されるピークを意味する。測定条件は以下のとおりである。

[0230] Electric pressure/Electric current : 40 kV/50 mA

Scan speed : 6 degree/min

Scan range of 2 Theta : 2–35 degree

実施例の粉末X線回折による結晶化度はHermans法により算出した。

[0231] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

[0232] mp : 融点

MS : マススペクトル

M : モル濃度

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

^1H NMR : プロトン核磁気共鳴

J : J-coupling

s : singlet

d : doublet

t : triplet

q : quartet

quin : quintet

brs : broad singlet

LC/MS : 液体クロマトグラフ質量分析計

HPLC : 高速液体クロマトグラム

ESI : electrospray ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI : atmospheric pressure chemical ionization、大気圧化学イオン化

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

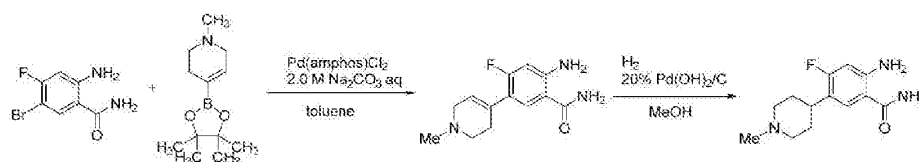
THF : テトラヒドロフラン

Ac : アセチル

tert : tertiary

[実施例1] 2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-2-イル)-7-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

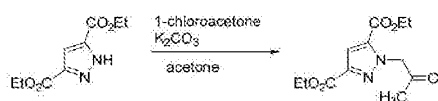


2-アミノ-5-ブromo-4-フルオロベンズアミド (820 mg)、1

ーメチルー4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボ
 ロランー2ーイル)ー1, 2, 3, 6ーテトラヒドロピリジン(942mg)
)、4ー(ジーtertーブチルホスフィノ)ーN, Nージメチルアニリン
 ージクロロパラジウム(2:1)(237mg)、2.0M炭酸ナトリウム
 水溶液(5.28mL)およびトルエン(15mL)の混合物を100℃で
 終夜撹拌した。得られた混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減
 圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した。得られた固体に、水酸
 化パラジウムー活性炭素(20%パラジウム)(100mg)、およびメタ
 ノールを添加し、得られた混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌し
 た後、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去して標題化
 合物(716mg)を得た。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.84–1.98 (2
 H, m), 2.18 (3H, s), 2.29 (1H, dd, $J=10.6$,
 4.9Hz), 2.84 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 3.17 (3H
 , d, $J=5.2$ Hz), 4.10 (1H, q, $J=5.2$ Hz), 6.2
 7 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 7.20 (1
 H, brs), 7.29 (1H, s), 7.86 (1H, brs). MS:
 $[\text{M}+\text{H}]^+ 252.2$.

(B) ジエチル 1ー(2ーオキソプロピル)ー1Hーピラゾールー3, 5
 ージカルボキシラート



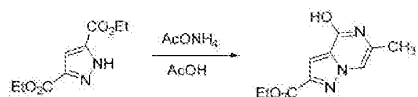
ジエチル 1Hーピラゾールー3, 5ージカルボキシラート(300g)
 およびアセトン(1.5L)の混合物に炭酸カリウム(216g)を氷冷下
 で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した後、1ークロロアセトン(14
 0g)を室温で10分間かけて滴下した。混合物を室温で13時間撹拌した

後、混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去して標題化合物（367 g）を得た。

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24–1.33 (6 H, m), 2.22 (3 H, s), 4.21–4.36 (4 H, m), 5.55 (2 H, s),

7.29 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 269.2$.

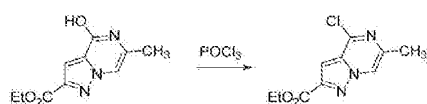
(C) エチル 4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-カルボキシレート



ジエチル 1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート (367 g) および酢酸 (2.0 L) の混合物に酢酸アンモニウム (1.09 kg) を室温で加えた。混合物を24時間加熱還流した後、氷冷し、水 (1.0 L) を滴下した。混合物を室温で終夜撹拌した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体および5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 L) の混合溶液を室温で1時間撹拌した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄して標題化合物 (200 g) を得た。

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.32 (3 H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.14 (3 H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 4.33 (2 H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.32 (1 H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.62 (1 H, s), 11.51 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 222.2$.

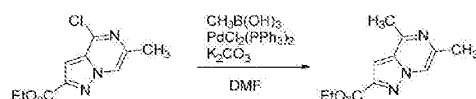
(D) エチル 4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-カルボキシレート



エチル 4-ヒドロキシ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシラート (200 g) および塩化ホスホリル (1.0 L) の混合物を1時間加熱還流した。混合物を氷冷した後、ジイソプロピルエーテル (2.5 L) を加え、室温で終夜撹拌した。混合物を濾過して単離した析出物をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (202 g) を得た。

[0236] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.46 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 4.38 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.75–8.83 (1H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 240.2$.

(E) エチル 4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシラート

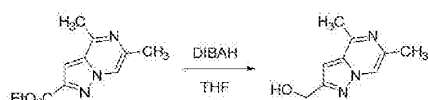


エチル 4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシラート (202 g)、炭酸カリウム (350 g)、DMF (2.0 L) の混合物を60℃に加熱した後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (18.4 g)、メチルボロン酸 (104 g) を加え、窒素雰囲気下、105–123℃で7時間撹拌した。混合物を氷冷し、5%食塩水 (1.5 L)、酢酸エチル (1.0 L) を加えた。混合物を濾過し、残渣をTHFで洗浄して生じた洗浄液を濾液に混合した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を分離し、5%アンモニア水溶液、5%食塩水で洗浄した。得られた有機層に活性炭 (20 g) を加え、室温で30分間撹拌した。混合物を濾過し、活性炭を酢酸エチルで洗浄して生じた洗浄液を濾液に混合した。得られた濾液から揮発成分を減圧下で留去した。残った固体にジエチルエーテル (800 mL) を添加し、混合物を60℃で1時間撹拌した後、氷冷し、再度同温度で30分間撹拌し、濾過して析出物を単離して標題化合物 (130 g) を得た。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34 (3H, t, J

= 7.1 Hz), 2.43 (3 H, d, J = 1.1 Hz), 2.70 (3 H, s), 4.36 (2 H, q, J = 7.1 Hz), 7.48 (1 H, d, J = 0.8 Hz), 8.54 (1 H, d, J = 0.8 Hz). MS: [M+H]⁺ 220.2.

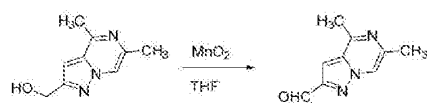
(F) (4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル) -メタノール



エチル 4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシレート (101 g) および THF (1.7 L) の混合物を氷冷した後、1.5 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (820 mL) を30分間かけて滴下した。混合物を同温度で30分間攪拌した。混合物に2.0 M ロッセル塩水溶液 (1.38 L) を氷冷下で30分間掛けて滴下した後、室温で2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを含む有機層を5%食塩水で洗浄し、減圧下で揮発成分を留去して固体A (57 g) を得た。また濾液を含む水層に、再度酢酸エチル (1.0 L) を添加し、混合した後、室温で12時間攪拌した。有機層を分離した後、減圧下で揮発成分を留去して固体B (8.0 g) を得た。固体A (57 g) 及び固体B (8.0 g) にジイソプロピルエーテル (500 mL) を添加し、得られた混合物を70℃で1時間、氷冷下で30分間攪拌した後、濾過して析出物を単離して標題化合物 (54.4 g) を得た。

[0238] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.38 (3 H, d, J = 0.8 Hz), 2.64 (3 H, s), 4.64 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 5.27-5.38 (1 H, m), 6.81 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J = 0.8 Hz). MS: [M+H]⁺ 178.3.

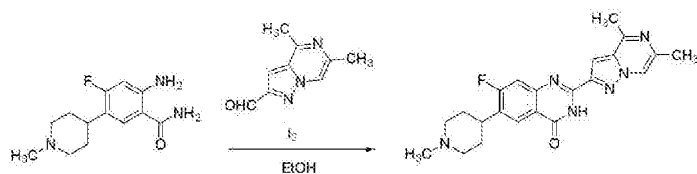
(G) 4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド



(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジニン-2-イル) -メタノール (54.5 g) および THF (800 mL) の混合物に二酸化マンガン (269 g) を室温に加え、室温で3日間攪拌した。混合物をセライトで濾過した後、残渣を THF で洗浄して生じた洗浄液を濾液に加え、得られた濾液から揮発成分を減圧下で留去した。残った固体にジイソプロピルエーテル (500 mL) を加え、70℃で1時間処理後、氷冷下で1時間攪拌し、混合物を濾過して固体の標題化合物 (44.3 g) を得た。

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.44 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.72 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 10.15 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 176.1$.

(H) 2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジニン-2-イル) -7-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン



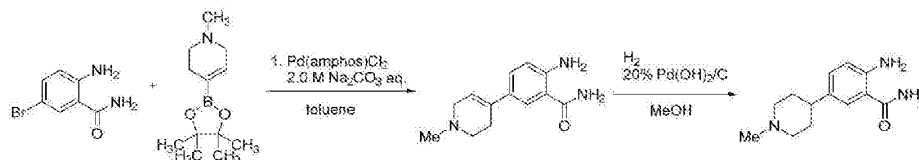
2-アミノ-4-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンズアミド (110 mg)、4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジニン-2-カルバルデヒド (77.0 mg)、ヨウ素 (222 mg) およびエタノール (10 mL) の混合物を80℃で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (56 mg) を得た。

[0240] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.78-1.98 (4H,

m), 2.03–2.15 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.58–2.72 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.01 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.59–10.62 (1H, m). MS: $[M+H]^+ 407.2$.

実施例 2

2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン
(A) 2-アミノ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

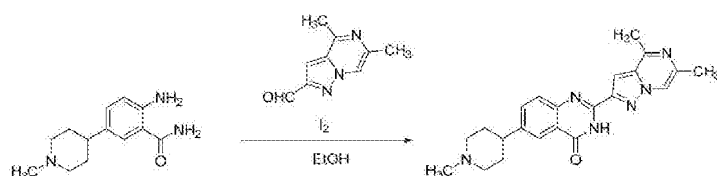


2-アミノ-5-ブロモベンズアミド (2.7 g)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (3.36 g)、4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N, N-ジメチルアニリン-ジクロロパラジウム (2:1) (845 mg)、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (18.8 mL) およびトルエン (50 mL) の混合物を 100℃ で終夜撹拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサンおよび NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体に水酸化パラジウム-活性炭素 (20% パラジウム) (160 mg) およびメタノールを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物を濾過して触媒を除去し、濾液から揮発成分を減圧下で留去した後、残った固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (1.40 g) を得た。

[0241] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.55–1.71 (4

H, m), 1.84–1.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.21–2.32 (1H, m), 2.84 (2H, d, $J=10.9$ Hz), 6.36 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.71 (brs, 1H). MS: $[M+H]^+ 234.2$.

(B) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(110mg)、4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルバルデヒド(83mg)、ヨウ素(144mg)およびエタノール(10mL)の混合物を80℃で終夜撹拌した。混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物(32.0mg)を得た。

[0242] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.91 (4H, d, $J=5.8$ Hz), 2.03–2.17 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.66 (1H, brs), 2.80 (3H, s), 3.02 (2H, d, $J=10.6$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.65–7.81 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.19 (1H, s), 10.07 (1H, brs). MS: $[M+H]^+ 389.2$.

実施例3

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-8-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

H) -オン

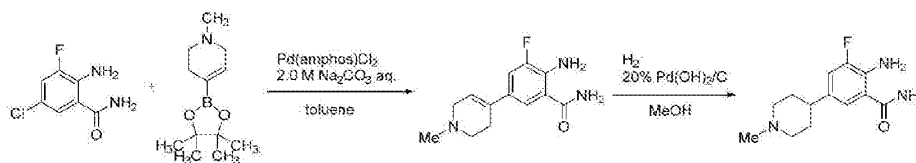
(A) 2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロベンズアミド



2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸 (2.00 g)、N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N'-エチルカルボジイミド ヒドロクロリド (1:1) (3.03 g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール アンモニア和物 (1:1) (2.09 g)、トリエチルアミン (4.41 mL) およびDMF (30 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した後、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (699 mg) を得た。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.62 (2H, brs), 7.29–7.46 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 190.1$.

(B) 2-アミノ-3-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

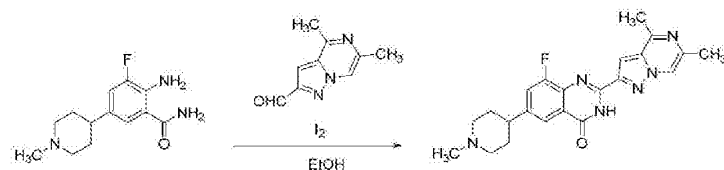


2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロベンズアミド (660 mg)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.02 g)、4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルアニリン-ジクロロパラジウム (2:1) (235 mg)、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (5.25 mL) およびトルエン (15 mL) の混合物を100℃で

終夜撹拌した後、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製して得られた固体（800 mg）、水酸化パラジウム－活性炭素（20％パラジウム）（70 mg）およびメタノール（20 mL）の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した後、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去して標題化合物（580 mg）を得た。

[0244] MS : $[M+H]^+ 252.2$.

(C) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-イル)-8-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-3-フルオロ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド（120 mg）、4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジニン-2-カルバルデヒド（92.0 mg）、ヨウ素（242 mg）およびエタノール（10 mL）の混合物を80℃で終夜撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物（50.0 mg）を得た。

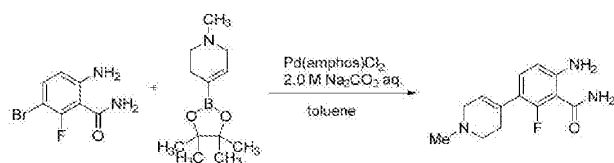
[0245] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.80-1.99 (4 H, m), 2.03-2.15 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.58-2.72 (1 H, m), 2.80 (3 H, s), 3.01 (2 H, d, J=11.1 Hz), 7.43 (1 H, d, J=11.5 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 8.07 (1 H, s), 9.94-10.33 (1 H, m). MS : $[M+H]^+ 407$.

2.

実施例4

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-5-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

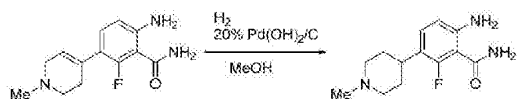
(A) 6-アミノ-2-フルオロ-3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド



6-アミノ-3-ブromo-2-フルオロベンズアミド (640 mg)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (758 mg)、4-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-N,N-ジメチルアニリン-ジクロロパラジウム (2:1) (188 mg)、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4.12 mL) およびトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で終夜撹拌した。混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (184 mg) を得た。

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.25 (3H, s), 2.37 (2H, brs), 2.46–2.50 (2H, m), 2.93–2.96 (2H, m), 5.77 (1H, brs), 5.93 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.97–7.09 (1H, m), 7.41–7.71 (2H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 250.1$.

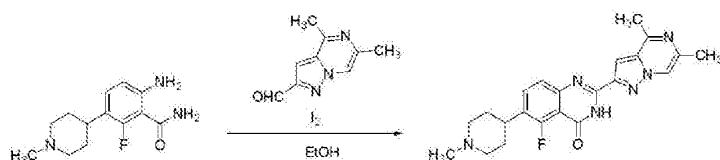
(B) 6-アミノ-2-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド



6-アミノ-2-フルオロ-3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド (180 mg)、水酸化パラジウム-活性炭素 (20%パラジウム) (101 mg) およびメタノール (20 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物を濾過して触媒を除去し、減圧下で揮発成分を留去して標題化合物 (63.1 mg) を得た。

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.53–1.72 (4 H, m), 1.86–2.03 (2 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.52–2.65 (1 H, m), 2.78–2.92 (2 H, m), 5.82 (2 H, s), 6.47 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00 (1 H, t, $J=8.5$ Hz), 7.51 (2 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 252.2$.

(C) 2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-5-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン



6-アミノ-2-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ベンズアミド (60.0 mg) およびエタノール (10 mL) の混合物に 4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (46 mg) およびヨウ素 (121 mg) を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、80℃で終夜撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (56.3 mg)

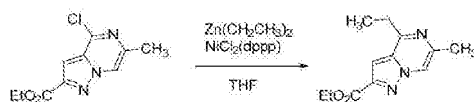
)を得た。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.63–1.87 (4H, m), 1.93–2.09 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.84–3.00 (3H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.73–7.84 (1H, m), 8.52 (1H, s), 12.21 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 407.2$.

実施例5

2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジーン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) エチル4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシラート

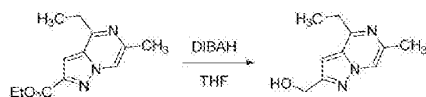


エチル 4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシラート (500mg) および THF (10mL) の混合物にジクロロ (1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン) ニッケル (II) (56.5mg) を室温で加えた。混合物を氷冷した後、1.0M ジエチル亜鉛／トルエン溶液 (4.17mL) を滴下し、氷冷下で1時間、室温で2時間攪拌した。混合物を再度氷冷した後、1.0M ジエチル亜鉛／トルエン溶液 (4.17mL) を滴下し、室温で1時間攪拌した後、室温で水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、揮発成分を減圧下で留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル／ヘキサン) で精製して標題化合物 (335mg) を得た。

[0249] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27–1.39 (6H, m), 2.44 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 3.06 (2H, q,

$J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.36 (2H , q , $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.50 (1H , d , $J = 1.1 \text{ Hz}$), 8.54 (1H , s). MS: $[M+H]^+ 234.2$.

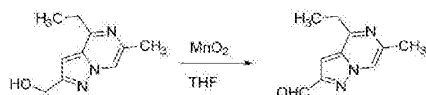
(B) (4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-メタノール



エチル 4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルボキシレート (330 mg) および THF (10 mL) の混合物に 1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (4.24 mL) を室温で滴下し、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。得られた混合物に 1.0 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 (4.24 mL) を室温で滴下した後、窒素雰囲気下、室温で30分間攪拌し、飽和ロッシェル塩水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を室温に加え、同温度で終夜攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (219 mg) を得た。

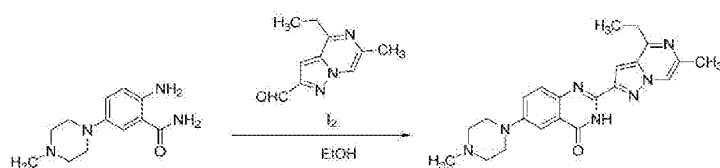
[0250] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30 (3H , t , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.40 (3H , d , $J = 0.8 \text{ Hz}$), 2.98 (2H , q , $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.65 (2H , d , $J = 5.7 \text{ Hz}$), 5.33 (1H , t , $J = 5.7 \text{ Hz}$), 6.83 (1H , s), 8.36 (1H , s). MS: $[M+H]^+ 192.2$.

(C) 4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルバルデヒド



(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-メタノール(210mg)およびTHF(5mL)の混合物に二酸化マンガ(955mg)を室温で加えた後、室温で終夜攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去して標題化合物(199mg)を得た。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.46 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 3.08 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.59 (1H, s), 10.15 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 190.2$.
(D) 2-(4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



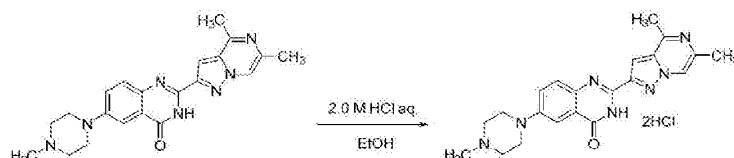
2-アミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド(150mg)およびエタノール(5mL)の混合物に4-エチル-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド(133mg)およびヨウ素(325mg)を室温で加え、窒素雰囲気下、80℃で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製して標題化合物(16.5mg)を得た。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.45-2.49 (7H, m), 3.08 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.30 (4H, m), 7.46 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.55-7.61 (1H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 8.50 (1H, s), 12.0

9 (1 H, b r s) . MS : [M+H] + 404. 3.

実施例 6

2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -6-
- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4 (3 H) -オン 2
塩酸塩



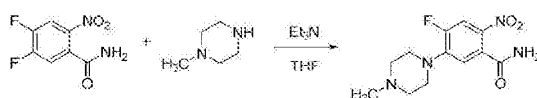
2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -
6- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4 (3 H) -オン (500 mg) を 2. 0 M 塩酸 (4 mL) に 70℃ で溶解した後、エタノール (4 mL) を滴下した。混合物を 60-70℃ で 30 分間攪拌した後、室温で終夜攪拌し、濾過し、得られた固体をエタノール／水 (1／1) で洗浄して標題化合物 (440 mg) を得た。

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 46 (3 H, s) , 2. 74 (3 H, s) , 2. 84 (3 H, d, $J=4. 2 \text{ Hz}$) , 3. 16-3. 28 (4 H, m) , 3. 52-3. 57 (2 H, m) , 4. 03 (2 H, d, $J=10. 8 \text{ Hz}$) , 7. 55 (1 H, d, $J=2. 3 \text{ Hz}$) , 7. 61-7. 72 (3 H, m) , 8. 52 (1 H, s) , 10. 82 (1 H, b r s) . MS : [M-2 HCl+H] + 390. 3.

実施例 7

2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7-フルオロ-6- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4 (3 H) -オン

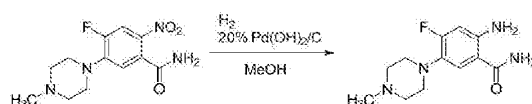
(A) 4-フルオロ-5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2-ニトロベンズアミド



4, 5-ジフルオロ-2-ニトロベンズアミド (2.0 g)、1-メチルピペラジン (1.49 g)、トリエチルアミン (2.77 mL) および THF (20 mL) の混合物を室温で終夜攪拌し、ジイソプロピルエーテル (10 mL) を室温に加え、濾過して析出物を単離して標題化合物 (3.50 g) を得た。

[0254] MS : $[M+H]^+ 283.2$.

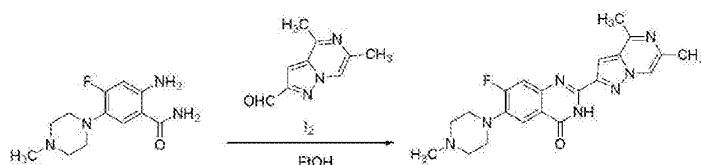
(B) 2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド



4-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド (3.50 g)、水酸化パラジウム-活性炭素 (20%パラジウム) (348 mg) およびメタノール (70 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (2.50 g) を得た。

[0255] MS : $[M+H]^+ 253.2$.

(C) 2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-7-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



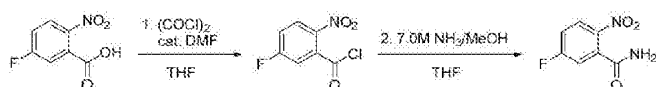
2-アミノ-4-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (165 mg)、4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラ

ジン-2-カルボアルデヒド (126 mg)、ヨウ素 (183 mg) およびエタノール (5 mL) の混合物を 70°C で 3 時間攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (38.0 mg) を得た。

[0256] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.64–2.71 (4H, m), 2.75 (3H, s), 3.19–3.27 (4H, m), 7.37 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.33 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 408.1$.

実施例 8

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン
(A) 5-フルオロ-2-ニトロベンズアミド

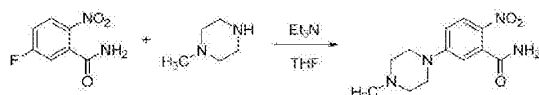


5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (25.0 g)、DMF (0.105 mL) および THF (125 mL) の混合物にオキサリルクロリド (17.7 mL) を室温で滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、THF で共沸し、揮発成分を除去した。得られた固体に THF (225 mL) を加えて混合し、7.0 M アンモニア/メタノール溶液 (38.6 mL) を氷冷下で滴下した後、同温度で 1 時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、1.0 M 塩酸および水で洗浄した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にジイソプロピルエーテル (150 mL) を加え、60°C で 30 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過して析出物を単離した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (20.0 g) を得た。

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.38–7.61 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 8.13 (2H, dd, $J=9$).

8, 4.9 Hz).

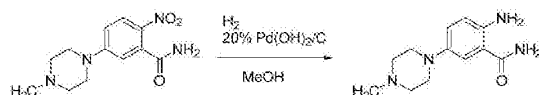
(B) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド



5-フルオロ-2-ニトロベンズアミド (20.0 g)、1-メチルピペラジン (11.4 g) および THF (100 mL) の混合物にトリエチルアミン (18.2 mL) を室温で加えた後、60°C で終夜撹拌した。揮発成分を減圧下で留去し、残った固体をジイソプロピルエーテル/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (30.5 g) を得た。

[0258] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.21–2.24 (3 H, m), 2.38–2.46 (4 H, m), 3.40–3.48 (4 H, m), 6.86 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.01 (1 H, dd, $J=9.4, 2.6$ Hz), 7.50 (1 H, br s), 7.85 (1 H, br s), 7.94 (1 H, d, $J=9.1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 265.3$.

(C) 2-アミノ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド

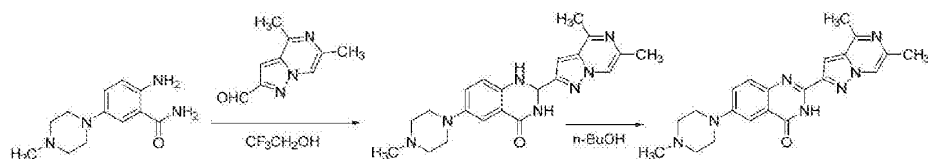


5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド (30.0 g)、水酸化パラジウム-活性炭素 (20%パラジウム) (3.0 g) およびメタノール (600 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物を濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (18.0 g) を得た。

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.20 (3 H, s), 2.44 (4 H, d, $J=4.9$ Hz), 2.90–3.01 (4 H, m), 6.04 (2 H, s), 6.60 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 6.8

9 (1 H, d d, $J=8.7, 2.6$ Hz), 6.94–7.11 (2 H, m), 7.72 (1 H, b r s). MS: $[M+H]^+ 235.3$.

(D) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジーン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



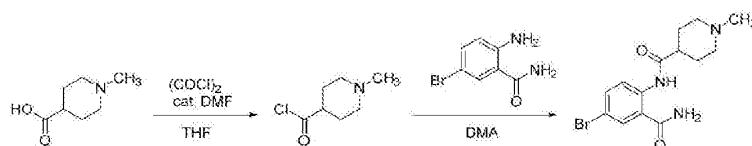
2-アミノ-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ベンズアミド (3.00 g) および2,2,2-トリフルオロエタノール (30 mL) の混合物に4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-カルバルデヒド (2.24 g) を室温で加えた後、80℃で16時間攪拌した。揮発成分を減圧下で留去し、残った固体に1-ブタノール (30 mL) を加え、130℃で59時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、エタノール (30 mL) を加え、濾過して析出物を単離して固体 (2.91 g) を得た。得られた固体に1-ブタノール (60 mL) を加え、130℃で攪拌した後、酢酸エチル (60 mL) を同温度で滴下した。混合物を室温まで冷却した後、濾過して析出物を単離して標題化合物 (2.05 g) を得た。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 2.47–2.50 (4 H, m), 3.24–3.31 (4 H, m), 3.32 (3 H, s), 7.44 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.54–7.66 (3 H, m), 8.48 (1 H, s), 12.04 (1 H, b r s). MS: $[M+H]^+ 390.3$.

実施例 9

6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

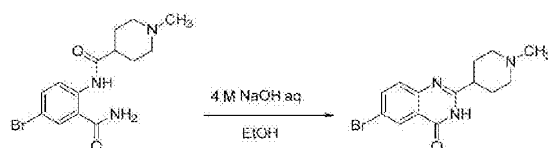
(A) N-(4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド



1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (519 mg)、オキサリクロリド (0.977 mL) および THF (10 mL) の混合物に DMF (0.216 mL) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に DMA (5 mL) を混合し、さらに 2-アミノ-5-ブロモベンズアミド (600 mg) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジエチルエーテルで洗浄して標題化合物 (430 mg) を得た。

[0261] MS : $[M+H]^+ 340.1$.

(B) 6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン

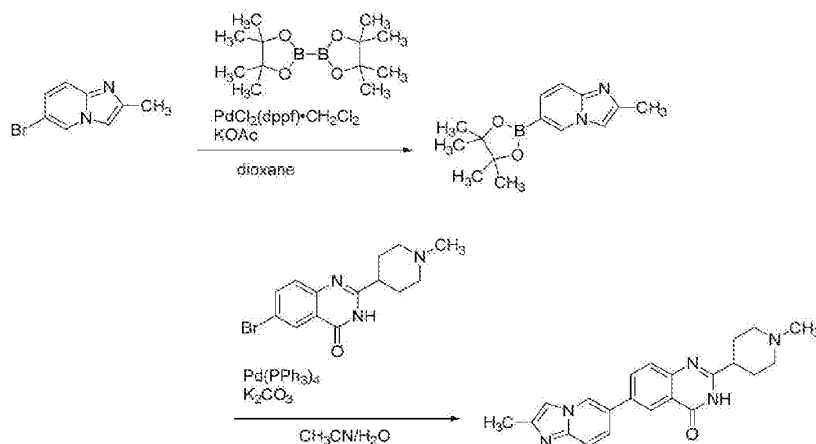


N-(4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド (430 mg) およびエタノール (2 mL) の混合物に 4.0 M の水酸化ナトリウム水溶液 (0.632 mL) を室温で加え、室温で30分間攪拌した後、2.0 M 塩酸で中和し、濾過して析出物を単離して標題化合物 (270 mg) を得た。

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.60–2.00 (7 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.85 (2 H, d, $J=10.6$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.91 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 8.15 (1 H, s), 12.32 (1 H, brs). MS :

[M+H]⁺ 322.1.

(C) 6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



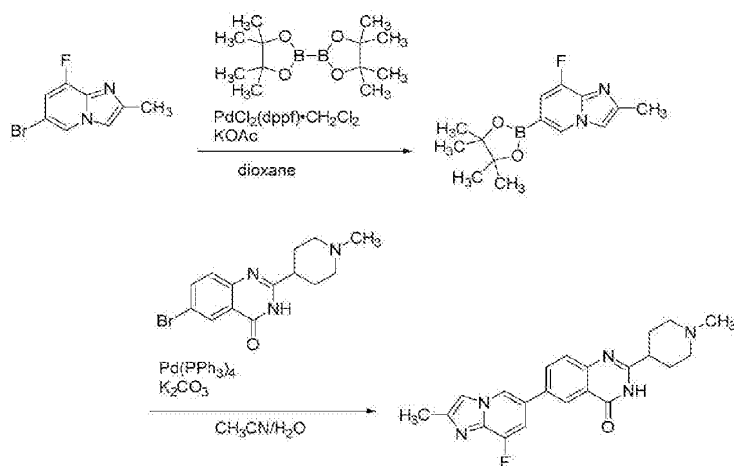
6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(100mg)およびジオキサン(10mL)の混合物にビス(ピナコラト)ジボロン(144mg)を加えて混合し、窒素で10分間脱気した。さらに[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(19.4mg)および酢酸カリウム(140mg)を加え、100℃で終夜攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却した後、THF(15mL)を加え、濾過し、得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(150mg)、アセトニトリル(12mL)および水(0.5mL)を加えて混合し、さらに炭酸カリウム(130mg)を加えた。アルゴンで20分間脱気した後、さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(53.8mg)を加え、90℃で16時間攪拌した後、室温まで冷却し、セライトで濾過した。得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で精製して標題化合物(50.0mg)を得た。

[0263] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.78-1.95(7

H, m), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.83–2.91 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 8.35 (1H, s), 9.00 (1H, s), 12.25 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 374.2$.

実施例 10

6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (300 mg) およびジオキサン (20 mL) の混合物にビス(ピナコラト)ジボロン (665 mg) を加えて混合し、アルゴンで10分間脱気した。さらに[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (53.5 mg) および酢酸カリウム (386 mg) を加えて混合し、100℃で終夜攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却した後、THF (15 mL) を加え、濾過し、得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体、6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (100 mg)、アセトニトリル (12 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に炭

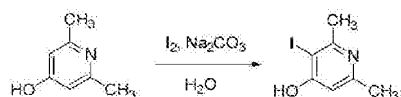
酸カリウム（86.3mg）を加え、アルゴンで20分間脱気した後、さらにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（35.9mg）を加えた。得られた混合物を90℃で16時間攪拌した後、室温まで冷却し、セライトで濾過し、得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）で精製して標題化合物（50.0mg）を得た。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.85–2.06 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.45–2.60 (5H, m), 2.67–2.70 (1H, m), 3.15 (2H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.93 (1H, s), 12.31 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 392.1$.

実施例11

2-（4,6-ジメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル）-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）キナゾリン-4（3H）-オン

（A）3-ヨード-2,6-ジメチル-4-ヒドロキシピリジン

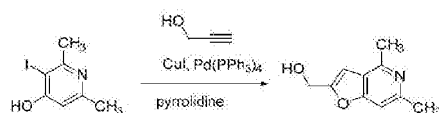


2,6-ジメチル-4-ヒドロキシピリジン（6.5g）、炭酸ナトリウム（11.2g）および水（100mL）の混合物にヨウ素（13.4g）を加え、室温で16時間攪拌した後、濃塩酸を加え、pH4–5に調製した。濾過して得られた固体にメタノール（60mL）を加え、混合して加熱した。濾過して得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去して標題化合物（4.5g）を得た。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.17 (3H, s), 2.44 (3H, s), 5.85 (1H, s), 11.52 (1H, brs)

) . MS : $[M+H]^+ 249.9$.

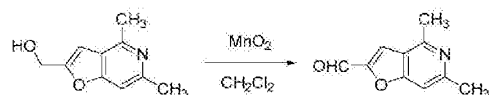
(B) (4, 6-ジメチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メタノール



3-ヨード-2, 6-ジメチルー4-ヒドロキシピリジン (4.5 g) およびピロリジン (50 mL) の混合物をアルゴンで10分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.05 g) およびヨウ化銅 (0.35 g) を加え、室温で20分間攪拌した。さらにプロパルギルアルコール (1.52 g) を加え、室温で48時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にTHF (100 mL) を加えて混合し、2時間加熱還流した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.2 g) を得た。

[0266] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.59 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 5.51 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.27 (1H, s). MS : $[M+H]^+ 178.1$.

(C) 4, 6-ジメチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド

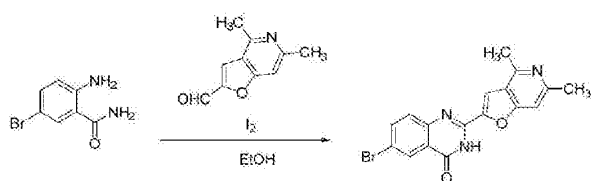


(4, 6-ジメチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メタノール (2.2 g) およびジクロロメタン (100 mL) に二酸化マンガン (16.2 g) を室温に加えた後、混合物を室温で32時間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残っ

た固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（1.2 g）を得た。

[0267] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 2.76 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 9.85 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 175.8$.

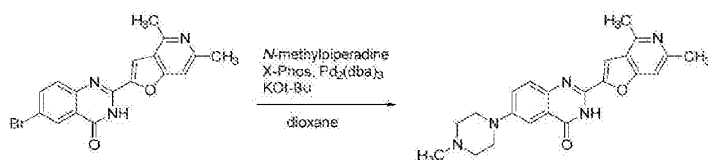
(D) 6-ブロモ-2-(4,6-ジメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-5-ブロモベンズアミド（1.5 g）、4,6-ジメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-カルバルデヒド（1.22 g）およびエタノール（50 mL）にヨウ素（1.86 g）を室温に加えた後、混合物を40時間加熱還流した。得られた混合物を室温まで冷却し、濾過して得た固体を、酢酸エチル、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水およびメタノールで洗浄して標題化合物（1.5 g）を得た。

[0268] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.44 (1H, s), 13.17 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 369.9$.

(E) 2-(4,6-ジメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



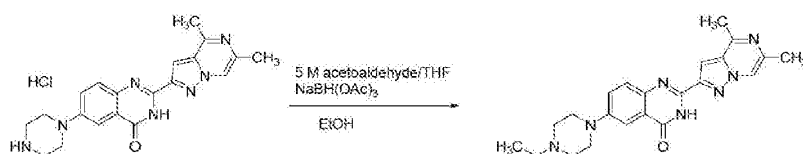
6-ブロモ-2-(4,6-ジメチルフロ[3,2-c]ピリジン-2-

イル) キナゾリン-4 (3H) -オン (150 mg)、1-メチルピペラジン (81.9 mg) およびジオキサン (10 mL) をシールドチューブに加え、混合物にカリウム *tert*-ブトキシド (136 mg) を加えた後、アルゴンで10分間脱気した。さらに2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (23.4 mg) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (18.5 mg) を加え、シールドチューブ内に密閉し、110°Cで18時間攪拌した。室温まで冷却した後、セライトで濾過し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製して標題化合物 (70.0 mg) を得た。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.57 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.83–3.11 (4H, m), 3.36–3.72 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.58–7.66 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s), 12.61 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 390.0$.

実施例 12

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



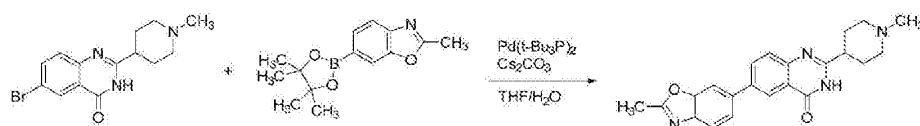
2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2塩酸塩 (100 mg) およびエタノール (5 mL) の混合物に5.0 Mアセトアルデヒド/THF溶液 (0.466 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (284 mg) を室温に加えた後、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製した。得られた固体をエタノールで洗浄した後、1-ブタノール／酢酸エチルで再結晶して標題化合物（18.1mg）を得た。

[0270] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.39 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 2.52–2.58 (4H, m), 2.73 (3H, s), 3.25–3.31 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.53–7.70 (3H, m), 8.50 (1H, s), 12.09 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 404.4$.

実施例13

6-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



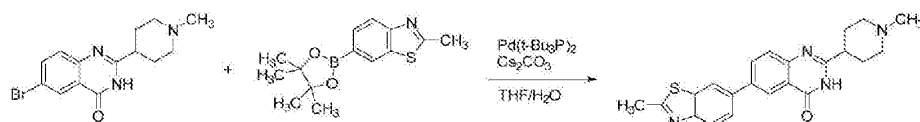
6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(180mg)、2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(184mg)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(14.3mg)、炭酸セシウム(364mg)、THF(2mL)および水(0.40mL)の混合物を窒素雰囲気下、70℃で1時間攪拌した後、室温で水を加え、酢酸エチル／THFで抽出した。有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄した。さらに、ジメチルスルホキシド(2.0mL)およびエタノール(2.0mL)を加えて混合し、70℃で1時間攪拌した。室温まで冷却し、濾過して得られた固体をジメチルスルホキシド／エタノール(1:1)およびエタノールで洗浄し

て標題化合物（81mg）を得た。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.75–1.97 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.52–2.60 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.87 (2H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.66–7.80 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 12.22 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 375.3$.

実施例14

6-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(170mg)、2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(182mg)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(13.5mg)、炭酸セシウム(344mg)、THF(10mL)および水(2.0mL)の混合物を窒素雰囲気下、70℃で1時間攪拌した後、室温で水を加え、酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(11.8mg)を得た。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.79–1.99 (7H, m), 2.19 (3H, s), 2.79–2.92 (5H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H,

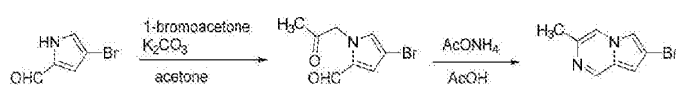
dd, $J = 8.7, 2.3 \text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 12.21 (1H, brs).

MS: $[M+H]^+ 391.3$.

実施例 15

2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3-メチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

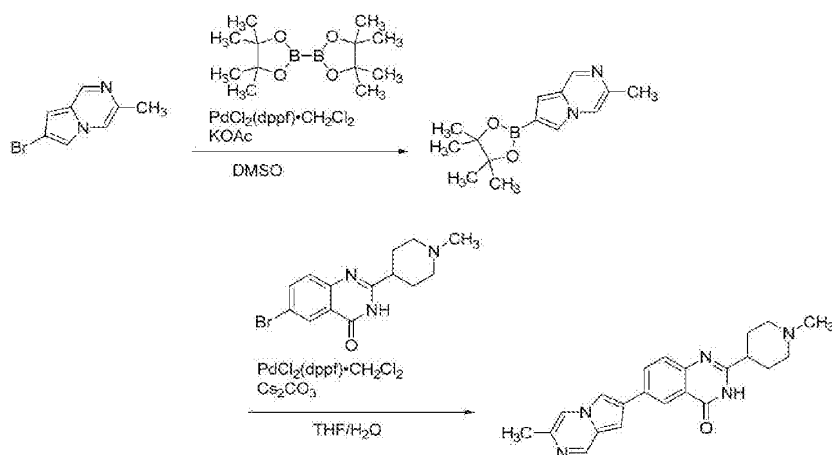
(A) 7-ブロモ-3-メチルピロロ[1, 2-a]ピラジン



6-ブロモ-1H-ピロール-2-カルバルデヒド (810 mg)、炭酸カリウム (965 mg) およびアセトニトリル (20 mL) の混合物に 1-ブロモプロパン-2-オン (0.469 mL) を室温に加え、窒素雰囲気下、遮光しながら室温で6時間攪拌し、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体および酢酸 (20 mL) の混合物に酢酸アンモニウム (7.18 g) を室温に加え、 120°C で3時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (470 mg) を得た。

[0273] MS: $[M+H]^+ 211.1$.

(B) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3-メチルピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



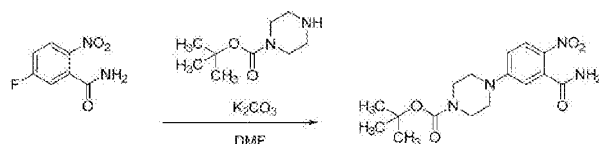
7-ブロモ-3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン(200mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(265mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(38.7mg)、酢酸カリウム(279mg)およびジメチルスルホキシド(3.0mL)の混合物を窒素雰囲気下、90℃で終夜撹拌した。得られた混合物に室温で水を加え、濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(120mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(15.2mg)、炭酸セシウム(243mg)、1,2-ジメトキシエタン(1.5mL)および水(0.30mL)を加えて混合し、マイクロ波照射下、100℃で1時間撹拌した。室温で水を加え、濾過して固形物を除去し、濾液を酢酸エチル/THFで抽出した。有機層を分離した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した後、得られた精製物を酢酸エチルで洗浄した。得られた固体にジメチルスルホキシド(1.0mL)およびエタノール(1.0mL)を加えて混合し、70℃で1時間撹拌した。

後、室温まで冷却した。濾過して得られた固体をジメチルスルホキシド／エタノール（１：１）およびエタノールで洗浄して標題化合物（４７．８ｍｇ）を得た。

[0274] $^1\text{H-NMR}$ （３００MHz， DMSO-d_6 ） δ ：１．７８－１．９６（６H，m），２．１７－２．２１（３H，m），２．３２（３H，s），２．５４（１H，s），２．８２－２．９２（２H，m），７．２４（１H，s），７．６５（１H，d， $J=8.7\text{ Hz}$ ），８．０５（１H，s），８．１６（１H，dd， $J=8.7, 2.3\text{ Hz}$ ），８．２３（１H，d， $J=0.8\text{ Hz}$ ），８．３７（１H，d， $J=2.3\text{ Hz}$ ），８．７６（１H，s），１２．１６（１H，brs）。MS：[M+H] $^{+}$ ３７４．３。

実施例１６

２－（４，６－ジメチルピラゾロ［１，５－a］ピラジン－２－イル）－６－（ピペラジン－１－イル）キナゾリン－４（３H）－オン ２塩酸塩
（A）tert-ブチル ４－（３－カルバモイル－４－ニトロフェニル）
ピペラジン－１－カルボキレート

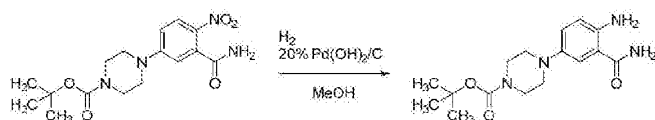


５－フルオロ－２－ニトロベンズアミド（３．００g）、炭酸カリウム（４．５０g）、tert-ブチル ピペラジン－１－カルボキレート（３．３４g）およびDMF（１５mL）の混合物を５０℃で終夜攪拌し、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（４．５５g）を得た。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， DMSO-d_6 ） δ ：１．４９（９H，s），３．４４（４H，dd， $J=6.2, 4.0\text{ Hz}$ ），３．６０（４H，dd， $J=6.4, 4.2\text{ Hz}$ ），５．７６（２H，brs），６．７８－６．

8.6 (2H, m), 8.07–8.14 (1H, m).

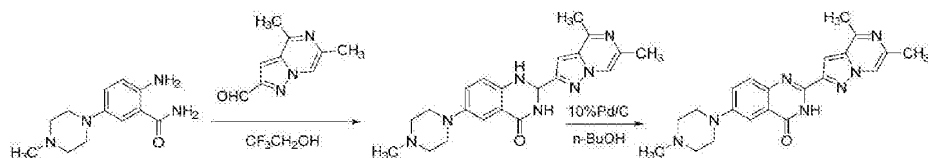
(B) tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-カルバモイルフェニル)ピペラジン-1-カルボキレート



tert-ブチル 4-(3-カルバモイル-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキレート (4.5 g)、水酸化パラジウム-活性炭素 (20%パラジウム) (450 mg) およびメタノール (90 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去して標題化合物 (3.27 g) を得た。

[0276] MS: [M+H]⁺ 321.2.

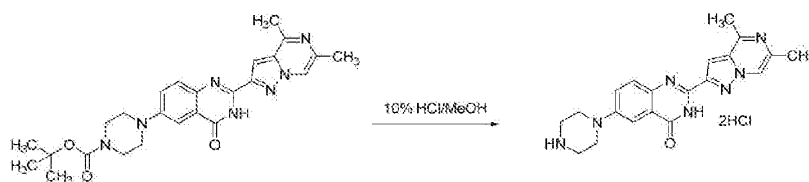
(C) tert-ブチル 4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキレート



tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-カルバモイルフェニル)ピペラジン-1-カルボキレート (1.00 g) および 2,2,2-トリフルオロエタノール (20 mL) の混合物に 4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (547 mg) を室温で加えた後、80℃で終夜攪拌し、揮発成分を減圧下で留去し、残った固体に 1-ブタノール (20 mL) を加えて混合し、パラジウム-活性炭素 (10%パラジウム) (100 mg) を加えた後、130℃で4時間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過して触媒を除去した後、THFで洗浄し、濾液を減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をエタノールで洗浄して標題化合物 (839 mg) を得た。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.23–3.30 (4H, m), 3.47–3.55 (4H, m), 7.48 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.54–7.72 (3H, m), 8.50 (1H, s), 12.10 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 476.4$.

(D) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-6-(ピペラジーン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2塩酸塩



tert-ブチル 4-(2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジーン-2-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ピペラジーン-1-カルボキレート (300mg) および10%塩化水素/メタノール (10mL) の混合物を室温で6時間、60℃で3時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をエタノールで洗浄して標題化合物 (175mg) を得た。

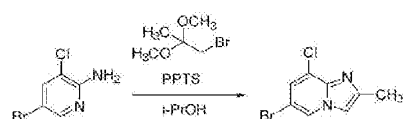
[0278] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.46 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.28 (4H, brs), 3.53–3.56 (4H, m), 7.55 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.60–7.76 (3H, m), 8.52 (1H, s), 9.00 (2H, brs). MS: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+ 376.3$.

実施例17

6-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 6-ブロモ-8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジ

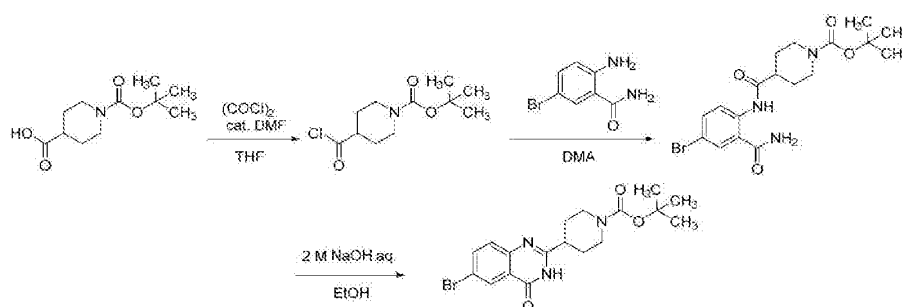
ン



5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-アミン (1.5 g)、1-ブロモ-2,2-ジメトシキプロパン (2.15 mL)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (363 mg) および2-プロパノール (20 mL) の混合物を終夜加熱還流し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を室温で加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (1.23 g) を得た。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 247.1$.

(B) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

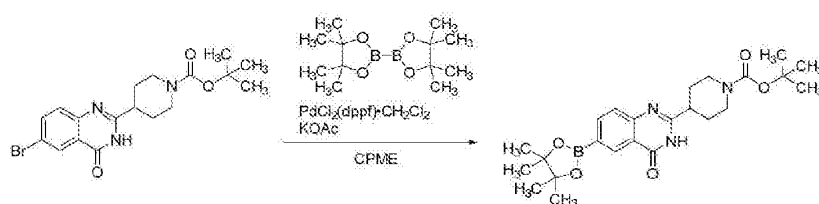


1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (25.6 g)、オキサリルクロリド (24.4 mL) および THF (200 mL) の混合物に DMF (0.072 mL) を室温に加え、室温で2時間撹拌

した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にDMA（60 mL）を添加し、2-アミノ-5-ブロモベンズアミド（20.0 g）およびDMA（60 mL）の混合物を加え、室温で1時間攪拌した。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（200 mL）を室温に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にエタノール（300 mL）を加えて混合し、さらに2.0 M水酸化ナトリウム水溶液（93 mL）を室温に加えて1時間攪拌した後、2.0 M塩酸（90 mL）を加えて中和した。濾過して析出物を単離し、エタノール／水（1／1，120 mL）で洗浄して標題化合物（32.9 g）を得た。

[0280] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (9H, s), 1.55–1.73 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 2.70–2.90 (3H, m), 4.05 (2H, d, $J=12.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=8.7, 2.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 12.37 (1H, brs).

(C) tert-ブチル 4-(4-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

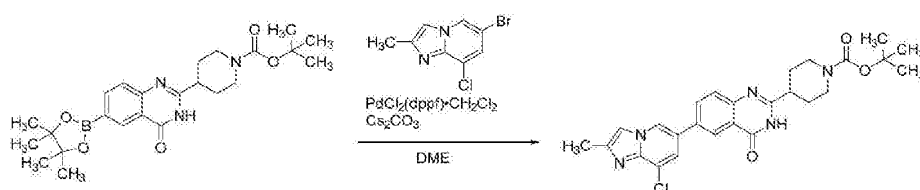


tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（10.0 g）、ビス（ピナコラト）ジボロン（6.84 g）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（1.00 g）、酢酸カリウム（4.81 g）およびシクロペンチ

ルメチルエーテル（200 mL）の混合物を窒素雰囲気下、120℃で終夜攪拌し、室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製した。得られた固体を水で洗浄して標題化合物（5.4 g）を得た。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (12H, s), 1.42 (9H, s), 1.57–1.73 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 2.77 (3H, ddd, $J=11.4, 7.8, 3.8\text{ Hz}$), 4.05 (2H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=7.9, 1.5\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 456.4$.

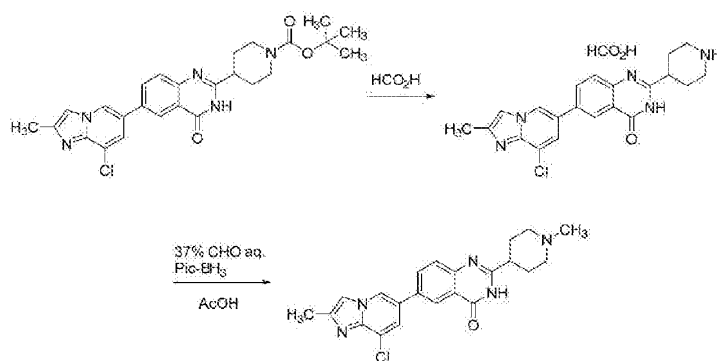
(D) tert-ブチル 4-(6-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-(4-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg)、6-ブロモ-8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (216 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (35.9 mg)、炭酸セシウム (572 mg) および 1,2-ジメトキシエタン (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (152 mg) を得た。

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.42 (9H, s), 1.59–1.77 (2H, m), 1.92 (2H, d, $J=11.7\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.69–2.91 (3H, m), 4.00–4.13 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.82–7.88 (2H, m), 8.15 (1H, dd, $J=8.7, 2.3\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 9.04 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.29 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 494.3$.

(E) 6-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-(6-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体、メタノール (1 mL) および酢酸 (0.5 mL) の混合物に 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.099 mL) およびボラン-2-ピコリン錯体 (81 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (94 mg) を得た。

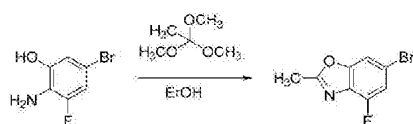
[0283] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.78–1.97 (6

H, m), 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.53–2.60 (1H, m), 2.87 (2H, d, $J=10.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.84 (2H, s), 8.14 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 12.23 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 408.3$.

実施例 18

6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

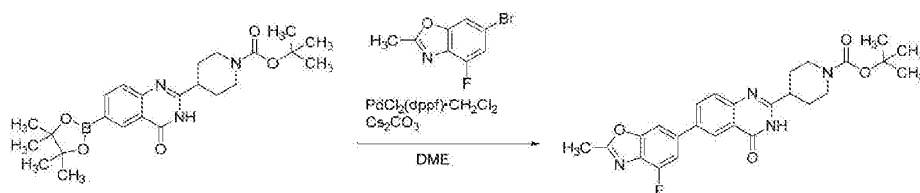
(A) 6-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール



2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェノール (6.8 g)、1,1,1-トリメトキシエタン (13.9 g) およびエタノール (60 mL) の混合物を終夜加熱還流した。混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.9 g) を得た。

[0284] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.63 (3H, s), 7.55 (1H, dd, $J=9.6, 1.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=1.5$ Hz). MS: $[M+H]^+ 230.1$.

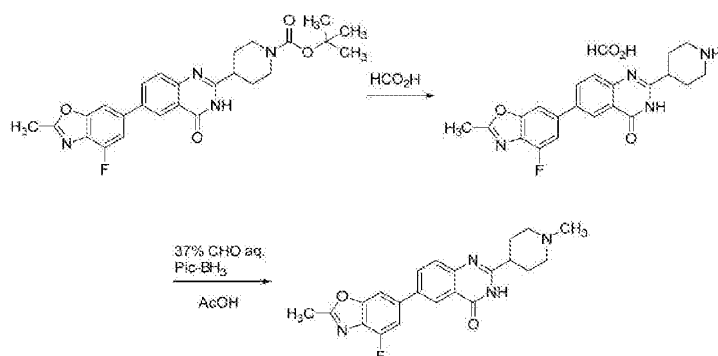
(B) tert-ブチル 4-(6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-(4-オキソ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg)、6-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール (202 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (35.9 mg)、炭酸セシウム (572 mg) および 1,2-ジメトキシエタン (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル) で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (180 mg) を得た。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s), 1.58–1.77 (2H, m), 1.92 (2H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 2.67 (3H, s), 2.73–2.91 (3H, m), 4.07 (2H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 7.63–7.72 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 12.29 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 479.3$.

(C) 6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4- (6- (4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体、メタノール (1 mL) および酢酸 (0.5 mL) の混合物に 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.122 mL) およびボラン-2-ピコリン錯体 (101 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (70 mg) を得た。

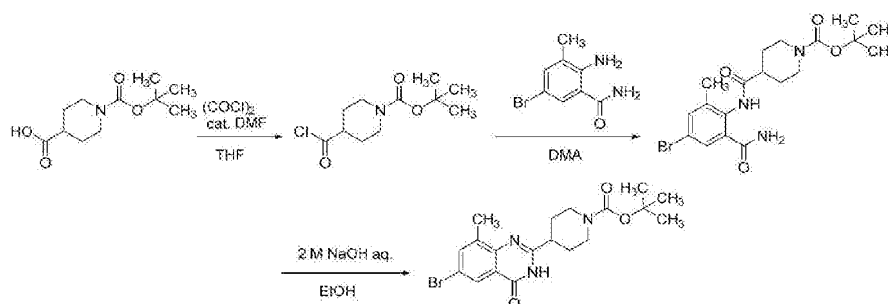
[0286] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.82–1.96 (6 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.67 (3 H, s), 2.85 (2 H, br s), 7.70 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.99 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 8.17 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.37 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 12.24 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 393.3$.

実施例 19

8-メチル-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -2- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン

(A) tert-ブチル 4- (6-ブromo-8-メチル-4-オキソ-3

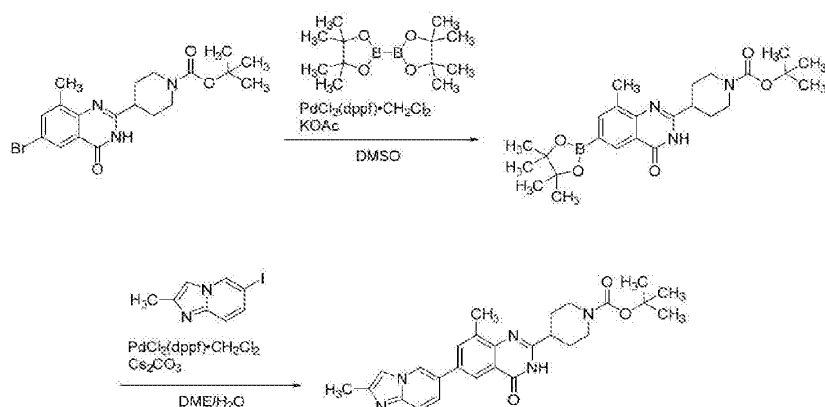
, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート



1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (270 mg)、オキサリルクロリド (0.258 mL) および THF (2 mL) の混合物に DMF (触媒量) を加え、室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に DMA (2 mL) 及び 2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルベンズアミド (225 mg) を順に加え、室温で 10 分間撹拌し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて混合し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にエタノール (10 mL) 及び 2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.982 mL) を順に加え、室温で 1 時間撹拌した後、さらに 2.0 M 塩酸 (0.98 mL) および水 (5 mL) を加えて中和した。濾過して析出物を単離し、エタノール/水 (1/1, 30 mL) で洗浄して標題化合物 (341 mg) を得た。

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.56–1.78 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=11.0$ Hz), 2.50 (3H, quin, $J=1.8$ Hz), 2.68–2.95 (3H, m), 4.03 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.3, 0.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.33 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 424.2$.

(B) tert-ブチル 4-(8-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

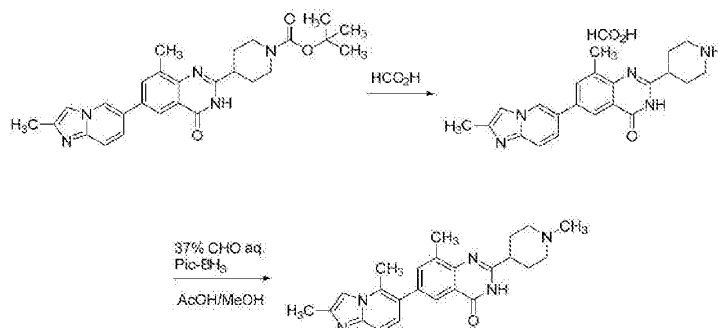


tert-ブチル 4- (6-ブロモ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (341 mg)、ビス (ピナコラト) ジボロン (225 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (32.9 mg)、酢酸カリウム (158 mg) およびジメチルスルホキシド (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、濾過して固形物を除去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して粗精製物 (480 mg) を得た。得られた粗精製物 (380 mg) に、6-ヨード-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (251 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (33.1 mg)、炭酸セシウム (528 mg)、1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (2 mL) を加えた混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル (2/1) で再結晶して標題化合物 (233 mg) を得た。

[0288] MS : [M+H]⁺ 474.4.

(C) 8-メチル-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6

－イル)－2－(1－メチルピペリジン－4－イル)キナゾリン－4(3H)－オン



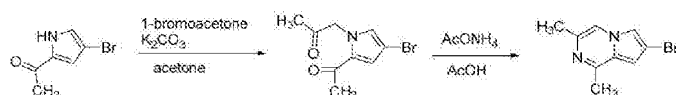
tert-ブチル 4-(8-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (233 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 70℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (1.5 mL) および酢酸 (0.1 mL) を加えた混合物に、さらに 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.120 mL) およびボラン-2-ピコリン錯体 (79 mg) を室温で加え、室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (137 mg) を得た。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80–2.00 (6 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.52–2.64 (4 H, m), 2.80–2.95 (2 H, m), 7.49–7.55 (1 H, m), 7.56–7.64 (1 H, m), 7.72 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.19 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 8.97 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 12.19 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 388.3$.

実施例 20

6-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-2-

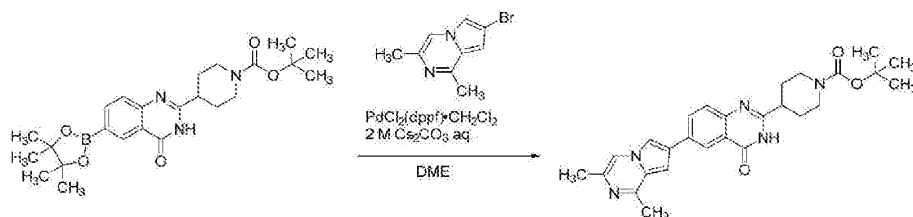
(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン
 (A) 7-ブromo-1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン



1-(4-ブromo-1H-ピロール-2-イル) エタノン (2.90 g)、炭酸カリウム (3.20 g) およびアセトニトリル (50 mL) の混合物に1-クロロプロパン-2-オン (1.84 mL) を室温で加え、窒素雰囲気下、遮光しながら室温で終夜攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して粗精製物を得た。得られた粗精製物に酢酸 (50 mL) および酢酸アンモニウム (23.8 g) を室温で加え、120℃で4時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に1.0M水酸化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、濾過して固形物を除去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.29 g) を得た。

[0290] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 2.48–2.54 (3H, m), 6.92 (1H, t, $J=1.1$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.91 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 225.2$.

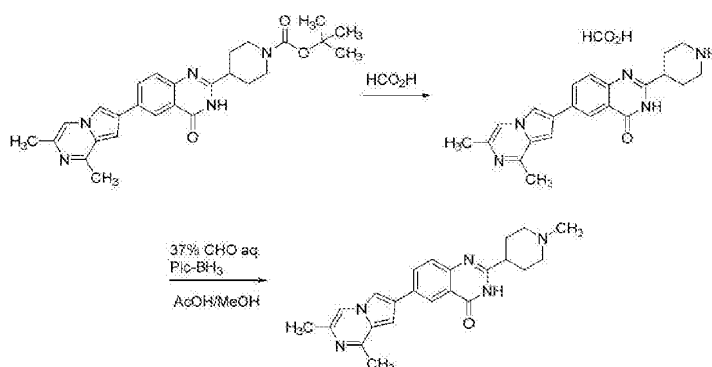
(B) tert-ブチル 4-(6-(1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4- (4-オキソ-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) -3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (346 mg)、7-ブロモ-1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン (205 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (31.1 mg)、2.0 M炭酸セシウム水溶液 (0.761 mL) および1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/メタノール) で精製した後、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル (1/1) で洗浄して標題化合物 (168 mg) を得た。

[0291] MS : [M+H]⁺ 474.4.

(C) 6- (1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -2- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン



tert-ブチル 4- (6- (1, 3-ジメチルピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (168 mg) および蟻酸 (3 mL) の混合物を70℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (3 mL) および酢酸 (0.2 mL) を加えて混合し、さらに37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.086 mL) およびボラン-2-ピコリン錯体 (56.8 mg) を加え、室温で30分間攪拌した後

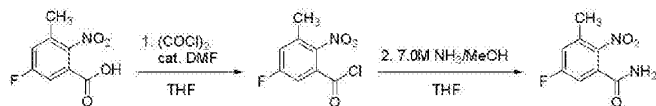
、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで再結晶して標題化合物（42.6mg）を得た。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.76–1.98 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.50 (1H, dt, $J=3.7, 1.7\text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 2.87 (2H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.12–8.23 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 12.14 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 388.3$.

実施例 21

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-8-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 5-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンズアミド

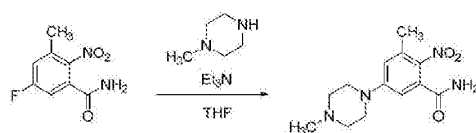


5-フルオロ-3-メチル-2-ニトロ安息香酸（2.0g）およびTHF（50mL）の混合物にオキサリクロリド（1.38mL）およびDMF（0.078mL）を室温で滴下し、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にTHF（50mL）を加えて混合し、7.0Mアンモニア／メタノール溶液（2.87mL）を氷冷下で滴下した後、得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，ヘキサン／酢酸エチル）で精製して標題化合物（1.18g）を得た。

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.30 (3H, s), 7.46 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd

, $J = 8.9, 2.5 \text{ Hz}$), $7.80 (1\text{H}, \text{brs})$, $8.23 (1\text{H}, \text{brs})$.

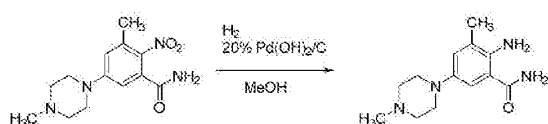
(B) 3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド



5-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンズアミド (1.18 g) および THF (50 mL) の混合物に 1-メチルピペラジン (0.701 mL) およびトリエチルアミン (1.00 mL) を室温で加えた後、80℃で終夜撹拌し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (740 mg) を得た。

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.22 (3H, s), 2.25–2.32 (3H, m), 2.38–2.47 (4H, m), 3.34 (4H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 6.87–6.97 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, brs). MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ 279.3$.

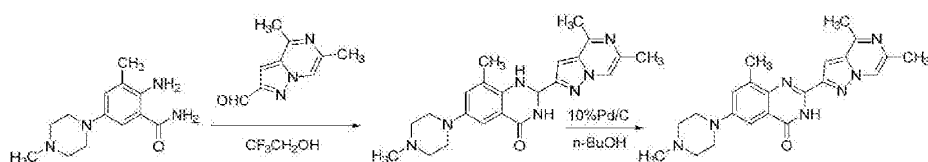
(C) 2-アミノ-3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド



3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド (740 mg)、水酸化パラジウム-活性炭素 (20%パラジウム) (74 mg) およびメタノール (20 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した後、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (570 mg) を得た。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.37–2.47 (4H, m), 2.90–3.01 (4H, m), 5.88 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.00 (1H, br s), 7.73 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 249.3$.

(D) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-8-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



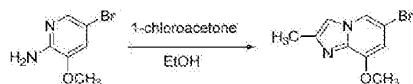
2-アミノ-3-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (200mg) および 2,2,2-トリフルオロエタノール (5mL) の混合物に 4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (141mg) を室温に加え、80℃で終夜撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に 1-ブタノール (5mL) を加えて混合し、さらにパラジウム-活性炭素 (10%パラジウム) (40mg) を加え、130℃で終夜撹拌した後、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をエタノールで洗浄し、1-ブタノール／酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (18.8mg) を得た。

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.46–2.49 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.23–3.29 (4H, m), 7.31 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s), 11.99 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 404.4$.

実施例 22

6-(8-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

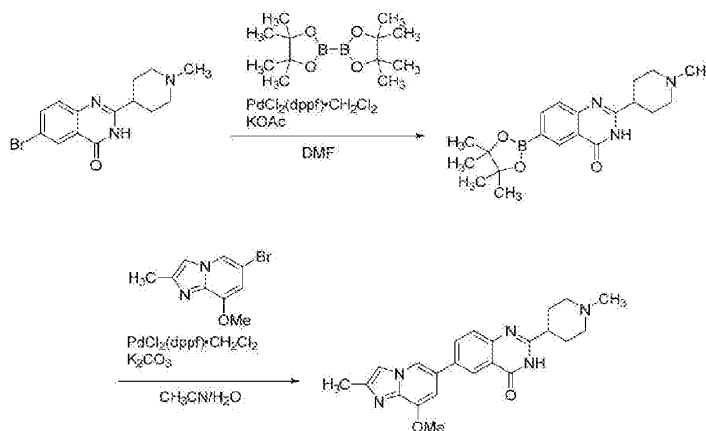
(A) 6-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン



4-ブロモ-2-メトキシ-2-アミノピリジン (2.0 g)、クロロアセトン (2.37 mL) およびエタノール (15 mL) の混合物を48時間加熱還流した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.3 g) を得た。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.79 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 241.0$.

(B) 6-(8-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

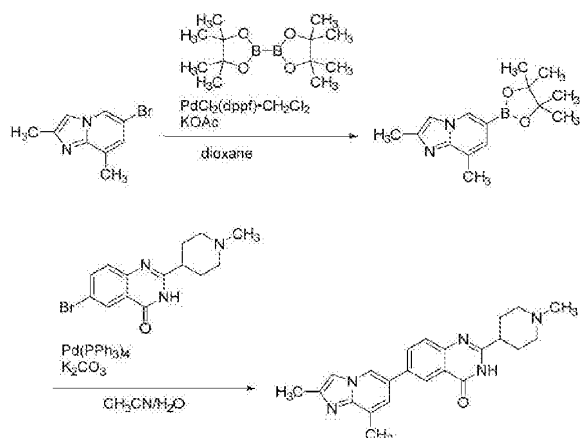


6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(200mg)およびDMF(8mL)の混合物にビス(ピナコラト)ジボロン(316mg)を加えた後、窒素で10分間脱気し、さらに[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(25.3mg)および酢酸カリウム(183mg)を加え、90℃で3時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却した後、THF(15mL)を加えて混合し、濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブロモ-8-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(183mg)およびアセトニトリル/水(12.5mL)を加えて混合し、さらに炭酸カリウム(148mg)を加え、アルゴンで20分間脱気した後、さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62mg)を加えて混合した。得られた混合物を100℃で16時間攪拌した後、室温まで冷却し、セライトで濾過し、固形物を除去した。得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を分取HPLC(C18、移動相:20mM炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル)で精製して標題化合物(25mg)を得た。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.95–2.05 (4H, m), 2.15–2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.59–2.68 (1H, m), 3.04 (2H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.08 (3H, s), 6.97 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.41 (1H, s).
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 404.3$.

実施例23

6-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-2, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (150 mg) および 1, 4-ジオキサン (5 mL) の混合物にビス (ピナコラト) ジボロン (339 mg) を加え、窒素で 10 分間脱気した後、さらに [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (27.2 mg) および酢酸カリウム (197 mg) を加え、100℃で終夜撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却した後、THF (15 mL) を加え、濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン (183 mg)、アセトニトリル (12 mL) および水 (0.5 mL) を加えて混合し、さらに炭酸カリウム (155 mg) を加え、アルゴンで 20 分間脱気した後、さらにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (65 mg) を加えた。得られた混合物を 90℃で 16 時間撹拌した後、室温まで冷却し、セライトで濾過して固形物を除去した。得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を分取 HPLC (C18、移動相: 20 mM 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル) で精製して標題化合物 (40 mg) を得た。

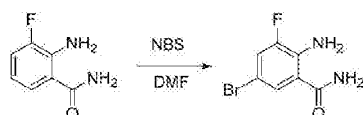
[0299] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.97–2.02 (4 H, m), 2.11–2.23 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.58–2.61 (4 H, m), 3.03 (2 H, d, J

= 11.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.54 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 388.1.

実施例 24

8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

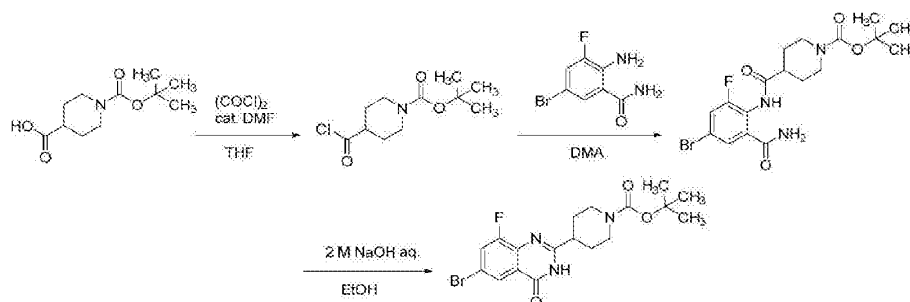
(A) 2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアミド



2-アミノ-3-フルオロベンズアミド (4.0 g) および DMF (24 mL) の混合物に N-ブロモスクシンイミド (4.9 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.24 g) を得た。

[0300] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.64 (2H, s), 7.31-7.49 (2H, m), 7.62 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.97 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 233.1.

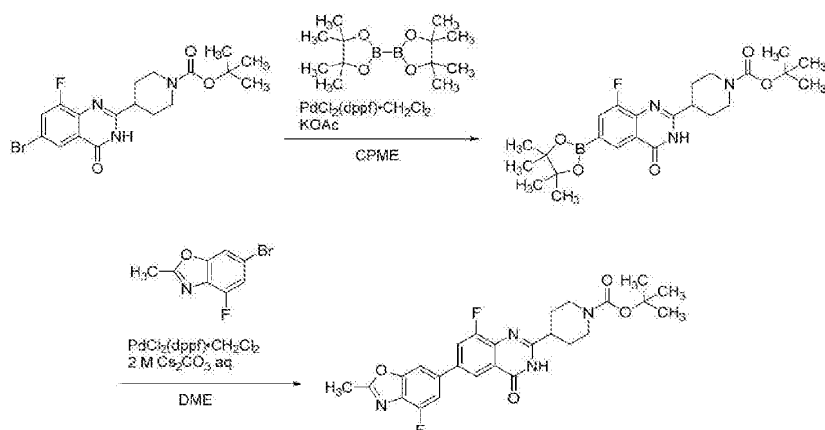
(B) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (3.54 g)、オキサリクロリド (3.38 mL) および THF (30 mL) の混合物に DMF (9.97 μ L) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体および DMA (30 mL) の混合物に 2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアミド (3.0 g) を加え、室温で 1 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を室温に加え、酢酸エチル/THF (2/1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、得られた固体にエタノール (60 mL) を加えて混合し、さらに 2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 mL) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。2.0 M 塩酸 (10 mL) を加え中和し、濾過して析出物を単離し、エタノール/水 (1/1, 10 mL) で洗浄して標題化合物 (4.80 g) を得た。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 1.89 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 2.68–2.92 (3H, m), 4.05 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 7.91–8.08 (2H, m), 12.55 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 448.2$.

(C) tert-ブチル 4-(8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

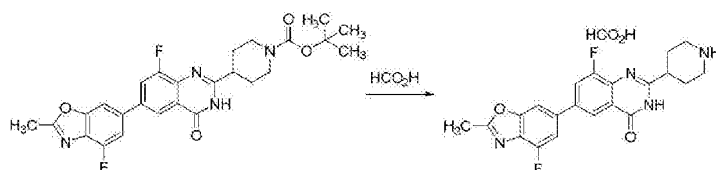


tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (800 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (572 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (77 mg)、酢酸カリウム (368 mg) およびシクロプロピルメチルエーテル (5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、130℃で40分間撹拌した。室温まで冷却した後、THFを加え、セライトで濾過して固形物を除去した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブromo-4-フルオロ-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール (432 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (77 mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液 (1.88 mL) および1,2-ジメトキシエタン (18 mL) を加えて混合し、マイクロ波照射下で、130℃で30分間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (690 mg) を得た。

[0302] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.43 (9H, s), 1.59–1.76 (2H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.73–2.90 (3H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=11.7, 1.1\text{ Hz}$), 8.

0.6 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=11.9$, 2.1 Hz), 8.22 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 12.49 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 497.3$.

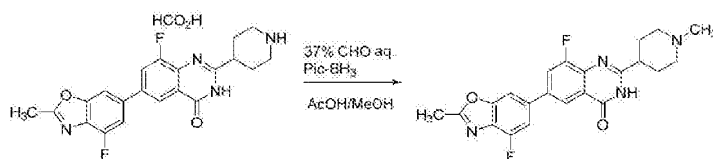
(D) 8-メチル-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 蟻酸塩



tert-ブチル 4-(8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (690 mg) および蟻酸 (3 mL) の混合物を 70℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (615 mg) を得た。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.90–2.09 (4H, m), 2.68 (3H, s), 2.78–2.93 (3H, m), 3.30 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=11.5$, 1.3 Hz), 8.06 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=11.9$, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.30 (2H, s). MS: $[M-HCOOH+H]^+ 397.3$.

(E) 8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

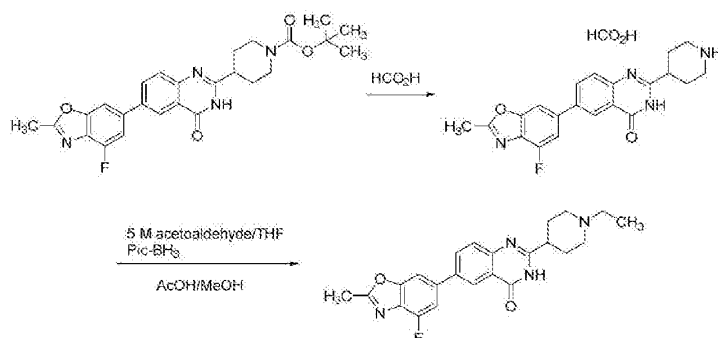


8-メチル-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 蟻酸塩(200mg)、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.147mL)、メタノール(1.0mL)および酢酸(0.5mL)の混合物にボラン-2-ピコリン錯体(121mg)を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した後、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(100mg)を得た。

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.79-1.96 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.54-2.62 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.87 (2H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=11.7, 1.5\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=11.9, 2.1\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.42 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 411.3$.

実施例25

2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



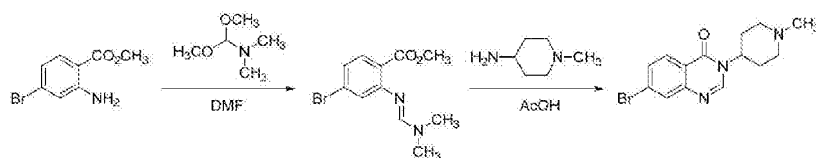
tert-ブチル 4- (6- (4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (149 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 70℃で 20 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (1.5 mL) および酢酸 (0.1 mL) を加えて混合し、さらに 2-ピコリンボラン錯体 (50 mg) および 5.0 M アセトアルデヒド/THF 溶液 (0.19 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた固体をエタノール/ジイソプロピルエーテル (1/1) で洗浄して標題化合物 (17.5 mg) を得た。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.70–1.99 (6H, m), 2.34 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.67 (4H, s), 2.97 (2H, d, $J=10.2$ Hz), 7.62–7.74 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 12.24 (1H, br s). MS: $[M+H]^+$ 407.3.

実施例 26

7- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -3- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン

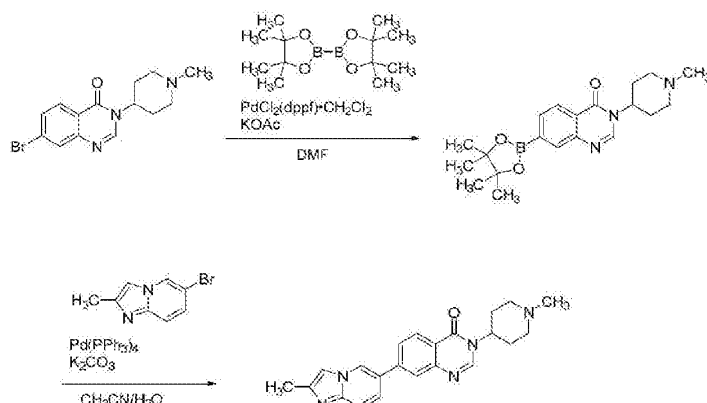
(A) 7-ブromo-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-4-ブromo安息香酸メチル (2.0 g)、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (3.2 mL) およびDMF (10 mL) の混合物を 110℃で2時間攪拌した後、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に酢酸 (15 mL) および 1-メチルピペリジン-4-アミン (1.2 g) を加え、2時間加熱還流した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、10%メタノール/ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して標題化合物 (1.0 g) を得た。

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.76–1.79 (2H, m), 2.00–2.10 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.89–2.92 (2H, m), 4.51–4.57 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 322.2$.

(B) 7-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4(3H)-オン



7-ブromo-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4 (3H)-オン (300 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (473 mg) およびDMF (10 mL) の混合物に酢酸カリウム (274 mg) を加え、アルゴンで15分間脱気した。さらにジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (38 mg) を加え、90℃で3時間攪拌し、セライトで濾過して固形物を除去した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去して粗精製物を得た。得られた粗精製物に、6-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (296 mg)、アセトニトリル (12 mL) および水 (0.5 mL) を加えて混合し、さらに炭酸カリウム (260 mg) を加え、アルゴンで20分間脱気した。得られた混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (108 mg) を加え、90℃で16時間攪拌し、セライトで濾過して固形物を除去した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製して標題化合物 (70 mg) を得た。

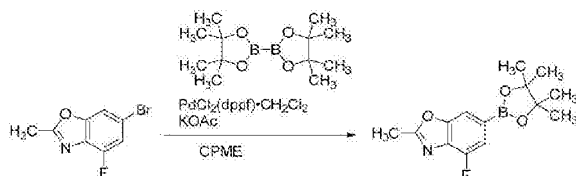
[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80–1.84 (2 H, m), 2.05–2.15 (4 H, m), 2.25 (3 H, s), 2.36 (3 H, s), 2.94–2.97 (2 H, m), 4.54–4.65 (1 H, m), 7.55 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 7.73 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, $J=$

8. 2 H z) , 7. 9 9 (1 H, s) , 8. 2 3 (1 H, d, J = 8. 3 H z) , 8. 5 1 (1 H, s) , 9. 0 7 (1 H, s) . MS : [M+H] + 3 7 4. 2.

実施例 2 7

2- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) -6- (4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル) キナゾリン-4 (3 H) -オン

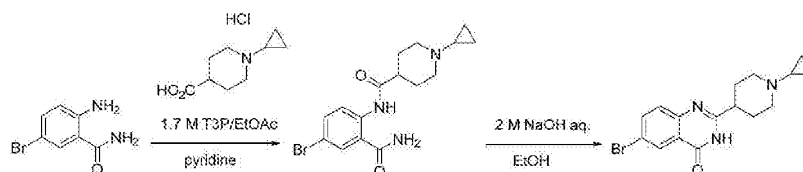
(A) 4-フルオロ-2-メチル-6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3-ベンゾオキサゾール



6-ブromo-4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール (3. 0 0 g) 、ピス (ピナコラト) ジボロン (3. 9 7 g) 、酢酸カリウム (2. 5 6 g) 、ジクロロ [1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ジクロロメタン付加物 (0. 5 3 3 g) およびシクロペンチルメチルエーテル (3 0 mL) の混合物を窒素雰囲気下、1 2 0℃で3時間攪拌し、水を加え、濾過して固形物を除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体をエタノール/水 (1 / 1) で洗浄して標題化合物 (3. 6 0 g) を得た。

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 3 2 (1 2 H, s) , 2. 6 6 (3 H, s) , 7. 3 6 (1 H, d, J = 1 0. 2 H z) , 7. 7 2 (1 H, s) . MS : [M+H] + 2 7 8. 0.

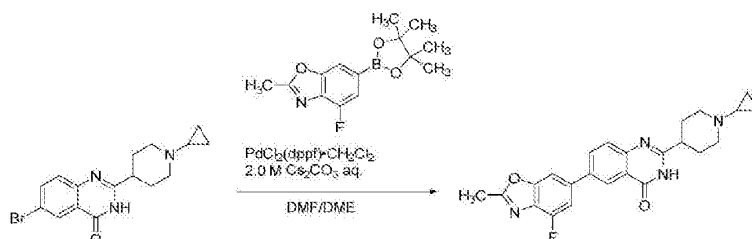
(B) 6-ブromo-2- (1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3 H) -オン



2-アミノ-5-ブロモベンズアミド（1.00 g）、1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩（1.15 g）およびピリジン（8 mL）の混合物に1.7 M プロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液（3.56 mL）を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去し、残った固体に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にエタノール（20 mL）を加えて混合し、さらに2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液（4.65 mL）を加え、室温で1時間攪拌した後、2.0 M 塩酸で中和し、濾過して析出物を単離して標題化合物（1.14 g）を得た。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 0.20–0.50（4 H, m）, 1.59–1.79（3 H, m）, 1.80–1.92（2 H, m）, 2.20（2 H, t, $J=10.6$ Hz）, 3.01（2 H, d, $J=11.3$ Hz）, 7.53（1 H, d, $J=9.1$ Hz）, 7.90（1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz）, 8.14（1 H, d, $J=2.3$ Hz）, 12.32（1 H, br s）. MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 348.2$.

(C) 2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



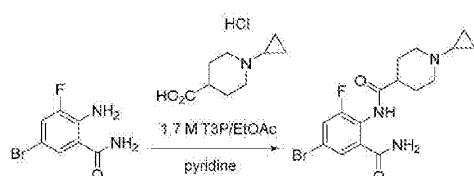
6-ブロモ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-キナゾリン-4(3H)-オン(100mg)、4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール(95mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(12mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.29mL)、DME(3mL)およびDMF(3mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で90分間攪拌し、室温まで冷却した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をメタノールで洗浄して標題化合物(50mg)を得た。

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.31 (2H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 0.43 (2H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 1.60-1.89 (5H, m), 2.14-2.31 (2H, m), 2.55-2.73 (4H, m), 3.04 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.59-7.74 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 12.21 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 419.3$.

実施例28

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

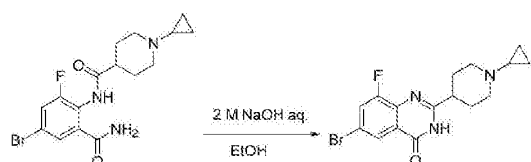
(A) N-(4-ブロモ-2-カルバモイル-6-フルオロフェニル)-1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド



2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアミド (2.3 g)、1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩 (3.05 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (23.2 mL) およびピリジン (48 mL) の混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、水で洗浄し、減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (1.84 g) を得た。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.24–0.32 (2 H, m), 0.36–0.44 (2 H, m), 1.43–1.63 (3 H, m), 1.74 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 2.15 (2 H, t, $J=11.1$ Hz), 2.30–2.42 (1 H, m), 2.94 (2 H, d, $J=11.5$ Hz), 7.53 (1 H, s), 7.57 (1 H, brs), 7.69 (1 H, d, $J=9.4$ Hz), 7.88 (1 H, brs), 9.53 (1 H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 384.2$.

(B) 6-ブロモ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-キナゾリン-4(3H)-オン

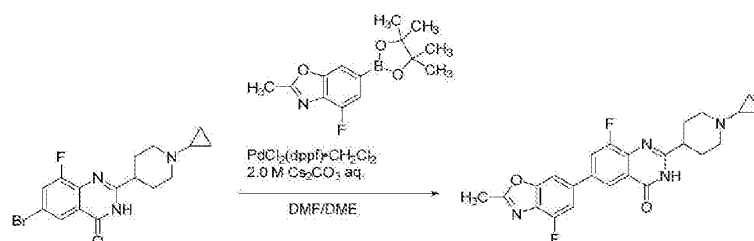


N-(4-ブロモ-2-カルバモイル-6-フルオロフェニル)-1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボキサミド (1.84 g) およびエタノール (20 mL) の混合物に2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.79 mL) を室温に加え、室温で1時間攪拌した後、1.0 M 塩酸で中和した。濾過して析出物を単離して標題化合物 (1.50 g) を得た。

[0312] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 366.2$.

(C) 2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル

) キナゾリン-4 (3H) -オン



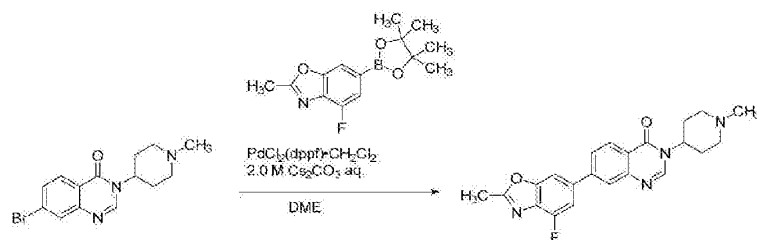
6-ブromo-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロキナゾリン-4 (3H) -オン (100 mg)、4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール (91 mg)、ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ジクロロメタン付加物 (11 mg)、2.0 M 炭酸セシウム水溶液 (0.27 mL)、DME (3 mL) および DMF (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌し、室温に冷却した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をメタノールで洗浄して標題化合物 (50 mg) を得た。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.26–0.35 (2H, m), 0.39–0.48 (2H, m), 1.59–1.94 (5H, m), 2.15–2.29 (2H, m), 2.55–2.72 (4H, m), 3.04 (2H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=11.5, 1.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=11.7, 2.3\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.41 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.3$.

実施例 29

7-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4 (3H) -オ

ン



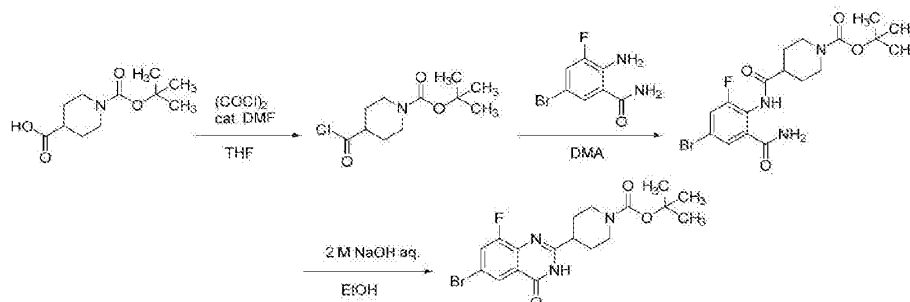
7-ブロモ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(150mg)、4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール(155mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(19mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.466mL)およびDME(4mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(87mg)を得た。

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.81 (2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.00-2.17 (4H, m), 2.23 (3H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 2.68 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.93 (2H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.51-4.66 (1H, m), 7.72-7.79 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 8.22 (1H, dd, $J=8.3, 1.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 393.3$.

実施例30

8-フルオロ-6-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

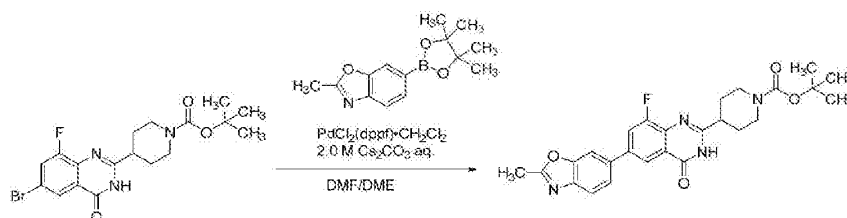


1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (3.54 g)、オキサリルクロリド (3.38 mL) および THF (30 mL) の混合物に DMF (9.97 μ L) を室温に加え、2 時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に DMA (30 mL) を加えて混合し、さらに 2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアミド (3.0 g) を室温に加え、1 時間攪拌した。得られた混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、エタノール (60 mL) を加えて混合し、2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに 2.0 M 塩酸 (10 mL) を加えて中和し、濾過して析出物を単離し、得られた固体をエタノール/水 (1/1) で洗浄して標題化合物 (4.8 g) を得た。

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 1.89 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 2.68–2.92 (3H, m), 4.05 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 7.91–8.08 (2H, m), 12.55 (1H, br s).

(B) tert-ブチル 4-(8-フルオロ-6-(2-メチル-1,3

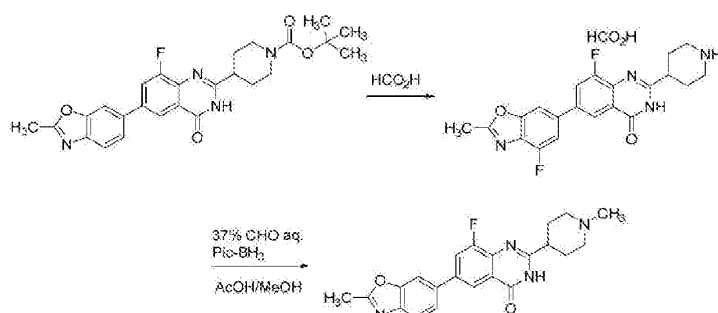
ーベンゾオキサゾールー6ーイル)ー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾ
リンー2ーイル) ピペリジンー1ーカルボキシラート



tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (400 mg)、2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3-ベンゾオキサゾール (292 mg)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (38 mg)、2.0 M炭酸セシウム水溶液 (0.94 mL)、DME (3 mL) およびDMF (3 mL) の混合物を、マイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌した後、水を加え、濾過して析出物を単離した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去した後、得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (122 mg) を得た。

[0316] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.43 (9H, s), 1.58–1.79 (2H, m), 1.87–1.99 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.72–2.94 (3H, m), 4.07 (2H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 7.76 (2H, s), 8.02–8.29 (3H, m), 12.45 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 479.3$.

(C) 8-フルオロ-6-(2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

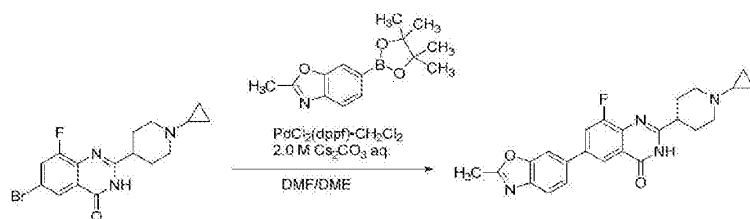


tert-ブチル 4-（8-フルオロ-6-（2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル）-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシラート（120 mg）および蟻酸（2 mL）の混合物を60℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール（1.0 mL）、酢酸（0.5 mL）および37%ホルムアルデヒド水溶液（0.081 mL）を加えて混合し、さらに2-ピコリンボラン錯体（67 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, メタノール／酢酸エチル）で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（70 mg）を得た。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.78–1.97（6 H, m）, 2.19（3 H, s）, 2.53–2.61（1 H, m）, 2.65（3 H, s）, 2.87（2 H, d, $J=10.2$ Hz）, 7.74–7.77（2 H, m）, 8.06–8.15（2 H, m）, 8.19（1 H, d, $J=1.9$ Hz）, 12.43（1 H, br s）. MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.3.

実施例31

2-（1-シクロプロピルピペリジン-4-イル）-8-フルオロ-6-（2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル）キナゾリン-4（3 H）-オン

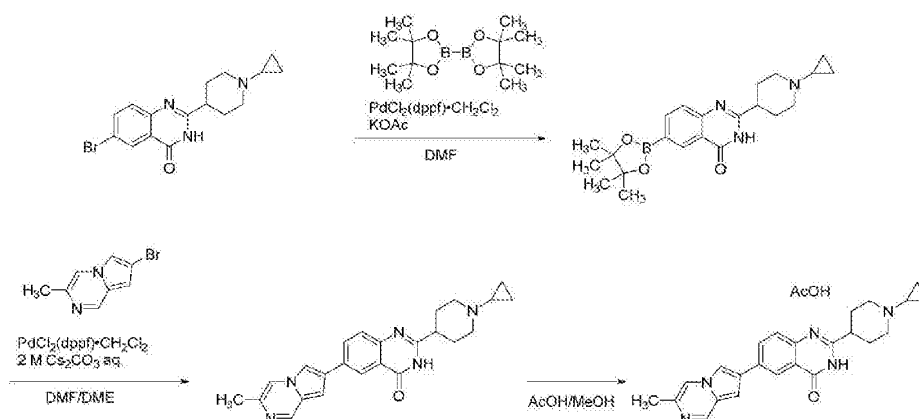


6-ブロモ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(200mg)、2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール(156mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(22mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.55mL)、DME(2mL)およびDMF(2mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、室温に冷却した後、水(1.5mL)を加えた。濾過して析出物を単離し、エタノール/水(1/1)で洗浄した。得られた固体を酢酸(1mL)に溶解し、活性炭(90mg)を加え、濾過して固形物を除去した。得られた濾液を酢酸/メタノール(1/1)で抽出し、得られた有機層から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をエタノールで洗浄して標題化合物(144mg)を得た。

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.26-0.36 (2H, m), 0.36-0.48 (2H, m), 1.58-1.97 (5H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.55-2.76 (4H, m), 3.04 (2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 7.75 (2H, s), 8.06-8.15 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 12.38 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 419.3$.

実施例32

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 酢酸塩



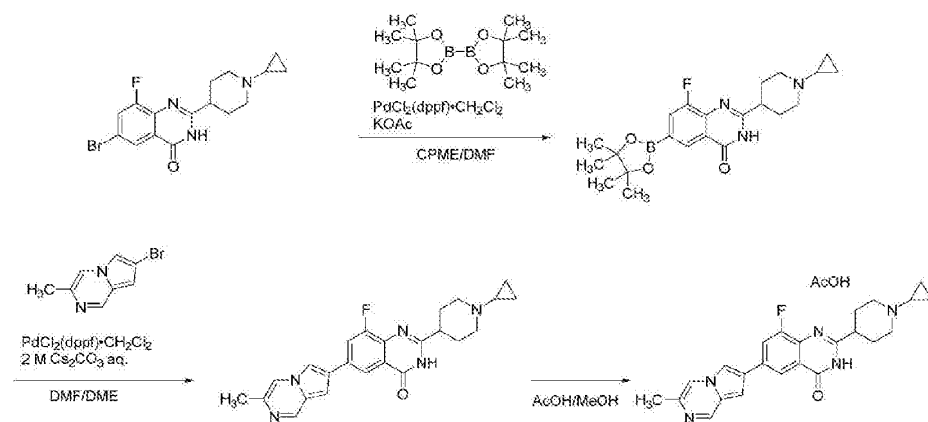
6-ブromo-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-キナゾリン-4(3H)-オン(200mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(175mg)、酢酸カリウム(113mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(23mg)、シクロペンチルメチルエーテル(3mL)およびDMF(2mL)の混合物を、マイクロウェーブ照射下、130℃で1時間攪拌した。セライトで濾過して得られた固形物を酢酸エチルで洗浄した洗浄液を濾液に混合し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、7-ブromo-3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン(120mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(23mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.57mL)、DME(3mL)およびDMF(3mL)を加えて混合し、マイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌した。混合物に室温で水を加え、得られた析出物を濾過して単離し、酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(2mg)を得た。

[0319] MS: $[M - CH_3COOH + H]^+ 400.4$.

実施例33

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3

H) -オン 酢酸塩



6-ブロモ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(250 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(208 mg)、酢酸カリウム(134 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(28 mg)、シクロペンチルメチルエーテル(3 mL)およびDMF(2 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で1時間撹拌した。セライトで濾過して得られた固形物を酢酸エチルで洗浄した洗浄液を濾液に混合し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、7-ブロモ-3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン(144 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(28 mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.68 mL)、DME(3 mL)およびDMF(3 mL)を加えて混合し、マイクロウェーブ照射下、130℃で50分間撹拌した。得られた混合物に水を室温に加えた後、濾過して析出物を単離した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(21 mg)を得た。

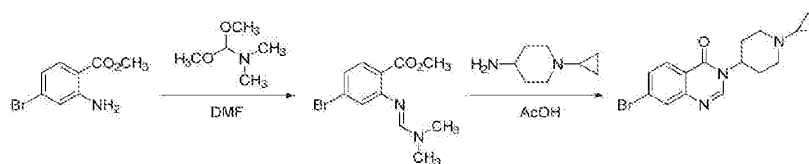
[0320] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.27-0.35 (2

H, m), 0.40–0.47 (2H, m), 1.63 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 1.71–1.82 (2H, m), 1.82–1.92 (5H, m), 2.22 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.54–2.68 (1H, m), 3.03 (2H, d, $J=11.3$ Hz), 7.29 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, dd, $J=11.7, 1.9$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS: $[M-CH_3COOH+H]^+ 418.3$.

実施例34

3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-7-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 7-ブロモ-3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

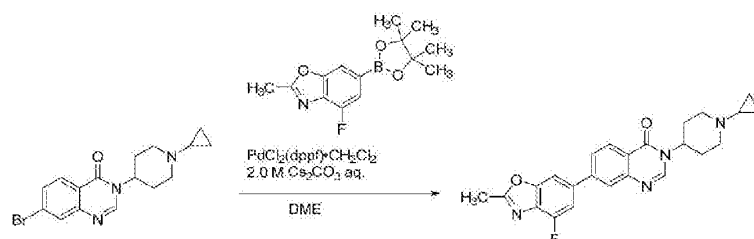


2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル (530 mg)、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (755 mg) およびDMF (5 mL) の混合物を100℃で2時間攪拌し、室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に酢酸 (10 mL) および1-シクロプロピルピペリジン-4-アミン (485 mg) を加え、120℃で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (360 mg) を得た。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.28–0.35 (2

H, m), 0.41–0.49 (2H, m), 1.69 (1H, dt, $J = 6.6, 3.1$ Hz), 1.78 (2H, d, $J = 11.3$ Hz), 1.92–2.07 (2H, m), 2.27–2.39 (2H, m), 3.08 (2H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.60 (1H, tt, $J = 12.2, 3.8$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.49 (1H, s). MS: $[M+H]^+ 348.2$.

(B) 3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-7-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



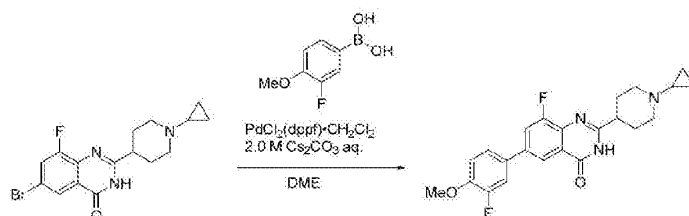
(7-ブromo-3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (200 mg)、4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール (191 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (23.45 mg)、2.0 M炭酸セシウム水溶液 (0.574 mL) およびDME (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、室温に冷却した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (123 mg) を得た。

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.29–0.37 (2H, m), 0.42–0.50 (2H, m), 1.66–1.75 (1H,

m), 1.81 (2H, d, $J=10.2$ Hz), 1.94–2.11 (2H, m), 2.30–2.42 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 4.58–4.73 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J=11.5, 1.3$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J=8.3, 1.9$ Hz), 8.06 (2H, dd, $J=11.7, 1.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.50 (1H, s). MS: $[M+H]^+ 419.3$.

実施例 35

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(100mg)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(56mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(11mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液(0.27mL)およびDME(4mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、室温に冷却した後、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体を酢酸/メタノールに溶解し、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(54mg)を得た。

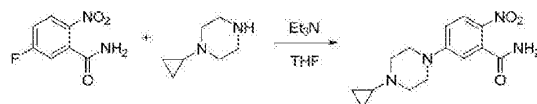
[0323] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.26–0.34 (2H, m), 0.38–0.46 (2H, m), 1.59–1.93 (5H, m), 2.15–2.29 (2H, m), 2.54–2.67 (1H, m), 3.03 (2H, d, $J=11.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 7.

2.7 (1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.57–7.64 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=13.2, 2.3$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=11.9, 2.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 12.30 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 412.3$.

実施例 36

6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

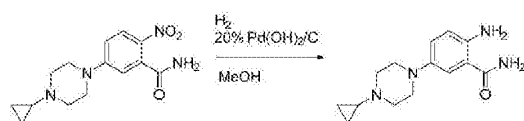
(A) 5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド



5-フルオロ-2-ニトロベンズアミド (2.00 g)、1-シクロプロピルピペラジン (1.44 g)、トリエチルアミン (5.00 mL) および THF (10 mL) の混合物を 60°C で終夜撹拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を酢酸エチルで洗浄した後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (2.96 g) を得た。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.31–0.40 (2H, m), 0.41–0.50 (2H, m), 1.59–1.73 (1H, m), 2.56–2.69 (4H, m), 3.36–3.47 (4H, m), 6.85 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=9.4, 2.6$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=9.4$ Hz). MS: $[M+H]^+ 291.3$.

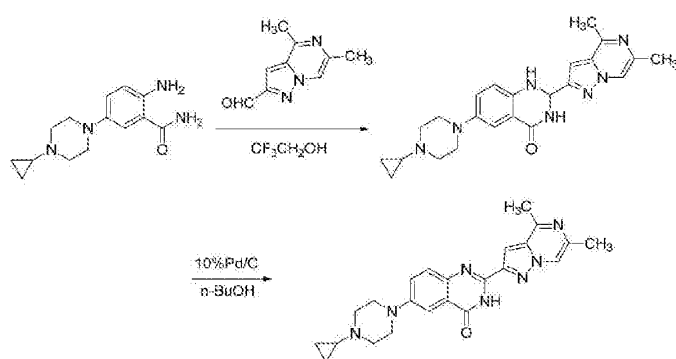
(B) 2-アミノ-5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ベンズアミド



5-(4-(cyclopropylmethyl)benzyl)-2-nitrobenzamide (2.96 g)、水酸化パラジウム-活性炭素(20%パラジウム)(300 mg)およびメタノール(100 mL)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌し、濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(2.03 g)を得た。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.27–0.36 (2 H, m), 0.38–0.47 (2 H, m), 1.59–1.69 (1 H, m), 2.60–2.73 (4 H, m), 2.83–2.99 (4 H, m), 6.05 (2 H, s), 6.60 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 6.88 (1 H, dd, $J=9.1, 3.0$ Hz), 7.00 (1 H, brs), 7.04 (1 H, d, $J=3.0$ Hz), 7.72 (1 H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 261.3$.

(C) 6-(4-(cyclopropylmethyl)benzyl)-2-(4,6-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)quinazolin-4(3H)-one



2-アミノ-5-(4-(cyclopropylmethyl)benzyl)benzamide (200 mg) および 2,2,2-トリフルオロエタノール (5 mL)

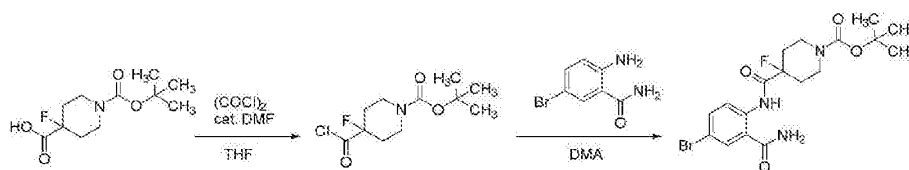
の混合物に4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド(135mg)を室温に加えた後、80℃で終夜撹拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体に1-ブタノール(5mL)を加えて混合し、さらにパラジウム-活性炭素(10%パラジウム)(40mg)を加え、130℃で1日間撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過して触媒を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をエタノールで洗浄した。得られた固体を1-ブタノール/酢酸エチルから再結晶して標題化合物(16.4mg)を得た。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.33-0.41 (2H, m), 0.41-0.51 (2H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.67-2.77 (7H, m), 3.19-3.30 (4H, m), 7.44 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.53-7.74 (3H, m), 8.49 (1H, s), 12.06 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 416.4$.

実施例37

2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-((4-ブromo-2-カルバモイルフェニル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート

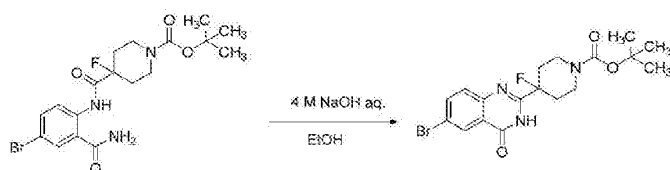


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸(2.0g)およびTHF(40mL)の混合物にオキサリルクロリド(2.1mL)およびDMF(0.57mL)を加え、室温で1時間撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にDMA(25mL

）を加えて混合し、さらに2-アミノ-5-ブロモベンズアミド（1.56 g）を室温に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、さらに酢酸エチル（50 mL）を加えた。濾過して析出物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）で精製して標題化合物（2.25 g）を得た。

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s), 1.80–2.09 (4H, m), 2.88–3.13 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.9, 1.8$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 12.49 (1H, d, $J=5.1$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 443.9$.

(B) tert-ブチル 4-((6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

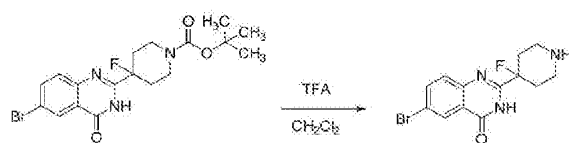


tert-ブチル 4-((4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（2.25 g）およびエタノール（40 mL）の混合物に4.0 Mの水酸化ナトリウム水溶液（3.2 mL）を室温で滴下した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、2.0 M塩酸で中和し、濾過して析出物を単離し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）で精製して標題化合物（1.8 g）を得た。

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s), 2.05–2.15 (4H, m), 3.05–3.19 (2H, m), 3.92–3.97 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7

. 96 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 8.20 (1 H, s), 12.57 (1 H, s).

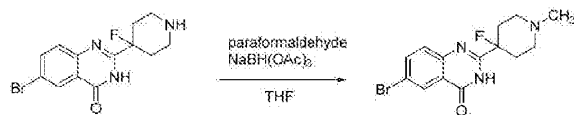
(C) 6-ブロモ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (1.8 g) およびジクロロメタン (15 mL) の混合物にトリフルオロ酢酸 (2.5 mL) を氷冷下で加えた後、室温で2時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去して標題化合物 (1.2 g) を得た。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.96–2.24 (4 H, m), 2.81–2.86 (2 H, m), 2.94–3.02 (2 H, m), 7.59 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90–7.96 (1 H, m), 8.18 (1 H, d, $J=2.0$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 326.2$.

(D) 6-ブロモ-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

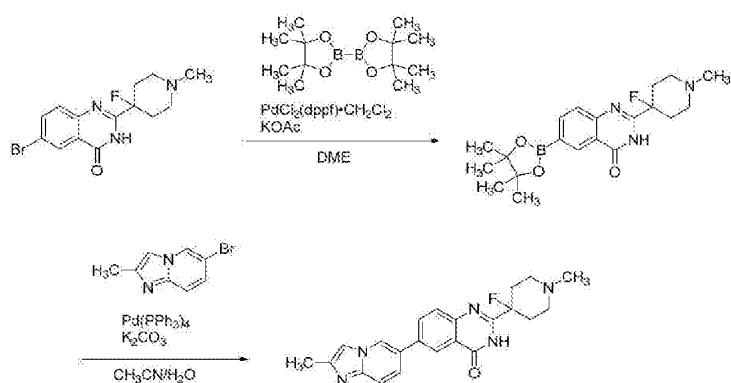


6-ブロモ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (1.0 g) および THF (20 mL) の混合物にパラホルムアルデヒド (1.38 g) を加え、室温で2時間攪拌し、さらに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (975 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。

。得られた混合物をセライトで濾過して得られた濾液に、分離した固形物を 10%メタノール/ジクロロメタン溶液で洗浄した洗浄液を加えた。合わせて得られた濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン）で精製して標題化合物（400mg）を得た。

[0330] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03–2.27 (9H, m), 2.71–2.80 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 12.47 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 340.1$.

(E) 2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



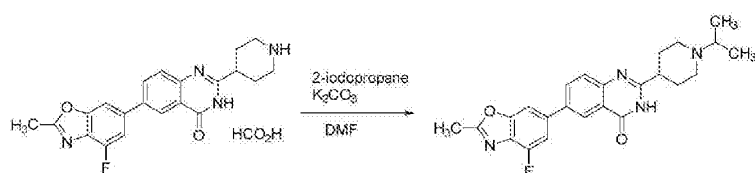
6-ブロモ-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (200mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (299mg) および DMF (8mL) の混合物に酢酸カリウム (173mg) を加え、アルゴンで15分間脱気した後、さらにジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (24.0mg) を加え、90℃で3時間攪拌した。得られた混合物に室温で THF (15mL) を加えた後、濾過して固形物を除去し、濾液から

減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(150mg)、アセトニトリル(10mL)および水(0.5mL)を加えて混合し、さらに炭酸カリウム(198mg)を加えた。得られた混合物をアルゴンで20分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(82.2mg)を加え、90℃で16時間攪拌し、室温まで冷却した後、セライトで濾過して固形物を除去した。得られた濾液から減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製して標題化合物(27.0mg)を得た。

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 2.17–2.23 (2H, m), 2.35–2.61 (10H, m), 2.98–3.02 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.64–7.68 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.11–8.16 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 392.2$.

実施例38

6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



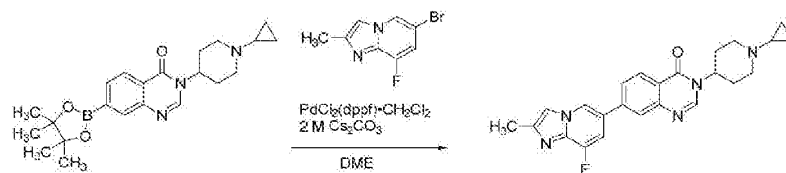
6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 蟻酸塩(150mg)、2-ヨードプロパン(0.106mL)、炭酸カリウム(122mg)およびDMF(5mL)の混合物を60℃で3時間攪拌し、さらに水(2.5mL)を加え、室温で30分間攪拌した後、濾過して析出

物を単離した。得られた固体をエタノール／水（１／１）およびジメチルスルホキシド／エタノール（１／１）で洗浄して標題化合物（７４．５ｍｇ）を得た。

[0332] $^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， DMSO-d_6 ） δ ：０．９９（６H，d， $J=6.5\text{ Hz}$ ），１．６９－１．８５（２H，m），１．８７－１．９７（２H，m），２．１６（２H，t， $J=10.8\text{ Hz}$ ），２．５３－２．６０（１H，m），２．６４－２．７７（４H，m），２．８４－２．９５（２H，m），７．６２－７．７３（２H，m），７．９９（１H，s），８．１８（１H，dd， $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ），８．３７（１H，d， $J=2.1\text{ Hz}$ ），１２．２０（１H，b r s）。MS： $[\text{M}+\text{H}]^+421.3$ 。

実施例３９

３－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－７－（８－フルオロ－２－メチルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン－６－イル）キナゾリン－４（３H）－オン



３－（１－シクロプロピルピペリジン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キナゾリン－４（３H）－オン（１７０ｍｇ）、６－ブromo－８－フルオロ－２－メチルイミダゾ〔１，２－a〕ピリジン（１０８ｍｇ）、ジクロロ〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム ジクロロメタン付加物（１７．６ｍｇ）、２．０M炭酸セシウム水溶液（０．４３ｍL）およびDME（４ｍL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、１３０℃で３０分間攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチルおよびシリカゲル、メタノール／酢酸エチル）で精製して標題化合物（２７．９m

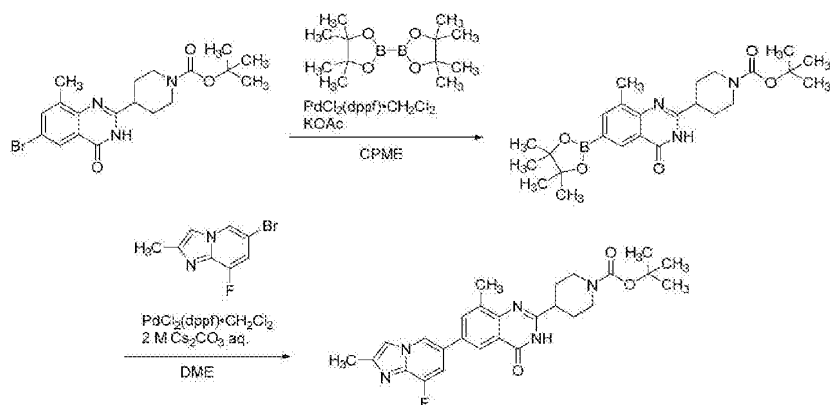
g)を得た。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.33 (2H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 0.46 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 1.65–1.75 (1H, m), 1.81 (2H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 1.95–2.11 (2H, m), 2.27–2.42 (5H, m), 3.09 (2H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 4.55–4.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s), 8.99 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 418.3$.

実施例40

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

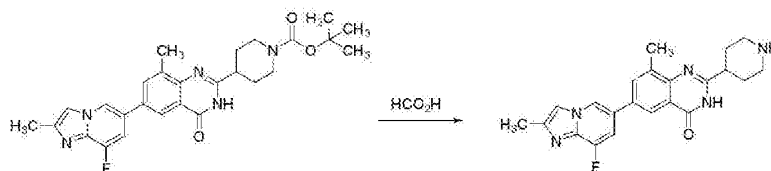


tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (629 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (416 mg)、[1,1'-ビ

ス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（I）ジクロリドジクロロメタン付加物（61 mg）、酢酸カリウム（292 mg）およびシクロプロピルメチルエーテル（5 mL）の混合物をマイクロ波照射下、130℃で30分間攪拌し、室温まで冷却した後、さらにTHFを加え、セライトで濾過して固形物を除去し、濾液から減圧下で揮発成分を留去して粗精製物（1.02 g）を得た。得られた粗精製物（699 mg）に、2.0 M炭酸セシウム水溶液（1.49 mL）、ジクロロ〔1, 1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウムジクロロメタン付加物（61 mg）およびDME（10 mL）を加え、窒素雰囲気下、8時間加熱還流した。混合物に水、酢酸エチルおよびTHFを室温に加え、濾過して不溶物を除去した後、得られた濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, 酢酸エチル）で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（632 mg）を得た。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43 (9H, s), 1.64–1.79 (2H, m), 1.93 (2H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.71–2.99 (3H, m), 3.99–4.13 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.91 (1H, s), 12.26 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 492.4$.

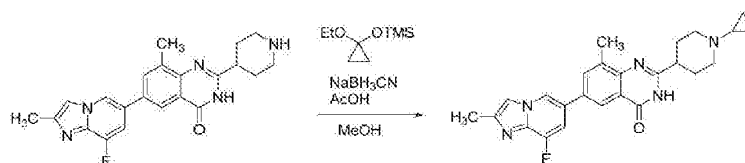
(B) 6-（8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル）-8-メチル-2-（ピペリジン-4-イル）キナゾリン-4（3H）-オン



tert-ブチル 4-（6-（8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1

, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (632 mg) および蟻酸 (5 mL) の混合物を 70°C で 20 分間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (432 mg) を得た。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.64–1.79 (2 H, m), 1.80–1.91 (2 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.52–2.64 (5 H, m), 2.64–2.77 (1 H, m), 3.05 (2 H, d, $J=12.1$ Hz), 7.59 (1 H, d, $J=12.6$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 8.90 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 392.3$.
(C) 2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) - 6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-メチルキナゾリン-4 (3 H) - オン



6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3 H) - オン (200 mg)、((1-エトキシシクロプロピル) オキシ) (トリメチル) シラン (514 mL)、酢酸 (0.29 mL) およびメタノール (4 mL) の混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム (128 mg) を加え、60°C で 5 時間攪拌した。濾過して析出物を単離し、メタノールで洗浄した後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。さらに得られた固体をエタノール/水 (1/1) の混合溶液で洗浄して標題化合物 (21 mg) を得た。

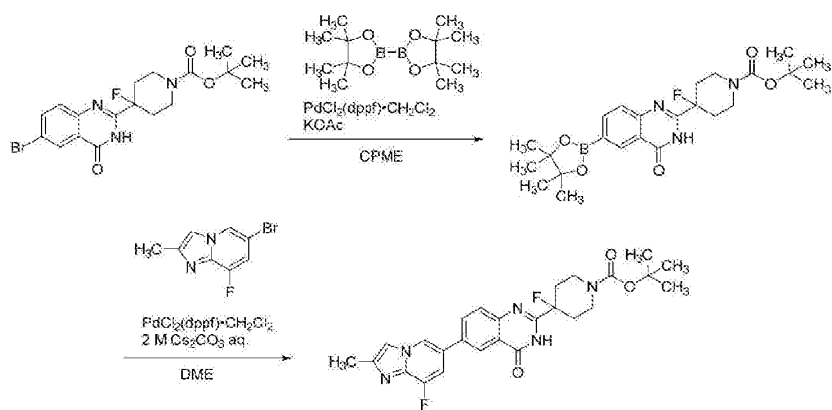
[0336] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.31 (2 H, br s

), 0.43 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 1.64 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 1.70–1.84 (2H, m), 1.85–1.94 (2H, m), 2.23 (2H, t, $J=10.7$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.58 (4H, s), 3.04 (2H, d, $J=11.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.90 (1H, s), 12.20 (1H, s). MS: $[M+H]^+ 432.3$.

実施例 85

2-(4-フルオロ-1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



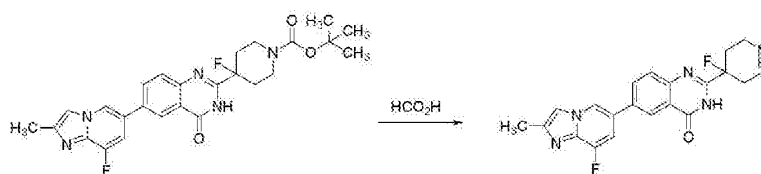
tert-ブチル 4-(6-ブromo-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (2.77 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.82 g)、酢酸カリウム (1.28 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (0.265 g) およびシクロペンチルメチルエーテル (50 mL) の混合物を窒素雰囲気下、

120℃で終夜攪拌し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（D i o l, 酢酸エチル）で精製して粗精製物（4.28 g）を得た。得られた粗精製物（3.08 g）に、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン（1.79 g）、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム ジクロロメタン付加物（0.27 g）、2.0 M炭酸セシウム水溶液（6.5 mL）およびDME（60 mL）を加えて混合し、窒素雰囲気下、4.5時間加熱還流した。得られた混合物に室温で水、酢酸エチル、THFを加え、濾過して不溶物を除去した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, メタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた固体をエタノール／水（1／1）で洗浄して標題化合物（2.59 g）を得た。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (9H, s), 2.04–2.26 (4H, m), 2.38 (3H, s), 3.12 (2H, brs), 3.98 (2H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs), 8.19 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 8.97 (1H, s), 12.49 (1H, brs).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 496.3$.

(B) 6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

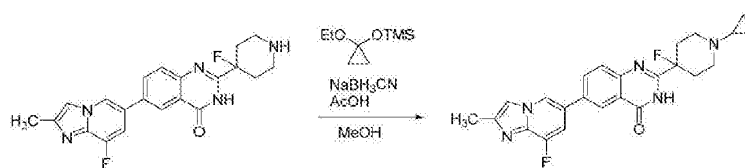


tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3, 4-ジ

ヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.25 g) および蟻酸 (12 mL) の混合物を 70℃ で 20 分間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで再結晶して標題化合物 (820 mg) を得た。

[0338] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93–2.26 (4 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.74–2.86 (2 H, m), 2.89–2.99 (2 H, m), 7.63 (1 H, d, $J=12.7$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.85 (1 H, br s), 8.17 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 8.42 (1 H, s), 8.96 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 396.3$.

(C) 2-(4-フルオロ-1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



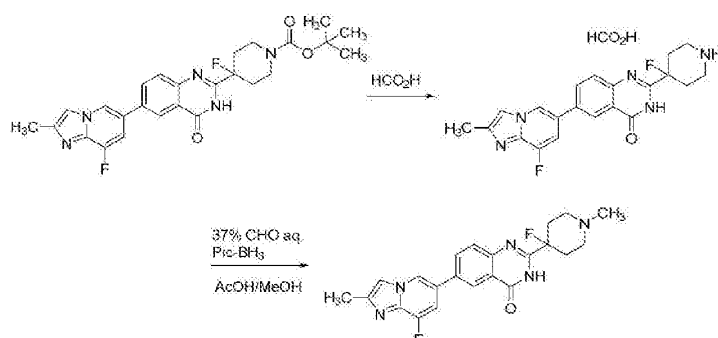
6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (820 mg)、((1-エトキシシクロプロピル)オキシ)(トリメチル)シラン (2.09 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (530 mg)、酢酸 (1.2 mL) およびメタノール (20 mL) の混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、さらに THF (50 mL) および炭酸水素ナトリウム水溶液を室温に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体をエタノール/水 (1/1) で洗浄

して標題化合物 (497 mg) を得た。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.34 (2H, brs), 0.45 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 1.72 (1H, brs), 2.04–2.28 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.45–2.57 (2H, m), 2.93 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.85 (1H, brs), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.95 (1H, s), 12.40 (1H, brs).
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 436.3$.

実施例 86

2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g) および蟻酸 (6 mL) の混合物を 60°C で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (10 mL)、酢酸 (2 mL) および 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.79 mL) を加えて混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (648 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体に THF、酢酸エチルおよ

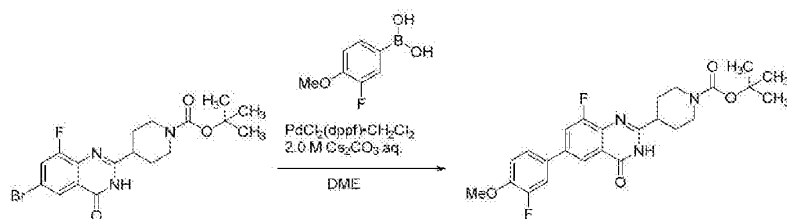
び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶解した。水層をTHFおよび酢酸エチルの混合溶液で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルおよびエタノール／水（4／1）で洗浄して標題化合物（400mg）を得た。

[0340] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06–2.17 (2H, m), 2.18–2.34 (7H, m), 2.38 (3H, s), 2.71–2.80 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.41 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.3$.

実施例 87

8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-(8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

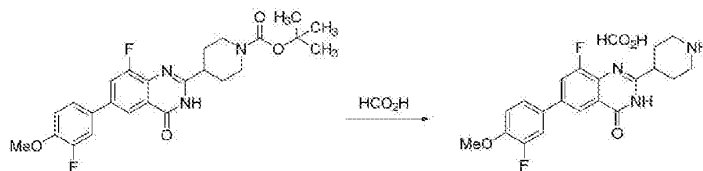


tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5g)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (718mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (144mg)、2.0M炭酸セシウム水

溶液 (3.52 mL) および DME (15 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、さらに酢酸エチル、THF および水を室温で加えて混合した後、セライトで濾過して固形物を除去した。得られた濾液の有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をメタノールで洗浄して標題化合物 (1.5 g) を得た。

[0341] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s), 1.61–1.77 (2H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.81 (3H, t, $J=11.5\text{ Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.06 (2H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=13.0\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=11.9\text{ Hz}$), 8.11 (1H, s), 12.41 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 472.3$.

(B) 8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 酢酸塩

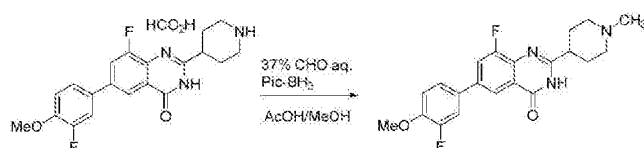


tert-ブチル 4-(8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g) および蟻酸 (6 mL) の混合物を70℃で20分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (1.28 g) を得た。

[0342] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.68–1.81 (2H, m), 1.85–1.90 (7H, m), 2.54–2.65 (2H,

m), 2.69–2.78 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=12.2 Hz), 3.90 (3H, s), 7.28 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J=14.4 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.0 Hz), 8.11 (1H, s). MS: [M+H]⁺ 372.3.

(C) 8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 酢酸塩 (1.15 g)、メタノール (20 mL)、酢酸 (2 mL) および 3.7%ホルムアルデヒド水溶液 (0.67 mL) の混合物にボラン-2-ピコリン錯体 (428 mg) を加え、室温で終夜攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体をエタノール/水 (1/1) で洗浄して標題化合物 (510 mg) を得た。

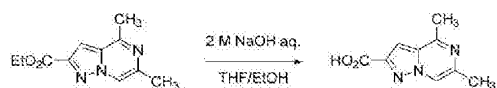
[0343] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.75–1.98 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.52–2.61 (1H, m), 2.87 (2H, d, J=10.5 Hz), 3.90 (3H, s), 7.28 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.72 (1H, d, J=13.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.0 Hz), 8.11 (1H, s), 12.36 (1H, br s). MS: [M+H]⁺ 386.2

実施例 85

2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン コ

ハク酸塩

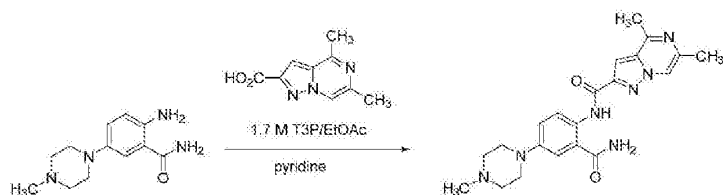
(A) 4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-2-カルボン酸



エチル 4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-2-カルボキシレート (29.6 g) とエタノール (150 mL) および THF (300 mL) の混合物に 2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (135 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した後、水 (300 mL) および 2.0 M 塩酸 (135 mL) を室温で加えて中和した。得られた混合物を氷冷下で 1 時間攪拌した後、濾過して得た固体を水 (100 mL) で洗浄して標題化合物 (23.6 g) を得た。

[0344] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.37–2.45 (3 H, m), 2.65–2.74 (3 H, m), 7.35–7.46 (1 H, m), 8.51 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 13.25 (1 H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 191.9$

(B) N-(2-カルバモイル-4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)フェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-2-カルボキサミド

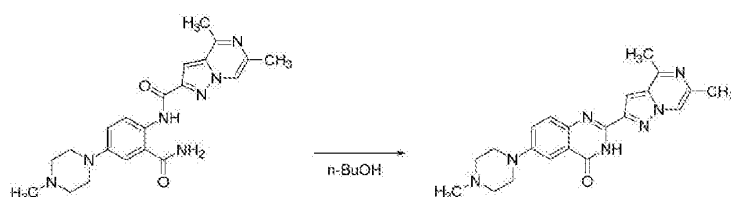


4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジーン-2-カルボン酸 (10.0 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (46.1 mL) および ピリジン (200 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、さらに 2-アミノ-5-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ベンズアミド (14.7 g) および ピリジン (100 mL) の混合物を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (300 mL)

および10%炭酸カリウム水溶液(300mL)を加え、室温で1時間撹拌した。濾過して得られた固体を、水(300mL)、酢酸エチル(100mL)およびジイソプロピルエーテル(100mL)で洗浄して標題化合物(20.0g)を得た。

[0345] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.16–2.29 (3H, m), 2.41–2.49 (7H, m), 2.72 (3H, s), 3.18 (4H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=9.1, 2.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 8.47–8.61 (2H, m), 12.48 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 408.1$.

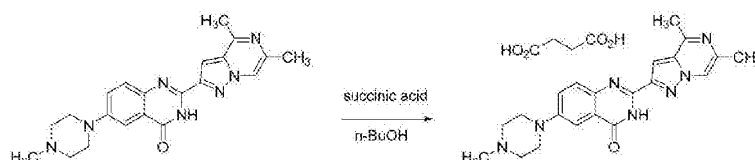
(C) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



N-(2-カルバモイル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド(35.5g)と1-ブタノール(1065mL)の混合物を120℃で終夜撹拌し、減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(31.2g)を得た。

[0346] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24 (3H, s), 2.40–2.49 (7H, m), 2.65–2.77 (3H, m), 3.21–3.31 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.51–7.69 (3H, m), 8.49 (1H, s), 12.06 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 390.1$

(D) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン コハク酸塩



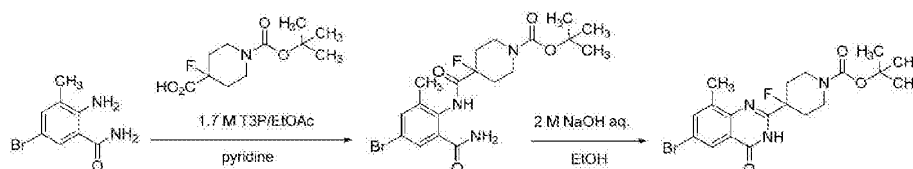
2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(40 g)の1-ブタノール(100 mL)の混合物にコハク酸(12.6 g)を100℃で加え、同温度で1時間攪拌し、濾過して得られた濾液に、分離した固形物を1-ブタノール(100 mL)で洗浄した洗浄液を合わせ、得られた濾液を100℃で30分間攪拌した後、室温に冷却し、ジイソプロピルエーテル(200 mL)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した後、濾過して得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄して固体(45.2 g)を得た。得られた固体(45.2 g)と酢酸エチル(900 mL)の混合物を60℃で1時間、室温で1時間攪拌した後、濾過して得られた固体を酢酸エチル(200 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して標題化合物(44.0 g)を得た。

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s), 2.38–2.42 (5H, m), 2.46 (3H, s), 2.52–2.58 (3H, m), 2.54 (3H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.26–3.34 (4H, m), 7.46 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.55–7.68 (3H, m), 8.50 (1H, s), 12.07 (2H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 386.2$

実施例89

6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

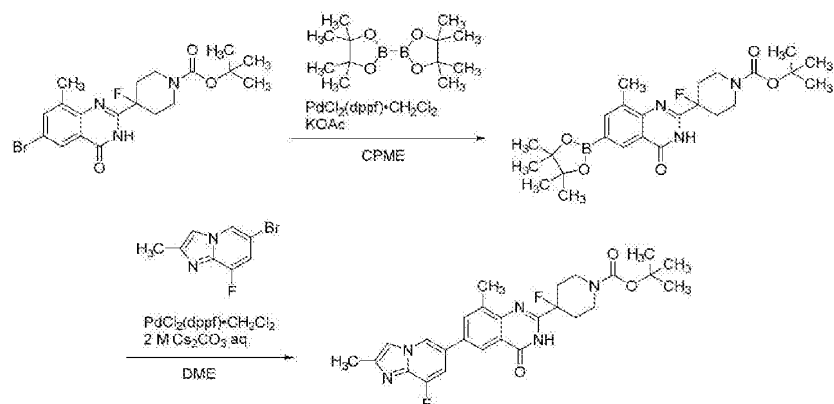


1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸 (3.60 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (12.1 mL) およびピリジン (25 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した後、2-アミノ-5-ブロモ-3-メチルベンズアミド (2.78 g) のピリジン溶液 (25 mL) を室温で滴下し、室温で終夜攪拌した。2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) で中和し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に酢酸エチル、THF および水を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にエタノール (100 mL) を加えて混合し、さらに2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (24.3 mL) を室温に加え、室温で30分間攪拌した後、2.0 M 塩酸 (24 mL) を加えて中和した。濾過して析出物を単離し、エタノール/水 (1/1) で洗浄して標題化合物 (4.1 g) を得た。

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.43 (9H, s), 2.04–2.26 (4H, m), 3.14 (2H, brs), 3.92 (2H, d, $J=13.3$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=2.3, 0.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 12.57 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 440.2$

(B) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキ

シラート

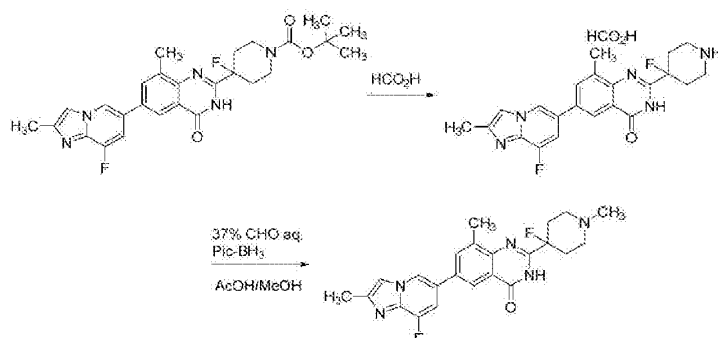


tert-ブチル 4-（6-ブロモ-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート（1.0 g）、ビス（ピナコラト）ジボロン（692 mg）、酢酸カリウム（446 mg）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン付加物（93 mg）およびシクロペンチルメチルエーテル（5 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、水を加え、室温でセライトで濾過して固形物を除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去して粗精製物を得た。得られた粗精製物に、6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン（624 mg）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物（93 mg）、2.0 M炭酸セシウム水溶液（2.3 mL）およびDME（10 mL）を加えて、マイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，メタノール／酢酸エチル）で精製して標題化合物（440 mg）を得た。

[0349] MS：[M+H]⁺ 510.4.

(C) 6-（8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-

6-イル) - 2 - (4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) - 8-
 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン



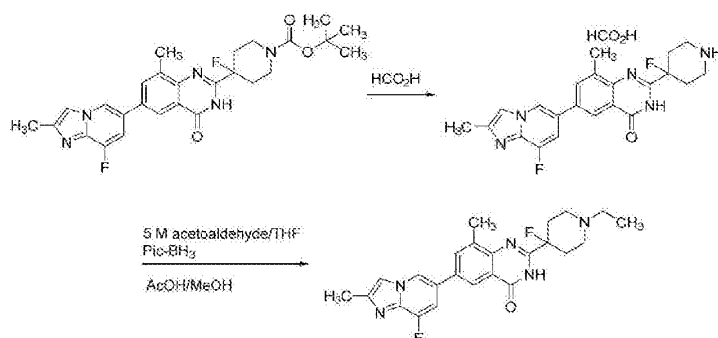
tert-ブチル 4-フルオロ-4- (6- (8-フルオロ-2-メチル
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-メチル-4-オキソ-
 3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラ-
 ト (114 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃で10分間攪拌し
 た後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体、メタノール (2 mL)、
 酢酸 (0.2 mL) および37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.073 mL)
) の混合物にボラン-2-ピコリン錯体 (60 mg) を加え、室温で終夜攪
 拌した。混合物を減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られ
 た固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (28 mg) を得た。

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.10–2.30 (8
 H, m), 2.38 (4 H, s), 2.60 (3 H, s), 2.69–2.
 82 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, $J=12.9$ Hz), 7.85 (
 1 H, br s), 8.08 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.93
 (1 H, s), 12.40 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 424.3$

実施例90

2- (1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル) - 6- (8-フル
 オロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-メチ

ルキナゾリン-4 (3H) -オン



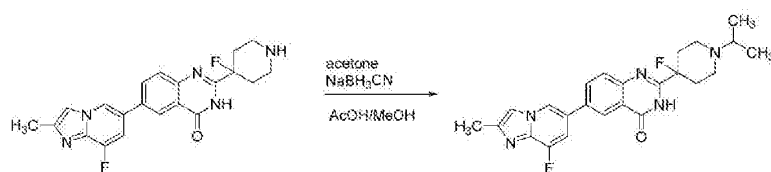
tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (324 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (5 mL)、酢酸 (1 mL) および 5.0 M アセトアルデヒド/THF 溶液 (0.382 mL) を加えて混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (102 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた固体を酢酸エチルおよびエタノールで洗浄して標題化合物 (120 mg) を得た。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.08–2.45 (11H, m), 2.60 (3H, s), 2.80–2.89 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=12.5, 1.5$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=3.0, 0.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 12.39 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 438.3$.

実施例 91

2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8

ーフルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナ
ゾリン-4 (3H) -オン

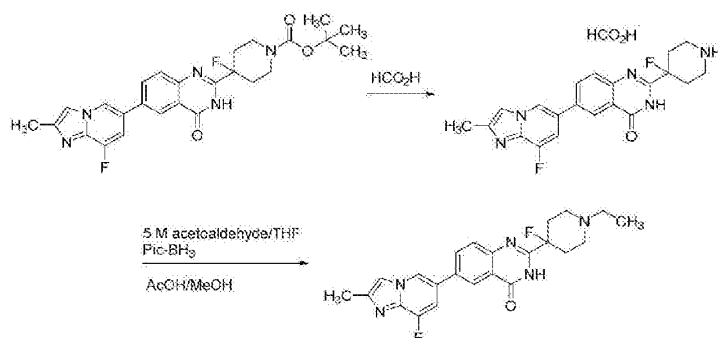


6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-
イル) -2-(4-フルオロピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H
) -オン (100mg)、アセトン (0.093mL)、水素化シアノホウ
素ナトリウム (64mg)、酢酸 (0.15mL) およびメタノール (3m
L) の混合物を60℃で2時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残っ
た固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エ
チル) で精製し、得られた固体をエタノール/水 (1/1) で洗浄して標題
化合物 (45mg) を得た。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.01 (6H, d, J
=6.5Hz), 2.06-2.47 (9H, m), 2.77 (3H, d,
 J =7.7Hz), 7.63 (1H, d, J =12.6Hz), 7.76 (
1H, d, J =8.4Hz), 7.85 (1H, brs), 8.18 (1H
, d, J =8.4Hz), 8.42 (1H, s), 8.96 (1H, s),
12.38 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 438.3$.

実施例92

2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル) -6-(8-フル
オロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン
-4 (3H) -オン

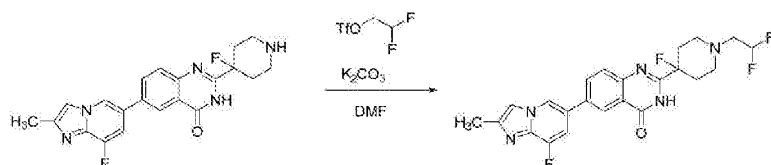


tert-ブチル 4- (6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (161 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 70°C で 20 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (1.5 mL)、酢酸 (0.1 mL) および 5.0 M アセトアルデヒド / THF 溶液 (0.195 mL) を混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (52 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール / 酢酸エチル) で精製し、得られた固体をエタノール / 水 (1 / 1) で洗浄して標題化合物 (32 mg) を得た。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.05–2.45 (11H, m), 2.85 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs), 8.19 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.40 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 424.3$.

実施例 93

2- (1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4-フルオロピペリジン-4-イル) -6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン



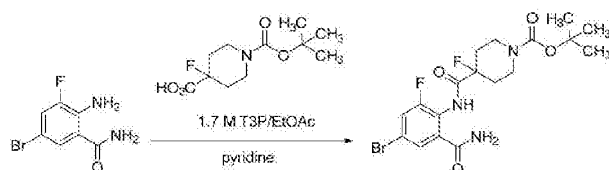
6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(200mg)、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート(0.201mL)、炭酸カリウム(140mg)およびDMF(3mL)の混合物を60℃で終夜攪拌した後、水(4mL)を室温に加え、同温度で3時間攪拌した。濾過して析出物を単離し、エタノール/水(1/1)で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(41mg)を得た。

[0354] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.06–2.35 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.52–2.59 (2H, m), 2.75–2.96 (4H, m), 6.00–6.36 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs), 8.18 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.96 (1H, s), 12.42 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 460.3$.

実施例94

8-フルオロ-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

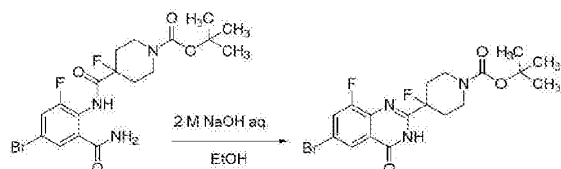
(A) tert-ブチル 4-((4-ブロモ-2-カルバモイル-6-フルオロフェニル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート



2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアミド (4.0 g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸 (5.09 g) およびピリジン (40 mL) の混合物に 1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (15 mL) を室温に加え、同温度で 16 時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (3.90 g) を得た。

[0355] MS: $[M+Na]^+ 484.2$.

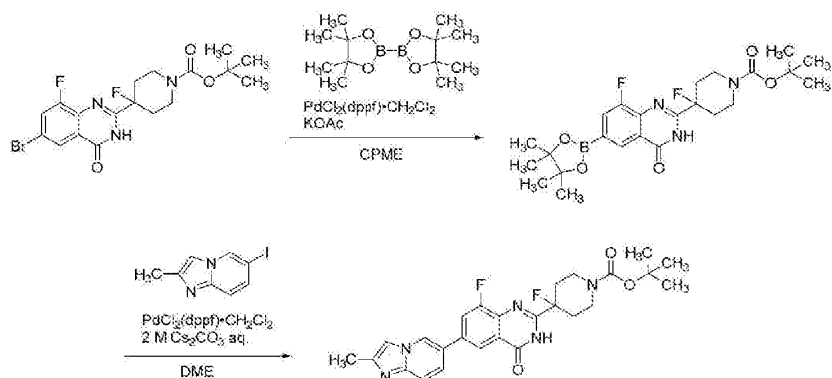
(B) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-2-カルバモイル-6-フルオロフェニル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (3.9 g) およびエタノール (78 mL) の混合物に 2.0 M の水酸化ナトリウム水溶液 (12.7 mL) を室温に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、2.0 M 塩酸で中和し、濾過して析出物を単離して標題化合物 (3.4 g) を得た。

[0356] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.43 (9H, s), 1.97–2.28 (4H, m), 3.09 (2H, brs), 3.96 (2H, d, $J=13.60$ Hz), 7.95–8.11 (2H, m), 12.76 (1H, s). MS: $[M+Na]^+ 466.2$.

(C) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

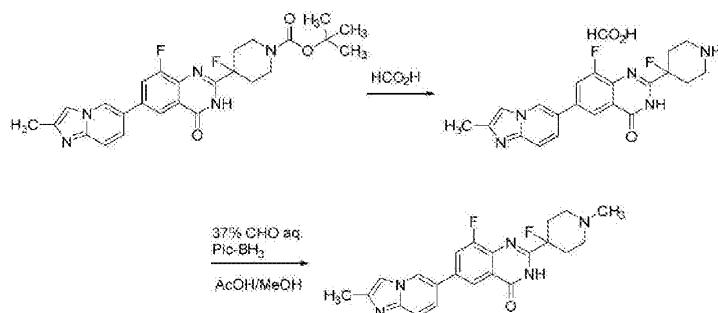


tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (254 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (174 mg)、酢酸カリウム (112 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (23.3 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間撹拌した。混合物をセライトで濾過した後、THFで洗浄し、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と6-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (177 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (23.3 mg)、2.0M炭酸セシウム水溶液 (0.57 mL) およびDME (12 mL) を混合した後、マイクロウェーブ照射下、130℃で30分間撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (170 mg) を得た。

[0357] MS : [M+H]⁺ 496.3.

(D) 8-フルオロ-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)

ル) - 6 - (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン

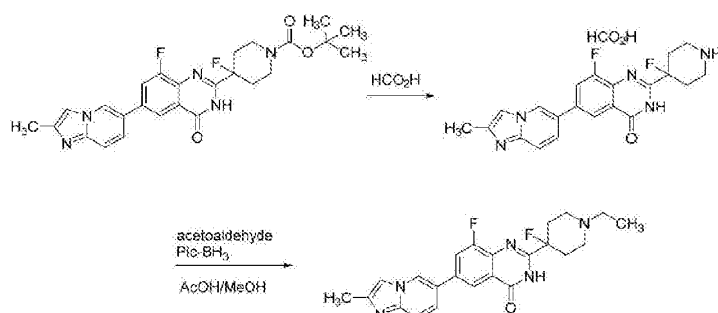


tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (170 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.5 mL) およびホルムアルデヒド水溶液 (0.10 mL) を混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (110 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (88 mg) を得た。

[0358] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.05–2.29 (9 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.74 (2 H, brs), 7.51–7.56 (1 H, m), 7.66 (1 H, dd, $J=9.4, 1.9$ Hz), 7.72 (1 H, s), 8.12 (1 H, dd, $J=11.7, 1.9$ Hz), 8.23 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.01–9.16 (1 H, m), 12.56 (1 H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 410.3$.

実施例 95

2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル) -8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン

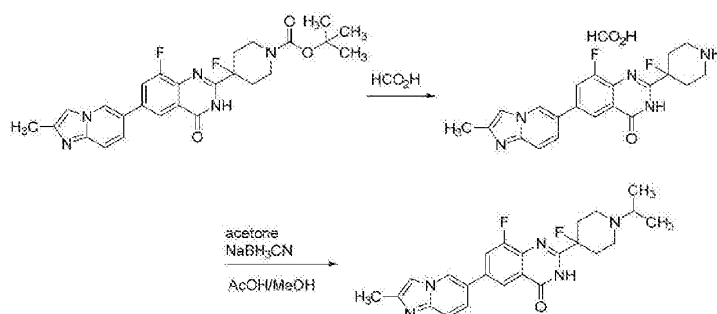


tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (224 mg) および蟻酸 (1 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.2 mL) およびアセトアルデヒド (0.27 mL) を混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (85 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体をエタノール/酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (30 mg) を得た。

[0359] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.04–2.32 (6H, m), 2.35–2.46 (5H, m), 2.79–2.92 (2H, m), 7.48–7.58 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=9.4, 1.9$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 9.08 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 12.56 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 424.3$.

実施例 96

8-フルオロ-2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (115 mg) および蟻酸 (1.5 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.13 mL) およびアセトン (0.086 mL) を混合し、さらに水素化シアノホウ素ナトリウム (58 mg) を加え、60℃ で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (88 mg) を得た。

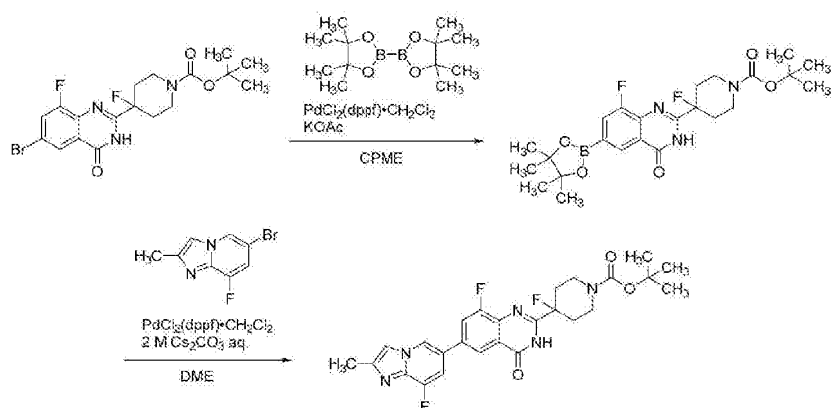
[0360] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.06–2.33 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.39–2.46 (2H, m), 2.71–2.84 (3H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.09 (1H, dd, $J=11.9, 2.1\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 9.07 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 12.54 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 438.3$.

実施例 97

8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(8-

フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

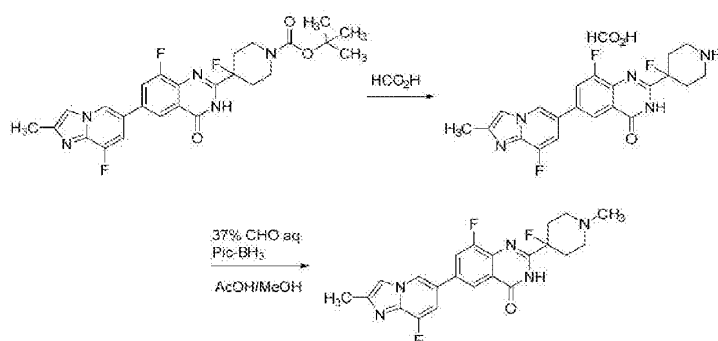


tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (500 mg)、ビス (ピナコラト) ジボロン (343 mg)、酢酸カリウム (221 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (46.0 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (5 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した後、THFで洗浄し、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-オキソ-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (553 mg)、6-ブromo-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (309 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (46 mg)、2.0 M 炭酸セシウム水溶液 (1.13 mL) および DME (12 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH,

メタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた固体を水およびジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（344 mg）を得た。

[0361] MS : $[M+H]^+ 514.4$.

(B) 8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



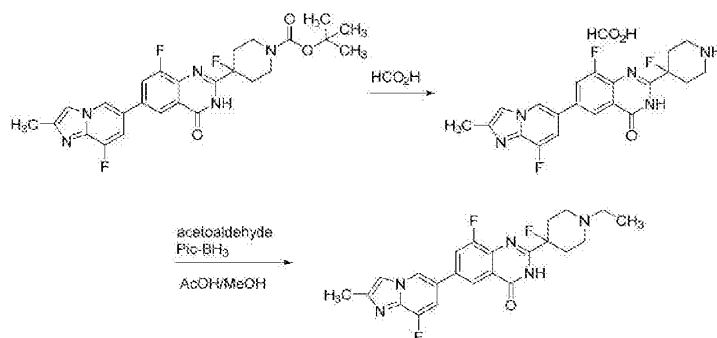
tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.5 mL) およびホルムアルデヒド水溶液 (0.07 mL) を混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (69 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール／酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (50 mg) を得た。

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.13–2.33 (9 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.70–2.82 (2 H, m), 7.68 (1 H, dd, $J=12.7, 1.3$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 8.14 (1 H, dd, $J=11.7, 1.9$ Hz), 8.25 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.02 (1 H, d, $J=1.5$

H z), 12.58 (1 H, b r s). MS: [M+H]⁺ 428.3.

実施例 98

2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



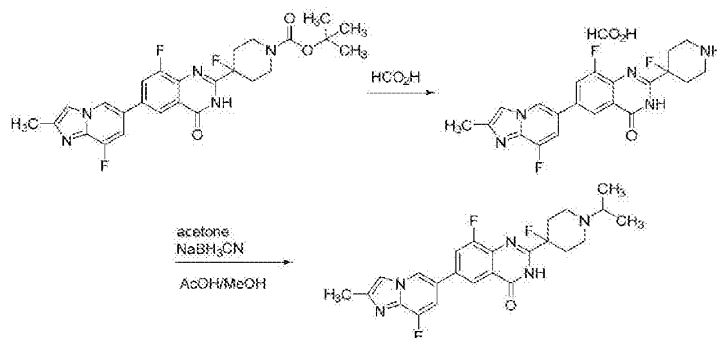
tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (215 mg) および蟻酸 2 mL) の混合物を 60℃で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.5 mL) およびアセトアルデヒド (0.224 mL) を混合し、さらにボラン-2-ピコリン錯体 (134 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (62 mg) を得た。

[0363] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.04 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.07-2.32 (6 H, m), 2.36-2.44 (5 H, m), 2.84 (2 H, d, J = 10.6 Hz), 7.68 (1 H, dd, J = 12.7, 1.3 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1 H, d, J = 11.0 Hz), 8.25 (1 H, s), 9.01 (1 H, d, J = 1.5 Hz), 12.60 (1 H, b r s). MS

: [M+H]⁺ 442.3.

実施例 99

8-フルオロ-2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 60℃ で 10 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.5 mL) およびアセトン (0.16 mL) を混合し、さらに水素化シアノホウ素ナトリウム (67.3 mg) を加え、60℃ で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (62 mg) を得た。

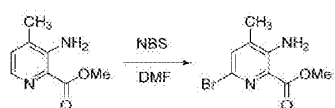
[0364] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.06–2.30 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.41–2.47 (2H, m), 2.70–2.83 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 12.7, 1.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 11.7, 1.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.5

H z), 12.53 (1 H, br s). MS: $[M+H]^+ 456.3$.

実施例 100

2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

(A) 3-アミノ-6-ブロモ-4-メチルピコリン酸メチルエステル



3-アミノ-4-メチルピコリン酸メチルエステル (8.0 g) と DMF (100 mL) の混合物に N-ブロモスクシンイミド (12.9 g) を室温で加え、同温度で 15 時間攪拌し、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (11.3 g) を得た。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.17 (3 H, d, $J=0.8$ Hz), 3.82 (3 H, s), 6.75 (2 H, s), 7.43 (1 H, s). MS: $[M+H]^+ 245.2$.

(B) 3-アミノ-6-ブロモ-4-メチルピコリンアミド

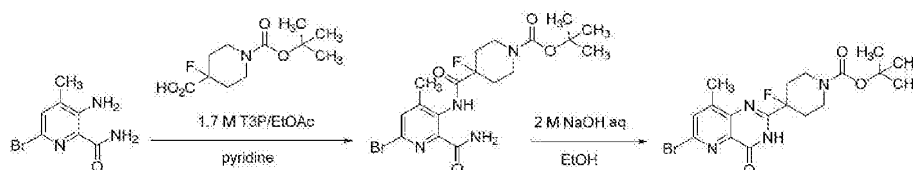


3-アミノ-6-ブロモ-4-メチルピコリン酸 (7.46 g)、N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N'-エチルカルボジイミド ヒドロクロリド (1:1) (8.05 g)、トリエチルアミン (6.7 mL) および DMF (100 mL) の混合物に 1H-ベンゾトリアゾール-1-オールアンモニア和物 (1:1) (6.4 g) を室温で加え、同温度で 15 時間攪拌し、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（3.71 g）を得た。

[0366] MS : $[M+H]^+ 230.2$.

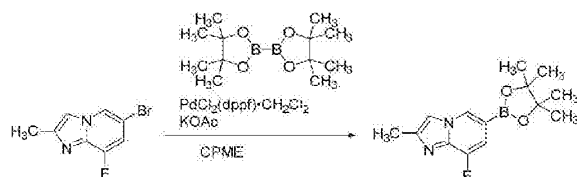
(C) tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート



3-アミノ-6-ブromo-4-メチルピコリンアミド（0.96 g）、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸（1.24 g）およびピリジン（20 mL）の混合物に1.7 M プロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液（3.68 mL）を室温に加え、同温度で15時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に0.1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体とエタノール（15 mL）の混合物に2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液（6.27 mL）を室温に加え、同温度で2時間攪拌した後、2.0 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で揮発成分を留去し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（1.8 g）を得た。

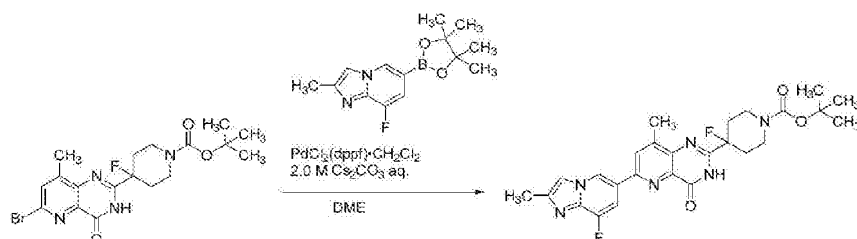
[0367] MS : $[M+H]^+ 441.2$.

(D) 8-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン



6-ブromo-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン (433 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (576 mg)、酢酸カリウム (371 mg)、〔1, 1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (77 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (7 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去して標題化合物 (552 mg) を得た。

[0368] (E) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-2-イル)ペペリジン-1-カルボキシレート

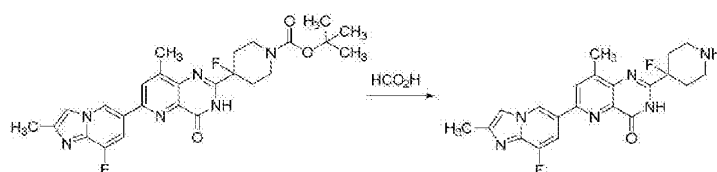


8-フルオロ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン (523 mg)、tert-ブチル 4-(6-ブromo-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド〔3, 2-d〕ピリミジン-2-イル)-4-フルオロペペリジン-1-カルボキシレート (760 mg)、〔1, 1'-bis(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (70.3 mg)、2.0 M炭酸セシウム (2.58 mL) およびDME (13 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、1

30℃で30分間攪拌し、さらに室温で水を加え、濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた固体を酢酸エチル／ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物（650mg）を得た。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 1.43 (9H, s), 2.05–2.31 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.17 (2H, brs), 3.88 (2H, d, $J=13.6\text{ Hz}$), 7.83–8.01 (2H, m), 8.22 (1H, s), 9.22 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 12.75 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 511.4$.

(F) 6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

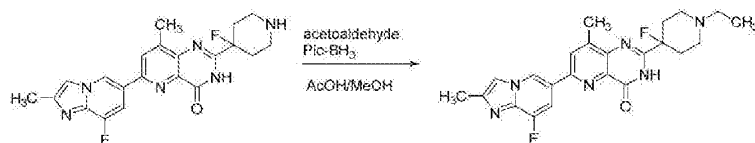


tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (650mg) および蟻酸 (2mL) の混合物を70℃で30分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に、メタノールおよび8.0Mアンモニアメタノール溶液を加えた後、減圧下で揮発成分を留去し、残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (465mg) を得た。

[0370] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 411.3$.

(G) 2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8

ーフルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-
メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン

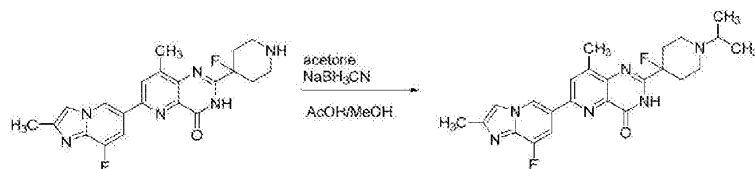


6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-
イル) - 2- (4-フルオロピペリジン-4-イル) - 8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (148 mg)、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.2 mL) およびアセトアルデヒド (0.201 mL) の混合物にボラン-2-ピコリン錯体 (57.7 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (55 mg) を得た。

[0371] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.05-2.44 (11H, m), 2.62 (3H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 7.89 (1H, dd, $J=12.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s), 9.26 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 12.65 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 439.3$.

実施例101

2- (4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル) - 6- (8-
フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 8-
メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン



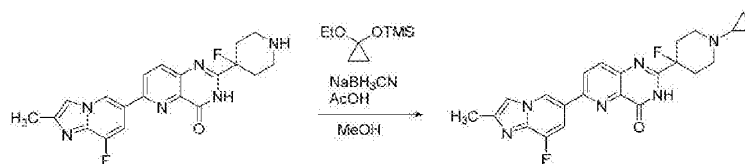
6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-

イル) - 2 - (4-フルオロピペリジン-4-イル) - 8-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (168 mg)、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.2 mL) およびアセトン (0.301 mL) の混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム (38.5 mg) を室温に加え、同温度で15時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体に5%アンモニア水溶液を加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (35 mg) を得た。

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.07-2.46 (9H, m), 2.62 (3H, s), 2.70-2.84 (3H, m), 7.89 (1H, dd, $J=12.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.34 (1H, s), 9.26 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 12.64 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 453.4$.

実施例102

2 - (1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル) - 6 - (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン



6 - (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 2 - (4-フルオロピペリジン-4-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (180 mg)、(1-エトキシシクロプロピル) オキシ (トリメチル) シラン (0.274 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (57.1 mg)、酢酸 (0.10 mL) およびメタノール (3.0 mL) の混合物を60℃で3時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (35 mg) を得た。

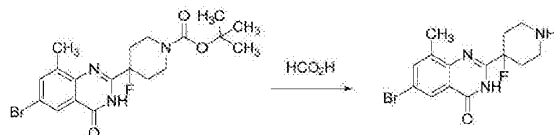
ール／酢酸エチル）で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物（145mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.28–0.47 (4H, m), 1.65 (1H, dt, $J=6.9, 3.2\text{ Hz}$), 1.93–2.32 (4H, m), 2.38 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.52–2.59 (2H, m), 2.74–2.85 (2H, m) 7.84–7.93 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.3$.

実施例103

2-（1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル）-6-（2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル）-8-メチルキナゾリン-4（3H）-オン

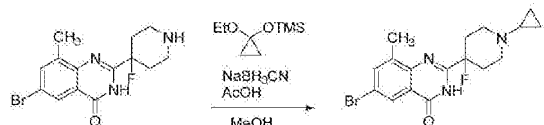
（A）6-ブロモ-2-（4-フルオロピペリジン-4-イル）-8-メチルキナゾリン-4（3H）-オン



tert-ブチル 4-（6-ブロモ-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（1.0g）および蟻酸（10mL）の混合物を60℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を5%アンモニア水で洗浄して標題化合物（720mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.98–2.29 (4H, m), 2.51–2.53 (3H, m), 2.52 (1H, brs), 2.79–2.90 (2H, m), 2.92–3.02 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J=2.3, 0.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 340.2$.

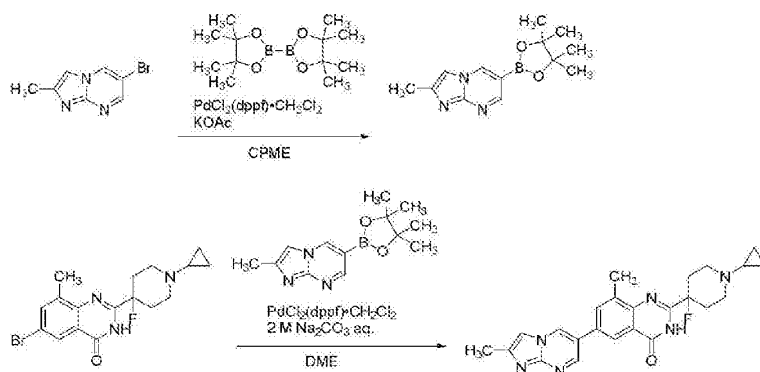
(B) 6-ブロモ-2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (718 mg)、(1-エトキシシクロプロピル)オキシ(トリメチル)シラン (2.12 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (265 mg)、酢酸 (1.27 mL) およびメタノール (14 mL) の混合物を 60℃ で 3 時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (530 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 380.2.

(C) 2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン



6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (170 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (265 mg)、酢酸カリウム (236 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (32.7 mg) およびシクロ

ペンチルメチルエーテル（2 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で4時間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、THFで洗浄し、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-ブロモ-2-（4-フルオロ-1-シクロプロピルピペリジン-4-イル）-8-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（250 mg）、ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物（26.8 mg）、2.0M炭酸ナトリウム水溶液（0.986 mL）および1, 2-ジメトキシエタン（15 mL）の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で60分間攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, メタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物（19 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 0.31–0.51（4 H, m）, 1.66–1.77（1 H, m）, 2.06–2.34（4 H, m）, 2.40（3 H, s）, 2.52–2.58（2 H, m）, 2.60（3 H, s）, 2.88–2.99（2 H, m）, 7.68（1 H, d, $J=0.8$ Hz）, 8.13（1 H, d, $J=1.5$ Hz）, 8.29（1 H, d, $J=1.9$ Hz）, 8.89（1 H, d, $J=2.6$ Hz）, 9.34–9.46（1 H, m）, 12.39（1 H, br s）. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 433.3$.

実施例104

2-（1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル）-6-（8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル）ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4（3H）-オン

（A）5-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド

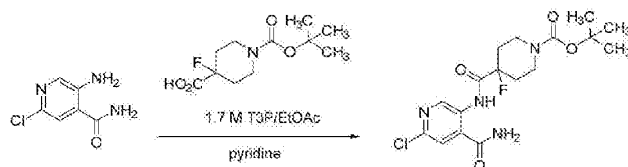


5-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（3.07 g）、N-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-N'-エチルカルボジイミド ヒドロクロリド

(1 : 1) (4.09 g)、トリエチルアミン (3.7 mL) および DMF (50 mL) の混合物に 1H-ベンゾトリアゾール-1-オール アンモニア和物 (1 : 1) (3.25 g) を室温に加え、同温度で 15 時間攪拌し、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (1.92 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.66 (2H, s), 7.46–7.65 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.10 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 172.2$.

(B) tert-ブチル 4-((4-カルバモイル-6-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

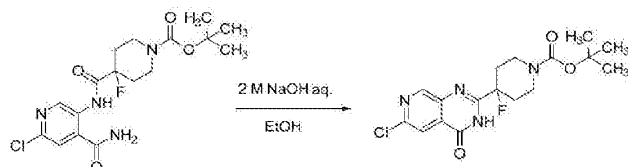


5-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド (1.92 g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸 (2.77 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (9.87 mL) およびピリジン (20 mL) の混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。さらに 0.1 M の塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (3.93 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42 (9H, s), 1.85–2.09 (4H, m), 3.01 (2H, brs), 3.94 (2H, d, $J=12.5$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.21 (1H,

brs), 8.63 (1H, brs), 9.46 (1H, s), 11.99 (1H, d, $J=5.3$ Hz). MS: $[M+Na]^+ 423.2$.

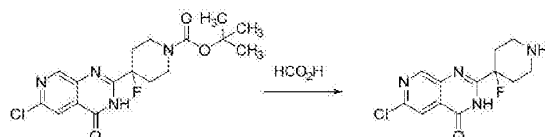
(C) tert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート



tert-ブチル 4-(4-((4-カルバモイル-6-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (3.93 g) およびエタノール (35 mL) の混合物に 2.0 M の水酸化ナトリウム水溶液 (14.7 mL) を室温で滴下した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、2.0 M 塩酸で中和し、水を加え、濾過して析出物を単離し、エタノール/水で洗浄して標題化合物 (3.68 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43 (9H, s), 1.98–2.23 (4H, m), 3.10 (2H, brs), 3.96 (2H, d, $J=14.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.91 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 12.86 (1H, s). MS: $[M+H]^+ 405.2$.

(D) 6-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

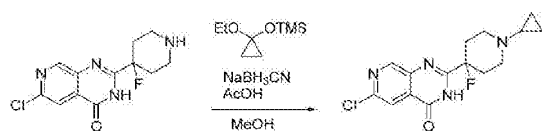


tert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート

(1.0 g) および蟻酸 (5 mL) の混合物を 70℃ で 30 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を 5% アンモニア水および水で洗浄して標題化合物 (735 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.06–2.43 (4 H, m), 2.96–3.21 (4 H, m), 7.78 (1 H, s), 8.68 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 283.2$.

(E) 6-クロロ-2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

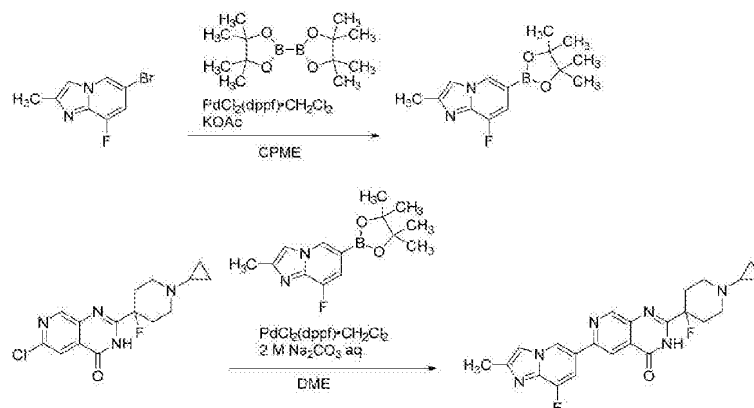


6-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン (306 mg)、((1-エトキシシクロプロピル)オキシ)(トリメチル)シラン (1.1 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (136 mg)、酢酸 (0.62 mL) およびメタノール (6 mL) の混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を室温で加えて混合した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (215 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.29–0.38 (2 H, m), 0.39–0.49 (2 H, m), 1.71 (1 H, tt, $J=6.6, 3.5$ Hz), 2.00–2.30 (4 H, m), 2.41–2.57 (2 H, m), 2.92 (2 H, d, $J=11.3$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 8.88 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 12.76 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 323.2$.

(F) 2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-

イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H) -オン



6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン (156 mg)、ビス (ピナコラト) ジボロン (208 mg)、酢酸カリウム (134 mg)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (27.8 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した混合物をセライトで濾過した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-クロロ-2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H) -オン (200 mg)、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ジクロロメタン付加物 (25.3 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (0.62 mL) および1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、さらに水を室温で加えて混合した後、セライトで濾過して固形物を除去した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (150 mg) を得た。

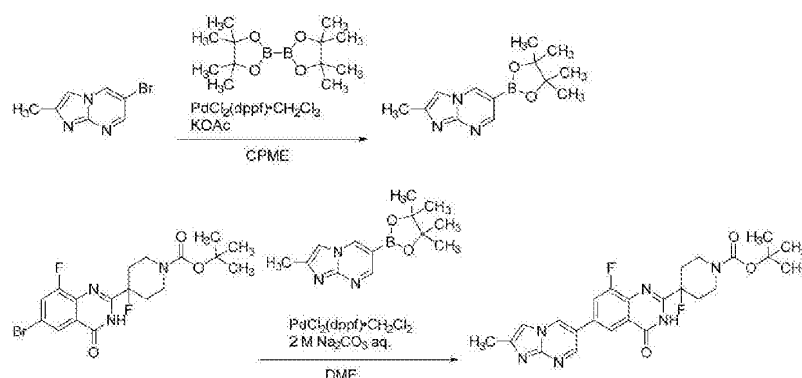
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.29-0.39 (2 H, m), 0.40-0.52 (2 H, m), 1.65-1.80 (1 H,

m), 2.01–2.32 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.44–2.58 (2H, m), 2.94 (2H, d, J=11.7 Hz), 7.84–7.96 (2H, m), 8.48 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.33 (1H, d, J=1.1 Hz), 12.68 (1H, brs). MS: [M+H]⁺ 437.2.

実施例105

2-(1-シクロプロ-4-フルオロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

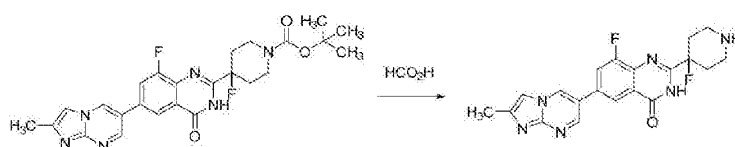


6-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (300 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (431 mg)、酢酸カリウム (278 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物 (57.8 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で2時間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と tert-ブチル 4-(6-ブロモ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg)、

ジクロロ [1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ジクロロメタン付加物 (46.0 mg)、2.0 M炭酸ナトリウム水溶液 (1.13 mL) および1, 2-ジメトキシエタン (1.3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌し、析出物を濾取した後、水で洗浄した。得られた固体を7 Nアンモニア/メタノール溶液に溶解し、活性炭を加えた。得られた混合物をセライトで濾過した後、メタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をメタノール/酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (322 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (9H, s), 2.05–2.30 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.11 (2H, br s), 3.98 (2H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 8.18–8.32 (2H, m), 8.93 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.47 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 12.69 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 497.3$.

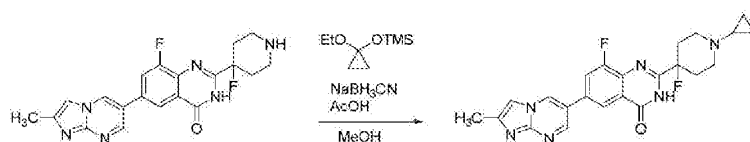
(B) 8-フルオロ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (322 mg) および蟻酸 (3 mL) の混合物を60℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に7 Mアンモニア/メタノール溶液を加えた後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール) で精製し、標題化合物 (196 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 2.03–2.36 (4 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.79–3.05 (4 H, m), 7.68 (1 H, s), 8.11 (1 H, dd, $J=11.7, 1.9\text{ Hz}$), 8.25 (1 H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.91 (1 H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.44 (1 H, d, $J=2.6\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 397.3$.

(C) 2-(1-シクロプロ-4-フルオロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



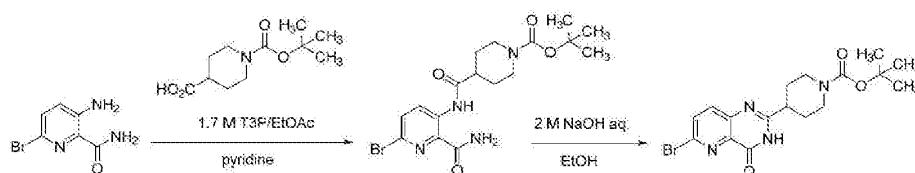
8-フルオロ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (70 mg)、((1-エトキシシクロプロピル)オキシ)(トリメチル)シラン (0.18 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (22 mg)、酢酸 (0.053 mL) およびメタノール (3 mL) の混合物を60℃で3時間攪拌し、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (8 mg) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.3$.

実施例106

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

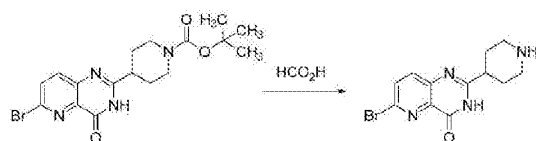
(A) tert-ブチル 4-(6-ブromo-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート



1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (1.27 g)、3-アミノ-6-ブロモピコリンアミド (1.00 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液 (4.1 mL) およびピリジン (20 mL) の混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体にエタノール (20 mL) を加えて混合し、さらに2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.63 mL) を室温に加え、室温で2時間攪拌した後、2.0 M 塩酸を加えて中和した。析出物を濾過して標題化合物 (1.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38–1.45 (9 H, m), 1.54–1.71 (2 H, m), 1.88 (2 H, d, $J=9.1$ Hz), 2.64–2.93 (3 H, m), 4.04 (2 H, d, $J=12.5$ Hz), 7.86–7.97 (2 H, m), 12.64 (1 H, br s).

(B) 6-ブロモ-2-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

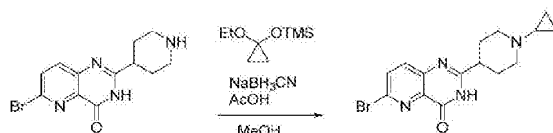


tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.23 g) および蟻酸 (12 mL) の混合物を60℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に5%アンモニア水を

加え、室温で30分間攪拌した後、生じた固体を水で洗浄し、標題化合物（929mg）を得た。

MS: $[M+H]^+ 309.2$.

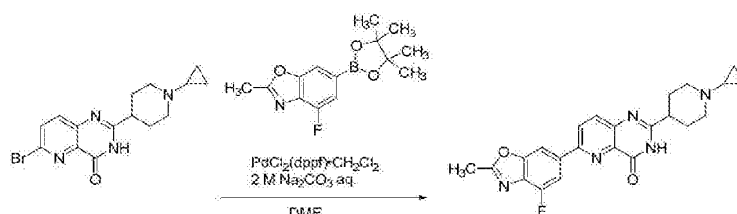
(C) 6-ブromo-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン



6-ブromo-2-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(929mg)、((1-エトキシシクロプロピル)オキシ)(トリメチル)シラン(3.02mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム(378mg)、酢酸(1.80mL)およびメタノール(20mL)の混合物を60℃で16時間攪拌し、室温まで冷却した。生じた析出物を濾取し、メタノールおよび水で洗浄して標題化合物(630mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.24–0.34 (2H, m), 0.37–0.46 (2H, m), 1.55–1.78 (3H, m), 1.80–1.91 (2H, m), 2.12–2.27 (2H, m), 2.54–2.66 (1H, m), 3.02 (2H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 7.93 (2H, s), 12.50 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 349.2$.

(D) 2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン

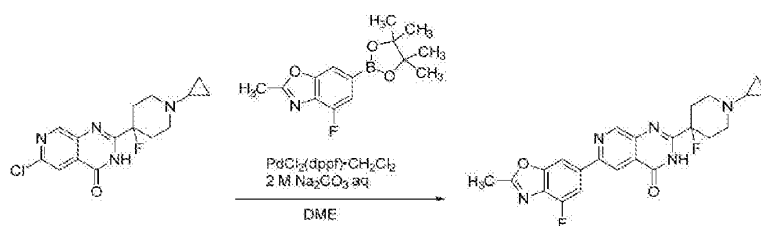


4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール(286mg)と6-ブromo-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(300mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(35.1mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(1.29mL)および1,2-ジメトキシエタン(15mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で40分間攪拌し、析出物を濾取した後、1,2-ジメトキシエタンと水で洗浄した。得られた固体を7Nアンモニア/メタノール溶液に溶解し、シリカゲル(NH)で濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチル、およびエタノール/水で洗浄して標題化合物(70mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.25-0.35 (2H, m), 0.37-0.47 (2H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.13-2.32 (2H, m), 2.54-2.67 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.03 (2H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 8.06-8.14 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 12.30 (1H, br s). MS: [M+H] $^+$ 420.3.

実施例107

2-(1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



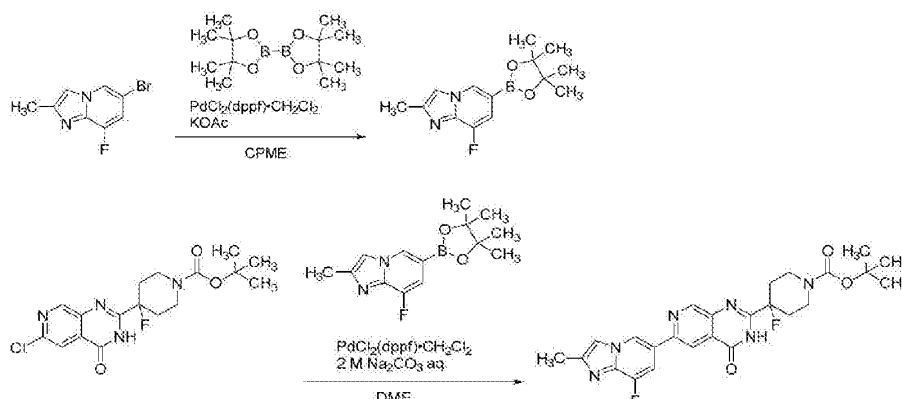
4-フルオロ-2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3-ベンゾオキサゾール (250 mg) と 6-クロロ-2-(4-フルオロ-1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (243 mg)、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ジクロロメタン付加物 (30.7 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (1.13 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (15 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で40分間攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチル、メタノールおよび水で洗浄して標題化合物 (40 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.30-0.51 (4 H, m), 1.67-1.77 (1 H, m), 2.01-2.17 (3 H, m), 2.19-2.33 (1 H, m), 2.53-2.57 (1 H, m), 2.68 (3 H, s), 2.93 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 8.09 (1 H, dd, $J=11.9, 1.3$ Hz), 8.39 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 8.57 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 9.10 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 12.67 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.3.

実施例 108

2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [3, 4-d] ピリミジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

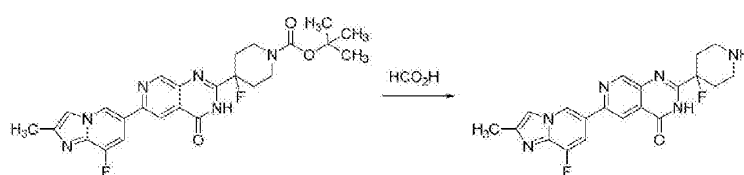


6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (360 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(478 mg)、酢酸カリウム(308 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(64.1 mg)およびシクロペンチルメチルエーテル(5 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とtert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(600 mg)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(64.0 mg)、2.0 M炭酸ナトリウム水溶液(1.57 mL)および1, 2-ジメトキシエタン(9 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。混合物に水を加え、濾過して不溶成分を除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した。得られた混合物を、シリカゲル(NH)で濾過し、濾液から減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(573 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.43 (9H, s), 1.94–2.30 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.17 (2H

, d, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 3.82 (2H, d, $J = 12.8 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 12.8 \text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 8.30 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.21 (1H, s). MS: $[M+H]^+ 497.3$.

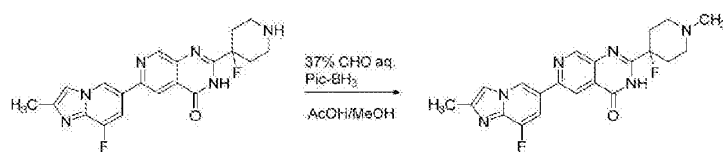
(B) 6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (573 mg) および蟻酸 (2 mL) の混合物を 70°C で 30 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に 7 M アンモニア/メタノール溶液 (5 mL) および水 (5 mL) を加え、析出物を濾過した。得られた固体をエタノール/水で洗浄し、標題化合物 (403 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03–2.40 (7H, m), 2.88–3.12 (4H, m), 7.83–7.92 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.29 (1H, d, $J = 1.1 \text{ Hz}$). MS: $[M+H]^+ 397.3$.

(C) 2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

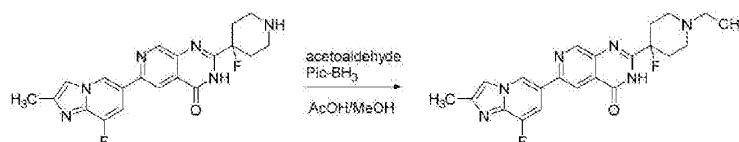


6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(122mg)、メタノール(2mL)、酢酸(0.2mL)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0.125mL)の混合物にボラン-2-ピコリン錯体(49.5mg)を加え、室温で15時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(55.0mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 2.04-2.35 (9H, m), 2.38 (3H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 2.71-2.84 (2H, m), 7.86-7.98 (2H, m), 8.50 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.35 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 12.58 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 411.3$.

実施例109

2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(128mg)、メタノール(2mL)、酢酸(0.2mL)およびアセトアルデヒド(0.18mL)の混合物にボラン-2-ピコリン錯体(51.7mg)を加え、室温で15時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去し、残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製した。得ら

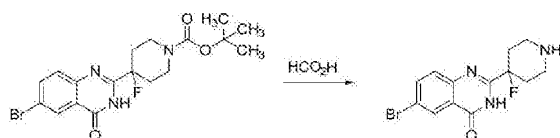
れた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (55.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.04–2.47 (11H, m), 2.87 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.91 (2H, dd, $J=7.2, 4.5$ Hz), 8.49 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.35 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 12.60 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 425.3$.

実施例 110

2-(4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 6-ブロモ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



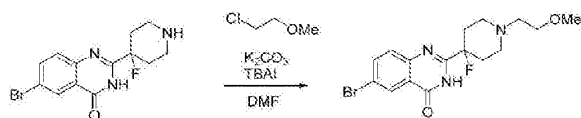
tert-ブチル 4-(6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (0.99 g) および蟻酸 (10 mL) の混合物を 70°C で 30 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に 7 M アンモニア/メタノール溶液 (5 mL) および水 (5 mL) を加え、減圧下で揮発成分を留去し、生じた固体を水で洗浄して標題化合物 (750 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.26 (4H, m), 2.82 (2H, td, $J=12.0, 2.8$ Hz), 2.89–3.02 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 326.1$.

(B) 6-ブロモ-2-(4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペ

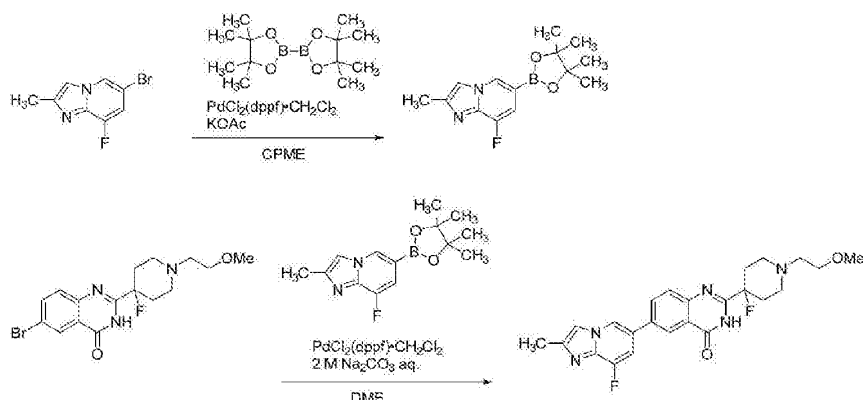
リジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン



6-ブロモ-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン (400 mg)、1-クロロ-2-メトキシエタン (0.123 mL)、炭酸カリウム (339 mg)、テトラブチルアンモニウムヨード (45.3 mg) および DMF (5 mL) の混合物を 90℃ で終夜撹拌し、さらに水を室温で加えて混合した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.99–2.38 (6 H, m), 2.52–2.58 (2 H, m), 2.78–2.92 (2 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.46 (2 H, t, $J=5.9$ Hz), 7.62 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.97 (1 H, dd, $J=8.7$, 2.3 Hz), 8.20 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 12.47 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 384.2$.

(C) 2-(4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン



6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン (116 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(154 mg)、酢酸カリウム(99.5 mg)、〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(20.7 mg)およびシクロペンチルメチルエーテル(2 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で60分間攪拌した。セライトで濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-ブロモ-2-(4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(150 mg)、ジクロロ〔1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン〕パラジウム ジクロロメタン付加物(15.9 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(0.586 mL)および1, 2-ジメトキシエタン(15 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌した。濾過して不溶成分を除去した後、濾液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルおよび水で洗浄して標題化合物(97 mg)を得た。

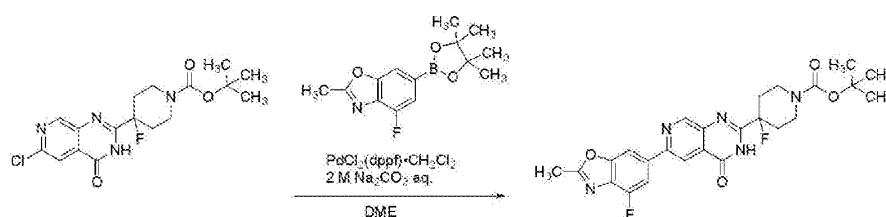
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.02–2.35 (6 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.55 (2 H, t, $J=5.9\text{ Hz}$)

, 2.81–2.93 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=12.5, 1.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83–7.88 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.95 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 12.40 (1H, brs). MS: $[M+H]^+ 454.3$.

実施例 111

6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

(A) tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート



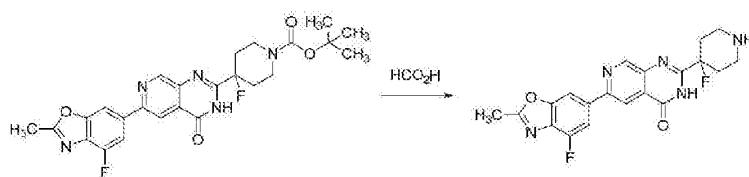
4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール (261 mg) と tert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート (300 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (72.1 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (1.18 mL) および 1,2-ジメトキシエタン (15 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で40分間攪拌した。得られた混合物に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体を酢酸エチルおよびエタノール／水で洗浄して標題化合物（70 mg）を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.41–1.49 (9 H, m), 2.14 (4 H, d, $J=17.4$ Hz), 2.69 (3 H, s), 3.12 (2 H, br s), 3.98 (2 H, d, $J=14.0$ Hz), 8.10 (1 H, dd, $J=11.7, 1.1$ Hz), 8.41 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 8.59 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 9.13 (1 H, s), 12.81 (1 H, s)。

(B) 6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-フルオロ-4-(6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (72 mg) および蟻酸 (1 mL) の混合物を60℃で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に5%アンモニア水を加えた後、減圧下で揮発成分を留去し、生じた固体を酢酸エチルおよび水で洗浄して標題化合物 (30.0 mg) を得た。

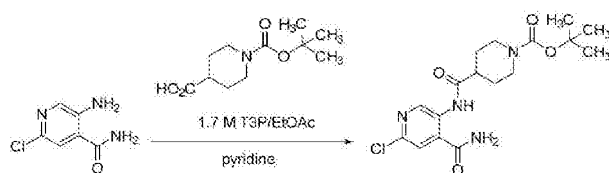
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.08–2.41 (4 H, m), 2.68 (3 H, s), 2.98 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 3.07 (2 H, br s), 8.04 (1 H, dd, $J=11.9, 1.3$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 8.48 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 8.96–9.09 (1 H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$

398. 3.

実施例 112

6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

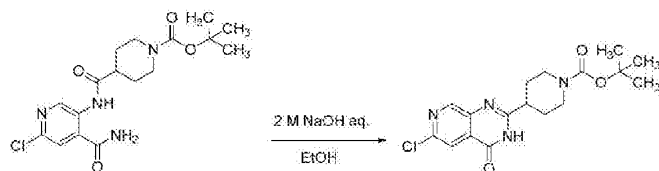
(A) tert-ブチル 4-((4-カルバモイル-6-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート



1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (3.38 g)、5-アミノ-2-クロロイソニコチンアミド (2.53 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (13 mL) およびピリジン (30 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。さらに 0.1 M の塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (4.94 g) を得た。

MS: $[M+Na]^+ 405.3$.

(B) tert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

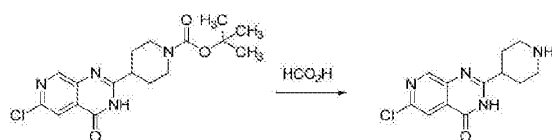


tert-ブチル 4-((4-カルバモイル-6-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (4.94 g)

にエタノール（40 mL）を加えて混合し、さらに2.0 M水酸化ナトリウム水溶液（19.4 mL）を室温に加え、同温度で2時間攪拌した後、2.0 M塩酸を加えて中和した。得られた混合物に水を加え、濾過して析出物を単離し、エタノール／水（1／1）で洗浄して標題化合物（4.47 g）を得た。

MS : $[M+H]^+ 365.2$.

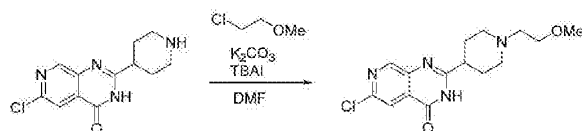
(C) 6-クロロ-2-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



tert-ブチル 4-(6-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（3.41 g）および蟻酸（15 mL）の混合物を70℃で30分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に5%アンモニア水を加え、析出物を濾過し、水で洗浄して標題化合物（2.91 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.64–1.94 (4 H, m), 2.57–2.77 (3 H, m), 3.11 (2 H, d, $J=12.1$ Hz), 7.86 (1 H, s), 8.75 (1 H, d, $J=0.8$ Hz). MS : $[M+H]^+ 265.2$.

(D) 6-クロロ-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

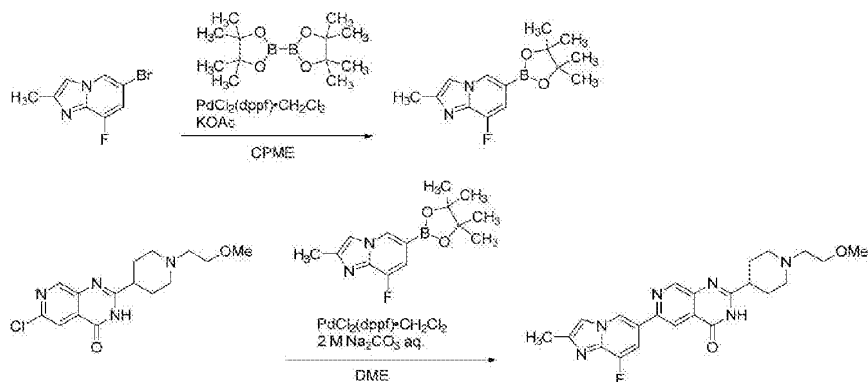


6-クロロ-2-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン（1.20 g）、1-クロロ-2-メトキシエタン（0.455 mL）、炭酸カリウム（1.25 g）、テトラブチルアンモニ

ウムヨージド (167 mg) および DMF (15 mL) の混合物を 90℃ で終夜撹拌し、さらに飽和食塩水を室温で加えて混合した後、THF / 1, 2-ジメトキシエタンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテル / 酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (701 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.93 (4 H, m), 1.95–2.10 (2 H, m), 2.42–2.64 (3 H, m), 2.97 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 3.24 (3 H, s), 3.44 (2 H, t, $J=5.9$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 8.84 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 12.56 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 323.2$.

(E) 6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



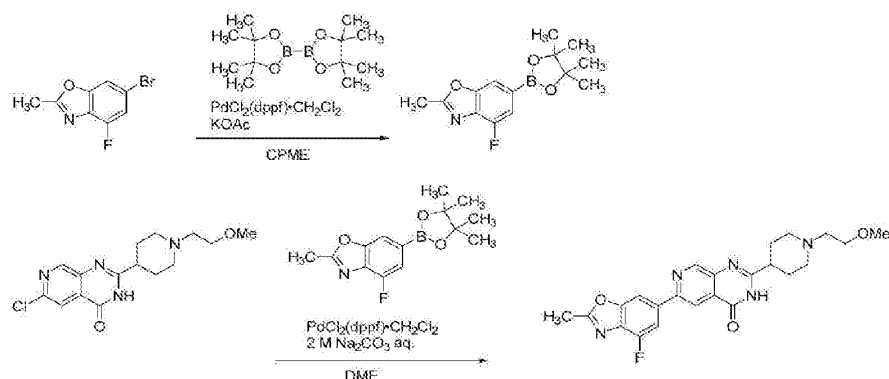
6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (120 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (160 mg)、酢酸カリウム (103 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (21.4 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過

した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-クロロ-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(155mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(19.6mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(0.48mL)および1,2-ジメトキシエタン(3mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。得られた混合物に水を加え、濾過により不溶成分を除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、メタノール/酢酸エチル)で精製した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物(101mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73-1.95 (4H, m), 2.05 (2H, t, $J=10.8\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.42-2.66 (3H, m), 3.00 (2H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.83-7.94 (2H, m), 8.44 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 9.30 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 12.50 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.3$.

実施例113

6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



6-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール (202 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン (268 mg)、酢酸カリウム (173 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (35.9 mg) およびシクロペンチルメチルエーテル (3 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-クロロ-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン (200 mg)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物 (101 mg)、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.62 mL) および1,2-ジメトキシエタン (4 mL) の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。得られた混合物に水を加え、濾過により不溶成分を除去した後、濾液を酢酸エチル/THFで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水した後、混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) で精製し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (98.9 mg) を得た。

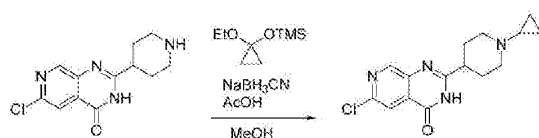
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.73–1.95 (4 H, m), 1.97–2.10 (2 H, m), 2.57 (3 H, d, $J=11.7$ Hz), 2.68 (3 H, s), 2.99 (2 H, d, $J=11.3$ Hz), 3.25 (3 H, s), 3.45 (2 H, t, $J=5.9$ Hz),

8.07 (1H, dd, $J=11.9, 1.3$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.53 (1H, s), 9.06 (1H, s), 12.53 (1H, br s). MS: $[M+H]^+ 438.3$.

実施例 114

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

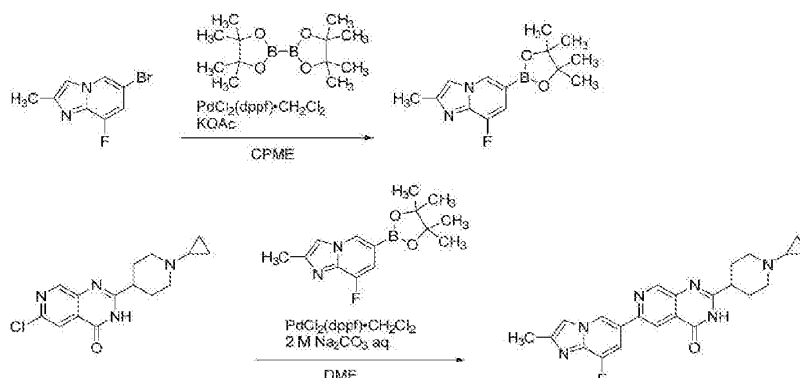
(A) 6-クロロ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン



6-クロロ-2-(ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン (1.0 g)、(1-エトキシシクロプロピル)オキシ(トリメチル)シラン (3.8 mL)、水素化シアノホウ素ナトリウム (475 mg)、酢酸 (2.27 mL) およびメタノール (14 mL) の混合物を 60℃ で 15 時間攪拌し、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を室温で加えて混合した後、有機層を分離した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (910 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+ 305.2$.

(B) 2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

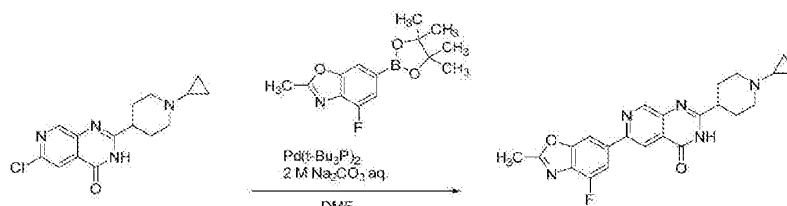


6-ブロモ-8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (293 mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(390 mg)、酢酸カリウム(251 mg)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(52.3 mg)およびシクロペンチルメチルエーテル(3 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で60分間攪拌した。得られた混合物をセライトで濾過した後、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と6-クロロ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(300 mg)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム ジクロロメタン付加物(40.2 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(1.48 mL)および1, 2-ジメトキシエタン(15 mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌し、析出物を濾取した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル)で精製した後、さらに酢酸エチルで洗浄して標題化合物(62 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 419.3.

実施例115

2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4(3H)-オン

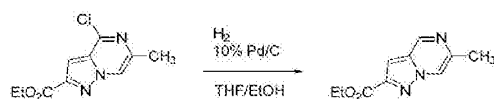


4-フルオロ-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾオキサゾール(409mg)と6-クロロ-2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン(300mg)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(50.3mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(1.48mL)および1,2-ジメトキシエタン(15mL)の混合物をマイクロウェーブ照射下、130℃で50分間攪拌し、析出物を濾取した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物(27mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 0.27-0.50 (4H, m), 1.59-1.70 (1H, m), 1.71-1.84 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.04 (2H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J=11.9, 1.3\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.97-9.14 (1H, m), 12.51 (1H, br s). LCM S $[\text{M}+\text{H}]^+ 420.3$.

実施例116

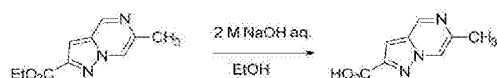
6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン
(A) エチル 6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート



エチル 4-クロロ-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシラート (1 g), パラジウム-活性炭素 (10%パラジウム) (261 mg)、トリエチルアミン (1.16 mL)、エタノール (150 mL) および THF (50 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で13分間攪拌した後、濾過して触媒を除去し、濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物 (553 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.48 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 9.21 (1H, d, $J=1.5$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 206.1$.

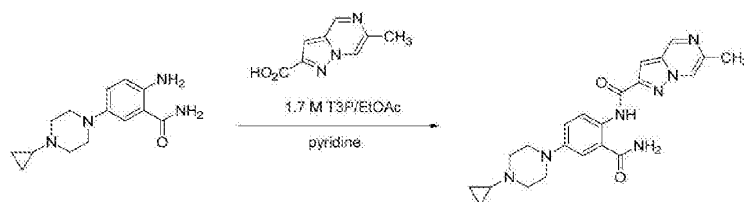
(B) 6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボン酸



エチル 6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキシラート (545 mg) とエタノール (6 mL) の混合物に2.0M水酸化ナトリウム水溶液 (6.64 mL) を加え、室温で10分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去し、2.0M塩酸を室温で加えてpHを約3に調整した。生じた析出物を濾取し、得られた固体を水、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (439 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.48 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.67–8.70 (1H, m), 9.19 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 13.28 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 178.1$.

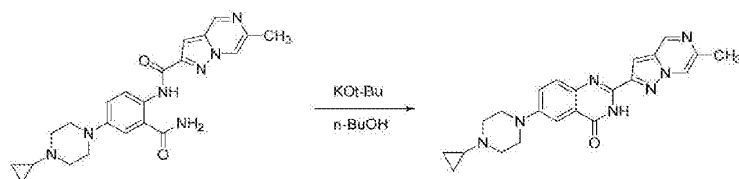
(C) N-(2-カルバモイル-4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-カルボキサミド



6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(300mg)、1.7Mプロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液(1.49mL)およびピリジン(5mL)の混合物を室温で1時間攪拌し、さらに2-アミノ-5-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル)ベンズアミド(529mg)を加え、室温で90分間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水(2mL)および15%炭酸カリウム水溶液(1mL)を加え、室温で10分間攪拌し、析出物を濾過して得られた固体を水、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。得られた固体をTHF/メタノール中で攪拌し、析出物を濾過し、得られた固体をメタノールおよび酢酸エチルで洗浄して標題化合物(636mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.32–0.49 (4H, m), 1.62–1.72 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.77 (4H, m), 3.10–3.20 (4H, m), 7.15 (1H, dd, $J=9.1, 2.6\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, brs), 8.28 (1H, brs), 8.54 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 8.70–8.74 (1H, m), 9.21 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 12.50 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 420.2$.

(D) 6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



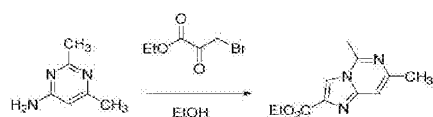
N-(2-カルバモイル-4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキサミド(610mg)、カリウム *tert*-ブトキシド(触媒量)および1-ブタノール(20mL)の混合物を120℃で10時間攪拌した後、室温まで冷却した。生じた析出物を濾取し、得られた固体を水、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄して標題化合物(405mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.45–0.53 (4H, m), 1.64–1.74 (1H, m), 2.59 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 2.77–2.84 (4H, m), 3.29–3.39 (4H, m), 7.41–7.49 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 8.17–8.21 (1H, m), 9.07 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 10.02 (1H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 402.2$.

実施例117

6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(5,7-ジメチルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

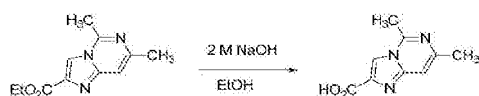
(A) エチル 5,7-ジメチルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-カルボキシラート



2,6-ジメチル-4-アミノピリミジン(5.0g)およびエタノール(20mL)の混合物に3-ブロモ-2-オキソプロピオン酸エチル(9.

9 g) を室温で加えた後、1 時間加熱還流した。得られた混合物に対し減圧下で揮発成分を留去して濃縮し、析出物を濾過し、さらに濾液を減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、エタノール／ジイソプロピルエーテルで再結晶して標題化合物（837 mg）を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.42 (3H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 2.80 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.30–7.33 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 220.1$.

(B) 5, 7-ジメチルイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-2-カルボン酸

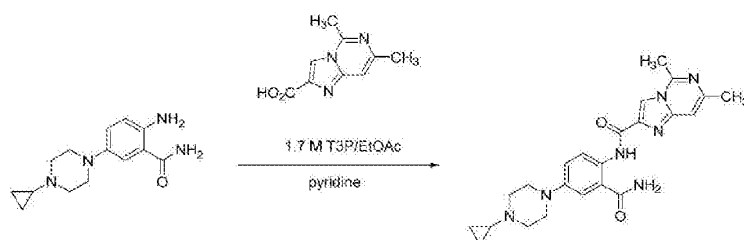


エチル 5, 7-ジメチルイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-2-カルボキシレート（930 mg）とエタノール（10 mL）の混合物に2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液（848 mg）を加え、室温で1時間、さらに50℃で1時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去し、6.0 M 塩酸を室温で加えてpH 3–4に調整した。混合物をHP-20樹脂カラム（水およびアセトン）で精製し、水／アセトンで再結晶して標題化合物（742 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.41 (3H, s), 2.77 (3H, s), 7.25 (1H, s), 8.23 (1H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 192.1$.

(C) N-(2-カルバモイル-4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメチルイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン

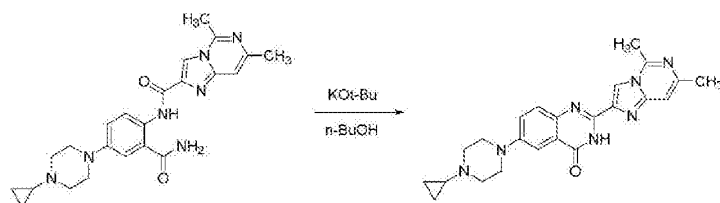
－２－カルボキサミド



5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-カルボン酸 (250 mg)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液 (1.25 mL) およびピリジン (5 mL) の混合物を室温で30分間攪拌し、さらに2-アミノ-5-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル) ベンズアミド (441 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (2 mL) および15%炭酸カリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。析出物を濾過して得られた固体を水、メタノールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (262 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.32–0.49 (4 H, m), 1.47–1.71 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.63–2.74 (4 H, m), 2.82 (3 H, s), 3.06–3.22 (4 H, m), 7.14 (1 H, dd, $J=9.1, 2.6$ Hz), 7.28 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.37 (1 H, s), 7.59 (1 H, brs), 8.22 (1 H, brs), 8.42 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J=9.4$ Hz), 12.32 (1 H, s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 434.3$.

(D) 6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(5, 7-ジメチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン

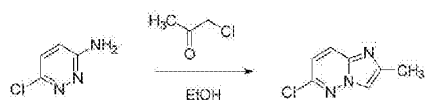


N-(2-(cyclopropylmethyl)-4-((4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)phenyl)-5,7-dimethylimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl)carbamate (260 mg)、カリウム *tert*-ブトキシド (触媒量) および 1-ブタノール (10 mL) の混合物を 120℃ で 10 時間攪拌した後、室温まで冷却した。生じた析出物を濾取し、エタノールで洗浄した後、得られた固体を THF/メタノール/水で再結晶して標題化合物 (148 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.44–0.54 (4 H, m), 1.65–1.73 (1 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.76–2.85 (4 H, m), 2.86 (3 H, s), 3.29–3.37 (4 H, m), 7.21 (1 H, s), 7.43 (1 H, dd, $J=9.1, 3.0$ Hz), 7.63–7.69 (2 H, m), 8.23 (1 H, d, $J=0.8$ Hz), 10.31 (1 H, br s). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 416.3$.

実施例 118

6-(4-(cyclopropylmethyl)piperidin-1-yl)-2-(2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)quinazolin-4(3H)-one
(A) 6-chloro-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin

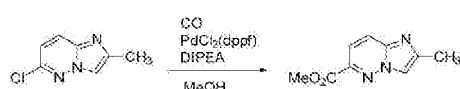


3-アミノ-6-クロロピリダジン (5.5 g)、1-クロロアセトン (3.93 g) およびエタノール (20 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。1-クロロアセトン (1.85 mL) を加え、1 時間加熱還流した。1-

クロロアセトン（１．８５ｇ）を再度追加し、２時間加熱還流した後、減圧下で揮発成分を留去した。生じた析出物を濾取し、エタノールで洗浄して得られた固体に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル／ＴＨＦで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体をメタノール／ジイソプロピルエーテルで再結晶して標題化合物（６９１ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．４０（３H，s），７．２８（１H，d， $J=9.4\text{ Hz}$ ），８．０８（１H，d， $J=9.4\text{ Hz}$ ），８．１１（１H，s）。MS：[M+H] $^{+}$ １６８．１。

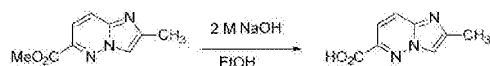
（Ｂ）エチル ２－メチルイミダゾ〔１，２－b〕ピリダジン－２－カルボキシレート



６－クロロ－２－メチルイミダゾ〔１，２－b〕ピリダジン（１．３８ｇ），〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロリド（６０２ｍｇ）、ジイソプロピルエチルアミン（３．１９ｇ）およびメタノール（１０ｍＬ）の混合物を一酸化炭素雰囲気下（０．５MPa）、１２０℃で８時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製して標題化合物（３１８ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．４４（３H，d， $J=0.8\text{ Hz}$ ），３．９４（３H，s），７．６７（１H，d， $J=9.4\text{ Hz}$ ），８．１３（１H，d， $J=9.4\text{ Hz}$ ），８．２５（１H，s）。MS：[M+H] $^{+}$ １９２．１。

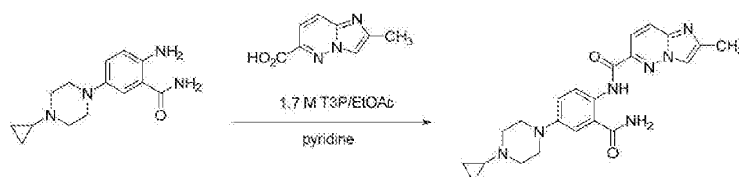
（Ｃ）２－メチルイミダゾ〔１，２－b〕ピリダジン－２－カルボン酸



エチル 2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボキシレート (310 mg) とエタノール (4 mL) の混合物に 2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.05 mL) を加え、室温で 10 分間撹拌した。減圧下で揮発成分を留去し、2.0 M 塩酸を室温で加えて pH を約 3 に調整した。生じた析出物を濾取し、水、エタノールおよび酢酸エチルで洗浄して標題化合物 (144 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.44 (3H, brs), 7.65 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.21 (1H, brs), 13.84 (1H, brs). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 178.1$.

(D) N-(2-カルバモイル-4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボキサミド

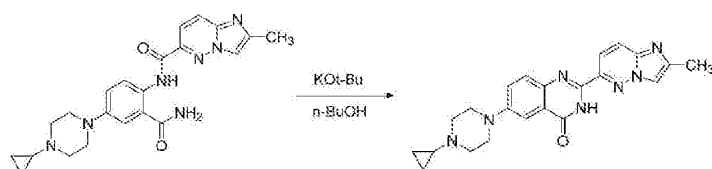


2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボン酸 (140 mg)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (0.65 mL) およびピリジン (3 mL) の混合物を室温で 1 時間撹拌し、さらに 2-アミノ-5-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (229 mg) を加え、室温で 3 時間撹拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (2 mL) および 15% 炭酸カリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 30 分間撹拌した。析出物を濾過して得られた固体を水、メタノールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物 (275 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.18–0.75 (4H, m), 1.67 (1H, brs), 2.46 (3H, brs), 2.6

9 (4 H, b r s), 3. 16 (4 H, b r s), 7. 17 (1 H, d, J = 7. 6 H z), 7. 34 (1 H, b r s), 7. 53–7. 87 (2 H, m), 8. 02–8. 25 (2 H, m), 8. 32 (1 H, b r s), 8. 54 (1 H, d, J = 9. 1 H z), 12. 89 (1 H, b r s). MS: [M+H]⁺ 420. 2.

(E) 6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



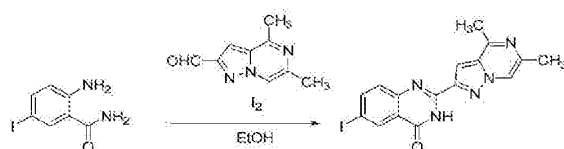
N-(2-カルバモイル-4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-カルボキサミド (260 mg) および 1-ブタノール (10 mL) の混合物を 120℃で2時間攪拌し、カリウム tert-ブトキシド (触媒量) を加え 120℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却した。生じた析出物を濾取し、エタノールで洗浄して標題化合物 (158 mg) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0. 45–0. 54 (4 H, m), 1. 63–1. 75 (1 H, m), 2. 56 (3 H, s), 2. 76–2. 85 (4 H, m), 3. 32–3. 41 (4 H, m), 7. 44 (1 H, dd, J = 9. 1, 3. 0 H z), 7. 68 (1 H, d, J = 3. 0 H z), 7. 74 (1 H, d, J = 9. 1 H z), 7. 79 (1 H, s), 7. 96 (1 H, d, J = 9. 4 H z), 8. 18 (1 H, d, J = 9. 4 H z), 10. 29 (1 H, b r s). MS: [M+H]⁺ 402. 2.

実施例 119

2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩

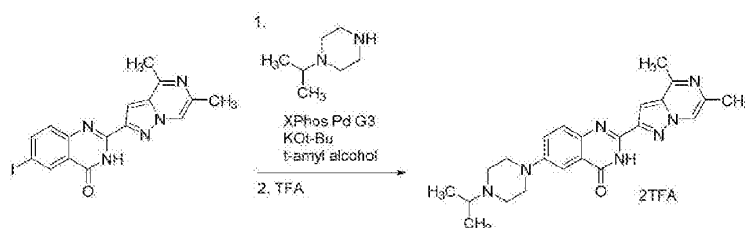
(A) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン



2-アミノ-5-ヨードベンズアミド (2.00 g) と 4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド (1.34 g) およびエタノール (65 mL) の混合物にヨウ素 (2.91 g) を室温に加え、混合物を3日間加熱還流した。室温に冷却した後、生じた析出物を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール/水 (2:1) およびエタノールで洗浄して標題化合物 (2.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.55 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.48 (3H, s).

(B) 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩



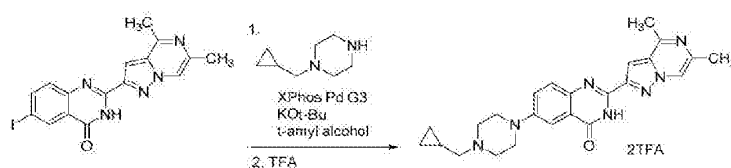
2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン (125 mg)、カリウム tert-ブトキシド (135 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンサルホネート

(25.5 mg)、tert-アミルアルコール (1 mL) および1-イソプロピルピペラジン (115 mg) の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (1 mL) およびメタノール (3 mL) を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC (YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水) で精製して標題化合物 (32.6 mg) を得た。

MS: $[M - 2TFA + H]^+ 418.2$.

実施例120

6-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩

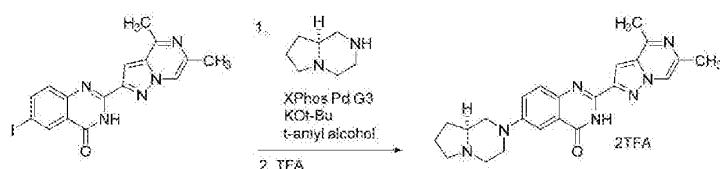


2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン (83.4 mg)、カリウム tert-ブトキシド (89.8 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (17 mg)、tert-アミルアルコール (1 mL) および1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン (84 mg) の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (1 mL) およびメタノール (3 mL) を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC (YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水) で精製して標題化合物 (33.3 mg) を得た。

MS: $[M - 2TFA + H]^+ 430.2$.

実施例 1 2 1

(S) - 2 - (4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン 2 トリフルオロ酢酸塩

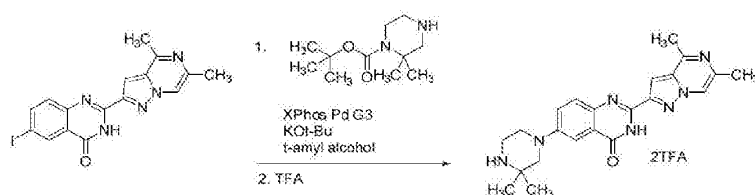


2 - (4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 6 - ヨードキナゾリン - 4 (3 H) - オン (83.4 mg)、カリウム *tert*-ブトキシド (89.8 mg)、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (17 mg)、*tert*-アミルアルコール (1 mL) および (S) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン (76 mg) の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (1 mL) およびメタノール (3 mL) を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC (YMC - Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水) で精製して標題化合物 (14.2 mg) を得た。

MS : [M - 2 TFA + H] + 416.2.

実施例 1 2 2

6 - (3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン 2 トリフルオロ酢酸塩

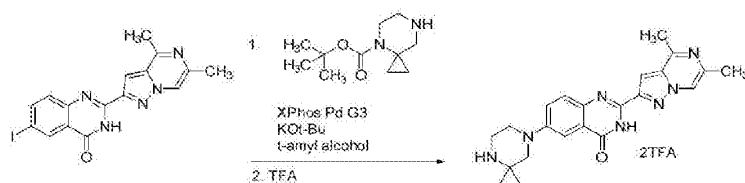


2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン(125mg)、カリウム *tert*-ブトキシド(134.7mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(25.5mg)、*tert*-アミルアルコール(1mL)および *tert*-ブチル 2, 2-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(193mg)の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド(1mL)およびメタノール(3mL)を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC(YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水)で精製した。得られた固体にトリフルオロ酢酸(0.3mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、揮発成分を留去して標題化合物(33.5mg)を得た。

MS: $[M - 2TFA + H]^+ 404.2$.

実施例123

2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩



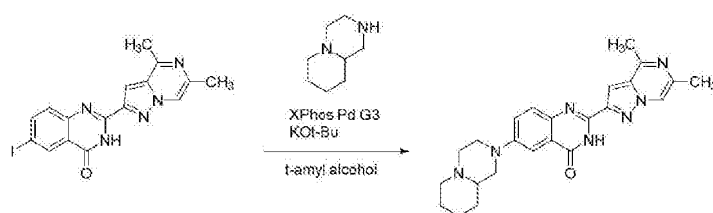
2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-

6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン(125mg)、カリウム *tert*-ブトキシド(134.7mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(25.5mg)、*tert*-アミルアルコール(1mL)および *tert*-ブチル 4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレート(191mg)の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド(1mL)およびメタノール(3mL)を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC(YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水)で精製した。得られた固体にトリフルオロ酢酸(0.3mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、揮発成分を留去して標題化合物(33.5mg)を得た。

MS: [M-2TFA+H]⁺+402.2.

実施例124

2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(ユートマー)



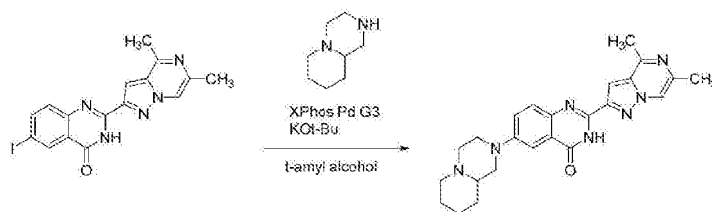
2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン(83.4mg)、カリウム *tert*-ブトキシド(89.8mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネ

ート (17 mg)、tert-アミルアルコール (1 mL) およびオクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン (84 mg) (ラセミ体) の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (1 mL) およびメタノール (3 mL) を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC (YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水) で精製した。得られた固体を光学分割 (CHIRALCEL OJ-H、ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン) して標題化合物 (9.6 mg) を得た。

(ユートマー) MS: $[M+H]^+ 430.3$. Retention time: TR1 = 14.4 min.

実施例125

2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-6-(オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン (ユートマー) および 2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-6-(オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン (ディストマー)



2-(4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル)-6-ヨードキナゾリン-4 (3H)-オン (83.4 mg)、カリウム tert-ブトキシド (89.8 mg)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (17 mg)、tert-アミルアルコール (1 mL) およびオクタヒ

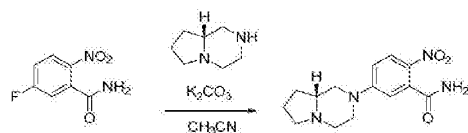
ドロ-2H-ピロロ[1,2-a]ピラジン(84mg)(ラセミ体)の混合物をマイクロウェーブ照射下、180℃で1時間攪拌した。DMSO(1mL)およびメタノール(3mL)を加え、セライトで濾過した後、濾液を60℃に加熱して揮発成分を留去した。得られた物質をHPLC(YMC-Triart C18, 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸含有水)で精製した。得られた固体を光学分割(CHIRALCEL OJ-H、ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン)して標題化合物(8.8mg)を得た。

(デスマー) MS: $[M+H]^+$ 430.2. Retention time: TR2=19.7 min.

実施例126

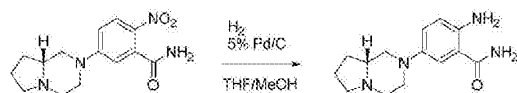
(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) (R)-5-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-2-ニトロベンズアミド



5-フルオロ-2-ニトロベンズアミド(5.84g)、(R)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン(5.20g)、炭酸カリウム(6.57g)およびアセトニトリル(130mL)の混合物を50℃で終夜攪拌した。水(130mL)を加え、減圧下で揮発成分を留去した後、析出物を濾取し、水で洗浄して標題化合物(8.79g)を得た。

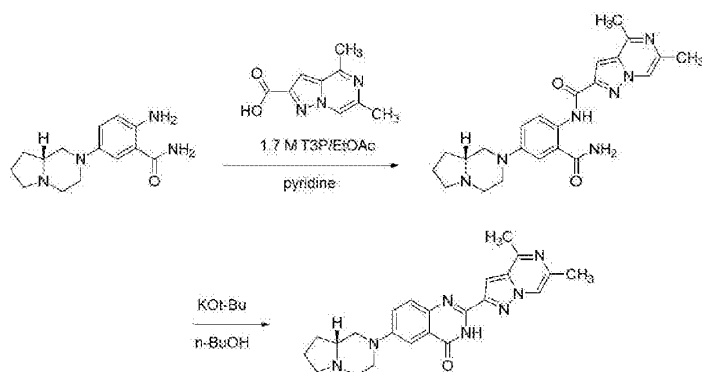
(B) (R)-2-アミノ-5-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ベンズアミド



(R) - 5 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) - 2 - ニトロベンズアミド (8.79 g)、パラジウム-活性炭素 (5%パラジウム) (879 mg)、メタノール (90 mL) および THF (90 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。減圧下で濾液の揮発成分を留去し、得られた固体を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (6.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.74 (1H, s), 7.05 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 6.99 (1H, s), 6.88–6.93 (1H, m), 6.58–6.61 (1H, m), 6.04 (2H, s), 3.51 (1H, $J=9.8$ Hz, d), 3.29–3.38 (1H, m), 2.96–3.02 (2H, m), 2.57–2.65 (1H, m), 2.18–2.32 (2H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 1.66–1.79 (3H, m), 1.28–1.41 (1H, m).
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 261.2$.

(C) (R) - 2 - (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) - 6 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) キナゾリン-4 (3H) -オン



4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-カルボン酸 (4.55 g)、(R) - 2 - アミノ - 5 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ベンズアミド (6.19 g)、1.7 M プ

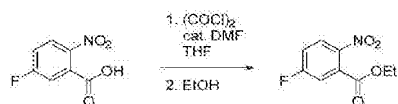
ロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液（21 mL）およびピリジン（60 mL）の混合物を室温で終夜撹拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水（120 mL）および15%炭酸カリウム水溶液（120 mL）を加え、室温で1時間撹拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に1-ブタノール（150 mL）およびカリウム *tert*-ブトキシド（267 mg）を加え120℃で終夜撹拌した後、60℃まで冷却した。さらに酢酸エチル（150 mL）を加え、60℃で1時間撹拌した後、室温に冷却し、室温で終夜撹拌した。析出物を濾取し、1-ブタノール／酢酸エチル（1：1）および酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を1-ブタノール／ヘプタンで再結晶して標題化合物（6.84 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.09 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.62–7.67 (3H, m), 7.49 (1H, s), 3.98 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 3.83 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.03–3.14 (2H, m), 2.84–2.92 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.51–2.58 (1H, m), 2.48 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 2.25–2.32 (1H, m), 2.11 (2H, q, $J=8.8$ Hz), 1.89 (1H, dd, $J=15.9, 9.8$ Hz), 1.69–1.77 (2H, m), 1.45 (1H, td, $J=11.0, 7.0$ Hz). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 416.3$.

実施例 127

(S)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) 5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸エチル

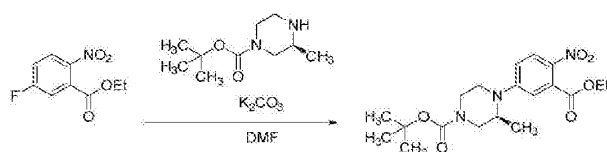


5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸（20.0 g）と、DMF（0.08

4 mL) および THF (100 mL) の混合物にオキサリルクロリド (10.4 mL) を室温で滴下した後、同温度で 1 時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、エタノール (50 mL) を室温で加えて混合し、同温度で終夜攪拌した。さらに同温度で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (24.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.22 (1H, $J=8.9$, 4.7 Hz, dd), 7.77 (1H, $J=8.3$, 2.6 Hz, dd), 7.65–7.72 (1H, m), 4.34 (2H, $J=7.0$ Hz, q), 1.29 (3H, $J=7.0$ Hz, t)。

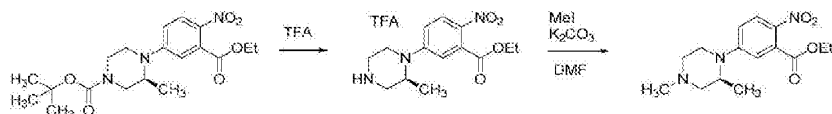
(B) tert-ブチル (S)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート



5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸エチル (4.00 g)、tert-ブチル (S)-3-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート (4.13 g)、炭酸カリウム (3.89 g) および DMF (20 mL) の混合物を 100 °C で 1 日間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。減圧下で揮発成分を留去して残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (5.76 g) を得た。

MS: $[M+H]^+ 394.3$ 。

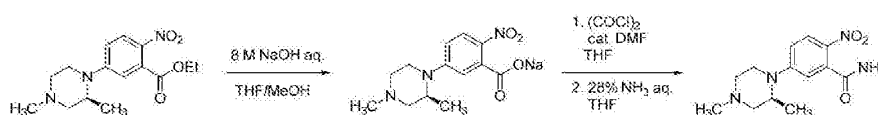
(C) (S)-5-(2,4-ジメチルピペラジーン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル



tert-ブチル (S) - 4 - (3 - (エトキシカルボニル) - 4 - ニトロフェニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3.42 g) とトリフルオロ酢酸 (20 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質と DMF (35 mL) の混合物に炭酸カリウム (6.00 g) を室温に加え、同温度で 30 分間攪拌し、さらにヨードメタン (0.706 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.01 (1H, J = 9.4 Hz, d), 6.99 - 7.06 (2H, m), 4.30 (3H, J = 7.2 Hz, q), 3.74 - 3.79 (1H, m), 3.08 - 3.17 (1H, m), 2.84 - 2.89 (1H, m), 2.70 - 2.73 (1H, m), 2.11 - 2.20 (4H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 1.27 (3H, J = 7.2 Hz, t), 1.16 (3H, J = 6.4 Hz, d). MS : [M + H] + 308.2.

(D) (S) - 5 - (2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロベンズアミド

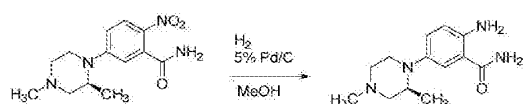


(S) - 5 - (2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロ安

息香酸エチル（1.76 g）、メタノール（8 mL）およびTHF（8 mL）の混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液（0.93 mL）を室温に加えた後、60℃で12時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体にトルエン／THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン／THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF（0.045 mL）およびTHF（30 mL）の混合物にオキサリルクロリド（1.50 mL）を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、THF（30 mL）を加えて混合し、28%アンモニア水溶液（30 mL）に室温で滴下し、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（1.08 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz，DMSO- d_6 ） δ ：7.95（1H， $J=9.4$ Hz，d），7.85（1H，s），7.49（1H，s），6.96（1H， $J=9.4$ ，3.0 Hz，dd），6.79（1H， $J=3.0$ Hz，d），4.24–4.31（1H，m），3.69–3.74（1H，m），3.05–3.15（1H，m），2.84–2.88（1H，m），2.70–2.74（1H，m），2.10–2.20（4H，m），1.90–1.99（1H，m），1.15（3H， $J=6.8$ Hz，d）。
MS：[M+H] $^{+}$ 279.2。

(E) (S)–2–アミノ–5–（2，4–ジメチルピペラジン–1–イル）ベンズアミド

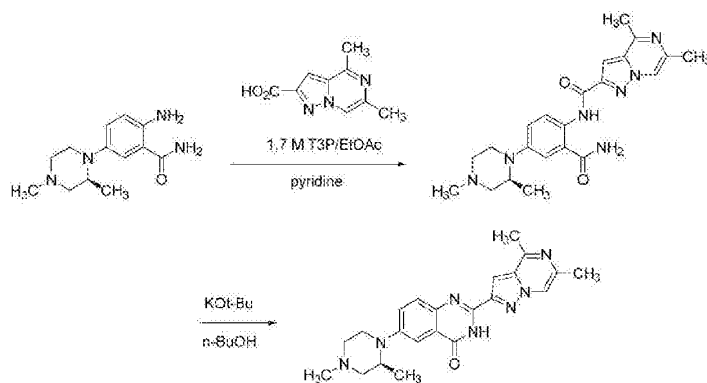


(S)–5–（2，4–ジメチルピペラジン–1–イル）–2–ニトロベンズアミド（1.24 g）、パラジウム–活性炭素（5%パラジウム）（1

24 mg)、メタノール(10 mL)の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物(1.06 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.73 (1H, s), 7.15 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, $J=8.7, 2.6$ Hz, dd), 6.61 (1H, $J=8.7$ Hz, d), 6.18 (2H, s), 3.32–3.38 (1H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 2.34–2.44 (2H, m), 2.14–2.20 (4H, m), 0.81 (3H, $J=6.0$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 249.2$.

(F) (S)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸(0.816 g)、(S)-2-アミノ-5-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド(1.06 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液(3.8 mL)およびピリジン(10 mL)の混合物を室温で90分間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水(20 mL)および15%炭酸カリウム水溶液(20 mL)を加え、室温で

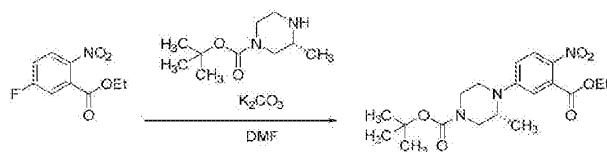
2時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に1-ブタノール(30 mL)およびカリウム *tert*-ブトキシド(50.0 mg)を加え120℃で終夜攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, メタノール/酢酸エチル)で精製し、得られた固体をエタノール/ヘキサンで再結晶して標題化合物(1.22 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.03 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.62–7.65 (2H, m), 7.53 (1H, $J=9.3, 2.8$ Hz, dd), 7.40 (1H, $J=3.0$ Hz, d), 4.18–4.20 (1H, m), 3.43–3.47 (1H, m), 3.03–3.11 (1H, m), 2.85–2.89 (1H, m), 2.69–2.73 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.22–2.28 (4H, m), 2.02–2.10 (1H, m), 1.08 (3H, $J=6.8$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 404.2$.

実施例128

(R)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) *tert*-ブチル (R)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

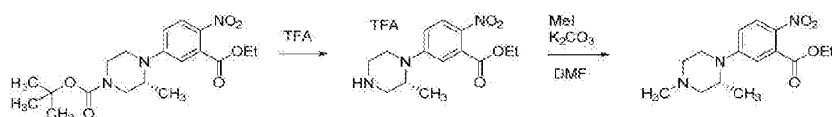


5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸エチル(5.00 g)、*tert*-ブチル (R)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート(5.17 g)、炭酸カリウム(4.86 g)およびDMF(20 mL)の混合物を100℃で12時間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウム

で脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（6.07 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz，DMSO- d_6 ） δ ：8.03（1H， $J=9.1\text{ Hz}$ ，d），6.99–7.06（2H，m），4.27–4.34（3H，m），3.75–3.91（3H，m），3.10–3.24（2H，m），1.42（9H，s），1.27（3H， $J=7.0\text{ Hz}$ ，t），1.07（3H， $J=6.4\text{ Hz}$ ，d）。MS：[M+H] $^+$ 394.2。

(B) (R)-5-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル

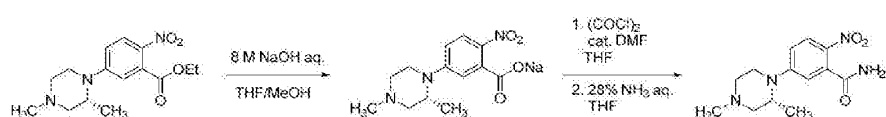


tert-ブチル (R)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（2.95 g）とトリフルオロ酢酸（30 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とDMF（30 mL）の混合物に炭酸カリウム（5.18 g）を室温に加え、同温度で30分間攪拌し、さらにヨードメタン（0.563 mL）を加え、室温で終夜攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（2.14 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz，DMSO- d_6 ） δ ：8.01（1H， $J=9.4\text{ Hz}$ ，d），6.99–7.06（2H，m），4.26–4.33（3H，m），3.74–3.78（1H，m），3.08–3.17（1H

, m), 2.84–2.89 (1H, m), 2.70–2.73 (1H, m), 2.11–2.23 (4H, m), 1.91–1.99 (1H, m), 1.27 (3H, J=7.2 Hz, t), 1.16 (3H, J=6.4 Hz, d). MS: [M+H]⁺ 308.2.

(C) (R)–5–(2,4–ジメチルピペラジン–1–イル)–2–ニトロベンズアミド

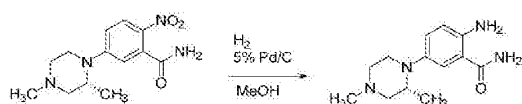


(R)–5–(2,4–ジメチルピペラジン–1–イル)–2–ニトロ安息香酸エチル (2.14 g), メタノール (10 mL) および THF (10 mL) の混合物に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL) を室温で加えた後、60℃で終夜攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体にトルエン/THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン/THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF (0.054 mL) および THF (20 mL) の混合物にオキサリルクロリド (1.83 mL) を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、THF (30 mL) を加えて混合し、28%アンモニア水溶液 (20 mL) に室温で滴下し、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.12 g) を得た。

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ: 7.95 (1H, J=9.4 Hz, d), 7.85 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.96 (1H, J=9.4, 2.6 Hz, dd), 6.79 (1H, J=2.6 Hz, d), 4.26–4.31 (1H, m), 3.69–3.73 (1H,

m), 3.05–3.15 (1H, m), 2.84–2.88 (1H, m), 2.70–2.74 (1H, m), 2.10–2.20 (4H, m), 1.90–1.99 (1H, m), 1.15 (3H, J=6.4 Hz, d). MS: [M+H]⁺ 279.2.

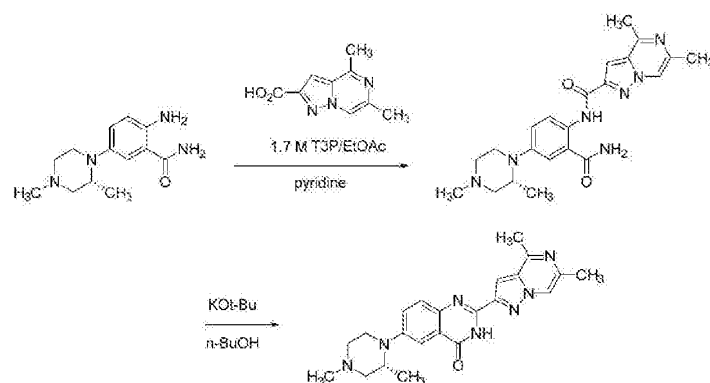
(D) (R)–2–アミノ–5–(2, 4–ジメチルピペラジン–1–イル) ベンズアミド



(R)–5–(2, 4–ジメチルピペラジン–1–イル)–2–ニトロベンズアミド (1.48 g)、パラジウム–活性炭素 (5%パラジウム) (148 mg)、メタノール (15 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.22 g) を得た。

¹H–NMR (300 MHz, DMSO–d₆) δ: 7.72 (1H, s), 7.15 (1H, J=2.6 Hz, d), 6.97 (1H, s), 6.91 (1H, J=9.1, 2.6 Hz, dd), 6.61 (1H, J=9.1 Hz, d), 6.18 (2H, s), 3.29–3.39 (2H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 2.33–2.46 (2H, m), 2.14–2.20 (4H, m), 0.81 (3H, J=6.4 Hz, d). MS: [M+H]⁺ 249.2.

(E) (R)–6–(2, 4–ジメチルピペラジン–1–イル)–2–(4, 6–ジメチルピラゾロ [1, 5–a] ピラジン–2–イル) キナゾリン–4 (3H)–オン



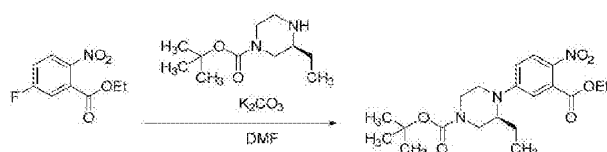
4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジーン-2-カルボン酸 (0.940 g)、(R)-2-アミノ-5-(2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンズアミド (1.22 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (4.34 mL) およびピリジン (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (15 mL) および 15% 炭酸カリウム水溶液 (15 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に 1-ブタノール (20 mL) およびカリウム *tert*-ブトキシド (45.5 mg) を加え 120℃ で終夜攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (0.968 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.02 (1H, s), 8.49 (1H, $J=0.8$ Hz, d), 7.61–7.64 (2H, m), 7.53 (1H, $J=9.1, 2.6$ Hz, dd), 7.40 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 4.18–4.20 (1H, m), 3.43–3.47 (1H, m), 3.03–3.12 (1H, m), 2.85–2.89 (1H, m), 2.69–2.73 (4H, m), 2.45 (3H, $J=0.8$ Hz, d), 2.22–2.28 (4H, m), 2.02–2.10 (1H, m), 1.08 (3H, $J=6.4$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 404.2$.

実施例 129

(S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

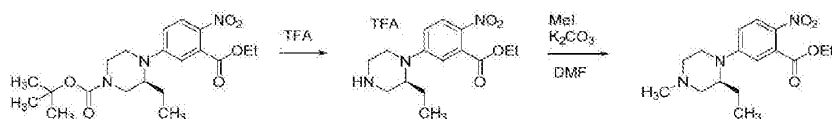
(A) tert-ブチル (S)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシラート



5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸エチル (2.00 g)、tert-ブチル (S)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシラート (2.21 g)、炭酸カリウム (1.95 g) および DMF (10 mL) の混合物を 100 °C で 1 日間撹拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.02 g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.02 (1H, J = 9.4 Hz, d), 6.99–7.06 (2H, m), 4.27–4.36 (2H, m), 3.99–4.07 (3H, m), 3.91–3.96 (1H, m), 3.78–3.83 (1H, m), 3.13–3.16 (3H, m), 1.46–1.63 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.27 (3H, J = 7.2 Hz, t), 0.88 (3H, J = 7.2 Hz, t). MS: [M+H]⁺ 408.3.

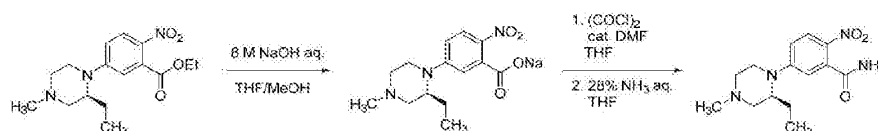
(B) (S)-5-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル



tert-ブチル (S)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシレート (2.02 g) とトリフルオロ酢酸 (15 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とDMF (10 mL) の混合物に炭酸カリウム (2.74 g) を室温に加え、同温度で30分間攪拌し、さらにヨードメタン (0.372 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.36 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.99 (1H, $J=9.1$ Hz, d), 6.98–7.05 (2H, m), 4.26–4.34 (2H, m), 4.04 (1H, $J=7.2$ Hz, t), 3.78–3.83 (1H, m), 3.09–3.19 (1H, m), 2.82–2.85 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.88–2.04 (2H, m), 1.73–1.86 (1H, m), 1.48–1.62 (1H, m), 1.25–1.30 (3H, m), 0.83 (3H, $J=7.4$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 322.2$.

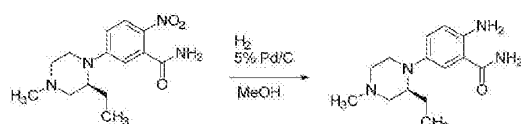
(C) (S)-5-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド



(S) - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロ安息香酸エチル (1.35 g), メタノール (6 mL) および THF (6 mL) の混合物に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.68 mL) を室温で加えた後、60℃で12時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体にトルエン/THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン/THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF (0.033 mL) および THF (25 mL) の混合物にオキサリルクロリド (1.10 mL) を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、THF (30 mL) を加えて混合し、28%アンモニア水溶液 (25 mL) に室温で滴下した後、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.93 (1H, J=9.4 Hz, d), 7.83 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.95 (1H, J=9.6, 2.8 Hz, dd), 6.77 (1H, J=3.0 Hz, d), 3.99-4.04 (1H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.74-2.03 (3H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 0.84 (3H, J=7.4 Hz, t). MS: [M+H] $^+$ 293.2.

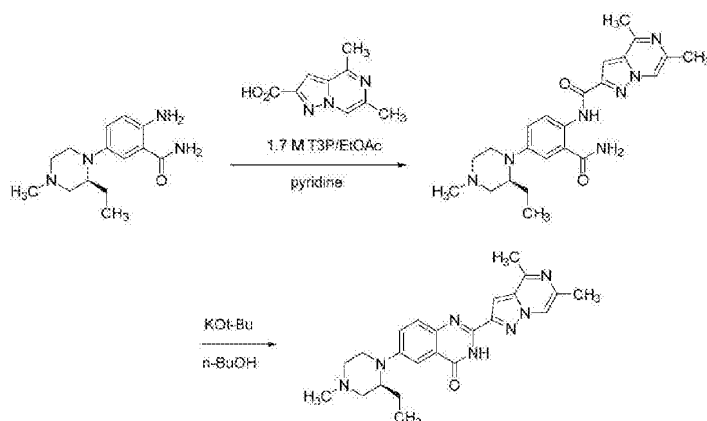
(D) (S) - 2 - アミノ - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド



(S) - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロベンズアミド (1.10 g)、パラジウム - 活性炭素 (5%パラジウム) (110 mg)、メタノール (10 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.965 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.72 (1H, s), 7.11 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, $J=8.7, 2.6$ Hz, dd), 6.60 (1H, $J=8.7$ Hz, d), 6.13 (2H, s), 3.14–3.21 (1H, m), 2.84–2.98 (2H, m), 2.43–2.47 (1H, m), 2.24–2.40 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.35–1.50 (1H, m), 1.13–1.27 (1H, m), 0.73 (3H, $J=7.6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 263.3$.

(E) (S) - 2 - (4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - イル) - 6 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オン



4, 6 - ジメチルピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 (0.703 g)、(S) - 2 - アミノ - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラ

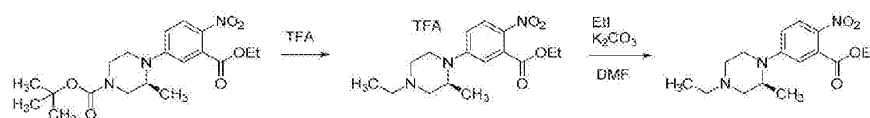
ジン-1-イル) ベンズアミド (0.965 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (3.2 mL) およびピリジン (10 mL) の混合物を室温で90分間攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (20 mL) および15%炭酸カリウム水溶液 (20 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に1-ブタノール (25 mL) およびカリウム tert-ブトキシド (41.3 mg) を加え120℃で終夜攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, メタノール/酢酸エチル) で精製し、エタノール/ヘキサンで再結晶して標題化合物 (0.753 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.02 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.60–7.63 (2H, m), 7.52 (1H, $J=9.3, 2.8$ Hz, dd), 7.37 (1H, $J=3.0$ Hz, d), 3.86–3.88 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.06–3.14 (1H, m), 2.84–2.88 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.01–2.15 (2H, m), 1.77–1.87 (1H, m), 1.33–1.42 (1H, m), 0.85 (3H, $J=7.6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 418.2$.

実施例130

(S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

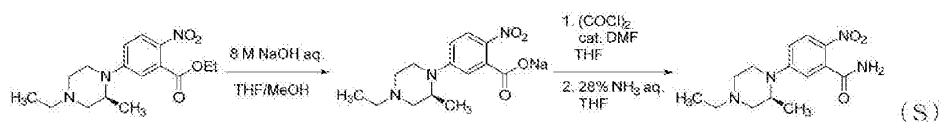
(A) (S)-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル



tert-ブチル (S)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (2.34 g) とトリフルオロ酢酸 (25 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とDMF (25 mL) の混合物に炭酸カリウム (5.31 g) を室温に加え、同温度で30分間攪拌し、さらにヨードエタン (0.577 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.01 (1H, $J=9.1$ Hz, d), 6.98–7.06 (2H, m), 4.26–4.33 (3H, m), 3.76–3.80 (1H, m), 3.06–3.15 (1H, m), 2.93–2.97 (1H, m), 2.79–2.83 (1H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 1.92–2.01 (1H, m), 1.28 (3H, $J=7.2$ Hz, t), 1.15 (3H, $J=6.4$ Hz, d), 1.03 (3H, $J=7.2$ Hz, t). MS: $[M+H]^+ 322.2$.

(B) (S)-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド

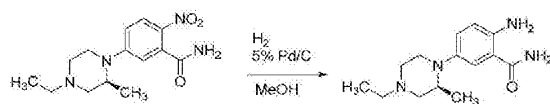


5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル (1.45 g), メタノール (10 mL) およびTHF (10 mL) の混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液 (0.73 mL) を室温に加え

た後、60℃で終夜攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体にトルエン／THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン／THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF (0.035 mL) およびTHF (20 mL) の混合物にオキサリルクロリド (1.18 mL) を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、THF (30 mL) を加えて混合した。28%アンモニア水溶液 (20 mL) に室温で滴下した後、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル／ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.988 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.95 (1H, J=9.4 Hz, d), 7.85 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.95 (1H, J=9.4, 2.6 Hz, dd), 6.78 (1H, J=2.6 Hz, d), 4.28–4.29 (1H, m), 3.71–3.75 (1H, m), 3.04–3.13 (1H, m), 2.94–2.98 (1H, m), 2.79–2.83 (1H, m), 2.28–2.39 (2H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 1.91–1.99 (1H, m), 1.14 (3H, J=4.2 Hz, d), 1.03 (3H, J=7.2 Hz, t). MS: [M+H] $^+$ 293.2.

(C) (S)-2-アミノ-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド

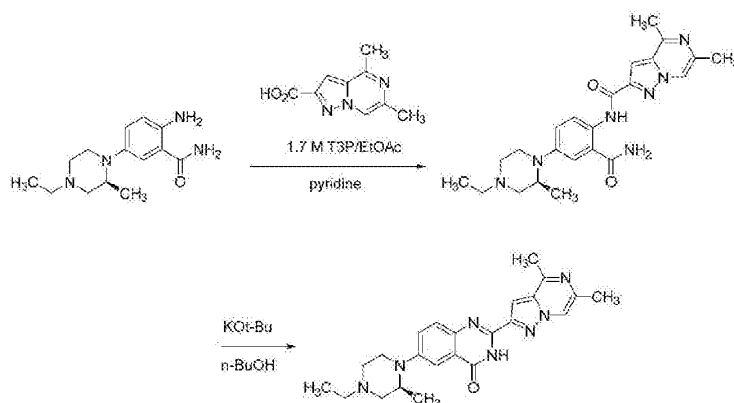


(S)-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド (0.988 g)、パラジウム-活性炭素 (5%パラジウム) (98.8 mg)、メタノール (10 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気

気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH，酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（0.755 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz，DMSO- d_6 ） δ ：7.72（1H，s），7.17（1H， $J=2.6$ Hz，d），6.97（1H，s），6.92（1H， $J=8.7$ ，2.6 Hz，dd），6.60（1H， $J=8.7$ Hz，d），6.20（2H，s），3.31–3.35（1H，m），2.82–2.96（2H，m），2.55–2.59（1H，m），2.41–2.46（2H，m），2.24–2.38（2H，m），2.14–2.19（1H，m），1.01（3H， $J=7.2$ Hz，t），0.81（3H， $J=6.4$ Hz，d）。MS：[M+H] $^{+}$ 263.3。

(D) (S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸（0.547 g）、(S)-2-アミノ-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド（0.750 g）、1.7 M プロピルホスホン酸無水物／酢酸エチル溶液（2.52 mL）およびピリジン（10 mL）の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固

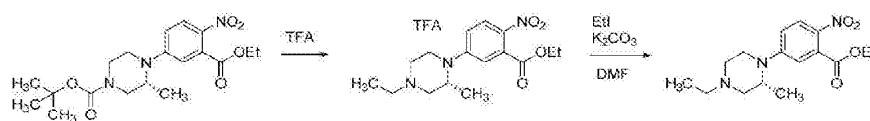
体に水（10 mL）および15%炭酸カリウム水溶液（10 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に1-ブタノール（15 mL）およびカリウム *tert*-ブトキシド（28.9 mg）を加え120℃で終夜攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をエタノール／ヘキサンで再結晶して標題化合物（0.700 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, DMSO-d_6 ） δ : 12.01（1H, s）, 8.48（1H, s）, 7.61–7.64（2H, m）, 7.53（1H, $J=9.3, 2.6$ Hz, dd）, 7.39（1H, $J=2.6$ Hz, d）, 4.19–4.21（1H, m）, 3.45–3.49（1H, m）, 3.02–3.10（1H, m）, 2.94–2.98（1H, m）, 2.78–2.82（1H, m）, 2.73（3H, s）, 2.45（3H, s）, 2.30–2.41（2H, m）, 2.22–2.27（1H, m）, 2.03–2.10（1H, m）, 1.03–1.09（6H, m）. MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 418.2$.

実施例131

(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

(A) (R)-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロ安息香酸エチル

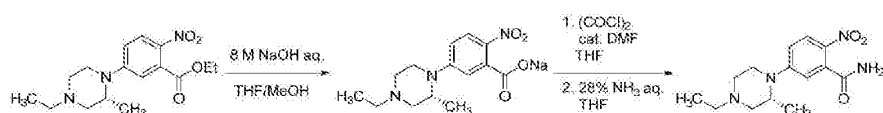


tert-ブチル (R)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（3.02 g）とトリフルオロ酢酸（30 mL）の混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮

発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とDMF（30 mL）の混合物に炭酸カリウム（5.31 g）を室温に加え、同温度で30分間攪拌し、さらにヨードエタン（0.807 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH, 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物（2.16 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.02（1H, $J=9.4$ Hz, d）, 6.98–7.06（2H, m）, 4.26–4.33（3H, m）, 3.76–3.80（1H, m）, 3.06–3.15（1H, m）, 2.93–2.97（1H, m）, 2.79–2.83（1H, m）, 2.25–2.39（2H, m）, 2.09–2.14（1H, m）, 1.92–2.01（1H, m）, 1.28（3H, $J=7.2$ Hz, t）, 1.15（3H, $J=6.8$ Hz, d）, 1.03（3H, $J=7.2$ Hz, t）。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 322.2$ 。

(B) (R)–5–(4–エチル–2–メチルピペラジン–1–イル)–2–ニトロベンズアミド

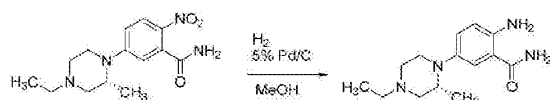


(R)–5–(4–エチル–2–メチルピペラジン–1–イル)–2–ニトロ安息香酸エチル（2.16 g）, メタノール（10 mL）およびTHF（10 mL）の混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液（1.1 mL）を室温で加えた後、60℃で終夜攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体にトルエン／THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン／THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF（0.052 mL）およびTHF

(20 mL) の混合物にオキサリルクロリド (1.76 mL) を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物から減圧下で揮発成分を留去した後、THF (30 mL) を加えて混合し、28%アンモニア水溶液 (20 mL) に室温で滴下して、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.95 (1H, J=9.1 Hz, d), 7.85 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.96 (1H, J=9.1, 2.6 Hz, dd), 6.78 (1H, J=2.6 Hz, d), 4.22–4.28 (1H, m), 3.71–3.75 (1H, m), 3.04–3.13 (1H, m), 2.94–2.99 (1H, m), 2.79–2.83 (1H, m), 2.28–2.42 (2H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 1.91–1.99 (1H, m), 1.14 (3H, J=4.5 Hz, d), 1.03 (3H, J=7.2 Hz, t). MS: [M+H]⁺ 293.2.

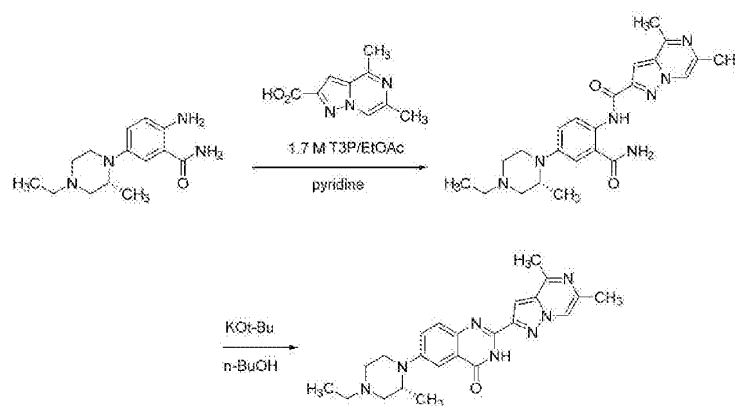
(C) (R)-2-アミノ-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド



(R)-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド (1.54 g)、パラジウム-活性炭素 (5%パラジウム) (154 mg)、メタノール (15 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (1.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 7.72 (1H, s), 7.17 (1H, $J=2.3$ Hz, d), 6.96 (1H, s), 6.92 (1H, $J=8.7, 2.3$ Hz, dd), 6.61 (1H, $J=8.7$ Hz, d), 6.20 (2H, s), 3.32–3.33 (1H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 2.55–2.59 (1H, m), 2.41–2.46 (2H, m), 2.24–2.38 (2H, m), 2.14–2.19 (1H, m), 1.02 (3H, $J=7.0$ Hz, t), 0.82 (3H, $J=6.2$ Hz, d). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 263.3$.

(D) (R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン



4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボン酸 (0.881 g)、(R)-2-アミノ-5-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (1.21 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (4.1 mL) およびピリジン (15 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水 (15 mL) および 15% 炭酸カリウム水溶液 (15 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に 1-ブタノール (20 mL) およびカリウム *tert*-ブトキシド (43.5 mg) を加え 120°C で終夜攪拌した。

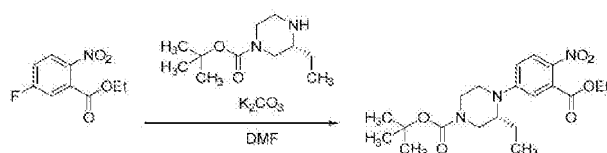
後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をエタノール／ヘキサンで再結晶して標題化合物（0.987 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.02 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.62–7.64 (2H, m), 7.53 (1H, $J=9.1, 3.0$ Hz, dd), 7.40 (1H, $J=3.0$ Hz, d), 4.19–4.21 (1H, m), 3.45–3.49 (1H, m), 3.02–3.11 (1H, m), 2.95–2.98 (1H, m), 2.78–2.82 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.30–2.39 (2H, m), 2.22–2.27 (1H, m), 2.03–2.10 (1H, m), 1.03–1.09 (6H, m). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 418.2$.

実施例 132

(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

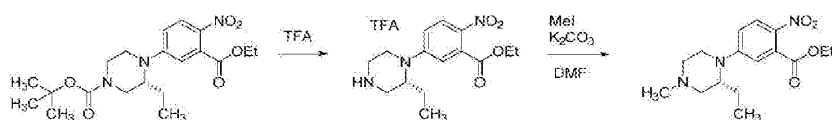
(A) tert-ブチル (R)-4-(3-(エトキシカルボニル)-4-ニトロフェニル)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシラート



5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸エチル (3.00 g)、tert-ブチル (R)-3-エチルピペラジン-1-カルボキシラート (3.32 g)、炭酸カリウム (2.92 g) および DMF (15 mL) の混合物を 100 °C で 1 日間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル／ヘキサン) で精製して標題化合物 (4.13 g) を得た。

MS : $[M+H]^+ 408.3$.

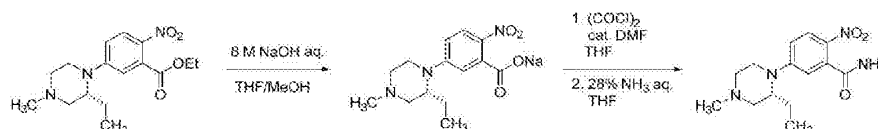
(B) (R) - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロ安息香酸エチル



tert-ブチル (R) - 4 - (3 - (エトキシカルボニル) - 4 - ニトロフェニル) - 3 - エチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4.13 g) とトリフルオロ酢酸 (40 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質にトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質に再びトルエンを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた物質とDMF (45 mL) の混合物に炭酸カリウム (6.98 g) を室温に加え、同温度で30分間攪拌し、さらにヨードメタン (0.758 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。得られた混合物にヨードメタン (0.189 mL) を加え、室温で2時間攪拌し、さらにヨードメタン (0.189 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた混合物に水を室温に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (2.41 g) を得た。

MS : $[M+H]^+ 322.2$.

(C) (R) - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロベンズアミド

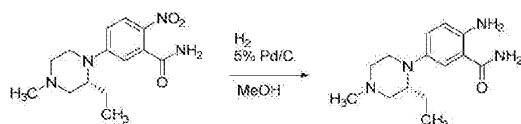


(R) - 5 - (2 - エチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ニトロ安息香酸エチル (2.41 g), メタノール (10 mL) およびTHF

(10 mL)の混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL)を室温で加えた後、60℃で終夜攪拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、残った体固体にトルエン／THFを加え、さらに減圧下で揮発成分を留去した。残った固体に再びトルエン／THFを加え、減圧下で揮発成分を留去した。得られた固体と、DMF(0.058 mL)およびTHF(25 mL)の混合物にオキサリルクロリド(1.97 mL)を室温で滴下した後、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で揮発成分を留去した後、THF(30 mL)を加えて混合し、28%アンモニア水溶液(25 mL)に室温で滴下して、同温度で1時間攪拌した。さらに同温度で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, 酢酸エチル／ヘキサン)で精製して標題化合物(1.42 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.93 (1H, $J=9.4$ Hz, d), 7.83 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.95 (1H, $J=9.4, 2.6$ Hz, dd), 6.77 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 3.99–4.06 (1H, m), 3.73–3.78 (1H, m), 3.08–3.17 (1H, m), 2.82–2.86 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.89–2.03 (2H, m), 1.74–1.86 (1H, m), 1.46–1.60 (1H, m), 0.84 (3H, $J=7.6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 293.2$.

(D) (R)-2-アミノ-5-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド

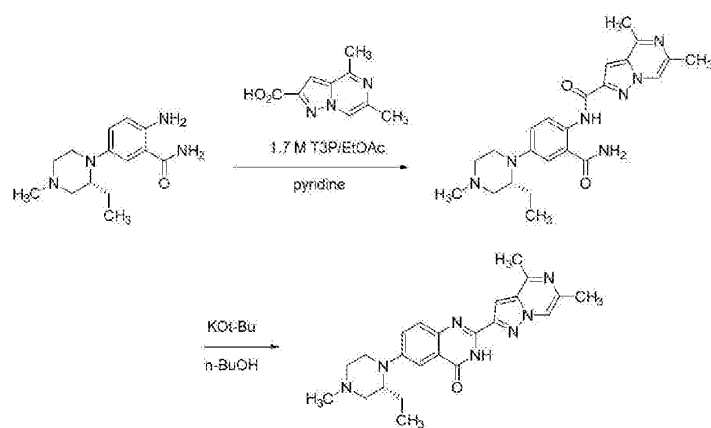


(R)-5-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロベンズアミド(1.42 g)、パラジウム-活性炭素(5%パラジウム

) (142 mg)、メタノール (15 mL) の混合物を常圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した後、濾過して触媒を除去し、メタノールで洗浄した。濾液から減圧下で揮発成分を留去し、得られた物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 (0.984 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (1H, s), 7.10 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, $J=8.7, 2.6$ Hz, dd), 6.60 (1H, $J=8.7$ Hz, d), 6.13 (2H, s), 3.17–3.20 (1H, m), 2.84–2.98 (2H, m), 2.24–2.51 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.35–1.48 (1H, m), 1.15–1.27 (1H, m), 0.73 (3H, $J=7.6$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 263.3$.

(E) (R)–2–(4,6–ジメチルピラゾロ[1,5–a]ピラジーン–2–イル)–6–(2–エチル–4–メチルピペラジーン–1–イル)キナゾリン–4(3H)–オン



4,6–ジメチルピラゾロ[1,5–a]ピラジーン–2–カルボン酸 (0.714 g)、(R)–2–アミノ–5–(2–エチル–4–メチルピペラジーン–1–イル)ベンズアミド (0.980 g)、1.7 M プロピルホスホン酸無水物/酢酸エチル溶液 (3.30 mL) およびピリジン (10 mL)

の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下で揮発成分を留去した後、残った固体に水（10 mL）および15%炭酸カリウム水溶液（10 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。濾過して得られた固体を水、およびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体に1-ブタノール（15 mL）およびカリウム *tert*-ブトキシド（34.8 mg）を加え120℃で終夜攪拌した後、減圧下で揮発成分を留去した。残った固体をエタノール／ヘキサンで再結晶して標題化合物（0.674 g）を得た。

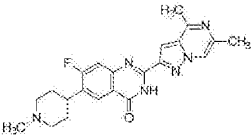
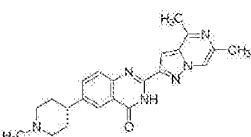
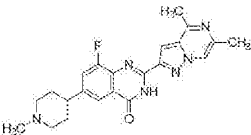
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.01 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.60–7.63 (2H, m), 7.51 (1H, $J=9.3, 2.8$ Hz, dd), 7.37 (1H, $J=2.6$ Hz, d), 3.86–3.90 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.07–3.14 (1H, m), 2.84–2.88 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.00–2.14 (2H, m), 1.74–1.89 (1H, m), 1.31–1.42 (1H, m), 0.85 (3H, $J=7.4$ Hz, t). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 418.2$.

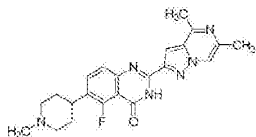
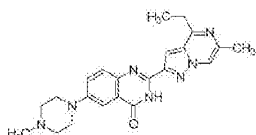
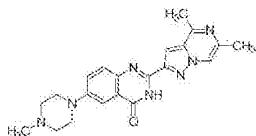
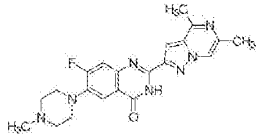
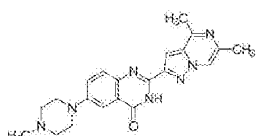
[2] 化合物のまとめ

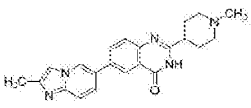
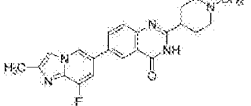
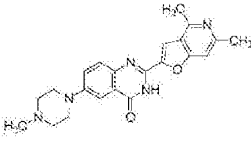
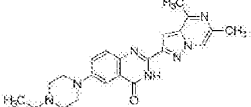
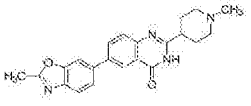
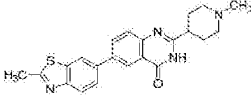
実施例として用いた化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。これらは、上記の実施例に示した方法またはそれらに準じた方法に従って、以下の表1の実施例の化合物を製造した。

[0373]

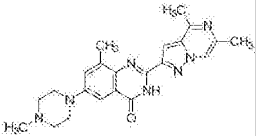
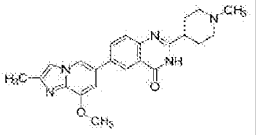
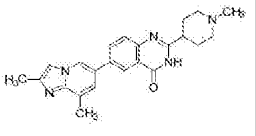
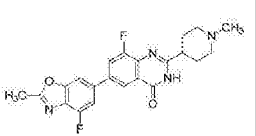
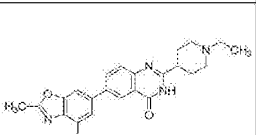
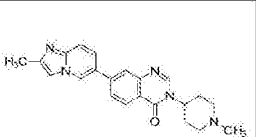
[表1]

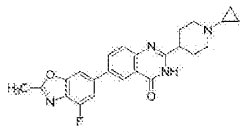
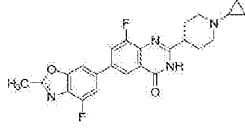
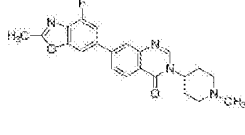
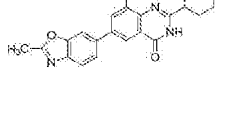
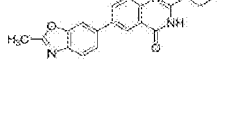
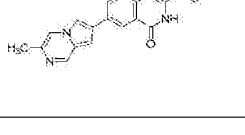
実施例 番号	IUPAC名	構造式	塩	MS
1	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-7-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			407.2
2	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			389.2
3	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-8-フルオロ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			407.2

4	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-5-ブ ルオロ-6-((1-メチル ピペリジン-4-イル)キ ナゾリン-4(3H)-オン			407.2
5	2-((4-エチル-6-メ チルピラゾロ[1,5-a] ピラジン-2-イル)-6 -((4-メチルピペラジ ン-1-イル)キナゾリン -4(3H)-オン			404.3
6	2-((4,6-ジメチルピ ラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-2-イル)-6- (4-メチルピペラジ ン-1-イル)キナゾリン -4(3H)-オン 2塩酸 塩		2HCl	390.3
7	2-((4,6-ジメチルピ ラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-2-イル)-7-フ ルオロ-6-((4-メチル ピペラジン-1-イル)キ ナゾリン-4(3H)-オン			408.1
8	2-((4,6-ジメチルピ ラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-2-イル)-6- (4-メチルピペラジ ン-1-イル)キナゾリン -4(3H)-オン			390.3

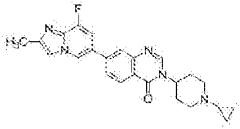
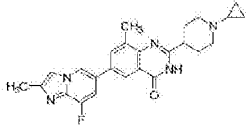
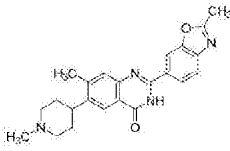
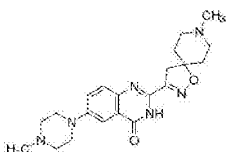
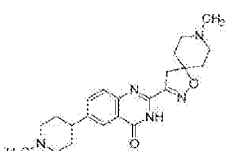
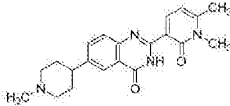
9	6-((2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			374.2
10	6-((8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			392.1
11	2-((4,6-ジメチルピラゾ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			390.0
12	2-((4,6-ジメチルピラゾ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.4
13	6-((2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			375.3
14	6-((2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			391.3

15	2-((1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			374.3
16	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン) 2塩酸塩		2HCl	376.3
17	6-(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			408.3
18	6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			393.3
19	8-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.3
20	6-(1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.3

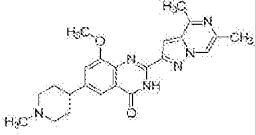
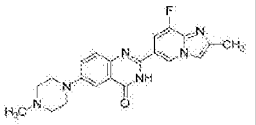
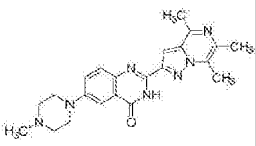
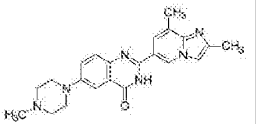
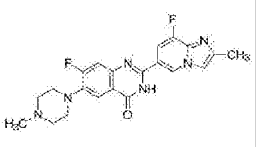
2 1	2-((4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-8-メチル-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.4
2 2	6-((8-メトキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.3
2 3	6-((2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-((1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.1
2 4	8-フルオロ-6-((4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-((1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			411.3
2 5	2-((1-エチルピペラジン-4-イル)-6-((4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			407.3
2 6	7-((2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-3-((1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			374.2

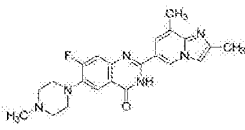
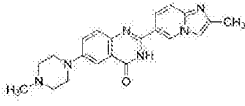
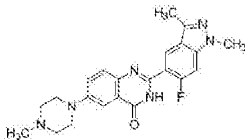
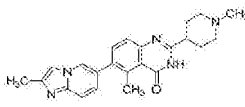
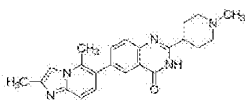
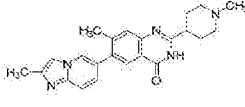
27	2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			419.3
28	2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			437.3
29	7-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			393.3
30	8-フルオロ-6-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			393.3
31	2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			419.3
32	2-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(3-メチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 酢酸塩		AcOH	400.4

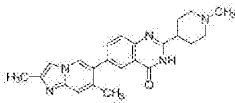
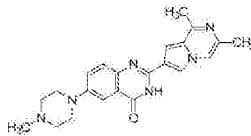
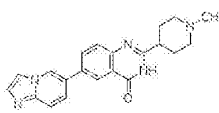
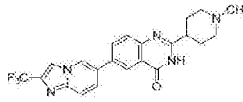
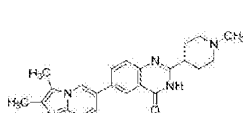
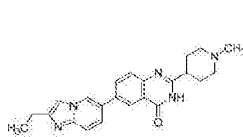
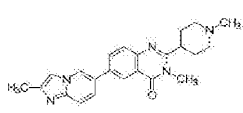
3 3	2-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 8-フルオロ-6-(3- メチルピロ[1,2-a] ピラジン-7-イル)キナ ゾリン-4(3H)-オン 酢酸塩		AcOH	418.3
3 4	3-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 7-(4-フルオロ-2- メチル-1,3-ベンゾ キサゾール-6-イル)キ ナゾリン-4(3H)-オン			419.3
3 5	2-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 8-フルオロ-6-(3- フルオロ-4-メトキシ フェニル)キナゾリン-4 (3H)-オン			412.3
3 6	6-(4-シクロプロピル ピペラジン-1-イル)- 2-(4,6-ジメチルピ ラゾロ[1,5-a]ピラ ジン-2-イル)キナゾリ ン-4(3H)-オン			416.4
3 7	2-(4-フルオロ-1- メチルピペリジン-4- イル)-6-(2-メチル イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-6-イル)キナゾ リン-4(3H)-オン			392.2
3 8	6-(4-フルオロ-2- メチル-1,3-ベンゾ キサゾール-6-イル)- 2-(1-イソプロピルピ ペリジン-4-イル)キナ ゾリン-4(3H)-オン			421.3

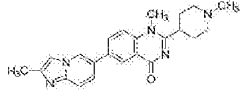
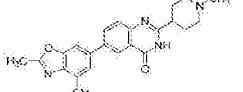
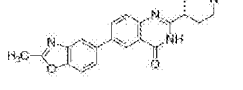
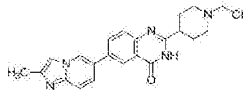
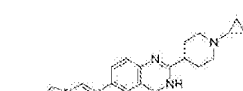
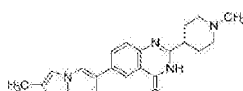
39	3-((1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 7-(8-フルオロ-2- メチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-6-イル) キナゾリン-4(3H)- オン			418.3
40	2-((1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 6-(8-フルオロ-2- メチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-6-イル) -8-メチルキナゾリン -4(3H)-オン			432.3
41	7-メチル-2-((2-メ チル-1,3-ベンゾオキ サゾール-6-イル)-6- -(1-メチルピペリジン -4-イル)キナゾリン- 4(3H)-オン			389.2
42	2-(8-メチル-1-オ キサ-2,8-ジアザスピ ロ[4.5]デカ-2-エ ン-3-イル)-6-(4- -メチルピペラジン-1 -イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			397.2
43	2-(8-メチル-1-オ キサ-2,8-ジアザスピ ロ[4.5]デカ-2-エ ン-3-イル)-6-(1- -メチルピペリジン-4 -イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			396.2
44	2-(1,6-ジメチル- 2-オキソ-1,2-ジヒ ドロピリジン-3-イル) -6-(1-メチルピペリ ジン-4-イル)キナゾリ			365.2

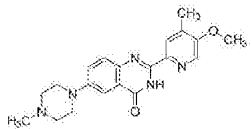
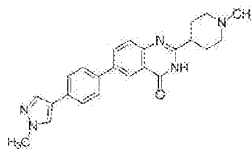
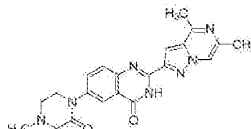
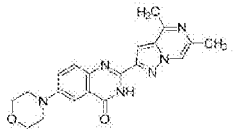
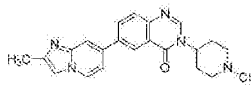
	ン-4 (3H) -オン			
4.5	2- (6-メトキシピリジン-2-イル) -6- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.51. 2
4.6	2- (6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イル) -6- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.66. 1
4.7	2- (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.68. 1
4.8	2- (4-メトキシピリジン-2-イル) -6- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.51. 2
4.9	2- (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) -6- (1-メチルピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.68. 1
5.0	2- (6, 8-ジメチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) -6- (4-メチルピペラジン-1-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3.90. 1
5.1	2- (4, 6-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-イル) -7-メトキシ-6- (1-メチル			4.19. 3

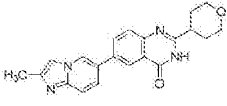
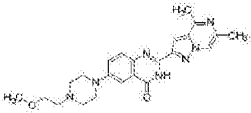
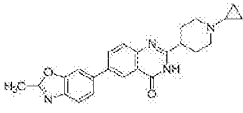
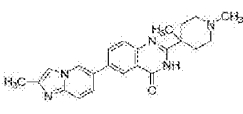
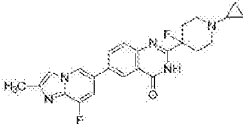
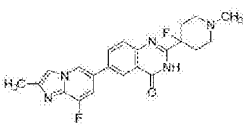
	ピペリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			
52	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-8-メトキシ-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン			419.3
53	2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン			393.3
54	6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6,7-トリメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン			404.2
55	2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン			389.3
56	7-フルオロ-2-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン			411.2

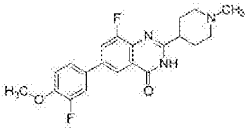
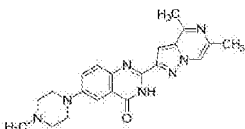
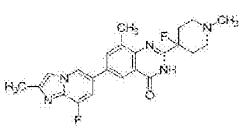
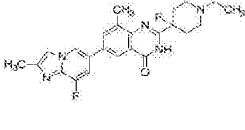
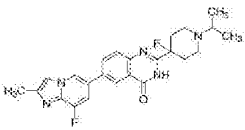
57	2-((2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-7-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			407.2
58	2-((2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			375.2
59	2-((6-フルオロ-1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			407.3
60	5-メチル-6-((2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.3
61	6-((2,5-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.2
62	7-メチル-6-((2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.1

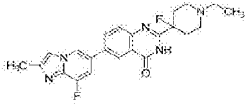
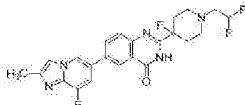
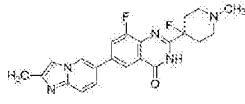
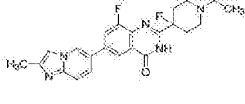
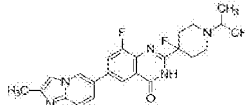
6 3	6-((2,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.4
6 4	2-((1,3-ジメチルピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			389.2
6 5	6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			360.3
6 6	2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			428.3
6 7	6-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.3
6 8	6-(2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			388.3
6 9	3-メチル-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチルピペリジン			388.3

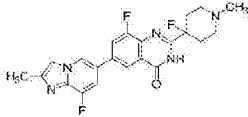
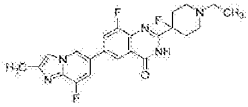
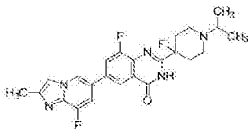
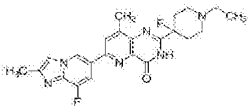
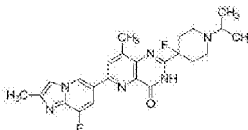
	…4-イル) キナゾリン- 4 (3H) -オン			
7 0	1-メチル-6-(2-メ チルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-6-イル)-2 …(1-メチルピペリジン …4-イル) キナゾリン- 4 (1H) -オン			3 8 8. 3
7 1	6-(2, 4-ジメチル- 1, 3-ベンゾオキサゾー ル-6-イル)-2-(1- メチルピペリジン-4- イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3 8 9. 3
7 2	6-(2-メチル-1, 3- ベンゾオキサゾール- 5-イル)-2-(1-メ チルピペリジン-4-イ ル) キナゾリン-4 (3H) -オン			3 7 5. 3
7 3	6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン- 6-イル)-2-(1-(2, 2, 2-トリフルオ ロエチル)ピペリジン-4 -イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 4 2. 3
7 4	2-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン- 6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 0 0. 3
7 5	2-(1-メチルピペリジ ン-4-イル)-6-(2- メチル-8-(トリフル オロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イ ル) キナゾリン-4 (3H)			4 4 2. 3

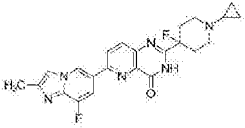
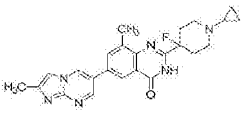
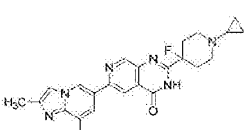
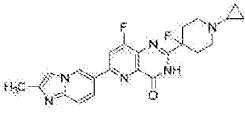
	ーオン			
76	2-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			366.3
77	2-(1-メチルピペラジン-4-イル)-6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン			400.3
78	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.3
79	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			377.2
80	6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-3-(1-メチルピペラジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			374.3

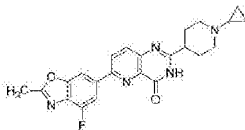
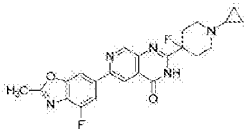
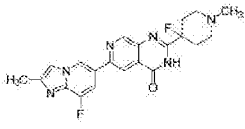
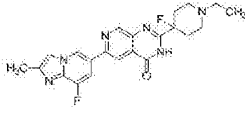
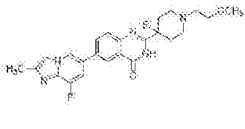
8 1	6-(2-メチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン- 6-イル)-2-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			3 6 1, 3
8 2	2-(4, 6-ジメチルピ ラゾロ[1, 5-a]ピラ ジン-2-イル)-6- (4-(2-メトキシエチ ル)ピペラジン-1-イ ル)キナゾリン-4(3H) -オン			4 3 4, 3
8 3	2-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 6-(2-メチル-1, 3- ベンゾオキサゾール- 6-イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			4 0 1, 3
8 4	2-(1, 4-ジメチルピ ペリジン-4-イル)-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン- 6-イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			3 8 8, 3
8 5	2-(4-フルオロ-1- シクロプロピルピペリ ジン-4-イル)-6-(8- フルオロ-2-メチル イミダゾ[1, 2-a]ピ リジン-6-イル)キナゾ リン-4(3H)-オン			4 3 6, 3
8 6	2-(4-フルオロ-1- メチルピペリジン-4- イル)-6-(8-フルオ ロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン- 6-イル)キナゾリン-4 (3H)-オン			4 1 0, 3

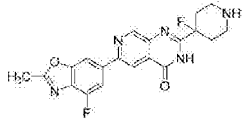
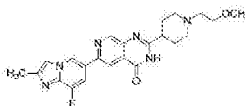
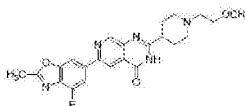
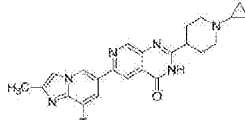
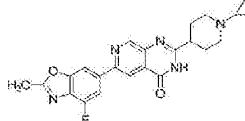
87	8-フルオロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			386.2
88	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン コハク酸塩		コハク酸 (C ₄ H ₈ O ₄)	390.2
89	6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン			424.3
90	2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン			438.3
91	2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			438.3

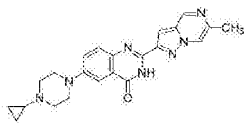
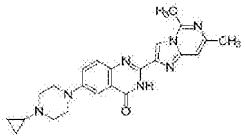
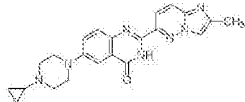
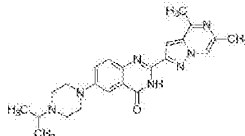
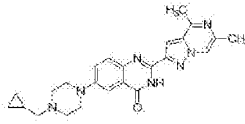
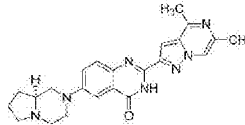
9 2	2- (1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 2 4. 3
9 3	2- (1- (2, 2-ジフルオロエチル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6- (8-フルオロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 6 0. 3
9 4	8-フルオロ-2- (4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 1 0. 3
9 5	2- (1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 2 4. 3
9 6	8-フルオロ-2- (4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) キナゾリン-4 (3H) -オン			4 3 8. 3

97	8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			428.3
98	2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			442.3
99	8-フルオロ-2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			456.3
100	2-(1-エチル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン			439.3
101	2-(4-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-8-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-			453.4

	オン			
102	2-((1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン			437, 3
103	2-((1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン			433, 3
104	2-((1-シクロプロピル-4-フルオロピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			437, 2
105	2-((1-シクロプロ-4-フルオロピルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-6-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			437, 3

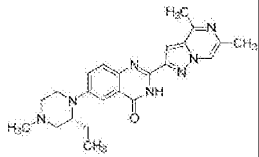
106	2-(1-シクロプロピル ピペリジン-4-イル)- 6-(4-フルオロ-2- メチル-1,3-ベンゾ オキサゾール-6-イル)ピ リド[3,2-d]ピリミ ジン-4(3H)-オン			420.3
107	2-(1-シクロプロピル -4-フルオロピペリジ ン-4-イル)-6-(4- フルオロ-2-メチル -1,3-ベンゾオキサゾ ール-6-イル)ピリド [3,4-d]ピリミジン -4(3H)-オン			438.3
108	2-(4-フルオロ-1- メチルピペリジン-4- イル)-6-(8-フルオ ロ-2-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン- 6-イル)ピリド[3,4 -d]ピリミジン-4(3 H)-オン			411.3
109	2-(1-エチル-4-フ ルオロピペリジン-4- イル)-6-(8-フルオ ロ-2-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン- 6-イル)ピリド[3,4 -d]ピリミジン-4(3 H)-オン			425.3
110	2-(4-フルオロ-1- (2-メトキシエチル)ピ ペリジン-4-イル)-6 -(8-フルオロ-2-メ チルイミダゾ[1,2-a] ピリジン-6-イル)キナ ゾリン-4(3H)-オン			454.3

111	6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			398.3
112	6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			437.3
113	6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			438.3
114	2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(8-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			419.3
115	2-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-(4-フルオロ-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン			420.3

116	6-(4-(シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(6-メチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			402.2
117	6-(4-(シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(5,7-ジメチルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			416.3
118	6-(4-(シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			402.2
119	2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩		2 TFA	418.2
120	6-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン 2トリフルオロ酢酸塩		2 TFA	430.2
121	(S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)キナ		2 TFA	416.2

	ゾリンー4 (3H) ーオン 2トリフルオロ酢酸塩			
1 2 2	6 ー (3, 3 ージメチルピ ペラジンー1 ーイル) ー2 ー (4, 6 ージメチルピラ ゾロ [1, 5 ーa] ピラジ ンー2 ーイル) キナゾリ ンー4 (3H) ーオン 2ト リフルオロ酢酸塩		2 TFA	404. 2
1 2 3	2 ー (4, 6 ージメチルピ ラゾロ [1, 5 ーa] ピラ ジンー2 ーイル) ー6 ー (4, 7 ージアザスピロ [2. 5] オクタンー7 ー イル) キナゾリ ンー4 (3H) ーオン 2トリフルオ ロ酢酸塩		2 TFA	402. 2
1 2 4	2 ー (4, 6 ージメチルピ ラゾロ [1, 5 ーa] ピラ ジンー2 ーイル) ー6 ー (オクタヒドロー2H ー ピリド [1, 2 ーa] ピラ ジンー2 ーイル) キナゾリ ンー4 (3H) ーオン (ユ ートマー)			430. 3
1 2 5	2 ー (4, 6 ージメチルピ ラゾロ [1, 5 ーa] ピラ ジンー2 ーイル) ー6 ー (オクタヒドロー2H ー ピリド [1, 2 ーa] ピラ ジンー2 ーイル) キナゾリ ンー4 (3H) ーオン (デ イストマー)			430. 2

126	(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			416.3
127	(S)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.2
128	(R)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			404.2
129	(S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			418.2
130	(S)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			418.2
131	(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-エチル-2-			418.2

	メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			
132	(R)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(2-エチル-4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン			418.2

〔実験例2〕化合物暴露によるmRNA変化を測定するin cellアッセイ

本実施例では、培養細胞に対し、各試験化合物を投与し、SMNのエクソン7と8が連続したFL-SMNと、エクソン7がスキッピングしたDelta7の各mRNAの発現変化をPCRによって調べた。原理的には、図3B及びDに示すように、FL-SMNの発現を調べるときにはエクソン7に存在する配列を有するプライマー(003-Fw-FL-SMN)を用い、Delta7の発現を調べるときにはエクソン6と8の境界をまたぐ塩基配列を有するプライマー(006-Fw-delta7)を用いることによって、FL-SMNとDelta7を識別できるようにした。

[0374] (実験方法)

脊髄性筋萎縮症患者由来繊維芽細胞(GM03813)(Coriell Cell Repositories社)を、10%FBS(Lifetechnologies社)を含有するDMEM(High Glucose)(Lifetechnologies社)を用いて継代した。tissue culture treated 96ウェルプレート(Corning社)に100μLの培地を用いて1.5もしくは0.5×10⁴個/ウェルの細胞を播種した。5%CO₂存在下で、6時間インキュベート後に、実施例の化合物を含む100μLの培地(DMSO含有、終濃度0.1%)に培地交換した。同条件で24時間インキュベート後に、細胞をD-PBS

(一) (wako社)で1回洗浄し、SuperPrep (登録商標) Cell Lysis & RT Kit for qPCR (Toyobo Life science社)の手順に従い、付属のLysis緩衝液 (gDNA Remove含有)を $25\mu\text{L}$ /ウェル添加して、細胞を溶解し、ゲノムDNAを分解した。さらに、 $5\mu\text{L}$ の添付のSTOP緩衝液 (RNase Inhibitor含有)を添加し、RNA含有溶液を得た。 $6\mu\text{L}$ のRNA含有液をdNTP、ランダムおよびオリゴdTプライマーと逆転写酵素を含有した逆転写緩衝液の $14\mu\text{L}$ と混合し、 37°C (15分)、 50°C (5分)、 98°C (5分)で逆転写反応させて、total cDNAを得た。FL-SMN、delta7、GAPDHの発現量を測定するため、total cDNAをUltra-pure water (Invitrogen社)で30倍に希釈した。定量PCR (qPCR)については、THUNDERBIRD (登録商標) Probe qPCR Mix (Toyobo Life science社)の添付手順に従ってPCR反応液を調製した。希釈したtotal cDNA液または001-Standard FL-SMN (配列番号1)または002-Standard delta7 (配列番号2)を含むオリゴDNAスタンダード溶液の $5\mu\text{L}$ を、 $10\mu\text{L}$ のqPCRプローブ、プライマー、PCR酵素を含むPCR反応溶液と混合した。001-Standard FL-SMNと002-Standard delta7の塩基配列を図1に示す。なお、オリゴDNAスタンダード溶液については、 5×10^8 、 5×10^7 、 5×10^6 、 5×10^5 、 5×10^4 、 5×10^3 、 5×10^2 、 5×10 、5、0コピーをそれぞれ含む溶液を準備した。オリゴDNAスタンダード、プライマーとプローブはIntegrated DNA Technologies, Inc. (IDT社)で合成されたオリゴヌクレオチドを用いた。SMNのエクソン7と8が連続したFL-SMNの検出用のプライマーとプローブ及びエクソン7がスキッピングしたDelta7の検出用のプライマーとプローブについて、塩基配列を図2に示す。また、それぞれの検出原理を図3B及びDに示す。なお、

プライマーとプローブの終濃度はそれぞれ $0.4\ \mu\text{M}$ 、 $0.15\ \mu\text{M}$ になるように添加した。qPCR反応は、ViiA7 (Applied Biosystems社)を用い、以下の条件で行った：第1段階： 95°C (1分) → 第2段階： 95°C (15秒) → 第3段階： 60°C (1分) → 第2段階と第3段階を40回繰り返した。また、GAPDHのmRNAを内的コントロールとし、そのコピー数を測定するために、既製品の20X gene expression PCR assay (Life Technologies社, 4326317E, Hs99999905_m1)とStandard GAPDH (配列番号7) (図1参照)を用いた。測定対象サンプルの各測定値はGAPDHの測定値で標準化した。

[0375] (検量線の作成)

上述したように、(B)のプライマーとプローブの組み合わせは、エクソン7を含有したFL-SMN mRNA由来のcDNAを検出し、(D)のプライマーとプローブの組み合わせは、エクソン7が排除されたdelta 7 mRNA由来のcDNAを検出する。

[0376] まず、オリゴDNAスタンダード溶液と各プライマーとプローブの組み合わせを用いてPCRを行い、得られたCt値で検量線を作成した。001-Standard FL-SMN及び002-Standard delta 7を鋳型としたときの結果をそれぞれ図3C及び図3Eに示す。

[0377] 図3Cに示すように、001-Standard FL-SMNを鋳型とした場合、(B)の組み合わせでは、PCR効率は、95%以上で、 $5\sim 5\times 10^8$ コピーの鋳型をリニアに検出することができたが、(D)の組み合わせでは、Ct値が算出されなかった(図ではNDと記載)。また、図3Eに示すように、002-Standard delta 7を鋳型とした場合、(D)の組み合わせでは、PCR効率は、95%以上で、 $5\sim 5\times 10^8$ コピーの鋳型をリニアに検出することができたが、(B)の組み合わせでは、 5×10^8 コピーの鋳型でCt値が23.5となり、(D)の組み合わせによる標準曲線を基準にすると、 1.9×10^4 コピーにしかならず、(D)の組み合

わせの選択性は26316倍になった。

[0378] このように、(B)及び(D)のプライマーとプローブの組み合わせはそれぞれ001-Standard FL-SMN及び002-Standard delta 7を特異的に検出し、少なくとも、 $5 \sim 5 \times 10^8$ コピーの鋳型をリニアに検出することができた。

[0379] 次に、上述の鋳型及び20X gene expression PCR assayを用いて、同様の実験をGAPDHで行ったところ、図4に示すように、PCR効率は95%以上で、 $5 \sim 5 \times 10^8$ コピーの鋳型をリニアに検出することができた。

[0380] (化合物を用いた実験結果)

以上の系を用いて、上記実施例の化合物の活性を評価した。具体的には、化合物を含有しないDMSOで得られた、GAPDHで標準化したFL-SMN及びdelta 7の値を、それぞれ100%とし、各化合物の投与時に得られた、GAPDHで標準化したFL-SMN及びdelta 7の値の割合を算出した。表2では、実施例1～132の各化合物の濃度 $1 \mu\text{M}$ におけるFL-SMN mRNAの算出結果を示す。本表2では、FL-SMN mRNAの算出結果が100%以上120%未満である場合は1つ星(*)、120%以上150%未満の場合は2つ星(**)、150%以上180%未満の場合は3つ星(***)、180%以上の場合は4つ星(****)によって表されている。

[0381] なお、delta 7については、代表的な化合物を選んで測定し、所定範囲($30 \text{ nM} \sim 3 \mu\text{M}$)における複数の濃度で測定した結果を、同様の条件で測定したFL-SMNの結果、および後述するタンパク質の発現結果とともに後に示す。

[0382]

[表2]

実施例番号	増加率	実施例番号	増加率
1	****	67	**
2	****	68	*
3	****	69	**
4	****	70	*
5	***	71	*
6	****	72	*
7	***	73	*
8	****	74	**
9	****	75	**
10	****	76	*
11	***	77	*
12	****	78	*
13	****	79	*
14	***	80	*
15	****	81	*
16	****	82	**
17	***	83	**
18	****	84	*
19	****	85	****
20	****	86	***
21	****	87	****
22	****	88	****
23	***	89	****
24	****	90	****
25	****	91	****
26	****	92	****
27	****	93	***
28	****	94	***
29	****	95	***
30	****	96	***
31	****	97	****
32	****	98	****
33	***	99	****
34	****	100	****
35	****	101	***
36	****	102	**
37	***	103	**

38	****	104	***
39	***	105	**
40	****	106	**
41	*	107	**
42	*	108	**
43	*	109	***
44	**	110	**
45	**	111	****
46	*	112	****
47	*	113	****
48	*	114	****
49	*	115	****
50	**	116	****
51	*	117	****
52	**	118	***
53	**	119	****
54	*	120	****
55	**	121	****
56	**	122	****
57	**	123	****
58	**	124	***
59	*	125	**
60	**	126	****
61	*	127	***
62	*	128	****
63	*	129	***
64	*	130	***
65	**	131	***
66	*	132	***

表2に示したように、すべての実施例の化合物において、FL-SMNの発現量が増加した。従って、本発明にかかる化合物は、脊髄性筋萎縮症の治療薬として有効である。

[0383] [実験例3] 化合物暴露によるタンパク質変化を測定する *in cell* アッセイ

本実施例では、培養細胞に対し、様々な濃度の代表的な試験化合物を投与し、SMNタンパク質の発現変化をウエスタン・ブロッティングによって調べた。

[0384] (実験方法)

脊髄性筋萎縮症患者由来繊維芽細胞 (GM03813) (Coriell Cell Repositories社) を、10%FBS (Life technologies社) を含有するDMEM、High Glucose (Life technologies社) を用いて継代した。1.5 × 10⁴もしくは0.5 × 10⁴個の細胞をtissue culture treated 96ウェルプレート (Corning社) の1ウェルに100 μLで播種した。6時間後に、30 nM〜3 μMの実施例の化合物を含む培地 (終濃度0.1%のDMSO含有) に培地交換した。24時間後もしくは3日間後に、D-PBS (-) (Wako) で1回洗浄し、3から4ウェル分を50 μLの細胞溶解液 [Protease inhibitor cocktail (Roche社)、PhosSTOP (Roche) を含むRIPA緩衝液 (wako社)] で回収した。150000 rpm、15分、4℃で得られた上清中のタンパク質を、BCA kit (Wako社) で定量した。ウエスタンブロットをする場合は、0.1から0.2 μg (タンパク質)、1×LDS sample buffer (Invitrogen, NP0007)、12.5 mM DTTになるように15 μLに調整し、95度5分間加熱した。サンプルをPerfect NT Gel 7.5-15% gel (DRC社, NTH-7E7HP10) に10から15 μL/ウェル (1.0から2.0 μg/ウェル) で添加し、150Vで60から70分間電気泳動した。その後、ブロッキング装置としてCriterion blotterを用い、ゲルからImmobilon Transfer membrane (Millipore社、Cat. IPVH00010) に転写液 [MilliQ1720mL、メタノール200mL、25×buffer (LC3675、Invitrogen社) 80mL] で25V、180から240分ブロットした。ブロットし終えたメンブレンをProtein free T20 blocking reagent (Pierce社、Prod#37571) で1時間ブロッキングした。Can get signal solution1で希釈した1次抗体を

常温1時間反応させた。1次抗体には抗SMN抗体（BD社、BD610646、1000倍希釈）、GAPDH抗体（wako、cat016-25523、2000倍希釈）のいずれかを用いた。Can get signal solution 2で希釈した2次抗体を常温1時間反応させた。2次抗体にはHRP標識抗マウスIgG抗体（GE healthcare社、HRP Anti-Mouse IgG、HRP-Linked F(ab')₂ Fragment Sheep、NA9310-1ML、5000倍希釈）を用いた。Immunostar Zeta（Wako社）による化学発光をLAS-4000（GE healthcare社）で検出した。

[0385]（化合物を用いた実験結果）

以上の系を用いて、代表的な実施例の化合物の活性を評価した。具体的には、化合物を含有しないDMSOで得られた、GAPDHで標準化したSMNのタンパク質発現量を100%とし、各化合物投与時に得られた、GAPDHで標準化したSMNのタンパク質発現量の割合を算出した。そして、実験例2と同様の方法で得られたdelta7及びFL-SMNの結果とともに、図5にグラフ化した。

図5から明らかなように、調べた化合物は、濃度依存的にFL-SMN mRNA発現量を増強し、delta7 mRNA発現量を低下させ、SMNのタンパク質発現量を増加させた。また、FL-SMN mRNA発現量の増加とdelta7 mRNAの発現量の低下はほぼ反比例しており、これらの化合物がスプライシングを調節することによって、正常なスプライシング産物であるFL-SMN mRNAを増やしていることがわかる。このように、本発明にかかる化合物は、SMN遺伝子、特に変異SMN遺伝子のスプライシング調節剤として有効である。さらに、FL-SMN濃度の増加とSMNのタンパク質発現量の増加はほぼ比例しており、化合物によって調節されてきたFL-SMN mRNAが、正常タンパク質に翻訳されていることがわかる。

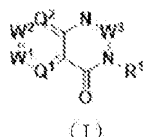
産業上の利用可能性

[0386] 本発明によって、脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤を提供することができるようになった。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]



(式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 はそれぞれ独立して $C-R^2$ 、 $C-R^3$ 、 $C-R^c$ 、及び $C-R^d$ からなる群から選択され、下記(i)～(iv)のいずれかであり；

(i) W^3 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^3$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子；

(ii) W^3 が $C-R^3$ のとき、 W^1 が $C-R^2$ 、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 R^1 が水素原子、 C_{1-8} アルキル、または C_{1-8} アルコキシ；

(iii) W^1 が $C-R^2$ のとき、 W^2 が $C-R^c$ またはN、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

(iv) W^2 が $C-R^2$ のとき、 W^1 が $C-R^c$ 、 W^3 が $C-R^d$ 、 R^1 が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環；

R^2 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、6員以上の芳香環であり；

R^3 は、非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環であり；

Q^1 は $C-R^a$ 、Nから選択され；

Q^2 は $C-R^b$ 、Nから選択され；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、及びシアノ基からなる群から選択される。)

で表される化合物またはその塩。

- [請求項2] R^2 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、2つ以上の複素原子を含む8～10員の含窒素芳香族複素環基であり、
- R^3 が、非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む3～14員の非芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

- [請求項3] R^2 が、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロ[1, 2-c]ピリミジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、2, 1-ベンゾイソオキサゾリル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、フロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピラジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-c]ピリミジニル、ピラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-c]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピラジニル、イミダゾ[1, 5-c]ピリミジニル、イミダゾ[1, 5-b]ピリダジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリダジニル、

ピロロ [3, 2-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-b] ピラジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリダジニル、ピロロ [2, 3-d] ピリミジニル、ピロロ [2, 3-c] ピリダジニル、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジニル、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、プリニル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、イソオキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、オキサゾロ [4, 5-d] ピリミジニル、またはオキサゾロ [5, 4-d] ピリミジニル、からなる群から選択される、芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、1～3個のR⁴によって任意に置換されていてもよく；

R³が、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、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、オクタヒドロピロロ [3, 4-b] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 2-b] ピロリル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジニル、オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジニル、オクタヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル、オクタヒドロ-1H-シクロペンタピラジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-1, 7-ナフチリジニル、デカヒドロ-キノキサリニル、オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジニル、3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキシル、1-アザビシクロ [2.2.1] ヘプチル、2-

アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6-アザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクチル、1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1, 5-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、6, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノニル、1-アザスピロ [3. 3] ヘプチル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプチル、1-アザスピロ [3. 4] オクチル、2-アザスピロ [3. 4] オクチル、5-アザスピロ [3. 4] オクチル、6-アザスピロ [3. 4] オクチル、1-アザスピロ [4. 4] ノニル、2-アザスピロ [4. 4] ノニル、1-アザスピロ [4. 5] デカニル、2-アザスピロ [4. 5] デカニル、6-アザスピロ [4. 5] デカニル、7-アザスピロ [4. 5] デカニル、8-アザスピロ [4. 5] デカニル、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプチル、1, 7-ジアザスピロ

ピロ [4. 4] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノニル、1, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、1, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、5, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノニル、1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 6-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デシル、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デシル、6, 9-ジアザスピロ [4. 5] デシル、からなる群から選択される脂肪族複素環であり、前記脂肪族複素環は1～3個の R^5 によって任意に置換されていてもよく、前記脂肪族複素環に1～3個の二重結合を有してもよく、前記脂肪族複素環に環上の炭素をカルボニル炭素とする1～3個のカルボニル基を含んでもよく；

R^4 、 R^5 は、

- (I) ハロゲン；
- (II) シアノ基；
- (III) ニトロ基；
- (IV) ヒドロキシ基であって、当該ヒドロキシ基は、
 - (a) ハロゲン
 - (b) シアノ基
 - (c) ニトロ基
 - (d) C_{1-6} アルコキシ基
 - (e) C_{1-6} アルキルアミノ基
 - (f) C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良い C_{1-6} アルキル基もしくは C_{1-10} シクロアルキル基で置換されていても良い；

- (V) アミノ基であって、当該アミノ基は、

- (a) ハロゲン
- (b) シアノ基
- (c) ニトロ基
- (d) C₁₋₆アルコキシ基
- (e) C₁₋₆アルキルアミノ基
- (f) C₁₋₆アルキル (C₁₋₆アルキル) アミノ基

からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されても良いC₁₋₆アルキル基もしくはC₁₋₁₀シクロアルキル基で置換されても良い；

- (V I) (a) ハロゲン
- (b) シアノ基
 - (c) ニトロ基
 - (d) C₁₋₆アルコキシ基
 - (e) C₁₋₆アルキルアミノ基
 - (f) C₁₋₆アルキル (C₁₋₆アルキル) アミノ基

から選択される1～5個の置換基で置換されても良いC₁₋₆アルキル基、もしくはC₁₋₁₀のシクロアルキル基からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] W²がC-R²、W¹がC-R^oまたはN、W³がC-R^d、R¹が非芳香性置換基で置換されてもよい、1つ以上の窒素原子を含む脂肪族複素環である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] W³がC-R³、W¹がC-R²、W²がC-R^oまたはN、R¹が水素原子である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] W³がC-R²、W¹がC-R³、W²がC-R^oまたはN、R¹が水素原子である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] (S)-6-(2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4, 6-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イル)キナ

ゾリン-4 (3H)-オン、またはその塩である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] (R)-6-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン、またはその塩である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項9] 2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン、またはその塩である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項10] 6-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-(4,6-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)キナゾリン-4(3H)-オン、またはその塩である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項11] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項12] スプライシング調節剤、または正常な機能を有するSMNmRNA及び／又は正常な機能を有するSMNタンパク質の発現を増強する発現増強剤である、請求項11に記載の医薬。

[請求項13] 脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤である、請求項11に記載の医薬。

[請求項14] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するスプライシング調節剤。

[請求項15] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する、正常な機能を有するSMNmRNA及び／又は正常な機能を有するSMNタンパク質の発現を増強する発現増強剤。

[請求項16] 請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤

- [請求項17] 脊髄性筋萎縮症に罹患した哺乳動物（ヒトを除く）に対し、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の有効量を投与する、脊髄性筋萎縮症の予防または治療方法。
- [請求項18] 脊髄性筋萎縮症の予防または治療に使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [請求項19] 脊髄性筋萎縮症の予防または治療剤を製造するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。
- [請求項20] 請求項1に記載の化合物またはその塩が、正常な機能を有するSMN mRNA及び／又は正常な機能を有するSMNタンパク質の発現を増強するかどうか調べる方法。
- [請求項21] エクソン7の6位のヌクレオチドがCからTに変異しているSMN2遺伝子を有する細胞に前記化合物またはその塩を接触させる工程と、
前記細胞内のエクソン7を有するSMN mRNAまたはエクソン7がコードするアミノ酸配列を有するSMNタンパク質の発現量が、前記化合物またはその塩によって増加するかどうか調べる工程と、
を含む請求項20に記載の方法。
- [請求項22] 前記発現がPCRまたはウエスタン・ブロッティングによって調べられる、請求項21に記載の方法。