

明 細 書

発明の名称： キナゾリノンおよびイソキノリノン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、キナゾリノンおよびイソキノリノン誘導体もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。さらに詳細には、本発明は、キナゾリノンおよびイソキノリノン誘導体に関連し、当該化合物を含む医薬、医薬組成物、DDR1阻害剤及び前記化合物を含有するがん、がん転移・浸潤、線維症または炎症を含む疾患の治療用医薬を提供する。また、本発明は、前記化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする前記疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のためのキナゾリノンおよびイソキノリノン誘導体の使用に関する。

背景技術

[0002] Discoidin Domain Receptor1 (DDR1) は受容体型チロシンキナーゼの1つであり、DDR1はリガンドであるコラーゲンにより活性化されることで細胞内にシグナルを伝達し、細胞の浸潤・転移や生存を促進することが知られている（非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3）。種々のがんにおいてDDR1の高発現および活性化が観察されることから、DDR1は細胞外マトリクスとがんの悪性化をつなぐ重要な因子であると考えられる。

例えば、臨床において、非小細胞肺癌、神経膠腫、乳癌などでDDR1の高発現が知られており（非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7）、非小細胞肺癌および神経膠腫では高発現と予後不良との相関関係が報告されている。さらに、非小細胞肺癌および胆管癌ではDDR1のリン酸化亢進が認められており、その活性化が強く示唆される（非特許文献8、非特許文献9）。

一方、RNA干渉を用いた研究によって、DDR1が、肺癌細胞の骨転移に重要な役割を果たすこと（非特許文献5）、大腸癌や乳癌細胞の造腫瘍性やDNA傷害剤存在下での生存に寄与することが明らかとなっている（非特

許文献10)。従って、DDR1阻害作用を有する化合物は癌治療に極めて有用である。

[0003] また、DDR1のリガンドであるコラーゲンは線維組織に多分に存在し、DDR1の活性化を介した機能がさまざまな線維症に関与していることが報告されている。例えば、肝硬変患者の肝臓ではDDR1の発現が亢進している（非特許文献11）。DDR1を遺伝子欠損させたマウスでは、一側尿管結さつて誘導される腎臓の線維化が抑制され（非特許文献12）、また、ブレオマイシン誘導による肺線維症モデルの線維化が軽減されることが報告されている（非特許文献13）。以上のことから、DDR1阻害は臓器線維症の予防、および治療に極めて有用である。また、DDR1はリンパ球の遊走、マクロファージの遊走及び炎症機能を亢進させる（非特許文献14、非特許文献15）。例えば、DDR1欠損マウスでは動脈硬化モデルにおいてマクロファージの集積が抑制される（非特許文献15）。リンパ球やマクロファージは、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などの炎症疾患でも集積、及び活性化されることが報告されている。したがって、DDR1阻害はこれら炎症を発端とする病気の予防、および治療においても極めて有用である。

[0004] 一方、DDR1阻害物質としては、マルチキナーゼ阻害剤の中にその作用の一つとしてDDR1の阻害作用を有する化合物の例が存在する。例えば、bcr-abl、c-kit、CSF1R、PDGFR α などの阻害剤として3-ピリジルピリミジン構造を有するグリーベック（特許文献1、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、c-kit、PDGFR α 、Lck、Lynなどの阻害剤として、3-ピリジルピリミジン構造を持つタシグナが報告されている（特許文献2、非特許文献16、非特許文献17）。その他、Srcファミリーなどの阻害剤として2-メチルピリミジン構造を持つスプリセル（特許文献3、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、PDGFR α 、Lyn、ZAKなどの阻害剤としてビピリミジン-2-イルアミノ構造のINN-406（特許文献4、非特許文献1

8)、Srcファミリーなどの阻害剤としてチエノ [3, 2-b] ピリジン構造を持つLCB03-0110 (非特許文献19) などが報告されている。

しかしながら、DDR1を選択的に阻害する化合物は知られていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：欧州特許出願公開第0564409号明細書

特許文献2：国際公開第2004/005281号パンフレット

特許文献3：国際公開第2004/085388号パンフレット

特許文献4：国際公開第2005/063709号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：FASEB J、第13巻、第S77-S82頁、1999年

非特許文献2：Mol Cell、第1巻、第13-23頁、1997年

非特許文献3：Cancer Metastasis Rev、電子版、2012年2月26日

非特許文献4：Oncol Rep、第24巻、第311-319頁、2010年

非特許文献5：Clin Cancer Res、第18巻、第969-980頁、2012年

非特許文献6：Oncogene、第25巻、第5994-6002頁、2006年

非特許文献7：Oncogene、第10巻、第569-575頁、1995年

非特許文献8：Cell、第131巻、第1190-1203頁、2007年

非特許文献9：PloS One、第6巻、e15640、2011年

非特許文献10：J Biol Chem、第286巻、第17672-17681頁、2011年

非特許文献11: Am J Pathol、第178巻、第1134-44頁、2011年

非特許文献12: Am J Pathol、第179巻、第83-91頁、2011年

非特許文献13: Am J Respir Crit Care Med、第174巻、第420-427頁、2006年

非特許文献14: FASEB J、第15巻、第2724-2726頁、2001年

非特許文献15: Circ Res、第102巻、第1202-1211頁、2008年

非特許文献16: Blood、第110巻、第4055-4063頁、2007年

非特許文献17: European Journal of Pharmacology 第599巻、第44-53頁、2008年

非特許文献18: Leukemia、第22巻、第44-50頁、2010年

非特許文献19: THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 第340巻、第510-519頁、2012年

発明の概要

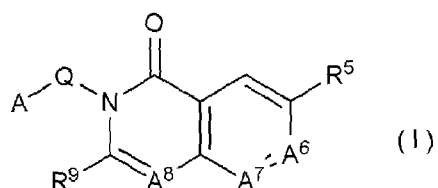
発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、Discoidin Domain Receptor1 (DDR1) を選択的に阻害することができる低分子化合物を提供するとともに、DDR1の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に有効な医薬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

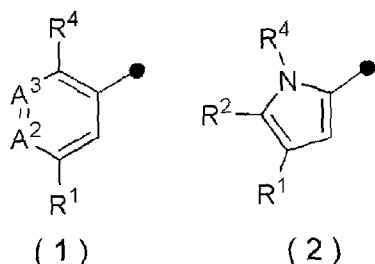
[0008] 本発明は、具体的には以下を含む。

〔1〕下記一般式(1)、



[式中]

Aは、下記式(1)または(2)を表わし、



Qは、CH₂またはNHを示し；

R¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、またはアミノ基を示し、該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、およびC₁₋₆アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A²は、CR²、またはNを示し；

R²は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

A³は、CR³、またはNを示し；

R³は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

R⁴は、C₃₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルメチル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₆₋₁₀アリールスルホニル基、C₆₋₁₀アリールスルファニル基、C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルホニル基、C₃₋₈シクロアルキルスルファニル基、またはC₃₋₈シクロアルキルスルフィニル基を示し、該C₃₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基

、 C_{3-8} シクロアルキルメチル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、 C_{6-10} アリールスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、および C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、または C_{1-6} アルキルスルフィニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^6 は、 CR^6 、またはNを示し；

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロゲン原子、ホルミル基、[1, 3]ジオキソランまたは下記式(i)で表わされる基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、または C_{2-6} アルケニル基は1～5個のアミノ基、水酸基、および／または OSO_2CH_3 基により置換されていてもよく、



式(i)中、

Xは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNH(CH_2)_1-$ 、または $-(CH_2)_nO(CH_2)_1-$ 、を示し、

Yは C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のハロゲン原子、オキソ基、および／または C_{1-3} アルキル基により置換されていてもよく、

Zは水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_mNR_aR_b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR_c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR_c$ 、 $-NH(CH_2)_mCOR_c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)COR_c$ 、 $-(CH_2)_mOR_d$ 、 $-(CH_2)_mCOR_e$ 、 $-(CH_2)_mCOOR_e$ 、 $-(CH_2)_mNHSO_2R_f$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R_f$ 、 $-(CH_2)_mCONR_gR_h$ 、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、または3～12員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環、および／またはシアノ基により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、および／またはオキソ基により置換されていてもよく、

nは0、1、2、または3を示し、

lは0、1、2、または3を示し、

mは0、1、2、または3を示し、

R_a 、 R_b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、水酸基、および／またはシアノ基により置換されていてもよく、

R_c は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、または3～12員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個のアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

R_d は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6}

$_6$ アルキニル基は1～5個の C_{1-6} アルコキシ基、および／またはアミノ基により置換されていてもよく、

R_e は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

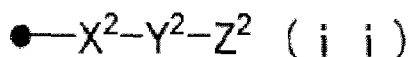
R_f は、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R_g 、 R_h は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または3～12員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個のアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

また、 R^5 、 R^6 は互いに結合して4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を形成していてもよく、

A^7 は、 CR^7 、またはNを示し；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、

Y^2 は、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、

Z^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、シアノ基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環、または $COOR_i$ を示し、

p は0、1、または2を示し、

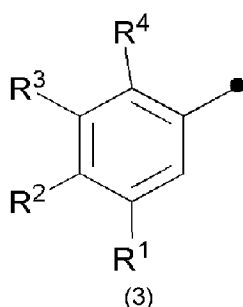
R^i は、 C_{1-6} アルキル基を示し；

A^8 は、CH、またはNを示し；

R^9 は、水素原子またはアミノ基を示す。]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0009] [2] Aが下記式(3)である、[1]に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩；

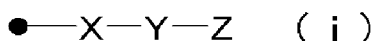


。

[0010] [3] R^4 が C_{1-6} アルキルスルホニル基、または C_{1-6} アルキルスルファニル基である[1]または[2]に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0011] [4] R^5 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい[1]～[3]のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0012] [5] R^6 が水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示し、



Xは CH_2 、または $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ホモモルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、(R)もしくは(S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン、3-オキソピペラジン、アゼチジン、または2-オキソイミダゾリジンを示し、

Zは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{4-6} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCO R^c$ 、 $-N$

$H(CH_2)_mCOR_c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)COR_c$ 、 OR_d 、 $-COR_e$ 、 $-COOR_e$ 、 $-NH SO_2 R_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-(CH_2)_mCONR_g R_h$ 、またはアゼチジン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、もしくはオキセタンを示し、該アゼチジン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、またはオキセタンは1～5個のハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、および／またはオキソ基により置換されていてもよく、

m は0、または1を示し、

R_a 、 R_b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-SO_2CH_3$ 、プロパー2-イニルまたはオキセタンを示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～5個のハロゲン原子またはアミノ基により置換されていてもよく、

R_c は、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{4-6} シクロアルキル基またはアミノ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～2個のアミノ基、モノ C_{1-2} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-2} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R_d は、水素原子、 C_{1-2} アルキル基または C_{2-3} アルケニル基を示し、該 C_{1-2} アルキル基は1～2個の C_{1-2} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R_e は、水素原子、または C_{1-4} アルキル基を示し、該 C_{1-4} アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

R_f は、 C_{1-3} アルキル基、アミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、またはジ C_{1-3} アルキルアミノ基を示し、

R_g 、 R_h は同一または異なって、水素原子、または C_{1-3} アルキル基を示す；

〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0013] 〔6〕 R^7 は水素原子、またはハロゲン原子を示す〔1〕～〔5〕のいずれか

一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0014] [7] R⁹は、水素原子を示す〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[0015] [8] [1]～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

[0016] [9] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療用である〔8〕記載の医薬。

[0017] [10] 線維症、および／または炎症の治療用である〔8〕記載の医薬。

[11]

[1]～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0018] [12]

[1]～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、線維症、および／または炎症の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0019] [13]

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療剤の製造のための、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。

[0020] [14]

線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。

[0021] [15]

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療における使用のための、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

[0022] [16]

線維症、および／または炎症の治療における使用のための、[1]～[7]のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

発明の効果

[0023] 本発明の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物は、Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1)の選択的阻害効果を有する。本願の化合物はDDR1の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に対して薬効を示すことができることがあり、これまでの治療剤では十分に効果がなかった疾患について予防及び／または治療することができる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]化合物A-45による抗腫瘍効果を示すグラフである。

[図2]化合物A-45による腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明は、キナゾリノンおよびイソキノリノン誘導体およびその利用に関する。本発明者らは、前記式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を初めて合成し、該化合物またはその塩がDDR1阻害作用を有することを見出した。

[0026] 本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。該アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1～6(C₁₋₆、以下「C_{p-q}」とは炭素原子数がp～q個であることを意味する。)のアルキル基、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₃アルキル基などが挙げられる。

[0027] アルキルとしては、具体的には、たとえば、メチル基、エチル基、n-ブ

ロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、3,3-ジメチルブチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0028] 本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（E）またはツザンメン（Z）、あるいはシスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基として、好ましくは、C₂₋₆アルケニル基などが挙げられる。

[0029] アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

[0030] 本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。好ましくはC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。

[0031] アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

[0032] アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ1個または2個以上の二重結合または三重結合を有することができる。

[0033] 本明細書における「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキル基、さらに好ましくはC₃₋₇シクロアルキル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

[0034] 本明細書における「アリール」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好

ましくは C_{6-10} アリールなどが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、ナフチル基（たとえば、1-ナフチル基、2-ナフチル基）などが挙げられる。

[0035] 本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0036] 本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくは C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基などが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などがあげられる。

[0037] 本明細書における「芳香族環」は、芳香族性の1価または2価の炭化水素環を意味する。芳香族環は、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは4～10である（4～10員芳香族環）。

芳香族環としては具体的には、たとえば、ベンゼン、ナフタレンなどが挙げられる。

[0038] 本明細書における「複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の1価または2価の複素環を意味する。複素環は、環中に二重およびまたは三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは3～12であり（3～12員複素環）、より好ましくは4～7であり（4～7員複素環）、さらに好ましくは5～6である（5～6員複素環）。

複素環としては具体的には、たとえば、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ホモモルホリン、(R)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、(S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、3-オキソピペラジン、2-オキソピロリジン、アゼチジン、2-オキソイミダゾリジン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロ

ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、チオモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、オキサゾリドン、ベンゾジオキサン、ベンゾオキサゾリン、ジオキソラン、ジオキサン、テトラヒドロチオピランなどが挙げられる。

[0039] 本明細書における「芳香族複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の1価または2価の複素環を意味する。芳香族複素環は、部分的に飽和されていてもよく、単環、縮合環（たとえば、単環芳香族複素環がベンゼン環または単環芳香族複素環と縮合した2環式芳香族複素環）、スピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは4～10である（4～10員芳香族複素環）。

芳香族複素環としては具体的には、たとえば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、インドリジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。

[0040] 本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子（N）、酸素原子（O）または硫黄原子（S）を意味する。

[0041] 本明細書における「モノアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくはモノC₁₋₆アルキルアミノなどが挙げられる。

[0042] 本明細書における「ジアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が2個結合したアミノ基であることを意味し、該アルキルは同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジC₁₋₆アルキルアミノなどが

挙げられる。

- [0043] 本明細書における「アルキルスルホニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基（即ち、アルキル-SO₂-）であることを意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₃アルキルスルホニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニルなどがこれに含まれる。
- [0044] 本明細書における「アルキルスルファニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルファニル基（即ち、アルキル-S-）であることを意味する。アルキルスルファニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルファニル、C₁₋₃アルキルスルファニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、i-プロピルスルファニルなどがこれに含まれる。
- [0045] 本明細書における「アルキルスルフィニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、アルキル-SO-）であることを意味する。アルキルスルフィニルとして、好ましくは、C₁₋₆アルキルスルフィニル、C₁₋₃アルキルスルフィニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、i-プロピルスルフィニルなどがこれに含まれる。
- [0046] 本明細書における「アリールスルホニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルホニル基（即ち、アリール-SO₂-）であることを意味する。アリールスルホニルとして、好ましくは、C₆₋₁₀アリールスルホニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどがこれに含まれる。
- [0047] 本明細書における「アリールスルファニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルファニル基（即ち、アリール-S-）であることを意味する。アリールスルファニルとして、好ましくは、C₆₋₁₀アリールスルファニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル

ル、2-ナフチルスルファニルなどがこれに含まれる。

[0048] 本明細書における「アリールスルフィニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルフィニル基（即ち、アリール-SO-）であることを意味する。アリールスルフィニルとして、好ましくは、C₆₋₁₀アリールスルフィニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

[0049] 本明細書における「シクロアルキルスルホニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルホニル基（即ち、シクロアルキル-SO₂-）であることを意味する。シクロアルキルスルホニルとして、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘプチルスルホニルなどがこれに含まれる。

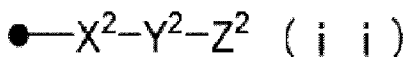
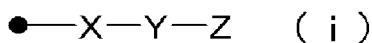
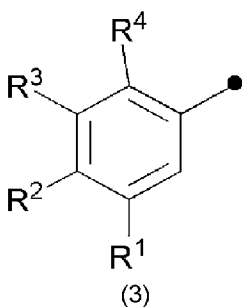
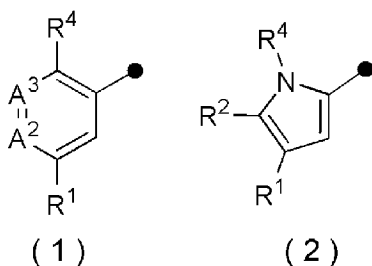
[0050] 本明細書における「シクロアルキルスルファニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルファニル基（即ち、シクロアルキル-S-）であることを意味する。シクロアルキルスルファニルとして、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキルスルファニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニルなどがこれに含まれる。

[0051] 本明細書における「シクロアルキルスルフィニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、シクロアルキル-SO-）であることを意味する。シクロアルキルスルフィニルとして、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

[0052] 本明細書における「シクロアルキルメチル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したメチル基（即ち、シクロアルキル-CH₂-）であることを意味する。シクロアルキルメチルとして、好ましくは、C₃₋₈シクロアルキルメチルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチ

ル、シクロヘプチルメチルなどがこれに含まれる。

[0053] 本明細書中における下記化学式中の●は結合点を表す。



[0054] 本発明に係る化合物はフリー体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

[0055] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

[0056] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0057] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

[0058] 本発明の化合物は大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に含まれる。

さらに、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も、本発明の塩に含まれる。

[0059] 本発明に係る化合物の構造上生ずる全ての異性体（幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等）および異性体混合物は、本発明に包含される。

[0060] 本発明に係る化合物には、結晶多形が存在することがあり、その全ての多形体は、本発明に包含される。

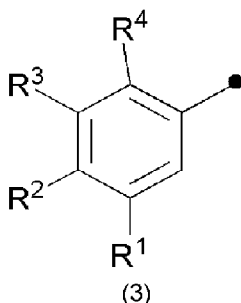
[0061] 本発明に係る化合物には、そのプロドラッグが含まれる。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

[0062] 本発明に係る化合物には、その分子内の1つ以上の原子が同位体で置換されたものが含まれる。本発明において同位体とは、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子を意味する。本発明化合物に含まれる、同位体の置換対象となる原子の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それらの同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際に有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体置換体は、合成で用いている試薬を、対応する同

位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って得ることができる。

[0063] 本発明の前記式(1)で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。

[0064] 前記Aは、好ましくは、下記式(3)である。



[0065] 前記R¹は、好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチル基またはシアノ基であり、さらに好ましくは塩素原子である。

[0066] 前記A²は、好ましくは、CR²である。

[0067] 前記R²は、好ましくは、水素原子、塩素原子、またはC₁₋₃アルキル基であり、さらに好ましくは水素原子である。

[0068] 前記A³は、好ましくは、CR³である。

[0069] 前記R³は、好ましくは、水素原子、C₁₋₃アルキル基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、塩素原子、またはメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0070] 前記R⁴は、好ましくは、C₂₋₄アルキルスルホニル基、C₂₋₄アルキルスルファニル基、またはC₂₋₄アルキルスルフィニル基であり、さらに好ましくはC₂₋₄アルキルスルホニル基であり、より好ましくはエチルスルホニル基である。

[0071] 前記R⁵は、好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₁₋₃アルコキシ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記R⁵は、さらに好ましくはハロゲン原子、C₁₋₂アルキル基、またはC₁₋₂アルコキシ基を示し、該C₁₋₂アルキル基、C₁₋₂アルコキシ基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記R⁵は、より好ましくはトリフルオロメチル基、ジフルオロ

メチル基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、塩素原子、または臭素原子であり、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。

[0072] 前記 A^6 は、好ましくは、 CR^6 である。

[0073] 前記 R^6 は、好ましくは、水素原子、または下記式 (i) で表わされる基を示す。



[0074] 前記 X は、好ましくは $-(CH_2)_n-$ であって、 n が 1 または 2 を表わし、さらに好ましくは n が 1 である。

[0075] 前記 Y は、好ましくは 5～6 員複素環を示し、該 5～6 員複素環は 1～5 個のハロゲン原子、及び／または C_{1-3} アルキル基により置換されていてもよく、さらに好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ホモモルホリン、3, 3-ジメチルピペラジン、(R) または (S)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、アゼチジン-3-イル、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルである。

[0076] 前記 Z は、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{4-6} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR_c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR_c$ 、 $-NH(CH_2)_mCOR_c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)COR_c$ 、 $-OR_d$ 、 $-COR_e$ 、 $-COOR_e$ 、 $-NHSO_2R_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-(CH_2)_mCONR_gR_h$ 、または 4～6 員複素環を示し、該 C_{1-3} アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子、水酸基、及び／またはシアノ基により置換されていてもよく、該 4～6 員複素環は 1～5 個のハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、及び／またはオキソ基により置換されていてもよく、 m は 0 または 1 を表わす。該複素環としては、好ましくは、アゼチジン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、もしくはオキセタンが挙げられる。さらに好ましくは、水素原子、 $-(CH_2)_m-NR_aR_b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR_c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR_c$ 、 $-COR_e$ 、 $-NHSO_2R_f$ 、 $-SO_2R_f$ または 5

～6員複素環であって、mが0または1を表わす。該複素環としては、好ましくは、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、もしくはモルホリンが挙げられる。

[0077] 前記R^a、R^bは、好ましくは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃アルキル基、-SO₂CH₃、プロパー2-イニル基、またはオキセタン-3-イル基を示し、該C₁₋₃アルキル基は1～5個のハロゲン原子、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい。さらに好ましくは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃アルキル基、または-SO₂CH₃を示す。

[0078] 前記R^cは、好ましくはC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₄₋₆シクロアルキル基、またはアミノ基を示し、該C₁₋₄アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁₋₄アルキルアミノ基、ジC₁₋₄アルキルアミノ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは、C₁₋₂アルキル基、C₁₋₂アルコキシ基またはアミノ基を示し、該C₁₋₂アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂アルキルアミノ基、ジC₁₋₂アルキルアミノ基により置換されていてもよい。

[0079] 前記R^dは、好ましくは水素原子、C₁₋₃アルキル基、またはC₂₋₃アルケニル基を示し、該C₁₋₃アルキル基は1～2個のC₁₋₂アルコキシ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは水素原子またはメチル基である。

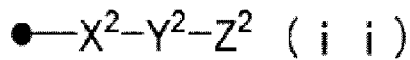
[0080] 前記R^eは、好ましくは水素原子またはC₁₋₄アルキル基を示し、該C₁₋₄アルキル基は1～3個のアミノ基で置換されていてもよく、さらに好ましくはC₁₋₂アルキル基を示し、該C₁₋₂アルキル基は1～2個のアミノ基で置換されていてもよい。

[0081] 前記R^fは、好ましくはC₁₋₃アルキル基、アミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、ジC₁₋₃アルキルアミノ基であり、さらに好ましくはメチル基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基である。

[0082] 前記R^g、R^hは、同一又は異なって、好ましくは水素原子、C₁₋₃アルキル基であり、さらに好ましくは水素原子である。

[0083] 前記A⁷は、好ましくは、CR⁷である。

[0084] 前記 R^7 は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、メチル基、エチル基、または下記式 (i i) で表わされる基であり、さらに好ましくは水素原子またはハロゲン原子である。



下記式 (i i) で表わされる基の場合には、

X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、

Y^2 は、ピペラジン、またはベンゼンを示し、

Z^2 は、水素原子、フッ素原子、メチル基、イソプロピル基、テトラヒドロピラン、アゼチジンを示し、

p は 0、または 1 を示す場合が好ましい。

[0085] 前記 A^8 は、好ましくは、N である。

[0086] 前記 R^9 は、好ましくは、水素原子である。

[0087] このような本発明の式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、Discoidin Domain Receptor1 (DDR1) 選択的阻害作用を有する化合物として有用であり、がんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療に有用である。

[0088] 前記がんとしては例えば、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色種、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌が挙げられ、好ましくは非小細胞肺癌、膵癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、胆管癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌が挙げられる。

[0089] 前記線維症、炎症としては例えば、肝線維症、腎線維症、肺線維症、強皮症／全身性硬化症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、肝炎（非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性

肝硬変)、糖尿病性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、IgA腎症、膜性腎症、L鎖沈着病、ループス腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎、HIV関連腎炎、紫斑病性腎炎、膜性増殖性腎炎、管内増殖性腎炎、メサングウム増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、間質性腎炎、高血圧性腎硬化症、抗GBM腎炎(Goodpasture syndrome)、HCV、HBV関連腎症、ANCA腎炎、アルポート症候群、慢性膵炎、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などが挙げられる。

[0090] 本発明にかかる化合物もしくはその塩は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

[0091] 例えば、経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0092] これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコ

ール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0093] 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

[0094] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

[0095] 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

[0096] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

[0097] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0098] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0099] 外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用す

る基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

[0100] また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0101] 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

[0102] 本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0103] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg-3000 μ g/kgであり、好ましくは約3 μ g/kg-1000 μ g/kgである。

[0104] 本発明にかかる化合物の製造においては、原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。

[0105] 用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

[0106] 種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0107] 本発明にかかる化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明にかかる化合物が当該化合物の塩または溶媒和物として得られる場合、当該化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0108] 本発明にかかる化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0109] 本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

[0110] 以下に、本発明の化合物の一般的製造方法および実施例を示す。

本発明の化合物は様々な方法によって合成することができるが、その一部を以下のスキームで説明する。スキームは例示であり、本発明は、明示された化学反応および条件だけに制限されない。以下のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されていることがあるが、これらはスキームの開示の制限を意図するものではない。本発明の代表的化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および、試薬を用いて合成することができる。

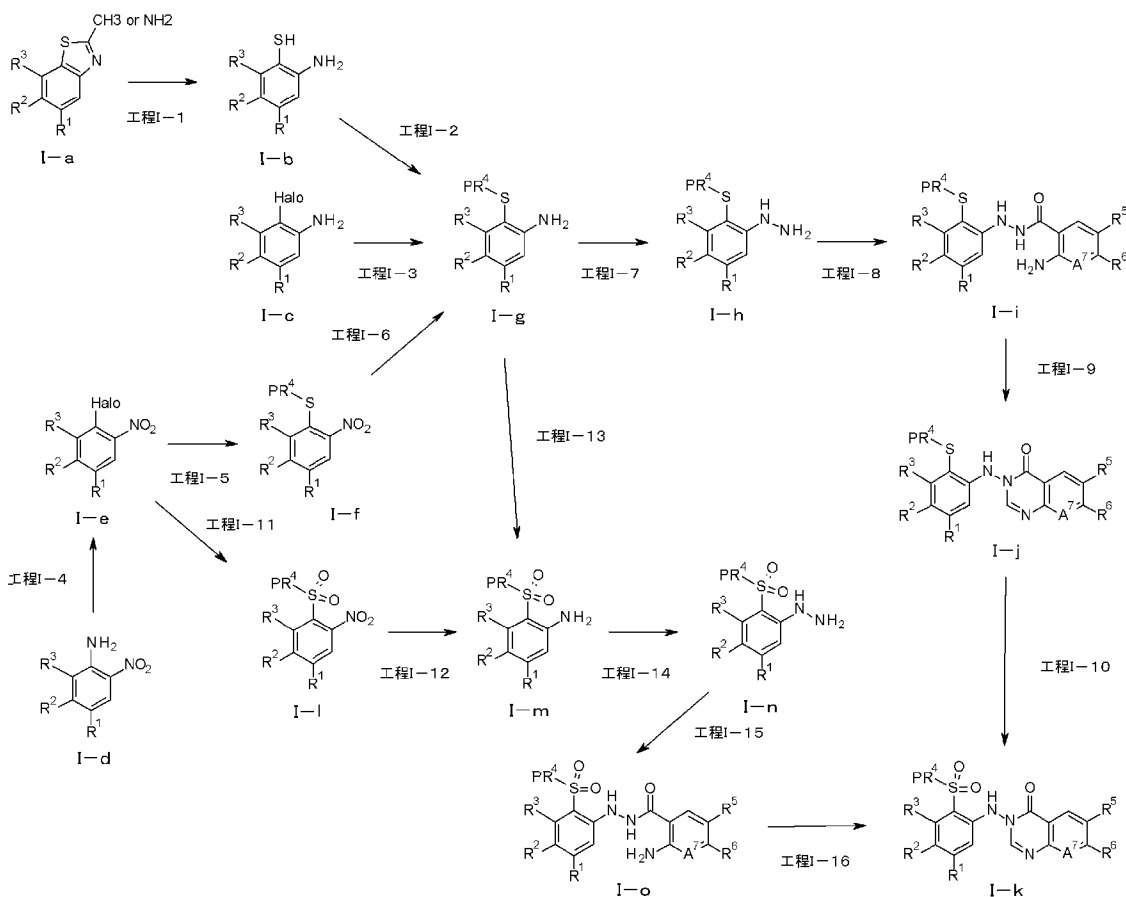
[0111] 以下の一般的製造方法および実施例において汎用される略号、化学式に対応する試薬や溶媒の名称を以下に記す。

B o c 2 O	二炭酸ジ-tert-ブチル
B P O	過酸化ベンゾイル
B u P A d 2	ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン
D B U	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン
D C M	ジクロロメタン
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
D M F	ジメチルホルムアミド
D M A P	N, N-ジメチル-4-アミノピリジン
D M S O	ジメチルスルホキシド
E t O H	エタノール
2 - P r O H	2-プロパノール
E t O A c	酢酸エチル
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, 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
H B T U	O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, 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
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
m - C P B A	m-クロロ過安息香酸
M e O H	メタノール
N M P	N-メチルピロリドン
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N C S	N-クロロスクシンイミド
N I S	N-ヨードスクシンイミド
M e O H	メタノール
P T S A	p-トルエンスルホン酸
R u P h o s	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル
T B M E	tert-ブチルメチルエーテル

TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
WSCDI	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
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン
X-Phos	2',4',6'-トリイソプロピル-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル

[0112] 製造方法 I

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が NH、R⁴ がスルファニル基もしくはスルホニル基、A⁶ が CH (R⁶ が H) の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0113] 工程 I-1

ベンゾチアゾール誘導体 I-a の加水分解によるチアゾール環開裂工程である。当工程は、ベンゾチアゾール誘導体 I-a を加熱下、無機塩基と反応させ、加水分解を行うことで実施可能である。例えば、J. Med. Chem. 2002, 45, 2229-2239 の方法で実施可能である。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウムである。溶媒としては、エチレングリコール、水、ジメトキシエタンおよび上記の混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエチレングリコールと水の混合溶媒である。加熱は、好ましくは 100℃ 以上である。

[0114] 工程 I-2

チオフェノール誘導体 I-b のアルキル化工程である。当工程は、チオフェノール誘導体 I-b を塩基および相間移動触媒存在下、 PR^4 に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としては、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、アルキルトリフラート、アルキルメシラートなどが挙げられるが、好ましくはヨウ化エチルなどのヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等の無機塩基、あるいは、DBU、*t*-BuOK、LDA、LiHMDs、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸セシウム、炭酸カリウム、DBU である。相間移動触媒としては、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。溶媒としては非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒が挙げられるが、好ましくは DMF、THF である。

[0115] 工程 I-3

ハロベンゼン誘導体 I-c のスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体 I-c を PR^4 に対応する金属アルキル/アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、特許 (WO 2009 131245) 記載の方法を参考にすることができる。金属アルキル/アリアルチオラートとしては、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムメタン

チオラート、カリウムエタンチオラート、ナトリウムベンゼンチオラートなどを挙げるができる。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMFである。加熱は、50℃～160℃が好ましく、マイクロ波反応を用いるとより効果的である。また、ハロベンゼン誘導体 1-c を PR^4 に対応するアルキルまたはアリールチオール試薬と塩基性条件下で反応させることでも実施可能である。

[0116] 工程 1-4

ニトロアニリン誘導体 1-d からのヨウ素化工程である。当工程は、ニトロアニリン誘導体 1-d を酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（Griess 反応）、これを単離することなく、ヨウ化金属と反応させることにより（Sandmeyer 反応）、実施可能である。例えば、米国国際公開公報（US 2007/0129334）記載の方法を参考にすることができる。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。酸としては、硫酸、塩酸、メタンスルホン酸、TFA などが挙げられるが、好ましくは塩酸もしくは硫酸である。このとき、溶媒としてはトリフルオロエタノール、DMF、アセトニトリル、酢酸、水などの極性溶媒が挙げられるが、好ましくは水である。ヨウ化金属としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウムが挙げられるが、好ましくはヨウ化カリウムである。

[0117] 工程 1-5

ニトロヨードベンゼン誘導体 1-e からの炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ニトロヨードベンゼン誘導体 1-e を塩基の存在下、 PR^4 に対応するアルキルチオールまたはアリールチオール試薬と反応させることで実施可能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、n-プロピルチオール、i-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フェニルチオールなどのアリールチオールを挙げるができる。塩

基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、トリエチルアミン、 $t\text{-BuOK}$ 、 LiHMDs 、 $N,N\text{-ジメチル-4-アミノピリジン}$ 、 DBU 等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンである。溶媒としては、 DMF 、 DMA 、 DMSO 、ジクロロメタン、 THF 、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、 DMF である。また、国際公開公報 $\text{WO}2009/131245$ に記載の方法のように、ニトロヨードベンゼン誘導体 I-e を PR^4 に対応する金属アルキル／アリールチオラートと DMF などの極性溶媒中、加熱下、反応させることでも実施可能である。さらに別法として、国際公開公報 $\text{WO}2006/038741$ に記載の方法のように、ニトロヨードベンゼン誘導体 I-e を Pd 触媒、 Pd 触媒配位子、塩基の存在下、 $1,4\text{-ジオキサン}$ などの極性溶媒中、 PR^4 に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。このとき、 Pd 触媒として好ましくは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Pd 触媒配位子として好ましくは Xantphos 、塩基として好ましくは $N,N\text{-ジイソブチルエチルアミン}$ 、溶媒として好ましくは $1,4\text{-ジオキサン}$ である。

[0118] 工程 I-6

スルファニルニトロベンゼン誘導体 I-f のアミノ化（還元）工程である。当工程は、スルファニルニトロベンゼン誘導体 I-f を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。例えば、特許（ $\text{EP}1065204$ ）記載の方法を参考にすることができる。還元剤としては、鉄粉末、亜鉛粉末、すず試薬などが挙げられるが、好ましくは鉄粉末、亜鉛粉末である。添加される酸としては、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸などが挙げられるが、好ましくは塩化アンモニウム、塩酸である。溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはアルコール溶媒と水の混合溶媒である。

[0119] 工程 I-7

スルファニルアニリン誘導体 I-g のヒドラジニル化工程である。当工程は、スルファニルアニリン誘導体 I-g を強酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく金属還元剤と反応させることにより、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。ジアゾニウム塩からフェニルヒドラジンへの還元を用いる金属還元剤は、好ましくは、塩化すず（I I）である。溶媒としては、プロトン性酸性溶媒が挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。

[0120] 工程 I-8

スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I-h のアミド化工程である。当工程は、スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I-h を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。縮合剤としては、WSCDI、HBTU、HATU、BOP、DCC、DPPA、DMT-MMなどが挙げられるが、好ましくはWSCDI、HBTU、HATUであり、塩基としては3級アミンなどが挙げられるが好ましくはN,N-ジイソブチルエチルアミンである。上記の条件において、縮合補助剤としては、HOBT、HOObtなどが挙げられるが、好ましくはHOBTであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFなどである。

[0121] 工程 I-9

スルファニルケトヒドラジン誘導体 I-i のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルファニルケトヒドラジン誘導体 I-i を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。オルト蟻酸トリアルキルは、オルト蟻酸トリメチルが好ましい。加熱は、加熱還流が好ましく、マイクロ波反応を用いるとより効果的である。また、オルト蟻酸トリアルキルを用いずに蟻酸のみと加熱反応を行うことでも、反応は進行する。

[0122] 工程 I-10

スルファニルキナゾリノン誘導体 I-j からスルホニル誘導体への酸化工程である。当工程は、スルファニルキナゾリノン誘導体 I-j を酸化剤と反応させることで実施可能である。酸化剤としては、mCPBA、tBuOOH、H₂O₂、オキソン、過マンガン酸カリウムなどの過酸が挙げられるが、好ましくは2当量以上のmCPBAであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

[0123] 工程 I-11

ニトロヨードベンゼン誘導体 I-e からニトロアルキルスルホニルベンゼン誘導体への変換工程である。当工程は、ニトロヨードベンゼン誘導体 I-e をアルキルスルフィン酸ナトリウム塩と加熱反応させることで、実施可能である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはDMFやDMSOである。加熱温度は60℃以上が好ましい。

[0124] 工程 I-12

ニトロアルキルスルホニルベンゼン誘導体 I-l のアミノ化（還元）工程である。当工程は、ニトロアルキルスルホニルベンゼン誘導体 I-l を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-6 と同様である。

[0125] 工程 I-13

スルファニルアニリン誘導体 I-g からスルホキシド誘導体への酸化工程である。当工程は、スルファニルアニリン誘導体 I-g を酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-10 と同様である。

[0126] 工程 I-14

スルホニルアニリン誘導体 I-m のヒドラジニル化工程である。当工程は、スルホニルアニリン誘導体 I-m を強酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（Griess 反応）、これを単離することなく金属還元剤と反応させることにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-7 と同様である。

[0127] 工程 I-15

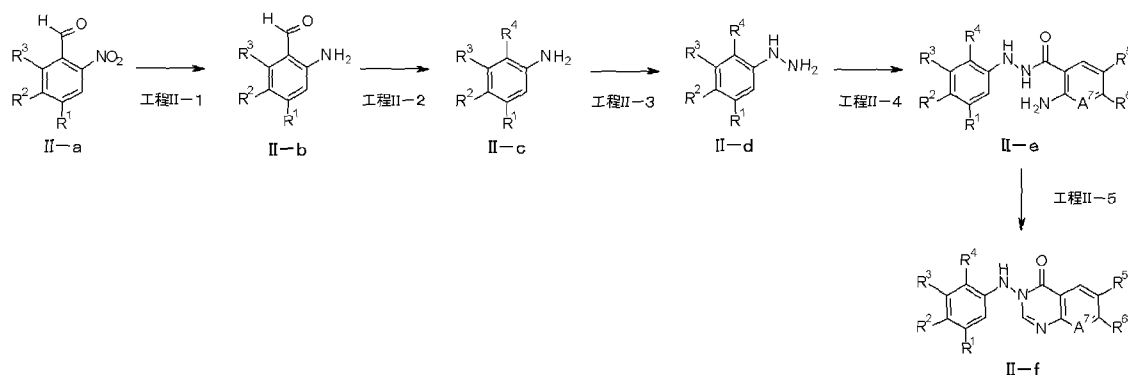
スルホニルフェニルヒドラジン誘導体 I-n のアミド化工程である。当工程は、スルホニルフェニルヒドラジン誘導体 I-n を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-8 と同様である。

[0128] 工程 I-16

スルホニルケトヒドラジン誘導体 I-o のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルホニルケトヒドラジン誘導体 I-o を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-9 と同様である。

[0129] 製造方法 I I

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が NH、R⁴ がアルキル基、A⁶ が CH (R⁶ が H) の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0130] 工程 I I-1

ニトロベンズアルデヒド誘導体 I I-a のアミノ化（還元）工程である。当工程は、ニトロベンズアルデヒド誘導体 I I-a を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-6 と同様である。

[0131] 工程 I I-2

アミノベンズアルデヒド誘導体 I I-b からの炭素-炭素結合形成工程である。当工程は、アミノベンズアルデヒド誘導体 I I-b をトシルヒドラジ

ント加熱反応させて、トシルヒドラジソン誘導体へと系中で変換した後、ついでこれを単離することなく、塩基存在下、 R^4 に対応するアルキルボロン酸を用いた還元的カップリング反応を加熱条件で行うことで実施可能である。例えば、Nature Chemistry, 1 (6), 494-499, 2009に記載の方法を参考にすることができる。還元的カップリングに用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム、フッ化テトラエーゾチルアンモニウムなどの無機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウムである。溶媒としては、1, 4-ジオキサン、THF、トルエンなどが挙げられるが、好ましくは1, 4-ジオキサンである。加熱温度は80℃以上が好ましい。

[0132] 工程 1-3

アルキルアニリン誘導体 1-10 のヒドラジニル化工程である。当工程は、アルキルアニリン誘導体 1-10 を強酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後 (G r i e s s 反応)、これを単離することなく金属還元剤と反応させることにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-7 と同様である。

[0133] 工程 1-4

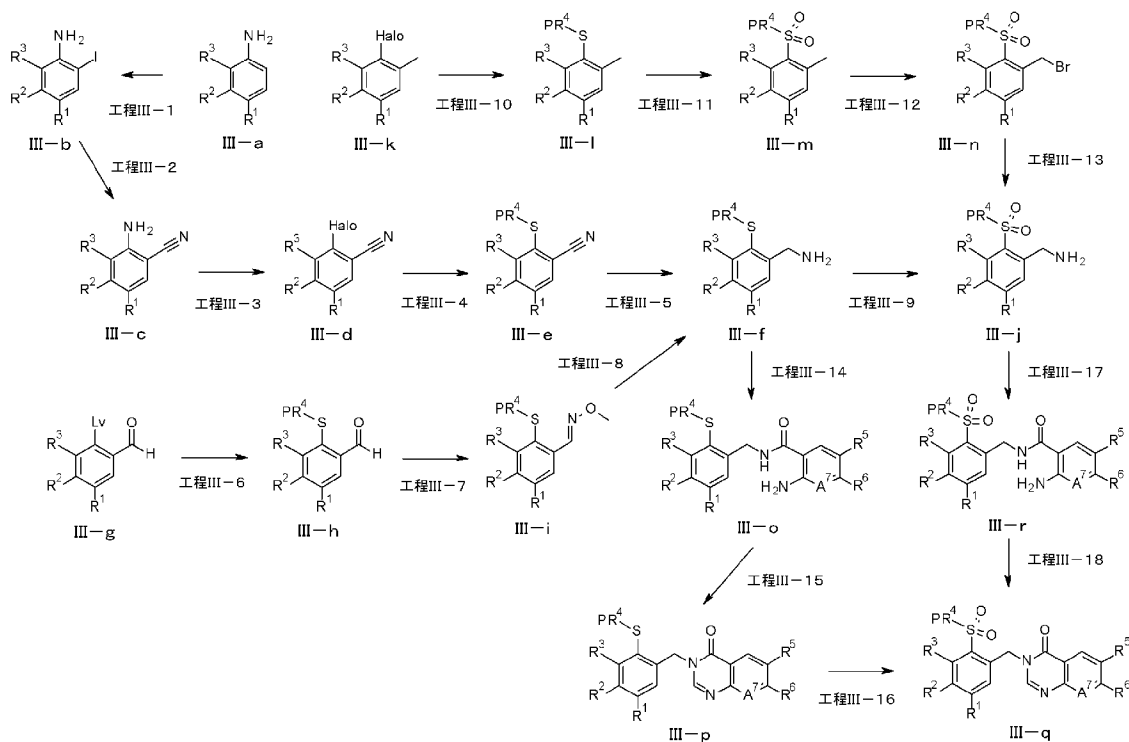
フェニルヒドラジソン誘導体 1-10 のアミド化工程である。当工程は、フェニルヒドラジソン誘導体 1-10 を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-8 と同様である。

[0134] 工程 1-5

フェニルケヒトラジソン誘導体 1-10 のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、フェニルケヒトラジソン誘導体 1-10 を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-9 と同様である。

[0135] 製造方法 1-11

一般式（Ⅰ）において、Aが式（Ⅰ）、Qが CH_2 、 R^4 がスルファニル基もしくはスルホニル基、 A^6 が CH （ R^6 が H ）の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0136] 工程ⅠⅠⅠ-1

アニリン誘導体ⅠⅠⅠ-aからの求電子置換反応によるハロゲン化（ヨウ素化）工程である。当工程は、アニリン誘導体ⅠⅠⅠ-aを炭酸水素ナトリウムの存在下、ヨウ素（ I_2 ）と反応させることで実施可能である。例えば、Org. Synth., Coll. Vol. 2, p. 347 (1943) ; Vol. 11, p. 62 (1931) の方法で実施可能である。溶媒としては、アルコール、水、それらの混合溶媒などが挙げられる。好ましくは、エタノール水溶液である。

[0137] 工程ⅠⅠⅠ-2

ヨードアニリン誘導体ⅠⅠⅠ-bからの求核置換反応によるシアノ化工程である。当工程は、ヨードアニリン誘導体ⅠⅠⅠ-bを遷移金属シアン化物と加熱反応させることで実施可能である。例えば、J. Org. Chem., 26, 2522 (1961) の方法で実施可能である。遷移金属シアン化

物としては、好ましくはシアン化銅（Ⅰ）である。溶媒としては、ピリジン、キノリンなどの芳香族アミン、DMF、NMP、HMPAなどの極性非プロトン溶媒などが挙げられるが、好ましくはDMFである。加熱条件としては、150℃以上、もしくは加熱還流が好ましい。

[0138] 工程ⅠⅠⅠ－3

シアノアニリン誘導体ⅠⅠⅠ－cからのヨウ素化工程である。当工程は、シアノアニリン誘導体ⅠⅠⅠ－cを酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく、ヨウ化金属と反応させることにより（S a n d m e y e r 反応）、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。酸としては、硫酸、塩酸、メシル酸、TFAなどが挙げられるが、好ましくはTFAもしくは硫酸である。このとき、溶媒としてはトリフルオロエタノール、DMF、アセトニトリルなどの極性溶媒が挙げられるが、好ましくはトリフルオロエタノールである。ヨウ化金属としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウムが挙げられるが、好ましくはヨウ化カリウムである。

[0139] 工程ⅠⅠⅠ－4

ハロベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ－dからの炭素－硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ－dを塩基の存在下、 PR^4 に対応するアルキルチオールまたはアリールチオール試薬と反応させることで実施可能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、*n*-プロピルチオール、*i*-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フェニルチオールなどのアリールチオールを挙げることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶

媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMFである。また、特許（WO2009131245）記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ-dをPR⁴に対応する金属アルキル／アリアルチオラートとDMFなどの極性溶媒中、加熱下、反応させることでも実施可能である。さらに別法として、特許（WO2006038741）記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ-dをPd触媒、Pd触媒配位子、塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒中、PR⁴に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。このとき、Pd触媒として好ましくはPd₂(dba)₃、Pd触媒配位子として好ましくはXantphos、塩基として好ましくはN,N-ジイソブチルエチルアミン、溶媒として好ましくは1,4-ジオキサンである。

[0140] 工程ⅠⅠⅠ-5

アルキルスルファニルベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ-eの還元工程である。当工程は、アルキルスルファニルベンゾニトリル誘導体ⅠⅠⅠ-eを還元剤と反応させることにより、ニトリル基を還元することで実施可能である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、セレクトリド、スーパーヒドリド、水素化ホウ素ナトリウム-ニッケルクロリドなどの金属還元剤、ボラン-THF錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体などのホウ素還元剤などが挙げられる。好ましくは、水素化リチウムアルミニウムやボラン-THF錯体である。溶媒としては、THF、ジメチルエーテル、ジメトキシエタンなどが挙げられる。好ましくは、THFである。

[0141] 工程ⅠⅠⅠ-6

アルデヒド体ⅠⅠⅠ-gからの炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、アルデヒド体ⅠⅠⅠ-gをPR⁴に対応する金属アルキル／アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、特許（WO2009131245）記載の方法を参考にすることがで

きる。金属アルキル／アリールチオラートとしては、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムメタンチオラート、カリウムエタンチオラートなどを挙げることができる。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができる、好ましくは、DMFである。加熱は、50℃～90℃が好ましい。また、工程1-5に記載した方法のように、アルデヒド体111-gを塩基の存在下、PR⁴に対応するアルキルまたはアリールチオール試薬と反応させることでも実施可能である。さらに別法として、特許(WO2006038741)記載の方法のように、アルデヒド体111-gをPd触媒、Pd触媒配位子、塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒中、PR⁴に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。

[0142] 工程111-7

アルキルスルファニルベンズアルデヒド誘導体111-hのオキシム化工程である。当工程は、塩基の存在下、アルキルスルファニルベンズアルデヒド誘導体111-hをO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることで実施可能である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソブチルエチルアミン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジンなどが挙げられるが、好ましくはピリジンである。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル、CPMEなどが挙げられる。塩基としてピリジンを用いたときは、溶媒は用いずともよい。

[0143] 工程111-8

O-メチルオキシム誘導体111-iの還元工程である。当工程は、O-メチルオキシム誘導体111-iを加熱下、ホウ素試薬で還元し、その後、酸処理することで、実施可能である。ホウ素試薬としては、ボラン-THF錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、テキシルボラン、9-BBNなどのホウ素還元剤などが挙げられるが、好ましくはボラン-THF錯体である。酸としては、塩酸溶液などが挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられ、好ましくはTHFである。

。加熱は、50度から90度の間で行うとよい。

[0144] 工程 111-9

スルファニルベンジルアミン誘導体 111-f のスルホニル体への3段階変換工程である。当工程は、スルファニルベンジルアミン誘導体 111-f の遊離の一級アミンを Boc 基などで保護した後、mCPBA、tBuOOH、H₂O₂、オキソン、過マンガン酸カリウムなどの過酸で酸化しスルホンへと変換し、塩酸処理することにより Boc の脱保護を行うことで実施可能であり、特許 (WO 2009 131245) 記載の方法を参考に行っている。保護基としては好ましくは Boc 基、酸化剤としては、好ましくは2当量以上の mCPBA である。得られたスルホニルベンジルアミン誘導体 111-j は、塩酸塩として単離しても構わない。

[0145] 工程 111-10

ハロベンゼン誘導体 111-k の炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体 111-k を塩基の存在下、PR⁴に対応するアルキルチオールまたはアリールチオール試薬と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-5 と同様である。

[0146] 工程 111-11

スルファニルトルエン誘導体 111-l からスルホニル体への酸化工程である。当工程は、スルファニルトルエン誘導体 111-l を酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-10 と同様である。

[0147] 工程 111-12

スルホニルトルエン誘導体 111-m のブロモ化工程である (Wohl-Ziegler 反応)。当工程は、スルホニルトルエン誘導体 111-m を触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と加熱反応させることで実施可能である。ブロモ化剤としては、NBS や N-ブロモイミドなどが挙げられるが、好ましくは NBS である。ラジカル開始剤としては、過酸化ベンゾイ

ル、AIBNなどが挙げられるが、好ましくは過酸化ベンゾイルである。溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが挙げられるが、好ましくはアセトニトリル、四塩化炭素である。加熱温度は好ましくは70℃以上である。

[0148] 工程 111-13

ベンジルブロミド誘導体 111-n のアミノ化工程である。当工程は、ベンジルブロミド誘導体 111-n をアミノ化剤と反応させることで実施可能である。アミノ化剤としては、アンモニア水、液体アンモニア、アンモニアガスなどが挙げられるが、好ましくはアンモニア水であり、溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水、THF、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノールである。得られたスルホニルベンジルアミン誘導体 111-j は、塩酸塩として単離しても構わない。

[0149] 工程 111-14

スルファニルベンジルアミン誘導体 111-f のアミド化工程である。当工程は、スルファニルベンジルアミン誘導体 111-f を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-8 と同様である。

[0150] 工程 111-15

スルファニルアミド誘導体 111-o のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルファニルアミド誘導体 111-o を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-9 と同様である。

[0151] 工程 111-16

スルファニルキナゾリノン誘導体 111-p からスルホニル体への酸化工程である。当工程は、スルファニルキナゾリノン誘導体 111-p を酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-10 と同様である。

[0152] 工程 I I I - 1 7

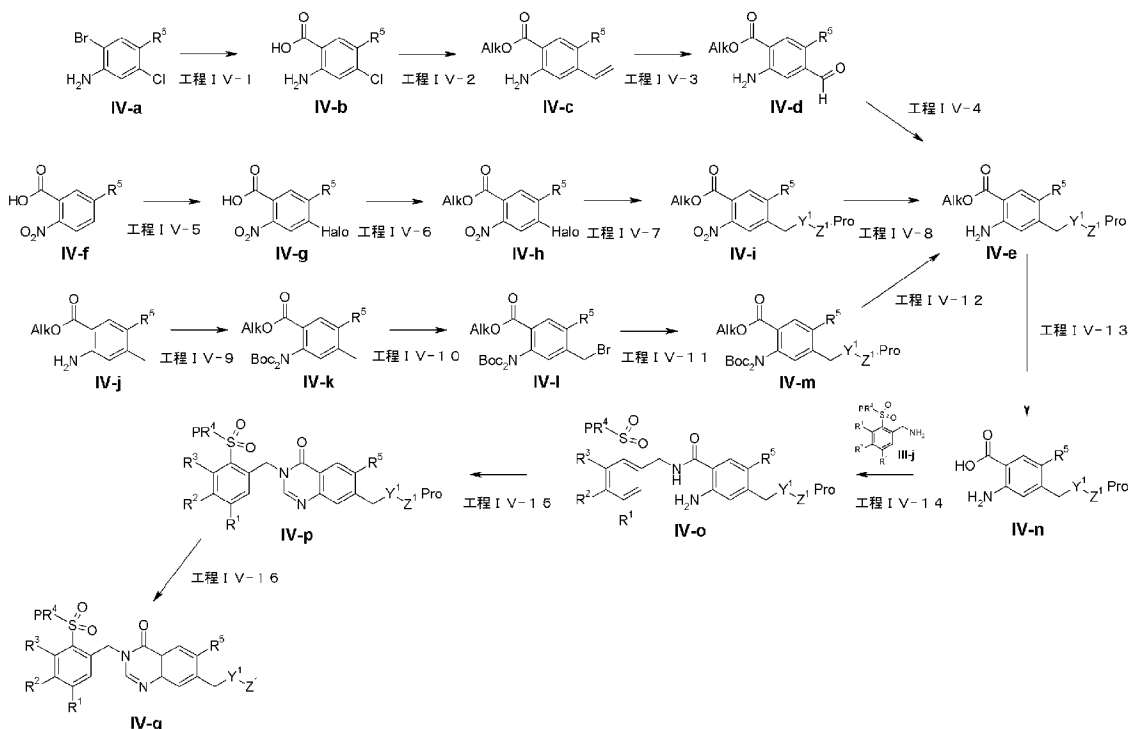
スルホニルベンジルアミン誘導体 I I I - j のアミド化工程である。当工程は、スルホニルベンジルアミン誘導体 I I I - j を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 8 と同様である。

[0153] 工程 I I I - 1 8

スルホニルアミド誘導体 I I I - r のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルホニルアミド誘導体 I I I - r を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 9 と同様である。

[0154] 製造方法 I V

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 A^6 が CR^6 、 R^6 が $\text{CH}_2\text{Y}^1\text{Z}^1$ 、 A^7 が CH の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0155] 工程 I V - 1

ブロモアニリン誘導体 I V - a から安息香酸誘導体 I V - b への 3 段階変換工程である。当工程は、ブロモアニリン誘導体 I V - a のアミノ基を塩基性条件下、ジ B o c 基により保護し、保護体を単離精製した後、引き続き、 -78°C 下にて *n*-ブチルリチウムで処理し、*t*-ブトキシカルボニル基を転位させ、さらに酸性条件下にて、エステルの *t*-B u 基とアミン保護基の B o c 基を共に脱保護することにより実施可能である。SYNLETT 20 (2005) 3107-3108 の方法を参考にした。ジ B o c 化の条件においては、好ましくは触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加える。溶媒としてはハロメタン系やエーテル系の非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくは T H F である。*t*-ブトキシカルボニル基転位においては、溶媒としては強塩基性にて安定な非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくは T H F である。*t*-B u 基と B o c 基の脱保護においては、酸として塩酸、硫酸、T F A などが挙げられるが、好ましくは T F A であり、溶媒としては、好ましくは、ジクロロメタンである。

[0156] 工程 I V - 2

安息香酸誘導体 I V - b からビニル安息香酸エステル体 I V - c への 2 段階変換工程である。当工程は、塩基性条件下においてアルキル化剤によるエステル化を行い、単離精製した後、塩基、ビニル化試薬存在下、P d 触媒を用いた加熱反応を行うことで実施可能である。エステル化においては、アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-B u O K、L D A、L i H M D S、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン、D B U 等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくは D M F である。ビニル化においては、P d 触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表される 0 価の P d 錯体が挙げられるが、好ましくは、酢酸パラジウム、配位子として X - P h o s

やBuPA d 2を用いたものである。ビニル化剤としては、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム、ビニルボロン酸、ビニルボロン酸エステルなどが挙げられるが、好ましくは、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムである。塩基としては、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒においては、好ましくはトルエン-水の混合溶媒である。

[0157] 工程 I V - 3

ビニルベンゼン誘導体 I V - c からベンズアルデヒド誘導体 I V - d への2段階変換工程である。当工程は、ビニルベンゼン誘導体 I V - c をオスミウム試薬によるジヒドロキシル化を行い、単離精製した後、グリコール開裂を行うことで実施可能である。例えば、特許 (WO 2 0 1 0 0 6 5 7 6 0) 記載の方法などを参考にすることができる。ジヒドロキシル化においては、オスミウム試薬として四酸化オスミウム、AD-mixなどが挙げられるが、好ましくはAD-mix- α もしくはAD-mix- β である。溶媒としては、水溶性溶媒と水との混合溶媒が挙げられるが、好ましくはt-BuOHと水との混合溶媒である。グリコール開裂においては、酸化剤としてメタ過ヨウ素酸ナトリウム、四酢酸鉛などが挙げられるが、好ましくはメタ過ヨウ素酸ナトリウムである。溶媒としては、有機溶媒と水との混合溶媒か酢酸溶液などが挙げられるが、好ましくはTBMEと水との混合溶媒である。

[0158] 工程 I V - 4

ベンズアルデヒド誘導体 I V - d からの還元的アミノ化によるC-N結合生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体 I V - d を還元剤の存在下、Y¹-Z¹-Proに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。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、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリン-ボランなどが挙げられるが、好ましくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン、THFである。

[0159] 工程 I V - 5

ニトロベンゼン誘導体 I V-f のハロゲン化工程である。当工程は、ニトロベンゼン誘導体 I V-f を酸性条件下、ハロゲン化剤と加熱反応させることにより、実施可能である。ハロゲン化剤としては、N-ハロゲンコハク酸イミド、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。好ましくは、60℃から90℃での加熱条件下、濃硫酸中、N-ハロゲンコハク酸イミドで反応させると良い。

[0160] 工程 I V-6

安息香酸誘導体 I V-g からのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体 I V-g を塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒が挙げられるが、好ましくはDMFである。

[0161] 工程 I V-7

ハロ安息香酸エステル誘導体 I V-h からの Suzuki-Moldander カップリング反応による C-C 結合生成工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体 I V-h を、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂-Y¹-Z¹-Pro に対応する Moldander 試薬（カリウムトリフルオロボラート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。例えば、Acc. Chem. Res. 2007, 40, 275-286 の方法で実施可能である。Pd 試薬としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（11）ジクロリド-ジクロロメタン錯体などが代表として挙げられるが、好ましくは酢酸パラジウムである。パラジウムリガンド用試薬としては、X-

Phos、S-Phos、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンなどが挙げられるが、好ましくはX-Phos、S-Phos、nBuPAD₂である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、りん酸三カリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、t-ブチルアミン、N,N-ジイソブチルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミンが挙げられるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒としては、アルコール、トルエン、THFおよびそれらと水の混合溶媒が挙げられ、好ましくは、THFと水の混合溶媒、トルエン、トルエンと水の混合溶媒である。

[0162] 工程 I V-8

ニトロベンゼン誘導体 I V-i のアミノ化（還元）工程である。当工程は、ニトロベンゼン誘導体 I V-i を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-6 と同様である。

[0163] 工程 I V-9

アニリン誘導体 I V-j のアミノ基に対するジBoc化工程である。当工程は、アニリン誘導体 I V-j を塩基性条件下、Boc化剤と反応させることで実施可能である。Boc化剤としては、二炭酸ジ-tert-ブチル、tert-ブトキシカルボニルクロリド、tert-ブトキシカルボニルアジド、1-tert-ブトキシカルボニルトリアゾールなどが挙げられるが、好ましくは、二炭酸ジ-tert-ブチルである。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機アミンや、炭酸カリウムなどの無機アミンなどが挙げられるが、好ましくは、トリエチルアミンと触媒量のN,N-ジメチルアミノピリジンとの混合塩基である。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、DMF、THF、アセトニトリル、t-ブタノール等様々なものが挙げられるが、好ましくは、THFとアセトニトリルである。

[0164] 工程 I V-10

スルホニルトリエノ誘導体 I-V のプロモ化工程である (Wohl-Ziegler 反応)。当工程は、スルホニルトリエノ誘導体 I-V を触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ化剤と加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-12 と同様である。

[0165] 工程 I-V-11

臭化ベンジル誘導体 I-V から置換反応による C-N 結合生成工程である。当工程は、臭化ベンジル誘導体 I-V を塩基の存在下、Y1-Z1-PrO に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン-t-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU などの有機塩基が挙げられるが、好ましくはトリエチルアミンや炭酸カリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒や非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMF である。反応の進行が遅い場合には、40℃から 80℃の間で加熱するとよい。

[0166] 工程 I-V-12

ジボロアミン誘導体 I-V からジボロ C 基の脱保護工程である。当工程は、ジボロアミン誘導体 I-V を強酸性条件下、反応させることで実施可能である。酸としては、TFA、塩酸、硫酸、メシル酸、ルイジア酸などが挙げられるが、好ましくは TFA、塩酸である。溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサンである。

[0167] 工程 I-V-13

安息香酸エステル誘導体 I-V から酸化的加水分解) 工程である。当

工程は、安息香酸エステル誘導体 I V-e を無機塩基と反応させることで実施可能である。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。溶媒としては、アルコール、水、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノール水溶液、もしくはメタノール水溶液である。反応が遅い場合は、40℃から60℃の間にて加熱するとよい。

[0168] 工程 I V-14

アントラニル酸誘導体 I V-n のアミド化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体 I V-n を縮合剤および塩基存在下、対応するベンジルアミン I I-j と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-8 と同様である。

[0169] 工程 I V-15

スルホニルフェニルアミド誘導体 I V-o のキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルホニルフェニルアミド誘導体 I V-o を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-9 と同様である。

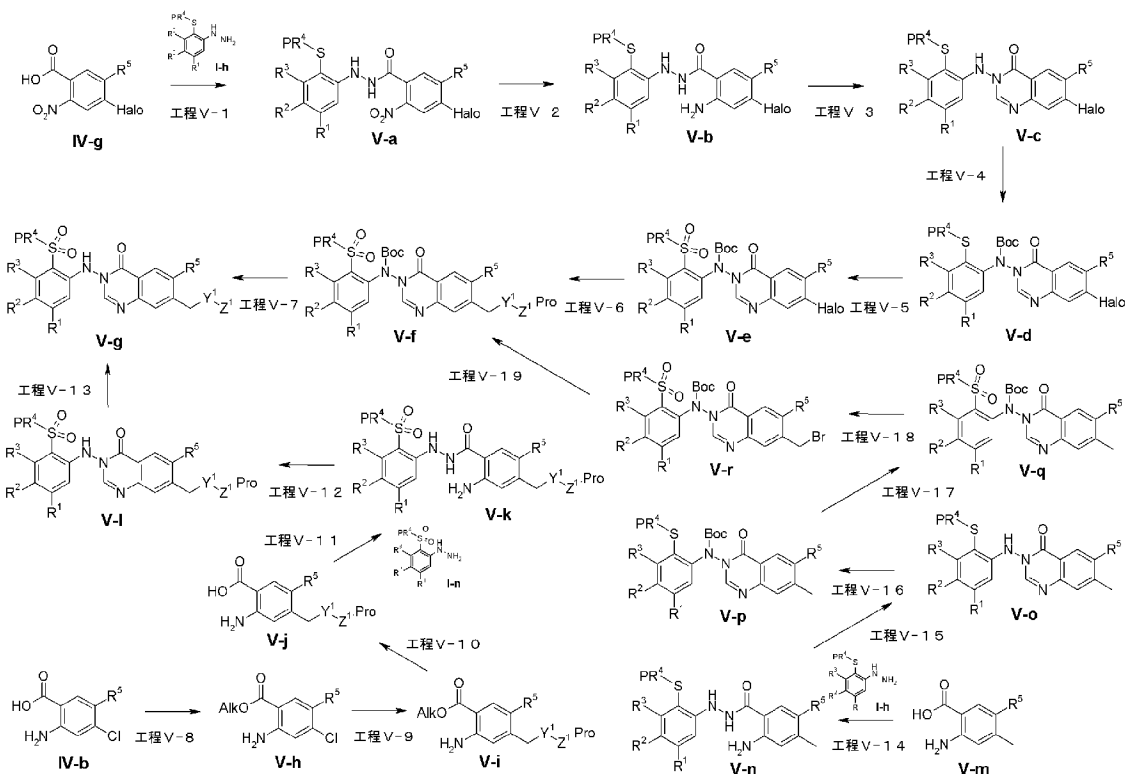
工程 I V-16

保護アミン誘導体 I V-p からのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体 I V-p を強酸性条件下、反応させることで実施可能である。酸としては、TFA、塩酸、硫酸、メシル酸、ルイス酸などが挙げられるが、好ましくはTFA、塩酸である。溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサンである。

[0170] 製造方法V

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が NH、R⁴ がスルホニル基、A

⁶がC R⁶、R⁶がCH₂Y¹Z¹、A⁷がCHの場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0171] 工程 V-1

ニトロ安息香酸誘導体ⅠV-gからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、ニトロ安息香酸誘導体ⅠV-gを縮合剤および塩基の存在下、対応するヒドラジンⅠ-hと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程Ⅰ-8と同様である。

[0172] 工程 V-2

ニトロベンゼン誘導体 V-a のニトロ基のアミへの還元工程である。当工程は、ニトロベンゼン誘導体 V-a を酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 1-6 と同様である。

[0173] 工程 V-3

スルファニルフェニルケトヒドラジド誘導体V-bのキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルファニルフェニルケトヒドラジド誘導体V-b

を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程Ⅰ－9と同様である。

[0174] 工程V－4

スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V－cの2級アミノ基に対するBoc化工程である。当工程は、スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V－cを塩基性条件下、Boc化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠV－9と同様である。

[0175] 工程V－5

スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V－dからスルホニル誘導体への酸化工程である。当工程は、スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V－dを酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程Ⅰ－10と同様である。

[0176] 工程V－6

ハロキナゾリノン誘導体V－eからのSuzuki-Molanderカップリング反応によるC－C結合生成工程である。当工程は、ハロキナゾリノン誘導体V－eを、パラジウム試薬、塩基の存在下、 $\text{CH}_2\text{---Y}^1\text{---Z}^1\text{---Pr}^o$ に対応するMolander試薬（カリウムトリフルオロボラート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠV－7と同様である。

[0177] 工程V－7

Bocアミン誘導体V－fからの二つのBoc基の脱保護工程である。当工程は、ジBocアミン誘導体V－fを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠV－12と同様である。

[0178] 工程V－8

アントラニル酸誘導体ⅠV－bからのエステル化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体ⅠV－bを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させる

ことで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-6 と同様である。

[0179] 工程 V-9

ハロベンゼン誘導体 V-h からの Suzuki-Molander カップリング反応による C-C 結合生成工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体 V-h を、パラジウム試薬、塩基の存在下、 $\text{CH}_2\text{-Y}^1\text{-Z}^1\text{-Pro}$ に対応する Molander 試薬（カリウムトリフルオロボラート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-7 と同様である。

[0180] 工程 V-10

アントラニル酸エステル誘導体 V-i からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、アントラニル酸エステル誘導体 V-i を無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-13 と同様である。

[0181] 工程 V-11

アントラニル酸誘導体 V-j のアミド化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体 V-j を縮合剤および塩基存在下、対応するヒドラジン I-n 反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-8 と同様である。

[0182] 工程 V-12

スルホニルフェニルケトヒドラジド誘導体 V-k のキナゾリノン環構築工程である。当工程はスルホニルフェニルケトヒドラジド誘導体 V-k を蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-9 と同様である。

[0183] 工程 V-13

保護アミン誘導体 V-l からのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc 基を指す。当工程は、保護アミン誘導体 V-

Iを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V-16と同様である。

[0184] 工程V-14

アントラニル酸誘導体V-mからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体V-mを縮合剤および塩基の存在下、対応するヒドラジンI-hと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-8と同様である。

[0185] 工程V-15

スルファニルフェニルケトヒドラジド誘導体V-nのキナゾリノン環構築工程である。当工程は、スルファニルフェニルケトヒドラジド誘導体V-nを蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-9と同様である。

[0186] 工程V-16

スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V-oの2級アミノ基に対するBoc化工程である。当工程は、スルファニルフェニルキナゾリノン誘導体V-oを塩基性条件下、Boc化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V-9と同様である。

[0187] 工程V-17

スルファニル誘導体V-pからスルホニル誘導体への酸化工程である。当工程は、スルファニル誘導体V-pを酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-10と同様である。

[0188] 工程V-18

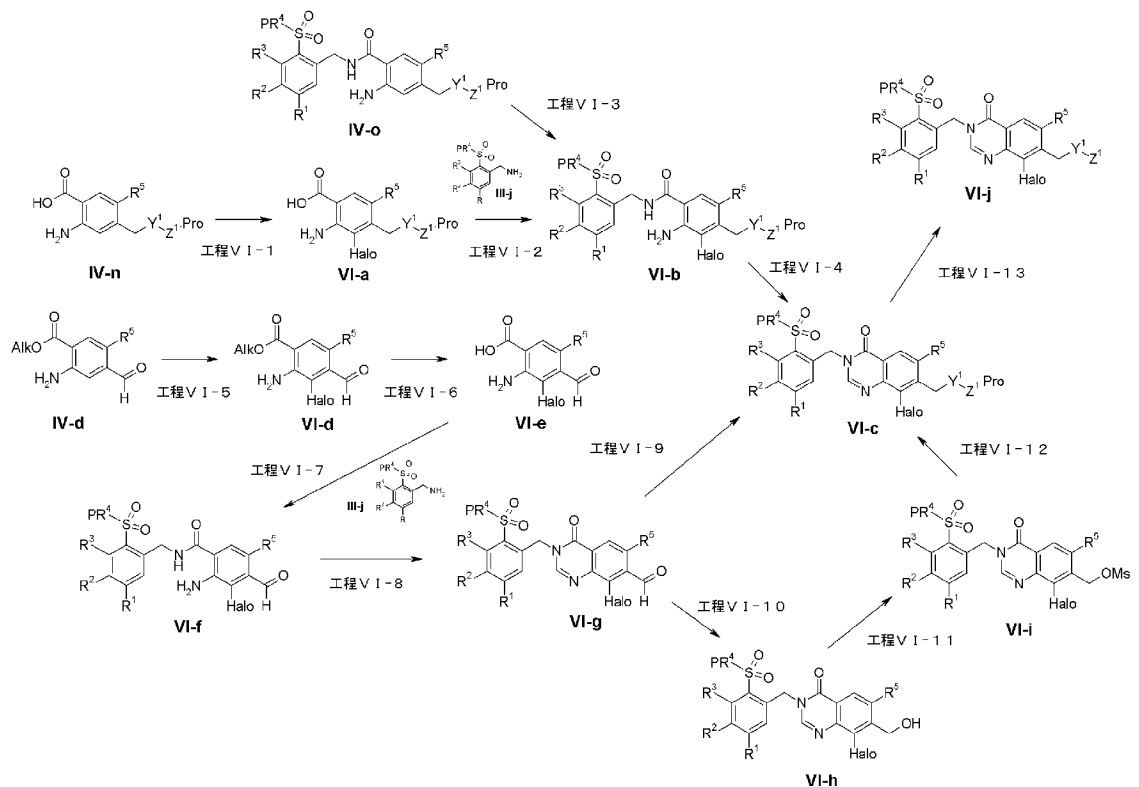
トルエン誘導体V-qのプロモ化工程である（Wohler-Ziegler反応）。当工程は、トルエン誘導体V-qを触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ化剤と加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I I-12と同様である。

[0189] 工程 V-19

臭化ベンジル誘導体 V-r からの置換反応による C-N 結合生成工程である。当工程は、臭化ベンジル誘導体 V-r を塩基の存在下、Y1-Z1-Pro r o に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V-11 と同様である。

[0190] 製造方法 V I

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 A^6 が CR^6 、 R^6 が $\text{CH}_2\text{Y}^1\text{Z}^1$ 、 A^7 が CR^7 、 R^7 がハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0191] 工程 V I-1

アントラニル酸誘導体 I V-n からのハロゲン化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体 I V-n を加熱下、ハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。ハロゲン化剤としては、N-ハロゲンコハク酸イミド、ハロ

化スルフリル、酸性条件下や還元鉄粉存在下での塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられるが、好ましくは、N-ハロゲンコハク酸イミドである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール、水などが挙げられるが、好ましくはDMFである。

[0192] 工程V 1-2

アントラニル酸誘導体V 1-aからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体V 1-aを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン1 1-jと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1-8と同様である。

[0193] 工程V 1-3

スルホニルフェニルアミド誘導体1 V-oからのハロゲン化工程である。当工程は、スルホニルフェニルアミド誘導体1 V-oを加熱下、ハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程V 1-1と同様である。

[0194] 工程V 1-4

アミド誘導体V 1-bのキナゾリノン環構築工程である。当工程は、アミド誘導体V 1-bを蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1-9と同様である。

[0195] 工程V 1-5

ベンズアルデヒド誘導体1 V-dからのハロゲン化工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体1 V-dを加熱下、ハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程V 1-1と同様である。

[0196] 工程V 1-6

アントラニル酸エステル誘導体V 1-dからの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、アントラニル酸エステル誘導体V 1-dを無機塩基と反応さ

せることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠV-13と同様である。

[0197] 工程ⅠV-7

アントラニル酸誘導体Ⅰ-eのアミド化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体Ⅰ-eを縮合剤および塩基存在下、対応するベンジルアミンⅠ-jと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程Ⅰ-8と同様である。

[0198] 工程ⅠV-8

アミド誘導体Ⅰ-fのキナゾリノン環構築工程である。当工程は、アミド誘導体Ⅰ-fを蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程Ⅰ-9と同様である。

[0199] 工程ⅠV-9

ベンズアルデヒド誘導体Ⅰ-gからの還元的アミノ化によるC-N結合生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体Ⅰ-gを還元剤の存在下、Y¹-Z¹-Proに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠV-4と同様である。

[0200] 工程ⅠV-10

ベンズアルデヒド誘導体Ⅰ-gからアルコールへの還元工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体Ⅰ-gをヒドリド還元剤と反応させることで実施可能である。ヒドリド還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムリチウム、ボラン錯体などが挙げられるが、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウムである。溶媒としては、アルコール系溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくは、メタノールまたはエタノールである。

[0201] 工程ⅠV-11

ベンジルアルコール誘導体 V I - h からの脱離基導入工程（メタンスルホナート化）である。当工程は、ベンジルアルコール誘導体 V I - h を塩基性条件下、メタンスルホニル化剤と反応させることで実施可能である。メタンスルホニル化剤としては、ハロゲン化メタンスルホニル、メタンスルホン酸無水物などが挙げられるが、好ましくは、塩化メタンスルホニルである。塩基としては、3級アミンやピリジンなどが挙げられるが、好ましくは、トリエチルアミンである。溶媒としては、塩基兼溶媒として用いるピリジンや、ハロゲン化アルキルやエーテル溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタンである。

[0202] 工程 V I - 1 2

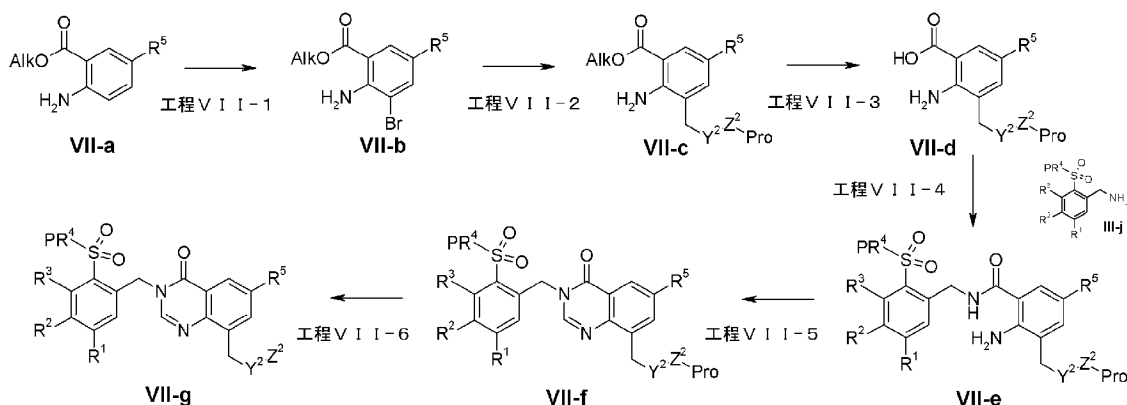
メタンスルホニル誘導体 V I - i からの置換反応工程である。当工程は、メタンスルホニル誘導体 V I - i を、Y¹-Z¹-P r o に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。溶媒として好ましくは、非プロトン性極性溶媒、エーテル系溶媒、ハロメタン系溶媒などが挙げられるが、好ましくは DMF である。反応が遅い場合には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩を加えたり、40℃から80℃にて加熱することが好ましい。

[0203] 工程 V I - 1 3

保護アミン誘導体 V I - c からのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、B o c 基を指す。当工程は、保護アミン誘導体 V I - c を強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V - 1 6 と同様である。

[0204] 製造方法 V I I

一般式 (I) において、A が式 (1)、Q が C H₂、R⁴ がスルホニル基、A⁶ が C H、A⁷ が C R⁷、R⁷ が C H₂ Y² Z² の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0205] 工程 V I I - 1

アントラニル酸エステル誘導体 V I I - a からの臭素化工程である。当工程は、アントラニル酸エステル誘導体 V I I - a を臭素化剤と反応させることで実施可能である。臭素化剤としては、臭素、N-ブロモコハク酸イミド、ジブロモイソシアヌル酸などが挙げられるが、好ましくは臭素である。溶媒としては、ハロゲン化アルキル、DMF などの非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタンである。

[0206] 工程 V I I - 2

ハロアントラニル酸エステル誘導体 V I I - b からの S u z u k i - M o l l a n d e r カップリング反応による C - C 結合生成工程である。当工程は、ハロアントラニル酸エステル誘導体 V I I - b を、パラジウム試薬、塩基の存在下、 $CH_2-Y^2-Z^2-Pro$ に対応する M o l d a n d e r 試薬（カリウムトリフルオロボラート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V - 7 と同様である。

[0207] 工程 V I I - 3

アントラニル酸エステル誘導体 V I I - c からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、アントラニル酸エステル誘導体 V I I - c を無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I V - 13 と同様である。

[0208] 工程 V I I - 4

アントラニル酸誘導体V11-dのアミド化工程である。当工程は、アントラニル酸誘導体V11-dを縮合剤および塩基存在下、対応するベンジルアミン11-jと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1-8と同様である。

[0209] 工程V11-5

アミド誘導体V11-eのキナゾリノン環構築工程である。当工程は、アミド誘導体V11-eを蟻酸およびオルト蟻酸トリアルキルと加熱反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1-9と同様である。

[0210] 工程V11-6

保護アミン誘導体V11-fからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体V11-fを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程1V-16と同様である。

実施例

[0211] 以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

NMR解析

Brucker社製ARX300(300MHz)、Brucker社製AVANCE11600(600MHz)、JEOL社製JNM-GSX400(400MHz)、JEOL社製JNM-EX270(270MHz)、JEOL社製ECA-400(400MHz)、またはVarian社製400MR(400MHz)のいずれかを用いて行ない、NMRデータは、ppm(parts per million)(δ)で示し、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。

[0212] 高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ(LC-MS)

W a t e r s 社製 A c q u i t y 勾配超高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (S Q D)、W a t e r s 社製 A c q u i t y 勾配超高速液体クロマトグラフィー付き S Q D 2 マススペクトルメーター、W a t e r s 社製 2 5 2 5 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (Z Q)、W a t e r s 社製 2 5 2 4 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (S Q D) あるいは、Shimadzu 社製 Nexera 2020 勾配超高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマスを用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表 1 のいずれかを用いた。

[0213]

[表1]

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長 (PDA total)
A	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.6mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH3CN, B) 0.05%TFA, H2O, A/B = 30/70 → 98/2 (3.5 min) → 30/70 (1 min) → 30/70 (0.5 min)	4	210-400nm
B	SQD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH3CN, B) 0.05%TFA, H2O, A/B = 10/90 → 95/5 (3.5 min) → 10/90 (1 min) → 95/5 (0.5 min)	4	210-370nm
C	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.6mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH3CN, B) 0.05%TFA, H2O, A/B = 10/90 → 95/5 (3.5 min) → 10/90 (1 min) → 10/90 (0.5 min)	4	210-400nm
D	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7μm	35°C	A) 0.1%FA, CH3CN, B) 0.1%FA, H2O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) → 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm
E	ZQ	Wakosil-II 3C18 AR, 4.6 mm * 30 mm	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH3CN, B) 0.05%TFA, H2O, A/B = 10/90 → 10/90 (0.2 min) → 95/5 (3.1 min) → 95/5 (1.4 min)	2	210-400nm
F	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7μm	Room Temp.	A) 0.1%FA, CH3CN, B) 0.1%FA, H2O, A/B = 10/90 → 98/2 (1 min) → 98/2 (0.4 min)	1	210-400nm
G	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7μm	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH3CN, B) 0.05%TFA, H2O, A/B = 10/90 → 98/2 (1 min) → 98/2 (0.4 min)	1	210-400nm

H	Acquity I-Class SQD2	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) → 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm
I	Acquity I-Class SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) → 100/0 (0.4 min)	0.9	210-400nm
J	Nexera/2020	Kinetex 1.7 μ C18, 5cmx2.1mm, 1.7 μ m	35°C	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1.5 min) → 100/0 (0.5 min)	1	210-400nm

[0214] マイクロ波反応

Biotage社製 Initiatorによって、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロ波による温度上昇を避けるための、反応容器の空気冷却を含む。

[0215] 市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは20～25°C程度の範囲をいう。

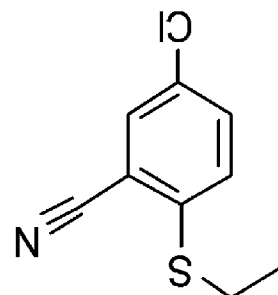
全ての非水性反応は無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。HPLC分取においては、目的物を単離後、必要に応じて中和処理を行いフリー体として得た。

化合物の調製において、好ましくない副反応が起こる可能性がある際は必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007)]に記載の方法により実施した。

[0216] [実施例1]

化合物1

5-クロロ-2-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0217] 5-クロロ-2-フルオロ-ベンゾニトリル (3.60g, 23.1mmol)

のDMF溶液(46ml)を0℃に冷却し、窒素雰囲気下、炭酸カリウム(9.60g, 69.4mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。エタノール(2.05ml, 27.8mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物(4.57g, quant.)を無色固体として得た。

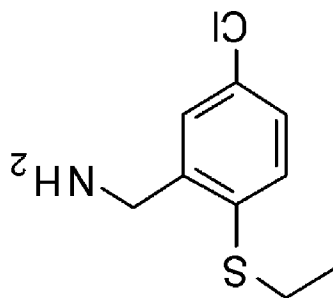
[0218] HPLC保持時間: 2.47分 (分析条件C)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.01 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.14 (2H, q, J = 7.7 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.7 Hz).

[0219] [実施例2]

化合物2

(5-クロロ-2-エチルチオベンゾニトリル)メタシアミン



[0220] 5-クロロ-2-エチルチオベンゾニトリル (化合物1, 4.5

7 g, 23.1 mmol) の THF 溶液 (40 ml) を 0℃ に冷却下、水素化アルミニウムリチウム (2.63 g, 69.4 mmol) を加え、0℃ で 30 分、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を 0℃ に冷却下、水を加えてセライトろ過した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (4.00 g, 85%) を黄色油状物質として得た。

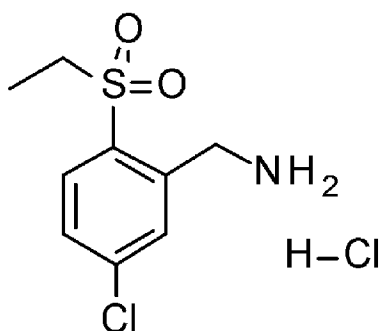
[0221] LCMS: m/z 202 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 C)

[0222] [実施例 3]

化合物 3

(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



[0223] 表題化合物は特許 (WO 2009 131245) 記載の方法に従って (5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン (化合物 2) より合成した。

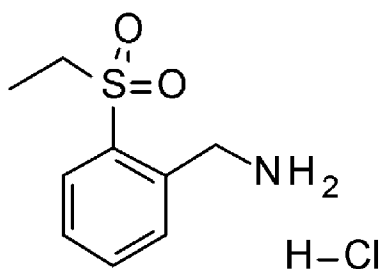
[0224] LCMS: m/z 234 $[M+H-HCl]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 C)

[0225] [実施例 4]

化合物 4

(2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



[0226] (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物3、100mg, 0.37mmol)のメタノール溶液(1.8mL)に10%Pd/Cを加え、水素雰囲気下にて3時間攪拌した。Pd/Cを濾去しメタノールで洗浄後、ろ液と洗浄液をあわせ減圧下溶媒を留去することにより、表題化合物(89.3mg, quant.)を無色固体として得た。

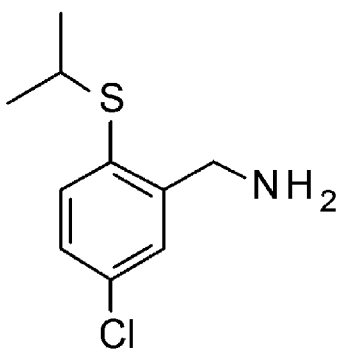
[0227] LCMS: m/z 200 $[M+H-HCl]^+$

HPLC保持時間: 0.27分 (分析条件D)

[0228] [実施例5]

化合物5

(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルファニルフェニル)メタンアミン

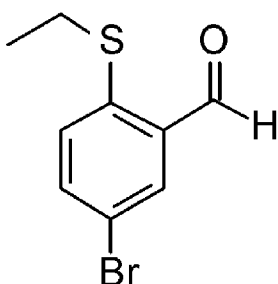


[0229] 化合物1、2と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物1の条件では、エタンチオールの代わりにプロパン-2-チオールを用いた。

[0230] [実施例6]

化合物6

5-プロモ-2-エチルスルファニル-ベンズアルデヒド



[0231] 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (546 mg, 2.7 mmol) のDMF溶液 (1.08 ml) にナトリウム エタンチオラート (362 mg, 4.3 mmol) を加え、80℃で攪拌した。1時間後、ナトリウム エタンチオラート (123 mg, 1.5 mmol) を追加した。15分後、反応液を室温に戻し、1 N塩酸水溶液を加えて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、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (163 mg, 24%) を黄色油状物質として得た。

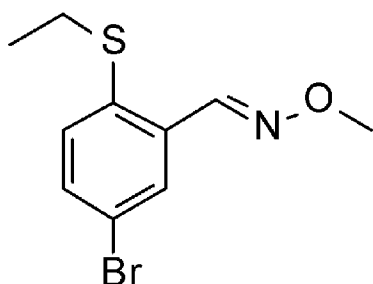
[0232] HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件D)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.33 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.97 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0233] [実施例7]

化合物7

5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンズアルデヒド O-メチルーオキシム



[0234] 5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンズアルデヒド（化合物6，163mg，0.66mmol）のピリジン溶液（0.42ml）にヒドロキシルアミンメチルエーテル塩酸塩（61mg，0.73mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸水溶液で2回、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

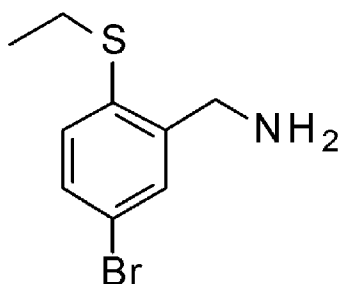
[0235] LCMS: m/z 274 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.10分（分析条件D）

[0236] [実施例8]

化合物8

（5-ブロモ-2-エチルスルファニルフェニル）メタンアミン



[0237] 5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンズアルデヒド オ-メチルオキシム（化合物7，182mg，0.66mmol）の粗生成物のTHF溶液にテトラヒドロフランボランの1mol/l THF溶液（1.66ml，1.7mmol）を加え、80℃で2.5時間攪拌した。反応混合液を0℃に冷却し、粉碎した氷と1N塩酸水溶液（3ml）を加えた後、90℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした後、ジクロロ

メタンで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

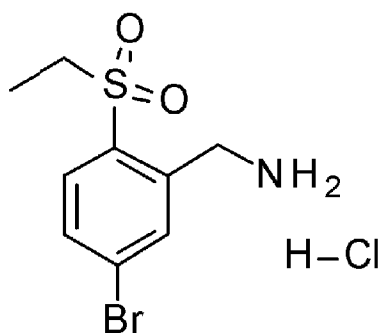
[0238] HPLC保持時間： 0.48分 (分析条件D)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.89 (2H, s), 2.93 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0239] [実施例9]

化合物9

(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



[0240] 5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン (化合物8) の粗生成物のTHF溶液 (2ml) にBoc2Oを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、(5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (168mg、化合物6からの3段階通算収率73%) を黄色油状物質として得た。

[0241] HPLC保持時間： 1.01分 (分析条件D)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J =$

2. 2, 8. 4 Hz), 7. 18 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 4. 97 (1H, brs), 4. 38 (2H, brd, J = 5. 7 Hz), 2. 91 (2H, q, J = 7. 5 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 30 (3H, t, J = 7. 5 Hz).

[0242] (5-ブロモ-2-エチルスルファニルーベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (168 mg, 0. 49 mmol) のジクロロメタン溶液 (2. 4 ml) を 0℃ に冷却下、m-CPBA (234 mg, 1. 02 mmol) を加えた後、室温に戻して 4 時間攪拌した。反応混合液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後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、(5-ブロモ-2-エタンスルホニルーベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (180 mg、収率 98%) を黄色油状物質として得た。

[0243] LCMS: m/z 322 [M - (2-methylpropene) + H]⁺

HPLC 保持時間: 0. 84 分 (分析条件 D)

[0244] (5-ブロモ-2-エタンスルホニルーベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (180 mg, 0. 48 mmol) に 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 (2. 4 ml) を加え、室温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (130 mg, 収率 87%) を無色固体として得た。

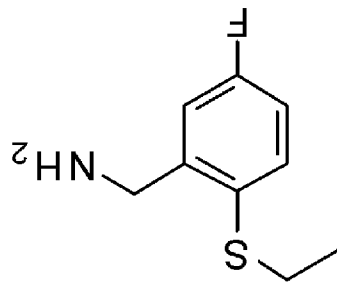
[0245] LCMS: m/z 278 [M + H - HCl]⁺

HPLC 保持時間: 0. 38 分 (分析条件 D)

[0246] [実施例 10]

化合物 10

(2-エチルスルファニルー5-フルオロフェニル)メタンアミン



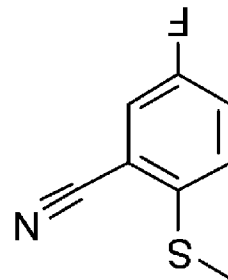
[0247] 化合物 1、2 と同様の条件で、2，5-ジフルオロベンゾニトリルより、

表題化合物を合成した。

[0248] [実施例 11]

化合物 11

5-フルオロ-2-メチルアルファニルベンゾニトリル



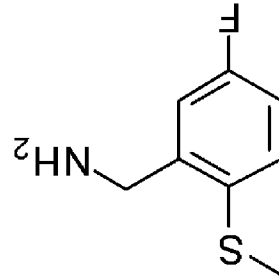
[0249] 化合物 6 と同様の条件で、2，5-ジフルオロベンゾニトリルより、表題

化合物を合成した。ただし、ナトリウム エタンチオラートの代わりにナトリウム メタンチオラートを用い、反応温度を 90 度にて行った。

[0250] [実施例 12]

化合物 12

(5-フルオロ-2-メチルアルファニルベンゾニトリル) メタンアミン

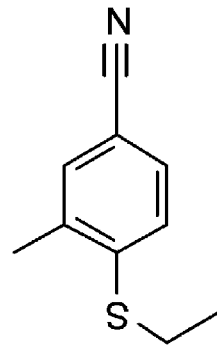


[0251] 化合物 2 と同様の条件で、5-フルオロ-2-メチルアルファニルベンゾ
ニトリル (化合物 11) より、表題化合物を合成した。

[0252] [実施例 13]

化合物 13

4-エチルアルファニル-3-メチルベンゾニトリル

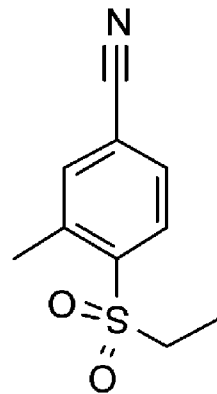


[0253] 化合物 1 と同様の条件で、4-フルオロ-3-メチルベンゾニトリルより

[0254] [実施例 14]

化合物 14

4-エチルアルファニル-3-メチルベンゾニトリル



[0255] 4-エチルアルファニル-3-メチルベンゾニトリル (化合物 13、3、

96 g、22.3 mmol) の DCM 溶液 (100 ml) に、m-CPA (15.0 g、67.0 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した。有機層をアミノシリカゲルを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアミノ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、表題化合物 (4.51 g、収率 97%) を得た。

[0256] HPLC 保持時間：1.58 分 (分析条件 C)

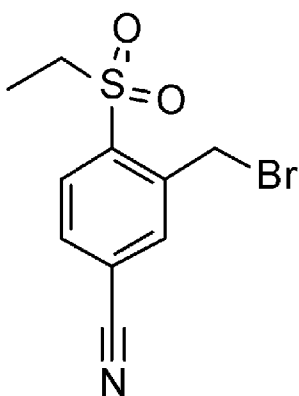
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (1H,

d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 0.8, 8.1 \text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J = 0.8 \text{ Hz}$), 3.19 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.75 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$).

[0257] [実施例 15]

化合物 15

3-ブロモメチルー4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0258] 4-エタンスルホニルー3-メチルーベンゾニトリル (化合物 14、4.51 g、21.6 mmol) および NBS (4.22 g、23.7 mmol) の四塩化炭素溶液 (100 ml) に 70% 過酸化ベンゾイル (746 mg、2.2 mmol) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を DCM に溶解させて、シリカゲルおよびアミノシリカゲルを用いてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルと DCM の混合溶媒を用いて懸濁洗浄し、表題化合物 (4.14 g、64%) を無色固体として得た。

[0259] HPLC 保持時間: 1.87 分 (分析条件 C)

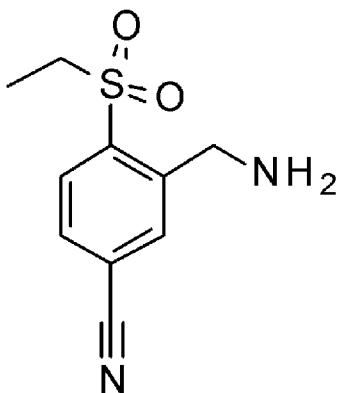
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 1.4, 8.1 \text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 3.41 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)

).

[0260] [実施例 16]

化合物 16

3-アミノメチル-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0261] 3-ブロモメチル-4-エタンスルホニルベンゾニトリル（化合物 15、250 mg、0.87 mmol）の EtOH 溶液（12.5 ml）に 25% アンモニア水溶液（2.5 ml）を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM）で精製し、表題化合物（102 mg、46%）を無色固体として得た。

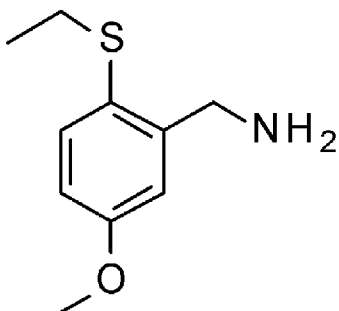
[0262] LCMS: m/z 225 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.25 分（分析条件 D）

[0263] [実施例 17]

化合物 17

(2-エチルスルファニル-5-メトキシフェニル)メタンアミン



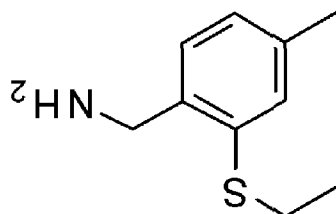
[0264] 化合物 1、2 と同様の条件で、2-フルオロ-5-メトキシベンゾニトリ

ルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 1 の条件では、反応温度を 80 度で行った。

[0265] [実施例 18]

化合物 18

(2-エチルアルファニル-4-メチルフェニル)メタシアミン

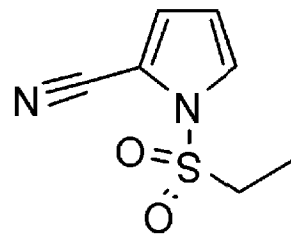


[0266] 化合物 1、2 と同様の条件で、2-プロモ-4-メチルベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 1 の条件では、反応温度を 90 度で行った。

[0267] [実施例 19]

化合物 19

1-エチルアルファニル-2-カルボニトリル



[0268] 1H-ピロール-2-カルボニトリル (500 mg, 5.43 mmol) および TEA (1.51 ml, 10.9 mmol) の THF (5 ml) と DCM (5 ml) の混合溶液に、塩化エタニルホニル (0.98 g, 7.60 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて DCM で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (694 mg, 69%) を無色油状物として得た。

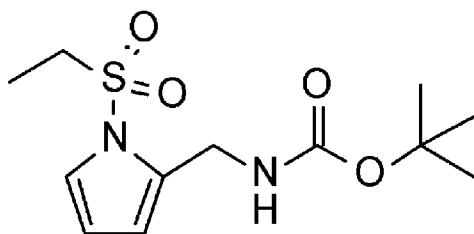
[0269] LCMS : m/z 185 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.55分 （分析条件D）

[0270] [実施例20]

化合物20

N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸
tert-ブチル



[0271] 1-エチルスルホニルピロール-2-カルボニトリル（化合物19, 686 mg, 3.72 mmol）、Boc2O（1.71 ml, 7.44 mmol）および塩化ニッケル（II）六水和物（221 mg, 0.93 mmol）のメタノール溶液（15 ml）を0℃に冷却下、水素化ホウ素ナトリウム（1.13 g, 29.8 mmol）を5分割して5分おきに加え、0℃のまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（629 mg, 59%）を無色固体として得た。

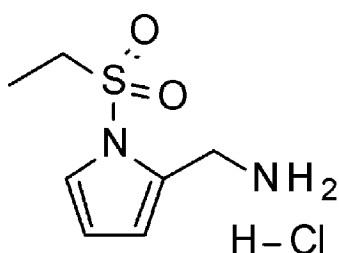
[0272] LCMS: m/z 172 $[M - Boc - NH_2]^+$

HPLC保持時間： 0.72分 （分析条件D）

[0273] [実施例21]

化合物21

(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩



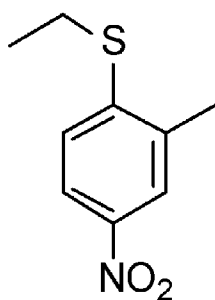
[0274] N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物20, 232 mg, 0.805 mmol) の酢酸エチル溶液 (3.0 ml) に、室温で4 N塩酸/酢酸エチル溶液 (1.5 ml) を加え、室温にて15時間攪拌した。得られた沈殿を濾過にて分離し、表題化合物 (164 mg, 91%) を白色固体として得た。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.43 (2 H, brs), 7.26 (1 H, dd, $J = 1.6, 3.3$ Hz), 6.55–6.58 (1 H, m), 6.39 (1 H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 4.20 (2 H, s), 3.68 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.11 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0276] [実施例22]

化合物22

1-エチルスルファニル-2-メチル-4-ニトロベンゼン

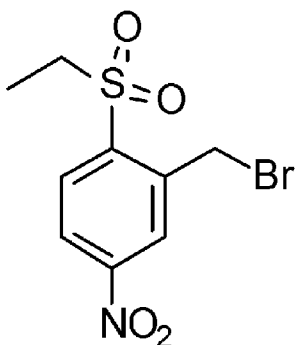


[0277] 化合物1と同様の条件で、1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼンより、表題化合物を合成した。

[実施例23]

化合物23

2-(ブロモメチル)-1-エチルスルホニル-4-ニトロベンゼン

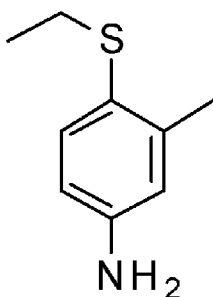


[0278] 化合物 14、15 と同様の条件で、1-エチルスルファニル-2-メチル-4-ニトロベンゼン（化合物 22）より、表題化合物を合成した。

[0279] [実施例 24]

化合物 24

4-エチルスルファニル-3-メチルアニリン



[0280] 1-エチルスルファニル-2-メチル-4-ニトロベンゼン（化合物 22、6.6 g、33.5 mmol）の MeOH（297 ml）／水（33 ml）溶液に、塩化アンモニウム（5.7 g、107 mmol）および亜鉛（21.9 g、335 mmol）を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（5.4 g、97%）を茶色油状物質として得た。

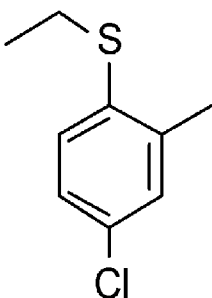
[0281] $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ : 7.22（1H, d, $J = 7.8$ Hz）, 6.58（1H, d, $J = 2.7$ Hz）, 6.50（1H, dd, $J = 2.7, 7.8$ Hz）, 3.24（2H, brs）, 2.74（2H, q, J

= 7.2 Hz), 2.37 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0282] [実施例 25]

化合物 25

4-クロロ-1-エチルスルファニル-2-メチルベンゼン



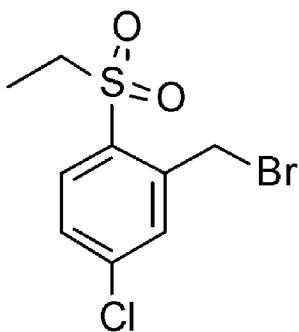
[0283] 亜硝酸tert-ブチル (1.07 ml、8.97 mmol) および塩化銅 (II) (965 mg、7.17 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、(4-エチルスルファニル-3-メチルアニリン (化合物 24、1.0 g、5.98 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を加え、65℃にて10分間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、20%塩酸水溶液に希釈し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (0.84 g, 75%) を黄色油状物質として得た。

[0284] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 – 7.20 (3H, m), 2.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.33 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0285] [実施例 26]

化合物 26

2-(ブロモメチル)-4-クロロ-1-エチルスルホニルベンゼン

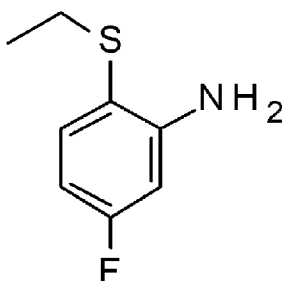


[0286] 化合物 14、15 と同様の条件で、4-クロロ-1-エチルスルファニル-2-メチルベンゼン（化合物 25）より、表題化合物を合成した。

[0287] [実施例 27]

化合物 27

2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリン



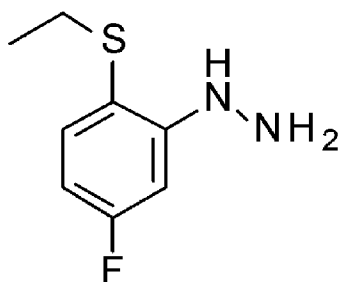
[0288] 窒素雰囲気下、2-アミノ-4-フルオロベンゼンチオール（1.13 g, 7.9 mmol）、炭酸セシウム（3.09 g, 9.5 mmol）、よう化テトラ-n-ブチルアンモニウム（3.21 g, 8.7 mmol）の DMF 懸濁液（10 ml）に、よう化エチル（0.66 ml, 8.3 mmol）を加え、2.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.19 g, 88%）を無色油状物質として得た。

[0289] LCMS: m/z 172 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.35 分（分析条件 C）

[0290] [実施例 28]

化合物 28

(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル) ヒドラジン

[0291] 2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリン (化合物 27、300 mg、1.8 mmol) の水懸濁液 (1.8 ml) に濃塩酸 (1.8 ml) および亜硝酸ナトリウム (145 mg、2.1 mmol) を加え、氷冷下にて 2 時間攪拌した。この反応液に第二塩化スズ二水和物 (9.9 mg、4.0 mmol) の濃塩酸溶液 (1.8 ml) を加え、氷冷下にて 1 時間攪拌した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加え、DCM で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物 (299 mg、91%) をピンク色油状物質として得た。

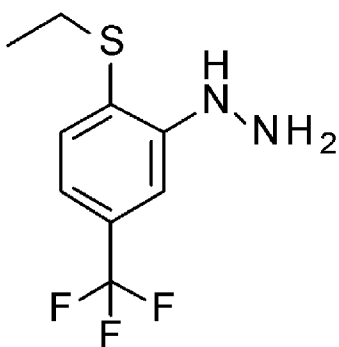
[0292] HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 D)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (1H, dd, $J = 8.2, 6.6$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.40 (1H, td, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 3.58 (2H, br s), 2.65 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0293] [実施例 29]

化合物 29

[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル] ヒドラジン

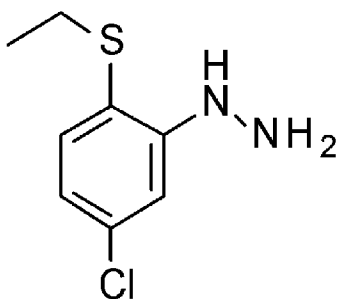


[0294] 化合物 27、28 と同様の条件で、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。

[0295] [実施例 30]

化合物 30

(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン

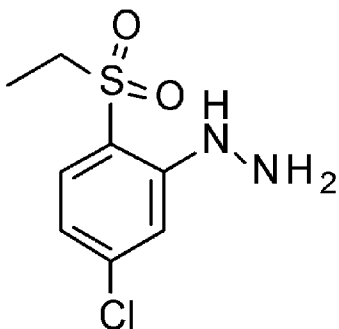


[0296] 化合物 27、28 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。

[0297] [実施例 31]

化合物 31

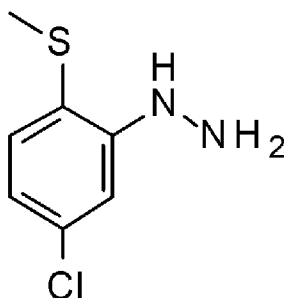
(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン



[0298] 化合物 14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン (化合物 30) より、表題化合物を合成した。

[0299] [実施例 3 2]

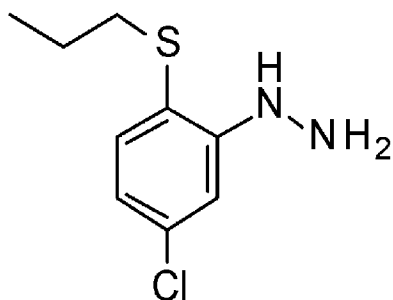
化合物 3 2

(5-クロロ-2-メチルスルファニルフェニル) ヒドラジン

[0300] 化合物 2 7、2 8 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 2 7 の条件では、よう化エチルの代わりによう化メチルを用いた。

[0301] [実施例 3 3]

化合物 3 3

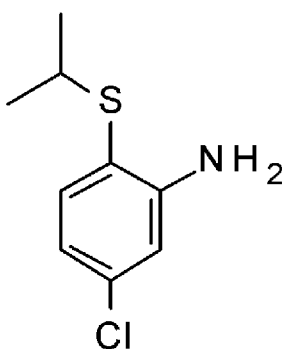
(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル) ヒドラジン

[0302] 化合物 2 7、2 8 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 2 7 の条件では、よう化エチルの代わりに 1-ヨードプロパンを用いた。

[0303] [実施例 3 4]

化合物 3 4

5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルファニルアニリン

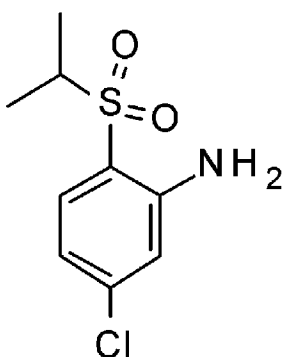


[0304] 化合物 27 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化エチルの代わりに 2-ヨードプロパンを用い、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを加えずに行った。

[0305] [実施例 35]

化合物 35

5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルアニリン

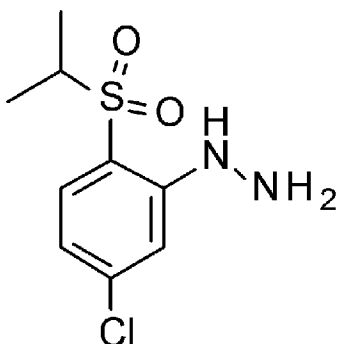


[0306] 化合物 14 と同様の条件で、5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルファニルアニリン（化合物 34）より、表題化合物を合成した。

[0307] [実施例 36]

化合物 36

(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルフェニル) ヒドラジン

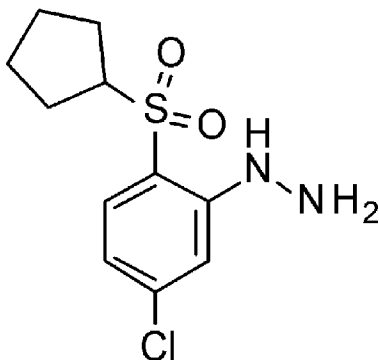


[0308] 化合物 28 と同様の条件で、5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルアニリン（化合物 35）より、表題化合物を合成した。

[0309] [実施例 37]

化合物 37

(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル) ヒドラジン

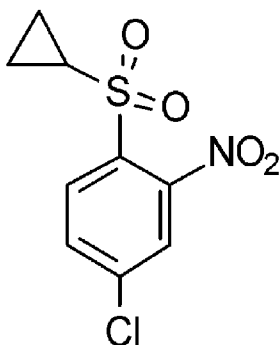


[0310] 化合物 34、35、36 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 34 の条件では、2-ヨードプロパンの代わりにブロモシクロペンタンを用いた。

[0311] [実施例 38]

化合物 38

4-クロロ-1-シクロプロピルスルホニル-2-ニトロベンゼン



[0312] 4-クロロ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（1.02 g、5.78 mmol）の DMF 溶液（5 ml）にシクロプロパンスルフィン酸ナトリウム塩（890 mg、6.95 mmol）を加え、70℃にて 2.5 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、生じた沈殿をろ取し、得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、表題化合物（1.26 g、83%）を

無色固体として得た。

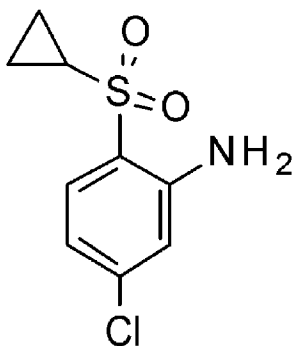
[0313] LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.72分 (分析条件D)

[0314] [実施例39]

化合物39

5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルアニリン



[0315] 4-クロロ-1-シクロプロピルスルホニル-2-ニトロベンゼン (化合物38、1.26g、4.65mmol) のEtOH (19ml) および水 (5ml) 溶液に鉄粉 (779mg、13.3mmol) および37%塩酸水溶液 (0.191mL、2.33mmol) を加え、85℃にて1.5時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過してEtOHで洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (817mg, 73%) を無色固体として得た。

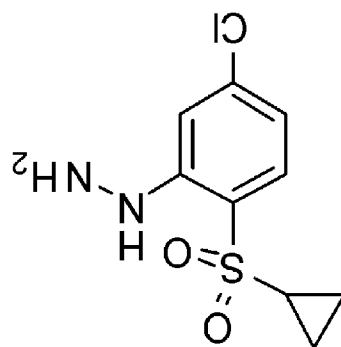
[0316] LCMS: m/z 232 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.68分 (分析条件D)

[0317] [実施例40]

化合物40

(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルフェニル) ヒドラジン



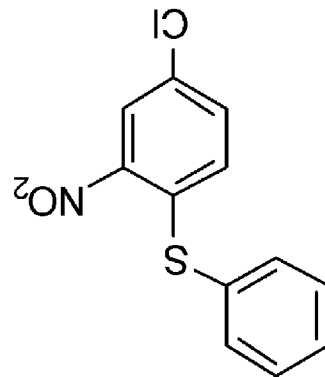
[0318] 化合物 28 と同様の条件で、5-クロロプロピルアルコール

アニリン (化合物 39) より、表題化合物を合成した。

[0319] [実施例 41]

化合物 41

4-クロロ-2-ニトロ-1-フェニルプロピルベンゼン



[0320] 1, 4-ジクロロ-2-ニトロベンゼン (190 mg, 0.990 mmol)

1)、ベンゼンチオール (0.101 ml, 0.988 mmol) および水

酸化ナトリウム (40 mg, 1.00 mmol) の EtOH 水溶液 (0.8

ml) を加熱還流下 1 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、減圧濃

縮して EtOH を除去した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にヘ

キサンを加え、0 度にて一晩攪拌した。析出した黄色固体を分取 TLC (酢

酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (160 mg, 61%) を得た

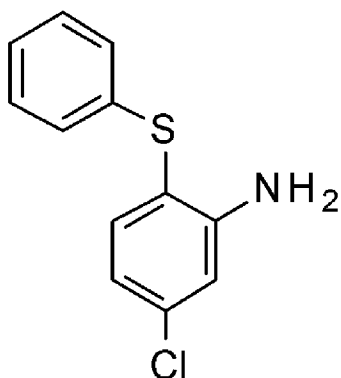
[0321] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.51–7.55 (2H, m), 7.44–7.47 (3

H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.7 Hz)

[0322] [実施例 4 2]

化合物 4 2

5-クロロ-2-フェニルスルファニルアニリン

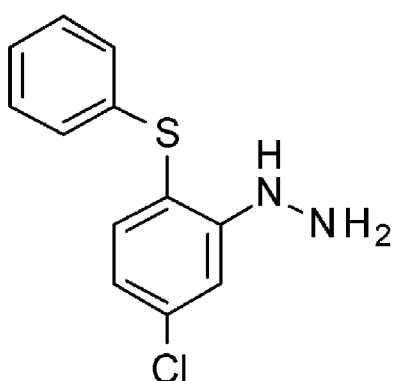


化合物 2 4 と同様の条件で、4-クロロ-2-ニトロ-1-フェニルスルファニルベンゼン（化合物 4 1）より、表題化合物を合成した。

[0323] [実施例 4 3]

化合物 4 3

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル) ヒドラジン

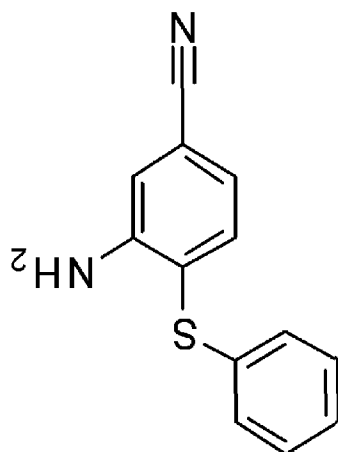


[0324] 化合物 2 8 と同様の条件で、5-クロロ-2-フェニルスルファニルアニリン（化合物 4 2）より、表題化合物を合成した。

[0325] [実施例 4 4]

化合物 4 4

3-アミノ-4-フェニルスルファニルベンゾニトリル



[0326] 3-アミノ-4-クロロベンゾニトリル (562 mg、3.69 mmol)

) およびソジオチオベンゼン (731 mg、5.53 mmol) のDMF溶

液 (3.7 ml) を、マイクロ波反応装置を用いて150℃にて50分攪拌

した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出

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乾

燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (637

mg、76%) を無色固体として得た。

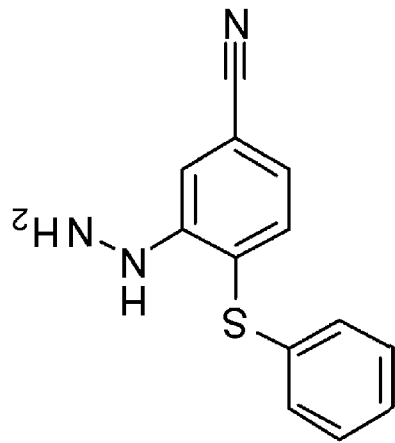
[0327] LCMS: m/z 227 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.40分 (分析条件C)

[0328] [実施例45]

化合物45

3-ヒドロキシニル-4-フェニルチオベンゾニトリル

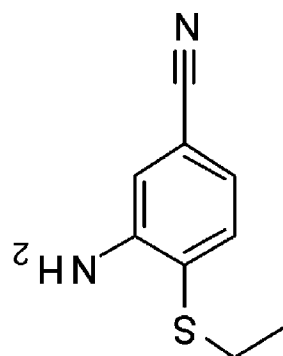


[0329] 化合物 28 と同様の条件で、3-アミノ-4-フェニルプロパニルベンゾニトリル (化合物 44) より、表題化合物を合成した。

[0330] [実施例 46]

化合物 46

3-アミノ-4-フェニルプロパニルベンゾニトリル



[0331] 3-アミノ-4-クロロベンゾニトリル (1.96 g, 12.85 mmol)

1) の DMF 溶液 (12 ml) に、ナトリウム エタノチオラート (1.6

2 g, 19.27 mmol) を加え、マイクロ波反応装置を用いて 80°C で

50 分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、EtOAc (250 ml)

1) で希釈した。得られた溶液を半飽和食塩水 (100 ml, 3 回) で洗浄

した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮

し、得られた残渣をアミシリカルラムクロマトグラフィー (EtOAc

／n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.13 g, 93%) を淡黄色

固体として得た。

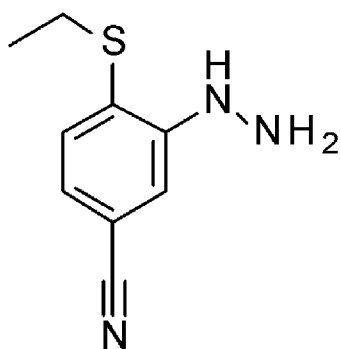
[0332] LCMS: m/z 179 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.00 分 (分析条件 C)

[0333] [実施例 47]

化合物 47

4-エチルプロパニルベンゾニトリル

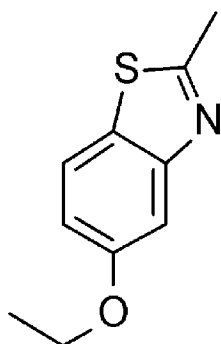


[0334] 化合物 28 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル（化合物 46）より、表題化合物を合成した。

[0335] [実施例 48]

化合物 48

5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール

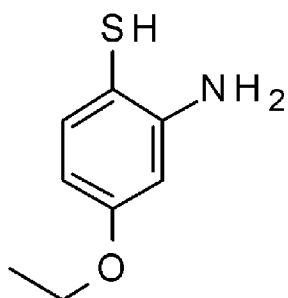


[0336] 化合物 27 と同様の条件で、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-オールより、表題化合物を合成した。

[0337] [実施例 49]

化合物 49

2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール



[0338] 5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール（化合物 48, 858 mg, 4.44 mmol）に、窒素雰囲気下、30 wt %水酸化ナトリ

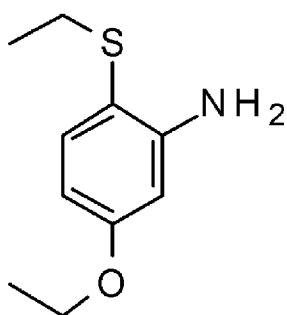
ウム水溶液（13 ml）とエチレングリコール（13 ml）を室温に加え、この反応懸濁混合液を加熱還流下5.5時間攪拌した。室温まで冷却後、ジエチルエーテルで3回洗浄し（20 ml × 3）、水層を0℃に冷却した後、36%塩酸水溶液を加えてpH 2から3にし、ジエチルエーテルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.28 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.24–6.29 (2 H, m), 4.29 (2 H, br s), 3.97 (2 H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (1 H, s), 1.38 (3 H, t, $J = 6.9$ Hz).

[0340] [実施例50]

化合物50

5-エトキシ-2-エチルスルファニルアニリン

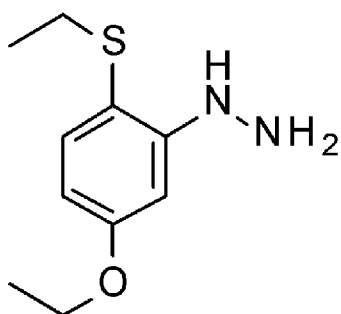


[0341] 化合物27と同様の条件で、2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール（化合物49）より、表題化合物を合成した。

[0342] [実施例51]

化合物51

(5-エトキシ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン

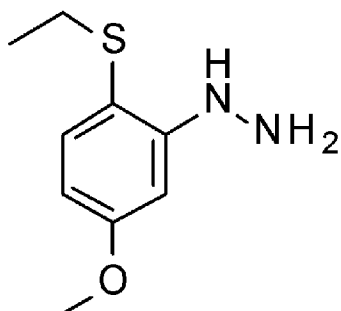


[0343] 化合物 28 と同様の条件で、5-エトキシ-2-エチルスルファニルアニリン（化合物 50）より、表題化合物を合成した。

[0344] [実施例 52]

化合物 52

(2-エチルスルファニル-5-メトキシフェニル) ヒドラジン

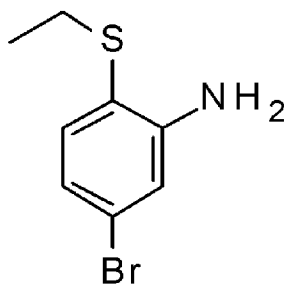


[0345] 化合物 49、50、51 と同様の条件で、5-メトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾールより、表題化合物を合成した。

[0346] [実施例 53]

化合物 53

5-ブロモ-2-エチルスルファニルアニリン

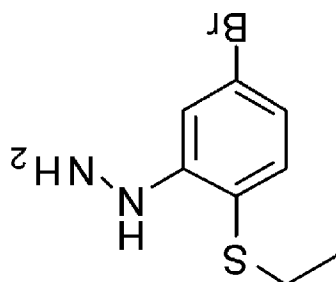


[0347] 化合物 49、50 と同様の条件で、5-ブロモ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾールより、表題化合物を合成した。

[0348] [実施例 54]

化合物 54

(5-プロモ-2-エチルアルファニル) トロジン



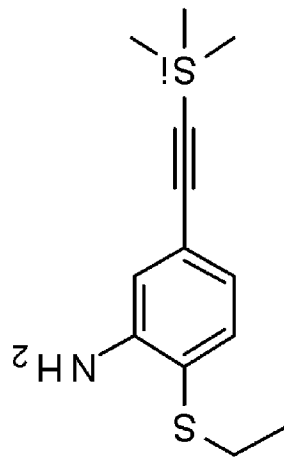
[0349] 化合物 28 と同様の条件で、5-プロモ-2-エチルアルファニルアニ

ン (化合物 53) より、表題化合物を合成した。

[0350] [実施例 55]

化合物 55

2-エチルアルファニル-5-(2-トリメチルシリルエチル) アニン



[0351] 窒素雰囲気下、5-プロモ-2-エチルアルファニルアニン (化合物 5

3、105 mg、0.45 mmol) の DMF 溶液 (2 ml) に、トリメチ

ルシリルアセチレン (0.19 ml、1.35 mmol)、酢酸パラジウム

(11) (15.2 mg、0.068 mmol)、トリフェニルホスフィン

(35.5 mg、0.14 mmol)、炭酸カリウム (125 mg、0.9

0 mmol) を加え、80度で5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合

物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル

クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)、で精製し、表題化合物 (7

9. 5 mg, 71%) を淡黄色油状物質として得た。

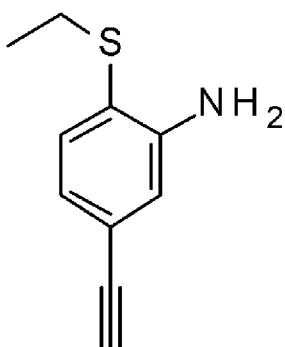
[0352] LCMS: m/z 250 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.16分 (分析条件C)

[0353] [実施例56]

化合物56

2-エチルスルファニル-5-エチニルアニリン



[0354] 2-エチルスルファニル-5-(2-トリメチルシリルエチニル)アニリン (化合物55、79.5 mg、0.32 mmol) のTHF溶液 (2.0 ml) に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M-THF溶液 (0.63 ml、0.63 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣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、表題化合物 (31.6 mg, 42%) を淡黄色油状物質として得た。

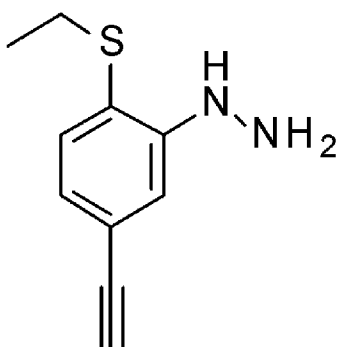
[0355] LCMS: m/z 178 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.17分 (分析条件C)

[0356] [実施例57]

化合物57

(2-エチルスルファニル-5-エチニルフェニル) ヒドラジン

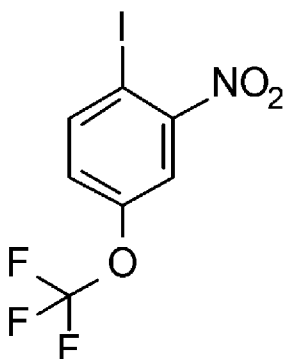


[0357] 化合物 28 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-エチニルアニリン（化合物 56）より、表題化合物を合成した。

[0358] [実施例 58]

化合物 58

1-ヨード-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン



[0359] 2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン（1.11 g、4.98 mmol）、35%塩酸水溶液（7.2 ml）および水（7.2 ml）の混合物に、氷冷下、氷（8 g）と亜硝酸ナトリウム（378 mg、5.48 mmol）を加え20分撹拌した後、酢酸（5 ml）を加え、室温にて20分撹拌した。氷冷下、亜硝酸ナトリウム（80.7 mg、1.17 mmol）を加え、20分撹拌した後、水（1.5 ml）に溶解させたヨウ化カリウム（1.22 g、7.38 mmol）を加え30分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.07 g、65%）を橙色油状物

質として得た。

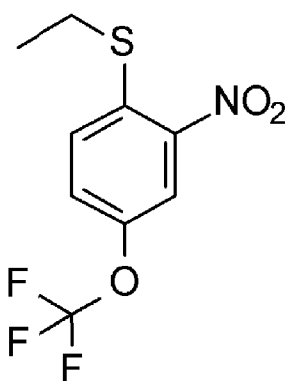
[0360] LCMS: m/z 334 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分 (分析条件H)

[0361] [実施例59]

化合物59

1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン



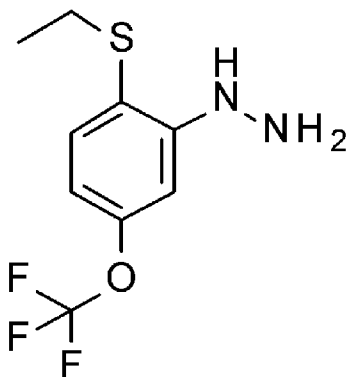
[0362] 1-ヨード-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (63.7 mg、0.191 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (1 ml) にトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (17.3 mg、0.019 mmol)、(5-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチルキサンテン-4-イル)-ジフェニルホスファン (23.5 mg、0.041 mmol)、DIPEA (0.098 ml、0.574 mmol) およびエタノール (0.028 ml、0.383 mmol) を加え、80℃にて30分撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を無水チオ硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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) で精製し表題化合物 (41.1 mg, 80%) を黄色固体として得た。

[0363] $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, s), 7.44 (2H, s), 3.01 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0364] [実施例 6 0]

化合物 6 0

[2 - エチルスルファニル - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ヒド
ラジン

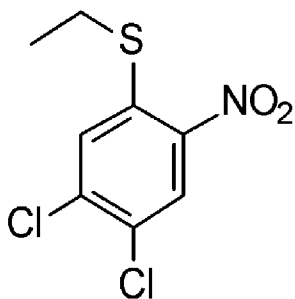


[0365] 化合物 4 2、4 3 と同様の条件で、1 - エチルスルファニル - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン (化合物 5 9) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 4 2 の条件では、飽和塩化アンモニウム水溶液の代わりに酢酸を用いた。

[0366] [実施例 6 1]

化合物 6 1

1, 2 - ジクロロ - 4 - エチルスルファニル - 5 - ニトロベンゼン

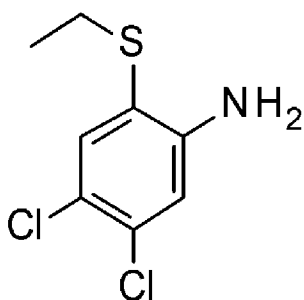


[0367] 化合物 1 と同様の条件で、1, 2 - ジクロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼンより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムの代わりに TEA を用いた。

[0368] [実施例 6 2]

化合物 6 2

4, 5 - ジクロロ - 2 - エチルスルファニルアニリン

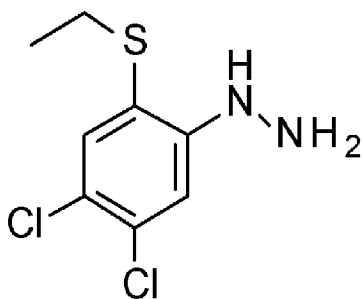


[0369] 化合物 39 と同様の条件で、1,2-ジクロロ-4-エチルスルファニル-5-ニトロベンゼン（化合物 61）より、表題化合物を合成した。ただし、37%塩酸水溶液の代わりに飽和塩化アンモニウム水溶液を用いた。

[0370] [実施例 63]

化合物 63

(4,5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン

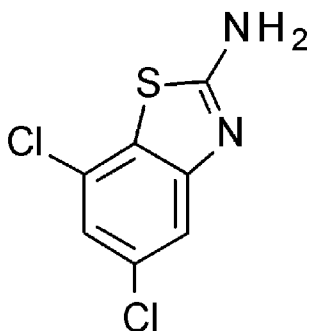


[0371] 化合物 28 と同様の条件で、4,5-ジクロロ-2-エチルスルファニルアニリン（化合物 62）より、表題化合物を合成した。

[0372] [実施例 64]

化合物 64

5,7-ジクロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン



[0373] (3,5-ジクロロフェニル) チオ尿素（500mg, 2.26mmol）のクロロホルム溶液（4.0ml）に、窒素雰囲気下、0℃で臭素-1,

4-ジオキサンコンプレックス (561 mg, 2.26 mmol) を加え、0℃にて1.0時間、80℃で22時間攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧濃縮して得られた残渣を水で洗浄し、エタノールで再結晶した。得られた粉体を濾過にて分離し、さらに濾液を減圧濃縮して得られた残渣をエタノールで洗浄し、濾過にて粉体を濾取した。2つの粉体を合わせて表題化合物 (209 mg, 42%) を得た。

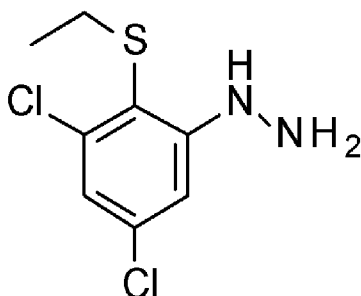
[0374] LCMS: m/z 219 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.89分 (分析条件C)

[0375] [実施例65]

化合物65

(3,5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン

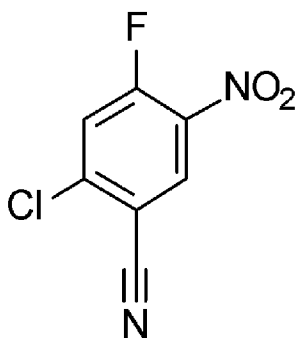


[0376] 化合物49、50、51と同様の条件で、5,7-ジクロロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン (化合物64) より、表題化合物を合成した。

[0377] [実施例66]

化合物66

2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル



[0378] 2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル (500 mg, 3.21 mmol)

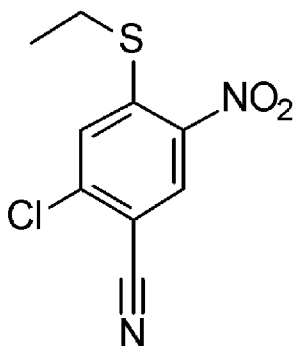
1) の硫酸溶液 (3.0 ml) に、室温で発煙硝酸 (3.0 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え中和した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (605 mg) を得た。

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.9$ Hz).

[0380] [実施例 67]

化合物 67

2-クロロ-4-エチルスルファニル-5-ニトロベンゾニトリル

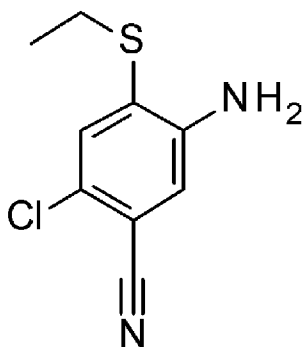


[0381] 化合物 1 と同様の条件で、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (化合物 66) より、表題化合物を合成した。

[0382] [実施例 68]

化合物 68

5-アミノ-2-クロロ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



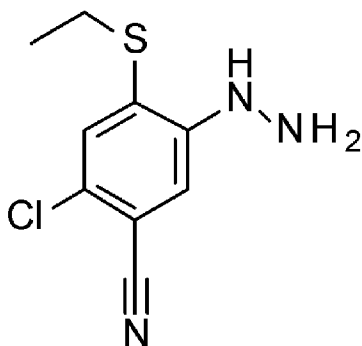
[0383] 化合物 39 と同様の条件で、2-クロロ-4-エチルスルファニル-5-

ニトロベンゾニトリル（化合物 6 7）より、表題化合物を合成した。ただし、酢酸を添加して行った。

[0384] [実施例 6 9]

化合物 6 9

2-クロロ-4-エチルスルファニル-5-ヒドラジニルベンゾニトリル

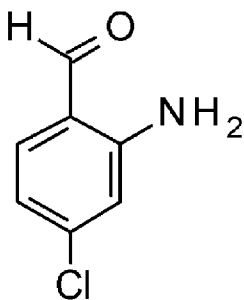


[0385] 化合物 2 8 と同様の条件で、5-アミノ-2-クロロ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル（化合物 6 8）より、表題化合物を合成した。

[0386] [実施例 7 0]

化合物 7 0

2-アミノ-4-クロロベンズアルデヒド

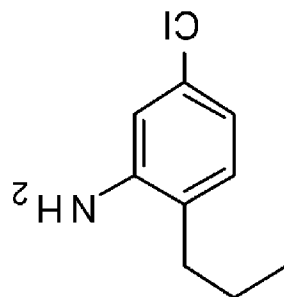


[0387] 化合物 3 9 と同様の条件で、4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒドより、表題化合物を合成した。

[0388] [実施例 7 1]

化合物 7 1

5-クロロ-2-プロピルアニリン



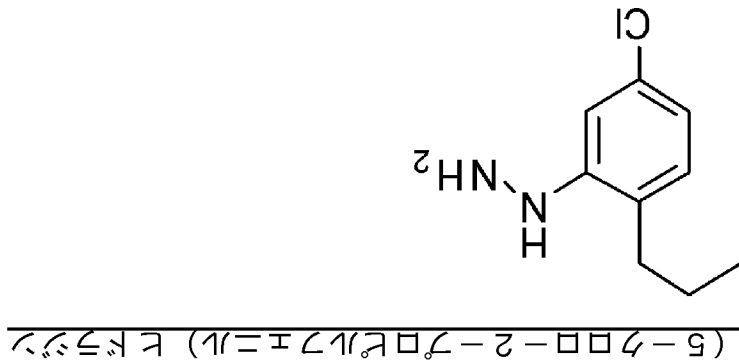
[0389] 2-プロミノ-4-クロロベンズアルデヒド (化合物 70、83、5 mg、

0.52 mmol) および 4-メチルベンゼンスルホニルヒドrazide (97.6 mg、0.52 mmol) の 1,4-ジオキサソラン溶液 (2 ml) を 80°C にて 1 時間攪拌した。この反応混合物に炭酸カリウム (110.0 mg、0.80 mmol) とエチルボロシ酸 (58.1 mg、0.79 mmol) を加え、110°C にて 3.5 時間攪拌した。反応混合物に DCM (20 ml) を加えて、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml)、飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (56.2 mg, 64%) を橙色油状物質として得た。

[0390] LCMS: m/z 170 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 D)

[0391] [実施例 72]

化合物 72



[0392] 化合物 28 と同様の条件で、5-クロロ-2-プロピルアニリン (化合物 71) より、表題化合物を合成した。

[0393] [実施例 7 3～実施例 7 6]

化合物 7 1、7 2 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンズアルデヒド (化合物 7 0) より、以下の表 2 の化合物を合成した。ただし、化合物 7 1 の条件では、それぞれの化合物に対応するボロソ酸を用いた。

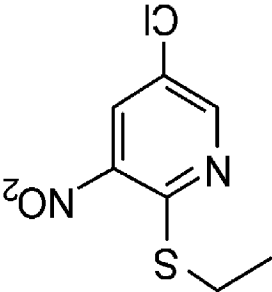
[0394] [表2]

実施例	化合物番号	構造	化合物名
73	73		[5-クロロ-2-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンズ酸
74	74		[5-クロロ-2-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンズ酸
75	75		[5-クロロ-2-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンズ酸
76	76		[5-クロロ-2-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンズ酸

[0395] [実施例 7 7]

化合物 7 7

5-クロロ-2-エチルアミノ-3-ニトロピリジン



[0396] 2, 5-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン (100 mg、0. 52 mmol) および水酸化カリウム (38 mg、0. 67 mmol) の DMSO (2. 5 ml) 混合液に、触媒量の酸化銅 (11) およびエタノール (0. 038 ml、0. 52 mmol) を加え、封管中、80℃にて3時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水に希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（60 mg，純度70%）を黄色油状物質として得た。

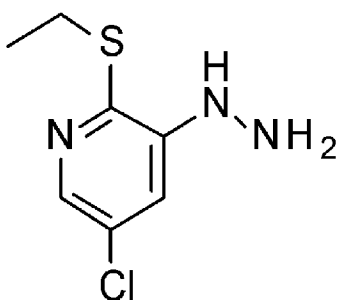
[0397] LCMS: m/z 219 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.70分（分析条件B）

[0398] [実施例78]

化合物78

(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル) ヒドラジン

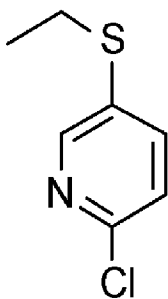


[0399] 化合物42、43と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-ニトロピリジン（化合物77）より、表題化合物を合成した。

[0400] [実施例79]

化合物79

2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン



[0401] 窒素雰囲気下、2-クロロ-5-ヨードピリジン（0.50 g、2.1 mmol）、酢酸パラジウム（II）（52 mg、0.23 mmol）、XantPhos（135 mg、0.23 mmol）およびナトリウム *tert*-ブトキシド（112 mg、1.2 mmol）のトルエン（10 ml）混合溶液に、エタンチオール（172 μ l、2.32 mmol）を加え、封

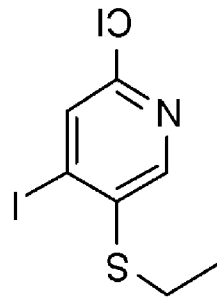
管中、80℃にて24時間撹拌した。反応混合液を室温に冷却後、セライトろ過により不溶物を除去した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（0.32g, 88%）を得た。

[0402] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 7.25 – 7.27 (1H, m), 2.94 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0403] [実施例80]

化合物80

2-クロロ-5-エチルスルファニル-4-ヨードピリジン

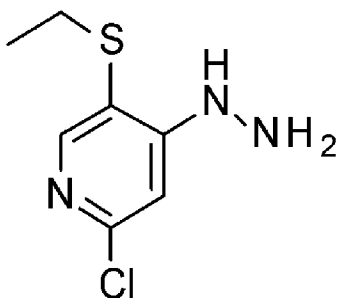


[0404] 窒素雰囲気下、2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン（化合物7

9、70.8mg, 0.41mmol）のジエチルエーテル溶液（1.0ml）に、-78℃下にて、tert-ブチルリチウムの1.7Mヘキサノール溶液（262ul, 0.45mmol）を加え、20分間撹拌した。さらに-78℃下にて、ヨウ素（123mg, 0.49mmol）のジエチルエーテル溶液（1.0ml）を加え、1時間撹拌した。反応混合液を室温に昇温した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をプレパラートLC（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物と未反応の原料（化合物79）との約1：1の混合物（20.0mg）を得た。

[0405] [実施例81]

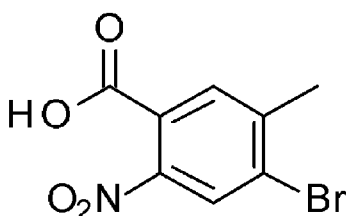
化合物 8 1

(2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン-4-イル) ヒドラジン

[0406] 実施例 80 で得られた、2-クロロ-5-エチルスルファニル-4-ヨードピリジン (化合物 80) と 2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン (化合物 79) との約 1 : 1 の混合物 (20.0 mg) の 1, 4-ジオキサン (2 ml) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.052 ul、1.07 mmol) を加え、110℃にて 7 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水で希釈し、ジクロロメタンにより抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し表題化合物の粗生成物を得た。

[0407] [実施例 82]

化合物 8 2

4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロ安息香酸

[0408] 5-メチル-2-ニトロ安息香酸 (1.02 g、5.64 mmol) および濃硫酸 (3 ml) の溶液を 60℃から 80℃に加温し、NBS (1.01 g、5.69 mmol) を少しずつ加え、60℃から 80℃にて 4 時間攪拌した。この反応混合液にさらに NBS (508 mg、2.85 mmol) を少しずつ加え、60℃にて 30 分攪拌した。反応混合液に水を加え、生じた沈殿をろ取し、得られた固体を水およびヘキサンで洗浄、乾燥し、表題化合

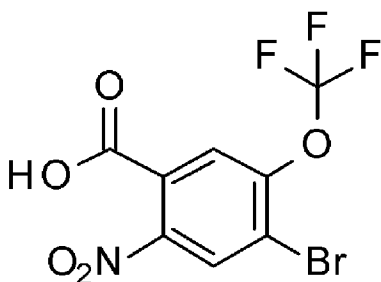
物（1.24 g、85%）を無色固体として得た。

[0409] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.02 (1H, br s), 8.28 (1H, s), 7.86 (1H, s), 2.46 (3H, s).

[0410] [実施例 83]

化合物 83

4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

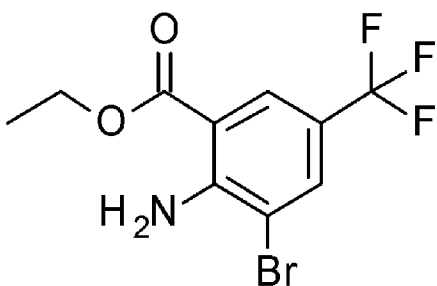


[0411] 化合物 82 と同様の条件で、2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0412] [実施例 84]

化合物 84

2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[0413] 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（5.34 g、23 mmol）の DCM 溶液（26.5 ml）に、室温にて臭素（3.43 ml、130 mmol）を加え、30 分攪拌した。氷冷下にて飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（30 ml）を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（6.97 g、97%）を淡黄色油状

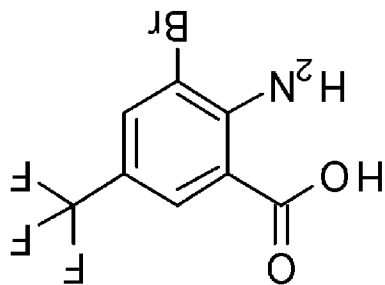
物質として得た。

[0414] LCMS : m/z 312 [M+H]⁺
HPLC保持時間 : 1.02分 (分析条件D)

[0415] [実施例85]

化合物85

2-アミノ-3-フロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



[0416] 2-アミノ-3-フロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (

化合物84, 7.00g, 22.3mmol) のエタノール溶液 (37mL

) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (37mL) を加え、50℃にて1時間攪

拌した。反応混合液を室温に冷却後、1N塩酸 (37mL) を加え、生じた

固体を濾取し水で洗浄後、減圧下乾燥することにより表題化合物 (6.08

g, 96%) を無色固体として得た。

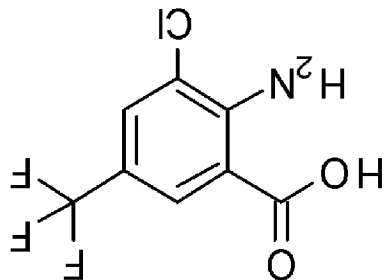
[0417] LCMS : m/z 284 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.77分 (分析条件D)

[0418] [実施例86]

化合物86

2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



[0419] 化合物84と同様の条件で、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安

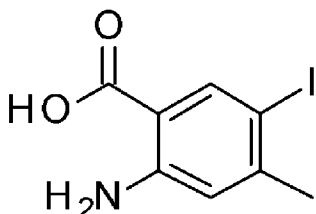
息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、臭素の代わりにNCSを用い

た。

[0420] [実施例 87]

化合物 87

2-アミノ-5-ヨード-4-メチル安息香酸



[0421] 2-アミノ-4-メチル安息香酸 (300 mg, 1.98 mmol) の n-ブタノール溶液 (1.8 ml) に、室温でヨウ素 (252 mg, 0.99 mmol) と 31% 過酸化水素水 (109 μ l) を加え、50℃にて 1.0 時間攪拌した。室温まで冷却後、固体を濾過にて分離し、水 (10 ml)、メタノール (2 ml) で得られた固体を洗浄することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

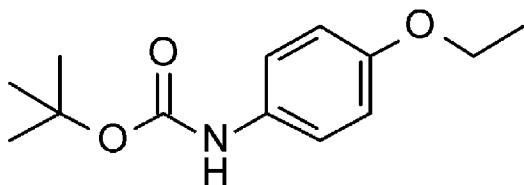
[0422] LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 C)

[0423] [実施例 88]

化合物 88

N-(4-エトキシフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル



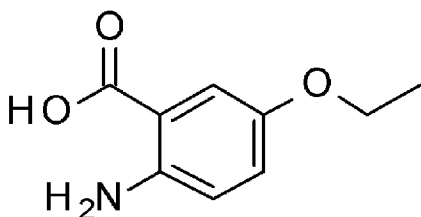
[0424] 表題化合物は文献 (J. Med. Chem. 1995, 38, 1679-1688) 記載の方法に従って 4-エトキシアニリンより合成した。

[0425] LCMS: m/z 238 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 C)

[0426] [実施例 89]

化合物 89

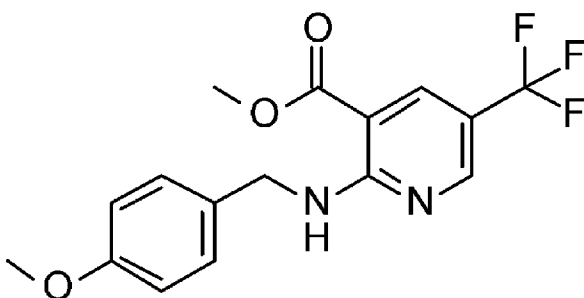
2-アミノ-5-エトキシ安息香酸

[0427] 表題化合物は文献 (J. Med. Chem. 1995, 38, 1679-1688) 記載の方法に従って N-(4-エトキシフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 88) より合成した。

[0428] LCMS: m/z 182 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.70 分 (分析条件 C)

[0429] [実施例 90]

化合物 90

2-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

[0430] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボン酸 (166 mg、0.74 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) に、トリエチルアミン (0.70 ml、5.0 mmol) および 4-メトキシベンジルアミン (0.14 ml、1.10 mmol) を加え、80 度にて 2 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (6 ml) に懸濁し、トリメチルシリルジアゾメタンの 0.6 M ヘキサン溶液 (1.50 ml、0.88 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合液の不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を

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、表題化合物（44.4 mg, 18%）を白色固体として得た。

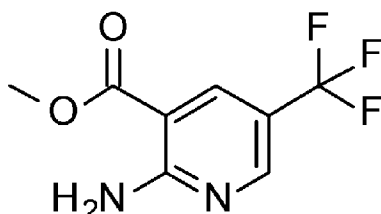
[0431] LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.02分（分析条件C）

[0432] [実施例91]

化合物91

2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル



[0433] 2-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル（化合物90、39.3 mg、0.12 mmol）のジクロロメタン溶液（1 ml）に、アニソール（25.2 μ l、0.23 mmol）およびトリフルオロ酢酸（1.0 ml）を加え、40℃にて24時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣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、表題化合物（24.1 mg, 95%）を白色固体として得た。

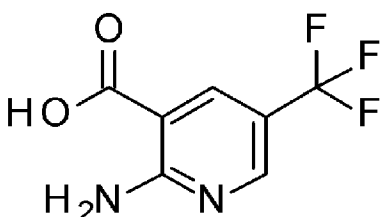
[0434] LCMS: m/z 221 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.82分（分析条件C）

[0435] [実施例92]

化合物92

2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸



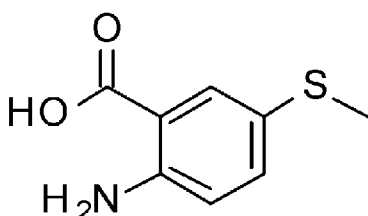
[0436] 化合物85と同様の条件で、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピ

リジン-3-カルボン酸メチル（化合物91）より、表題化合物を合成した。ただし溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用い、反応温度を室温で行った。

[0437] [実施例93]

化合物93

2-アミノ-5-メチルスルファニル安息香酸



[0438] 表題化合物は文献（J. Med. Chem. 1983, 26, 420-425）記載の方法に従って、5-クロロ-2-ニトロ安息香酸より合成した。

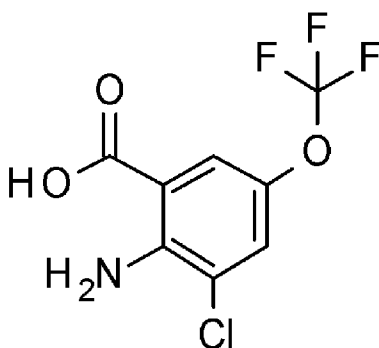
[0439] LCMS: m/z 184 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分（分析条件C）

[0440] [実施例94]

化合物94

2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

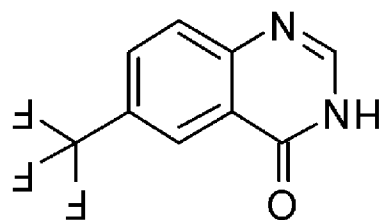


[0441] 化合物85と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチルより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用い、反応温度は室温で行った。

[0442] [実施例95]

化合物95

6- (トリフルオロメチル) -3H-キナゾリン-4-オン



[0443] 2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (50.8 mg, 0.25 mmol) のエタノール溶液 (1.0 ml) に、ホルムアミド アセター

ト (129 mg, 1.24 mmol) を加え、マイクロ波照射下、140℃にて80分撹拌した。反応混合液を冷却後、減圧濃縮して得られた残渣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、表

題化合物 (34.4 mg, 65%) を白色固体として得た。

[0444] LCMS : m/z 215 [M+H]⁺

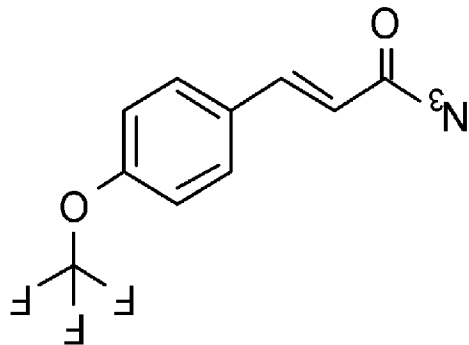
HPLC保持時間 : 1.35分 (分析条件C)

[0445] [実施例96]

化合物96

アジ化 (E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ-

2-エノール



[0446] (E) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ-2-エ

ノール (1.0 g, 4.31 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 ml) に、塩化オキサリル (0.82 ml, 8.61 mmol) を加え、室温にて5時間撹拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトン (10 ml) に溶解し、これにアジ化ナトリウム (840 mg, 12.9 mmol)

のアセトン溶液 (10 ml) を0℃にて加えた。0℃にて、2時間撹拌した

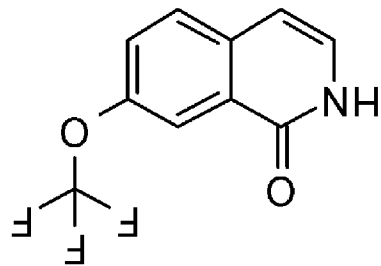
後、不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (1.1 g) を白色固体として得た。

[0447] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 15.9 Hz).

[0448] [実施例 97]

化合物 97

7-(トリフルオロメトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン



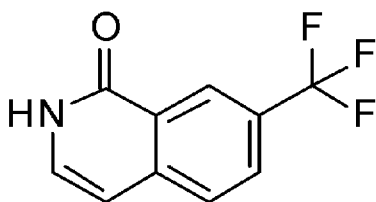
[0449] フジ化 (E)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパ

-2-エノールの粗生成物 (化合物 96, 1.1 g) の α -ジクロロベンゼン溶液 (43 ml) に、酢酸水銀 (11) (136 mg, 0.43 mmol) を加え、195°C にて 20 時間撹拌した。反応混合液を室温に冷却後、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) で精製した。目的物を含むフラクションを濃縮し、得られた残渣を、ジクロロメタン-ヘキサン溶液に懸濁させ、生じた固体を濾取することにより、表題化合物 (0.24 g, 2 段階収率 25%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.51 (1H, br), 8.00 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.2 Hz).

[0450] [実施例 98]

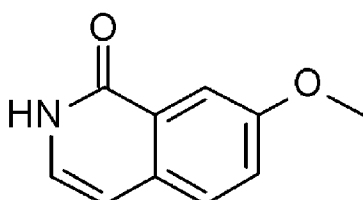
化合物 98

7-(トリフルオロメチル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0451] 化合物 96、97 と同様の条件で、(E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー-2-エン酸より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 96 の条件では、反応温度を 45℃で行った。

[0452] [実施例 99]

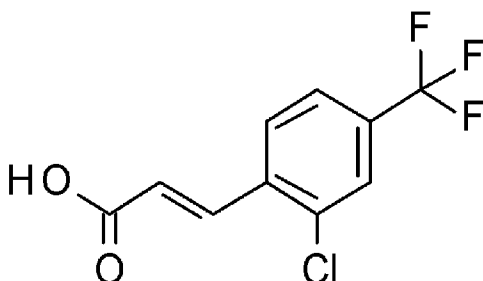
化合物 99

7-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン

[0453] 化合物 96、97 と同様の条件で、(E)-3-(4-メトキシフェニル)プロパー-2-エン酸より、表題化合物を合成した。

[0454] [実施例 100]

化合物 100

(E)-3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパー-2-エン酸

[0455] 2-クロロ-1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (100 mg、0.33 mmol)、アクリル酸 (0.029 ml、0.42 mmol) および酢酸パラジウム (II) (3.7 mg、0.016 mmol) の

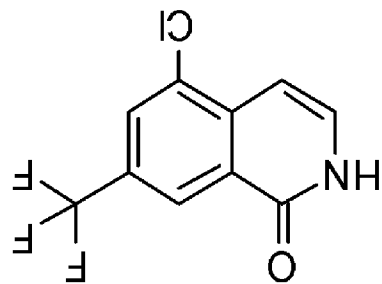
アセトニリル溶液 (1.0 ml) に、トリエチルアミン (0.11 ml、0.82 mmol) を加え、マイクロ波照射下、110℃にて30分間撹拌した。反応混合液を室温に冷却後、セライトろ過により不溶物を濾別した。濾液を1N塩酸水溶液に希釈し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、表題化合物 (75 mg、92%) を得た。

[0456] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.90 (1H, br s), 8.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.74 – 7.78 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

[0457] [実施例 101]

化合物 101

5-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-2H-イソキノリン-1-オン



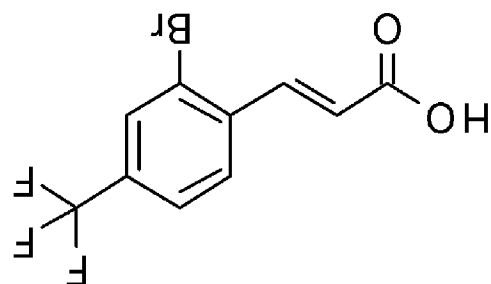
[0458] 化合物 96、97と同様の条件で、(E)-3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エノ酸 (化合物 100) より、表題化合物を合成した。

[0459] [実施例 102]

化合物 102

(E)-3-[2-プロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ

-2-エノ酸



[0460] 化合物 100 と同様の条件で、2-プロモ-1-ヨード-4-（トリフル

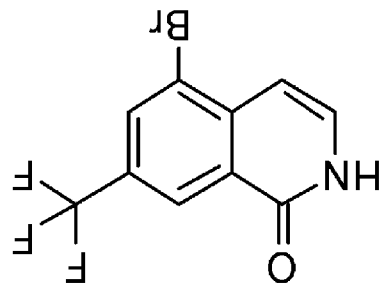
オロメチル）ベンゼンより、表題化合物を合成した。ただし、マイクロ波を

照射せず、反応温度を 65℃で行った。

[0461] [実施例 103]

化合物 103

5-プロモ-7-（トリフルオロメチル）-2H-イソキノリン-1-オン



[0462] 化合物 96、97 と同様の条件で、（E）-3-〔2-プロモ-4-（ト

リフルオロメチル）フェニル〕プロパ-2-エノ酸（化合物 102）より、

表題化合物を合成した。

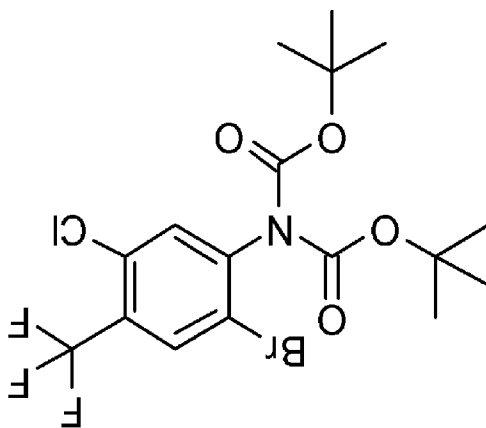
[0463] [実施例 104]

化合物 104

N-〔2-プロモ-5-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-

N-〔（2-メチルプロパ-2-イル）オキシカルボニル〕カルバミン酸

tert-ブチル



[0464] 2-フロモ-5-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン (1

4.0 g, 51.0 mmol)、DMAP (3.12 g, 25.5 mmol)、トリethylアミン (35.9 ml, 255 mmol) のTHF懸濁液 (255 ml) にBoc 20 (35.2 ml, 153 mmol) を加え、室温にて1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣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、表題化合物 (20.6 g, 85%) を無色固体として得た。

[0465] HPLC保持時間: 1.12分 (分析条件D)

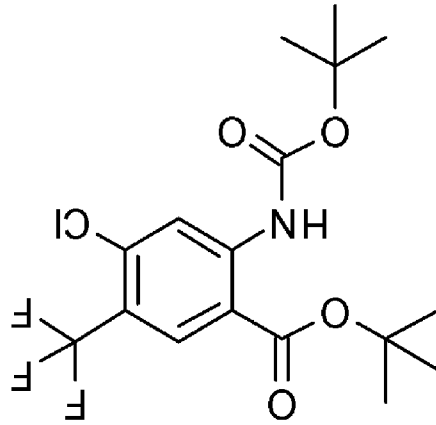
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (1H, s), 7.40 (1H, s), 1.43 (18H, s).

[0466] [実施例105]

化合物105

4-クロロ-2-[(2-メチルプロピル)オキシカルボニル]

ニ/]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 tert-ブチル



[0467] N-[2-プロモ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]

-N-[(2-メチルプロピル)-2-イル) オキシカルボニル] カルバミン

酸 tert-ブチル (化合物 104、20.5 g、43 mmol) の TH

F 溶液 (430 ml) に、-78 度にて 1.57 M n-BuLi ヘキサン

溶液 (33 ml、52 mmol) を 10 分かけて加えた後、1 時間攪拌した

。飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加えてから室温まで昇温し

、酢酸エチル (400 ml) を加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得

られた残渣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、表題化合物 (13.9 g、82%) を無色固体として得た。

[0468] HPLC 保持時間: 1.29 分 (分析条件 D)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.55 (1H

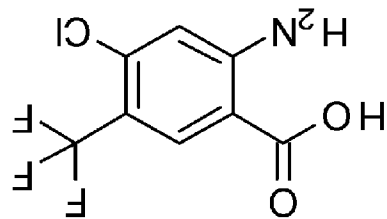
, s), 8.72 (1H, s), 8.22 (1H, s),

1.62 (9H, s), 1.55 (9H, s).

[0469] [実施例 106]

化合物 106

2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



[0470] 4-クロロ-2-[(2-メチルプロピル)-2-イル) オキシカルボニル

アミノ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 tert-ブチル (化合

物 105、13.9 g、35 mmol) の DCM 溶液 (350 ml) にトリ

フルオロ酢酸 (88 ml) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減

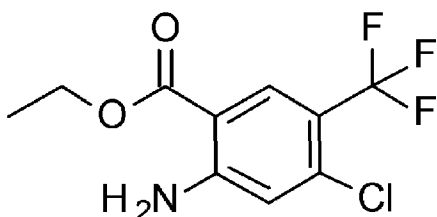
圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[0471] LCMS: m/z 240 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.71 分 (分析条件 D)

[0472] [実施例 107]

化合物 107

2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

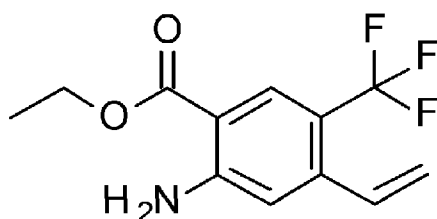
[0473] 2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 106)粗生成物のDMF溶液(176ml)に、炭酸カリウム(19.4g、141mmol)およびヨウ化エチル(4.22ml、53mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液に水(170ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(5.89g、2段階収率63%)を黄色固体として得た。

[0474] LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.93分 (分析条件D)

[0475] [実施例 108]

化合物 108

2-アミノ-4-エテニル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

[0476] 2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物107、9.00g、34mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(6.31g、47mmol)、BuPAD2(1.21g、3.4mmol)、酢酸パラジウム(378mg、1.7mmol)および炭酸カリウム(13.9g、100mmol)のトルエン懸濁液(336ml)に

蒸留水（１１２ｍｌ）を加え、アルゴン雰囲気下９０℃にて１８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後酢酸エチルを加え、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（７．９３ｇ、９１％）を黄色固体として得た。

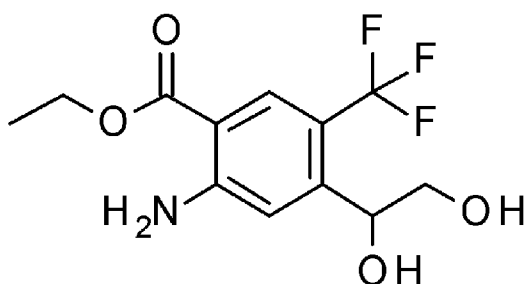
[0477] LCMS: m/z 260 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分（分析条件D）

[0478] [実施例109]

化合物109

2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[0479] AD-mix α （アルドリッチ社製）（61.3g）のt-ブチルアルコール溶液（140ml）に、水（140ml）を加え、室温にて0.5時間撹拌した。この反応液に2-アミノ-4-エテニル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物108、14.4g、56mmol）のt-ブチルアルコール溶液（140ml）および水（140ml）を加え、室温にて3.5時間撹拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム（35.1g）を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMで洗浄し、表題化合物（12.9g、79％）を無色固体として得た。

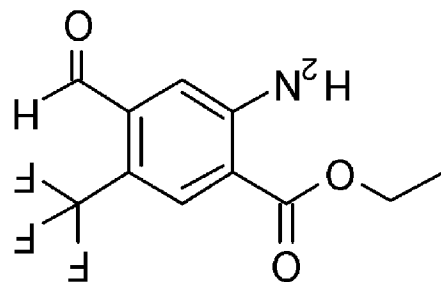
[0480] LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.63分（分析条件D）

[0481] [実施例 110]

化合物 110

2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[0482] 2-アミノ-4-(1,2-ジブロキシエチル)-5-(トリフルオロ

メチル)安息香酸エチル(化合物109、16.0g、54mmol)のT

BME溶液(546ml)に、水(273ml)、過ヨウ素酸ナトリウム(

16.4g、76mmol)を加え、室温にて7時間撹拌した。反応混合物

にTBMEを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物(14

.1g、99%)を黄色固体として得た。

[0483] LCMS: m/z 262 [M+H]⁺

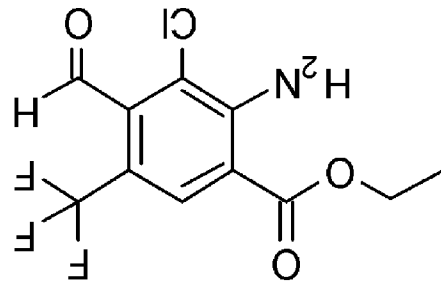
HPLC保持時間: 0.87分(分析条件D)

[0484] [実施例 111]

化合物 111

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息

香酸エチル



[0485] 2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

(化合物110、3.63g、14mmol)のDMF溶液(42ml)に

NCS(3.71g、14mmol)を加え、70℃にて0.5時間撹拌し

た。水（40 mL）を加えた後、TBMEで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（3.47 g、85%）を黄色固体として得た。

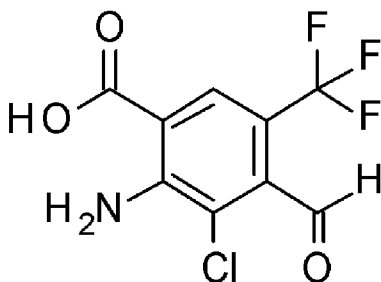
[0486] LCMS: m/z 296 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分（分析条件D）

[0487] [実施例112]

化合物112

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

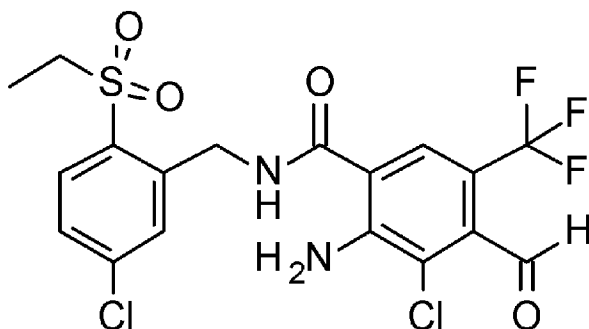


[0488] 化合物85と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物111）より、表題化合物を合成した。

[0489] [実施例113]

化合物113

2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



[0490] 2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安

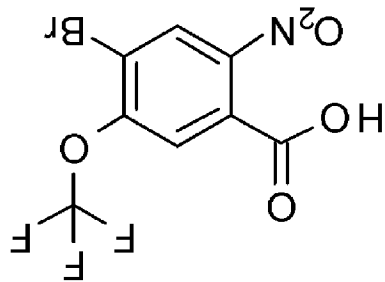
息香酸の粗生成物 (化合物 112、11.7 mmol) と HOBt (1.98 g、12.9 mmol) の DCM 懸濁液 (58.7 ml) に WSCDI (2.48 g、12.9 mmol) を加え、室温にて 0.5 時間撹拌した。この反応液に (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メタンアミン塩 (化合物 3、3.17 g、11.7 mmol)、DIPPA (2.25 ml、12.9 mmol) を加え、室温にて 11 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (5.9 ml) を加え、室温にて 20 分間撹拌したのち、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) を加えた。反応液を DCM で抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (4、84 g、85%) を淡黄色泡状物質として得た。

[0491] LCMS: m/z 483 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 0.87 分 (分析条件 D)

[0492] [実施例 114]

化合物 114

4-ブromo-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

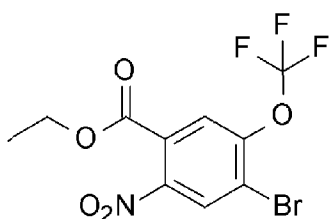


[0493] 化合物 82 と同様の条件で、2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0494] [実施例 115]

化合物 115

4-ブromo-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル

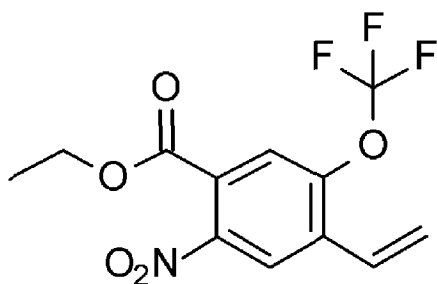


[0495] 化合物 107 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(化合物 114)より、表題化合物を合成した。

[0496] [実施例 116]

化合物 116

4-エテニル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル

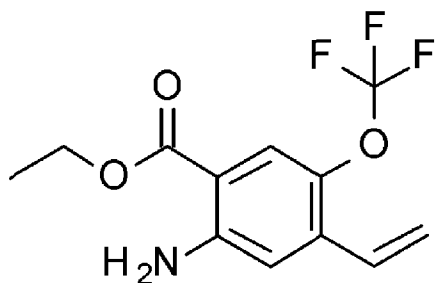


[0497] 化合物 108 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 115)より、表題化合物を合成した。

[0498] [実施例 117]

化合物 117

2-アミノ-4-エテニル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル



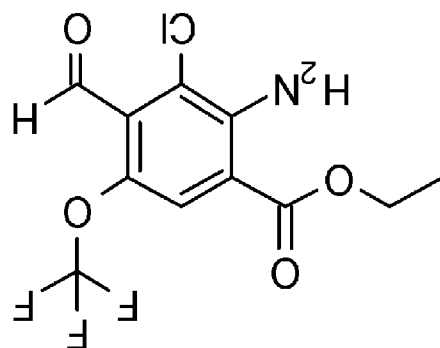
[0499] 化合物 24 と同様の条件で、4-エテニル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 116)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として MeOH の代わりに 2-PrOH を用い、反応温度は 60℃で行った。

[0500] [実施例 118]

化合物 118

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメトキシ)安

息香酸エチル



[0501] 化合物 109、110、111と同様の条件で、2-アミノ-4-エタニ

ル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 117)より、

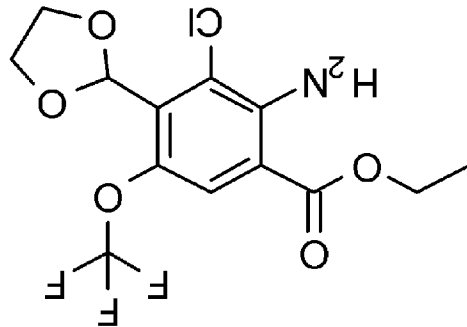
表題化合物を合成した。

[0502] [実施例 119]

化合物 119

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-

(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル



[0503] 2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメトキシ)

安息香酸エチル(化合物 118、1.08g、3.5mmol)のトルエン溶液(20ml)にエチレンジアミン(387ul、6.9mmol)と PTSA・H₂O(132mg、0.69mmol)を加え90℃にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（1.13 g, 92%）を橙色固体として得た。

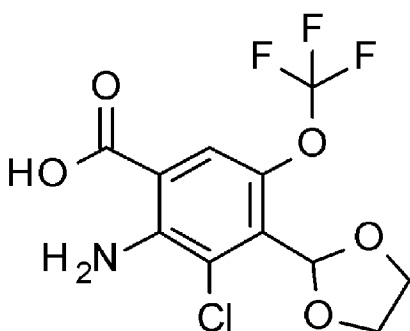
[0504] LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.92分（分析条件D）

[0505] [実施例120]

化合物120

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

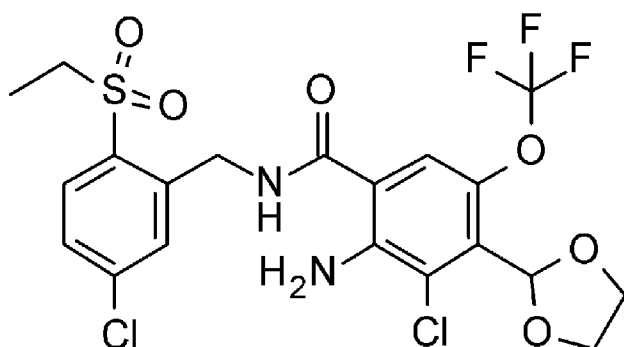


[0506] 化合物85と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル（化合物119）より、表題化合物を合成した。

[0507] [実施例121]

化合物121

2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

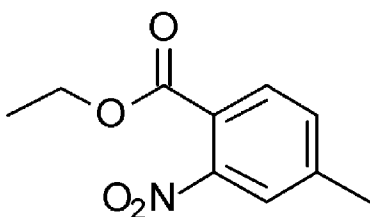


[0508] 化合物 1 1 3 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として２－アミノ－３－クロロ－４－ホルミル－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 1 1 2）の代わりに２－アミノ－３－クロロ－４－（１，３－ジオキサラン－２－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（化合物 1 2 0）を用いた。

[0509] [実施例 1 2 2]

化合物 1 2 2

４－メチル－２－ニトロ安息香酸エチル

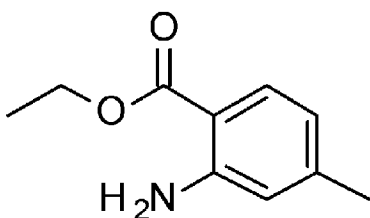


[0510] 化合物 1 0 7 と同様の条件で、４－メチル－２－ニトロ安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0511] [実施例 1 2 3]

化合物 1 2 3

２－アミノ－４－メチル安息香酸エチル



[0512] ４－メチル－２－ニトロ安息香酸エチル（化合物 1 2 2、6.38 g、30.5 mmol）の MeOH 溶液（64 ml）に、10%パラジウム炭素（638 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。反応混合液に DCM を加え、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

[0513] HPLC 保持時間： 0.78 分 （分析条件 F）

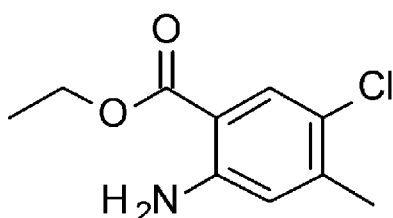
¹H-NMR （400 MHz, CDCl₃） δ： 7.76 （1H,

d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), $6.44-6.49$ (2H, m), 5.65 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.25 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$).

[0514] [実施例 124]

化合物 124

2-アミノ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル

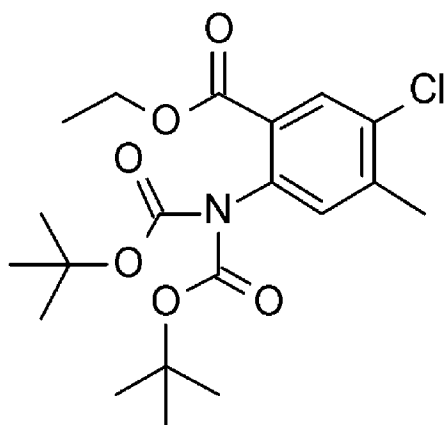


[0515] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル (化合物 123) より、表題化合物を合成した。

[0516] [実施例 125]

化合物 125

2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル

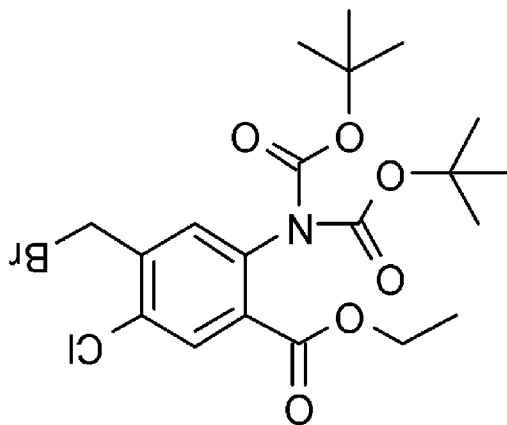


[0517] 化合物 104 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル (化合物 124) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりにアセトニトリルを用いた。

[0518] [実施例 126]

化合物 126

2- [ピス] [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ
 4- (プロモメチル) -5-クロロ安息香酸エチル

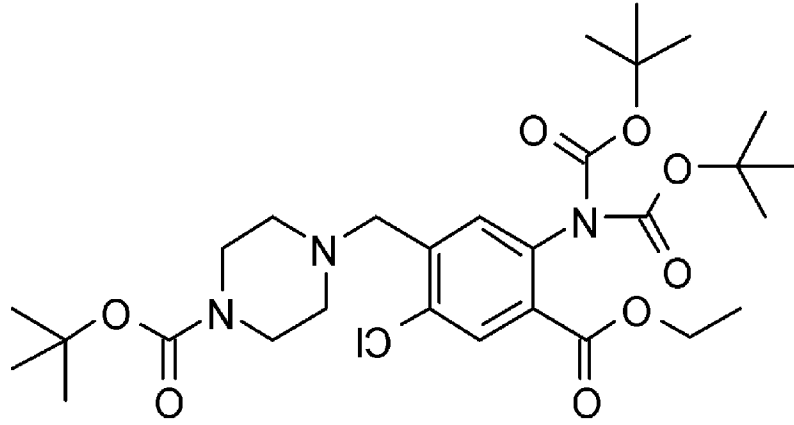


[0519] 化合物 15 と同様の条件で、2- [ピス] [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ] -4-メチル安息香酸エチル (化合物 125) より、表題化合物を合成した。

[0520] [実施例 127]

化合物 127

4- [5- [ピス] [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル]
 アミノ] -2-クロロ-4-エトキシカルボニルフェニル] メチル] ピペ
 ラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



[0521] 2- [ピス] [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] アミノ] -4- (プロモメチル) -5-クロロ安息香酸エチル (化合物 126, 604 mg, 0.88 mmol) の THF 溶液 (6.1 ml) に 1- (tert-

t-ブトキシカルボニル) ピペラジン (493 mg, 2.7 mmol) を加え、50度から75度で6.5時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (498 mg、収率94%) を無色のアモルファスとして得た。

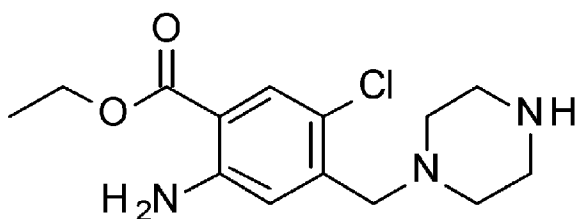
[0522] LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分 (分析条件F)

[0523] [実施例128]

化合物128

2-アミノ-5-クロロ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

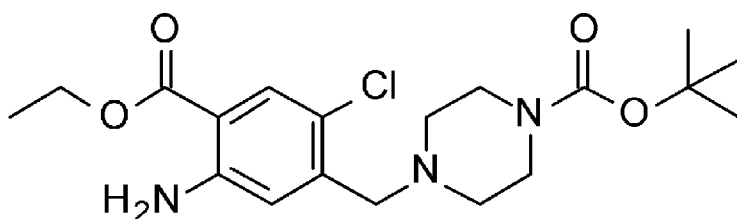


[0524] 化合物21と同様の条件で、4-[[5-[[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-2-クロロ-4-エトキシカルボニルフェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物127) より、表題化合物を合成した。

[0525] [実施例129]

化合物129

4-[(5-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニルフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



[0526] 2-アミノ-5-クロロ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)安息香酸

エチル (化合物 128、241 mg、0.83 mmol) およびトリエチル
 アミン (0.350 ml、2.5 mmol) の DCM 溶液 (8 ml) を 0 度
 に冷却し、Boc2O (0.230 ml、1.0 mmol) を加えて 0 度か
 ら徐々に室温まで昇温しながら 30 分攪拌した。反応混合液に水を加え、酢
 酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (28
 7 mg、86%) を黄色固体として得た。

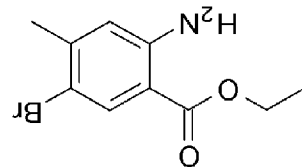
[0527] LCMS: m/z 398 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 F)

[0528] [実施例 130]

化合物 130

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル



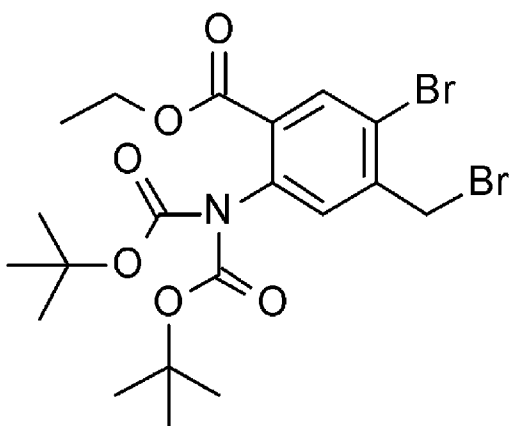
[0529] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル (化合物 123) より、表題化合物を合成した。ただし、NCS の代わりに N
 BS を用いた。

[0530] [実施例 131]

化合物 131

2-ピス [(2-メチルプロピル)オキシカルボニル]アミノ

]-5-ブロモ-4-(プロモメチル)安息香酸エチル

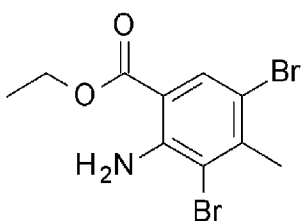


[0531] 化合物 125、126と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物130）より、表題化合物を合成した。

[0532] [実施例132]

化合物 132

2-アミノ-3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸エチル

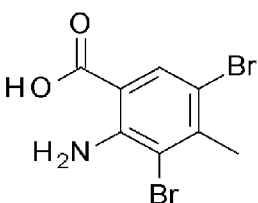


[0533] 化合物 15と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物130）より、表題化合物を合成した。

[0534] [実施例133]

化合物 133

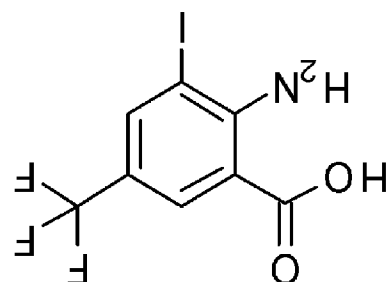
2-アミノ-3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸



[0535] 化合物 85と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物132）より、表題化合物を合成した。

[0536] [実施例134]

化合物 134



2-アミノ-3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

[0537] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)

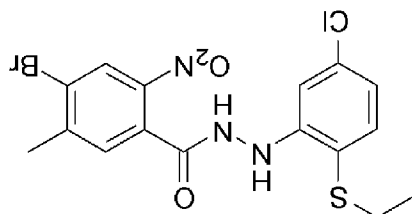
安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、NCS の代わりに NIS を用いた。

[0538] [実施例 135]

化合物 a 1

4-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルファニル)フェニル-5-

メチル-2-ニトロベンゾヒドラジド



[0539] (5-クロロ-2-エチルスルファニル)フェニル)ヒドラジン (化合物 3

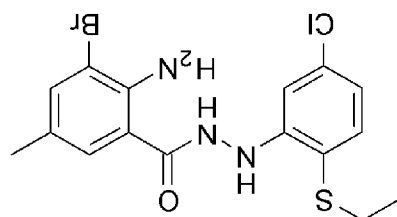
0、284 mg、1.40 mmol) および 4-プロモ-5-メチル-2-ニトロ安息香酸 (化合物 82、433 mg、1.43 mmol、純度 86% の DCM 溶液 (5.6 ml) に WSCDI (279.6 mg、1.46 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。この反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサント) で精製し、表題化合物 (292.6 mg、47%) を無色固体として得た。

[0540] LCMS : m/z 444 [M+H]⁺
HPLC 保持時間 : 2.75 分 (分析条件 C)

[0541] [実施例 136]

化合物 a 2

2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)エニル)-5-メチルベンゾヒドラジド



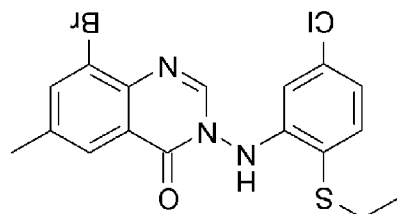
[0542] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルアルファニル)エニル)ヒドラジド (化合物 30) と 2-アミノ-3-プロモ-5-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0543] [実施例 137]

化合物 A-1

8-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)エニル)-6-

メチルキナゾリン-4-オン



[0544] 2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)

エニル)-5-メチルベンゾヒドラジド (化合物 a 2、2.44g、5.9 mmol) のギ酸溶液 (10 mL) を 100~110℃にて加熱した。反応混合物に水 (10 mL) を加えた後、6N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 7~8 まで中和した。DCMで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (1.28g、51%) を固体として得た。

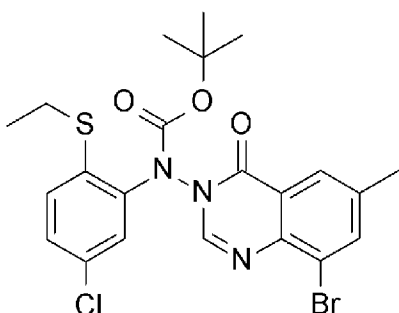
[0545] LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.00分 (分析条件C)

[0546] [実施例 138]

化合物 a 3

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル



[0547] 8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン(化合物A-1、150mg、0.35mmol)のDMF(3ml)溶液に、水素化ナトリウム(>61%油性、21mg、0.53mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合液に、Boc₂O(120mg、0.53mmol)を加えさらに3時間攪拌した後、水を加えDCMで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM/ヘキサン)で精製し、表題化合物(160mg、85%)を淡黄色固体として得た。

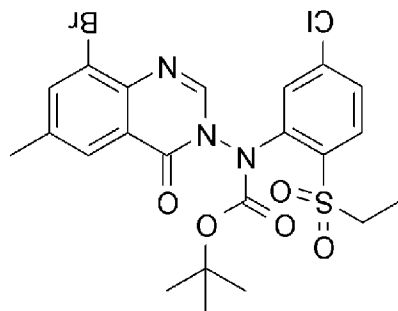
[0548] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 8.73(1H, d, J = 17.7 Hz), 8.13(1H, s), 7.89(2H, s), 7.26-7.29(2H, m), 2.99(2H, q, J = 7.2 Hz), 2.49(3H, s), 1.44-1.46(9H, m), 1.37(3H, t, J = 7.2 Hz).

[0549] [実施例139]

化合物a4

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-

ジチル



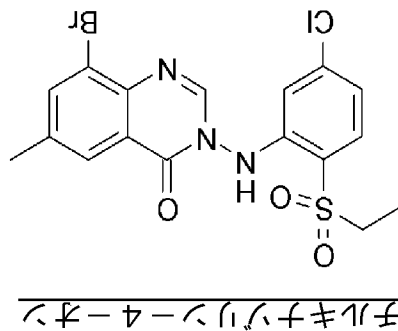
[0550] 化合物 14 と同様の条件で、N-(8-プロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-メチルカルバミシン酸 (化合物 a3) より、表題化合物を

合成した。
 キナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-メチルカルバミシン酸 (化合物 a3) より、表題化合物を

[0551] [実施例 140]

化合物 A-2

8-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-メチルカルバミシン酸



[0552] N-(8-プロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミシン酸 (化合物 a4, 90 mg, 0.16 mmol) の DCM (3 ml) / TFA (1.5 ml) 溶液を、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/D

CM/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (45 mg, 62%) を得た。

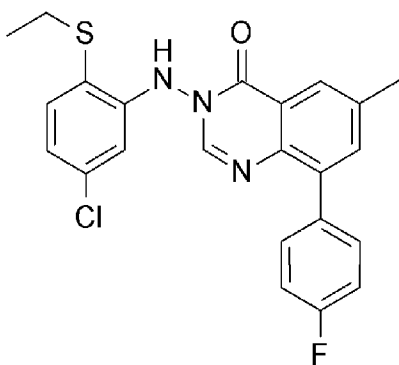
[0553] LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.53 分 (分析条件 C)

[0554] [実施例 141]

化合物 A-3

3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-8-(4-フルオロフェニル)-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0555] N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(化合物 a 3、25 mg、0.0476 mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(7 mg、0.0476 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3 mg、0.00238 mmol)、炭酸カリウム(15 mg、0.105 mmol)、および DME(2.5 ml)/水(0.5 ml)の混合物をマイクロ波照射下 130 度で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)、続いて分取 HPLC(水/アセトニトリル、0.05% TFA)で精製し、表題化合物(8 mg, 31%)を得た。

[0556] LCMS: m/z 440 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.55 分 (分析条件 B)

[0557] [実施例 142]

化合物 A-4

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-8-(4-フルオロフェニル)-6-メチルキナゾリン-4-オン

[0558] 化合物 14 と同様の条件で、3-（5-クロロ-2-エチルスルフラニル

アニリノ）-8-（4-フルオロフェニル）-6-メチルキナゾリン-4-

オン（化合物 A-3）より、表題化合物を合成した。

[0559] LCMS : m/z 472 [M+H]⁺

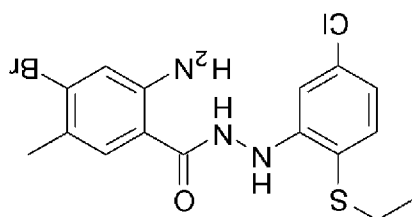
HPLC 保持時間 : 3.52 分（分析条件 B）

[0560] [実施例 143]

化合物 a5

2-アミノ-4-クロモ-N'-（5-クロロ-2-エチルスルフラニル）

ニル）-5-メチルベンゾヒドラジド



[0561] 4-クロモ-N'-（5-クロロ-2-エチルスルフラニル）-5-メチル-2-ニトロベンゾヒドラジド（化合物 a1、293 mg、0.6 mmol）の水（0.2 ml）および EtOAc（2.2 ml）溶液に塩化スズ（11）（633 mg、3.34 mmol）を加え、60℃にて 10 分攪拌した。反応混合液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液（8 ml）と酢酸エチル（20 ml）を加え有機層を分離した後、水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、得られた残渣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、表題化合物（212 mg、78%）を無色固体として得た

。

[0562] LCMS : m/z 414 [M+H]⁺

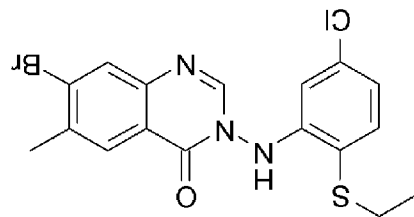
HPLC保持時間 : 4.17分 (分析条件C)

[0563] [実施例144]

化合物A-5

7-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-6-

メチルキナゾリン-4-オン



[0564] 2-アミノ-4-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)

エニル)-5-メチルベンゾヒドラジド(化合物a5、164mg、0.4

0mmol)、オルトギ酸トリメチル(2.0ml)およびギ酸(0.2m

l)の混合物をマイクロ波照射下100℃にて20分攪拌した。反応混合液

を減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物(167mg、99%)を得た。

[0565] LCMS : m/z 424 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 3.87分 (分析条件A)

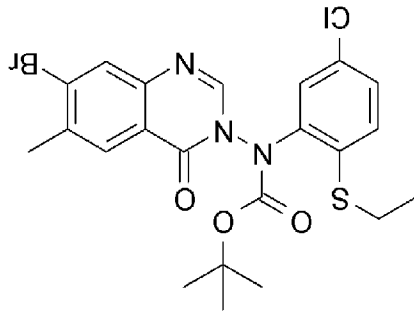
[0566] [実施例145]

化合物a6

N-(7-プロモ-6-メチル-4-オキシキナゾリン-3-イル)-N-

(5-クロロ-2-エチルアルファニル)カルバミジン酸tert

-ブチル



[0567] 7-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン(化合物A-5、167mg、0.39mmol)のTHF溶液(3.9ml)にDMAP(6.1mg、0.05mmol)およびBoc₂O(102mg、0.47mmol)を加え、70℃にて40分攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物(170mg、82%)を無色泡状物質として得た。

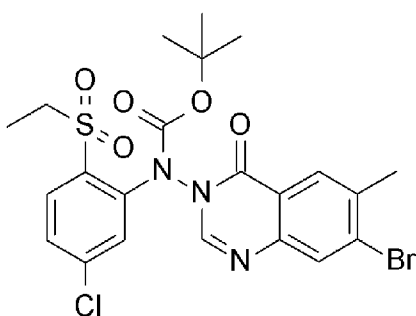
[0568] LCMS: m/z 524 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.67分(分析条件C)

[0569] [実施例146]

化合物a7

N-(7-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

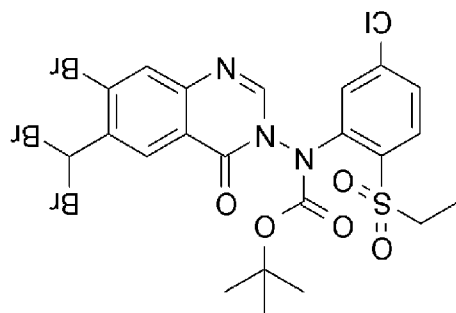


[0570] 化合物14と同様の条件で、N-(7-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(化合物a6)より、表題化合物を合成した。

[0571] [実施例147]

化合物a8

N-[7-ブロモ-6-(ジブロモメチル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル



[0572] N-(7-エトキシ-6-メチル-4-オキシナゾリン-3-イル)-N-

-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミコ酸 tert

-ブチル (化合物a 7、550 mg、0.99 mmol)、NBS (531

mg、2.98 mmol) およびBPO (35.2 mg、0.10 mmol

) の四塩化炭素溶液 (10 ml) を、アルゴン雰囲気下、80℃にて18.

5時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、不溶物をろ過した。ろ

液を減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (338 mg、48%) を無色

固体として得た。

[0573] LCMS: m/z 712 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.55分 (分析条件C)

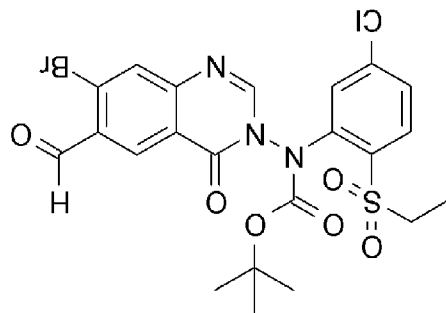
[0574] [実施例148]

化合物a 9

N-(7-エトキシ-6-ホルミル-4-オキシナゾリン-3-イル)-N-

-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミコ酸 tert

-ブチル



[0575] N-(7-エトキシ-6-(ジプロモメチル)-4-オキシナゾリン-3-

-イル) -(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミコ

酸 *tert*-ブチル（化合物 a 8、338 mg、0.47 mmol）、硝酸銀（194 mg、1.14 mmol）の水（0.8 ml）とアセトン（4.7 ml）の混合溶液を 60℃にて 50 分攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、不溶物をろ過した。得られたろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物（104 mg、38%）を無色固体として得た。

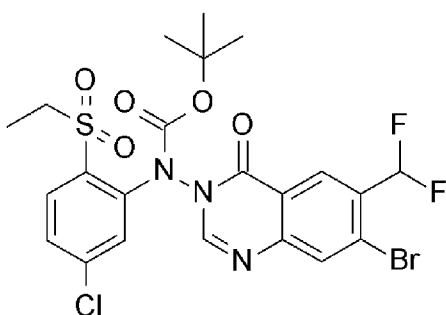
[0576] LCMS: m/z 570 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.03 分（分析条件 C）

[0577] [実施例 149]

化合物 a 10

N-[7-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル



[0578] N-(7-ブロモ-6-ホルミル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 *tert*-ブチル（化合物 a 9、104 mg、0.18 mmol）の DCM 溶液（1 ml）にデオキシフルオール™（0.057 ml、0.31 mmol）を加え、室温にて 50 分攪拌した。この反応混合液にさらにデオキシフルオール™（0.134 ml、0.73 mmol）を少しずつゆっくり加え、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（93 mg、86%）を無色固体として得た。

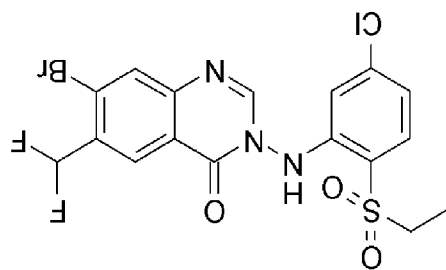
[0580] [実施例 150]

化合物 A-6

HPLC 保持時間: 3.20 分 (分析条件 C)

[0579] LCMS: m/z 592 [M+H]⁺

7-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニル)アニリン-6-(ジフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0581] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-[7-プロモ-6-(ジフルオロメチ

ル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチル

スルホニル)アニリン)カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 a10) を

り、表題化合物を合成した。

[0582] LCMS: m/z 492 [M+H]⁺

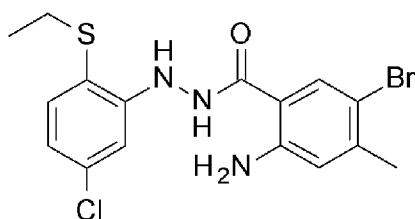
HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 C)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.47 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.0 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.10 (1H, t, J = 54.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 3.49 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0583] [実施例 151]

化合物 a11

2-アミノ-5-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニル)アニリン-4-メチルベンゾヒドラジド

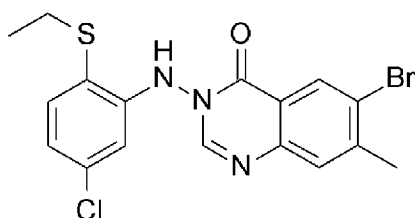


[0584] 化合物 a 1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル）ヒドラジン（化合物 30）と 2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0585] [実施例 152]

化合物 A-7

6-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ）-7-メチルキナゾリン-4-オン



[0586] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N'-（5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル）-4-メチルベンゾヒドラジド（化合物 a 11）より、表題化合物を合成した。

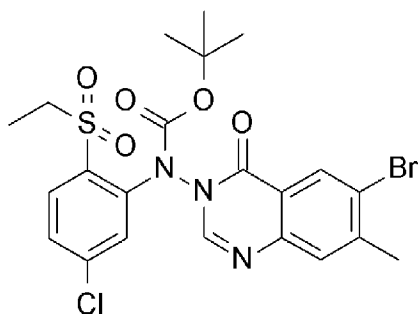
[0587] LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.22 分 (分析条件 C)

[0588] [実施例 153]

化合物 a 12

N-（6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル）-N-（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）カルバミン酸 tert-ブチル

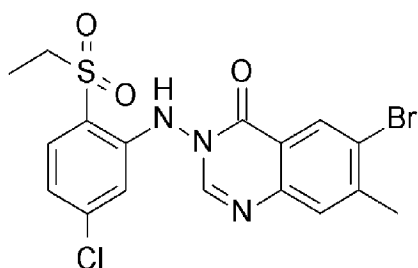


[0589] 化合物 a 6、a 7 と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-7-メチルキナゾリン-4-オン（化合物 A-7）より、表題化合物を合成した。

[0590] [実施例 154]

化合物 A-8

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-メチルキナゾリン-4-オン



[0591] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル（化合物 a 12）より、表題化合物を合成した。

[0592] LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

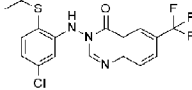
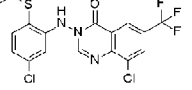
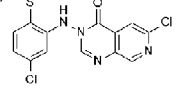
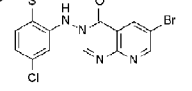
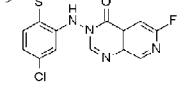
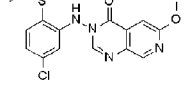
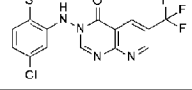
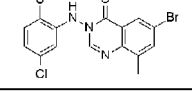
HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 C)

[0593] [実施例 155～実施例 162]

化合物 a 11、A-7 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)ヒドラジン（化合物 30）より、以下の表 3 の化合物を合成した。ただし、化合物 a 11 の条件では、それぞれ対応するカルボン酸を用いた。また、化合物 A-25 については化合物 a 11 の条件で、HOBt

とD I P E Aを加えて行い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[0594] [表3]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
155	A-9		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	2.93	400
156	A-11		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	3.15	434
157	A-14		6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン	C	2.58	367
158	A-16		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オン	C	2.40	411
159	A-19		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-フルオロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン	C	2.53	351
160	A-21		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-メトキシピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン	C	2.57	363
161	A-23		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オン	C	2.60	401
162	A-25		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-8-メチルキナゾリン-4-オン	D	1.11	424

[0595] [実施例163～実施例170]

化合物14と同様の条件で、表3中の対応する化合物より、以下の表4の化合物を合成した。

[0596]

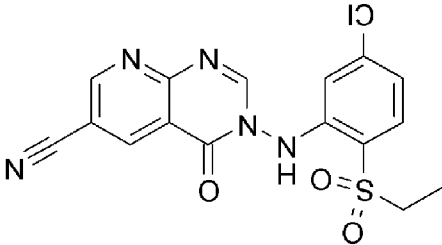
[表4]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HP LC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
163	A-10		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.50	432
164	A-12		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.73	466
165	A-15		6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.12	399
166	A-17		6-(3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド	C	1.97	443
167	A-20		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.06	383
168	A-22		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.08	395
169	A-24		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアミド	C	2.16	433
170	A-26		6-(3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-3-カルボキシアミド	D	0.95	456

[0597] [実施例 171]

化合物 A-18

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-4-オキシピリド
2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル



[0598] 6-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)ピリド
[2, 3-d]ピリミジン-4-オン (化合物 A-17, 36, 8 mg, 0
・ 083 mmol)、シアニ化亜鉛 (11) (31, 1 mg, 0, 16 mm

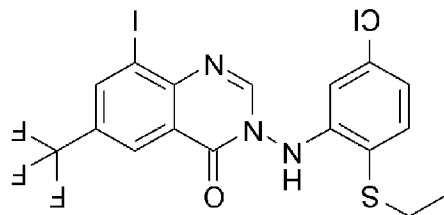
○ 1) およびトラキス (トリフエニルホスフィン) パラジウム (0) (5.5 mg, 0.0048 mmol) の DMF 溶液 (0.83 ml) をマイクロ波照射下 180°C にて 15 分攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、不溶物をろ過し、酢酸エチルを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、得られた固体をさらにヘキサンと酢酸エチルの 1 : 1 混合溶液で洗浄し、表題化合物 (17.5 mg, 54%) を無色固体として得た。

[0599] LCMS : m/z 390 [M+H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.80 分 (分析条件 C)

[0600] [実施例 172]

化合物 a 13

3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-8-ヨード-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン

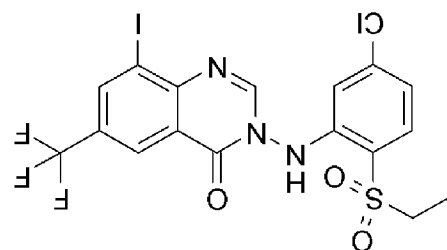


[0601] 化合物 a 11、A-7 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ) ヒドラジン (化合物 30) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 a 11 の条件では、カルボン酸として 2-アミノ-3-ヨード-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 134) を用いた。

[0602] [実施例 173]

化合物 A-13

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-8-ヨード-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0603] 化合物 14 と同様の条件で、3- (5-クロロ-2-エチルアルファニル

アニル) -8-ヨード-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オ

ン (化合物 a 13) より、表題化合物を合成した。

[0604] LCMS : m/z 558 [M+H]⁺

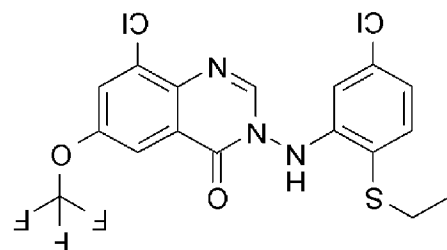
HPLC 保持時間 : 2.90 分 (分析条件 C)

[0605] [実施例 174]

化合物 a 14

8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エチルアルファニル) -6-

(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[0606] 化合物 a 11、A-7 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルアル

ファニル) エニル) ヒドラジン (化合物 30) より、表題化合物を合成した。

ただし、化合物 a 11 の条件では、カルボン酸として 2-アミノ-3-クロ

ロ-5- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (化合物 94) を、溶媒として

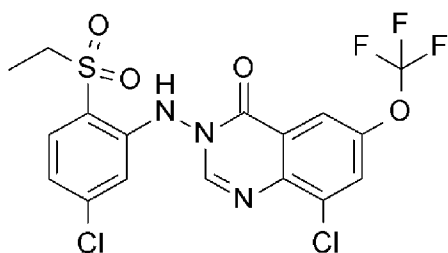
ジクロロメタンの代わりに DMF 用い、HOBt を添加した。

[0607] [実施例 175]

化合物 A-27

8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エチルアルホニル) -6-

トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[0608] 化合物 14 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン (化合物 a 14) より、表題化合物を合成した。

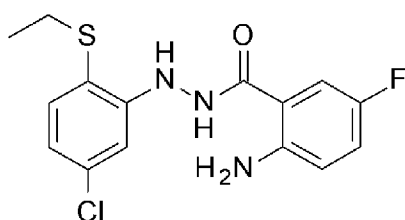
[0609] LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.93 分 (分析条件 E)

[0610] [実施例 176]

化合物 a 15

2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-フルオロベンゾヒドラジド

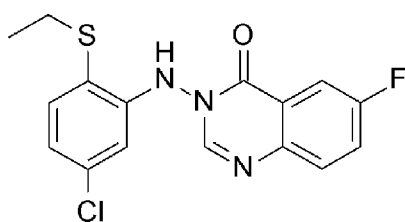


[0611] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)ヒドラジン (化合物 30) と 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0612] [実施例 177]

化合物 A-28

3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-フルオロキナゾリン-4-オン



[0613] 2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルファニルフェニル)-5

ーアルオロベンゾヒドラジド (化合物 a 15、108.2 mg、0.32 mmol) にオルトギ酸トリメチル (3.2 mL) とギ酸 (0.32 mL) を加え、100度で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、反応液を濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (92.3 mg、83%) を無色固体として得た。

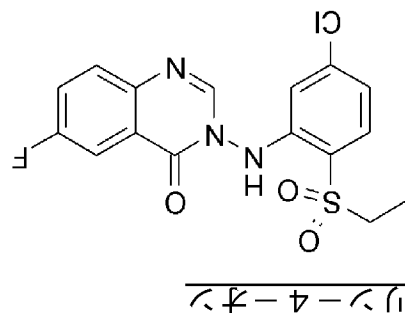
[0614] LCMS : m/z 350 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 2.63分 (分析条件C)

[0615] [実施例 178]

化合物 A-29

3-(5-クロロ-2-エチルアルファニルホニルアニリノ)-6-フルオロキナゾ



[0616] 化合物 14 と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エチルアルファニルホニルアニリノ)-6-フルオロキナゾリン-4-オン (化合物 A-28) より、

表題化合物を合成した。

[0617] LCMS : m/z 382 [M+H]⁺

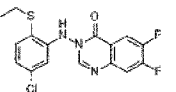
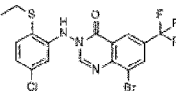
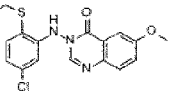
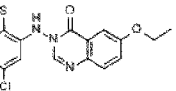
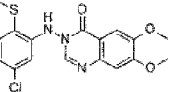
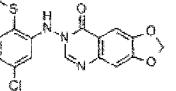
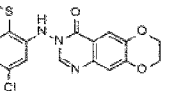
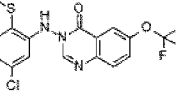
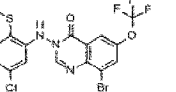
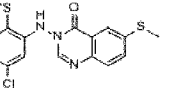
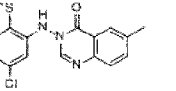
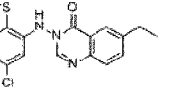
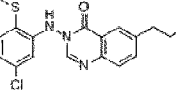
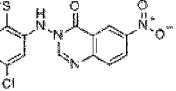
HPLC保持時間 : 2.17分 (分析条件C)

[0618] [実施例 179~実施例 192]

化合物 a 15、A-28 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルアルファニルフェニル) ヒドラジド (化合物 30) より、以下の表 5 の化合物を合成した。ただし、化合物 a 15 の条件では、それぞれ対応するカルボン酸を用いた。

[0619]

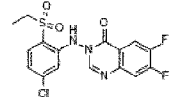
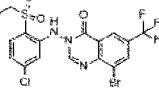
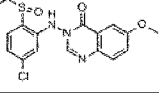
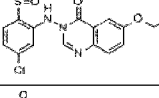
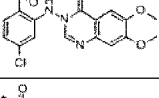
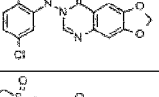
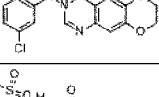
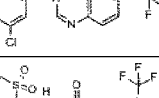
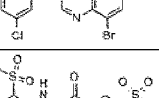
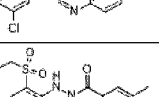
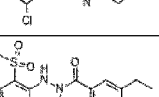
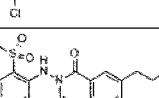
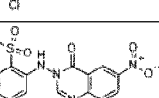
[表5]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
179	A-30		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)- 6,7-ジフルオロキナゾリン-4-オン	C	2.77	368
180	A-32		8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルア ニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オ ン	C	3.20	478
181	A-34		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- メトキシキナゾリン-4-オン	C	2.60	362
182	A-36		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- エトキシキナゾリン-4-オン	C	2.80	376
183	A-38		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)- 6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン	C	2.43	392
184	A-40		7-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)- [1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-8-オン	C	2.52	376
185	A-42		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)- 7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キナゾリン- 4-オン	C	2.65	390
186	A-44		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	2.96	416
187	A-46		8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルア ニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4- オン	B	3.68	494
188	A-48		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- メチルスルファニルキナゾリン-4-オン	C	2.80	378
189	A-50		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- メチルキナゾリン-4-オン	C	2.73	346
190	A-52		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- エチルキナゾリン-4-オン	C	2.92	360
191	A-54		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- プロピルキナゾリン-4-オン	C	3.12	374
192	A-56		3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6- ニトロキナゾリン-4-オン	C	2.65	377

[0620] [実施例193～実施例206]

化合物 14 と同様の条件で、表 5 内の対応する化合物より、以下の表 6 の化合物を合成した。

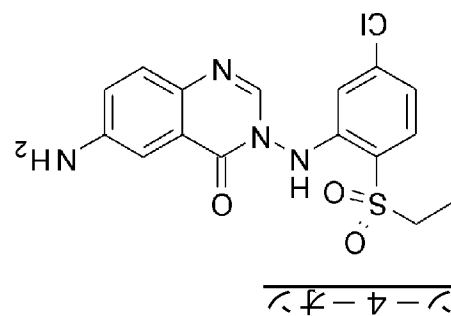
[0621] [表6]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
193	A-31		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-オン	C	2.30	400
194	A-33		8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	2.78	510
195	A-35		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-メトキシキナゾリン-4-オン	C	2.12	394
196	A-37		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-エトキシキナゾリン-4-オン	C	2.33	408
197	A-39		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-オン	C	1.97	424
198	A-41		7-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-8-オン	C	2.02	408
199	A-43		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キナゾリン-4-オン	C	2.22	422
200	A-45		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン	C	2.53	448
201	A-47		8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン	D	0.91	526
202	A-49		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-メチルスルホニルキナゾリン-4-オン	C	1.85	442
203	A-51		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン	C	2.23	378
204	A-53		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-エチルキナゾリン-4-オン	C	2.43	392
205	A-55		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-プロピルキナゾリン-4-オン	C	2.63	406
206	A-57		3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン-4-オン	C	2.22	409

[0622] [実施例 207]

化合物 A-58

6-アミノ-3-(5-クロロ-2-エチルアルホニル)キナゾ



[0623] 3-(5-クロロ-2-エチルアルホニル) - 6-ニトロキナゾ

リン-4-オン (化合物 A-57、10.2 mg、0.025 mmol) の

THF/水混合液に、亜ジチオン酸ナトリウム (30.5 mg、0.175

mmol) を加え、室温にて一晩撹拌したのち、水を加え酢酸エチルで抽出

し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し

て得られた残渣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、表題化合物 (3.9 mg, 41%) を無色固体として得た。

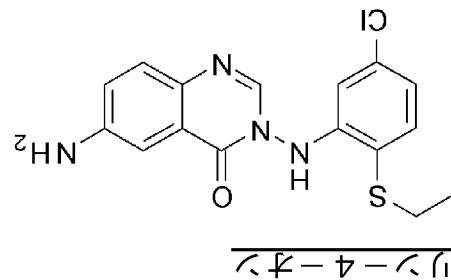
[0624] LCMS : m/z 379 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.55 分 (分析条件 C)

[0625] [実施例 208]

化合物 A-59

6-アミノ-3-(5-クロロ-2-エチルアルホニル)キナゾ



[0626] 化合物 A-58 と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エチルアルホ

ニル) - 6-ニトロキナゾリン-4-オン (化合物 A-56) より

、表題化合物を合成した。

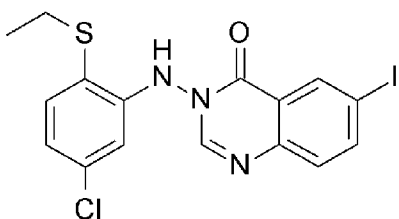
[0627] LCMS : m/z 347 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 1.97分 (分析条件C)

[0628] [実施例209]

化合物A-60

3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-ヨードキナゾリン-4-オン



[0629] 化合物a15、A-28と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)ヒドラジン(化合物30)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物a15の条件においてはカルボン酸として2-アミノ-5-ヨード安息香酸を用いた。

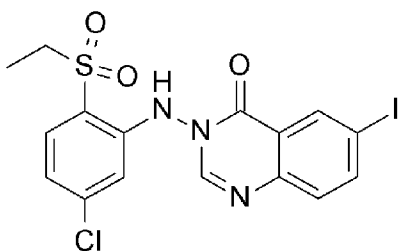
[0630] LCMS : m/z 458 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 2.98分 (分析条件C)

[0631] [実施例210]

化合物A-61

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-ヨードキナゾリン-4-オン



[0632] 化合物14と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-ヨードキナゾリン-4-オン(化合物A-60)より、表題化合物を合成した。

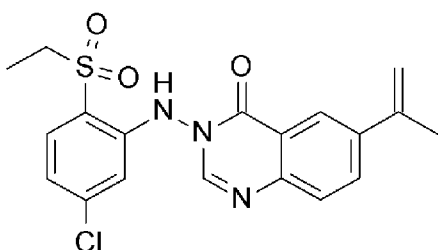
[0633] LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.48分 (分析条件C)

[0634] [実施例211]

化合物A-62

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-プロパー-1-エン-2-イルキナゾリン-4-オン



[0635] 3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-ヨードキナゾリン-4-オン (化合物A-61、49.0mg, 0.10mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-プロパー-1-エン-2-イル-1,3,2-ジオキサボロラン (20.7 μ l, 0.11mmol)、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 (1.5mg, 0.002mmol)、炭酸カリウム (41.5mg, 0.30mmol) と THF (1.8mL) / 水 (0.2mL) の混合を、マイクロ波照射下、100度にて1.5時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (34.9mg, 86%) を無色固体として得た。

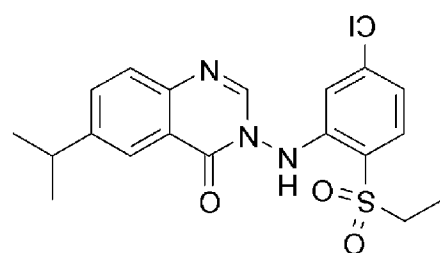
[0636] LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.53分 (分析条件C)

[0637] [実施例212]

化合物A-63

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-プロパン-2-イルキナゾリン-4-オン



[0638] 3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-プロパ-1-

エン-2-イルキナゾリン-4-オン (化合物A-62, 17.3 mg, 0.043 mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) / メタノール (1 mL) の混合液に溶解し、10% Pd/Cを加え、水素雰囲気下にて2時間攪拌した。Pd/Cを濾去後、メタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液をあわせ濃縮した。得られた残渣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) および分取HPLC (水 / アセトニトリル, 0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (11.4 mg, 66%) を無色泡状物質として得た。

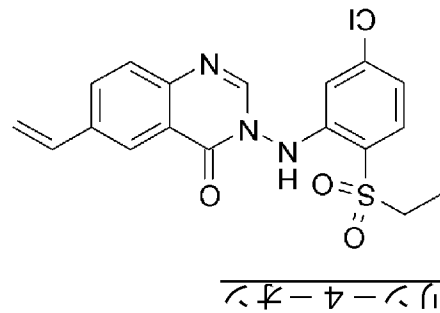
[0639] LCMS: m/z 406 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.60分 (分析条件C)

[0640] [実施例213]

化合物A-64

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-エテニルキナゾ



[0641] 化合物A-62と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エチルスルホニ

ルアニリノ)-6-ヨードキナゾリン-4-オン (化合物A-61) より、表題化合物を合成した。ただし、ボロン酸として4,4,5,5-テトラメチル-2-プロパ-1-エン-2-イル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりにピニトロリオルオホウ酸カリウムを用いた。

[0643] [実施例 214]

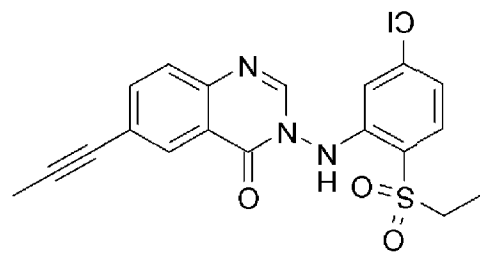
化合物 A-65

HPLC 保持時間 : 2.35 分 (分析条件 C)

[0642] LCMS : m/z 390 [M+H]⁺

3-(5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリノ)-6-プロパ-1-イ

ニルキナゾリン-4-オン



[0644] 3-(5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリノ)-6-ヨードキナゾ

リン-4-オン (化合物 A-61, 49.0 mg, 0.10 mmol)、ト

リズチル (1-プロピニル) アズ (60.8 μ l) の THF 溶液にチトラキ

ス (トリフェニルホスフィヌ) パラジウム (0) (5.8 mg, 0.005

mmol) を加え、マイクロ波照射下 80°C にて 1 時間攪拌した。反応混合

液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリ

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、表題

化合物 (30.2 mg, 75%) を無色固体として得た。

[0645] LCMS : m/z 402 [M+H]⁺

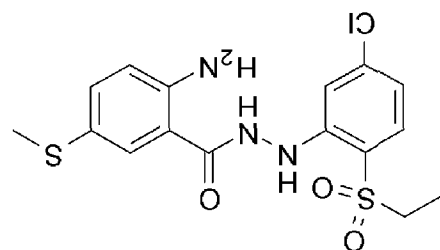
HPLC 保持時間 : 2.43 分 (分析条件 C)

[0646] [実施例 215]

化合物 a16

2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリノ)-5-メ

チルアルファニルベンズヒドrazide



[0647] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルサルホニルフェニル)ヒドラジン (化合物 31) と、2-アミノ-5-メチルサルホニル安息香酸 (化合物 93) より、表題化合物を合成した。ただし、HOB T を添

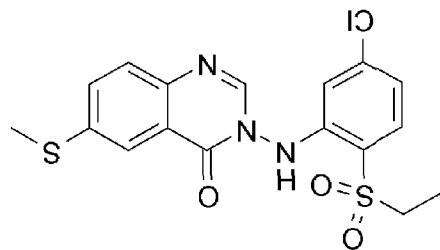
加し、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[0648] [実施例 216]

化合物 A-66

3-(5-クロロ-2-エチルサルホニルフェニル)-6-メチルサルホニル

ニルキナゾリン-4-オン



[0649] 化合物 A-28 と同様の条件で、2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-エチルサルホニルフェニル)-5-メチルサルホニルヒドラジド (化

合物 a 16) より、表題化合物を合成した。

[0650] LCMS: m/z 410 [M+H]⁺

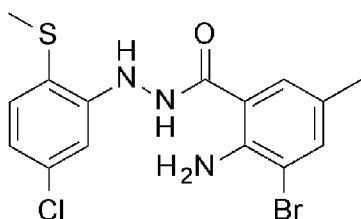
HPLC 保持時間: 2.33 分 (分析条件 C)

[0651] [実施例 217]

化合物 b 1

2-アミノ-3-クロモ-N'-(5-クロロ-2-メチルサルホニルフェニル)-5-メチルサルホニルヒドラジド

ニル) -5-メチルサルホニルヒドラジド

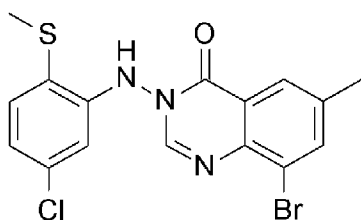


[0652] 化合物 a 1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-メチルスルファニルフェニル）ヒドラジン（化合物 3 2）と 2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0653] [実施例 2 1 8]

化合物 B-1

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-メチルスルファニルアニリノ）-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0654] 化合物 A-1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-（5-クロロ-2-メチルスルファニルフェニル）-5-メチルベンゾヒドラジド（化合物 b 1）より、表題化合物を合成した。

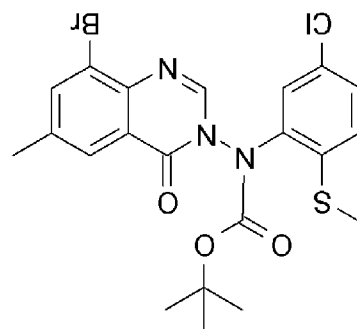
[0655] LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.82 分 (分析条件 C)

[0656] [実施例 2 1 9]

化合物 b 2

N-（8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル）-N-（5-クロロ-2-メチルスルファニルフェニル）カルバミン酸 tert-ブチル



[0657] 化合物 a 3 と同様の条件で、8-プロモ-3-(5-クロロ-2-メチル

スルファニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン (化合物 B-1

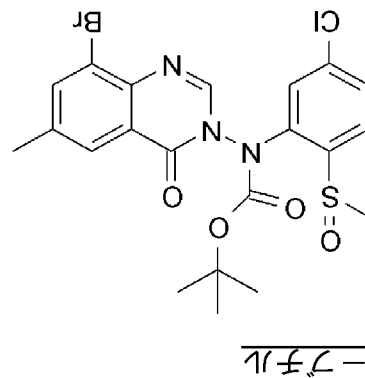
) より、表題化合物を合成した。

[0658] [実施例 220]

化合物 b 3

N-(8-プロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-

(5-クロロ-2-メチルスルファニルアニリノ)カルバミコ酸 tert



[0659] N-(8-プロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-

(5-クロロ-2-メチルスルファニルアニリノ)カルバミコ酸 tert

ブチル (化合物 b 2, 241 mg, 0.47 mmol) の DCM 溶液 (

1.2 ml) に、硫酸水素ナトリウム (40 mg, 0.12

mmol) および、水 (1.2 ml) に溶解させたオキソ

1.24 mmol) を加え、室温にて 48 時間攪拌した。反応混合液に水を

加えて DCM で 2 回抽出した後、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題

化合物の粗生成物 (271 mg) を得た。

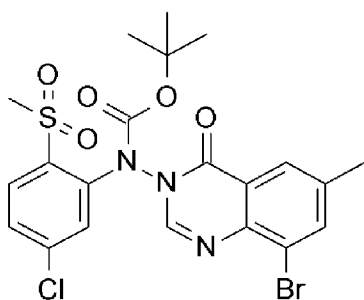
[0660] LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.77分 (分析条件B)

[0661] [実施例221]

化合物b4

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

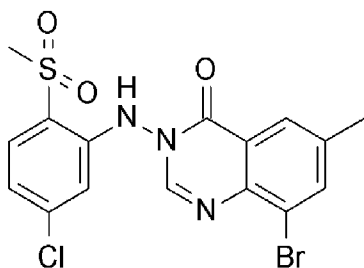


[0662] 化合物14と同様の条件で、N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-メチルスルフィニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (化合物b3) より、表題化合物を合成した。

[0663] [実施例222]

化合物B-2

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-メチルスルホニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0664] 化合物A-2と同様の条件で、N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (化合物b4) より、表題化合物を合成した。

[0665] LCMS : m/z 442 [M+H]⁺

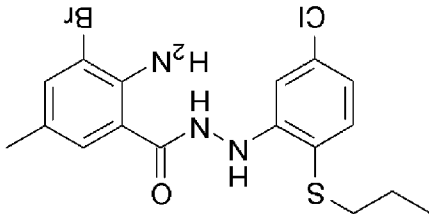
HPLC保持時間 : 0.81分 (分析条件D)

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.18 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz), 7.04 (1H, J = 1.8 Hz), 3.40 (3H, s), 2.47 (3H, s).

[0666] [実施例223]

化合物b5

2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロロ-2-プロピルアルファニル)-
フェニル)-5-メチル-ベンゾヒドラジド

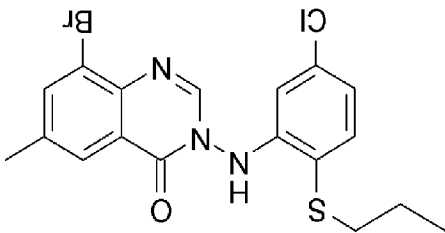


[0667] 化合物a1と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルアルファニル)-
フェニル)-ヒドラジン (化合物33) と2-アミノ-3-プロモ-5-メチル
安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0668] [実施例224]

化合物B-3

8-プロモ-3-(5-クロロ-2-プロピルアルファニル)-6-
メチルキナゾリン-4-オン



[0669] 化合物A-1と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)-5-メチルベンゾヒドラジド(化合物b5)より、表題化合物を合成した。

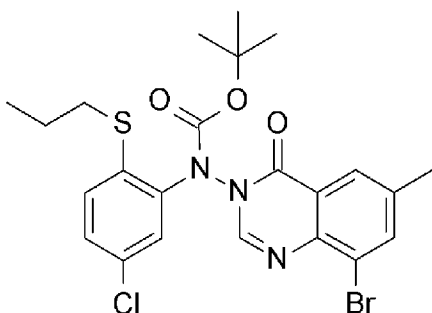
LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.73分 (分析条件B)

[0670] [実施例225]

化合物b6

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

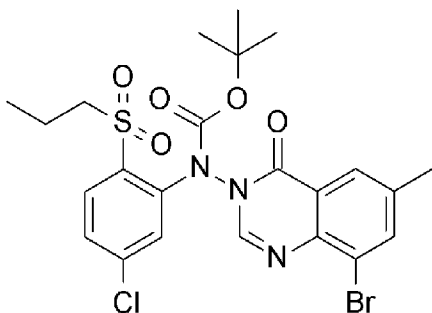


[0671] 化合物a3と同様の条件で、8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-プロピルスルファニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン(化合物B-3)より、表題化合物を合成した。

[0672] [実施例226]

化合物b7

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

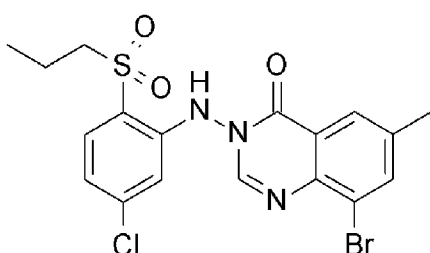


[0673] 化合物 14 と同様の条件で、N-（8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル）-N-（5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル）カルバミン酸 tert-ブチル（化合物 b6）より、表題化合物を合成した。

[0674] [実施例 227]

化合物 B-4

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-プロピルスルホニルアニリノ）-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0675] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-（8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル）-N-（5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル）カルバミン酸 tert-ブチル（化合物 b7）より、表題化合物を合成した。

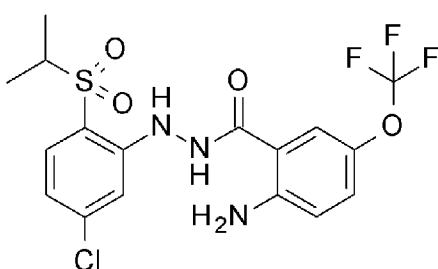
[0676] LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.35 分 (分析条件 B)

[0677] [実施例 228]

化合物 b8

2-アミノ-N'-（5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル）-5-（トリフルオロメトキシ）ベンゾヒドラジド



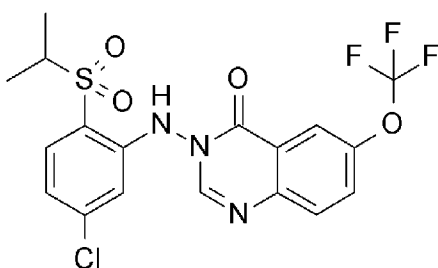
[0678] 化合物 a1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-イソプロピルスルホニル

ーフェニル) ヒドラジン (化合物 36) と 2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ) 安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0679] [実施例 229]

化合物 B-5

3-(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[0680] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド (化合物 b8) より、表題化合物を合成した。

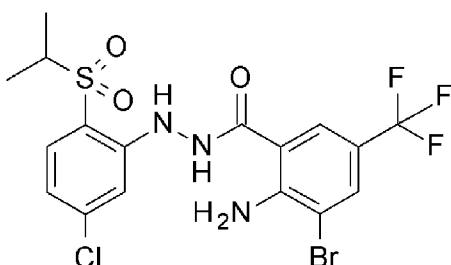
[0681] LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.91 分 (分析条件 D)

[0682] [実施例 230]

化合物 b9

2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



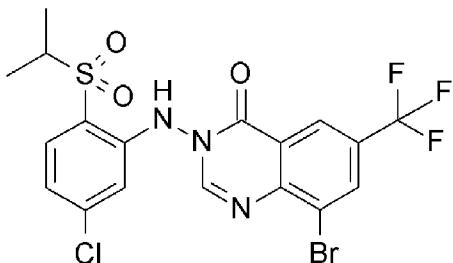
[0683] 化合物 a1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)ヒドラジン (化合物 36) と 2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成した。

。

[0684] [実施例 2 3 1]

化合物 B-6

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0685] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド (化合物 b 9) より、表題化合物を合成した。

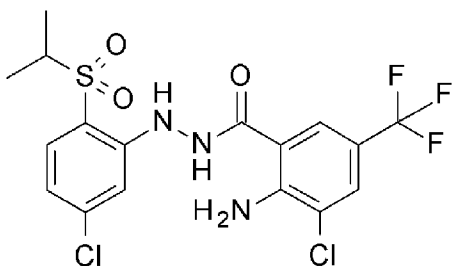
[0686] LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 D)

[0687] [実施例 2 3 2]

化合物 b 10

2-アミノ-3-クロロ-N'-(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド

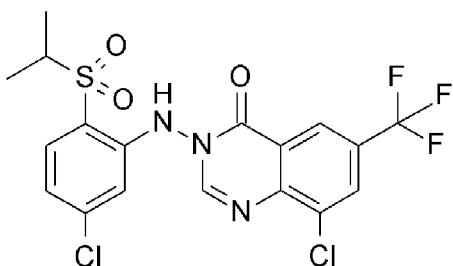


[0688] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)ヒドラジン (化合物 3 6) と 2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 8 6) より、表題化合物を合成した。

[0689] [実施例 2 3 3]

化合物 B-7

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0690] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N'-(5-クロロ-2-イソプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド(化合物b10)より、表題化合物を合成した。

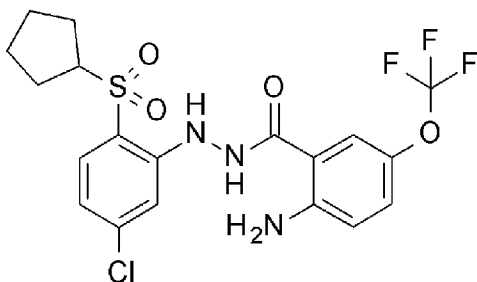
LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.96分 (分析条件D)

[0691] [実施例234]

化合物b11

2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド

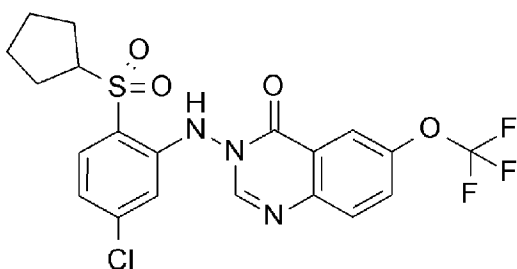


[0692] 化合物a1と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)ヒドラジン(化合物37)と2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0693] [実施例235]

化合物B-8

3-(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0694] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド(化合物b 1 1)より、表題化合物を合成した。

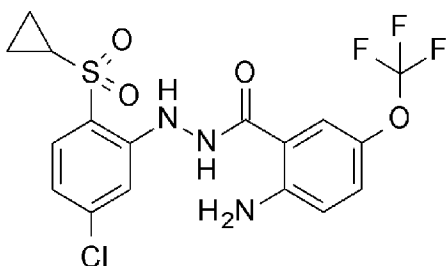
[0695] LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分 (分析条件D)

[0696] [実施例236]

化合物b 1 2

2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド

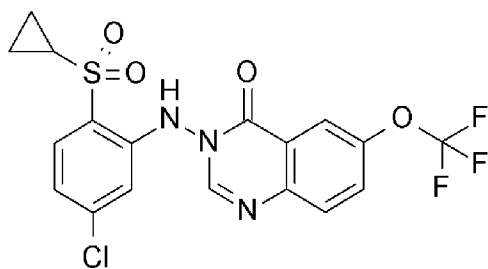


[0697] 化合物a 1と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルフェニル)ヒドラジン(化合物40)と2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0698] [実施例237]

化合物B-9

3-(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0699] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-N'-(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド(化合物b12)より、表題化合物を合成した。

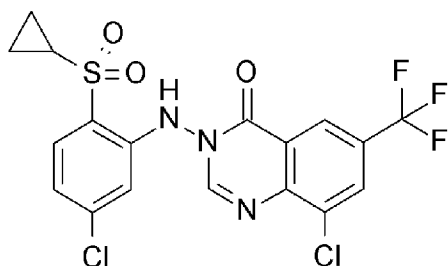
[0700] LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分 (分析条件D)

[0701] [実施例238]

化合物B-10

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0702] 化合物b12、B-9と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルフェニル)ヒドラジン(化合物40)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物b12の条件においては、2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の代わりに2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物86)を用いて反応を行なった。

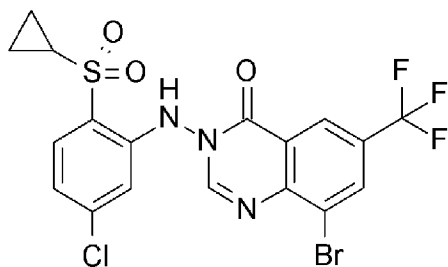
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分 (分析条件D)

[0703] [実施例239]

化合物B-11

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-シクロプロピルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン

－ 6 － （トリフルオロメチル）キナゾリン－ 4 － オン

[0704] 化合物 b 1 2、B－ 9 と同様の条件で、（ 5－クロロ－ 2－シクロプロピルスルホニル－フェニル）ヒドラジン（化合物 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 1 2 の条件においては、2－アミノ－ 5－（トリフルオロメトキシ）安息香酸の代わりに 2－アミノ－ 3－ブロモ－ 5－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 8 5）を用いて反応を行なった。

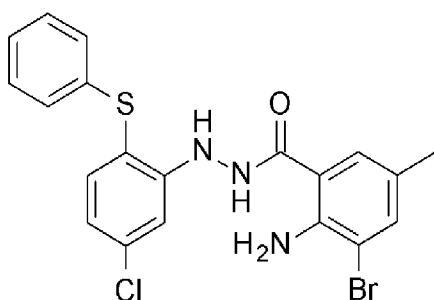
[0705] LCMS : m/z 522 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.95 分 （分析条件 D）

[0706] [実施例 240]

化合物 b 1 3

2－アミノ－ 3－ブロモ－ N'－（ 5－クロロ－ 2－フェニルスルファニル－フェニル）－ 5－メチル－ベンゾヒドラジド

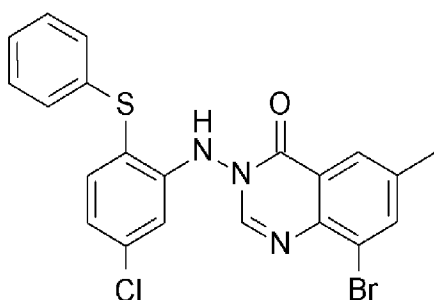


[0707] 化合物 a 1 と同様の条件で、（ 5－クロロ－ 2－フェニルスルファニル－フェニル）ヒドラジン（化合物 4 3）と 2－アミノ－ 3－ブロモ－ 5－メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0708] [実施例 241]

化合物 B－ 1 2

8－ブロモ－ 3－（ 5－クロロ－ 2－フェニルスルファニルアニリノ）－ 6－メチルキナゾリン－ 4－ オン



[0709] 化合物A-1と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)-5-メチルベンゾヒドラジド(化合物b13)より、表題化合物を合成した。

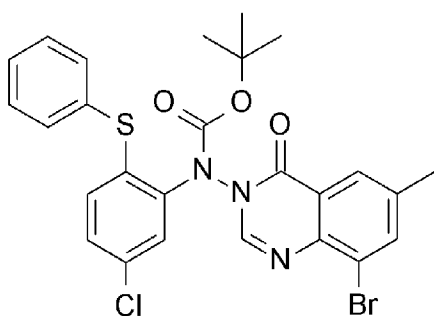
[0710] LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 4.05分 (分析条件C)

[0711] [実施例242]

化合物b14

N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

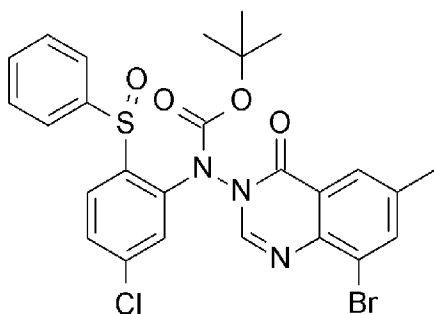


[0712] 化合物a3と同様の条件で、8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-フェニルスルファニルアニリノ)-6-メチルキナゾリン-4-オン(化合物B-12)より、表題化合物を合成した。

[0713] [実施例243]

化合物b15

N-[2-(ベンゼンスルフィニル)-5-クロロフェニル]-N-(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

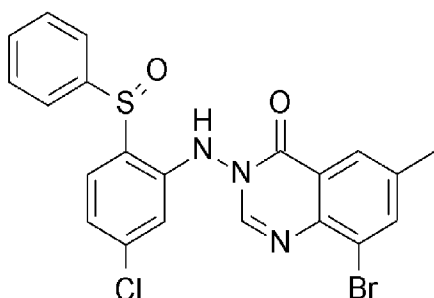


[0714] 化合物b 3と同様の条件で、N－（8－ブロモ－6－メチル－4－オキソキナゾリン－3－イル）－N－（5－クロロ－2－フェニルスルファニル－フェニル）カルバミン酸 tert－ブチル（化合物b 14）より、表題化合物を合成した。

[0715] [実施例244]

化合物B－13

3－〔2－（ベンゼンスルフィニル）－5－クロロアニリノ〕－8－ブロモ－6－メチルキナゾリン－4－オン



[0716] 化合物A－2と同様の条件で、N－〔2－（ベンゼンスルフィニル）－5－クロロフェニル〕－N－（8－ブロモ－6－メチル－4－オキソキナゾリン－3－イル）カルバミン酸 tert－ブチル（化合物b 15）より、表題化合物を合成した。

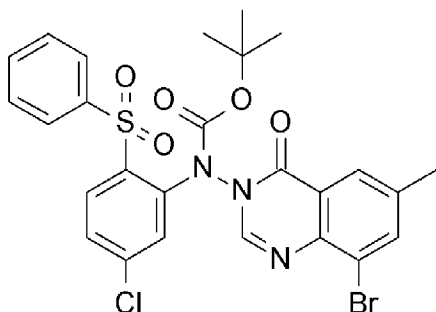
[0717] LCMS： m/z 488 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 2.58分（分析条件C）

[0718] [実施例245]

化合物b 16

N－〔2－（ベンゼンスルホニル）－5－クロロフェニル〕－N－（8－ブロモ－6－メチル－4－オキソキナゾリン－3－イル）カルバミン酸 te

tert-ブチル

[0719] N- (8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル) -N- (5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (化合物b14、220mg、0.384mmol) のDCM溶液 (4ml) に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (55mg、0.162mmol) および、水 (4ml) に溶解させたオキソン (3.13g、5.09mmol) を加え、室温にて1日、さらに50度にて1日攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応混合液に水を加えてDCMで抽出した。得られた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

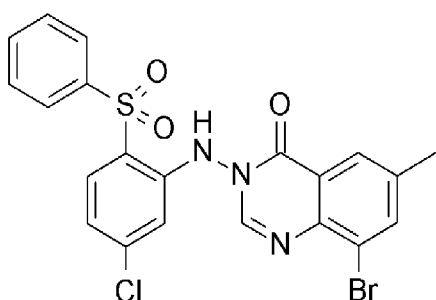
[0720] LCMS: m/z 604 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.30分 (分析条件B)

[0721] [実施例246]

化合物B-14

3- [2- (ベンゼンスルホニル) -5-クロロアニリノ] -8-ブロモ-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0722] 化合物A-2と同様の条件で、N- [2- (ベンゼンスルホニル) -5-

クロロフェニル] -N- (8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 b 1 6) より、表題化合物を合成した。

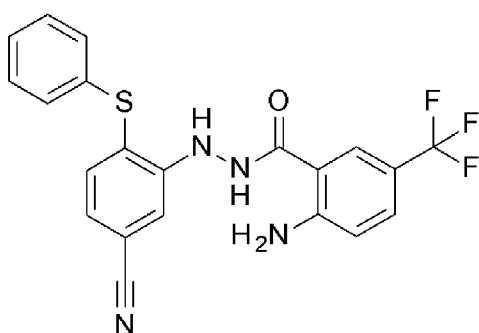
[0723] LCMS : m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 3.73 分 (分析条件 B)

[0724] [実施例 2 4 7]

化合物 b 1 7

2-アミノ-N'-(5-シアノ-2-フェニルスルファニル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド

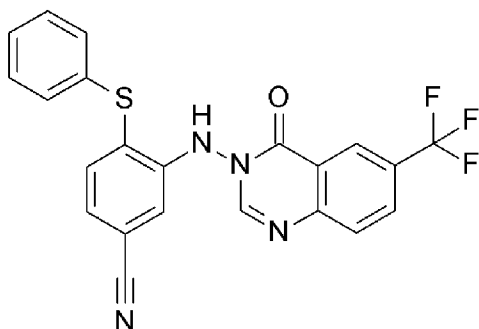


[0725] 化合物 a 1 と同様の条件で、3-ヒドラジノ-4-フェニルスルファニル-ベンゾニトリル (化合物 4 5) と 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0726] [実施例 2 4 8]

化合物 B-1 5

3-[[4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-フェニルスルファニルベンゾニトリル



[0727] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-N'-(5-シアノ-2-フェ

ニルスルファニルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド (化合物 b 1 7) より、表題化合物を合成した。

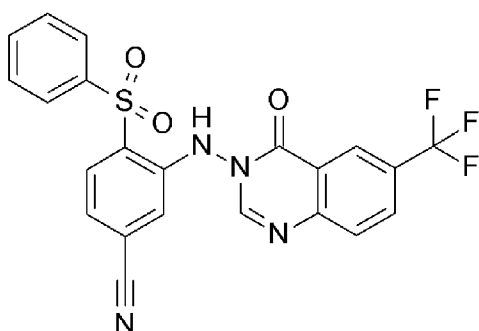
[0728] LCMS : m/z 439 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.75 分 (分析条件 C)

[0729] [実施例 249]

化合物 B-16

4 - (ベンゼンスルホニル) - 3 - [[4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 3 - イル] アミノ] ベンゾニトリル



[0730] 化合物 14 と同様の条件で、3 - [[4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 3 - イル] アミノ] - 4 - フェニルスルファニルベンゾニトリル (化合物 B-15) より、表題化合物を合成した。

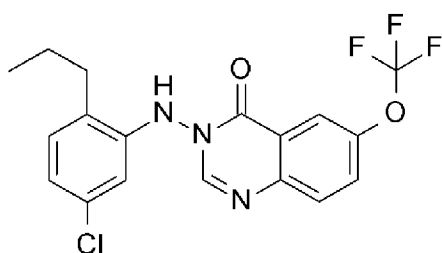
[0731] LCMS : m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.50 分 (分析条件 C)

[0732] [実施例 250]

化合物 B-17

3 - (5 - クロロ - 2 - プロピルアニリノ) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン - 4 - オン



[0733] 化合物 b 8、B-5 と同様の条件で、((5 - クロロ - 2 - プロピル -

エニル) ヒドラジン (化合物 7 2) より、表題化合物を合成した。

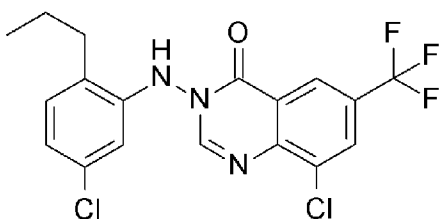
[0734] LCMS : m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.01 分 (分析条件 D)

[0735] [実施例 2 5 1]

化合物 B-18

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-プロピルアニリノ)-6-(トリフル
オロメチル) キナゾリン-4-オン



[0736] 化合物 b 10、B-7 と同様の条件で、((5-クロロ-2-プロピルフェニル) ヒドラジン (化合物 7 2) より、表題化合物を合成した。

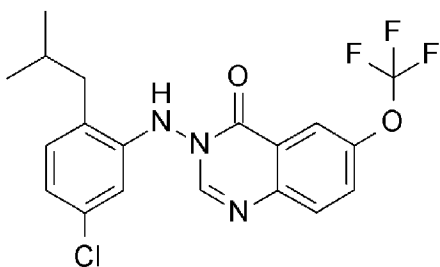
[0737] LCMS : m/z 416 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 3.18 分 (分析条件 C)

[0738] [実施例 2 5 2]

化合物 B-19

3-[5-クロロ-2-(2-メチルプロピル) アニリノ]-6-(トリフ
ルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[0739] 化合物 b 8、B-5 と同様の条件で、[5-クロロ-2-(2-メチルプロピル) フェニル] ヒドラジン (化合物 7 3) より、表題化合物を合成した。

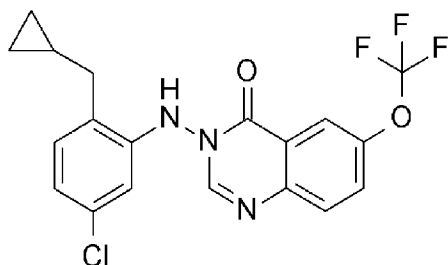
[0740] LCMS : m/z 412 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.06 分 (分析条件 D)

[0741] [実施例 2 5 3]

化合物 B-20

3-[5-クロロ-2-(シクロプロピルメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0742] 化合物 b 8、B-5 と同様の条件で、[[5-クロロ-2-(シクロプロピルメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物 7 4)より、表題化合物を合成した。

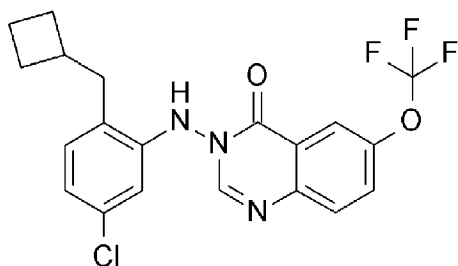
[0743] LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.01 分 (分析条件 D)

[0744] [実施例 2 5 4]

化合物 B-21

3-[5-クロロ-2-(シクロブチルメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0745] 化合物 b 8、B-5 と同様の条件で、[5-クロロ-2-(シクロブチルメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物 7 5)より、表題化合物を合成した。

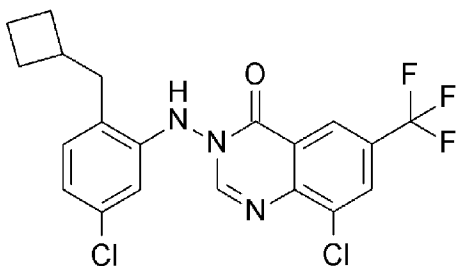
[0746] LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.07 分 (分析条件 D)

[0747] [実施例 2 5 5]

化合物 B-22

8-クロロ-3-[5-クロロ-2-(シクロブチルメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0748] 化合物 b10、B-7と同様の条件で、[5-クロロ-2-(シクロブチルメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物75)より、表題化合物を合成した。

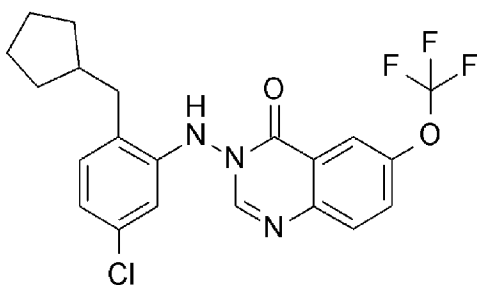
[0749] LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分 (分析条件D)

[0750] [実施例256]

化合物 B-23

3-[5-クロロ-2-(シクロペンチルメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0751] 化合物 b8、B-5と同様の条件で、[[5-クロロ-2-(シクロペンチルメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物76)より、表題化合物を合成した。

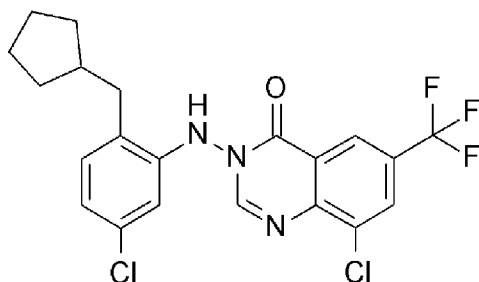
[0752] LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分 (分析条件D)

[0753] [実施例257]

化合物 B-24

8-クロロ-3-[5-クロロ-2-(シクロペンチルメチル)アニリノ]
-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



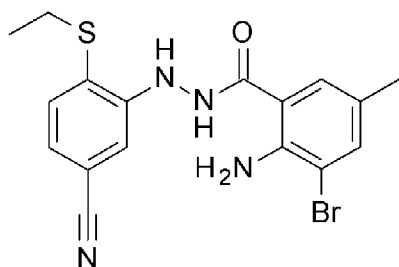
[0754] 化合物 b 1 0、B-7 と同様の条件で、[[5-クロロ-2-(シクロペンチルメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物 7 6)より、表題化合物を合成した。

[0755] LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.14 分 (分析条件 D)

[0756] [実施例 2 5 8]

化合物 c 1

2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-メチルベンゾヒドラジド

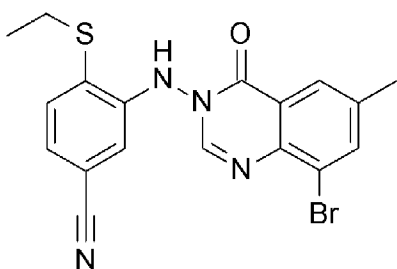


[0757] 化合物 1 1 3 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル(化合物 4 7)と 2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[0758] [実施例 2 5 9]

化合物 C-1

3-[(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)アミノ]
-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0759] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-メチルベンゾヒドラジド(化合物c1)より、表題化合物を合成した。

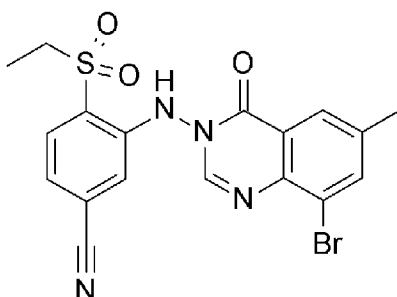
[0760] LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.00分 (分析条件B)

[0761] [実施例260]

化合物C-2

3-[(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキノザリン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0762] 化合物14と同様の条件で、3-[(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソキノザリン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル(化合物C-1)より、表題化合物を合成した。

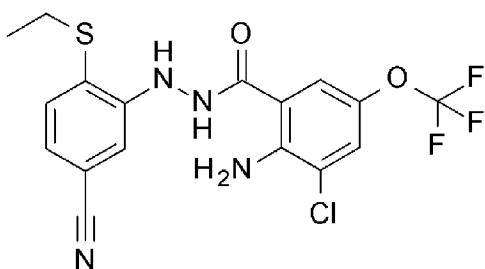
[0763] LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.95分 (分析条件B)

[0764] [実施例261]

化合物c2

2-アミノ-3-クロロ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド

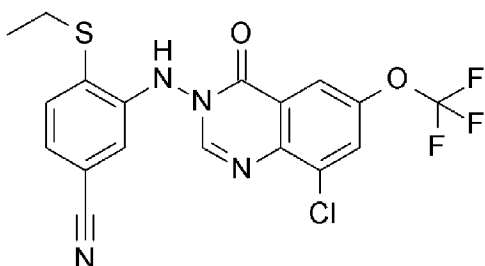


[0765] 化合物 a 1 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル（化合物 4 7）と 2-アミノ-3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸（化合物 9 4）より、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を添加し、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[0766] [実施例 2 6 2]

化合物 c 3

3-[[[8-クロロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル

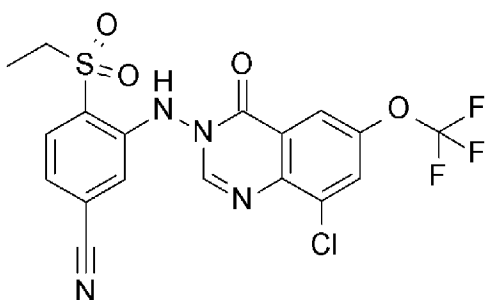


[0767] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N'-(5-シアノー-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド（化合物 c 2）より、表題化合物を合成した。

[0768] [実施例 2 6 3]

化合物 C-3

3-[[[8-クロロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0769] 化合物 14 と同様の条件で、3-[[8-クロロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル (化合物 c 3) より、表題化合物を合成した。

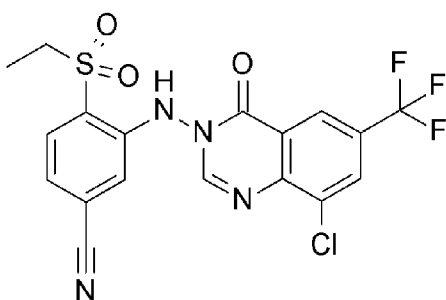
[0770] LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 E)

[0771] [実施例 264]

化合物 C-4

3-[[8-クロロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0772] 化合物 c 2、c 3、C-3 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル (化合物 47) より、表題化合物を合成した。ただし、c 2 の反応条件において、2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (化合物 94) の代わりに 2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 86) を用いた。

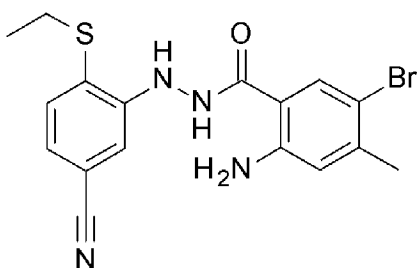
[0773] LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 E)

[0774] [実施例 265]

化合物 c 4

2-アミノ-5-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-4-メチルベンゾヒドラジド

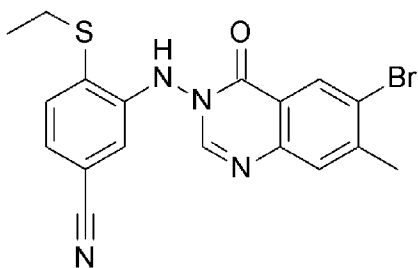


[0775] 化合物 113 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル（化合物 47）と 2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[0776] [実施例 266]

化合物 C-5

3-[(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0777] 化合物 A-28 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-4-メチルベンゾヒドラジド（化合物 c4）より、表題化合物を合成した。

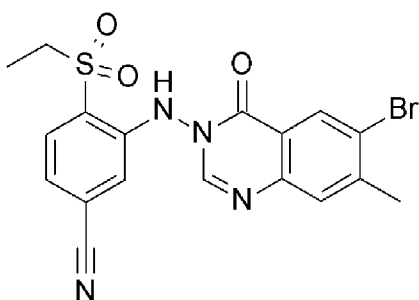
[0778] LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.90 分 (分析条件 D)

[0779] [実施例 267]

化合物 C-6

3-[(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0780] 化合物 14 と同様の条件で、3-[(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキノザリン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル(化合物C-5)より、表題化合物を合成した。

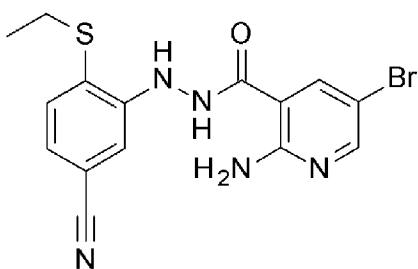
[0781] LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.80分 (分析条件D)

[0782] [実施例268]

化合物 c 5

2-アミノ-5-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)ピリジン-3-カルボヒドラジド

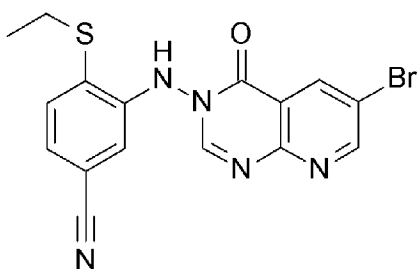


[0783] 化合物 a 1 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル(化合物47)と2-アミノ-5-ブロモピリジン-3-カルボン酸より、表題化合物を合成した。

[0784] [実施例269]

化合物C-7

3-[(6-ブロモ-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0785] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)ピリジン-3-カルボヒドラジド(化合物c5)より、表題化合物を合成した。

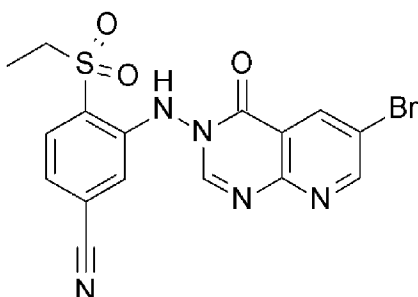
[0786] LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.05分 (分析条件C)

[0787] [実施例270]

化合物C-8

3-[(6-ブロモ-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0788] 化合物14と同様の条件で、3-[(6-ブロモ-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル(化合物C-7)より、表題化合物を合成した。

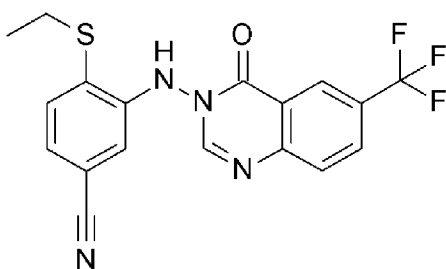
[0789] LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.80分 (分析条件C)

[0790] [実施例271]

化合物C-9

4-エチルスルファニル-3-[[4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]ベンゾニトリル



[0791] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル（化合物 47）と 2-アミノ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸より、表題化合物を合成した。

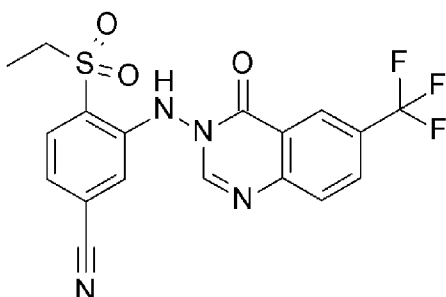
[0792] LCMS : m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.50 分 （分析条件 C）

[0793] [実施例 272]

化合物 C-10

4-エチルスルホニル-3-[[4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]ベンゾニトリル



[0794] 化合物 14 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-[[4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]ベンゾニトリル（化合物 C-9）より、表題化合物を合成した。

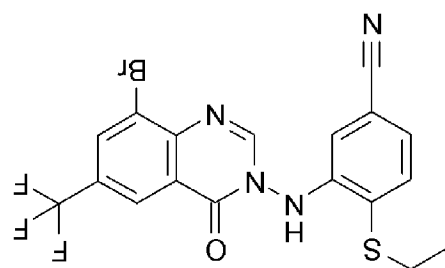
[0795] LCMS : m/z 423 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.25 分 （分析条件 C）

[0796] [実施例 273]

化合物 C-11

3-[[8-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0797] 化合物 5、C-7 と同様の条件で、4-エチルサルファニル-3-ヒド

ラジニルベンゾニトリル (化合物 47) と 2-アミノ-3-プロモ-5-

トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成した

。

[0798] LCMS : m/z 469 [M+H]⁺

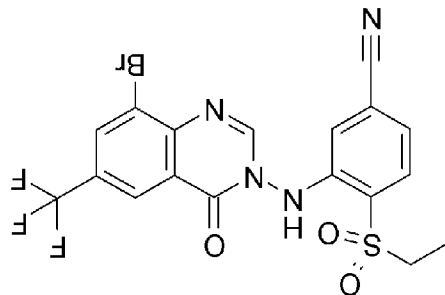
HPLC 保持時間 : 2.73 分 (分析条件 C)

[0799] [実施例 274]

化合物 C-12

3- [[8-プロモ-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリ

-3-イル] アミノ] -4-エチルサルホニルベンゾニトリル



[0800] 化合物 14 と同様の条件で、3- [[8-プロモ-4-オキシ-6-(ト

リフルオロメチル) キナゾリ]-3-イル] アミノ] -4-エチルサルファ

ニルベンゾニトリル (化合物 C-11) より、表題化合物を合成した。

[0801] LCMS : m/z 501 [M+H]⁺

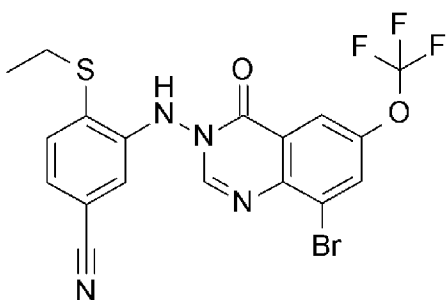
HPLC 保持時間 : 2.47 分 (分析条件 C)

[0802] [実施例 275]

化合物 C-13

3- [[8-プロモ-4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリ

]-3-イル] アミノ] -4-エチルサルファニルベンゾニトリル



[0803] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル（化合物 4 7）と 2-アミノ-3-ブロモ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸より、表題化合物を合成した。

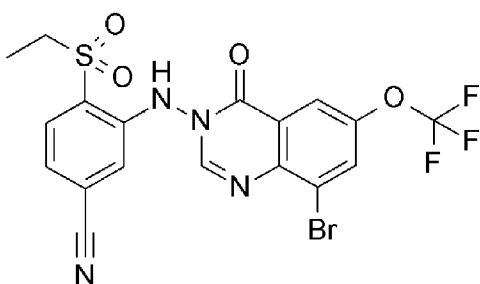
[0804] LCMS : m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.83 分 (分析条件 C)

[0805] [実施例 2 7 6]

化合物 C-1 4

3-[[8-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0806] 化合物 1 4 と同様の条件で、3-[[8-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル（化合物 C-1 3）より、表題化合物を合成した。

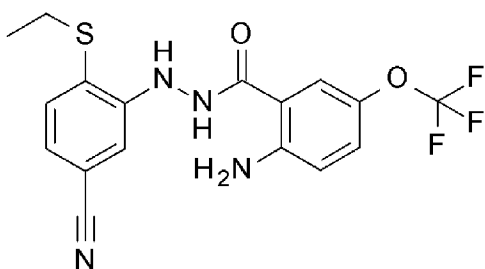
[0807] LCMS : m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.57 分 (分析条件 C)

[0808] [実施例 2 7 7]

化合物 c 6

2-アミノ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド

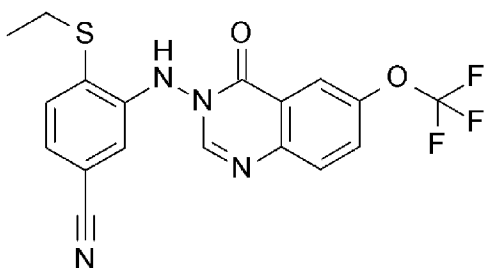


[0809] 化合物 a 1 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-ヒドラジニルベンゾニトリル（化合物 4 7）と 2-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0810] [実施例 2 7 8]

化合物 C-1 5

4-エチルスルファニル-3-[[[4-オキソ-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-3-イル] アミノ] ベンゾニトリル



[0811] 化合物 A-2 8 と同様の条件で、2-アミノ-N'-（5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル）-5-（トリフルオロメトキシ）ベンゾヒドラジド（化合物 c 6）より、表題化合物を合成した。

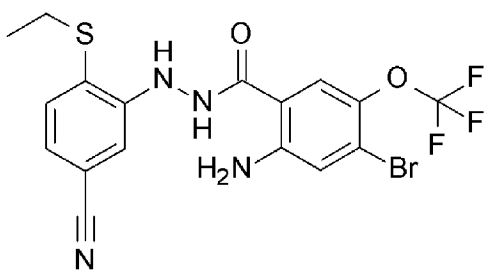
[0812] LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 C)

[0813] [実施例 2 7 9]

化合物 C-1 6

4-エチルスルホニル-3-[[[4-オキソ-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-3-イル] アミノ] ベンゾニトリル

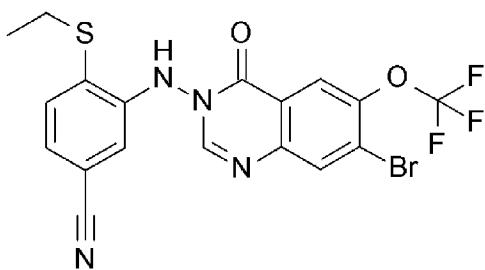


[0819] 化合物 a 5 と同様の条件で、4-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド(化合物 c 7)より、表題化合物を合成した。

[0820] [実施例 282]

化合物 C-17

3-[[7-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



[0821] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-4-ブロモ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾヒドラジド(化合物 c 8)より、表題化合物を合成した。

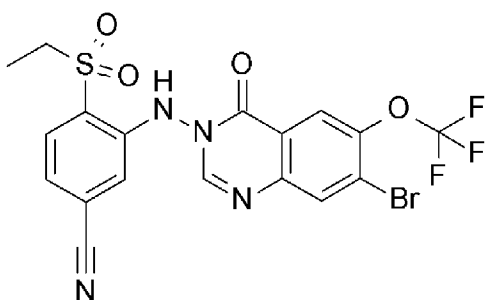
[0822] LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.95 分 (分析条件 D)

[0823] [実施例 283]

化合物 C-18

3-[[7-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0824] 化合物 14 と同様の条件で、3-[[7-ブロモ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルファニルベンゾニトリル(化合物C-17)より、表題化合物を合成した。

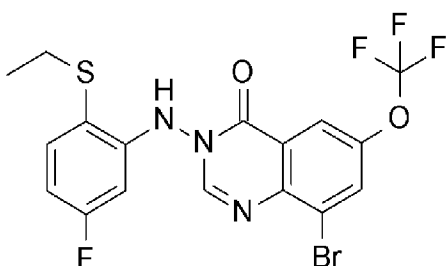
[0825] LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分 (分析条件D)

[0826] [実施例284]

化合物C-19

8-ブロモ-3-(2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0827] 化合物c5、C-7と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)ヒドラジン(化合物28)と2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

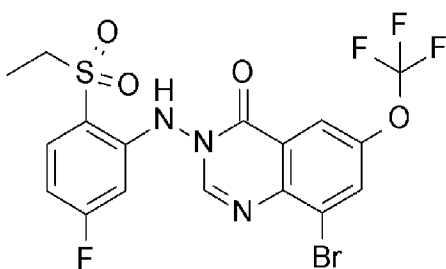
[0828] LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.99分 (分析条件D)

[0829] [実施例285]

化合物C-20

8-ブロモ-3-(2-エチルスルホニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0830] 化合物 14 と同様の条件で、8-ブロモ-3-(2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン (化合物 C-19) より、表題化合物を合成した。

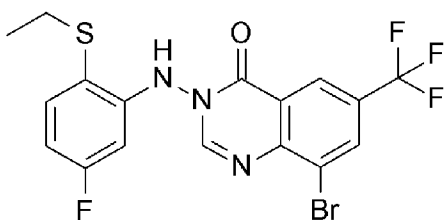
[0831] LCMS: m/z 510 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.87 分 (分析条件 D)

[0832] [実施例 286]

化合物 C-21

8-ブロモ-3-(2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0833] 化合物 c5、C-7 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)ヒドラジン (化合物 28) と 2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成した。

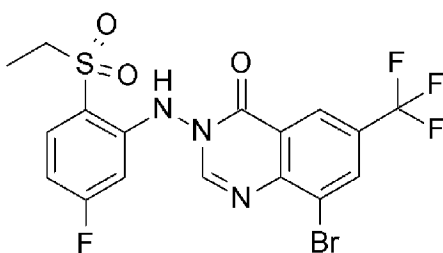
[0834] LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.00 分 (分析条件 C)

[0835] [実施例 287]

化合物 C-22

8-ブロモ-3-(2-エチルスルホニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0836] 化合物 14 と同様の条件で、8-ブromo-3-(2-エチルスルファニル-5-フルオロアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 C-21) より、表題化合物を合成した。

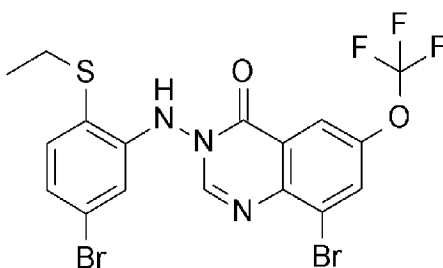
[0837] LCMS: m/z 494 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 C)

[0838] [実施例 288]

化合物 C-23

8-ブromo-3-(5-ブromo-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0839] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、(5-ブromo-2-エチルスルファニルフェニル)ヒドラジン (化合物 54) と 2-アミノ-3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0840] LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.04 分 (分析条件 D)

[0841] [実施例 289]

化合物 C-24

8-ブromo-3-(5-ブromo-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン

[0842] 化合物 14 と同様の条件で、8-プロモ-3-（5-プロモ-2-エチル

スルファニルアニリノ）-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-4-オ

ン（化合物 C-23）より、表題化合物を合成した。

[0843] LCMS : m/z 570 [M+H]⁺

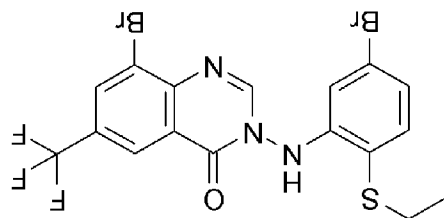
HPLC 保持時間 : 0.92 分 (分析条件 D)

[0844] [実施例 290]

化合物 C-25

8-プロモ-3-（5-プロモ-2-エチルスルファニルアニリノ）-6-

（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-オン



[0845] 化合物 c 6、C-15 と同様の条件で、（5-プロモ-2-エチルスル

ファニルアニリノ）ヒドラジン（化合物 54）と 2-アミノ-3-プロモ-5

-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 85）より、表題化合物を合成

した。

[0846] LCMS : m/z 522 [M+H]⁺

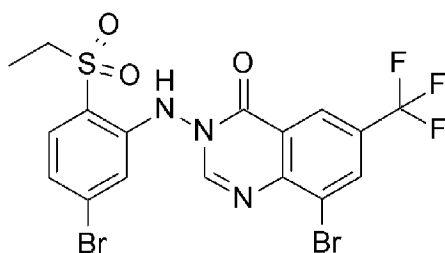
HPLC 保持時間 : 3.32 分 (分析条件 C)

[0847] [実施例 291]

化合物 C-26

8-プロモ-3-（5-プロモ-2-エチルスルホニルアニリノ）-6-

（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-オン



[0848] 化合物 14 と同様の条件で、8-ブロモ-3-（5-ブロモ-2-エチルスルファニルアニリノ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-オン（化合物 C-25）より、表題化合物を合成した。

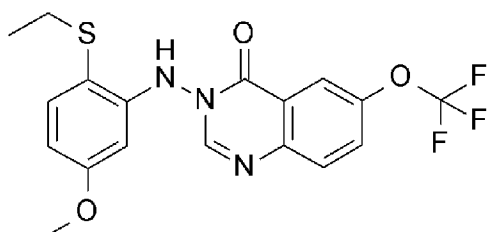
[0849] LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.98 分 (分析条件 C)

[0850] [実施例 292]

化合物 C-27

3-（2-エチルスルファニル-5-メトキシアニリノ）-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-4-オン



[0851] 化合物 c 6、C-15 と同様の条件で、（2-エチルスルファニル-5-メトキシフェニル）ヒドラジン（化合物 52）と 2-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0852] LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

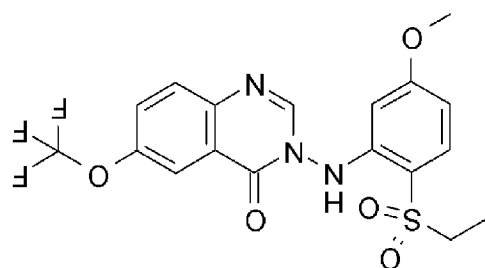
HPLC 保持時間: 0.96 分 (分析条件 D)

[0853] [実施例 293]

化合物 C-28

3-（2-エチルスルホニル-5-メトキシアニリノ）-6-（トリフルオロメトキシ）キナゾリン-4-オン

[0854] 化合物 14 と同様の条件で、3- (2-エチルスルホニルプロパニル)-5-メトキシアニソ (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物 27) より、表題化合物を合成した。



化合物 27) より、表題化合物を合成した。

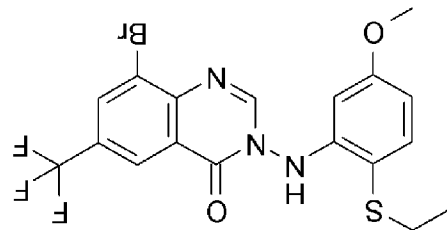
[0855] LCMS : m/z 444 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.82 分 (分析条件 D)

[0856] [実施例 294]

化合物 C-29

8-プロモ-3- (2-エチルスルホニルプロパニル)-5-メトキシアニソ (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0857] 化合物 c5、C-7 と同様の条件で、 (2-エチルスルホニルプロパニル)-5-メトキシフェニル) ヒドラジン (化合物 52) と 2-アミノ-3-プロモ-5-

- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成

した。

[0858] LCMS : m/z 474 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.18 分 (分析条件 C)

[0859] [実施例 295]

化合物 C-30

8-プロモ-3- (2-エチルスルホニルプロパニル)-5-メトキシアニソ (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン

[0860] 化合物 14 と同様の条件で、8-プロモ-3-(2-エチルスルフラニル

5-メトキシアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-

オン (化合物 C-29) より、表題化合物を合成した。

[0861] LCMS : m/z 506 [M+H]⁺

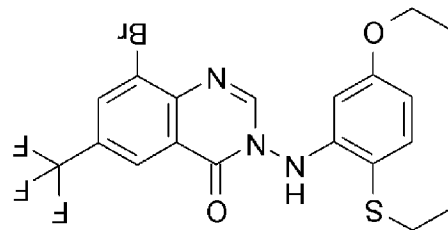
HPLC 保持時間 : 2.72 分 (分析条件 C)

[0862] [実施例 296]

化合物 C-31

8-プロモ-3-(5-エトキシ-2-エチルスルフラニルアニリノ)-6-

-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0863] 化合物 c5、C-7 と同様の条件で、(5-エトキシ-2-エチルスル

フラニルアニリノ)ヒドラジン (化合物 51) と 2-アミノ-3-プロモ-5

-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成

した。

[0864] LCMS : m/z 488 [M+H]⁺

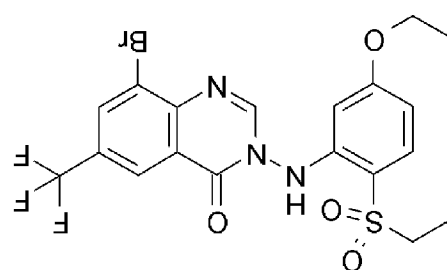
HPLC 保持時間 : 3.15 分 (分析条件 C)

[0865] [実施例 297]

化合物 C-32

8-プロモ-3-(5-エトキシ-2-エチルスルホアニリノ)-6-

-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0866] 化合物 14 と同様の条件で、8-プロモ-3-(5-エトキシ-2-エチ

ルサルフラニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オ

ン (化合物 C-31) より、表題化合物を合成した。

[0867] LCMS: m/z 520 [M+H]⁺

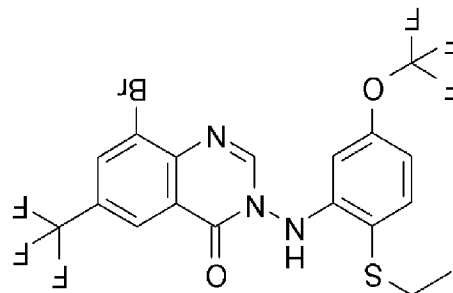
HPLC 保持時間: 2.73 分 (分析条件 C)

[0868] [実施例 298]

化合物 C-33

8-プロモ-3-[2-エチルサルフラニルアニリノ)-5-(トリフルオロメトキシ

) アニリノ]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オ



[0869] 化合物 c 1、C-1 と同様の条件で、[2-エチルサルフラニル-5-(

トリフルオロメトキシ) フェニル] ヒドラジン (化合物 60) と 2-アミ

-3-プロモ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 85) より、

表題化合物を合成した。

[0870] LCMS: m/z 528 [M+H]⁺

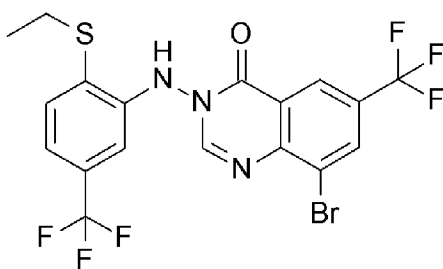
HPLC 保持時間: 1.08 分 (分析条件 D)

[0871] [実施例 299]

化合物 C-34

8-プロモ-3-[2-エチルサルフラニルアニリノ)-5-(トリフルオロメチル)

アニリノ]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オ



[0872] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジン(化合物 29)と 2-アミノ-3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 85)より、表題化合物を合成した。

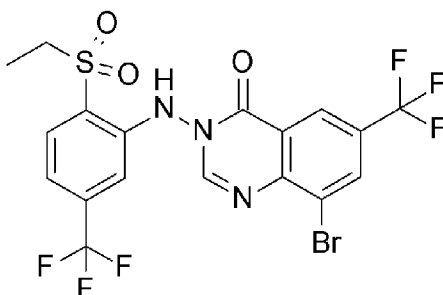
[0873] LCMS: m/z 512 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.32 分 (分析条件 C)

[0874] [実施例 300]

化合物 C-35

8-ブromo-3-[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0875] 化合物 14 と同様の条件で、8-ブromo-3-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリノ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物 C-34)より、表題化合物を合成した。

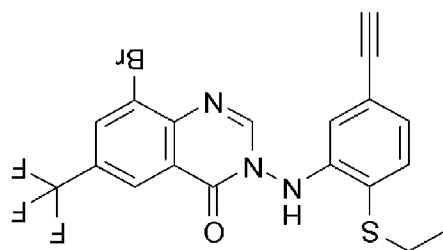
[0876] LCMS: m/z 544 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.98 分 (分析条件 C)

[0877] [実施例 301]

化合物 C-36

8-ブromo-3-(2-エチルスルファニル-5-エチルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0878] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、(2-エチルアルファニル-5-エ

チニルヲ工ニル) ㄱㄴㄷㄹ (化學物57) ㄹㄴㄷㄹ - 3 - ㄱㄴㄷㄹ - 5

— (トリフルオロメチル)安息香酸(化合物85)より、表題化合物を合成

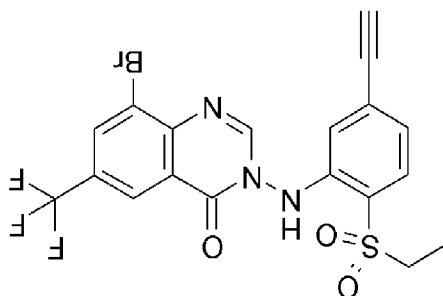
۷۴۰

[0879] LCMS: m/z 468 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 3.02分 (分析条件C)

HPLC保持時間：3.02分 (分析条件C)

[0880] [实施例 302]

化合物C-37

$$8-7 \square 6-3-(2-\text{I} \neq \text{L} \wedge \text{L} \vee \text{L}=5-\text{I} \neq \text{L}^{\top}=1) - 6-$$


[0881] 化合物 14 と同様の条件で、8-プロモ-3-(2-エチルアルファニル

[illegible]

オシ(化合物C-36)より、表題化合物を合成した。

[0882] LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

2. HPLC保持時間：2.63分 (分析条件C)

[0883] [实施例 303]

83-04 化合物

(3) 5- $\frac{7}{8}$ $\square\square$ -2-エルズルツ=エルツ=ユリ (-6 - (1))

7ルオロ×チル)キチリリシ-4-オシ

[0884] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、(3, 5-ジクロロ-2-エチルア

[illegible]

7ルオロ×チル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

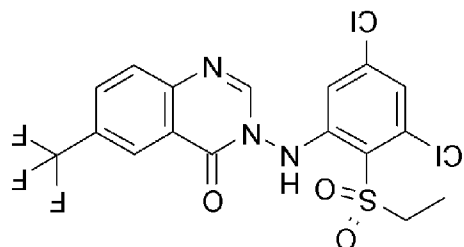
HPLC保持時間： 3. 23分 (分析条件C)

[0886] [实施例 304]

63-04

$3 - (3, 5 - \frac{7}{2}) \square \square - 2 - \text{エ} \text{ル} \times \text{ル} \neq \text{ル} \neq \text{ル} /) - 6 - (\text{ト} \text{リ} \text{フ}$

ルオロ×チル)キチリリシ-4-オシ



[0887] 化合物 14 と同様の条件で、3-(3, 5-ジクロロ-2-エチルフェニル

[illegible]

化合物C-38)より、表題化合物を合成した。

[0888] LCMS : m/z 466 $[M+H]^+$

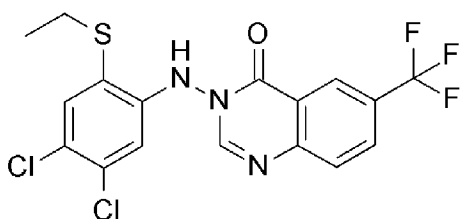
HPLC保持時間：2.68分 (分析条件C)

[0889] [实施例 305]

化合物C-40

3 - (4, 5 - 6) = 7

7ルオロ×ル)キ+リリ-4-オ



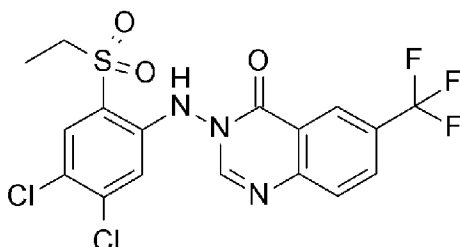
[0890] 化合物 c 5、C-7 と同様の条件で、(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン (化合物 63) と 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0891] LCMS : m/z 434 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 3.13 分 (分析条件 C)

[0892] [実施例 306]

化合物 C-41

3-(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



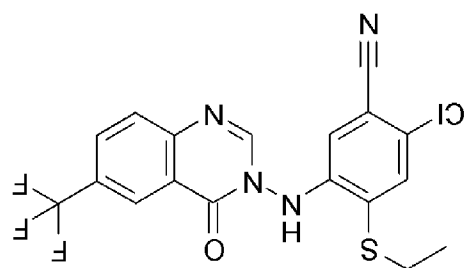
[0893] 化合物 14 と同様の条件で、3-(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルアニリノ)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物 C-40) より、表題化合物を合成した。

[0894] LCMS : m/z 466 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 2.73 分 (分析条件 C)

[0895] [実施例 307]

化合物 C-42

2-クロロ-4-エチルスルファニル-5-[[4-オキソ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-3-イル] アミノ] ベンゾニトリル



[0896] 化合物c5、C-7と同様の条件で、2-クロロ-4-エチルアルファニルニ

ル-5-ヒドロキシニルベンゾニトリル (化合物69) と2-アミノ-5-

トリフルオロメチル) 安息香酸より、表題化合物を合成した。

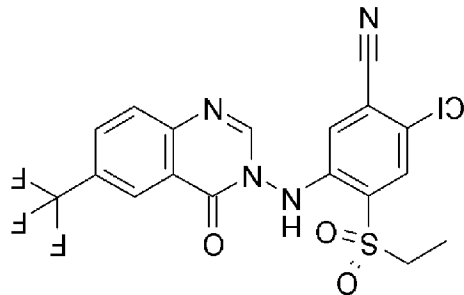
HPLC保持時間： 2.70分 (分析条件C)

[0897] LCMS : m/z 425 [M+H]⁺

化合物C-43

2-クロロ-4-エチルアルファニル-5-[4-オキシ-6-(トリフル

オロメチル) キナゾリン-3-イル] アミノ] ベンゾニトリル



[0899] 化合物14と同様の条件で、2-クロロ-4-エチルアルファニル-5-

[4-オキシ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-3-イル] アミ

ノ] ベンゾニトリル (化合物C-42) より、表題化合物を合成した。

[0900] LCMS : m/z 457 [M+H]⁺

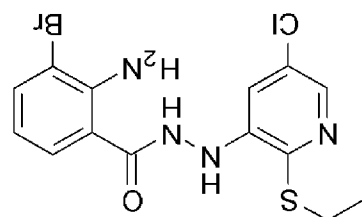
HPLC保持時間： 2.48分 (分析条件C)

[0901] [実施例309]

化合物d1

2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルアルファニル)ヒ

ジソ-3-イル) ベンゾニトリル



[0902] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル) アミノ

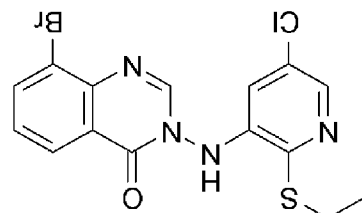
ジン-3-イル) ヒドラジン (化合物 78) と、2-アミノ-3-プロモ安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0903] [実施例 310]

化合物 D-1

8-プロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-

イル) アミノ] キナゾリン-4-オン



[0904] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロ

ロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル) ベンゾヒドラジド (化合物 d 1) より、表題化合物を合成した。

[0905] LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

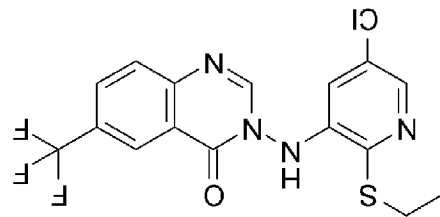
HPLC 保持時間: 3.28 分 (分析条件 B)

[0906] [実施例 311]

化合物 D-2

3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル) アミノ]

]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0907] 化合物 d 1、D-1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファ

ニルピリジン-3-イル) ピドラジン (化合物 78) と、2-アミノ-5-トリフルオロメチル) 安息香酸より、表題化合物を合成した。

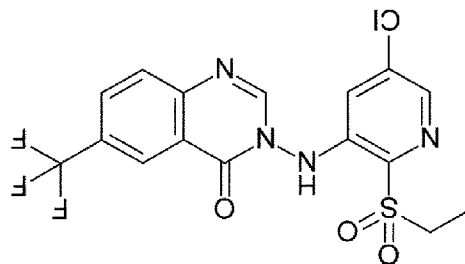
[0908] LCMS: m/z 401 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.78分 (分析条件B)

[0909] [実施例 312]

化合物D-3

3-[(5-クロロ-2-エチルニルピリジン-3-イル) アミノ]-6-トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0910] 化合物 14と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルニルピリジン-3-イル) アミノ]-6-トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物D-2) より、表題化合物を合成した。

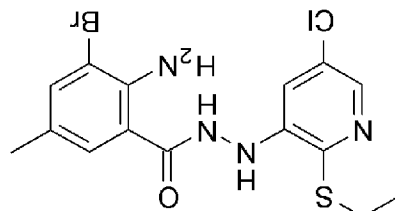
[0911] LCMS: m/z 433 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.42分 (分析条件B)

[0912] [実施例 313]

化合物d 2

2-アミノ-3-プロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルニルピリジン-3-イル) ピドラジン



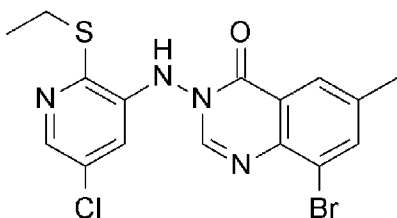
[0913] 化合物 113と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルニルピリジン-3-イル) ピドラジン (化合物 78) と、2-アミノ-3-プロモ-5-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジ

クロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[0914] [実施例314]

化合物D-4

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0915] 化合物A-5と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル)-5-メチルベンゾヒドラジド(化合物d2)より、表題化合物を合成した。

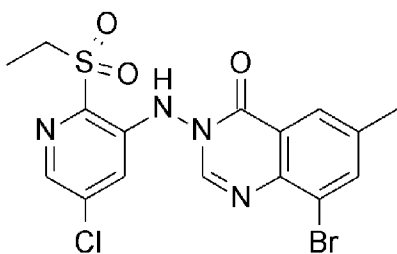
[0916] LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.57分 (分析条件B)

[0917] [実施例315]

化合物D-5

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルピリジン-3-イル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-4-オン



[0918] 化合物14と同様の条件で、8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルピリジン-3-イル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-4-オン(化合物D-4)より、表題化合物を合成した。

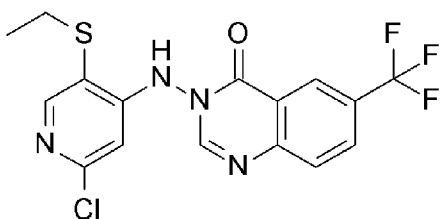
[0919] LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.12分 (分析条件B)

[0920] [実施例316]

化合物D-6

3-[(2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン-4-イル)アミノ]
-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0921] 化合物d 2、D-4と同様の条件で、(2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン-4-イル)ヒドラジン(化合物81)と、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

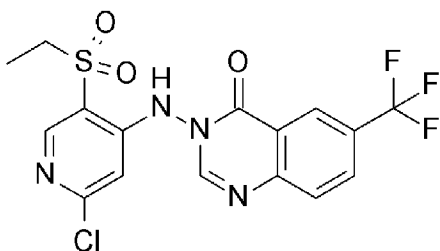
[0922] LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.37分 (分析条件B)

[0923] [実施例317]

化合物D-7

3-[(2-クロロ-5-エチルスルホニルピリジン-4-イル)アミノ]
-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0924] 化合物14と同様の条件で、3-[(2-クロロ-5-エチルスルファニルピリジン-4-イル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物D-6)より、表題化合物を合成した。

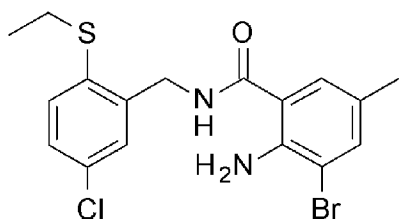
[0925] LCMS: m/z 433 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.50分 (分析条件B)

[0926] [実施例318]

化合物e1

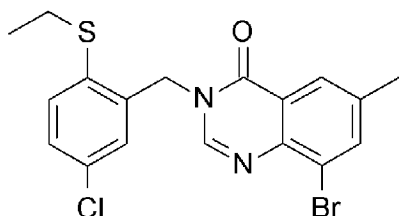
2-アミノ-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフ

エニル) メチル] - 5 - メチルベンズアミド

[0927] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物 2)と、2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、トリエチルアミンを添加して行った。

[0928] [実施例 3 1 9]

化合物 E - 1

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-メチルキナゾリン-4-オン

[0929] 化合物 A - 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-メチルベンズアミド(化合物 e 1)より、表題化合物を合成した。

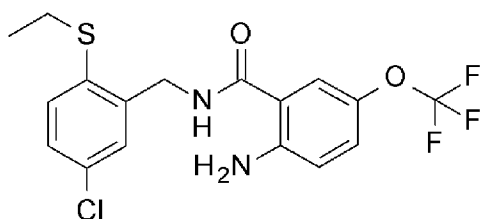
[0930] LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.87 分 (分析条件 B)

[0931] [実施例 3 2 0]

化合物 e 2

2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

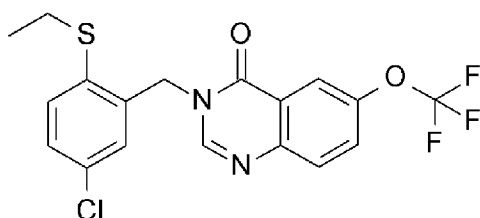


[0932] 化合物 a 1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル）メタンアミン（化合物 2）と、2-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0933] [実施例 3 2 1]

化合物 E-3

3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0934] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド（化合物 e 2）より、表題化合物を合成した。

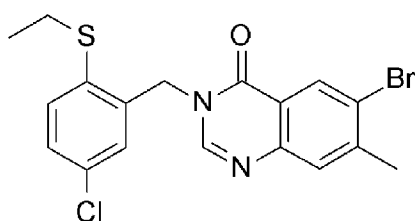
[0935] LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.02 分 (分析条件 C)

[0936] [実施例 3 2 2]

化合物 E-5

6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-7-メチルキナゾリン-4-オン



[0937] 化合物 e 2、E-3 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルファ

ニルフェニル)メタンアミン(化合物2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物e2の条件においてカルボン酸として2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の代わりに2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸を用いた。

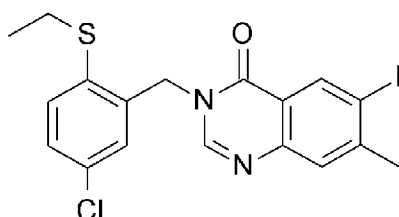
[0938] LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.10分 (分析条件C)

[0939] [実施例323]

化合物E-7

3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-ヨード-7-メチルキナゾリン-4-オン



[0940] 化合物e2、E-3と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物e2の条件においてカルボン酸として2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の代わりに2-アミノ-5-ヨード-4-メチル安息香酸(化合物87)を用いた。

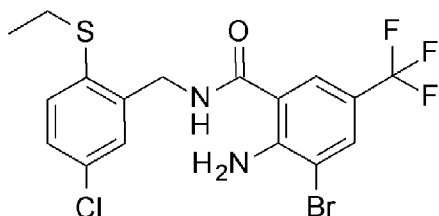
[0941] LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.17分 (分析条件C)

[0942] [実施例324]

化合物e3

2-アミノ-3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

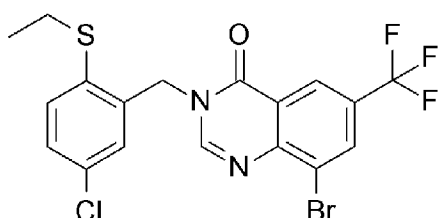


[0943] 化合物 a 1 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メタンアミン（化合物 2）と、２－アミノ－３－ブromo－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 85）より、表題化合物を合成した。

[0944] [実施例 325]

化合物 E-9

8-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0945] 化合物 A-28 と同様の条件で、２－アミノ－３－ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 e3）より、表題化合物を合成した。

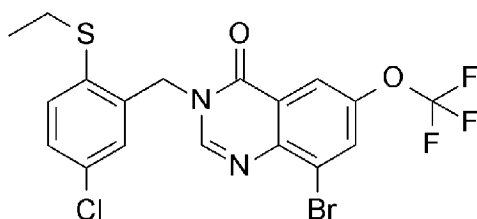
[0946] LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.23 分 (分析条件 C)

[0947] [実施例 326]

化合物 E-11

8-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0948] 化合物 e3、E-9 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルファニルフェニル）メタンアミン（化合物 2）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 e3 の条件においてカルボン酸として２－アミノ－３－ブromo－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 85）の代わりに２－アミノ－３－ブromo－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸を用いた。

[0949] LCMS: m/z 493 [M+H]⁺

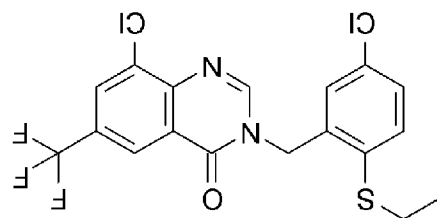
HPLC保持時間: 1.06分 (分析条件D)

[0950] [実施例327]

化合物e4

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニル)エニル]メチ

ル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0951] 化合物e2、E-3と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファ

ニル)エニル]メタンアミン (化合物2) より、表題化合物を合成した。た

だし、化合物e2の条件においてカルボン酸として2-アミノ-5-(トリ

フルオロメチル)安息香酸の代わりに2-アミノ-3-クロロ-5-(ト

リフルオロメチル)安息香酸 (化合物86) を、溶媒としてジクロロメタン

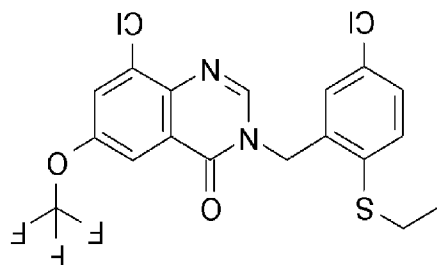
の代わりにDMFを用い、HOBtを添加した。

[0952] [実施例328]

化合物e5

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニル)エニル]メチ

ル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0953] 化合物e2、E-3と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファ

ニル)エニル]メタンアミン (化合物2) より、表題化合物を合成した。た

だし、化合物e2の条件においてカルボン酸として2-アミノ-5-(トリ

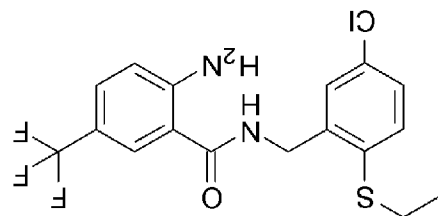
フルオロメチル)安息香酸の代わりに2-アミノ-3-クロロ-5-(ト

[0954] [実施例 329]

リフルオロメトキシ) 安息香酸 (化合物 94) を、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用い、HOBt を添加した。

化合物 e6

2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルアルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



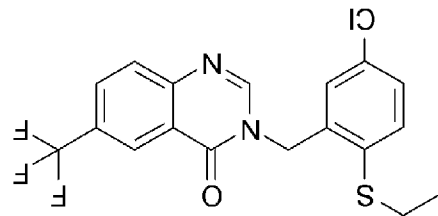
[0955] 化合物 113 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルアルファニルフェニル)

エニル) メタンアミン (化合物 2) と、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DCM の代わりに DMF を用いた。

[0956] [実施例 330]

化合物 E-15

3-[(5-クロロ-2-エチルアルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0957] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エ

チルアルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 e6) より、表題化合物を合成した。ただし、オルトギ酸メチルを添加しないでおこなった。

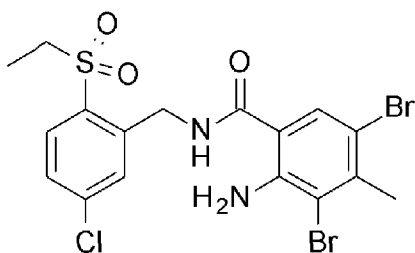
[0958] LCMS: m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.80 分 (分析条件 B)

[0959] [実施例 331]

化合物 e 7

2-アミノ-3, 5-ジブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-メチルベンズアミド

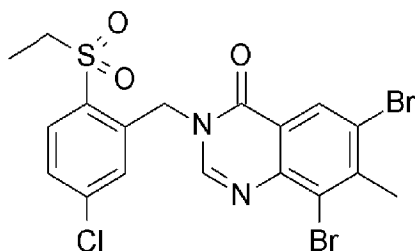


[0960] 化合物 1 1 3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)と 2-アミノ-3, 5-ジブロモ-4-メチル安息香酸(化合物 1 3 3)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DCM の代わりに DMF を用いた。

[0961] [実施例 3 3 2]

化合物 E-17

6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-メチルキナゾリン-4-オン



[0962] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-3, 5-ジブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-メチルベンズアミド(化合物 e 7)より、表題化合物を合成した。

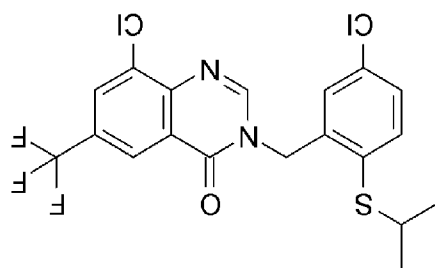
[0963] LCMS: m/z 533 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分 (分析条件 D)

[0964] [実施例 3 3 3]

化合物 E-18

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0965] 化合物 e 2、E-3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロパノ-2-イルアルファニルフェニル) メタンアミン (化合物 5) より、表題化合物を

合成した。ただし、化合物 e 2 の条件では、カルボン酸として 2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ) 安息香酸の代わりに 2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 86) を用いた。

[0966] LCMS : m/z 447 [M+H]⁺

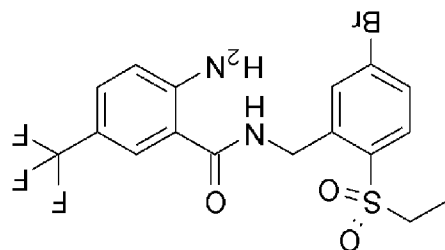
HPLC 保持時間 : 1.10 分 (分析条件 D)

[0967] [実施例 334]

化合物 e 8

2-アミノ-N-[(5-プロモ-2-エチルアルホニルフェニル) メチル

] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



[0968] (5-プロモ-2-エチルアルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化

合物 9、60.0 mg、0.191 mmol)、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (43.0 mg、0.210 mmol) および HB 系 (80.0 mg、0.210 mmol) の DCM 溶液 (1 ml) を 0 度 に冷却し、DIEA (0.100 ml、0.572 mmol) を加えた後、室温で 4.5 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル

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、表題化合物（74.0 mg、83%）を白色固体として得た。

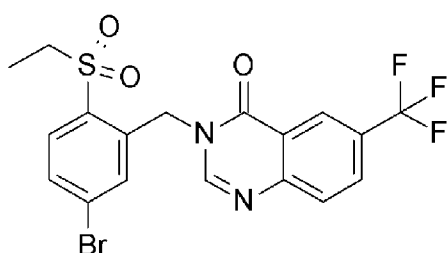
[0969] LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.86分（分析条件D）

[0970] [実施例335]

化合物E-20

3-[(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0971] 化合物A-28と同様の条件で、2-アミノ-N-[(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物e8）より、表題化合物を合成した。

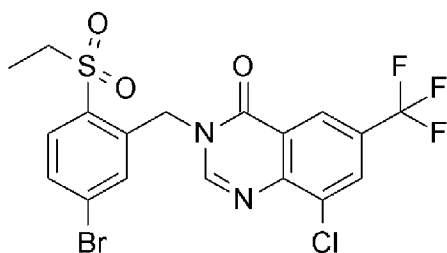
[0972] LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.88分（分析条件D）

[0973] [実施例336]

化合物E-21

3-[(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0974] 化合物e8、E-20と同様の条件で、(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩（化合物9）と2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物86）より、表題化合物を

合成した。

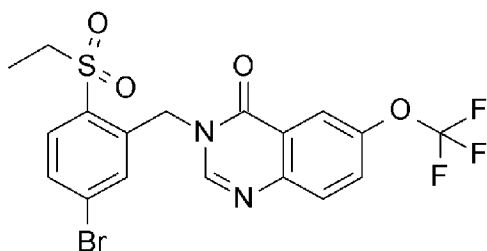
[0975] LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.96分 (分析条件D)

[0976] [実施例337]

化合物E-22

3-[(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0977] 化合物e8, E-20と同様の条件で、(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物9)と2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸より、表題化合物を合成した。

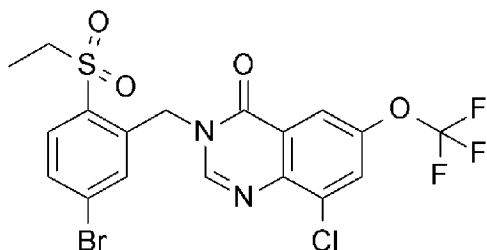
[0978] LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分 (分析条件D)

[0979] [実施例338]

化合物E-23

3-[(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[0980] 化合物e8, E-20と同様の条件で、(5-ブロモ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物9)と2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(化合物94)より、表題化合物を合成した。

[0982] [実施例 339]

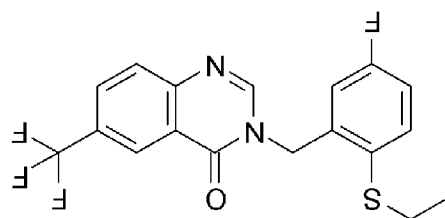
HPLC 保持時間： 0.98 分 (分析条件 D)

[0981] LCMS: m/z 525 [M+H]⁺

化合物 E-24

3-[(2-エチルアルファニル-5-フルオロフェニル)メチル]-6-

(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0983] 化合物 e3, E-9 と同様の条件で、(2-エチルアルファニル-5-フ

ルオロフェニル)メタンアミン (化合物 10) と 2-アミノ-5-(トリフ

ルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 e3

の条件において HOBt を添加して行った。

LCMS: m/z 383 [M+H]⁺

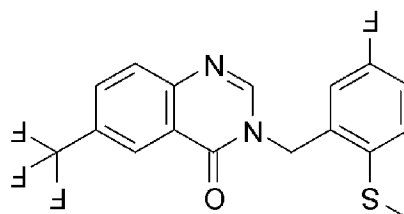
HPLC 保持時間： 1.00 分 (分析条件 D)

[0984] [実施例 340]

化合物 e9

3-[(5-フルオロ-2-メチルアルファニル-フェニル)メチル]-6-

(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[0985] 化合物 e3, E-9 と同様の条件で、(5-フルオロ-2-メチルアルフ

アニルフェニル)メタンアミン (化合物 12) と 2-アミノ-5-(トリフ

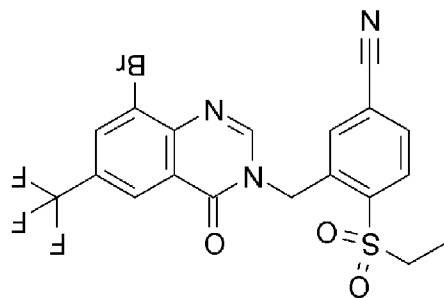
ルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 e3

の条件において HOBt を添加して行った。

[0986] [実施例 341]

化合物 E-27

3-[[8-プロモ-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-3-イル] メチル]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[0987] 化合物 e2, E-3と同様の条件で、3-(アミノメチル)-4-エチル

スルホニルベンゾニトリル (化合物 16) と 2-アミノ-3-プロモ-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 85) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 E-3の条件において、オルトギ酸メチルを添加せずに行った。

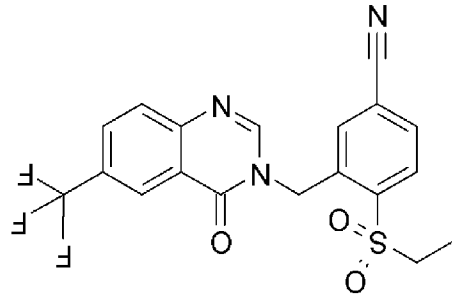
[0988] LCMS: m/z 500 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.86分 (分析条件D)

[0989] [実施例 342]

化合物 E-28

4-エチルスルホニル-3-[[4-オキシ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-3-イル] メチル] ベンゾニトリル



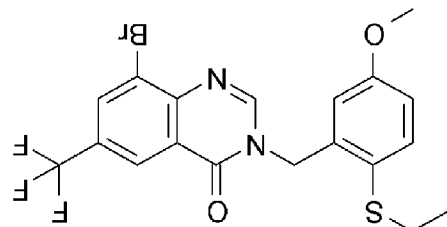
[0990] 3-(プロモメチル)-4-エチルスルホニルベンゾニトリル (化合物 1
5、29.1mg, 0.10mmol) の DMF 溶液 (1.5ml) に、6
-(トリフルオロメチル)-3H-キナゾリン-4-オン (化合物 95、3
2.4mg, 0.15mmol) および炭酸セシウム (49.4mg, 0.

15 mmol) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物(23.1 mg, 54%)を白色固体として得た。

[0991] LCMS: m/z 422 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 2.23分 (分析条件C)

化合物E-29

8-プロモ-3-[(2-エチルスルファニル-5-メトキシフェニル)メチル]-6-(トリフロロメチル)キナゾリン-4-オン



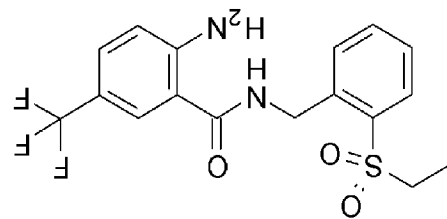
[0993] 化合物e2, E-3と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-メトキシフェニル)メタンアミン(化合物17)と2-アミノ-3-プロモ-5-(トリフロロメチル)安息香酸(化合物85)より、表題化合物を合成した。

[0994] LCMS: m/z 473 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 1.05分 (分析条件D)

[0995] [実施例344]

化合物e10

2-アミノ-N-[(2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフロロメチル)ベンズアミド

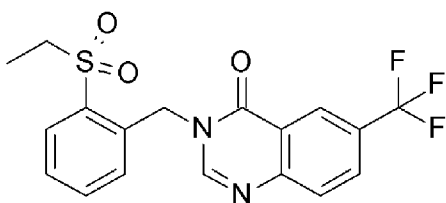


[0996] 化合物 1 1 3 と同様の条件で、（（２－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン（化合物 4）と、２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0997] [実施例 3 4 5]

化合物 E－3 1

3－〔（２－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－4－オン



[0998] 化合物 A－2 8 と同様の条件で、２－アミノ－N－〔（２－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 e 1 0）より、表題化合物を合成した。

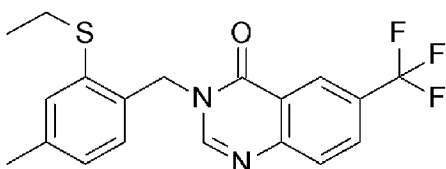
[0999] LCMS: m/z 397 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.80 分 (分析条件 D)

[1000] [実施例 3 4 6]

化合物 e 1 1

3－〔（２－エチルスルファニル－4－メチルフェニル）メチル〕－6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－4－オン

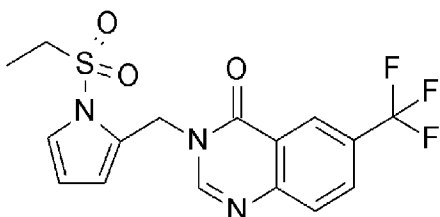


[1001] 化合物 e 3, E－9 と同様の条件で、（（２－エチルスルファニル－4－メチルフェニル）メタンアミン（化合物 1 8）と 2－アミノ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 e 3 の条件において HOBt を添加して行った。

[1002] [実施例 3 4 7]

化合物 E－3 3

3-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1003] 化合物 e 10, E-31 と同様の条件で、(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 21) と 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

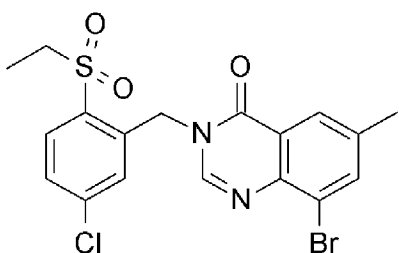
[1004] LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 D)

[1005] [実施例 348]

化合物 E-2

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-メチルキナゾリン-4-オン



[1006] 化合物 14 と同様の条件で、8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-6-メチルキナゾリン-4-オン (化合物 E-1) より、表題化合物を合成した。

[1007] LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.47 分 (分析条件 B)

[1008] [実施例 349~実施例 361]

化合物 14 と同様の条件で、対応するスルフィド体より、以下の表 7 の化合物を合成した。

[1009]

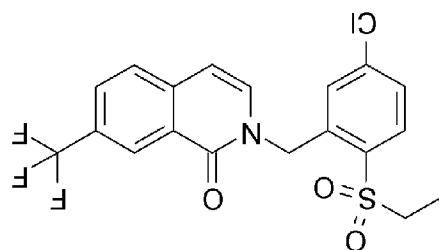
[表7]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
349	E-4		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	2.52	447
350	E-6		6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-メチルキナゾリン-4-オン	C	2.57	455
351	E-8		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-ヨード 7 メチルキナゾリン 4 オン	C	2.65	503
352	E-10		8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	C	2.75	509
353	E-12		8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.02	525
354	E-13		8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	E	2.88	465
355	E-14		8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	E	2.93	481
356	E-16		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	B	3.42	431
357	E-19		8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.95	479
358	E-25		3-[(2-エチルスルホニル-5-フルオロフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.85	415
359	E-26		3-[(5-フルオロ-2-メチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.83	401
360	E-30		8-ブロモ-3-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.89	505
361	E-32		3-[(2-エチルスルホニル-4-メチルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン	D	0.90	411

[1010] [実施例 3 6 2]

化合物 F - 1

2 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 7 - (トリフルオロメチル) イソキノリン - 1 - オン



[1011] 7-(トリフルオロメチル)-2-ヒーイソキノリン-1-オン (化合物 9)

8、20.0 mg、0.094 mmol) の DMF 溶液 (1.8 ml) に水素化ナトリウム (60%油性、7.5 mg、0.19 mmol) を加え、室温にて 30 分間撹拌した。これに、2-(フロモメチル)-4-クロロ-1-エチルアルホニル-ベンゼン (化合物 26、149 mg、0.38 mmol) の DMF 溶液 (1 ml) を加え、室温にて、終夜撹拌した。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した後、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。減圧濃縮して得られた残渣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) およびプレパラティブ TLC (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (29.0 mg, 73%) を白色固体として得た。

[1012] LCMS : m/z 430 [M+H]⁺

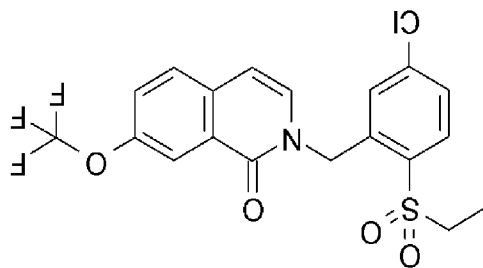
HPLC 保持時間 : 0.92 分 (分析条件 D)

[1013] [実施例 363]

化合物 F-2

2-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル) メチル]-7-(ト

リフルオロメトキシ) イソキノリン-1-オン



[1014] 化合物 F-1 と同様の条件で、2-(フロモメチル)-4-クロロ-1-

エチルスルホニルベンゼン（化合物 26）と、7-（トリフルオロメトキシ）-2H-イソキノリン-1-オン（化合物 97）より、表題化合物を合成した。

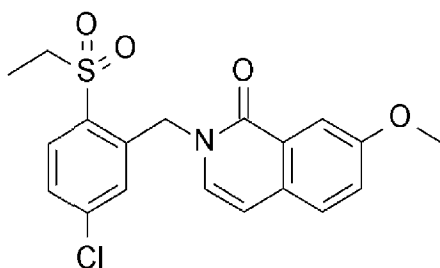
[1015] LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.93 分（分析条件 D）

[1016] [実施例 364]

化合物 F-3

2-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-メトキシイソキノリン-1-オン



[1017] 化合物 F-1 と同様の条件で、2-（ブロモメチル）-4-クロロ-1-エチルスルホニルベンゼン（化合物 26）と、7-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン（化合物 99）より、表題化合物を合成した。

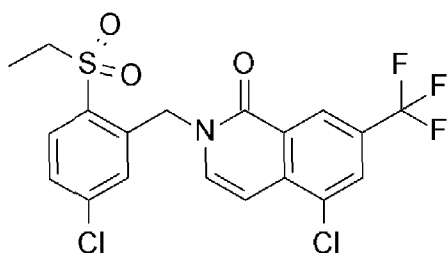
[1018] LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分（分析条件 D）

[1019] [実施例 365]

化合物 F-4

5-クロロ-2-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-オン



[1020] 化合物 F-1 と同様の条件で、2-（ブロモメチル）-4-クロロ-1-

エチルスルホニルベンゼン（化合物 26）と、5-クロロ-7-（トリフルオロメチル）-2H-イソキノリン-1-オン（化合物 101）より、表題化合物を合成した。

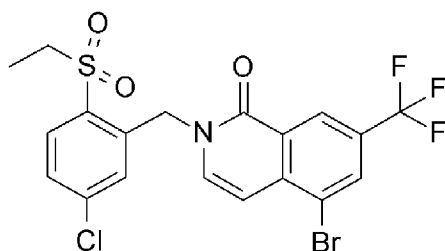
[1021] LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.03 分 (分析条件 D)

[1022] [実施例 366]

化合物 F-5

5-ブromo-2-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-オン



[1023] 化合物 F-1 と同様の条件で、2-(ブromoメチル)-4-クロロ-1-エチルスルホニルベンゼン（化合物 26）と、5-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-2H-イソキノリン-1-オン（化合物 103）より、表題化合物を合成した。

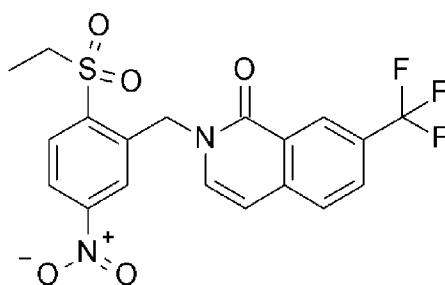
[1024] LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.04 分 (分析条件 D)

[1025] [実施例 367]

化合物 F-6

2-[(2-エチルスルホニル-5-ニトロフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-オン



[1026] 化合物F-1と同様の条件で、2-(ブロモメチル)-1-エチルスルホニル-4-ニトロベンゼン(化合物23)と、7-(トリフルオロメチル)-2H-イソキノリン-1-オン(化合物98)より、表題化合物を合成した。

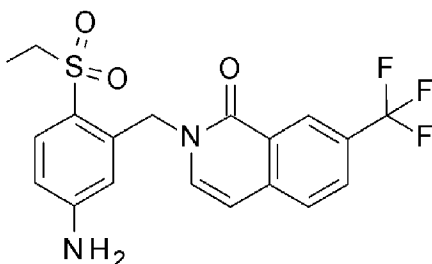
[1027] LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.86分 (分析条件D)

[1028] [実施例368]

化合物F-7

2-[(5-アミノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-オン



[1029] 化合物123と同様の条件で、2-[(2-エチルスルホニル-5-ニトロフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-1-オン(化合物F-6)より、表題化合物を合成した。

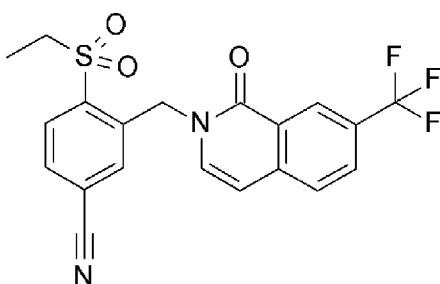
[1030] LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.74分 (分析条件D)

[1031] [実施例369]

化合物F-8

4-エチルスルホニル-3-[[1-オキソ-7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-2-イル]メチル]ベンゾニトリル



[1032] 化合物F-1と同様の条件で、3-(ブロモメチル)-4-エチルスルホニルベンゾニトリル(化合物15)と、7-(トリフルオロメチル)-2H-イソキノリン-1-オン(化合物98)より、表題化合物を合成した。

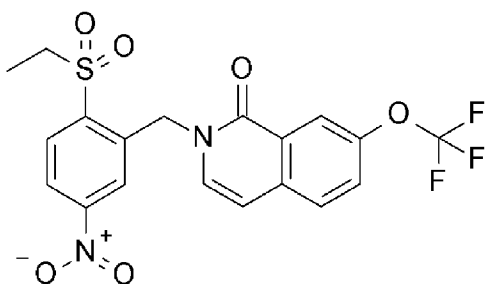
[1033] LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分 (分析条件D)

[1034] [実施例370]

化合物F-9

2-[(2-エチルスルホニル-5-ニトロフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-1-オン



[1035] 化合物F-1と同様の条件で、2-(ブロモメチル)-1-エチルスルホニル-4-ニトロベンゼン(化合物23)と、7-(トリフルオロメトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(化合物97)より、表題化合物を合成した。

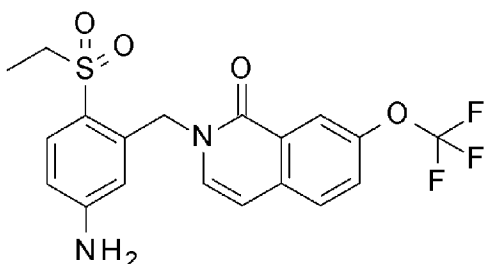
[1036] LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分 (分析条件D)

[1037] [実施例371]

化合物F-10

2-[(5-アミノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-1-オン



[1038] 化合物 1 2 3 と同様の条件で、2-[(2-エチルスルホニル-5-ニトロフェニル)メチル]-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-1-オン(化合物 F-9)より、表題化合物を合成した。

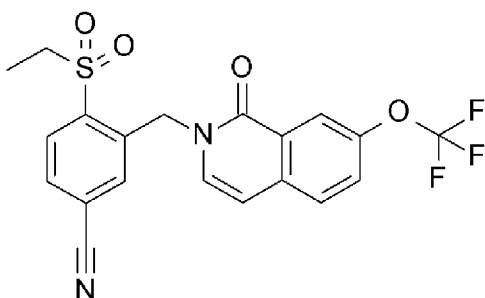
[1039] LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.76 分 (分析条件 D)

[1040] [実施例 3 7 2]

化合物 F-11

4-エチルスルホニル-3-[[1-オキソ-7-(トリフルオロメトキシ)イソキノリン-2-イル]メチル]ベンゾニトリル



[1041] 化合物 F-1 と同様の条件で、3-(ブロモメチル)-4-エチルスルホニルベンゾニトリル(化合物 15)と、7-(トリフルオロメトキシ)-2-H-イソキノリン-1-オン(化合物 97)より、表題化合物を合成した。

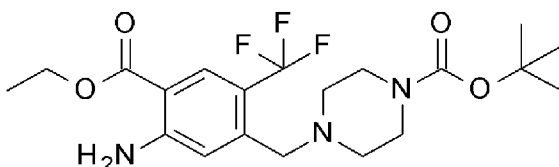
[1042] LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 D)

[1043] [実施例 3 7 3]

化合物 g1

4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル



[1044] 2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 107、1.07 g、4.0 mmol)、(4-tert-ブトキシ

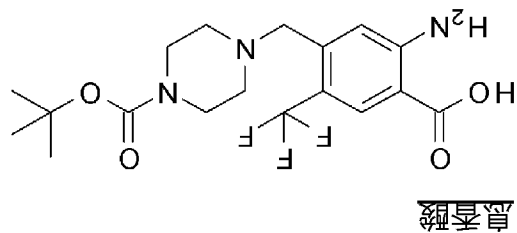
カルボニルピペラジン-1-イル)メチルトリフルオロホウ酸カリウム (1.71g、5.6mmol)、酢酸パラジウム(44.9mg、0.2mmol)、X-Phos(191mg、0.4mmol)および炭酸セシウム(3.91g、12mmol)のTHF(40mL)と水(20mL)の混合液を、90度にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(1.49g、86%)を淡黄色固体として得た。

[1045] LCMS: m/z 432 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.75分 (分析条件D)

[1046] [実施例374]

化合物g2

2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロピル)-2-イル]オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

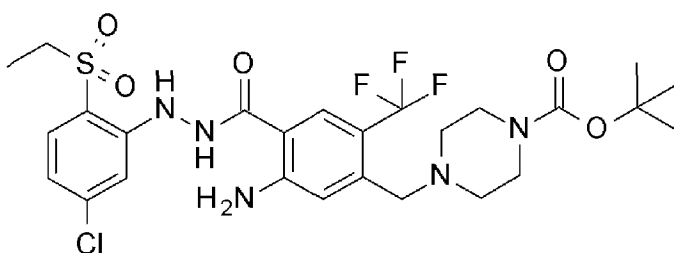


[1047] 化合物85と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボニル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物g1)より、表題化合物を合成した。

[1048] [実施例375]

化合物g3

4-[[5-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルアルホニル)アニル]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

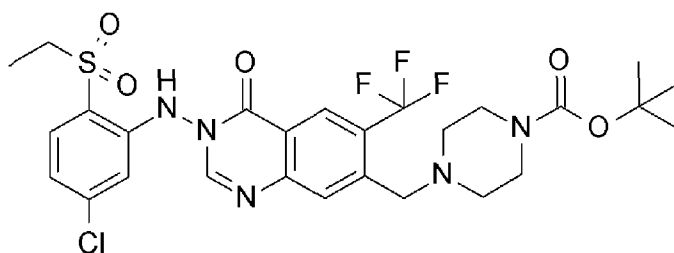


[1049] 化合物 a 1 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）ヒドラジン（化合物 3 1）と、2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 g 2）より、表題化合物を合成した。

[1050] [実施例 3 7 6]

化合物 g 4

4-[[[3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

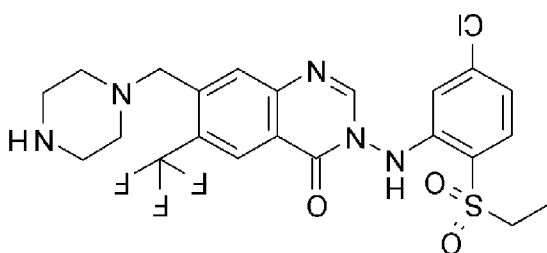


[1051] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 g 3）より、表題化合物を合成した。

[1052] [実施例 3 7 7]

化合物 G-1

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1053] 化合物 21 と同様の条件で、4-〔3- (5-クロロ-2-エチルスル

ホニルアニリノ) -4-オキソ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 g 4) より、表題化合物を合成した。

[1054] LCMS : m/z 530 [M+H]⁺

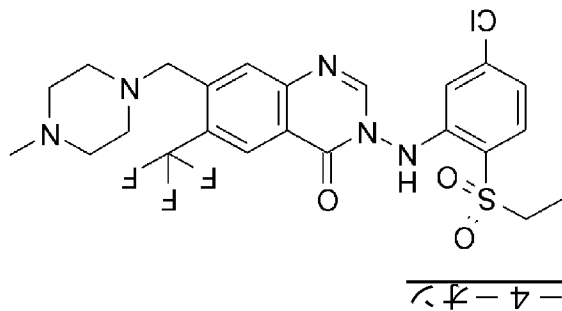
HPLC 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[1055] [実施例 378]

化合物 G-2

3- (5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ) -7-〔4-メチル

ピペラジン-1-イル] メチル] -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン



[1056] 3- (5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ) -7- (ピペラジ

-1-イルメチル) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (

化合物 G-1, 47.7 mg, 0.09 mmol) とパラホルムアルデヒド

(10.8 mg, 0.3 mmol) のギ酸溶液 (477 μL) を 80 度にて

1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、これを減圧濃縮し、得られ

た残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/DCM) で精

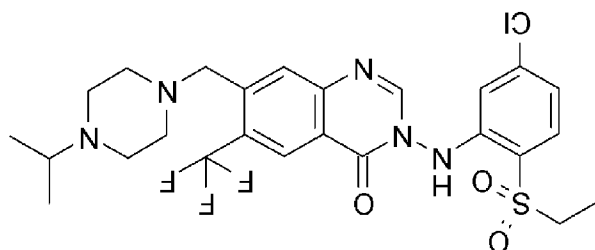
製し、表題化合物 (43.3 mg, 88%) を無色泡状物質として得た。

[1058] [実施例 379]

化合物 G-3

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアリノ)-7-[4-プロパ
 シ-2-イルピペラジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル

) キナゾリン-4-オン



[1059] 3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアリノ)-7-(ピペラジン

-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (

化合物 G-1、26.5 mg, 0.05 mmol) とアセトン (14.7 u

l, 0.20 mmol) の THF 溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナト

リウム (31.8 mg, 0.15 mmol) を加え、50 度にて 1 時間攪拌

した。反応混合物を室温に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤

を濾去後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (メタノール/DCM) で精製し、表題化合物 (22.0 mg, 77%

) を無色泡状物質として得た。

[1060] LCMS : m/z 572 [M+H]⁺

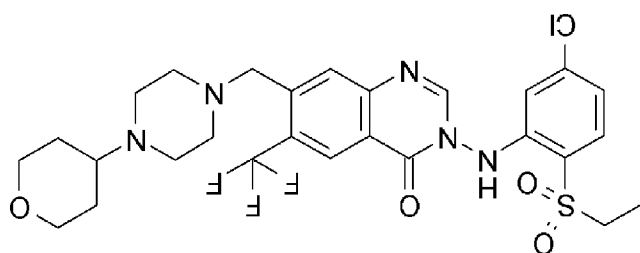
HPLC 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 : D)

[1061] [実施例 380]

化合物 G-4

3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアリノ)-7-[4-(オキ
 サン-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメ

チル) キナゾリン-4-オン



[1062] 化合物G-3と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エチルスルホニル

アリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物G-1)より、表題化合物を合成した。
用いた。

[1063] LCMS: m/z 614 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件D)

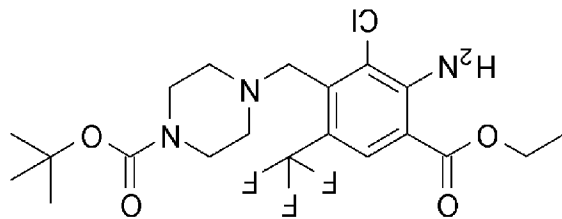
[1064] [実施例381]

化合物g5

4-[3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-(トリフ

ルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert

-ブチル



[1065] 化合物111と同様の条件で、4-[5-アミノ-4-エトキシカルボ

ニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カ

ルボン酸 tert-ブチル(化合物g1)より、表題化合物を合成した。

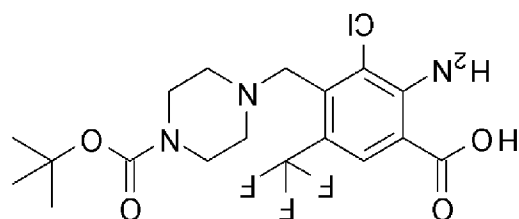
[1066] [実施例382]

化合物g6

2-アミノ-3-クロロ-4-[4-(2-メチルプロピル-2-イル

)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオ

ロメチル)安息香酸



[1067] 化合物 85 と同様の条件で、4- [[3-アミノ-2-クロロ-4-エト

キシカルボニル-6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペラジ

ン-1-カルボクシ酸 tert-ブチル (化合物 95) より、表題化合物を

合成した。

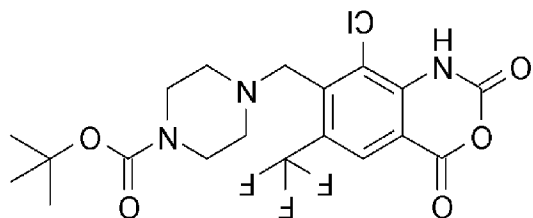
[1068] [実施例 383]

化合物 97

4- [[8-クロロ-2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) -1

H-3, 1-ベンゾオキサジン-7-イル] メチル] ピペラジン-1-カル

ボクシ酸 tert-ブチル



[1069] 2-アミノ-3-クロロ-4- [[4- (2-メチルプロパン-2-イ

ル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル] -5- (トリフル

オロメチル) 安息香酸 (化合物 96, 127 mg, 0.23 mmol) の T

Hf 溶液 (4 ml) に DBU (171 μ l, 1.1 mmol) を加え、氷水

浴で冷却下トリホスゲン (102 mg, 0.34 mmol) の THF 溶液 (

0.5 ml) をゆっくりと加え、0 度にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物

を室温に昇温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

[1070] LCMS : m/z 464 [M+H]⁺

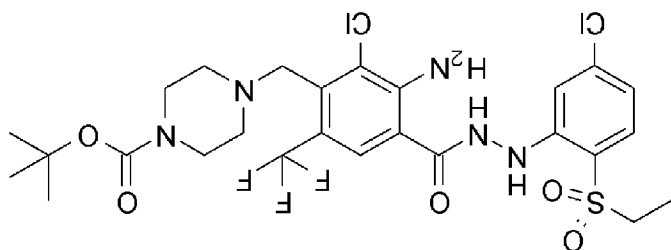
HPLC 保持時間 : 0.86 分 (分析条件 D)

[1071] [実施例 384]

化合物 98

4- [[3-アミノ-2-エチルアルホ
ニルアニリン] カルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル

チル] ピペラジン-1-カルボクシ酸 tert-ブチル



[1072] 4- [[8-クロロ-2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) -

1H-3, 1-ベンゾキサジン-7-イル] メチル] ピペラジン-1-カ

ルボクシ酸 tert-ブチル (化合物 97, 70.0 mg, 0.15 mmol)

1) と (5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル) ピペラジン (化合物

31, 42.5 mg, 0.18 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を封管中

100度で22時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、これを減

圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (24.2 mg, 25%) を得た。

[1073] LCMS : m/z 654 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.93分 (分析条件D)

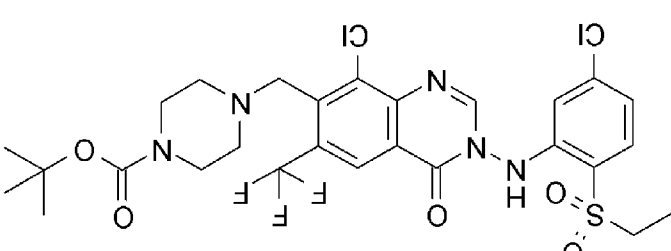
[1074] [実施例 385]

化合物 99

4- [[8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリン)

-4-オキソ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル

] ピペラジン-1-カルボクシ酸 tert-ブチル



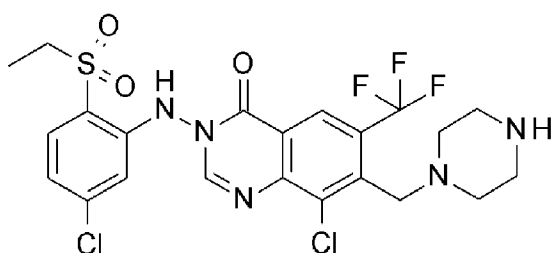
[1075] 化合物 A-28 と同様の条件で、4- [[3-アミノ-2-クロロ-4-

〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルアニリノ）カルバモイル〕－６－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジン－１－カルボン酸 *tert*－ブチル（化合物 *g* ８）より、表題化合物を合成した。ただし、６０度で反応を行った。

[1076] [実施例 386]

化合物 *G*－５

８－クロロ－３－（５－クロロ－２－エチルスルホニルアニリノ）－７－（ピペラジン－１－イルメチル）－６－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－オン



[1077] 化合物 21 と同様の条件で、４－〔〔８－クロロ－３－（５－クロロ－２－エチルスルホニルアニリノ）－４－オキソ－６－（トリフルオロメチル）キナゾリン－７－イル〕メチル〕ピペラジン－１－カルボン酸 *tert*－ブチル（化合物 *g* ９）より、表題化合物を合成した。

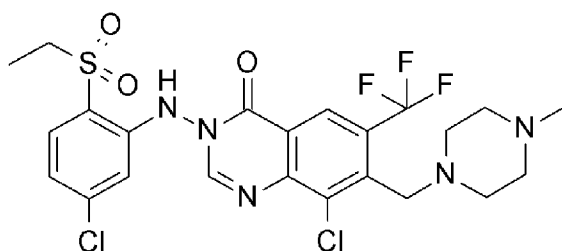
[1078] LCMS: m/z 564 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[1079] [実施例 387]

化合物 *G*－６

８－クロロ－３－（５－クロロ－２－エチルスルホニルアニリノ）－７－〔（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル〕－６－（トリフルオロメチル）キナゾリン－４－オン



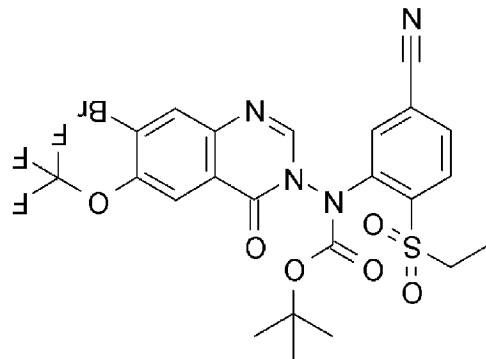
- [1080] 化合物G-2と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルホルホルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物G-5) より、表題化合物を合成した。

- [1081] LCMS : m/z 578 [M+H]⁺
HPLC保持時間 : 0.59分 (分析条件D)
- [1082] [実施例388]

化合物g10

N-[7-プロモ-4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-3-イル]-N-(5-シアノ-2-エチルホルホルエニル) カルバ

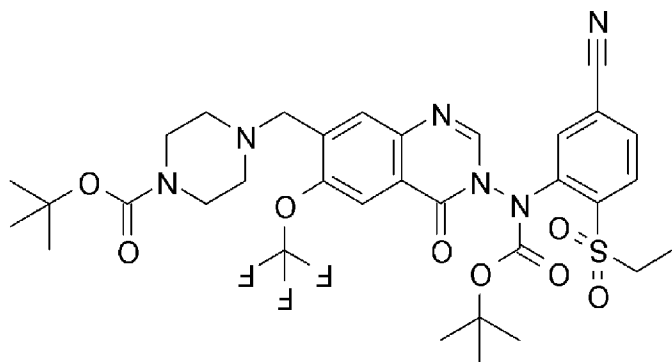
ミン酸 tert-ブチル



- [1083] 化合物a6と同様の条件で、3-[7-プロモ-4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-3-イル] アミノ]-4-エチルホルホルベンゾニトリル (化合物C-18) より、表題化合物を合成した。
- [1084] [実施例389]

化合物g11

4-[3-[5-シアノ-2-エチルホルホル-N-(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アニリノ]-4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-7-イル] メチル] ピペラジン-1-カルボクシ酸 tert-ブチル



[1085] 化合物 g 1 と同様の条件で、N- [7-プロモ-4-オキソ-6- (トリ

フルオロメトキシ) キナゾリン-3-イル] -N- (5-シアノ-2-エチルホルホルニルフェニル) カルバミツ酸 tert-ブチル (化合物 g 10)

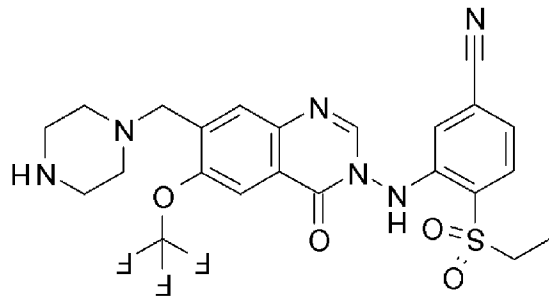
より、表題化合物を合成した。ただし、マイクロ波照射下 120 度で反応を行った。

[1086] [実施例 390]

化合物 G-7

4-エチルホルホルニル-3- [4-オキソ-7- (ピペラジン-1-イルメチル) -6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-3-イル] アミド

ベンゾトリアル



[1087] 化合物 A-2 と同様の条件で、4- [3- [5-シアノ-2-エチルホルホルニル-N- [(2-メチルプロピル-2-イル) オキシカルボニル] アニリノ] -4-オキソ-6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-7-イルメチル] ピペラジン-1-カルボツ酸 tert-ブチル (化合物 g 1) より、表題化合物を合成した。

[1088] LCMS : m/z 537 [M+H] +

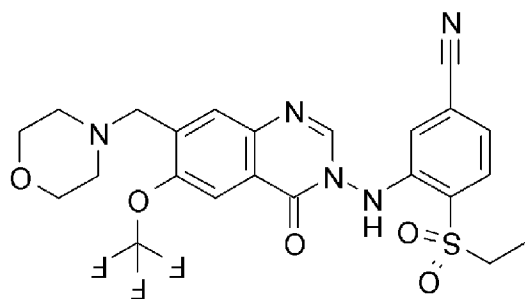
HPLC 保持時間 : 0.49 分 (分析条件 D)

[1089] [実施例 391]

化合物 G-8

4-エチルアルホニル-3-〔7-(モルホリノ-4-イルメチル)-
 -オキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル〕アミノ

ベンゾニトリル



[1090] 化合物 g 11、G-7と同様の条件で、N-〔7-プロモ-4-オキシ-

6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3-イル]-N-(5-シアノ-2-エチルアルホニルフェニル)カルバミソ酸 (化合物 10) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 g 11 の条件において、(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

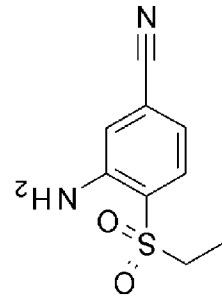
[1091] LCMS : m/z 538 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 D)

[1092] [実施例 392]

化合物 g 12

3-アミノ-4-エチルアルホニル-ベンゾニトリル



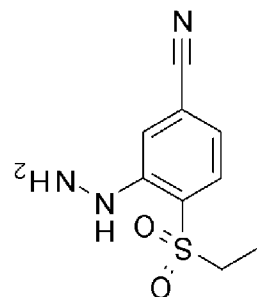
[1093] 化合物 14 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルアルホニル-ベン-

ゾニトリル (化合物 46) より、表題化合物を合成した。

[1094] [実施例 393]

化合物 g 13

4-エチルスルホニル-3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル



[1095] 化合物 28 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルスルホニル-ベンゾ

ニトリル (化合物 g 12) より、表題化合物を合成した。

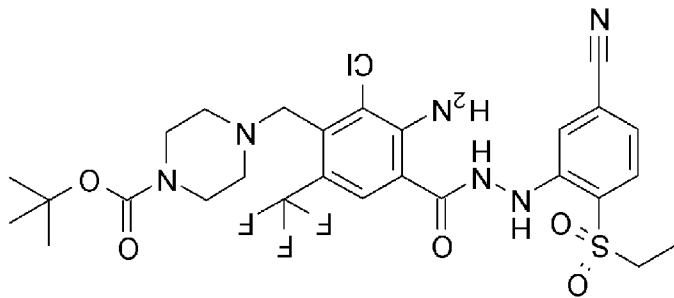
[1096] [実施例 394]

化合物 g 14

4-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホ

ニルアニリノ)カルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メ

チル]ピペラジノ-1-カルボクシ酸 tert-ブチル



[1097] 化合物 a 1 と同様の条件で、4-エチルスルホニル-3-ヒドラジノ-ベ

ンゾニトリル (化合物 g 13) と、2-アミノ-3-クロロ-4-[[4-

[(2-メチルプロパノ-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジノ-1-

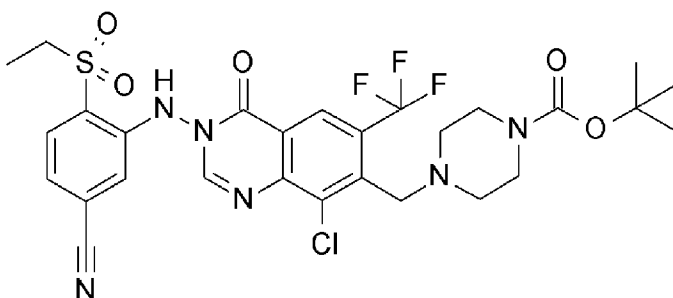
イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 g 6) より

、表題化合物を合成した。

[1098] [実施例 395]

化合物 g 15

4 - [[8 - クロロ - 3 - (5 - シアノ - 2 - エチルスルホニルアニリノ)
- 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル
] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

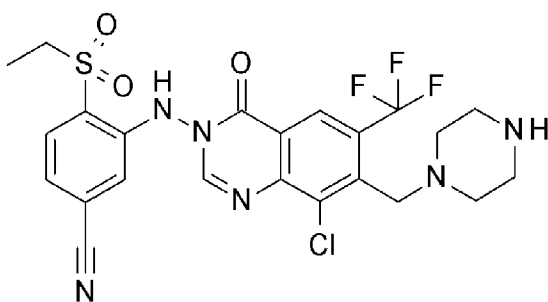


[1099] 化合物A-28と同様の条件で、4 - [[3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 -
 [(5 - シアノ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) カルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 g 1 4) より、表題化合物を合成した。ただし、60度で反応を行った。

[1100] [実施例396]

化合物G-9

3 - [[8 - クロロ - 4 - オキソ - 7 - (ピペラジーン - 1 - イルメチル) -
6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 3 - イル] アミノ] - 4 - エチル
スルホニルベンゾニトリル



[1101] 化合物A-2と同様の条件で、4 - [[8 - クロロ - 3 - (5 - シアノ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 g 1 5) より、表題化合物を合成した。

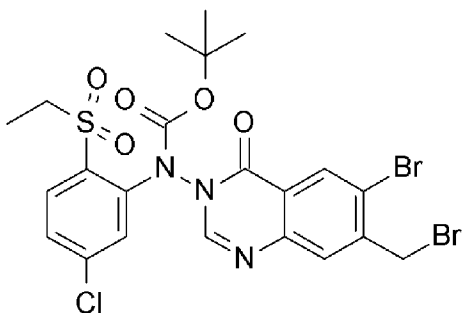
[1102] LCMS : m/z 555 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.52分 (分析条件D)

[1103] [実施例397]

化合物h1

N-[6-ブロモ-7-(ブロモメチル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

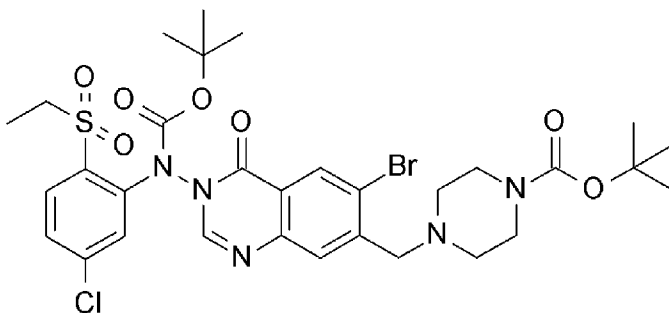


[1104] 化合物15と同様の条件で、N-(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(化合物a12)より、表題化合物を合成した。

[1105] [実施例398]

化合物h2

4-[[[6-ブロモ-3-[5-クロロ-2-エチルスルホニル-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アニリノ]-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



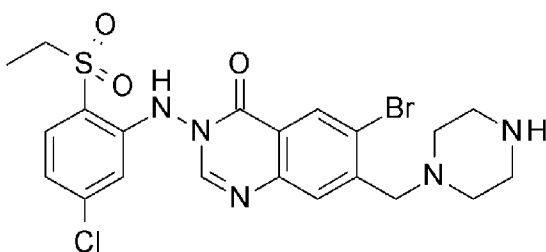
[1106] 化合物127と同様の条件で、N-[6-ブロモ-7-(ブロモメチル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチルスル

ホニルフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 h 1) より、表題化合物を合成した。

[1107] [実施例 399]

化合物 H-1

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジーン-1-イルメチル) キナゾリン-4-オン



[1108] 化合物 A-2 と同様の条件で、4-[[6-ブロモ-3-[5-クロロ-2-エチルスルホニル-N-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アニリノ]-4-オキソキナゾリン-7-イル] メチル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 h 2) より、表題化合物を合成した。

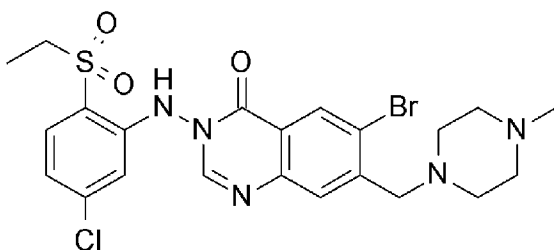
[1109] LCMS: m/z 540 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.38 分 (分析条件 C)

[1110] [実施例 400]

化合物 H-2

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-メチルピペラジーン-1-イル) メチル] キナゾリン-4-オン



[1111] 化合物 G-2 と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジーン-1-イルメチル) キナゾリン-4-オン (化合物 H-1) より、表題化合物を合成した。

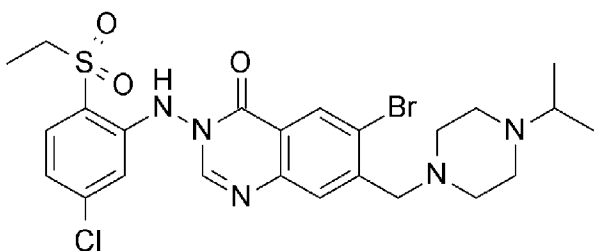
[1112] LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.93分 (分析条件E)

[1113] [実施例401]

化合物H-3

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-ニオン



[1114] 化合物G-3と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-1)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりに1,2-ジクロロエタンを用い、室温で反応を行った。

[1115] LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.00分 (分析条件E)

[1116] [実施例402～実施例411]

化合物G-3と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-1)とそれぞれの化合物に対応するケトンまたはアルデヒドを用いて還元的アミノ化を行い、以下の表8の化合物を合成した。ただし、溶媒として、THFの代わりに酢酸エチルを用いた。

[1117]

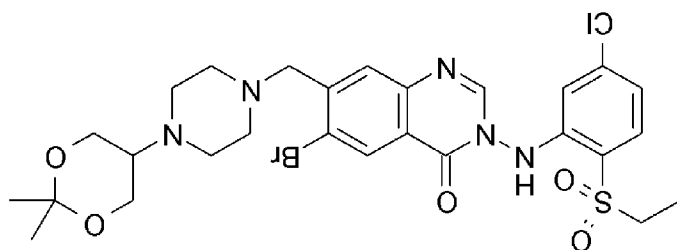
[表8]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
402	H-4		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.05	594
403	H-5		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	1.87	596
404	H-6		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.10	608
405	H-7		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.18	622
406	H-8		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-オキサン-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	1.97	624
407	H-9		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-チアphen-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.13	640
408	H-10		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-ペンタン-3-イルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.13	610
409	H-11		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-フラン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.10	620
410	H-12		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-チオフェン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.17	636
411	H-13		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	1.93	620

[1118] [実施例4 1 2]

化合物 h 3

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン



[1119] 化合物G-3と同様の条件で、6-クロモ-3-（5-クロロ-2-エチ

ルアルホニルアニリノ）-7-（ピペラジン-1-イルメチル）キナゾリン
-4-オン（化合物H-1）より、表題化合物を合成した。ただし、アセト
ンの代わりに2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-5-オンを、溶媒と
してTHFの代わりに酢酸エチルを用いて反応を行った。

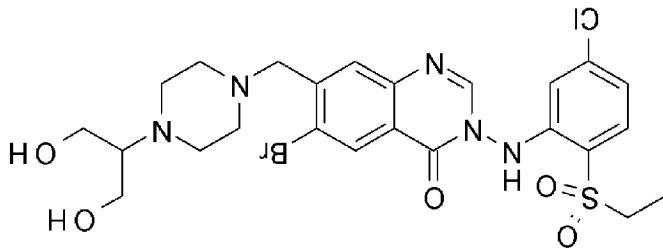
[1120] [実施例413]

化合物H-14

6-クロモ-3-（5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリノ）-7-〔

〔4-（1,3-ジヒドロキシプロパシ-2-イル）ピペラジン-1-イル

〕メチル〕キナゾリン-4-オン



[1121] 6-クロモ-3-（5-クロロ-2-エチルアルホニルアニリノ）-7-

〔4-（2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-5-イル）ピペラジン

-1-イル〕メチル〕キナゾリン-4-オン（化合物h3、21.5mg、

32.8μmol）のメタノール溶液（1ml）に1N塩酸水溶液（0.2

0ml）を加え、室温で45分、続いて50度に昇温して1時間攪拌した。

反応液を室温に冷却し、DMSOで希釈後、分取HPLC（水/アセトニト

リル、0.05%TFA）で精製し、表題化合物（17.0mg, 84%）

を白色固体として得た。

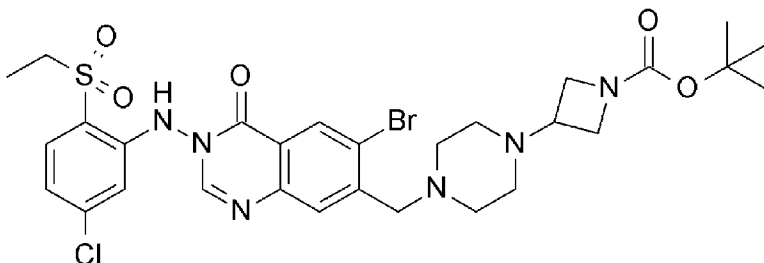
[1122] LCMS： m/z 614 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.85分（分析条件E）

[1123] [実施例 4 1 4]

化合物 h 4

3 - [4 - [[6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) - 4 - オキソキナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

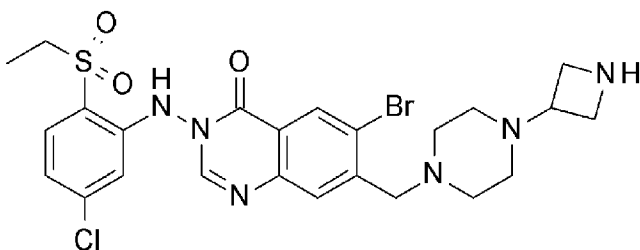


[1124] 化合物 G - 3 と同様の条件で、6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) - 7 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) キナゾリン - 4 - オン (化合物 H - 1) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりに 1 - B o c - 3 - アゼチジノン用いて反応を行った。

[1125] [実施例 4 1 5]

化合物 H - 1 5

7 - [[4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) キナゾリン - 4 - オン



[1126] 化合物 2 1 と同様の条件で、3 - [4 - [[6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリノ) - 4 - オキソキナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 h 4) より、表題化合物を合成した。

[1127] LCMS : m/z 595 [M+H]⁺

[1128] [実施例 416]

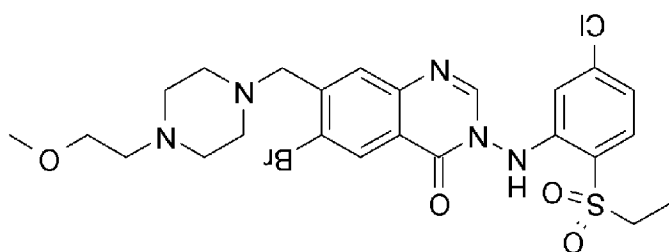
HPLC 保持時間： 1.60 分 (分析条件 E)

化合物 H-16

6-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルアルホニアリノ)-7-

[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン

-4-オン



[1129] 6-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルアルホニアリノ)-7-

(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 H-1、2

9.8 mg, 55.0 μ mole) の DMF 溶液 (1 ml) を 0 度に冷却し、水素化ナトリウム (>61%油性、4.0 mg, 102 μ mole) を加えて0 度で攪拌した。5 分後、1-プロモ-2-メトキシエタン (9.2 μ l、96.7 μ mole) を加え、50 度で 15 時間攪拌した。反応混合液を室温

に冷却後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機

層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した

。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取 HPLC (水/アセト

ニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (9.2 mg, 28%

) を黄色固体として得た。

[1130] LCMS: m/z 598 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.98 分 (分析条件 E)

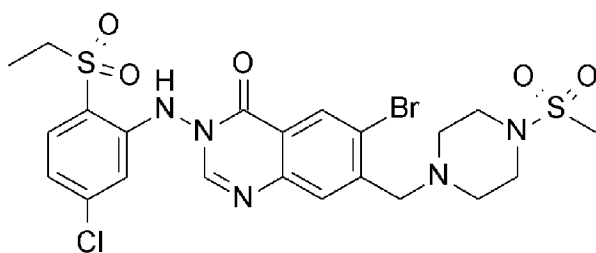
[1131] [実施例 417]

化合物 H-17

6-プロモ-3-(5-クロロ-2-エチルアルホニアリノ)-7-

(4-メチルアルホニアリノピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-

オン



[1132] 6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジーン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-1、28.8 mg、53.2 μmol)のピリジン溶液(1 ml)を0度に冷却し、塩化メタンスルホニル(4.5 μl 、58.1 μmol)を加え、0度のまま2時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05% TFA)で精製し、表題化合物(17.0 mg、52%)を茶色固体として得た。

[1133] LCMS: m/z 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.95分(分析条件E)

[1134] [実施例418~実施例420]

化合物H-17と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジーン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-1)とそれぞれの化合物に対応するスルホン酸クロリドを用いて、以下の表9の化合物を合成した。ただし、室温で反応を行った。

[1135] [表9]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [$\text{M}+\text{H}$] ⁺
418	H-18		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-ブロパノ-2-イルスルホニル]ピペラジーン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.10	646
419	H-19		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピペラジーン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.75	672
420	H-20		4-[[6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-オキシキナゾリン-7-イル]メチル]-N,N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド	E	2.05	647

[1136] [実施例 4 2 1 ～実施例 4 3 3]

化合物 h 2、H-1 と同様の条件で、N- [6-ブロモ-7-(ブロモメチル)-4-オキソキナゾリン-3-イル]-N-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 h 1) より、以下の表 1 0 の化合物を合成した。ただし、化合物 h 2 の置換反応条件においては、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりにそれぞれの化合物に対応するアミンを用いた。

[1137]

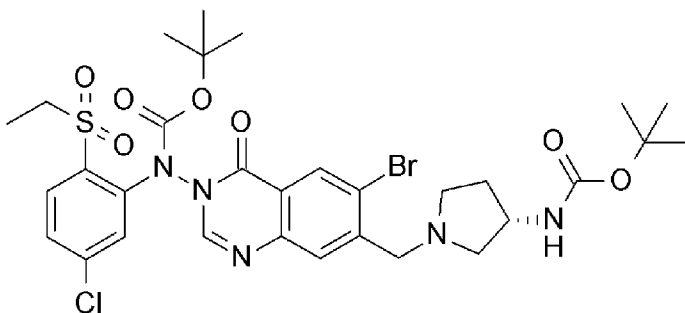
[表10]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
421	H-21		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(モルホリン-4-イルメチル)キナゾリン-4-オン	C	1.37	541
422	H-22		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(1,4-オキサゼパン-4-イルメチル)キナゾリン-4-オン	C	1.30	555
423	H-23		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	C	1.43	569
424	H-29		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	G	0.50	568
425	H-30		N-[(3S)-1-[[6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド	G	0.50	582
426	H-31		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	G	0.50	541
427	H-32		7-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)キナゾリン-4-オン	G	0.44	540
428	H-33		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	G	0.48	568
429	H-34		N-[(3R)-1-[[6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド	G	0.50	582
430	H-35		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.50	541
431	H-36		7-[[[(4-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)キナゾリン-4-オン	G	0.44	554
432	H-37		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルピロリジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	G	0.51	608
433	H-38		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.45	554

[1138] [実施例 4 3 4]

化合物 h 5

N- [6-ブロモ-7- [[(3S) -3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリジン-1-イル] メチル] -4-オキソキナゾリン-3-イル] -N- (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル

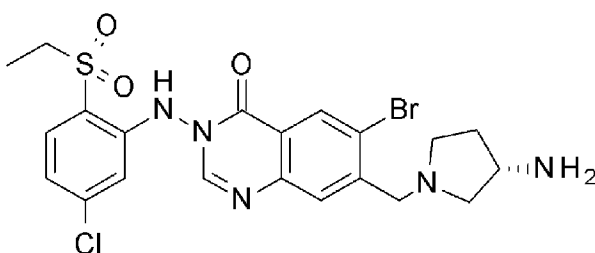


- [1139] 化合物 1 2 7 と同様の条件で、N- [6-ブロモ-7- (ブロモメチル) -4-オキソキナゾリン-3-イル] -N- (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 h 1) より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルアミンの代わりに、N- [(3S) -ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[1140] [実施例 4 3 5]

化合物 H-24

7- [[(3S) -3-アミノピロリジン-1-イル] メチル] -6-ブロモ-3- (5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ) キナゾリン-4-オン



- [1141] 化合物 2 1 と同様の条件で、N- [6-ブロモ-7- [[(3S) -3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリジン

－1－イル]メチル]－4－オキソキナゾリン－3－イル]－N－（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）カルバミン酸 *tert*－ブチル（化合物h5）より、表題化合物を合成した。

[1142] LCMS: m/z 540 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.40分（分析条件F）

[1143] [実施例436～実施例439]

化合物h5、H-24と同様の条件で、N－[6－ブロモ－7－（ブロモメチル）－4－オキソキナゾリン－3－イル]－N－（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）カルバミン酸 *tert*－ブチル（化合物h1）より、以下の表11の化合物を合成した。ただし、化合物h5の置換反応条件においては、N－[(3*S*)－ピロリジン－3－イル]カルバミン酸 *tert*－ブチルの代わりにそれぞれの化合物に対応するアミンを用いた。

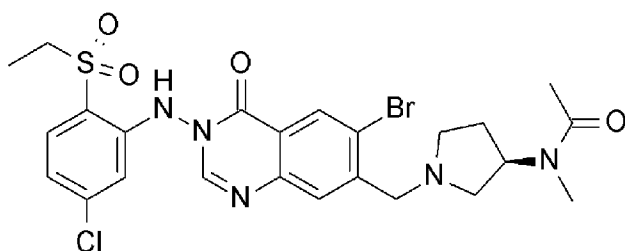
[1144] [表11]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [$M+H$] ⁺
436	H-25		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3 <i>S</i>)-ピロリジン-3-イル]アミノ]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.38	540
437	H-26		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[[(3 <i>R</i>)-ピロリジン-3-イル]アミノ]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.39	540
438	H-27		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[2-ピペリジン-1-イルエチルアミノ]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.41	582
439	H-28		6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[2-モルホリン-4-イルエチルアミノ]メチル]キナゾリン-4-オン	F	0.42	584

[1145] [実施例440]

化合物H-39

N－[(3*R*)－1－[[6－ブロモ－3－（5－クロロ－2－エチルスルホニルアニリノ）－4－オキソキナゾリン－7－イル]メチル]ピロリジン－3－イル]－N－メチルアセトアミド



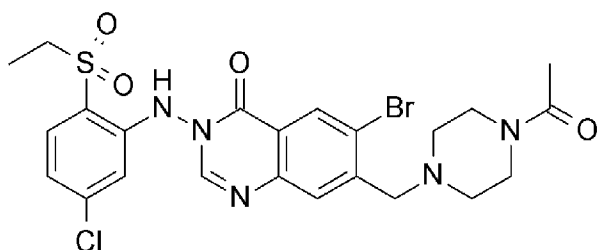
- [1146] 6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン (化合物H-38、20.9 mg、37.7 μmol)、トリエチルアミン (15.8 μl 、0.113 mmol) のDMF溶液 (1 ml) に、無水酢酸 (5.3 μl 、56.1 μmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液をDMSOと水を用いて希釈し、分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (18.0 mg、80%) を白色固体として得た。

- [1147] LCMS: m/z 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$
HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件F)

- [1148] [実施例441]

化合物H-40

7-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル]-6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)キナゾリン-4-オン



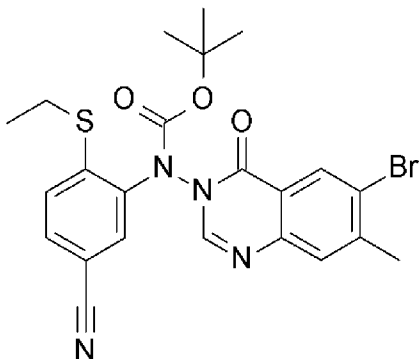
- [1149] 化合物H-39と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン (化合物H-1) より、表題化合物を合成した。

- [1150] LCMS: m/z 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$
HPLC保持時間: 1.75分 (分析条件E)

- [1151] [実施例442]

化合物 h 6

N - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 - イル) - N -
(5 - シアノ - 2 - エチルスルファニルフェニル) カルバミン酸 t e r t
- ブチル

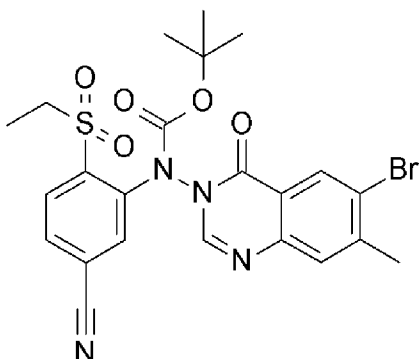


[1152] 化合物 a 6 と同様の条件で、3 - [(6 - ブロモ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 - イル) アミノ] - 4 - エチルスルファニルベンゾニトリル (化合物 C - 5) より、表題化合物を合成した。

[1153] [実施例 4 4 3]

化合物 h 7

N - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 - イル) - N -
(5 - シアノ - 2 - エチルスルホニルフェニル) カルバミン酸 t e r t -
ブチル

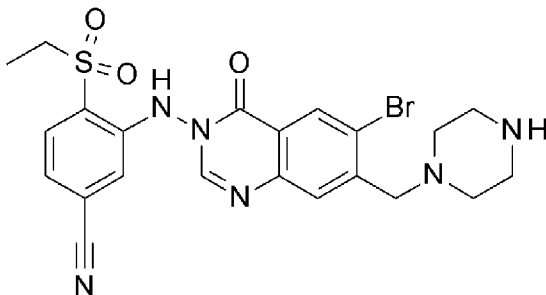


[1154] 化合物 1 4 と同様の条件で、N - (6 - ブロモ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 - イル) - N - (5 - シアノ - 2 - エチルスルファニルフェニル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (化合物 h 6) より、表題化合物を合成した。

[1155] [実施例 4 4 4]

化合物 H-4 1

3-[[[6-ブロモ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-3-イル]アミノ]-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



[1156] 化合物 h 1、h 2、H-1 と同様の条件で、N-(6-ブロモ-7-メチル-4-オキソキナゾリン-3-イル)-N-(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 h 7) より、表題化合物を合成した。

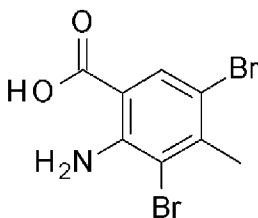
[1157] LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 D)

[1158] [実施例 4 4 5]

化合物 h 8

2-アミノ-3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸



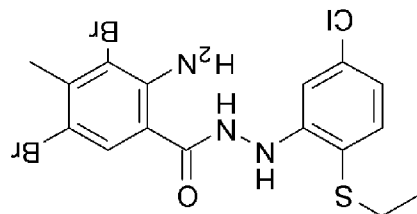
[1159] 化合物 8 5 と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸エチル (化合物 1 3 2) より、表題化合物を合成した。ただし、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

[1160] [実施例 4 4 6]

化合物 h 9

2-アミノ-3,5-ジブロモ-N'-(5-クロロ-2-エチルスルファニ

ルフェニル) -4-メチルベンゾヒドラジド



[1161] 化合物 8 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルサルファニルフェ

ニル) ヒドラジン (化合物 30) と 2-アミノ-3, 5-ジプロモ-4-メ

チル安息香酸 (化合物 8) より、表題化合物を合成した。ただし、HBT

U の代わりに WSCDI を、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を

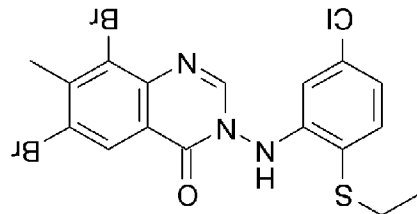
用いた。

[1162] [実施例 447]

化合物 10

6, 8-ジプロモ-3-(5-クロロ-2-エチルサルファニルフェニル)-

-7-メチルキナゾリン-4-オン



[1163] 化合物 A-28 と同様の条件で、2-アミノ-3, 5-ジプロモ-N'-

5-クロロ-2-エチルサルファニルフェニル)-4-メチルベンゾヒドラ

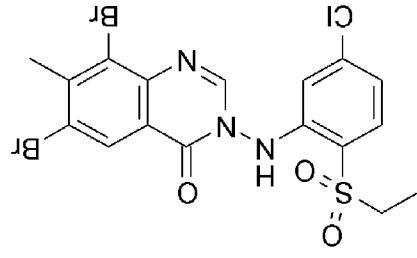
ジド (化合物 9) より、表題化合物を合成した。

[1164] [実施例 448]

化合物 11

6, 8-ジプロモ-3-(5-クロロ-2-エチルサルホニルフェニル)-

7-メチルキナゾリン-4-オン



[1169] 化合物 h 1、h 2、H-1 と同様の条件で、N-（5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル）-N-（6，8-ジプロモ-7-メチル-4-オキシキノリン-3-イル）カルバミソ酸 t e r t -ブチル（化合物 h 1 2）より、表題化合物を合成した。

(c) より、養題化合物を合成した。

[1170] LCMS: m/z 618 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件D)

[1171] [実施例451～実施例454]

化合物G-3と同様の条件で、6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-42)とそれぞれの化合物に対応するケトンまたはアルデヒドを用いて、以下の表12の化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、マイクロ波照射下90度で反応を行った。

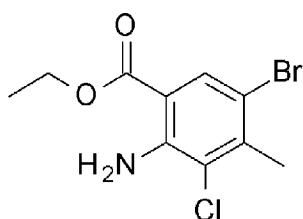
[1172] [表12]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [$M+H$] ⁺
451	H-43		6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	E	2.02	632
452	H-44		6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.58	680
453	H-45		6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.58	672
454	H-46		6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.83	700

[1173] [実施例455]

化合物h13

2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル安息香酸エチル

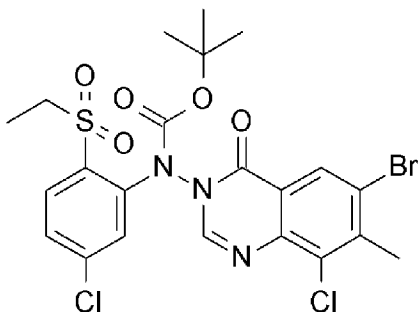


[1174] 化合物111と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル(化合物130)より、表題化合物を合成した。ただし、室温で反応を行った。

[1175] [実施例 4 5 6]

化合物 h 1 4

N - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 -
イル) - N - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) カルバミン酸
t e r t - ブチル

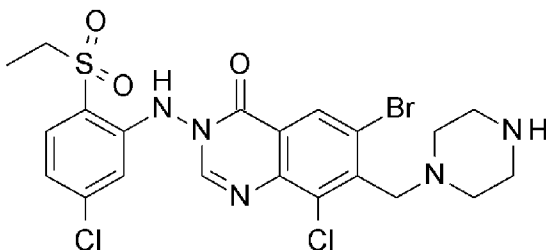


[1176] 化合物 h 8、h 9、h 1 0、h 1 1、h 1 2と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 h 1 3）より、表題化合物を合成した。

[1177] [実施例 4 5 7]

化合物 H - 4 7

6 - ブロモ - 8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルアニリ
ノ) - 7 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) キナゾリン - 4 - オン



[1178] 化合物 h 1、h 2、H - 1と同様の条件で、N - (6 - ブロモ - 8 - クロロ - 7 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) カルバミン酸 t e r t - ブチル（化合物 h 1 4）より、表題化合物を合成した。

[1179] LCMS : m/z 574 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.54 分 (分析条件 D)

[1180] [実施例 4 5 8 ~ 実施例 4 6 0]

化合物G-3と同様の条件で、6-ブロモ-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物H-47)とそれぞれの化合物に対応するケトンまたはアルデヒドを用いて、以下の表13の化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりに1,2-ジクロロエタンを用い、マイクロ波照射下85度で反応を行った。

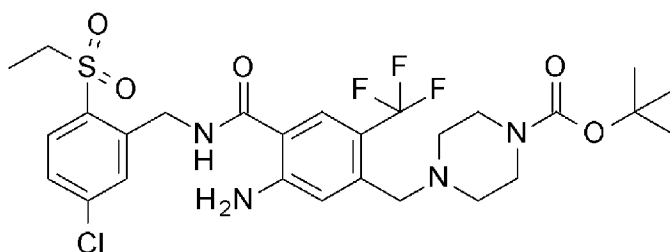
[1181] [表13]

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
458	H-48		6-ブロモ-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.55	588
459	H-49		6-ブロモ-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[(4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.57	616
460	H-50		6-ブロモ-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ)-7-[[4-(4-オキサン-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]キナゾリン-4-オン	D	0.56	658

[1182] [実施例461]

化合物 i 1

4-[[5-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル] -2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



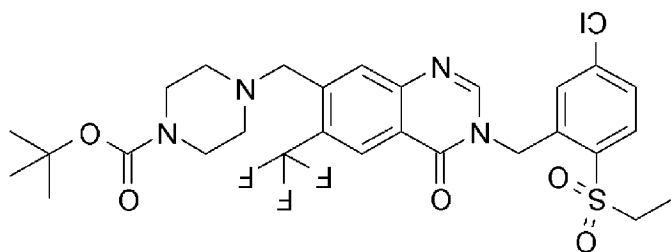
[1183] 化合物a1と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン(化合物3のフリー体)と、2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル] -5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物g2)より、表題化合物を合成した。

[1184] [実施例 462]

化合物 2

4-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-
4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]

ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチル



[1185] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-[(5-クロ

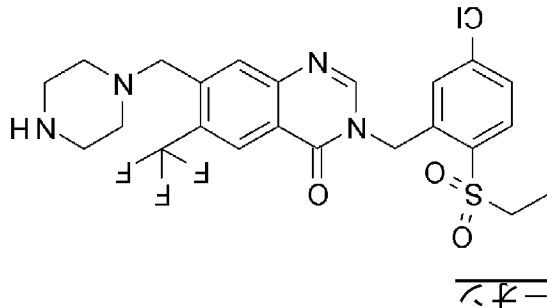
ロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert

-ブチル (化合物 1) より、表題化合物を合成した。

[1186] [実施例 463]

化合物 1-1

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピ
ペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4



[1187] 化合物 A-2 と同様の条件で、4-[[3-[(5-クロロ-2-エチル
スルホニルフェニル)メチル]-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)
キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert

-ブチル (化合物 2) より、表題化合物を合成した。

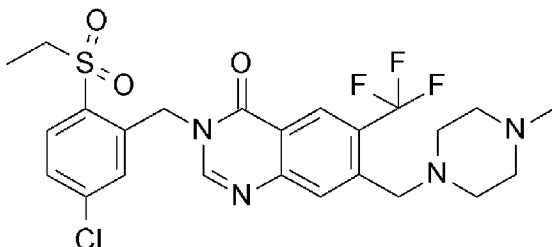
[1188] LCMS : m/z 529 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 D)

[1189] [実施例 4 6 4]

化合物 I-2

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)
キナゾリン-4-オン



[1190] 化合物 G-3 と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 I-1) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにパラホルムアルデヒドを用いた。

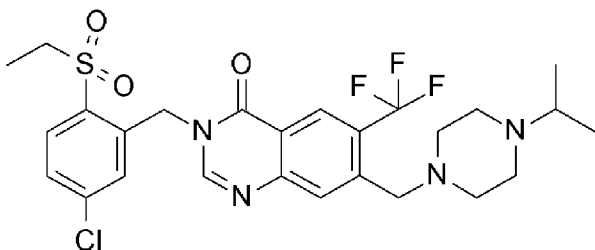
[1191] LCMS: m/z 543 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 D)

[1192] [実施例 4 6 5]

化合物 I-3

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1193] 化合物 G-3 と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 I-1) より、表題化合物を合成した。

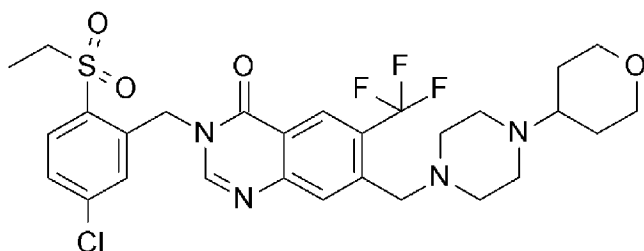
[1194] LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[1195] [実施例466]

化合物 I-4

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[[4-(オキサソ-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1196] 化合物 G-3 と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物 I-1)より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いた。

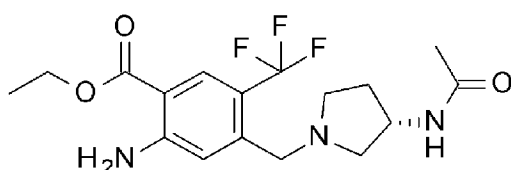
[1197] LCMS: m/z 613 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件D)

[1198] [実施例467]

化合物 i 3

4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[1199] 2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 110, 95.0mg, 0.364mmol)、N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミド(140.0mg, 1.09mmol)

）のTHF溶液（1.8 mL）に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（231.4 mg, 1.09 mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／DCM）で精製し、表題化合物（130.5 mg, 92%）を無色固体として得た。

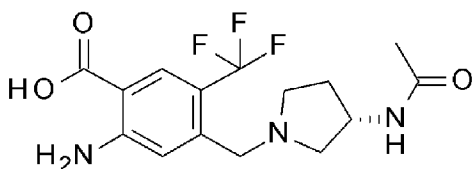
[1200] LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分（分析条件: D）

[1201] [実施例468]

化合物 i 4

4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

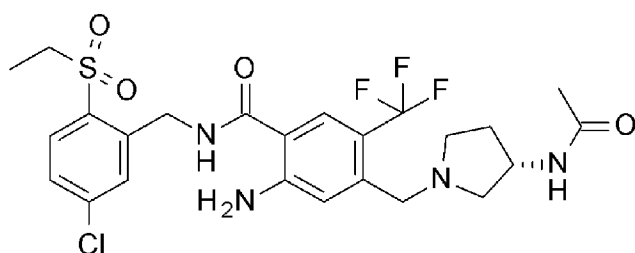


[1202] 化合物85と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物 i 3）より、表題化合物を合成した。

[1203] [実施例469]

化合物 i 5

4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

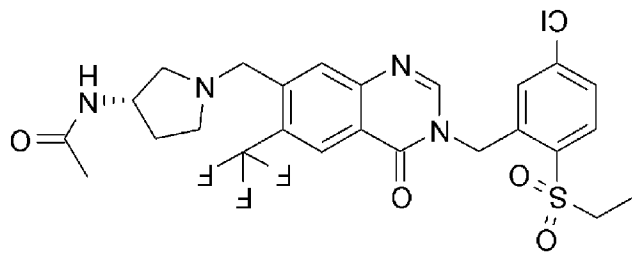


- [1204] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン (化合物 3 のフリー体) と、4-[[(3S) -3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 4) より、表題化合物を合成した。

[1205] [実施例 470]

化合物 1-5

N-[[(3S) -1-[[(3-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド



- [1206] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[(3S) -3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 5) より、表題化合物を合成した。

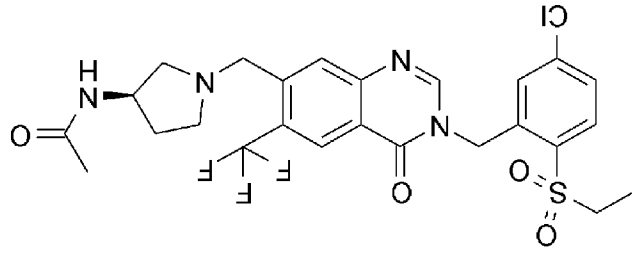
[1207] LCMS : m/z 571 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.51 分 (分析条件 : D)

[1208] [実施例 471]

化合物 1-6

N-[[(3R) -1-[[(3-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド



[1209] 化合物！ 3、！ 4、！ 5、！ 5と同様の条件で、2-アミノ-4-ホル

ミル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物 110）より、

表題化合物を合成した。ただし、化合物！ 3の条件ではアミンとしてN-〔

（3S）-ピロリジン-3-イル〕アセトアミドの代わりに、N-〔（3R

）-ピロリジン-3-イル〕アセトアミドを用いた。

[1210] LCMS： m/z 571 [M+H]⁺

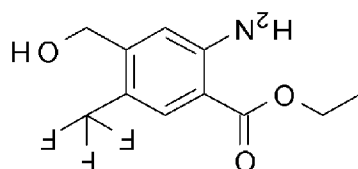
HPLC保持時間： 0.50分（分析条件：D）

[1211] [実施例 472]

化合物！ 6

2-アミノ-4-（ヒドロキシメチル）-5-（トリフルオロメチル）安息

香酸エチル



[1212] 2-アミノ-4-ホルミル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル

（化合物 110、100mg、0.383mmol）のエタノール懸濁液（

1mL）に水素化ホウ素ナトリウム（7.2mg、0.192mmol）を

氷冷下にて加え、30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物（101mg

）を無色固体として得た。

[1213] LCMS： m/z 264 [M+H]⁺

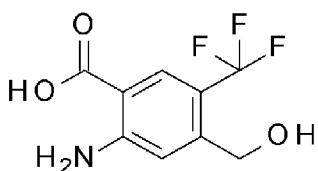
HPLC保持時間： 0.73分（分析条件：D）

[1214] [実施例 473]

化合物！ 7

2-アミノ-4-（ヒドロキシメチル）-5-（トリフルオロメチル）安息

香酸

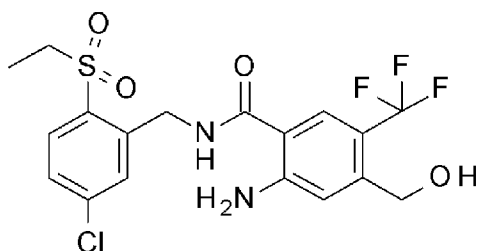


[1215] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 i 6)より、表題化合物を合成した。

[1216] [実施例 474]

化合物 i 8

2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

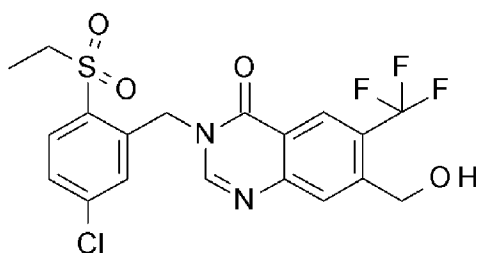


[1217] 化合物 e 8 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)と、2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 i 7)より、表題化合物を合成した。ただし、HBTUの代わりにWSCDIを用いた。

[1218] [実施例 475]

化合物 i 9

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1219] 2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミ

ド（化合物 i 8, 120 mg, 0.266 mmol）のオルトギ酸メチル溶液（2.6 mL）にギ酸（0.26 mL）を加え、90度にて17時間攪拌した。さらにギ酸（1 mL）を加え4時間攪拌し、オルトギ酸メチル（1 mL）を加え0.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、得られた残渣にメタノール（2.6 mL）と1 N塩酸水溶液（2.6 mL）を加え室温にて30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物（81.4 mg, 66%）を無色固体として得た。

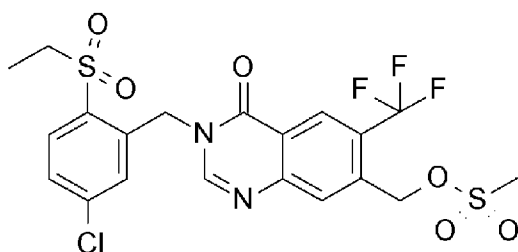
[1220] LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.74分（分析条件: D）

[1221] [実施例476]

化合物 i 10

メタンスルホン酸 [3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル



[1222] 3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン（化合物 i 9, 80 mg, 0.174 mmol）とトリエチルアミン（48.9 μ L, 0.348 mmol）のDCM溶液（1.7 mL）にメタンスルホニルクロリド（27.1 μ L, 0.348 mmol）を氷冷下にて加え、そのまま30分間攪拌した。反応混合液に水を加えてDCMで抽出した後、有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し表題化合物の粗精製物（100.6 mg）を無色泡状物質として得た。

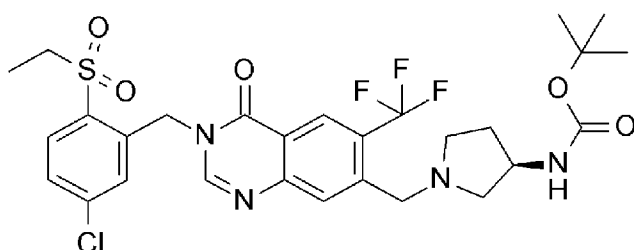
[1223] LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.80分 (分析条件: D)

[1224] [実施例477]

化合物 i 11

N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1225] メタンスルホン酸 [3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 i 10, 50 mg, 0.093 mmol) のDCM溶液 (0.5 mL) に、トリエチルアミン (26.1 μ l, 0.186 mmol) と N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (25.9 mg, 0.139 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。トリエチルアミン (26.1 μ l, 0.186 mmol) と N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (25.9 mg, 0.139 mmol) をさらに加え、室温にて13時間攪拌した。反応混合物に水を加えて塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (46.1 mg, 79%) を無色泡状物質として得た。

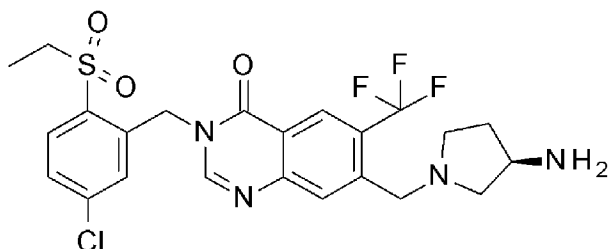
[1226] LCMS: m/z 629 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分 (分析条件: D)

[1227] [実施例 478]

化合物 1-7

7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[1228] 化合物 21 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル] ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 i11) より、表題化合物を合成した。

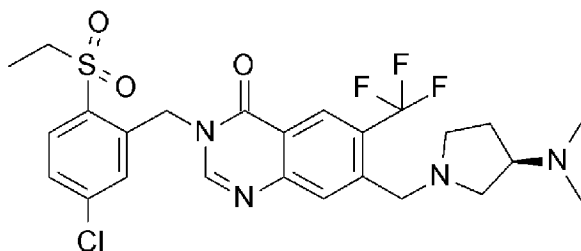
[1229] LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件: D)

[1230] [実施例 479]

化合物 1-8

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-7-[[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] メチル]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[1231] 化合物 i11 と同様の条件で、メタンサルホン酸 [3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル (化合物 i10) より、表題化

化合物を合成した。ただし、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに(3R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを用いた。

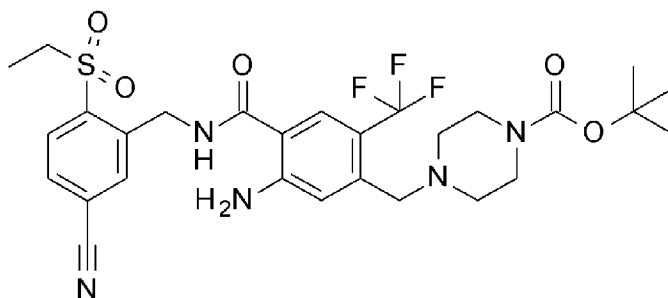
[1232] LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件: D)

[1233] [実施例480]

化合物 i 12

4-[[[5-アミノ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

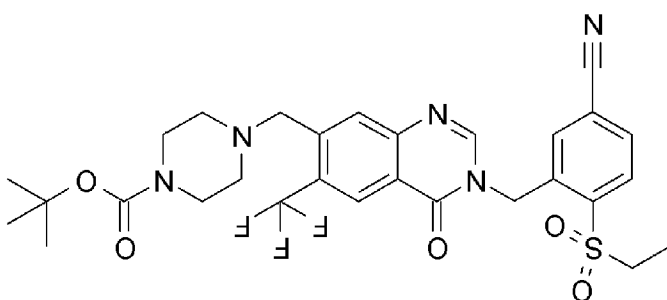


[1234] 化合物 e 8と同様の条件で、3-(アミノメチル)-4-エチルスルホニルベンゾニトリル(化合物16)と、2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物g2)より、表題化合物を合成した。ただし、HBTUの代わりにWSCDIを用いた。

[1235] [実施例481]

化合物 i 13

4-[[[3-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



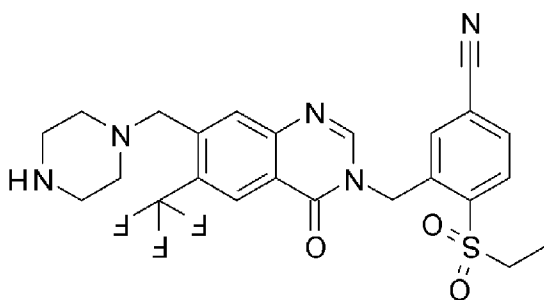
- [1236] 化合物A-28と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-[(5-シア
ノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボクシ酸 t e r t
-ブチル (化合物！12) より、表題化合物を合成した。

[1237] [実施例482]

化合物1-9

4-エチルスルホニルフェニル-3-[[4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル
メチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3-イル]メチル]ベ

シゾニトリル



- [1238] 化合物A-2と同様の条件で、4-[[3-[(5-シアノ-2-エチル
スルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)
キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボクシ酸 t e r t
-ブチル (化合物！13) より、表題化合物を合成した。

[1239] LCMS : m/z 520 [M+H]⁺

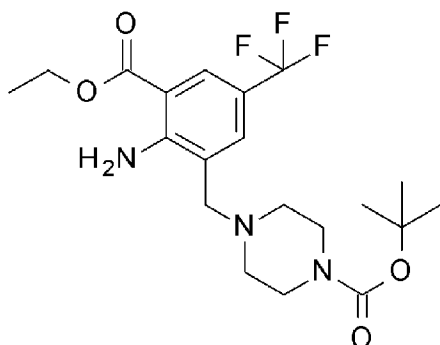
HPLC保持時間 : 0.52分 (分析条件 : D)

[1240] [実施例483]

化合物！14

4-[[2-アミノ-3-エトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル

）フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

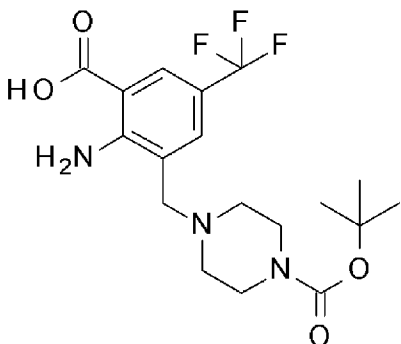


[1241] 化合物 g 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物 8 4）より、表題化合物を合成した。

[1242] [実施例 4 8 4]

化合物 i 1 5

2-アミノ-3-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

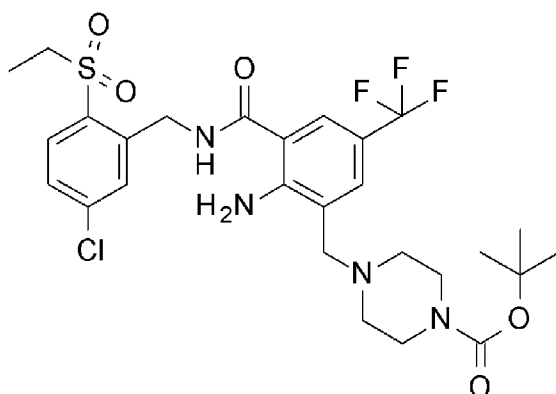


[1243] 化合物 8 5 と同様の条件で、4-[[2-アミノ-3-エトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 i 1 4）より、表題化合物を合成した。

[1244] [実施例 4 8 5]

化合物 i 1 6

4-[[2-アミノ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

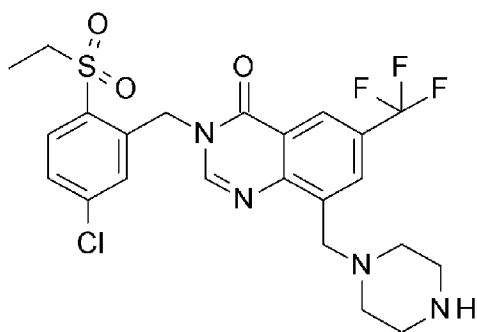


[1245] 化合物 a 1 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン（化合物 3 のフリー体）と、２－アミノ－３－[[４－（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル] ピペラジン－１－イル] メチル]－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 i 15）より、表題化合物を合成した。

[1246] [実施例 486]

化合物 1-10

３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル)メチル]－８－(ピペラジン－１－イルメチル)－６－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４－ニオン



[1247] 化合物 i 13、1-9 と同様の条件で、４－[[２－アミノ－３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]－５－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン－１－カルボン酸 tert-ブチル（化合物 i 16）より、表題化合物を合成した。

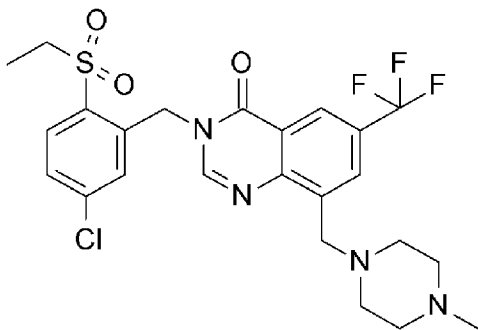
[1248] LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件: D)

[1249] [実施例 487]

化合物 I-11

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)
キナゾリン-4-オン



[1250] 化合物 G-3 と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 I-10) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにパラホルムアルデヒドを用いた。

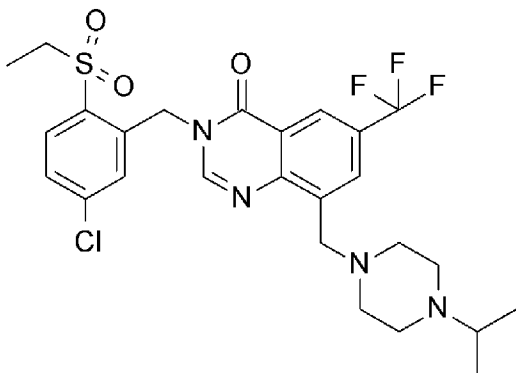
[1251] LCMS: m/z 543 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件: E)

[1252] [実施例 488]

化合物 I-12

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-[(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフル
オロメチル)キナゾリン-4-オン



[1253] 化合物G-3と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物I-10)より、表題化合物を合成した。

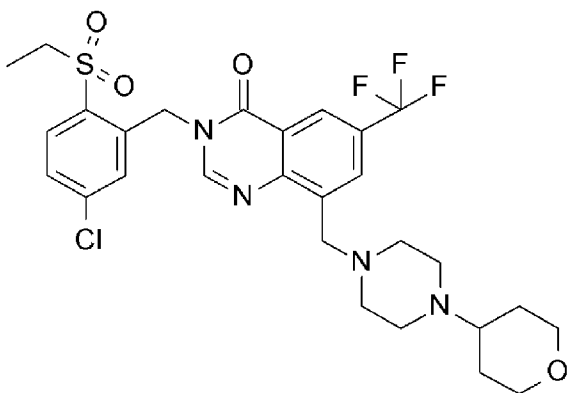
[1254] LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.97分 (分析条件: E)

[1255] [実施例489]

化合物I-13

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-[[4-(オキサン-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1256] 化合物G-3と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物I-10)より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いた。

[1257] LCMS: m/z 613 $[M+H]^+$

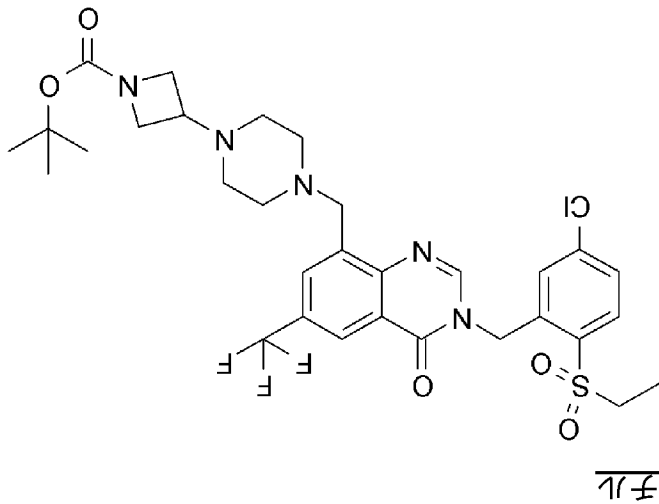
HPLC保持時間: 1.97分 (分析条件: E)

[1258] [実施例490]

化合物I-17

3-[4-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-イル]メチル]-1-イル]ピペラジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン

チル] ピペラジン-1-イル] アゼチジン-1-カルボクシ酸 tert-ブ



[1259] 化合物G-3と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルアスルホニ

ルフェニル) メチル] -8- (ピペラジン-1-イルメチル) -6- (トリ

フルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物1-10) より、表題化合

物を合成した。ただし、アセトンの代わりに3-オキソアゼチジン-1-カ

ルボクシ酸 tert-ブチルを用いた。

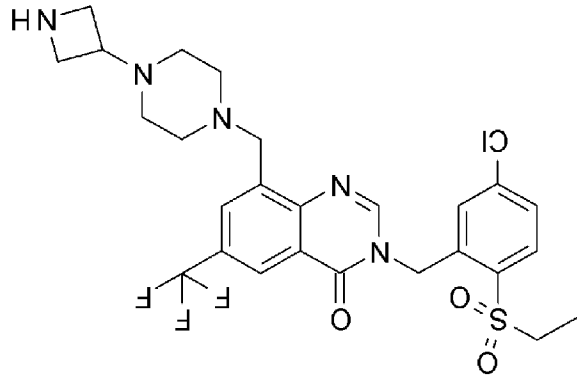
[1260] [実施例491]

化合物1-14

8-[[4- (アゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-イル] メチル] -

3-[(5-クロロ-2-エチルアスルホニルフェニル) メチル] -6- (ト

リフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[1261] 化合物21と同様の条件で、3-[[4- [[3- [(5-クロロ-2-エ

チルアスルホニルフェニル) メチル] -4-オキソ-6- (トリフルオロメチ

ル) キナゾリン-8-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] アゼチジン-

1-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 i 17）より、表題化合物を合成した。

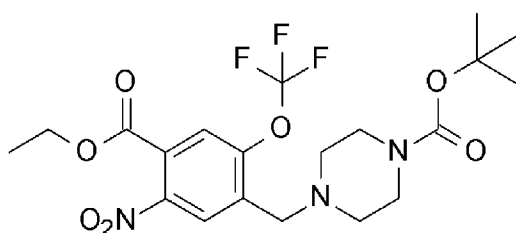
[1262] LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.75分（分析条件: E）

[1263] [実施例 492]

化合物 i 18

4-[[4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル

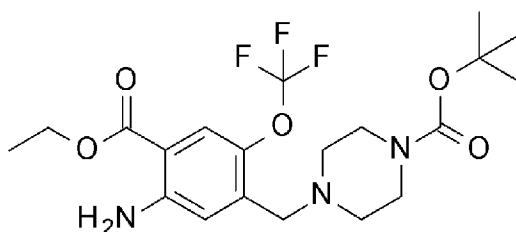


[1264] 化合物 g 1 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル（化合物 115）より、表題化合物を合成した。

[1265] [実施例 493]

化合物 i 19

4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル

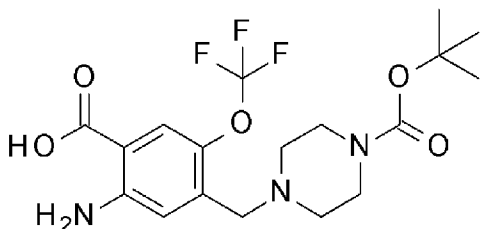


[1266] 化合物 39 と同様の条件で、4-[[4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 i 18）より、表題化合物を合成した。ただし、エタノールと 37%塩酸水溶液の代わりに、2-プロパノールと飽和塩化アンモニウム水溶液を用い、反応温度を 100度で行った。

[1267] [実施例 494]

化合物 i 20

2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

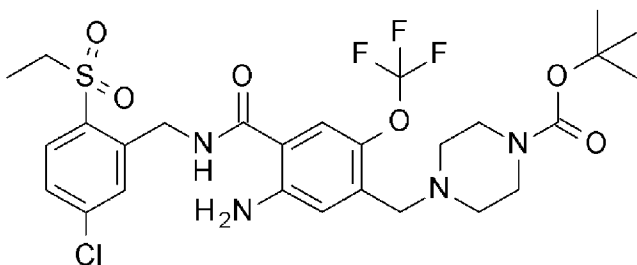


[1268] 化合物 85 と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 i 19) より、表題化合物を合成した。

[1269] [実施例 495]

化合物 i 21

4-[[5-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

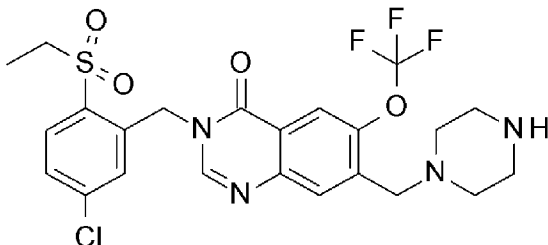


[1270] 化合物 a 1 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン (化合物 3 のフリー体) と、2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (化合物 i 20) より、表題化合物を合成した。

[1271] [実施例 496]

化合物 1-15

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジーン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1272] 化合物 i 13、1-9と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 i 21) より、表題化合物を合成した。

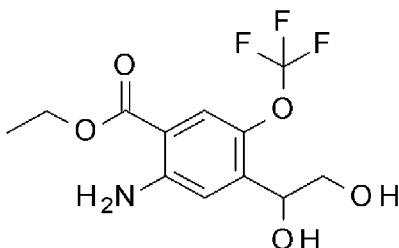
[1273] LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件:D)

[1274] [実施例497]

化合物 i 22

2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル

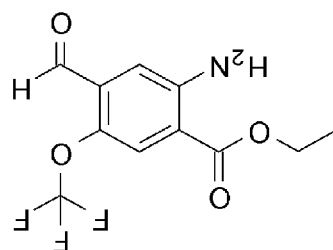


[1275] 化合物 109と同様の条件で、2-アミノ-4-エテニル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル (化合物 117) より、表題化合物を合成した。

[1276] [実施例498]

化合物 i 23

2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル



[1277] 化合物 110 と同様の条件で、2-アミノ-4-（1，2-ジヒドロキシ

エチル）-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸エチル（化合物！22）

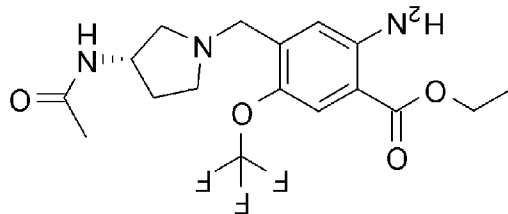
より、表題化合物を合成した。

[1278] [実施例 499]

化合物！24

4-[[(3S) -3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2

-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸エチル



[1279] 化合物！3 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-（トリフル

オロメトキシ）安息香酸エチル（化合物！23）より、表題化合物を合成し

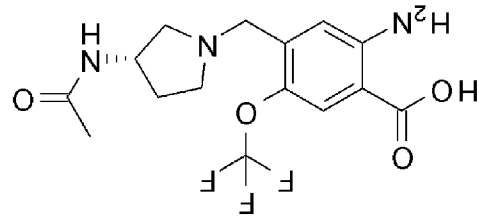
た。

[1280] [実施例 500]

化合物！25

4-[[(3S) -3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2

-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸



[1281] 化合物 85 と同様の条件で、4-[[(3S) -3-アセトアミドピロリ

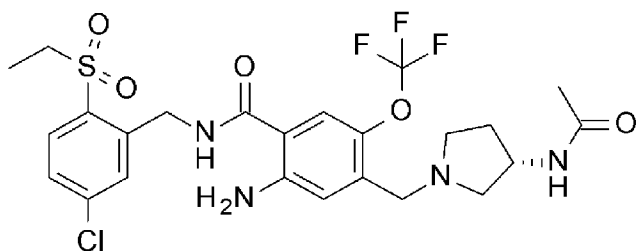
ジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-（トリフルオロメトキシ）安

息香酸エチル（化合物 i 24）より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を 90 度で行った。

[1282] [実施例 501]

化合物 i 26

4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

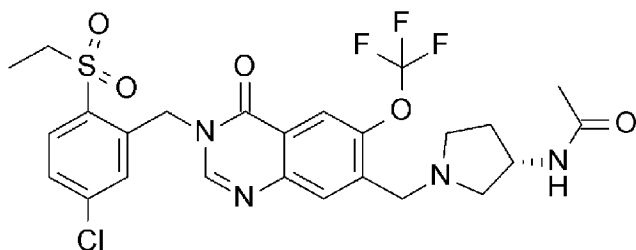


[1283] 化合物 e 8 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 3）と、4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸（化合物 i 25）より、表題化合物を合成した。ただし、HBTU の代わりに WSCD I を用いた。

[1284] [実施例 502]

化合物 I-16

N-[(3S)-1-[[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド



[1285] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アセトアミドピロリジン-1-イル]メチル]-2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズ

アミド（化合物 i 26）より、表題化合物を合成した。

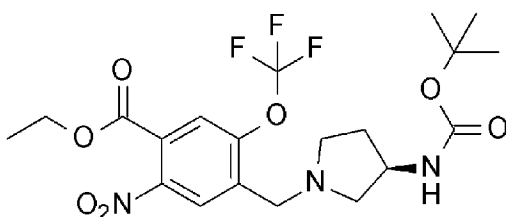
[1286] LCMS: m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件: D)

[1287] [実施例503]

化合物 i 27

4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル



[1288] 4-ブromo-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル (化合物 115、750mg、2.1mmol)、(R)-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)トリフルオロホウ酸カリウム (898mg、2.9mmol)、酢酸パラジウム (23.5mg、0.10mmol)、Ru-Phos (97.7mg、0.21mmol) および炭酸カリウム (869mg、6.3mmol) のトルエン (7.0mL) と水 (3.5mL) の混合液を、5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (847mg、85%) を淡黄色固体として得た。

[1289] LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

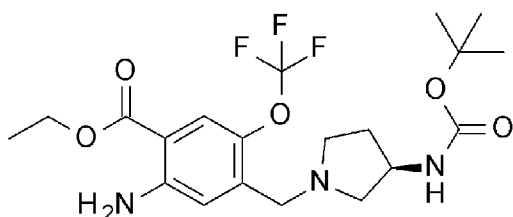
HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[1290] [実施例504]

化合物 i 28

2-アミノ-4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)

オキシカルボニルアミノ] ピロリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメトキシ) 安息香酸エチル

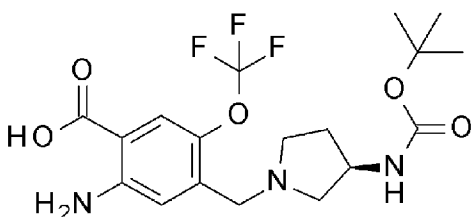


- [1291] 化合物 24 と同様の条件で、4-[[[3-[[2-(4-aminophenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-1-yl]methyl]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetate (化合物 i 27) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノールの代わりに 2-プロパノールを用い、反応温度を 80 度で行った。

[1292] [実施例 505]

化合物 i 29

2-アミノ-4-[[[3-[[2-(4-aminophenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-1-yl]methyl]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetate



- [1293] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-4-[[[3-[[2-(4-aminophenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-1-yl]methyl]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetic acid (化合物 i 28) より、表題化合物を合成した。

[1294] [実施例 506]

化合物 i 30

N-[[3-[[1-[[5-aminophenyl]-2-oxoethyl]pyrrolidin-1-yl]methyl]-5-(trifluoromethoxy)phenyl]acetate

[1295]

化合物 e 8 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニ

ル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) と、2-アミノ-4- [(3R)-
3- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリ
ジン-1-イル] メチル] -5- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (化合
物 129) より、表題化合物を合成した。ただし、HBTU の代わりに WS

CDI を用いた。

[1296] [実施例 507]

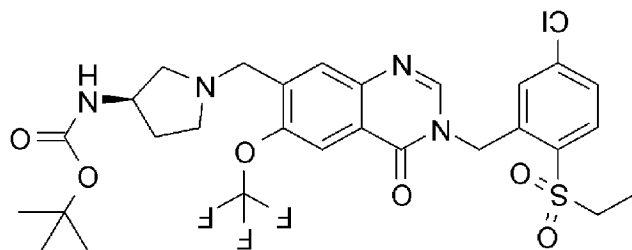
化合物 131

N- [(3R)-1- [(3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェ

ニル) メチル] -4-オキシ-6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-

7-イル] メチル] ピロリジン-3-イル] カルバミシン酸 tert-ブチ

ル



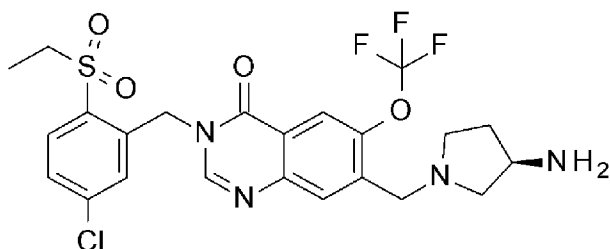
[1297] 化合物 A-28 と同様の条件で、N- [(3R)-1- [(5-アミノ-

4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル
]-2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] ピロリジン-3-イ
ル] カルバミシン酸 tert-ブチル (化合物 130) より、表題化合物を
合成した。ただし、ギ酸とオルトギ酸トリメチルの代わりに PTSA・H₂
O とトルエンを用いた。

[1298] [実施例 508]

化合物 I-17

7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



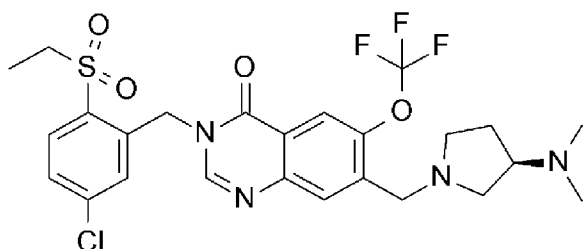
[1299] 化合物 21 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-7-イル] メチル] ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 i31) より、表題化合物を合成した。

[1300] LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 D)

[1301] [実施例 509]

化合物 I-18

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-7-[[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] メチル]-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[1302] 化合物 G-2 と同様の条件で、7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン (化合物 I-17) より、表題化合物を合成した。

[1303] LCMS : m/z 573 [M+H] +

HPLC保持時間 : 0.53分 (分析条件D)

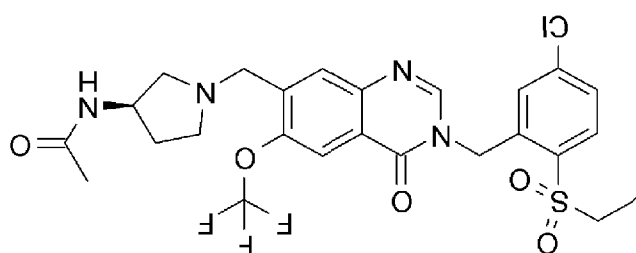
[1304] [実施例510]

化合物1-19

N-[(3R)-1- [(3- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェ

ニル) メチル]-4-オキシ-6- (トリフルオロメトキシ) キナゾリ

ン-イル] メチル] ピロリジン-3-イル] アセトアミド



[1305] 7- [((3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-

(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル) メチル]-6- (トリフル

オロメトキシ) キナゾリ

ン-イル] のDCM溶液 (0.5ml) にピロリジン (17.8ul、0

.22mmol) を加えた。これに氷冷下アセチルクロライド (7.9ul

、0.11mmol) を加え、0℃で6時間攪拌した。これにアセチルクロ

ライド (2.6ul、0.037mmol) を加え、0℃で30分攪拌した

。反応混合液を室温に昇温した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸

エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後

、減圧濃縮して得られた残渣をアミノ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、表題化合物 (32mg, 74%) を黄

色固体として得た。

[1306] LCMS : m/z 587 [M+H] +

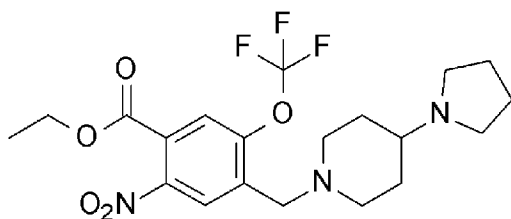
HPLC保持時間 : 0.50分 (分析条件D)

[1307] [実施例511]

化合物132

2-ニトロ-4- [(4-ピロリジン-1-イルピロリジン-1-イル) メ

チル] - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸エチル

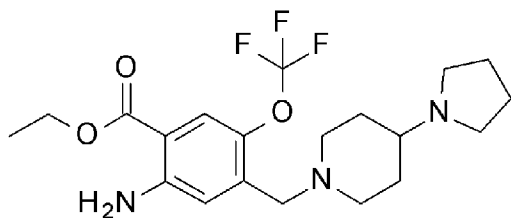


- [1308] 化合物 g 1 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 115)より、表題化合物を合成した。ただし、(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりに[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル]トリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

[1309] [実施例 512]

化合物 i 33

2-アミノ-4-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル

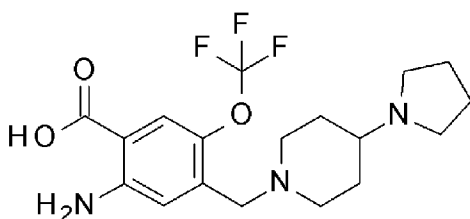


- [1310] 化合物 39 と同様の条件で、2-ニトロ-4-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 i 32)より、表題化合物を合成した。ただし、エタノールと 37%塩酸水溶液の代わりに2-プロパノールと飽和塩化アンモニウム水溶液を用い、反応温度を100度で行った。

[1311] [実施例 513]

化合物 i 34

2-アミノ-4-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

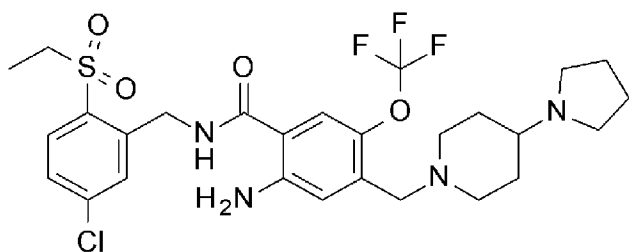


[1312] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-4-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 i 33)より、表題化合物を合成した。

[1313] [実施例 514]

化合物 i 35

2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

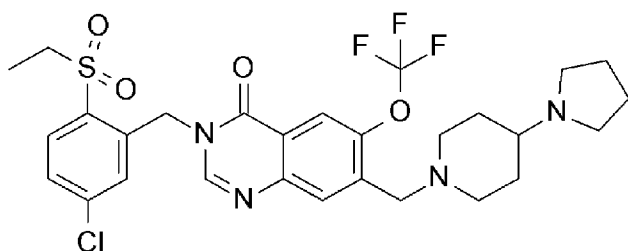


[1314] 化合物 e 8 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)と、2-アミノ-4-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(化合物 i 34)より、表題化合物を合成した。ただし、HBTUの代わりにWSCDIを用いた。

[1315] [実施例 515]

化合物 I-20

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1316] 化合物 A-5 と同様の条件で、2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(化合物 i 35)より、表題化合物を合成した。

[1317] LCMS: m/z 613 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 E)

[1318] [実施例 516 ~ 実施例 518]

化合物 i 32、i 33、i 34、i 35、I-20 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 115)より、以下の表 14 の化合物を合成した。ただし、化合物 i 32 の条件においては、[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]トリフルオロホウ酸カリウムの代わりに、対応するトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

[1319] [表14]

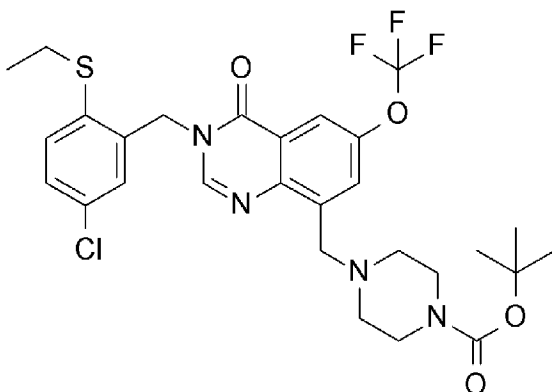
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z $[M+H]^+$
516	I-21		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン	E	1.68	629
517	I-22		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン	E	2.20	580
518	I-23		3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン	E	1.82	599

[1320] [実施例 519]

化合物 i 36

4-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]

－４－オキソ－６－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン－８－イル］メチル
ル］ピペラジン－１－カルボン酸 tert－ブチル

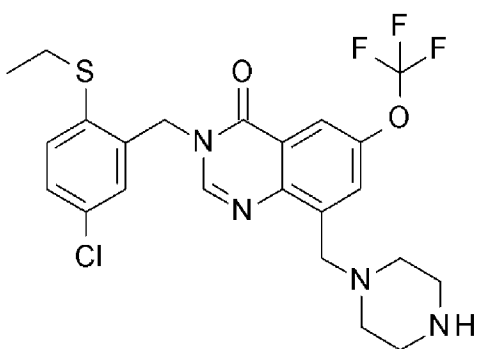


[1321] 化合物 g 1 と同様の条件で、8－ブロモ－3－〔（5－クロロ－2－エチルスルファニルフェニル）メチル〕－6－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン－4－オン（化合物 E－11）より、表題化合物を合成した。

[1322] [実施例 520]

化合物 I－24

3－〔（5－クロロ－2－エチルスルファニルフェニル）メチル〕－8－（
ピペラジン－１－イルメチル）－6－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン
－４－オン



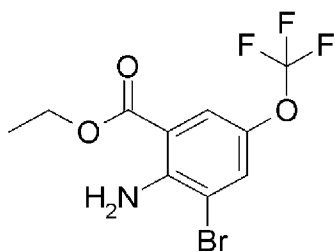
[1323] 化合物 A－2 と同様の条件で、4－〔〔3－〔（5－クロロ－2－エチルスルファニルフェニル）メチル〕－4－オキソ－6－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン－8－イル］メチル］ピペラジン－１－カルボン酸 tert－ブチル（化合物 i 36）より、表題化合物を合成した。

[1324] LCMS : m/z 513 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.61 分 （分析条件 D）

[1325] [実施例 5 2 1]

化合物 i 3 7

2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル

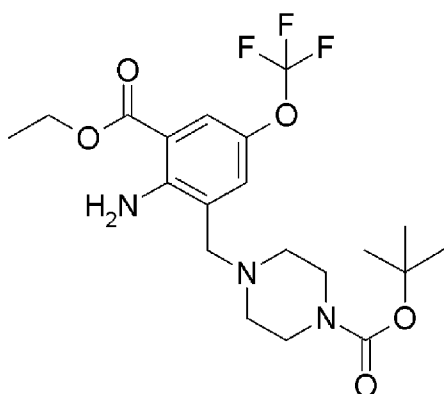
[1326] 2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (900 mg、3.0 mmol) の EtOH 溶液 (2.7 mL) に濃硫酸 (0.6 mL) を加え、加熱還流下 11 時間攪拌した。EtOH (2.7 mL) と濃硫酸 (0.6 mL) を加え、加熱還流下さらに 8 時間攪拌した。反応液を氷冷下冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (753 mg、77%) を淡茶色油状物質として得た。

[1327] LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.05 分 (分析条件 D)

[1328] [実施例 5 2 2]

化合物 i 3 8

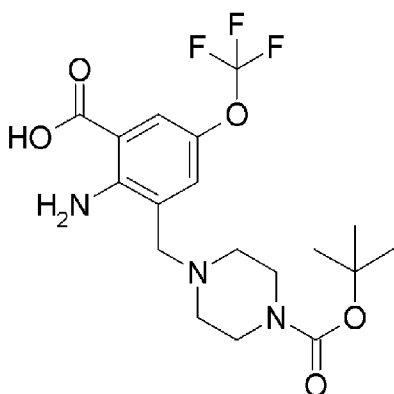
4-[[2-アミノ-3-エトキシカルボニル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[1329] 化合物 g 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(化合物 i 3 7)より、表題化合物を合成した。

[1330] [実施例 5 2 3]

化合物 i 3 9

2-アミノ-3-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジーン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

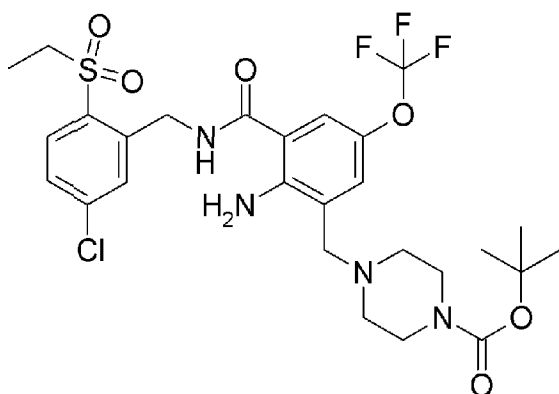


[1331] 化合物 8 5 と同様の条件で、4-[[2-アミノ-3-エトキシカルボニル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物 i 3 8)より、表題化合物を合成した。

[1332] [実施例 5 2 4]

化合物 i 4 0

4-[[2-アミノ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル

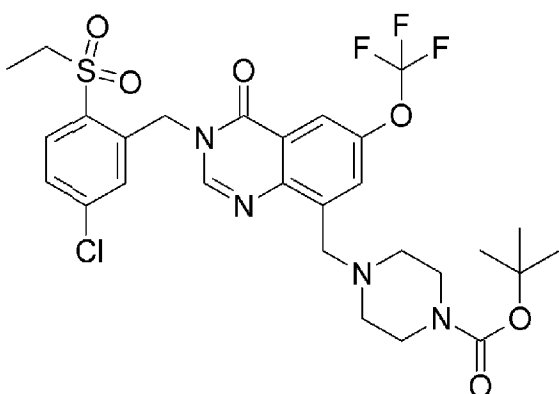


[1333] 化合物 a 1 と同様の条件で、（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン（化合物 3 のフリー体）と、２－アミノ－３－[[４－（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル] ピペラジン－１－イル] メチル]－５－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（化合物 i 39）より、表題化合物を合成した。

[1334] [実施例 5 2 5]

化合物 i 4 1

４－[[３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル) メチル]－
４－オキソ－６－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン－８－イル] メチル
] ピペラジン－１－カルボン酸 tert－ブチル

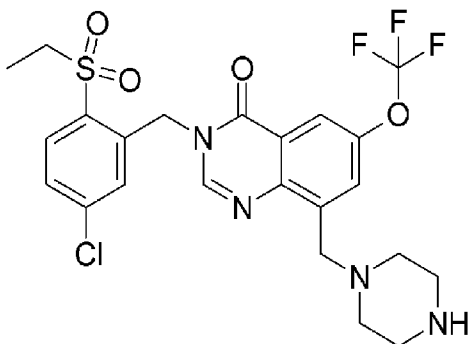


[1335] 化合物 A－28 と同様の条件で、４－[[２－アミノ－３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル] メチル] ピペラジン－１－カルボン酸 tert－ブチル（化合物 i 40）より、表題化合物を合成した。

[1336] [実施例 5 2 6]

化合物 I-25

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジーン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1337] 化合物 A-2 と同様の条件で、4-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-8-イル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 i 41) より、表題化合物を合成した。

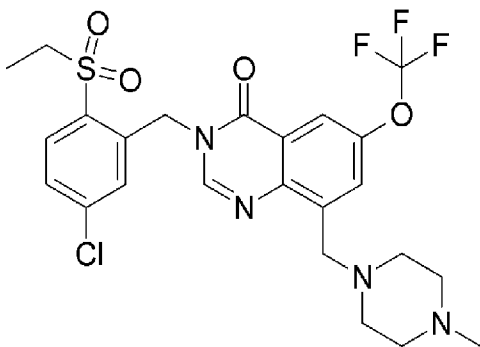
[1338] LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 D)

[1339] [実施例 527]

化合物 I-26

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1340] 化合物 G-3 と同様の条件で、3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジーン-1-イルメチル)-6-(トリ

フルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン (化合物 1-25) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにパラホルムアルデヒドを用いた。

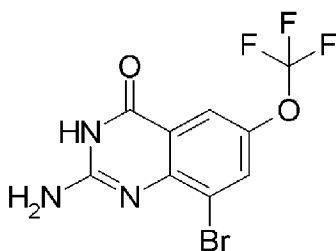
[1341] LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.97 分 (分析条件 E)

[1342] [実施例 528]

化合物 i 42

2-アミノ-8-ブロモ-6-(トリフルオロメトキシ)-3H-キナゾリン-4-オン



[1343] 2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (600 mg、2.00 mmol)、DIPEA (1.37 ml、7.86 mmol) の NMP 溶液 (10 ml) に、1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシミドアミド (885 mg、6.00 mmol) を加え、マイクロ波照射下 200 度で 4 時間攪拌した。その後、DIPEA (1.37 ml、7.86 mmol)、1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシミドアミド (885 mg、6.00 mmol) を追加し、マイクロ波照射下 200 度で 1 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、これに水を加え、析出した固体をろ取した。この固体をメタノールに懸濁させて超音波照射し、再度固体をろ取、減圧乾燥することで表題化合物 (200 mg、31%) を茶色固体として得た。

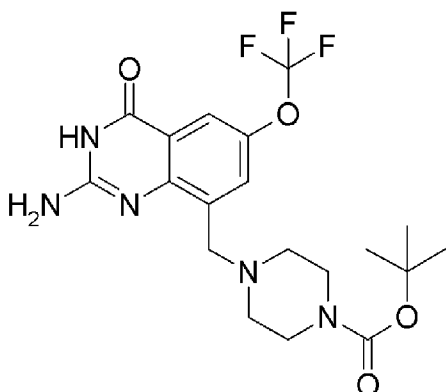
[1344] LCMS: m/z 324 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.61 分 (分析条件 D)

[1345] [実施例 529]

化合物 i 43

4-[[[2-アミノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)-3H-キナゾリン-8-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

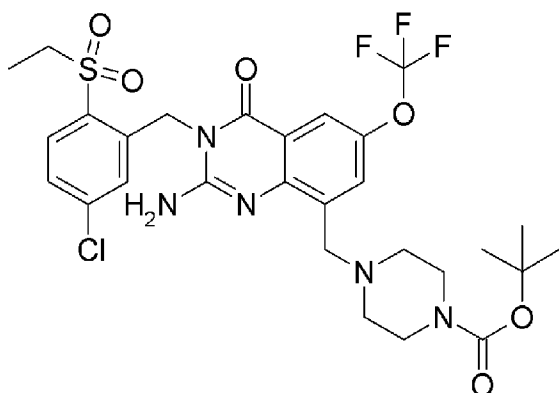


[1346] 化合物 g 1 と同様の条件で、2-アミノ-8-ブロモ-6-(トリフルオロメトキシ)-3H-キナゾリン-4-オン (化合物 i 4 2) より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度をマイクロ波照射下 140 度で行った。

[1347] [実施例 530]

化合物 i 4 4

4-[[[2-アミノ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-8-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



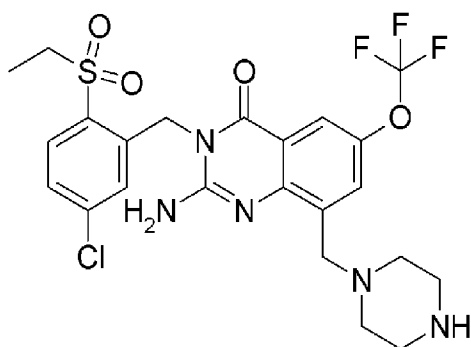
[1348] 化合物 F-1 と同様の条件で、2-(ブロモメチル)-4-クロロ-1-エチルスルホニルベンゼン (化合物 26) と、4-[[[2-アミノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)-3H-キナゾリン-8-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 i 4 3) より

、表題化合物を合成した。

[1349] [実施例 5 3 1]

化合物 i 2 7

2-アミノ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1350] 化合物 A-2 と同様の条件で、4-[[2-アミノ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-8-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 i 4 4) より、表題化合物を合成した。

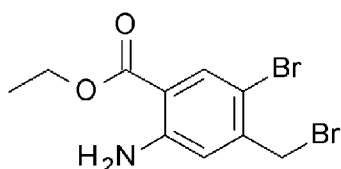
[1351] LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.87 分 (分析条件 C)

[1352] [実施例 5 3 2]

化合物 j 1

2-アミノ-5-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル

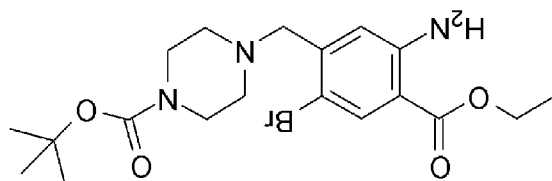


[1353] 化合物 A-2 と同様の条件で、2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル (化合物 1 3 1) より、表題化合物を合成した。

[1354] [実施例 5 3 3]

化合物 2

4- [(5-アミノ-2-プロモ-4-エトキシカルボニルフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチル



[1355] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-5-プロモ-4- (プロモメ

チル) 安息香酸エチル (化合物 1) より、表題化合物を合成した。ただし

、アミノとして N- [(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 t

ert-ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチル

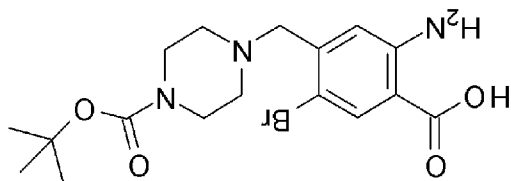
を用いた。

[1356] [実施例 534]

化合物 3

2-アミノ-5-プロモ-4- [(4- [(2-メチルプロパン-2-イル

)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸



[1357] 化合物 85 と同様の条件で、4- [(5-アミノ-2-プロモ-4-エト

キシカルボニルフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert

-ブチル (化合物 2) より、表題化合物を合成した。ただし、塩基として

水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

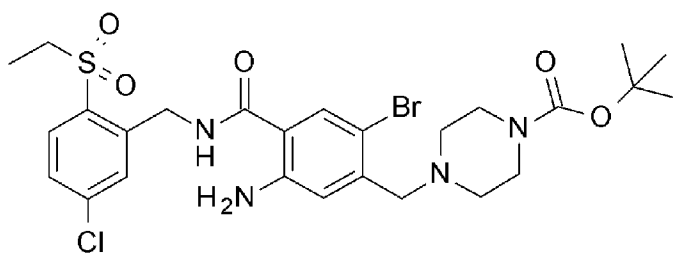
[1358] [実施例 535]

化合物 4

4- [(5-アミノ-2-プロモ-4- [(5-クロロ-2-エチルアルホ

ニルフェニル)メチルカルバモイル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-

カルボキシ酸 tert-ブチル

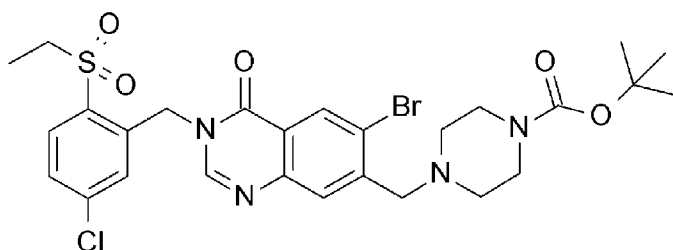


- [1359] 化合物 113 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブromo-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸 (化合物 j 3) と (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[1360] [実施例 536]

化合物 j 5

4-[[6-bromo-3-[(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)methyl]-4-oxoquinazolin-7-yl]methyl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl

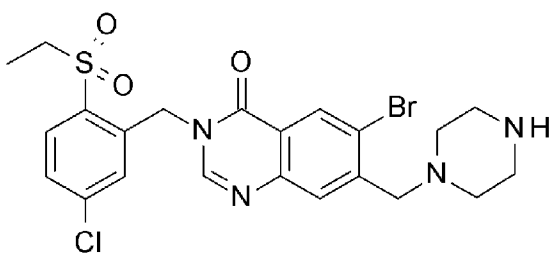


- [1361] 化合物 A-5 と同様の条件で、4-[[5-amino-2-bromo-4-[(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)methyl]phenyl]methyl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl (化合物 j 4) より、表題化合物を合成した。

[1362] [実施例 537]

化合物 J-1

6-bromo-3-[(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)methyl]-7-[(piperazine-1-ylmethyl)quinazolin-4-yl]on



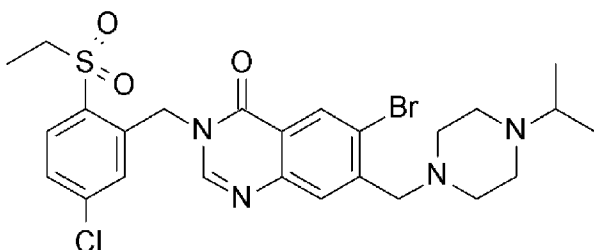
[1363] 化合物A-2と同様の条件で、4-[[6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物j5)より、表題化合物を合成した。

[1364] LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件D)

[1365] [実施例538]

化合物J-2

6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジーン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン



[1366] 化合物G-3と同様の条件で、6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジーン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物J-1)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりに酢酸エチルを用いた。

[1367] LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 1.92分 (分析条件E)

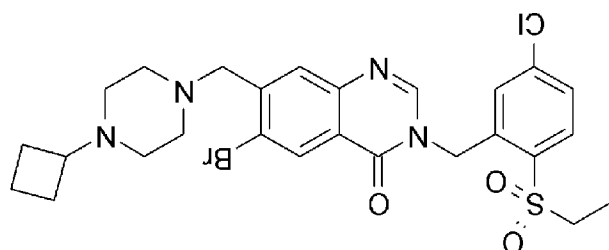
[1368] [実施例539]

化合物J-3

6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジーン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン

]-7- [(4-シクロブチルピペラジン-1-イル) メチル] キナゾリン

-4-オン



[1369] 化合物G-3と同様の条件で、6-ブクロモ-3- [(5-クロロ-2-エ

チルアルホニルフェニル) メチル] -7- (ピペラジン-1-イルメチル)

キナゾリン-4-オン (化合物J-1) より、表題化合物を合成した。ただ

し、アセトンの代わりにシクロブタノンをうい、溶媒としてTHFの代わり

に酢酸エチルを用いた。

[1370] LCMS : m/z 593 [M+H] +

HPLC保持時間 : 1.95分 (分析条件E)

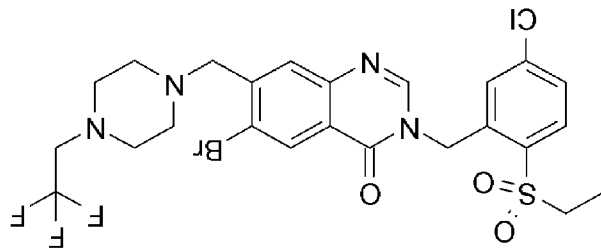
[1371] [実施例540]

化合物J-4

6-ブクロモ-3- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル) メチル

]-7- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-イ

ル] メチル] キナゾリン-4-オン



[1372] 6-ブクロモ-3- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル) メチ

ル] -7- (ピペラジン-1-イルメチル) キナゾリン-4-オン (化合物

J-1、20.0mg、37.0umol)、DIPFA (19.3ul、

0.111mmol) のTHF溶液 (1ml) にトリフルオロメタンスルホ

ン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (16.0ul、0.111mmol)

1) を加え、80度で2時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、こ

れに水を加え、さらにDMSOで希釈して分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05%TFA）で精製し、表題化合物（12.4mg, 54%）を白色固体として得た。

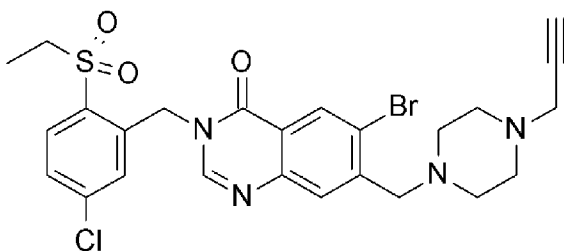
[1373] LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.10分（分析条件E）

[1374] [実施例541]

化合物J-5

6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[(4-プロパ-2-イニルピペラジン-1-イル)メチル]キナ
ゾリン-4-オン



[1375] 6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン（化合物J-1、20.0mg、37.0 μ mol）、DIPEA（8.4 μ l、48.2 μ mol）のクロロホルム溶液（1ml）に、3-ブロモプロパ-1-イン（3.1 μ l、41.2 μ mol）を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合液に水を加えた後、DMSOで希釈して分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05%TFA）で精製し、表題化合物（8.6mg, 40%）を白色固体として得た。

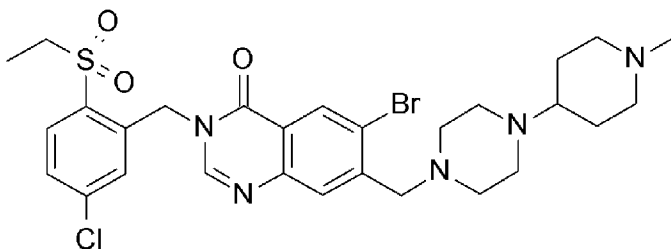
[1376] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.98分（分析条件E）

[1377] [実施例542]

化合物J-6

6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イ

ル] メチル] キナゾリン-4-オン

[1378] 化合物G-3と同様の条件で、6-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物J-1)より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりに1-メチル-4-ピペリドンを用い、溶媒としてTHFの代わりに酢酸エチルを用いた。

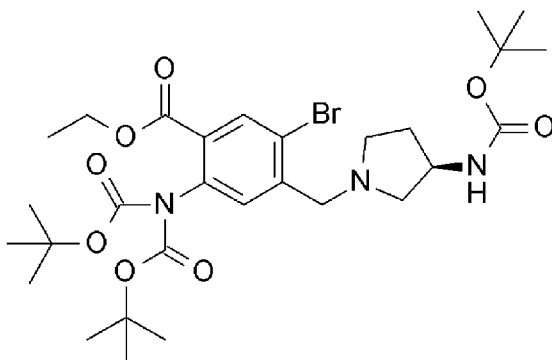
[1379] LCMS: m/z 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.67分 (分析条件E)

[1380] [実施例543]

化合物j6

2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブromo-4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル



[1381] 2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブromo-4-(ブromoメチル)安息香酸エチル(化合物131、1.08g、1.41mmol)、炭酸カリウム(583mg、4.22mmol)のDMF溶液(10ml)に、N-[(3R)-ピロリジン-3-

イル] カルバミン酸 tert-ブチル (393 mg、2.11 mmol) を加え、50度から75度で3時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、水を加えて酢酸エチルとヘキサンの混合溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、表題化合物 (872 mg、99%) を黄色固体として得た。

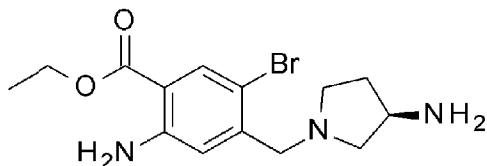
[1382] LCMS: m/z 642 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.73分 (分析条件G)

[1383] [実施例544]

化合物 j 7

2-アミノ-4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]
-5-ブロモ安息香酸エチル

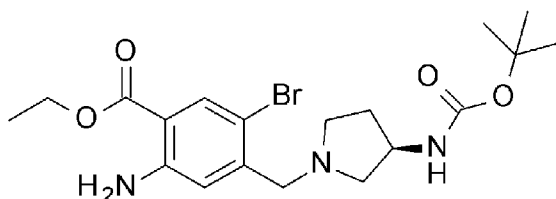


[1384] 化合物A-2と同様の条件で、2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブロモ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル (化合物 j 6) より、表題化合物を合成した。

[1385] [実施例545]

化合物 j 8

2-アミノ-5-ブロモ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン
-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]
安息香酸エチル

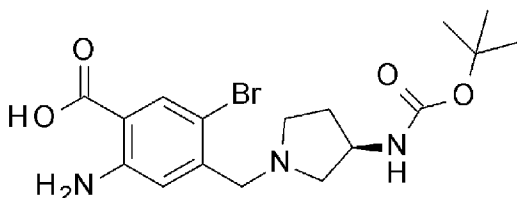


[1386] 化合物 129 と同様の条件で、2-アミノ-4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-5-ブロモ安息香酸エチル（化合物 j 7）より、表題化合物を合成した。

[1387] [実施例 546]

化合物 j 9

2-アミノ-5-ブロモ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリジン-1-イル] メチル] 安息香酸

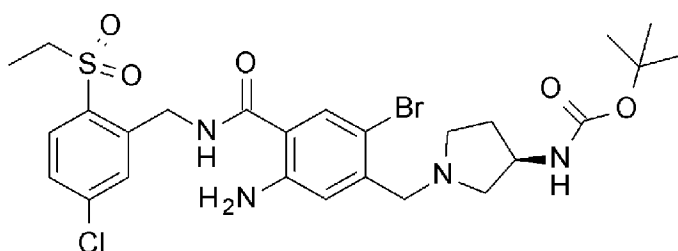


[1388] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリジン-1-イル] メチル] 安息香酸エチル（化合物 j 8）より、表題化合物を合成した。

[1389] [実施例 547]

化合物 j 10

N-[(3R)-1-[[5-アミノ-2-ブロモ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] フェニル] メチル] ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル

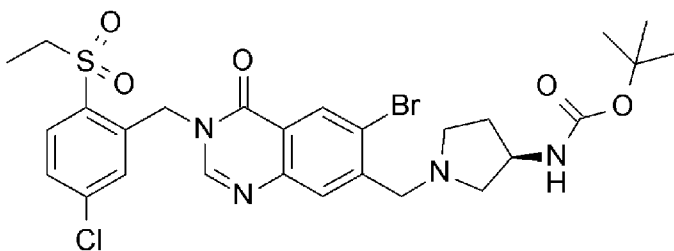


[1390] 化合物 113 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-[[(3R) -3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピロリジン-1-イル] メチル] 安息香酸 (化合物 j 9) と (5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) より、表題化合物を合成した。

[1391] [実施例 548]

化合物 j 11

N-[(3R)-1-[[6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソキナゾリン-7-イル] メチル]ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル

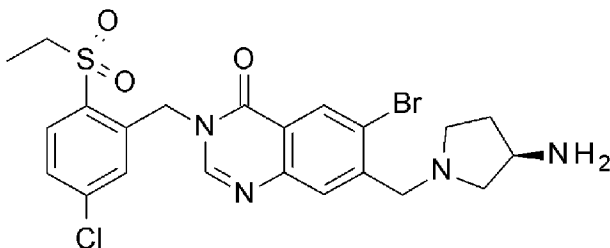


[1392] 化合物 A-28 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[5-アミノ-2-ブロモ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] フェニル] メチル]ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 j 10) より、表題化合物を合成した。

[1393] [実施例 549]

化合物 J-7

7-[[(3R) -3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-6-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] キナゾリン-4-オン



[1394] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[6-ブロモ-3-

ー [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-オキソ
 キナゾリン-7-イル] メチル] ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-
tert-ブチル (化合物 j 11) より、表題化合物を合成した。

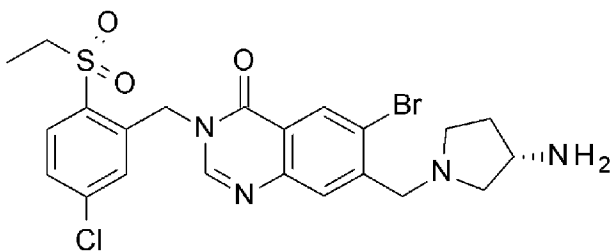
[1395] LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.43分 (分析条件G)

[1396] [実施例550]

化合物 J-8

7-[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル] -6-ブロ
 モ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] キナゾ
 リン-4-オン



[1397] 化合物 j 6、j 7、j 8、j 9、j 10、j 11、J-7と同様の条件で、
 2-[[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミ
 ノ] -5-ブromo-4-(ブromoメチル) 安息香酸エチル (化合物 131)
 より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 j 6の条件においては、N-
 [(3R)-ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルの代
 わりにN-[(3S)-ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-
 ブチルを用いた。

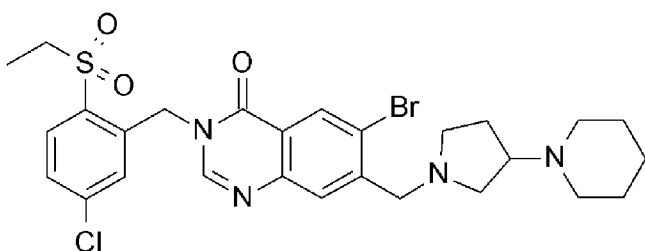
[1398] LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分 (分析条件F)

[1399] [実施例551]

化合物 J-9

6-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル
]-7-[(3-ピペリジン-1-イルピロリジン-1-イル) メチル] キ
 ナゾリン-4-オン



[1400] 化合物 j 6、j 7 と同様の条件で、2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル〕 アミノ〕-5-ブロモ-4-(ブromoメチル) 安息香酸エチル (化合物 131) より、2-アミノ-5-ブロモ-4-〔(3-ピペリジン-1-イルピロリジン-1-イル) メチル〕 安息香酸エチルを合成した。ただし、化合物 j 6 の条件において、N-〔(3R)-ピロリジン-3-イル〕 カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに 1-ピロリジン-3-イルピペリジンをを用いた。

化合物 j 9、j 10、j 11 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-〔(3-ピペリジン-1-イルピロリジン-1-イル) メチル〕 安息香酸エチルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 j 11 の条件において、100度でマイクロ波を用いて反応を行った。

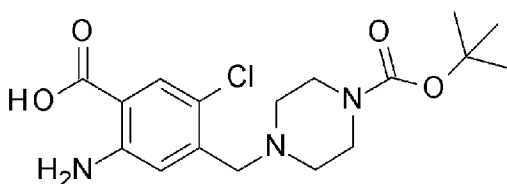
[1401] LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 F)

[1402] [実施例 552]

化合物 j 12

2-アミノ-5-クロロ-4-〔〔4-〔(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル〕 ピペラジン-1-イル〕 メチル〕 安息香酸



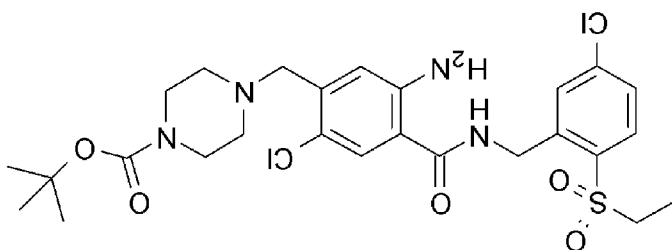
[1403] 化合物 85 と同様の条件で、4-〔(5-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニルフェニル) メチル〕 ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 129) より、表題化合物を合成した。

[1404] [実施例 553]

化合物 13

4- [[5-アミノ-2-クロロ-2-エチルホル
ニルフェニル] メチルカルバモイル] フェニル] ペラジン-1-

カルボン酸 tert-ブチル



[1405] 化合物 8 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-4- [[4- (

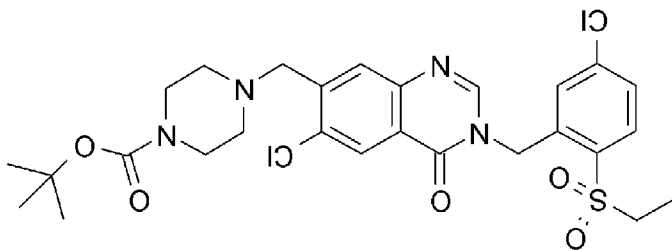
2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ペラジン-1-イル
メチル] 安息香酸 (化合物 12) と (5-クロロ-2-エチルホルホ
ニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) より、表題化合物を合成した。
。ただし、HBTU の代わりに WSCD1 を用いた。

[1406] [実施例 554]

化合物 14

4- [[6-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルホルホニルフェニル
) メチル] -4-オキシナゾリン-7-イル] メチル] ペラジン-1-

カルボン酸 tert-ブチル



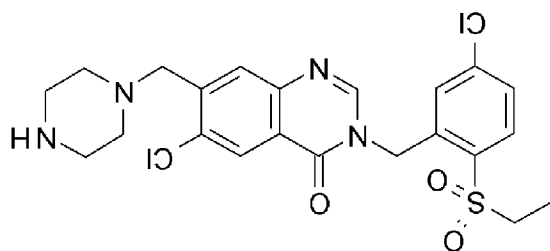
[1407] 化合物 A-28 と同様の条件で、4- [[5-アミノ-2-クロロ-4-

[(5-クロロ-2-エチルホルホニルフェニル) メチルカルバモイル] フ
エニル] メチル] ペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物
13) より、表題化合物を合成した。

[1408] [実施例 555]

化合物 1-10

6-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]
]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン



[1409] 化合物A-2と同様の条件で、4-[[6-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-7-オキソキナゾリン-4-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル (化合物J-14)より、表題化合物を合成した。

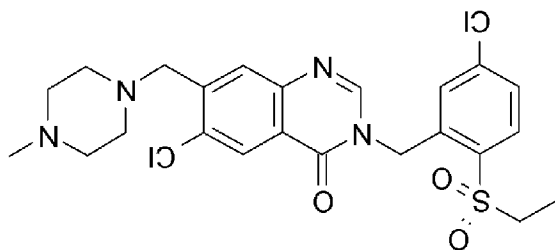
[1410] LCMS : m/z 495 [M+H]⁺
 HPLC保持時間 : 0.50分 (分析条件G)

[1411] [実施例556]

化合物J-11

6-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]
]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-

オン



[1412] 化合物G-2と同様の条件で、6-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン (化合物J-10)より、表題化合物を合成した。

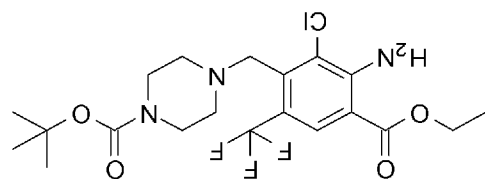
[1413] LCMS : m/z 509 [M+H]⁺
 HPLC保持時間 : 0.52分 (分析条件G)

[1414] [実施例557]

化合物K-1

４－〔３－アミノ－２－クロロ－４－エトキシカルボニル－６－（トリ
 ルオロメチル）フェニル〕ピペラジン－１－カルボクシ酸 *tert*

－メチル



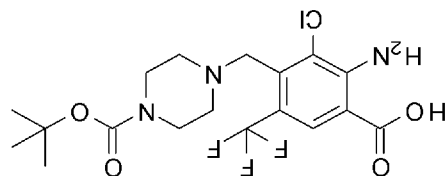
[1415] 化合物 111 と同様の条件で、４－〔５－アミノ－４－エトキシカルボ
 ニル－２－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジン－１－カ
 ルボクシ酸 *tert*－メチル（化合物 91）より、表題化合物を合成した。

[1416] [実施例 558]

化合物 2

２－アミノ－３－クロロ－４－〔４－〔（２－メチルプロパシ－２－イル
 ）オキシカルボニル〕ピペラジン－１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオ

ロメチル）安息香酸

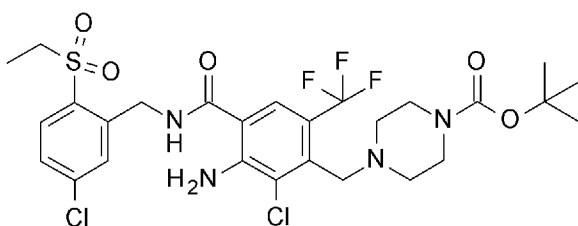


[1417] 化合物 85 と同様の条件で、４－〔３－アミノ－２－クロロ－４－エト
 キシカルボニル－６－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジ
 ン－１－カルボクシ酸 *tert*－メチル（化合物 11）より、表題化合物を
 合成した。

[1418] [実施例 559]

化合物 3

４－〔３－アミノ－２－クロロ－４－〔（５－クロロ－２－エチルアルホ
 ニルフェニル）メチルカルバモイル〕－６－（トリフルオロメチル）フェニ
 ル〕メチル〕ピペラジン－１－カルボクシ酸 *tert*－メチル

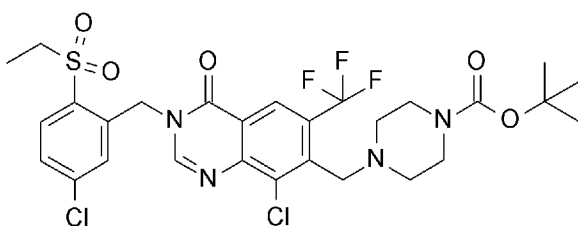


[1419] 化合物 e 8 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 k 2)と(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)より、表題化合物を合成した。ただし、HBTU の代わりに WSCDI を用いた。

[1420] [実施例 560]

化合物 k 4

4-[[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

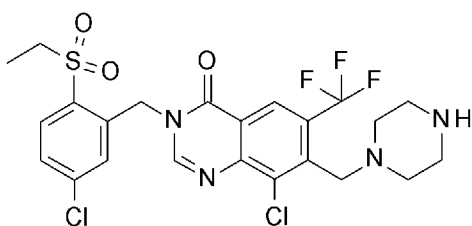


[1421] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物 k 3)より、表題化合物を合成した。

[1422] [実施例 561]

化合物 K-1

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1423] 化合物 21 と同様の条件で、4-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 k4) より、表題化合物を合成した。

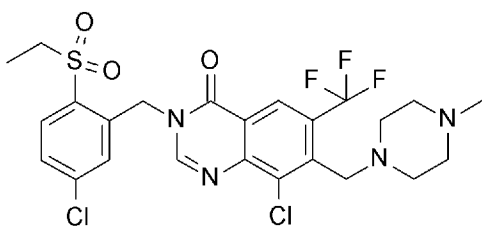
[1424] LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[1425] [実施例 562]

化合物 K-2

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフル
オロメチル)キナゾリン-4-オン



[1426] 化合物 G-2 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-1) より、表題化合物を合成した。

[1427] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

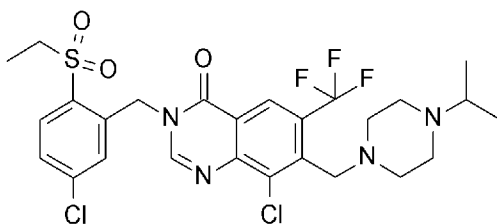
HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 D)

[1428] [実施例 563]

化合物 K-3

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]

]-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル) メチル]-6-
-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



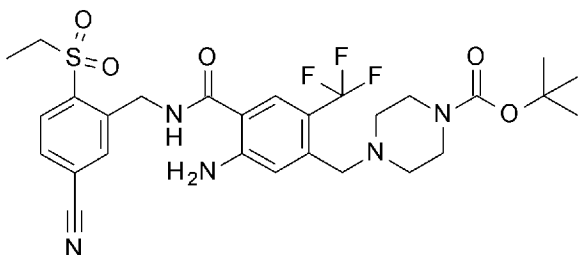
[1429] 化合物G-3と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物K-1) より、表題化合物を合成した。

[1430] LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件D)

[1431] [実施例564]

化合物k5

4-[[5-アミノ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)
メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]
ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

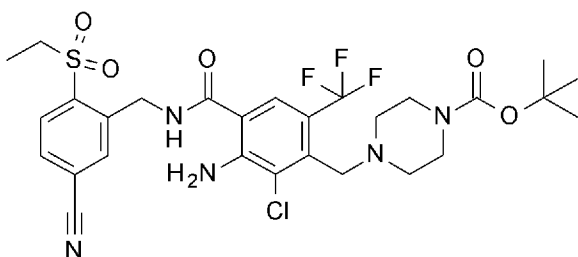


[1432] 化合物e8と同様の条件で、3-アミノメチル-4-エチルスルホニルベンゾニトリル (化合物16) と2-アミノ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物g2) より、表題化合物を合成した。ただし、HB TUの代わりにWSCDIを用いた。

[1433] [実施例565]

化合物k6

4-[[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホ
ニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニ
ル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

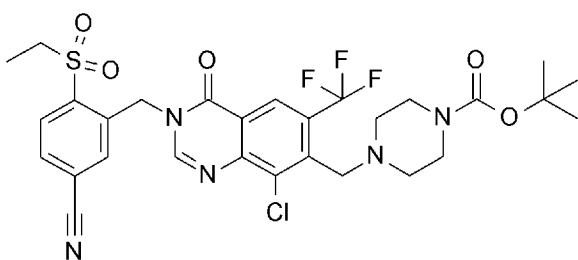


[1434] 化合物 111 と同様の条件で、4-[[[5-アミノ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 k 5) より、表題化合物を合成した。

[1435] [実施例 566]

化合物 k 7

4-[[[8-クロロ-3-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)
メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イ
ル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



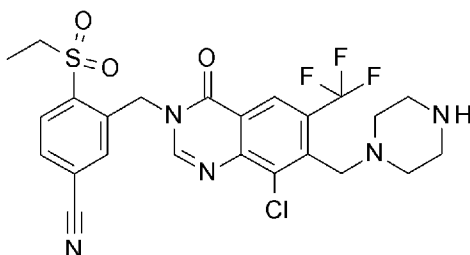
[1436] 化合物 A-28 と同様の条件で、4-[[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 k 6) より、表題化合物を合成した。

[1437] [実施例 567]

化合物 K-4

3-[[[8-クロロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-

6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-3-イル] メチル] -4-エチル
スルホニルベンゾニトリル



[1438] 化合物 A-2 と同様の条件で、4-[[8-クロロ-3-[(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（化合物 k 7）より、表題化合物を合成した。

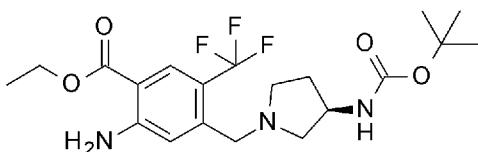
[1439] LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分（分析条件 D）

[1440] [実施例 568]

化合物 k 8

2-アミノ-4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[1441] 化合物 i 3 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物 110）より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。

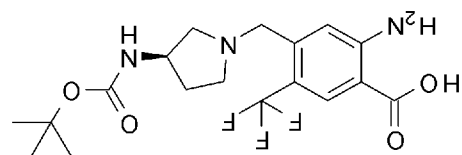
[1442] [実施例 569]

化合物 k 9

2-アミノ-4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)

オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5- (トリフ

ルオロメチル) 安息香酸



[1443] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-4- [[(3R) -3- [(2

-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5- (トリフ

ルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 8

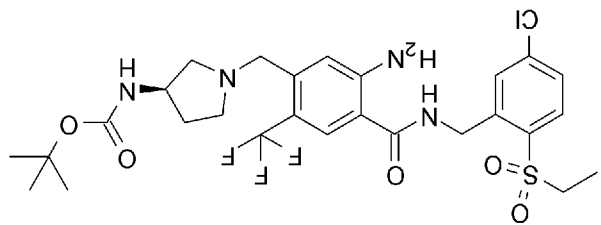
[1444] [実施例 570]

化合物 10

N- [(3R) -1- [[5-アミノ-4- [(5-クロロ-2-エチル

ルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-2- (トリフ

エニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミソ酸 tert-ブチル



[1445] 化合物 a 1 と同様の条件で、2-アミノ-4- [[(3R) -3- [(2

-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5- (トリフ

ルホニルフェニル) メタソアミン (化合物 3 のフ

リ一体) より、表題化合物を合成した。

[1446] [実施例 571]

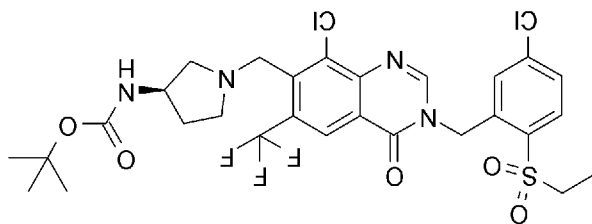
化合物 11

N- [(3R) -1- [[8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチル

ルホニルフェニル) メチル]-4-オキノ-6- (トリフ

ラゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミソ酸 tert

ｾｰｳﾁﾙ



[1447] 化合物 6、k 7 と同様の条件で、N - [(3 R) - 1 - [[5 - アミノ

4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルアルホニルフェニル) メチル] カルバモイ
 ル] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピロリジン - 3 - イ
 ル] カルバミツ酸 t e r t - ｳﾁﾙ (化合物 k 1 0) より、表題化合物を

合成した。

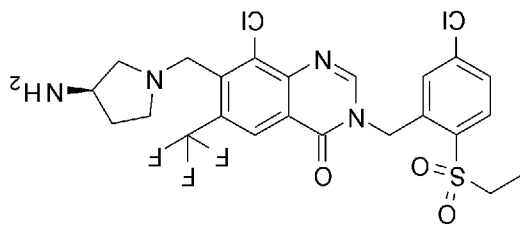
[1448] [実施例 5 7 2]

化合物 k - 5

7 - [[(3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] メチル] - 8 - クロ

ロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルアルホニルフェニル) メチル] - 6 -

(トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オン



[1449] 化合物 2 1 と同様の条件で、N - [(3 R) - 1 - [[8 - クロロ - 3 -

[(5 - クロロ - 2 - エチルアルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ
 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピロリジン -
 3 - イル] カルバミツ酸 t e r t - ｳﾁﾙ (化合物 k 1 1) より、表題化

合物を合成した。

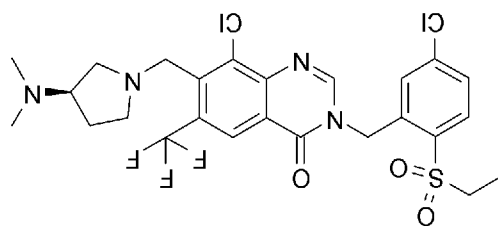
[1450] L C M S : m / z 5 6 3 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 0 . 5 2 分 (分析条件 D)

[1451] [実施例 5 7 3]

化合物 k - 6

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]
]-7-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メ
 チル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1452] 化合物G-2と同様の条件で、7-[(3R)-3-アミノピロリジン
 -1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアル
 ホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-
 オン (化合物K-5) より、表題化合物を合成した。

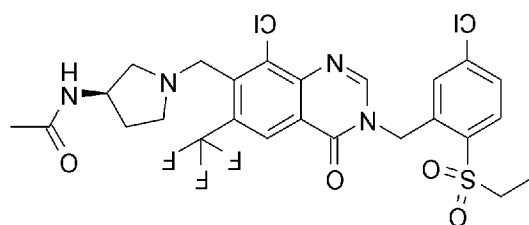
[1453] LCMS : m/z 591 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.57分 (分析条件D)

[1454] [実施例574]

化合物K-7

N-[(3R)-1-[(8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアル
 ホニルフェニル)メチル]-4-オキノ-6-(トリフルオロメチル)キ
 ナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド



[1455] 化合物H-39と同様の条件で、7-[(3R)-3-アミノピロリジン
 -1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアル
 ホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-
 オン (化合物K-5) より、表題化合物を合成した。

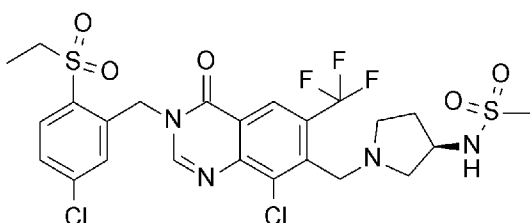
[1456] LCMS : m/z 605 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.52分 (分析条件D)

[1457] [実施例 5 7 5]

化合物 K-8

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド



[1458] 化合物 H-17 と同様の条件で、7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-5) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてピリジンの代わりにジクロロメタンを用い、塩基としてトリエチルアミンを添加した。

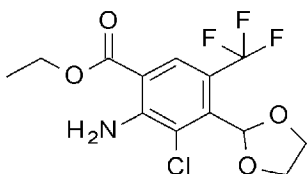
[1459] LCMS: m/z 641 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[1460] [実施例 5 7 6]

化合物 k 12

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[1461] 2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 111、1.09 g、3.69 mmol)、エチレングリコール (0.618 ml、11.1 mmol) のトルエン溶液 (15 ml

1) に、PTSA・H₂O (147 mg、0.738 mmol) を加え、100度にて4時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノ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、表題化合物(1.21 g, 96%)を得た。

[1462] LCMS: m/z 340 [M+H]⁺

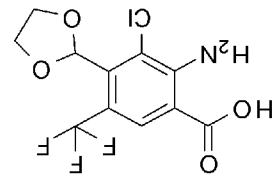
HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件H)

[1463] [実施例577]

化合物k13

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-

(トリフルオロメチル)安息香酸



[1464] 化合物85と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジ

オキソラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化

合物k12)より、表題化合物を合成した。

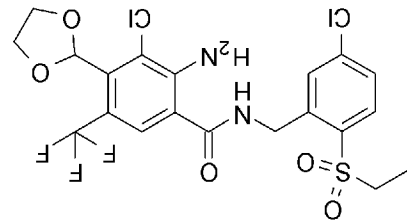
[1465] [実施例578]

化合物k14

2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル)エ

ニル)メチル]-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-(トリフ

ルオロメチル)ベンズアミド



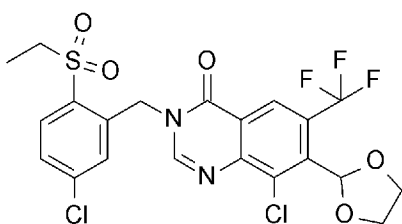
[1466] 化合物113と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-

ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物k 13)と(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物3)より、表題化合物を合成した。

[1467] [実施例579]

化合物K-9

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)
キナゾリン-4-オン



[1468] 化合物A-28と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物k 14)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてトルエンを用い、酸としてギ酸の代わりに、p-トルエンスルホン酸一水和物を添加した。

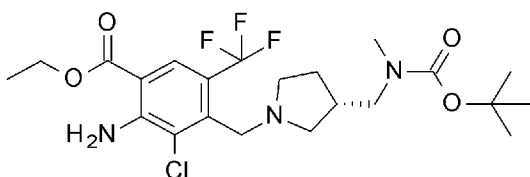
[1469] LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.88分 (分析条件F)

[1470] [実施例580]

化合物k 15

2-アミノ-3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



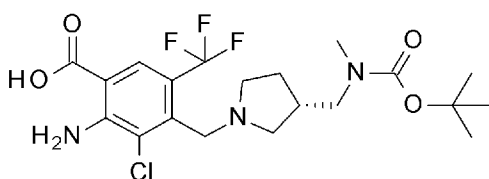
[1471] 化合物i 3と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5

ー（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物 111）より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-〔（3S）-ピロリジン-3-イル〕アセトアミドの代わりに N-メチル-N-〔〔（3S）-ピロリジン-3-イル〕メチル〕カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。

[1472] [実施例 581]

化合物 k16

2-アミノ-4-〔〔（3S）-3-〔〔*tert*-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸

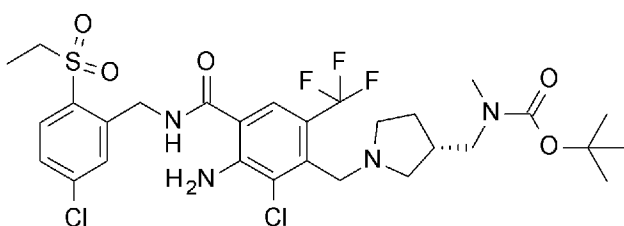


[1473] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-〔〔（3S）-3-〔〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕メチル〕ピロリジン-1-イル〕メチル〕-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物 k15）より、表題化合物を合成した。

[1474] [実施例 582]

化合物 k17

N-〔〔（3S）-1-〔〔3-アミノ-2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピロリジン-3-イル〕メチル〕-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル



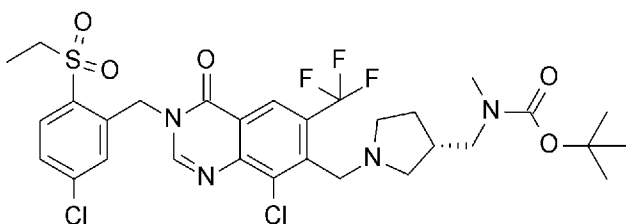
[1475] 化合物 113 と同様の条件で、2-アミノ-4-〔〔（3S）-3-〔〔*tert*-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ〕メチル〕ピロリジン-1

－イル] メチル] －3－クロロ－5－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物k 1 6）と5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物3）より、表題化合物を合成した。

[1476] [実施例5 8 3]

化合物k 1 8

N－[[（3 S）－1－[[8－クロロ－3－[（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチル]－4－オキソ－6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－7－イル] メチル] ピロリジン－3－イル] メチル] －N－メチルカルバミン酸 tert－ブチル

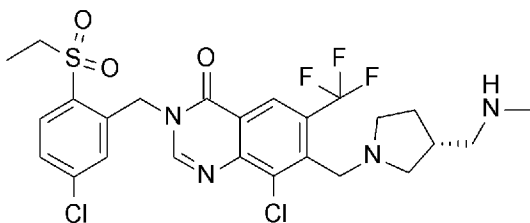


[1477] 化合物A－2 8と同様の条件で、N－[[（3 S）－1－[[3－アミノ－2－クロロ－4－[（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル]－6－（トリフルオロメチル）フェニル] メチル] ピロリジン－3－イル] メチル] －N－メチルカルバミン酸 tert－ブチル（化合物k 1 7）より、表題化合物を合成した。

[1478] [実施例5 8 4]

化合物K－1 0

8－クロロ－3－[（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチル]－7－[[（3 R）－3－（メチルアミノメチル）ピロリジン－1－イル] メチル]－6－（トリフルオロメチル）キナゾリン－4－オン



[1479] 化合物2 1と同様の条件で、N－[[（3 S）－1－[[8－クロロ－3

— [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]—4-オキソ
 —6— (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン
 —3-イル]メチル]—N-メチルカルバミソ酸 t e r t -ブチル (化合

物k 18) より、表題化合物を合成した。

[1480] LCMS : m/z 591 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.43分 (分析条件D)

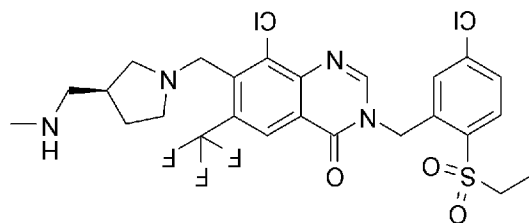
[1481] [実施例585]

化合物k-11

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]

]-7-[(3S)-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]

]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1482] 化合物k 15、k 16、k 17、k 18、k-10と同様の条件で、2-

アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

エチル (化合物11) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k 1

5の条件において、アミノとしてN-メチル-N-[(3S)-ピロリジ

ン-3-イル]メチル]カルバミソ酸 t e r t -ブチルの代わりにN-メ

チル-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミソ酸

t e r t -ブチルを用いた。

[1483] LCMS : m/z 591 [M+H]⁺

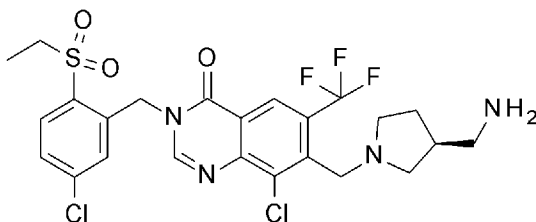
HPLC保持時間 : 0.43分 (分析条件D)

[1484] [実施例586]

化合物k-12

7-[(3S)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]

—8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチ

ル] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン

- [1485] 化合物 k 1 5、k 1 6、k 1 7、k 1 8、K-1 0と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 1 1 1)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 1 5の条件において、アミンとしてN-メチル-N-[[(3 S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-[[(3 R)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

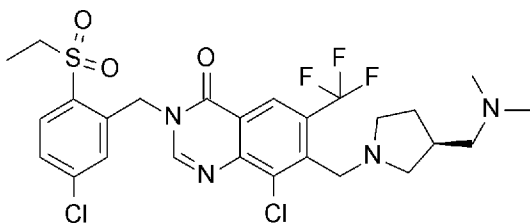
[1486] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分 (分析条件D)

[1487] [実施例 5 8 7]

化合物 K-1 3

8-クロロ-3-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-7-[[(3 S)-3-[[(ジメチルアミノ)メチル]ピロリジン-1-
-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



- [1488] 化合物 G-2と同様の条件で、7-[[(3 S)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物 K-1 2)より、表題化合物を合成した。

[1489] LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.43分 (分析条件D)

[1490] [実施例588]

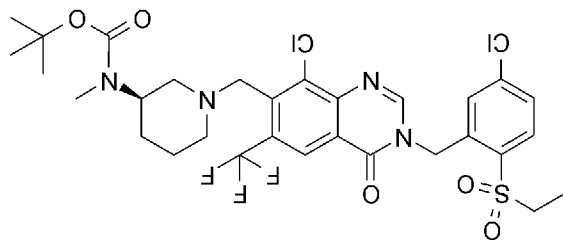
化合物k19

N-[(3R) -1-[(8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチル

ホルニル-フェニル) メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)

キナゾリン-7-イル] メチル]-3-ピリジン]-N-メチル-カルバ

ミン酸 tert-ブチル



[1491]

化合物k15、k16、k17、k18と同様の条件で、2-アミノ-3

-クロロ-4-ホルニル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化

合物111) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k15の条件に

おいて、アミンとしてN-メチル-N-[(3S) -ピロリジン-3-イル

ル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-

[(3R) -ピリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルを用

い、溶媒としてTHFの代わりにクロホルムを用いた。また、化合物k1

7の条件において、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

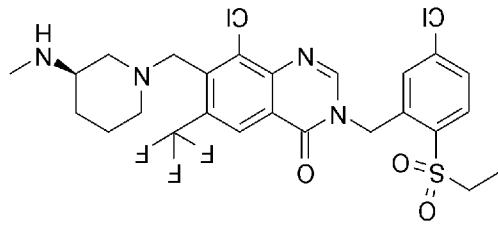
[1492] [実施例589]

化合物k-14

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルホルニル-フェニル) メチル

]-7-[(3R) -3-(メチルアミノ) ピリジン-1-イル] メチ

ル]-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[1493] 化合物A-2と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物k19) より、表題化合物を合成した。

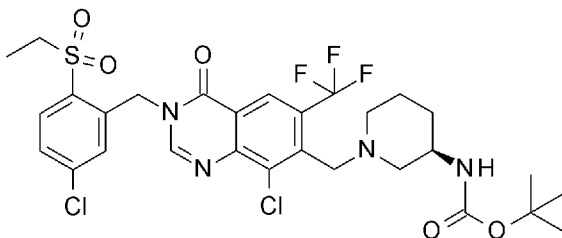
[1494] LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[1495] [実施例590]

化合物k20

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1496] 化合物k15、k16、k17、k18と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物111) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k15の条件において、アミンとしてN-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-[(3R)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。また、化合物k17の条件において、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

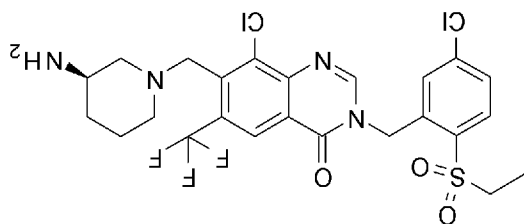
[1497] [実施例591]

化合物K-15

7-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロ

ロ-3- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-6-

(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1498] 化合物A-2と同様の条件で、N- [(3R)-1- [(8-クロロ-3

- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-4-オキ

ソ-6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピ

ペリジル]カルバミジン酸 t e r t -ブチル (化合物k20) より、表題化

合物を合成した。

[1499] LCMS : m/z 577 [M+H] +

HPLC保持時間 : 0.59分 (分析条件D)

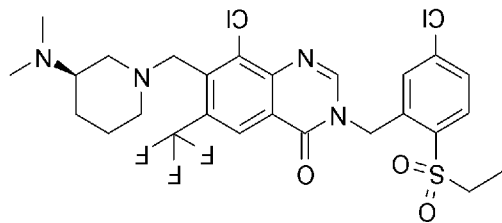
[1500] [実施例592]

化合物K-16

8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]

]-7- [(3R)-3- (ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メ

チル]-6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1501] 化合物G-2と同様の条件で、7- [(3R)-3-アミノピペリジン

-1-イル]メチル]-8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルアル

ホニルフェニル)メチル]-6- (トリフルオロメチル)キナゾリン-4-

オン (化合物K-15) より、表題化合物を合成した。

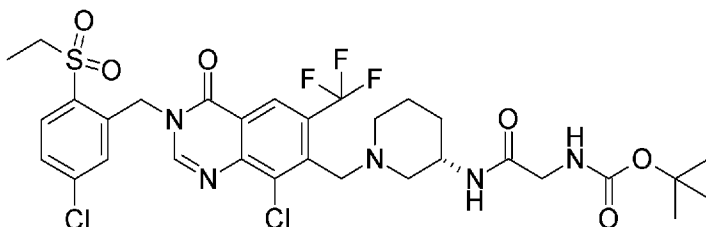
[1502] LCMS : m/z 605 [M+H] +

HPLC保持時間 : 0.61分 (分析条件D)

[1503] [実施例 593]

化合物 k 21

N- [2- [[(3S) -1- [[8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-オキソ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-イル] アミノ] -2-オキソエチル] カルバミン酸 tert-ブチル

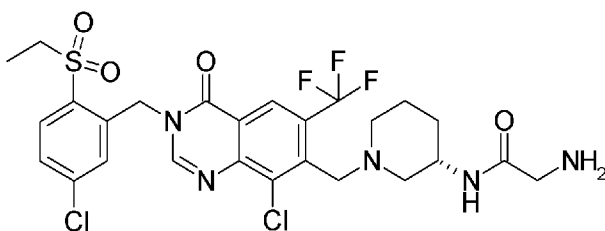


[1504] 化合物 e 8 と同様の条件で、7- [[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] メチル] -8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物 K-31) より表題化合物を合成した。ただし、2-アミノ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸を用い、縮合剤として HBTU の代わりに HATU を用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[1505] [実施例 594]

化合物 K-17

2-アミノ-N- [(3S) -1- [[8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-オキソ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド



[1506] 化合物A-2と同様の条件で、N-[2-[[(3S)-1-[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物k 21) より、表題化合物を合成した。

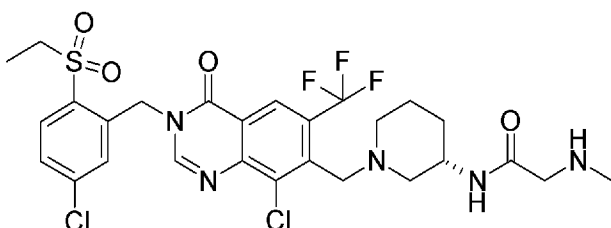
[1507] LCMS: m/z 634 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件D)

[1508] [実施例595]

化合物K-18

N-[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-2-(メチルアミノ)アセトアミド



[1509] 化合物k 21、K-17と同様の条件で、7-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物K-31) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k 21の条件において、カルボン酸として2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸の代わりに2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]酢酸を用いた。

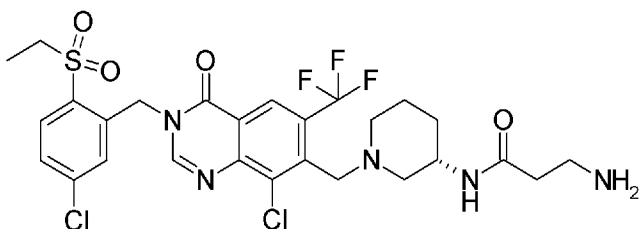
[1510] LCMS: m/z 648 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分 (分析条件D)

[1511] [実施例596]

化合物K-19

3-アミノ-N-[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]プロパンアミド



- [1512] 化合物k21、K-17と同様の条件で、7-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物K-31)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k21の条件において、カルボン酸として2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸の代わりに3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸を用いた。

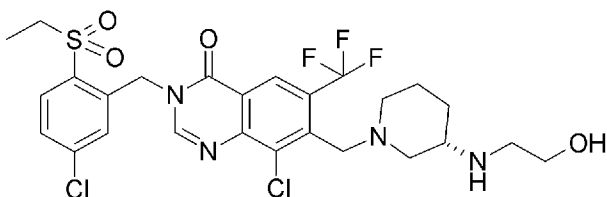
[1513] LCMS: m/z 648 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件D)

[1514] [実施例597]

化合物K-20

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[[(3S)-3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



- [1515] 7-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-

ー (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物K-31, 80, 6 mg, 0.140 mmol) のDMF溶液 (1.5 mL) に、室温で2-プロモエタノール (174 mg, 1.40 mmol) と炭酸カリウム (48.2 mg, 0.349 mmol) を加え、50℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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) で精製し表題化合物 (30.9 mg, 36%) を無色泡状物質として得た。

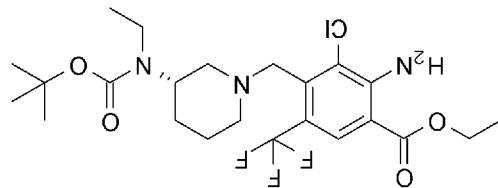
[1516] LCMS: m/z 621 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件D)

[1517] [実施例598]

化合物k22

2-アミノ-3-クロロ-4-[(3S)-3-エチル-(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸エチル



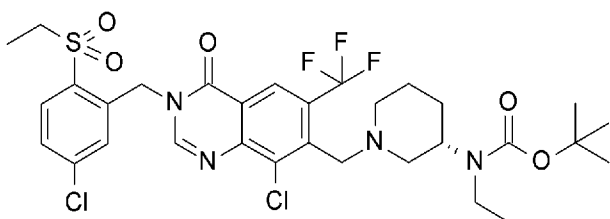
[1518] 化合物!3と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物111) より、表題化合物を合成した。ただし、アミノとしてN-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[1519] [実施例599]

化合物k23

N-[(3S)-1-[(8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチル

ルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キ
ナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] - N - エチルカルバ
ミン酸 tert - ブチル

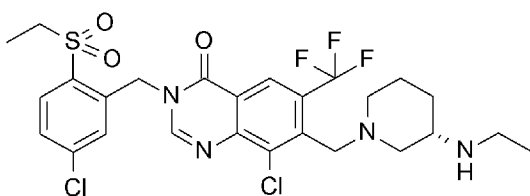


- [1520] 化合物 k 2、k 3、k 4 と同様の条件で、2 - アミノ - 3 - クロロ - 4 -
[[(3 S) - 3 - [エチル - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ
カルボニル] アミノ] ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオ
ロメチル) 安息香酸エチル (化合物 k 2 2) より、表題化合物を合成した。
ただし、化合物 k 3 の条件において、縮合剤として W S C D I の代わりに H
A T U を、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[1521] [実施例 6 0 0]

化合物 K - 2 1

8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル
] - 7 - [[(3 S) - 3 - (エチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチ
ル] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オン



- [1522] 化合物 A - 2 と同様の条件で、N - [(3 S) - 1 - [[8 - クロロ - 3
- [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ
- 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン
- 3 - イル] - N - エチルカルバミン酸 tert - ブチル (化合物 k 2 3
) より、表題化合物を合成した。

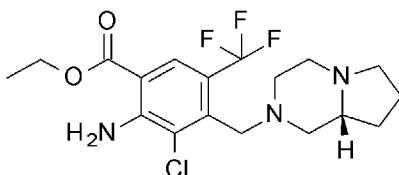
[1523] LCMS : m/z 605 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.62 分 (分析条件 D)

[1524] [実施例 601]

化合物 k 24

4-[[(8aR)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

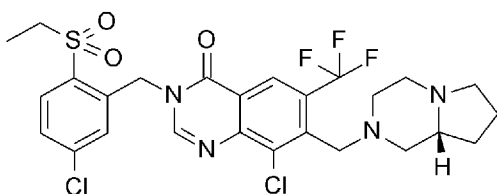


[1525] 化合物 i 3 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 111) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに (8aR)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンをを用いた。

[1526] [実施例 602]

化合物 K-22

7-[[(8aR)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1527] 化合物 k 2、k 3、k 4 と同様の条件で、4-[[(8aR)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k 24) より、表題化合物を合成した。

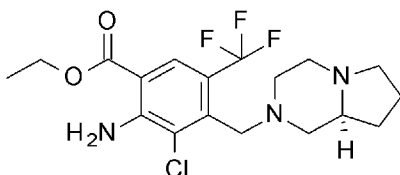
[1528] LCMS: m/z 603 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[1529] [実施例603]

化合物k25

4-[[(8aS)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

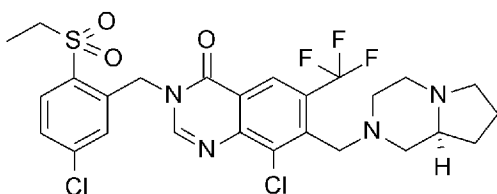


[1530] 化合物i3と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物111)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに(8aS)-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンを用いた。

[1531] [実施例604]

化合物K-23

7-[[(8aS)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1532] 化合物k2、k3、k4と同様の条件で、4-[[(8aS)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル]メチル]-2-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k25)より、表題化合物を合成した。

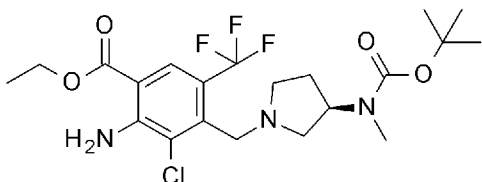
[1533] LCMS: m/z 603 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.58分 (分析条件D)

[1534] [実施例 605]

化合物 k 26

2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

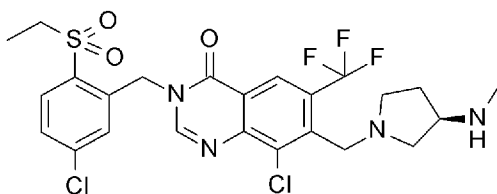


[1535] 化合物 i 3 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 111) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-メチル-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[1536] [実施例 606]

化合物 K-24

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1537] 化合物 k 2、k 3、k 4、K-1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k 26) より、表題化合物を合成した。

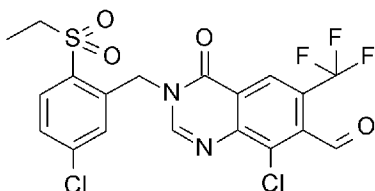
[1538] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.55分 (分析条件D)

[1539] [実施例607]

化合物K-25

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド



[1540] 化合物A-28と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物113)より、表題化合物を合成した。

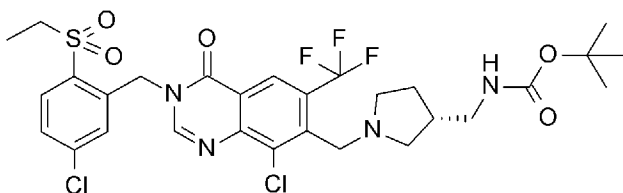
[1541] LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.87分 (分析条件D)

[1542] [実施例608]

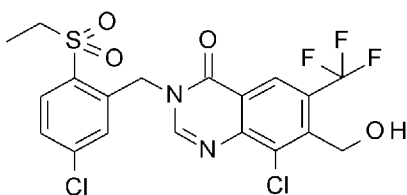
化合物k27

N-[[[3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1543] 化合物K-26

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-

4-オン

[1544] LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

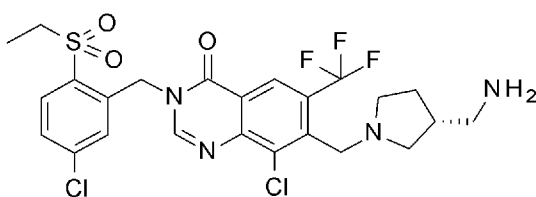
HPLC保持時間: 0.75分 (分析条件D)

[1545] 化合物 i 3 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 K-25) より、化合物 k 27 及び化合物 K-26 を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[1546] [実施例 609]

化合物 K-27

7-[[(3R)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-
8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-
6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1547] 化合物 21 と同様の条件で、N-[[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 k 27) より、表題化合物を合成した。

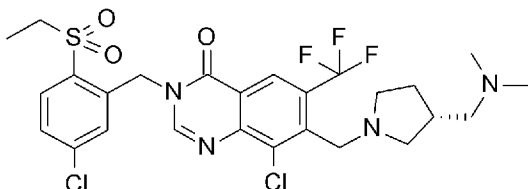
[1548] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分 (分析条件D)

[1549] [実施例 6 1 0]

化合物 K-28

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[(3R)-3-[(ジメチルアミノ)メチル]ピロリジン-1
-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1550] 化合物 G-2 と同様の条件で、7-[[(3R)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-27) より、表題化合物を合成した。

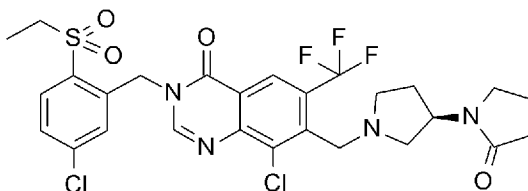
[1551] LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.43 分 (分析条件 D)

[1552] [実施例 6 1 1]

化合物 K-29

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[(3R)-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピロリジ
ン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オ
ン



[1553] 化合物 i 3 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 K-25) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]

アセトアミドの代わりに 1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-オンを用いた。

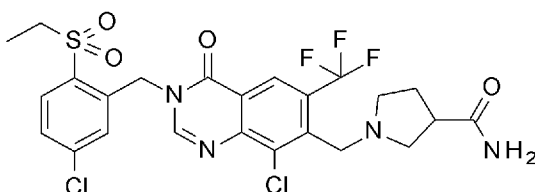
[1554] LCMS: m/z 631 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分 (分析条件F)

[1555] [実施例612]

化合物K-30

1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-カルボキサミド



[1556] 化合物 i 3と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物K-25)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにピロリジン-3-カルボキサミドを用いた。

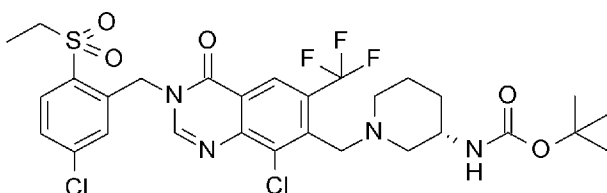
[1557] LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件F)

[1558] [実施例613]

化合物k28

N-[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

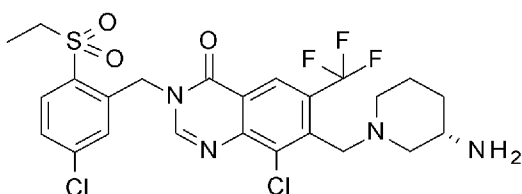


[1559] 化合物 i 3 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物K-25)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムをそれぞれ用いた。

[1560] [実施例614]

化合物K-31

7-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1561] 化合物A-2と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル(化合物k28)より、表題化合物を合成した。

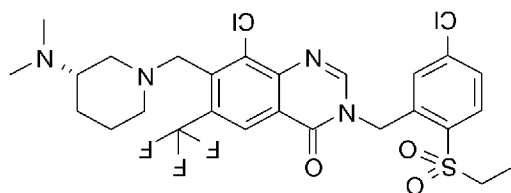
[1562] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[1563] [実施例615]

化合物K-32

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[[[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1564] 化合物G-2と同様の条件で、7-[(3S)-3-アミノピペリジン

-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルホルフェニル)キナゾリン-4-

ホルフェニル]メチル]-6-[(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-

ホルフェニル]メチル]キナゾリン-3-イル]ピペリジン-1-イル]メチ

[1565] LCMS : m/z 605 [M+H]⁺

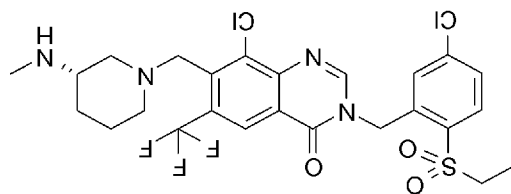
[1566] [実施例616]

化合物K-33

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルホルフェニル)メチル

]-7-[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチ

ル]-6-[(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1567] 化合物K-28、K-31と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロ

ロ-2-エチルホルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-[(トリフ

ルオロメチル)キナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物K-25) より、

表題化合物を合成した。ただし、K-28の条件においては、アミンとしてN

-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの

代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン

酸 tert-ブチルを用いた。

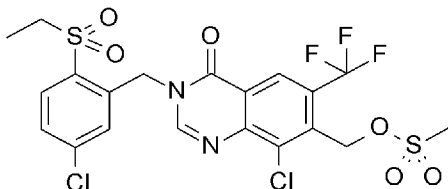
[1568] LCMS : m/z 591 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.60分 (分析条件D)

[1569] [実施例617]

化合物 K-34

メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル



[1570] 化合物 i 10 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ヒドロキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-26) より、表題化合物を合成した。

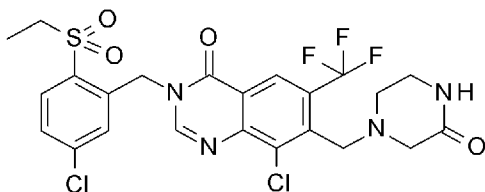
[1571] LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.82 分 (分析条件 F)

[1572] [実施例 618]

化合物 K-35

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(3-オキソピペラジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1573] 化合物 j 6 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 K-34) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにピペラジン-2-オンを用い、炭酸カリウムを加えずに行った。

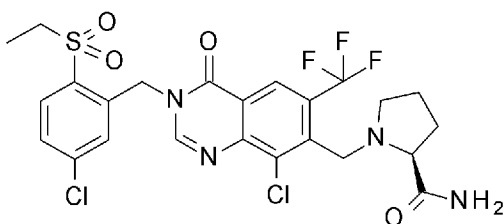
[1574] LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.71分 (分析条件F)

[1575] [実施例619]

化合物K-36

(2S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド



[1576] 化合物j6と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物K-34) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに(2S)-ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、炭酸カリウムを加えずに行った。

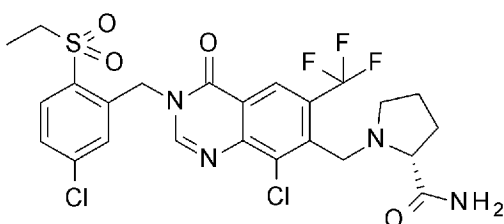
[1577] LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件F)

[1578] [実施例620]

化合物K-37

(2R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド



[1579] 化合物 j 6 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 K-34) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに (2R)-ピロリジン-2-カルボキサミドを用い、炭酸カリウムを加えずに行った。

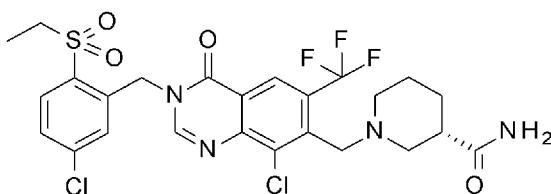
[1580] LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 F)

[1581] [実施例 621]

化合物 K-38

(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



[1582] 化合物 j 6 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 K-34) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに (3S)-ピペリジン-3-カルボキサミドを用いた。

[1583] LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

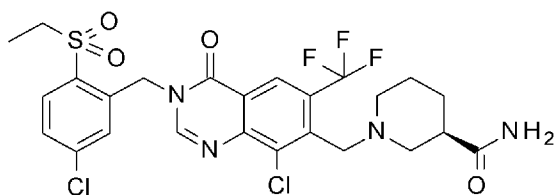
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 F)

[1584] [実施例 622]

化合物 K-39

(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリ

ン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-カルボキサミド



[1585] 化合物 j 6 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 K-34) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに (3R)-ピペリジン-3-カルボキサミドを用いた。

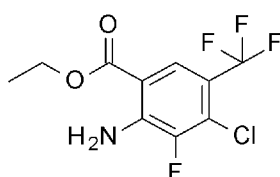
[1586] LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 F)

[1587] [実施例 623]

化合物 k 29

2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



[1588] 2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 107、652 mg、2.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (13 ml) に N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミン ビス (テトラフルオロボラート) (1.98 g、5.3 mmol) を加え、室温にて 43 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えて、これを水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノ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、表題化合物 (186 mg, 27%) を無色固体として得た。

[1589] LCMS : m/z 286 [M+H] +

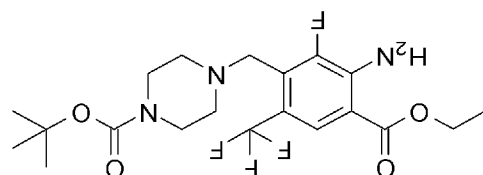
HPLC保持時間 : 0.97分 (分析条件D)

[1590] [実施例624]

化合物30

4-[3-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-フルオロ-6-(トリ
フルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t e r

t-ブチル



化合物91と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロ-5

-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物29) より、表題化合

物を合成した。

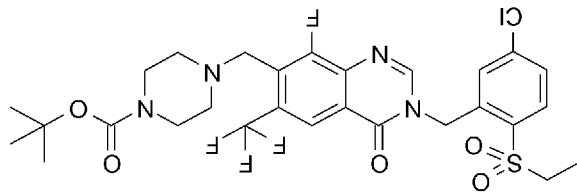
[1591] [実施例625]

化合物31

4-[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル)フェニル]メチル]-

8-フルオロ-4-オキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-

イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチル



[1592] 化合物2、3、4と同様の条件で、4-[3-アミノ-4-エト

キシカルボニル-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メ

チル]ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチル (化合物30) より、

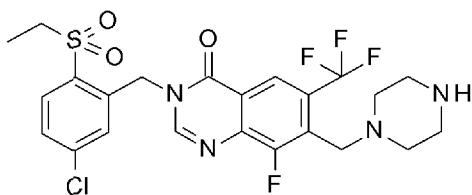
表題化合物を合成した。

[1593] [実施例626]

化合物40

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル)フェニル]メチル]-8-フル

オロ－７－（ピペラジン－１－イルメチル）－６－（トリフルオロメチル）
キナゾリン－４－オン



[1594] 化合物A－２と同様の条件で、４－[[３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル)メチル]－８－フルオロ－４－オキソ－６－(トリフルオロメチル)キナゾリン－７－イル]メチル]ピペラジン－１－カルボン酸 tert－ブチル(化合物k 3 1)より、表題化合物を合成した。

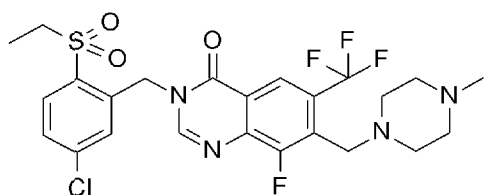
[1595] LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件D)

[1596] [実施例6 2 7]

化合物K－４ 1

３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル)メチル]－８－フル
オロ－７－[(４－メチルピペラジン－１－イル)メチル]－６－(トリフ
ルオロメチル)キナゾリン－４－オン



[1597] 化合物G－２と同様の条件で、３－[(５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル)メチル]－８－フルオロ－７－(ピペラジン－１－イルメチル)－６－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４－オン(化合物K－４ 0)より、表題化合物を合成した。

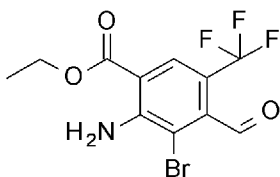
[1598] LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件D)

[1599] [実施例6 2 8]

化合物k 3 2

2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

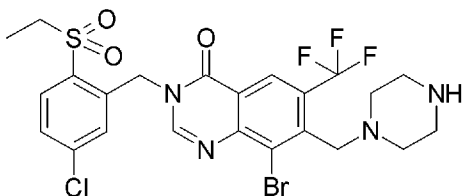


[1600] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 110) より、表題化合物を合成した。ただし、ハロゲン化剤として NCS の代わりに NBS を用いた。

[1601] [実施例 629]

化合物 K-42

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1602] 化合物 k15、k16、k17、k18、K-10 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k32) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k15 の条件において、アミンとして N-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、化合物 k18 の条件において、溶媒としてトルエンを用い、酸としてギ酸の代わりに p-トルエンスルホン酸一水和物を添加した。

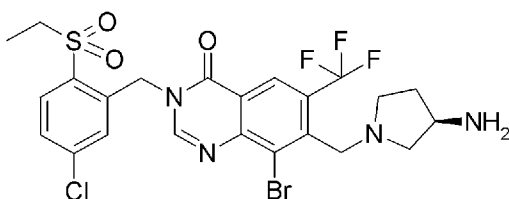
[1603] LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 D)

[1604] [実施例 630]

化合物 K-43

7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-8-ブ
ロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-
-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[0]

[1605] 化合物 k 1 5、k 1 6、k 1 7、k 1 8、K-1 0と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 3 2)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 1 5の条件において、アミンとしてN-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

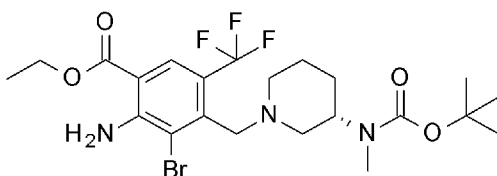
[1606] LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件D)

[1607] [実施例631]

化合物 k 3 3

2-アミノ-3-ブロモ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチ
ルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル
]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



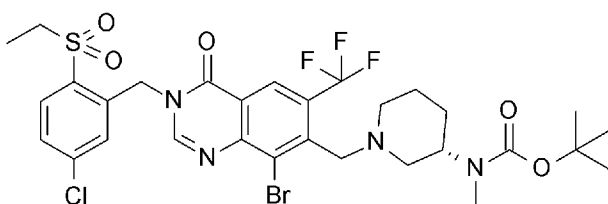
[1608] 化合物 i 3と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 3 2)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3

ーイル] カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。また、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[1609] [実施例632]

化合物k34

N-[(3S)-1-[[8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

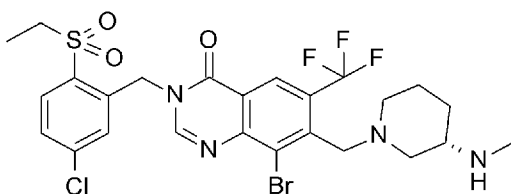


[1610] 化合物k2、k3、k4と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k33)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k3の条件において、縮合剤としてWSCDIの代わりにHATUを用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[1611] [実施例633]

化合物K-44

8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1612] 化合物21と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[8-ブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-

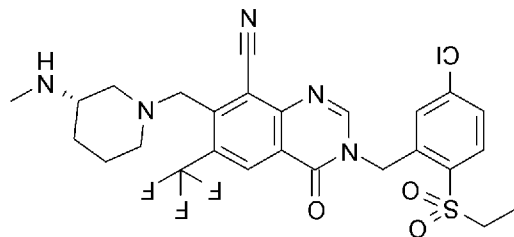
6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミソ酸 t e r t -ブチル (化合物k 34) より、表題化合物を合成した。

[1613] LCMS : m/z 635 [M+H]⁺ HPLC保持時間 : 0.59分 (分析条件D)

[1614] [美施例634]

化合物K-45

3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7- [(3S)-3-(メチルアミノ)ピリジン-1-イル]メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-カルボニル



[1615] 8-7□□-3- [(5-7□□-2-エチルアルホニル) × 7

ル] - 7 - [[(3S) - 3 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オン (化合物K-4, 61.4 mg, 0.097 mmol) のDMF溶液 (1.0 ml) に、室温でシアニ化銅 (10.4 mg, 0.116 mmol) を加え、マイクロ波を照射し 130 - 150℃で20分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去の後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) と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、表題化合物 (11.5 mg, 20%) を無色泡状物質として得た。

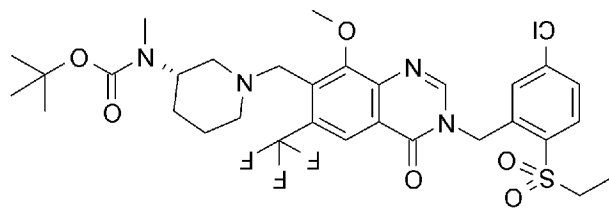
[1616] LCMS : m/z 582 [M+H]⁺
HPLC保持時間 : 0.57分 (分析条件D)

[1617] [実施例 635]

化合物 35

N-[(3S) -1-[(3S) -1-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-8-メトキシ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカル

バミン酸 tert-ブチル



[1618] N-[(3S) -1-[(8-プロモ-3-[(5-クロロ-2-エチル

アルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 34, 37.4 mg, 0.051 mmol) の MeOH 溶液 (1.5 ml) に、ナトリウムメトキシド (11.0 mg, 0.203 mmol) とヨウ化銅 (9.68 mg, 0.051 mmol) を室温で加え、マクロ波を照射し 110-130°C で 30 分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物 (33.9 mg) として得た。

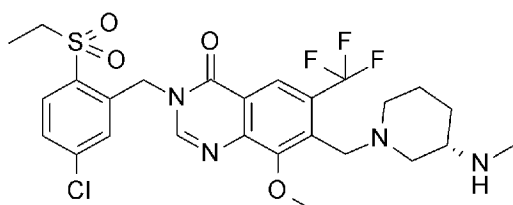
[1619] LCMS : m/z 687 [M+H] +

HPLC 保持時間 : 0.64 分 (分析条件 D)

[1620] [実施例 636]

化合物 36

3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-8-メトキシ-7-[(3S) -3-(メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オキソ



[1621] 化合物 21 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-メトキシ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 k35) より、表題化合物を合成した。

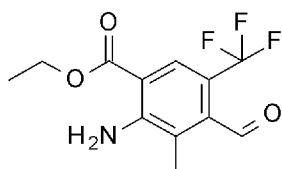
[1622] LCMS: m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 D)

[1623] [実施例 637]

化合物 k36

2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

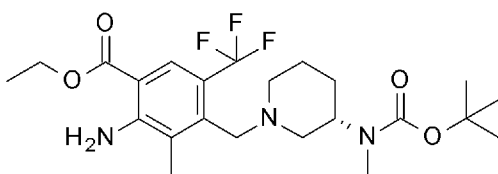


[1624] 化合物 108 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k32) より、表題化合物を合成した。ただし、アルキル化剤としてビニルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにメチルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

[1625] [実施例 638]

化合物 k37

2-アミノ-3-メチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

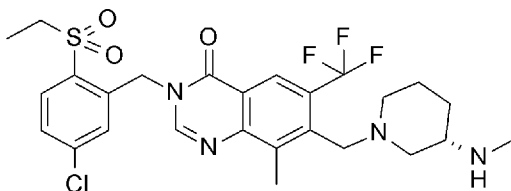


[1626] 化合物 i 3 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 36)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[1627] [実施例 639]

化合物 K-47

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-メチル-7-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1628] 化合物 k 2、k 3、k 4、K-1 と同様の条件で、2-アミノ-3-メチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 37)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 3 の条件において、縮合剤として WSCDI の代わりに HATU を用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

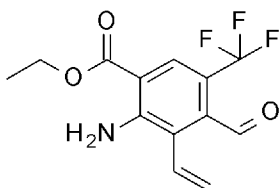
[1629] LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 D)

[1630] [実施例 640]

化合物 k 38

2-アミノ-3-エテニル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

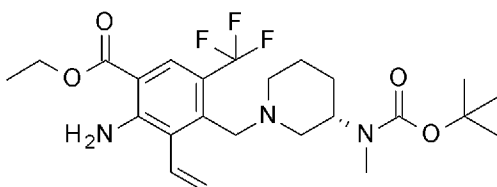


[1631] 化合物 108 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k 32) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてトルエンの代わりに DMF を用いた。

[1632] [実施例 641]

化合物 k 39

2-アミノ-3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

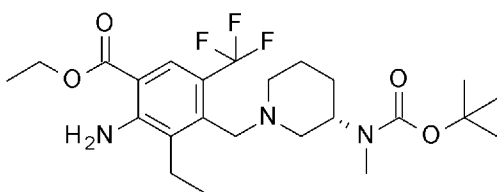


[1633] 化合物 i 3 と同様の条件で、2-アミノ-3-エテニル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 k 38) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒と THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[1634] [実施例 642]

化合物 k 40

2-アミノ-3-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

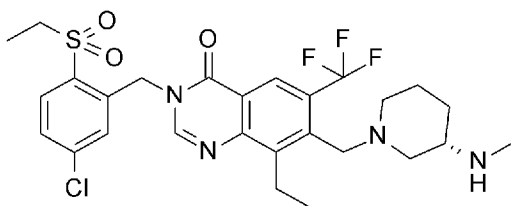


[1635] 化合物A-63と同様の条件で、2-アミノ-3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k39)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノール-酢酸エチルの混合溶媒の代わりに酢酸エチルを用いた。

[1636] [実施例643]

化合物K-48

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-エチル-7-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1637] 化合物k2、k3、k4、K-1と同様の条件で、2-アミノ-3-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k40)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物k3の条件において、縮合剤としてWSCDIの代わりにHATUを用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

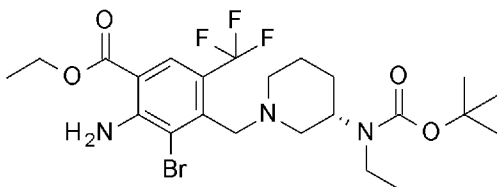
[1638] LCMS: m/z 585 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[1639] [実施例644]

化合物 k 4 1

2-アミノ-3-ブromo-4-[[(3S)-3-[エチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

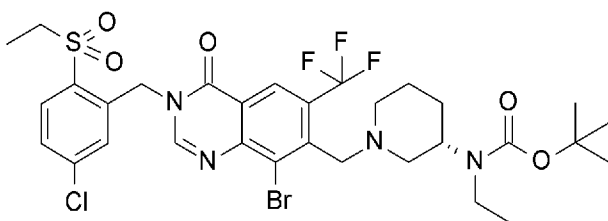


- [1640] 化合物 i 3と同様の条件で、2-アミノ-3-ブromo-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 3 2)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

[1641] [実施例 6 4 5]

化合物 k 4 2

N-[(3S)-1-[[8-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-エチルカルバミン酸 tert-ブチル



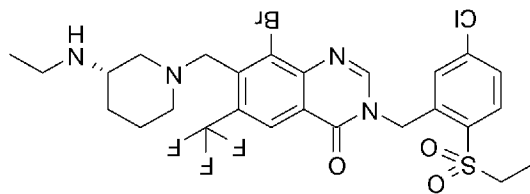
- [1642] 化合物 k 2、k 3、k 4と同様の条件で、2-アミノ-3-ブromo-4-[[(3S)-3-[エチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 4 1)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 3の条件において、縮合剤としてWSCDIの代わりにH

ATUを用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[1643] [実施例 646]

化合物 K-49

8-プロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
]-7-[(3S)-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル
 ル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1644] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[(8-プロモ-3

-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ
 -6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン
 -3-イル]-N-エチルカルババミソ酸 t e r t -ブチル (化合物 K42

) より、表題化合物を合成した。

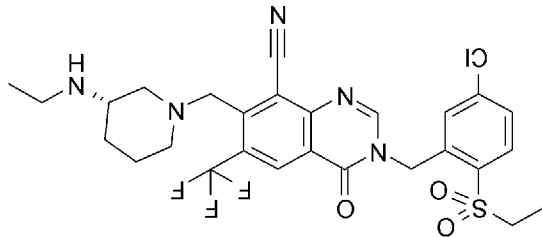
[1645] LCMS : m/z 649 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 D)

[1646] [実施例 647]

化合物 K-50

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(
 (3S)-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-4-オ
 キソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-カルボニトリル



[1647] 8-プロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチ

ル]-7-[(3S)-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メ
 チル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-4

9, 53, 3 mg, 0.082 mmol) の NMP 溶液 (1.0 ml) に、シアニ化ナトリウム (6.87 mg, 0.140 mmol) とヨウ化銅 (16.2 mg, 0.085 mmol) を室温で加え、マイクロ波を照射し 140-160°C で 30 分間攪拌した。室温まで冷却後、分取 MPLC (水/アセトニトリル、0.1% FA) で精製し、表題化合物 (35, 1 mg, 72%) を淡黄色泡状物質として得た。

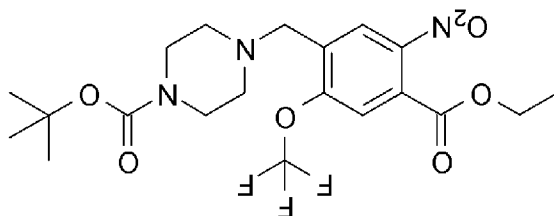
[1648] LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.60 分 (分析条件 D)

[1649] [実施例 648]

化合物 11

4-[[4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチル



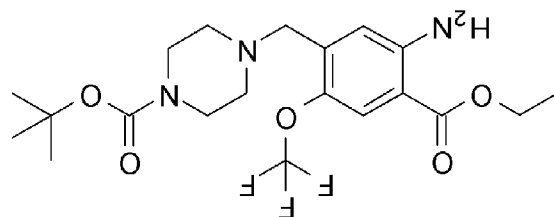
[1650] 化合物 9 1 と同様の条件で、4-プロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオ

ロメトキシ) 安息香酸エチル (化合物 115) より、表題化合物を合成した。

[1651] [実施例 649]

化合物 12

4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチル



[1652] 化合物 39 と同様の条件で、4-[[4-エトキシカルボニル-5-ニト

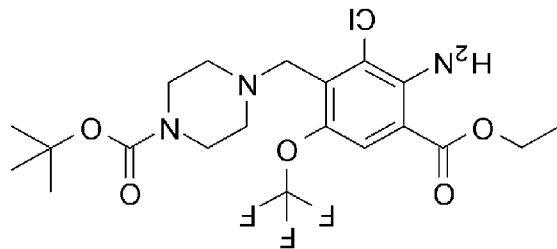
ロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カル

ルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 11) より、表題化合物を合成した。
ただし、37%塩酸水溶液、EtOHの代わりに飽和塩化アンモニウム水溶液、iPrOHを用い、温度は80℃で行った。

[1653] [実施例 650]

化合物 13

4-[[3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-(トリ
ルオロメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-

tert-ブチル

[1654] 化合物 111 と同様の条件で、4-[[5-アミノ-4-エトキシカルボ

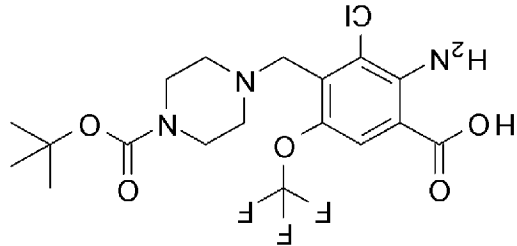
ニル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラジン-1-
カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 12) より、表題化合物を合成した。

[1655] [実施例 651]

化合物 14

2-アミノ-3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロピル-2-イル
オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオ

ロメトキシ)安息香酸



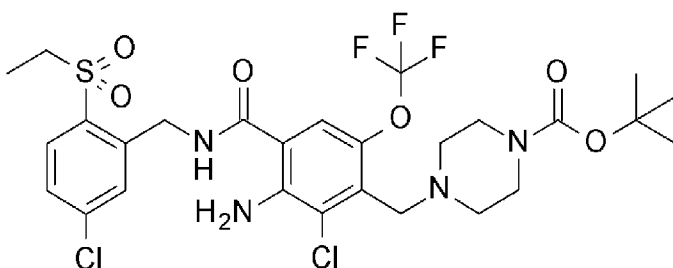
[1656] 化合物 85 と同様の条件で、4-[[3-アミノ-2-クロロ-4-エト
キシカルボニル-6-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル]ピペラ
ジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 13) より、表題化合物

を合成した。

[1657] [実施例 6 5 2]

化合物 I 5

4 - [[3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

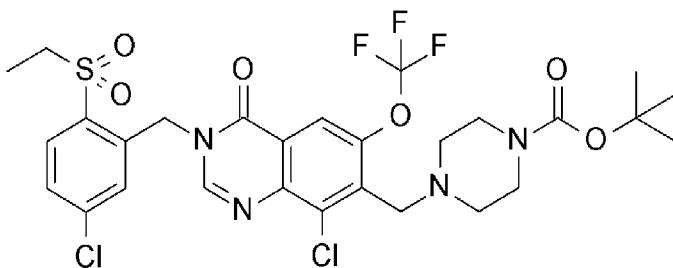


[1658] 化合物 e 8 と同様の条件で、(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) と 2 - アミノ - 3 - クロロ - 4 - [[4 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピペラジーン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸 (化合物 I 4) より、表題化合物を合成した。ただし、HBTU の代わりに WSCDI を用いた。

[1659] [実施例 6 5 3]

化合物 I 6

4 - [[8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル



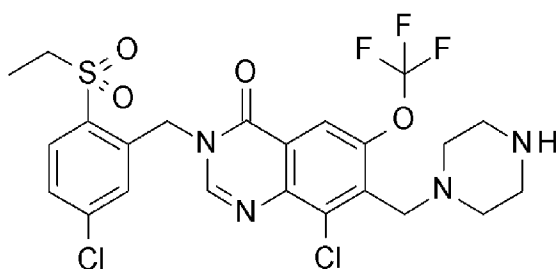
[1660] 化合物 A - 2 8 と同様の条件で、(4 - [[3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]

－6－（トリフルオロメトキシ）フェニル〕メチル〕ピペラジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル（化合物I 5）より、表題化合物を合成した。

[1661] [実施例6 5 4]

化合物L－1

8－クロロ－3－〔（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチル〕
〕－7－（ピペラジン－1－イルメチル）－6－（トリフルオロメトキシ）
キナゾリン－4－オン



[1662] 化合物A－2と同様の条件で、4－〔〔8－クロロ－3－〔（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－4－オキソ－6－（トリフルオロメトキシ）キナゾリン－7－イル〕メチル〕ピペラジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル（化合物I 6）より、表題化合物を合成した。

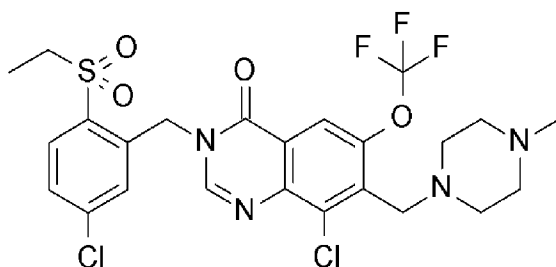
[1663] LCMS: m/z 579 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件D）

[1664] [実施例6 5 5]

化合物L－2

8－クロロ－3－〔（5－クロロ－2－エチルスルホニルフェニル）メチル〕
〕－7－〔（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル〕－6－（トリフル
オロメトキシ）キナゾリン－4－オン



[1665] 化合物G－3と同様の条件で、8－クロロ－3－〔（5－クロロ－2－エ

チルスルホニルフェニル) メチル] - 7 - (ピペラジン-1-イルメチル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン (化合物 L-1) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにパラホルムアルデヒドを用いた。

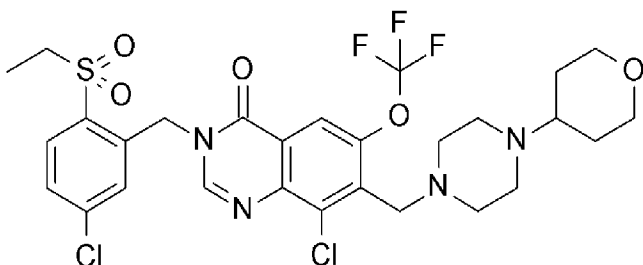
[1666] LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[1667] [実施例 656]

化合物 L-3

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[4-(オキサソ-4-イル)ピペラジン-1-イル]メチル]
-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1668] 化合物 G-3 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル] - 7 - (ピペラジン-1-イルメチル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン (化合物 L-1) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いた。

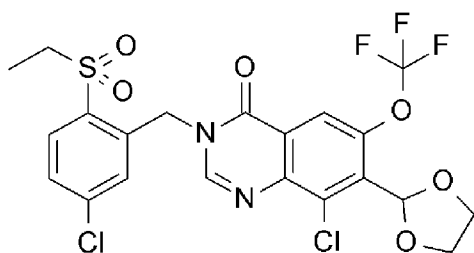
[1669] LCMS: m/z 663 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 D)

[1670] [実施例 657]

化合物 I-7

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-(1,3-ジオキサソラン-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)
キナゾリン-4-オン

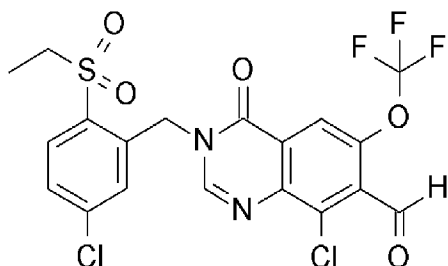


- [1671] 化合物 A-28 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(化合物 121)より、表題化合物を合成した。ただし、ギ酸の代わりに PTSA を用い、溶媒としてトルエンを用いた。

- [1672] [実施例 658]

化合物 18

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-カルバルデヒド



- [1673] 8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン(化合物 17、187 mg、0.34 mmol)の NMP (4 ml) 溶液に、水 (0.4 ml) / 濃硫酸 (4 ml) を加え、80 度にて 1 時間、さらに 90 度にて 6 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチル / ヘキサン (2 / 1) で抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、表題化合物 (146 mg, 85%) を白色固体として得た。

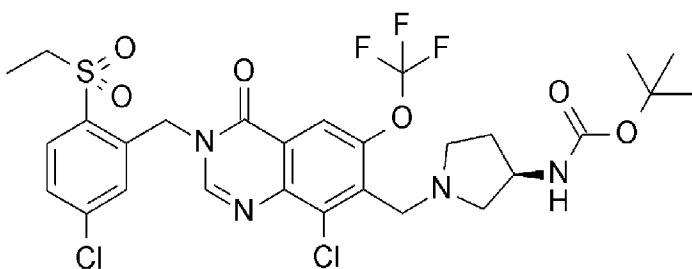
[1674] LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分 (分析条件D)

[1675] [実施例659]

化合物I9

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

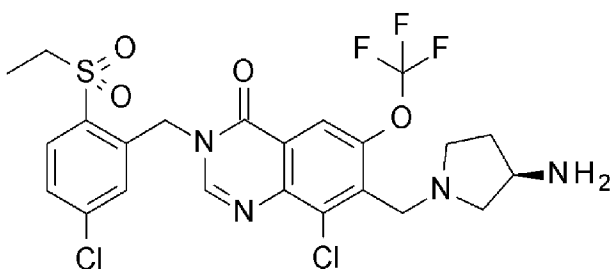


[1676] 化合物I3と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物I8)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[1677] [実施例660]

化合物L-4

7-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1678] 化合物 21 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-

[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-

6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン

-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 19) より、表題化

合物を合成した。

[1679] LCMS : m/z 579 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.52 分 (分析条件 D)

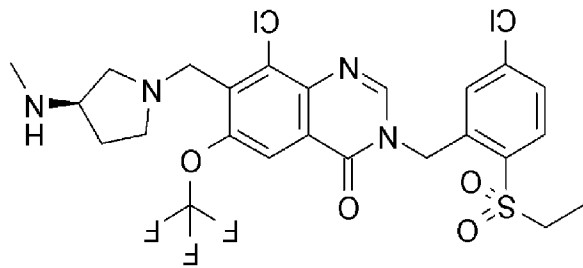
[1680] [実施例 661]

化合物 L-5

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェニル)メチル]

]-7-[(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチ

ル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1681] 化合物 19, L-4 と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-

2-エチルアルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオ

ロメトキシ)キナゾリン-7-カルバミド (化合物 18) より、表題化

合物を合成した。ただし、化合物 19 の条件において、N-[(3R)-ピ

ロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチ

ル-N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチ

チルを用いた。

[1682] LCMS : m/z 593 [M+H]⁺

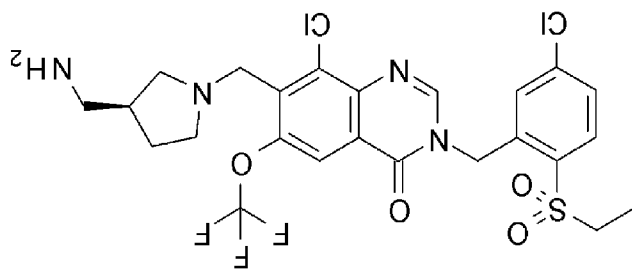
HPLC 保持時間 : 0.55 分 (分析条件 D)

[1683] [実施例 662]

化合物 L-6

7-[(3S)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル] -6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[1684] 化合物 19, L-4と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-

2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオ

ロメトキシ) キナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 18) より、表題化

合物を合成した。ただし、化合物 19 の条件において、N-[(3R)-

ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチ

ルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

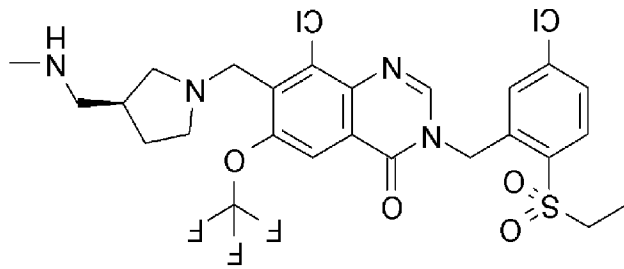
[1685] LCMS: m/z 593 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.46分 (分析条件D)

[1686] [実施例 663]

化合物 L-7

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル] -7-[(3S)-3-(メチルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-6-(トリフルオロメトキシ) キナゾリン-4-オン



[1687] 化合物 19, L-4と同様の条件で、8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオ

ロメトキシ) キナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 18) より、表題化

化合物を合成した。ただし、化合物 19 の条件において、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

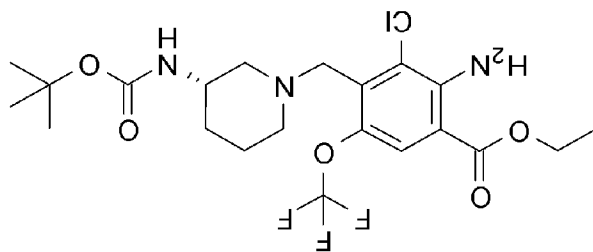
[1688] LCMS: m/z 607 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 D)

[1689] [実施例 664]

化合物 110

2-アミノ-3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル



[1690] 化合物 13 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル (化合物 118) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりに N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりに DCM を用いた。

[1691] [実施例 665]

化合物 111

2-アミノ-3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

[1692] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4- [(3S)

3- [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] ピペ
リジン-1-イル] メチル] -5- (トリフルオロメトキシ) 安息香酸エチ

ル (化合物 110) より、表題化合物を合成した。

[1693] [実施例 666]

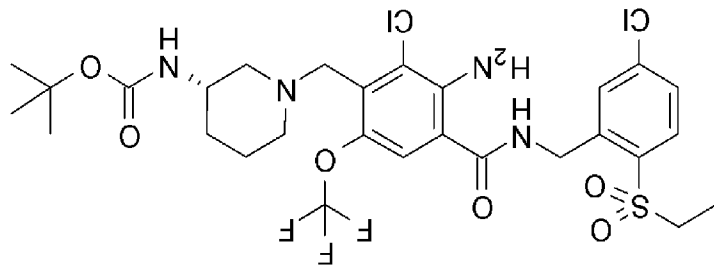
化合物 112

N- [(3S) -1- [(3-アミノ-2-クロロ-4- [(5-クロロ-

2-エチルアルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオ

ロメトキシ) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] カルバミソ酸 t

ert-ブチル



[1694] 化合物 113 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルアルホニルフェ

ニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 3) と 2-アミノ-3-クロロ-4- [(3S) -3- [(2-メチルプロピル) オキシカルボニル] ア

ミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5- (トリフルオロメトキシ) 安

息香酸 (化合物 111) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として

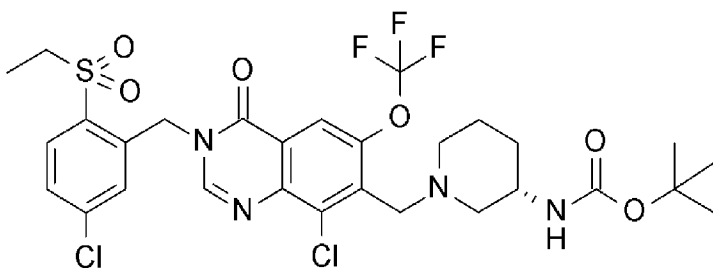
DCMの代わりにDMFを用いた。

[1695] [実施例 667]

化合物 113

N- [(3S) -1- [(8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルア

ルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

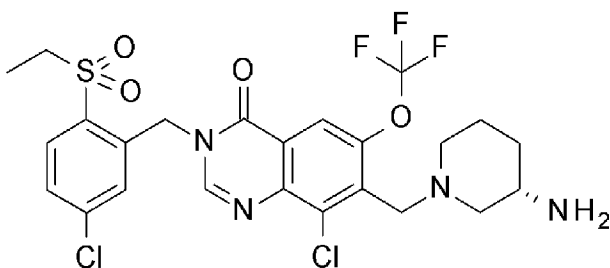


[1696] 化合物 A - 28 と同様の条件で、N - [(3 S) - 1 - [[3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 I 12) より、表題化合物を合成した。

[1697] [実施例 668]

化合物 L - 8

7 - [[(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] メチル] - 8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン - 4 - オン



[1698] 化合物 A - 2 と同様の条件で、N - [(3 S) - 1 - [[8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメトキシ) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (化合物 I 13) より、表題化合物を合成した。

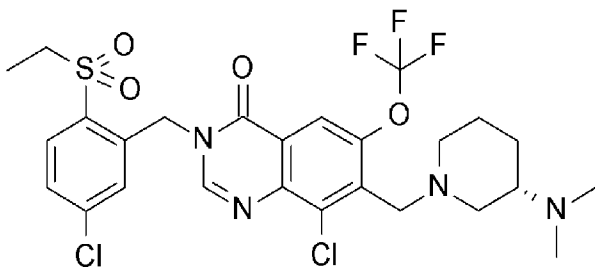
[1699] LCMS : m/z 593 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 0.57分 (分析条件D)

[1700] [実施例669]

化合物L-9

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]
-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1701] 化合物G-2と同様の条件で、7-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン(化合物L-8)より、表題化合物を合成した。

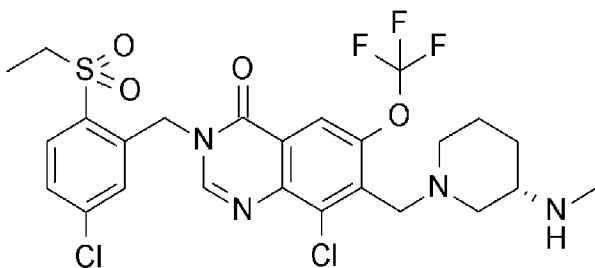
[1702] LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間： 0.60分 (分析条件D)

[1703] [実施例670]

化合物L-10

8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]
-7-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]
-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-オン



[1704] 化合物I10, I11, I12, I13, L-8と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメトキシ)安息香

酸エチル（化合物 118）より、表題化合物を合成した。ただし、110の条件において、N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒としてDCMの代わりにクロロホルムを用いた。また、112の条件において、溶媒としてDMFの代わりにDCMを用いた。

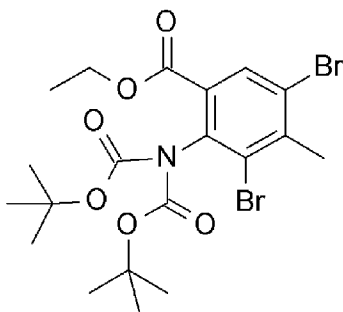
[1705] LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[1706] [実施例671]

化合物 114

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-3,5-ジブromo-4-メチル安息香酸エチル

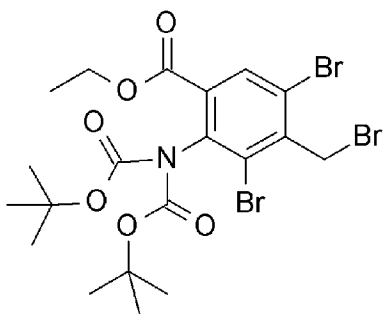


[1707] 化合物 104と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジブromo-4-メチル安息香酸エチル（化合物 132）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてTHFの代わりにアセトニトリルを用いた。

[1708] [実施例672]

化合物 115

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-3,5-ジブromo-4-(bromomethyl)安息香酸エチル

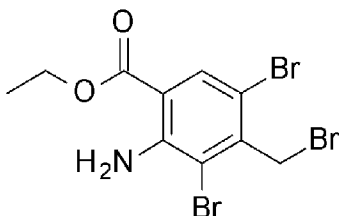


[1709] 化合物 15 と同様の条件で、2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-3,5-ジブromo-4-メチル安息香酸エチル (化合物 114) より、表題化合物を合成した。

[1710] [実施例 673]

化合物 116

2-アミノ-3,5-ジブromo-4-(bromoメチル)安息香酸エチル

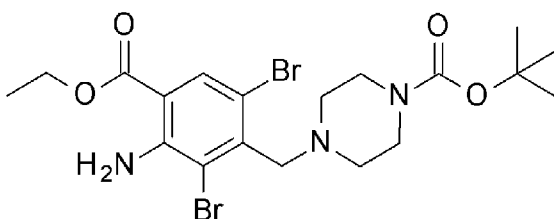


[1711] 化合物 A-2 と同様の条件で、2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-3,5-ジブromo-4-(bromoメチル)安息香酸エチル (化合物 115) より、表題化合物を合成した。

[1712] [実施例 674]

化合物 117

4-〔(3-アミノ-2,6-ジブromo-4-エトキシカルボニルフェニル)メチル〕ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル



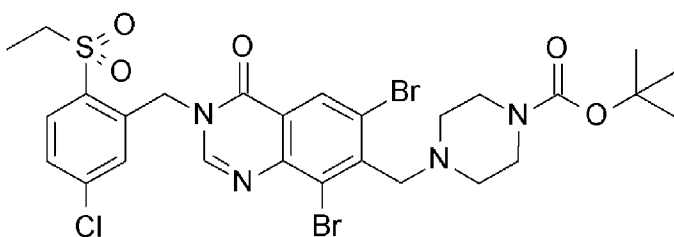
[1713] 化合物 111 と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジブromo-4-(bromoメチル)安息香酸エチル (化合物 116) より、表題化合物を合成した。

。ただし、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

[1714] [実施例 675]

化合物 I 18

4-[[[6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

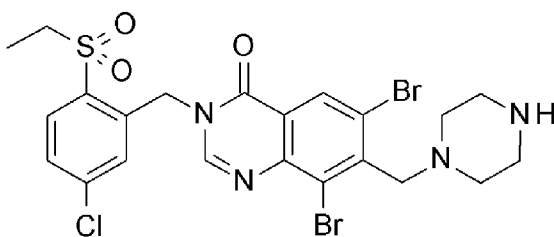


[1715] 化合物 I 11, I 12, I 13と同様の条件で、4-[(3-アミノ-2, 6-ジブロモ-4-エトキシカルボニルフェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物 I 17)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 I 11の条件において、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

[1716] [実施例 676]

化合物 L-11

6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン



[1717] 化合物 21と同様の条件で、4-[[[6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソキナゾリン-7-イル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合

物 I 18) より、表題化合物を合成した。

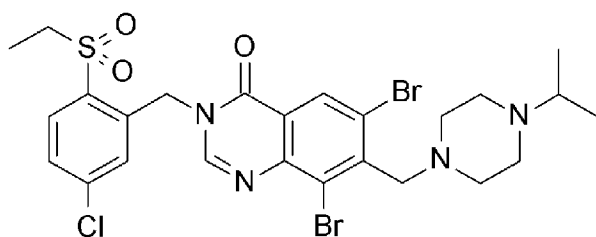
[1718] LCMS: m/z 617 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 D)

[1719] [実施例 677]

化合物 L-12

6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン



[1720] 化合物 G-3 と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 L-11) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりに 1, 2-ジクロロエタンを用い、マイクロ波照射下 75℃ で行った。

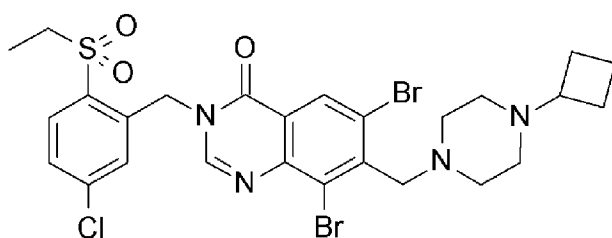
[1721] LCMS: m/z 659 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[1722] [実施例 678]

化合物 L-13

6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン



[1723] 化合物G-3と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物L-11)より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにシクロブタノンを用い、溶媒としてTHFの代わりに1, 2-ジクロロエタンを用いてマイクロ波照射下80℃で行った。

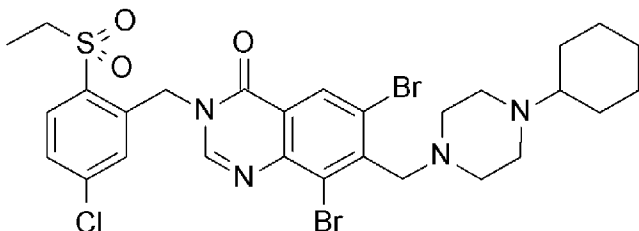
[1724] LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分 (分析条件D)

[1725] [実施例679]

化合物L-14

6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル]キナゾリン-4-オン



[1726] 化合物G-3と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピペラジン-1-イルメチル)キナゾリン-4-オン(化合物L-11)より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにシクロヘキサノンを用い、溶媒としてTHFの代わりに1, 4-ジオキサンを用いてマイクロ波照射下90℃で行った。

[1727] LCMS: m/z 699 $[M+H]^+$

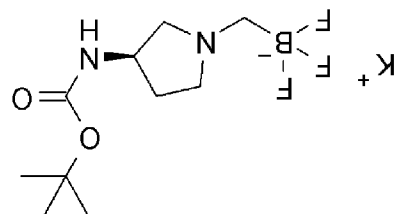
HPLC保持時間: 0.62分 (分析条件D)

[1728] [実施例680]

アミン1

[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル

アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]トリフルオロホウ酸カリウム



[1729] (3R) - (+) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリ

ジン (5g, 26.9mmol) のTHF溶液 (200ml) にカリウム (

ジロモメチル)トリフルオロボラート (5.66g, 28.2mmol)

を加え、13時間加熱還流した。これを減圧下濃縮し、アセトン (300m

l) と炭酸カリウム (3.71g, 26.9mmol) を加えて室温で攪拌

し、セライトろ過した。得られた溶液を減圧下濃縮して表題化合物を粗生成

物として得た。

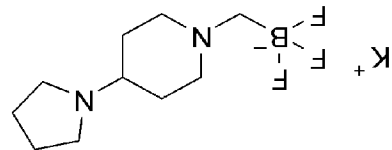
[1730] LCMS : m/z 267 [M-K] -

[1731] [実施例681]

アミノ2

[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)メチル]トリフルオ

ロホウ酸カリウム



[1732] アミノ1と同様の条件で、4-ピロリジン-1-イルピペリジンより、表

題化合物を合成した。

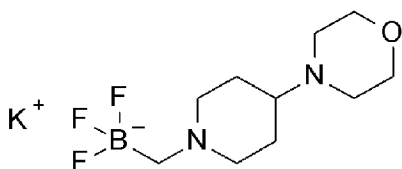
[1733] LCMS : m/z 235 [M-K] -

[1734] [実施例682]

アミノ3

[(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)メチル]トリフルオ

ロホウ酸カリウム

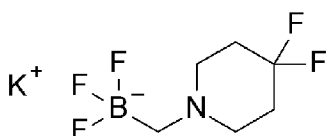


[1735] アミン 1 と同様の条件で、4-ピペリジン-4-イルモルホリンより、表題化合物を合成した。

[1736] [実施例 683]

アミン 4

(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチルトリフルオロホウ酸カリウム

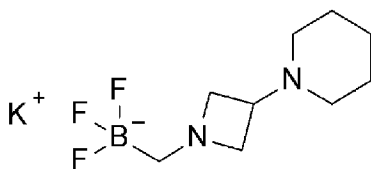


[1737] アミン 1 と同様の条件で、4, 4-ジフルオロピペリジンより、表題化合物を合成した。

[1738] [実施例 684]

アミン 5

[(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-イル) メチル] トリフルオロホウ酸カリウム

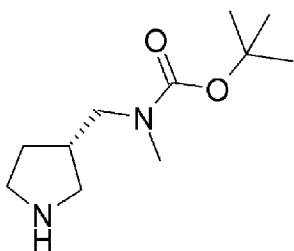


[1739] アミン 1 と同様の条件で、1-(アゼチジン-3-イル) ピペリジンより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりに DMF を用いた。

[1740] [実施例 685]

アミン 6

N-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル



[1741] N-[[(3S) -ピロリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 4.10 mmol)、トリエチルアミン (2.28 ml, 16.4 mmol) のDCM溶液 (10 mL) を0度に冷却した後、クロロギ酸ベンジル (0.760 ml, 5.32 mmol) のDCM溶液 (3.2 ml) を5分間かけて滴下し、0度で0.5時間攪拌した。反応混合液に水を加え、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で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、(3R) -3-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.16 g, 85%) を無色油状物質として得た。

[1742] LCMS: m/z 335 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.80分 (分析条件D)

[1743] (3R) -3-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.16 g, 3.47 mmol)、ヨウ化メチル (1.08 ml, 17.3 mmol) のDMF溶液 (7 ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>61%油性、274 mg, 6.96 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣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、(3R) -3-[[メチルー [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.16 g, 96%) を無色油状物質として得た。

[1744] LCMS: m/z 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分 (分析条件D)

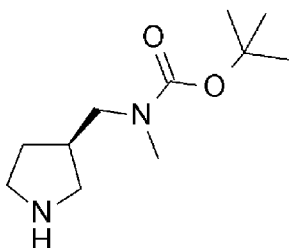
[1745] (3R)-3-[[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.16g, 3.33mmol) のMeOH溶液 (11.6ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (116mg) を加え、水素雰囲気下室温で14時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 (733mg, quant.) を無色油状物質として得た。

[1746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.75-3.32 (5H, m), 2.87 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 2.32-2.46 (1H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.35-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[1747] [実施例686]

アミン7

N-メチル-N-[[(3R)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1748] N-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (アミン6) と同様の条件で、N-[[(3R)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルより、表題化合物を合成した。

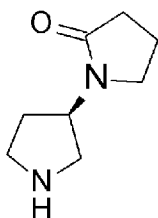
[1749] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.79-3.31 (5H, m), 2.87 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 2.31-2.49 (1H, m), 1.79-1

. 95 (1 H, m), 1.34–1.53 (1 H, m), 1.46 (9 H, s).

[1750] [実施例 687]

アミン 8

1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-オン

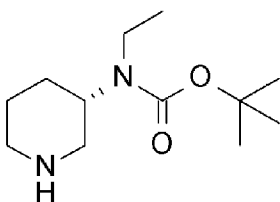


[1751] 1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-オンは、特許 (WO 2003 051868) 記載の方法に従って (3R)-1-ベンジルピロリジン-3-アミンより合成した。

[1752] [実施例 688]

アミン 9

N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1753] N-メチル-N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (アミン 6) と同様の条件で、N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルより表題化合物を合成した。ただし、N-アルキル化工程において、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いた。

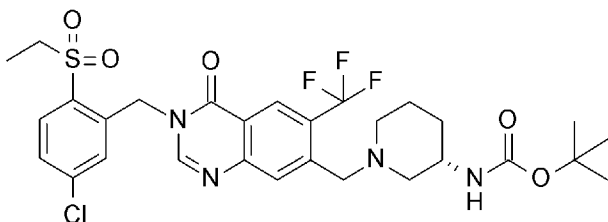
[1754] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 60度) δ : 3.08–3.83 (5 H, m), 2.87–2.98 (1 H, m), 2.50–2.62 (1 H, m), 1.59–1.93 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.10 (3 H, t, $J =$

7.04 Hz).

[1755] [実施例689]

化合物m1

N-[(3S)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]カルバミン酸 tert-ブチル

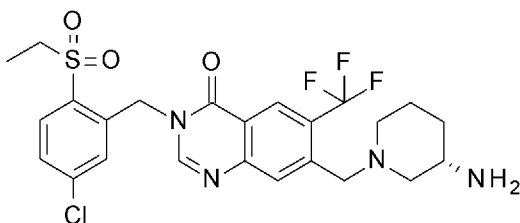


[1756] 化合物j6と同様の条件で、メタンスルホン酸 [3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル(化合物i10)より、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを用いずに反応を行った。

[1757] [実施例690]

化合物M-1

7-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1758] 化合物A-2と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]カルバミン酸 tert-ブチル(化合物m1)より、表題化合物を合成した。

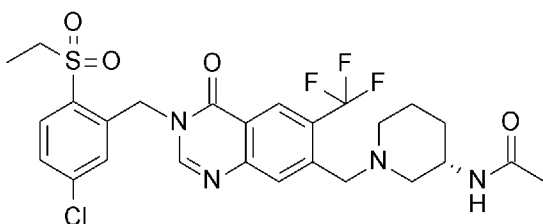
[1759] LCMS: m/z 543 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件: I)

[1760] [実施例691]

化合物M-2

N-[(3S)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド



[1761] 化合物I-19と同様の条件で、7-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物M-1)より、表題化合物を合成した。ただし、ピリジンの代わりにトリエチルアミンを用いて反応を行った。

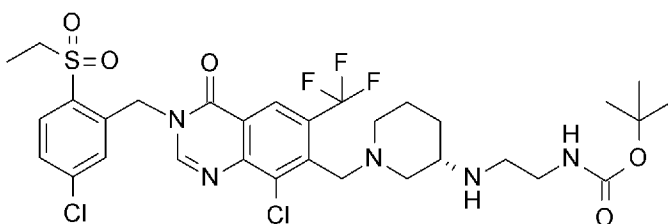
[1762] LCMS: m/z 585 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件: I)

[1763] [実施例692]

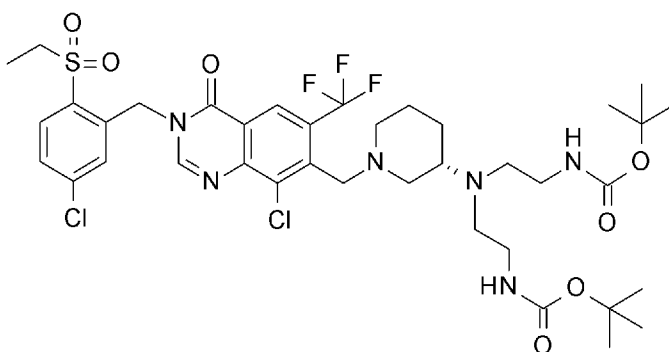
化合物m2

N-[2-[[[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



[1764] 化合物 m 3

N- [2- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル- [(3S)-1- [[8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] メチル]-3-ピペリジル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル

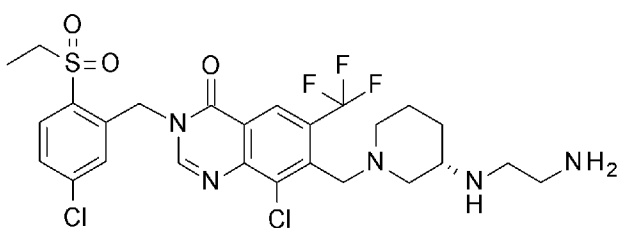


[1765] 化合物 G-3 と同様の条件で、7- [[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] メチル]-8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン (化合物 K-31) より、表題化合物 (化合物 m2 と化合物 m-3) を同時に、合成した。ただし、アセトンの代わりに N- (2-オキソエチル) カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用い、0℃にて反応を行った。

[1766] [実施例 693]

化合物 M-3

7- [[(3S)-3- (2-アミノエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル]-8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-オン



[1767] 化合物A-2と同様の条件で、N-[2-[[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(化合物m2)より、表題化合物を合成した。

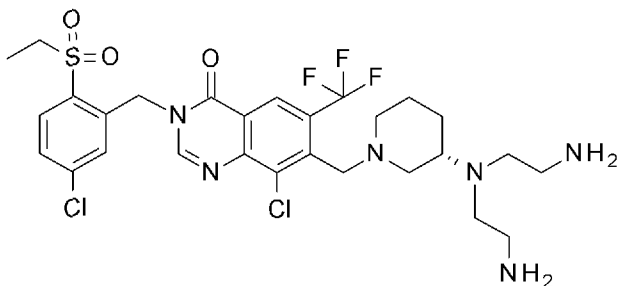
[1768] LCMS: m/z 620 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分 (分析条件: J)

[1769] [実施例694]

化合物M-4

7-[[[(3S)-3-[ビス(2-アミノエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン



[1770] 化合物A-2と同様の条件で、N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル-[(3S)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(化合物m3)より、表題化合物を合成した。

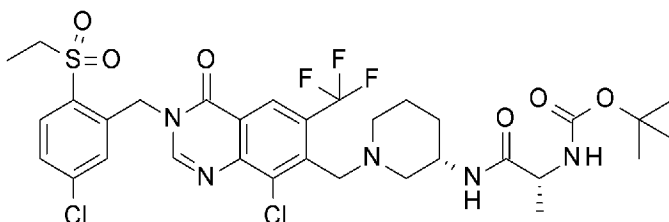
[1771] LCMS: m/z 663 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.76分 (分析条件: J)

[1772] [実施例695]

化合物m4

N-[(1R)-2-[[[(3S)-1-[[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

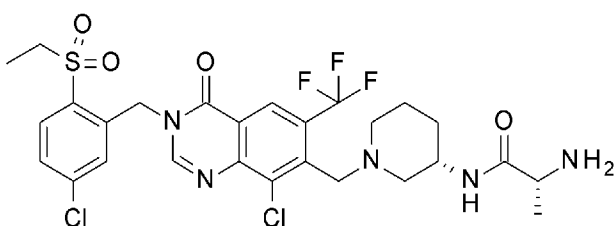


- [1773] 化合物 e 8 と同様の条件で、7-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン (化合物 K-31) より表題化合物を合成した。ただし、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸を用い、縮合剤として HBTU の代わりに HATU を用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

[1774] [実施例 696]

化合物 M-5

(2R)-2-アミノ-N-[(3S)-1-[[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]プロパンアミド



- [1775] 化合物 A-2 と同様の条件で、N-[(1R)-2-[[[(3S)-1-

[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]カルバミン酸 tert-ブチル(化合物m4)より、表題化合物を合成した。

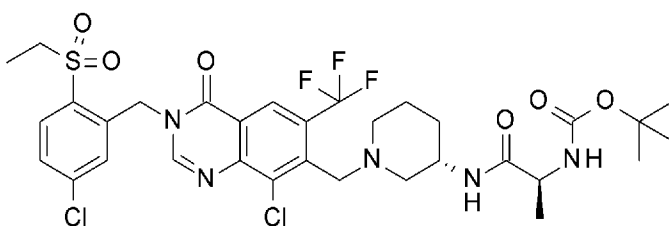
[1776] LCMS: m/z 648 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.83分 (分析条件: J)

[1777] [実施例697]

化合物m5

N-[(1S)-2-[[[(3S)-1-[[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]-3-ピペリジル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

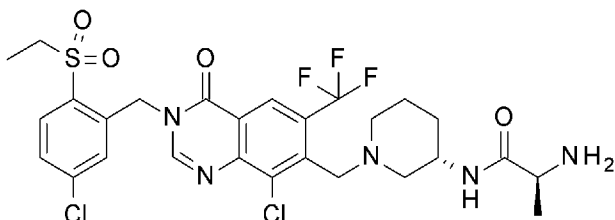


[1778] 化合物e8と同様の条件で、7-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オン(化合物K-31)より表題化合物を合成した。ただし、2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸を用い、縮合剤としてHBTUの代わりにHATUを用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[1779] [実施例698]

化合物M-6

(2S) - 2 - アミノ - N - [(3S) - 1 - [[8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] プロパンアミド



- [1780] 化合物A-2と同様の条件で、N - [(1S) - 2 - [[(3S) - 1 - [[8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] - 3 - ピペリジル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (化合物m5) より、表題化合物を合成した。

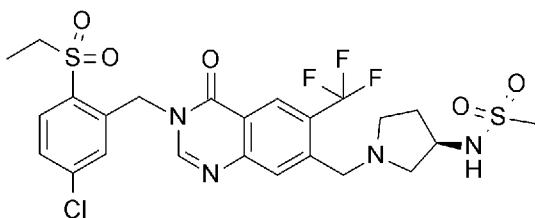
[1781] LCMS : m/z 648 [M+H]⁺

HPLC保持時間 : 0.83分 (分析条件 : J)

[1782] [実施例699]

化合物M-7

N - [(3R) - 1 - [[3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピロリジン - 3 - イル] メタンスルホンアミド



- [1783] 化合物i10と同様の条件で、7 - [[(3R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オン (化合物I-7) より、表題化合物を合成した。

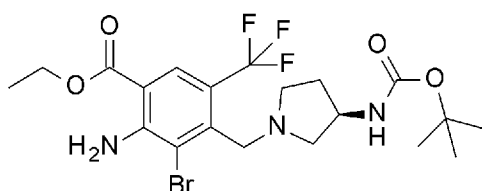
[1784] LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件: I)

[1785] [実施例700]

化合物m6

2-アミノ-3-ブロモ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

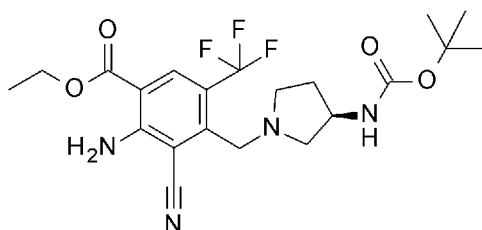


[1786] 化合物i3と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k32)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]アセトアミドの代わりにN-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

[1787] [実施例701]

化合物m7

2-アミノ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



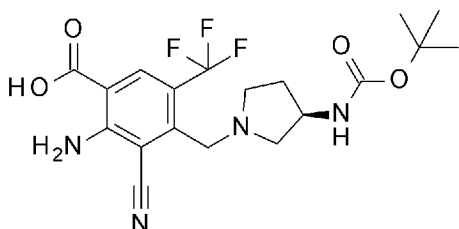
[1788] 化合物K50と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物m6)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、NMPの代わりに、DM

Fを用いた。

[1789] [実施例 702]

化合物 m 8

2-アミノ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

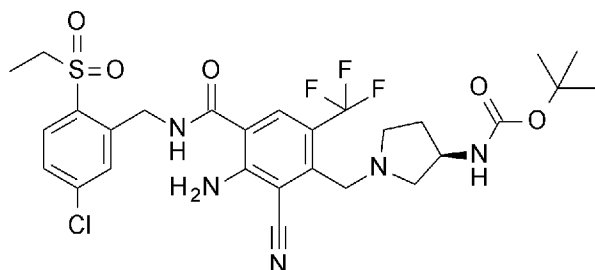


[1790] 化合物 85 と同様の条件で、2-アミノ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 m 7) より、表題化合物を合成した。

[1791] [実施例 703]

化合物 m 9

N-[(3R)-1-[[3-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル)フェニル]メチルカルバモイル]-2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル



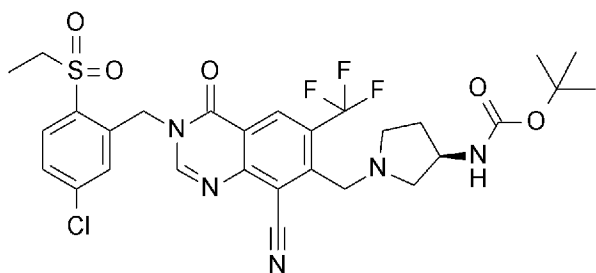
[1792] 化合物 e 8 と同様の条件で、2-アミノ-4-[[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 m 8) より表題化合物を合成した。ただし、縮合剤として HBTU の代わりに HATU を用い、

溶媒としてジクロロメタンの代わりにDMFを用いた。

[1793] [実施例 704]

化合物 m10

N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-シアノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

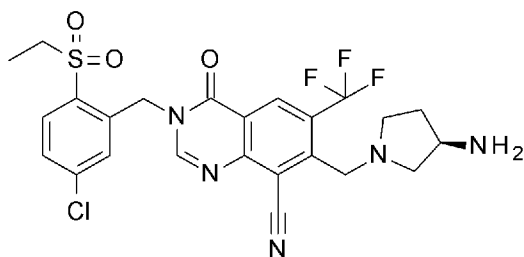


[1794] 化合物 95 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-シアノ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 m9) より表題化合物を合成した。ただし、加熱は 140℃ にて行い、ホルムアミド アセタートの代わりに DMF ジメチルアセタールを用い、溶媒としてエタノールの代わりに DMF を用いた。

[1795] [実施例 705]

化合物 M-8

7-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-カルボニトリル



[1796] 化合物A-2と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-シアノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物m10) より、表題化合物を合成した。

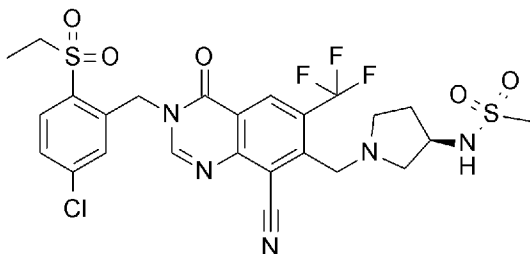
[1797] LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件: I)

[1798] [実施例706]

化合物M-9

N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-シアノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド



[1799] 化合物i10と同様の条件で、7-[[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-カルボニトリル (化合物M-8) より、表題化合物を合成した。

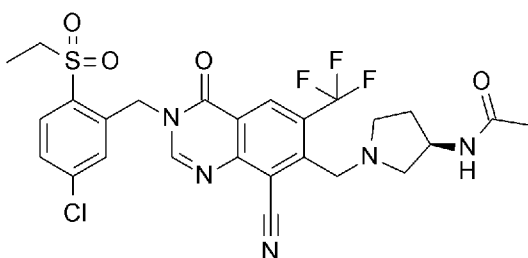
[1800] LCMS: m/z 632 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分 (分析条件: I)

[1801] [実施例707]

化合物M-10

N-[(3R)-1-[[3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-シアノ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]アセトアミド



[1802] 化合物 1-19 と同様の条件で、7-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-8-カルボニトリル (化合物 M-8) より、表題化合物を合成した。ただし、ピリジンの代わりにトリエチルアミンを用いた。

[1803] LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.63 分 (分析条件: I)

[1804] 薬理学的試験

1. DDR1 酵素阻害活性の測定

DDR1 酵素阻害活性は、バキュロウイルス発現系で調製したヒト DDR1 酵素を用い、ビオチン化ペプチド (HTDDGYMPMSGVA) のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体である XL665 を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より 50% 阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

[1805] 2. DDR1 結合活性の測定

DDR1 結合活性は、LanthaScreen (登録商標) Eu Kinase Binding Assay (ライフテクノロジーズ社製) により測定した。DDR1 と LanthaScreen (登録商標) Eu anti-GST 抗体の混合物に、被検化合物と Alexa Fluor (登録商標) 647 標識 Kinase Tracer 178 (ライフテクノロジーズ社製) を添加し、室温で 1 時間反応させた後、蛍光共鳴エネルギー移動を測定した。被検化合物を含まない対照群に対する阻害率より 50%

[1806] 3. Path-Hunter DDR1 functional アッセイ

阻害濃度 (IC50 値) を算出した。

DDR1 および SHC1 を過剰発現させたヒト骨肉腫細胞株 U2OS (DiscoveRx 社製) を培地 (MEM Eagle Medium ライフテクノロジーズ社製) に 10% 牛胎児血清、抗生物質 (500 μ g/mL Geneticin (G418) ライフテクノロジーズ社製、250 μ g/mL Hygromycin) を加えた培地で、10000 cells / 100 μ L となるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を 96 穴プレートに加え、37°C、5% 炭酸ガスインキュベーターで 1 時間培養後、細胞がプレートに接着していることを確認したのち、培地を取り除いた。被験化合物をジメチルスルホキシドにて系列希釈後、Cell Planting Reagent (DiscoveRx 社製) 50 μ L に添加し、96 穴プレートに分注した。37°C、5% 炭酸ガスインキュベーターで 1 時間培養後、100 μ g/mL 組織培養用コラーゲン (Collagen Type I-C 新田セラチン社製) を 50 μ L 分注し、37°C、5% 炭酸ガスインキュベーターで 24 時間培養した。培養したプレートを常温に戻し、調整した Path-Hunter Detection Kit (DiscoveRx 社製) 25 μ L をプレートに分注し、遮光し、常温で 2 時間培養した。蛍光プレートリーダーで 1 sec/well で測定した。

被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の値より、被験化合物の IC50 阻害濃度 (IC50 値) を算出した。

結果を表 A11~A12 に記す。

[1807]

[表A1]

実施例	化合物番号	DDR1 酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)	Path Hunter DDR1 IC50 (uM)
194	A-33	0.085	0.045	1.79
200	A-45	0.18	0.18	1.85
399	H-1	0.12	0.030	0.40
400	H-2	0.11	0.037	0.089
421	H-21	0.11	0.14	0.19
562	K-2		0.044	0.075
589	K-14		0.022	0.46
591	K-15		0.014	0.49
606	K-24		0.027	2.29
614	K-31		0.028	0.31
615	K-32		0.031	0.72
616	K-33		0.024	0.23

[1808]

[表A2]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
137	A-1	0.17	
140	A-2	0.04	
141	A-3	0.11	
142	A-4	1.35	
144	A-5	0.88	
150	A-6	0.07	
152	A-7	0.80	
154	A-8	0.55	
155	A-9	0.18	
163	A-10	0.12	
156	A-11	0.40	
164	A-12	0.20	0.012
173	A-13	0.24	
157	A-14	0.13	
165	A-15	1.23	
158	A-16	0.093	
166	A-17	0.27	
171	A-18	1.71	
159	A-19	0.51	
167	A-20	7.64	
160	A-21	0.27	
168	A-22	1.93	
161	A-23	0.16	
169	A-24	0.19	
162	A-25		0.042
170	A-26		0.026
175	A-27	0.12	0.013
177	A-28	0.088	
178	A-29	0.34	
179	A-30	0.10	
193	A-31	0.38	
180	A-32	0.29	
181	A-34	0.068	

[表A3]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
195	A-35	0.095	
182	A-36	0.25	
196	A-37	0.43	
183	A-38	0.48	
197	A-39	1.75	
184	A-40	0.35	
198	A-41	1.95	
185	A-42	3.10	
199	A-43	0.60	
186	A-44	0.29	
187	A-46	0.42	
201	A-47	0.25	0.018
188	A-48	0.20	
202	A-49	2.13	
189	A-50	0.057	
203	A-51	0.11	
190	A-52	0.20	
204	A-53	0.18	
191	A-54	0.33	
205	A-55	0.24	
192	A-56	0.099	
206	A-57	0.12	
207	A-58	4.05	
208	A-59	0.48	
209	A-60	0.22	
210	A-61	0.29	
211	A-62	0.11	
212	A-63	0.20	
213	A-64	0.20	
214	A-65	3.11	
216	A-66	0.052	
218	B-1	0.25	
222	B-2	0.16	

[1810]

[表A4]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
224	B-3	0.14	
227	B-4	0.11	
229	B-5	0.14	0.077
231	B-6	0.22	0.031
233	B-7	0.36	0.039
235	B-8		0.089
237	B-9	0.29	0.33
238	B-10	0.25	0.047
239	B-11	0.20	0.032
241	B-12	0.15	
244	B-13	0.74	
246	B-14	0.29	
248	B-15	0.86	
249	B-16	1.47	
250	B-17	0.41	
251	B-18		0.016
252	B-19	0.33	
253	B-20	0.14	0.043
254	B-21	0.29	0.052
255	B-22	0.34	0.051
256	B-23		0.091
257	B-24	0.14	0.019
259	C-1	0.11	
260	C-2	0.16	
263	C-3	0.12	0.051
264	C-4	0.13	0.044
266	C-5	0.13	
267	C-6	0.25	
269	C-7	0.75	
270	C-8	6.40	
271	C-9	0.099	
272	C-10	0.11	1.80
273	C-11	0.11	

[表A5]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
274	C-12	0.094	0.051
275	C-13	0.11	
276	C-14	0.10	0.44
278	C-15	0.21	
279	C-16	0.27	
282	C-17	0.23	
283	C-18	0.43	
284	C-19	0.34	
285	C-20	0.15	
286	C-21	0.60	
287	C-22	0.30	
288	C-23	0.40	
289	C-24	0.28	
290	C-25	0.18	
291	C-26	0.15	
292	C-27	0.20	
293	C-28	0.29	
294	C-29	0.16	
295	C-30	0.15	
296	C-31	0.33	
297	C-32	1.97	
298	C-33		3.82
299	C-34	0.17	
300	C-35	0.21	
301	C-36	0.28	
302	C-37	0.24	
303	C-38	0.28	
304	C-39	0.14	
305	C-40	0.19	
306	C-41	0.11	
307	C-42	0.45	
308	C-43	0.33	
310	D-1	2.36	

[表A6]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
311	D-2	0.41	
312	D-3	0.43	
314	D-4	0.58	
315	D-5	0.13	
316	D-6	0.093	
317	D-7	0.16	2.50
319	E-1	0.64	
348	E-2	0.60	
321	E-3	0.48	
349	E-4	0.26	
322	E-5	0.95	
350	E-6	1.10	
323	E-7	0.79	
351	E-8	0.20	
325	E-9	0.59	
352	E-10	0.11	0.052
326	E-11	0.54	
353	E-12	0.39	
354	E-13	0.14	0.023
355	E-14	0.12	
330	E-15	0.45	
356	E-16	0.18	1.20
332	E-17	0.15	
333	E-18		0.11
357	E-19		0.088
335	E-20		3.04
336	E-21		0.16
337	E-22		1.90
338	E-23		0.45
339	E-24		9.13
358	E-25		3.48
359	E-26		42.84
341	E-27		0.67

[1813] [表A7]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
342	E-28	0.63	
343	E-29	0.37	2.13
360	E-30	0.37	1.42
345	E-31		3.39
361	E-32		2.64
347	E-33		1.11
362	F-1	0.20	0.11
363	F-2	0.17	0.19
364	F-3	0.49	
365	F-4	0.26	0.025
366	F-5	0.21	0.020
367	F-6	0.49	
368	F-7	2.08	
369	F-8	0.42	1.47
370	F-9	0.81	
371	F-10	1.34	
372	F-11		3.90
377	G-1		0.038
378	G-2		0.045
379	G-3		0.056
380	G-4		0.090
386	G-5		0.033
387	G-6		0.086
390	G-7	0.16	0.59
391	G-8	0.68	
396	G-9		0.25
401	H-3	0.12	0.049
402	H-4	0.12	0.061
403	H-5		0.72
404	H-6		0.066
405	H-7		0.083
406	H-8		0.098
407	H-9		0.16

[1814]

[表A8]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
408	H-10		0.15
409	H-11		0.060
410	H-12		0.11
411	H-13		0.090
413	H-14		0.16
415	H-15		1.03
416	H-16		0.15
417	H-17		0.19
418	H-18		0.22
419	H-19		0.86
420	H-20		0.36
422	H-22		0.29
423	H-23		0.60
435	H-24	0.047	
436	H-25		0.69
437	H-26		0.92
438	H-27		0.43
439	H-28		1.89
424	H-29		0.15
425	H-30		0.055
426	H-31		0.13
427	H-32		0.084
428	H-33		0.076
429	H-34		0.041
430	H-35		0.10
431	H-36		0.18
432	H-37		0.026
433	H-38		0.063
440	H-39		0.037
441	H-40		0.15
444	H-41	0.25	
450	H-42		0.082
451	H-43		0.060

[表A9]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
452	H-44		0.076
453	H-45		0.10
454	H-46		0.57
457	H-47		0.12
458	H-48		0.096
459	H-49		0.11
460	H-50		0.17
463	I-1	0.16	0.036
464	I-2	0.089	0.032
465	I-3		0.050
466	I-4		0.059
470	I-5		0.15
471	I-6		0.061
478	I-7		0.023
479	I-8		0.018
482	I-9		0.46
486	I-10	0.096	0.083
487	I-11		0.048
488	I-12		0.096
489	I-13		0.11
491	I-14		0.23
496	I-15		0.25
502	I-16		0.76
508	I-17		0.32
509	I-18		0.24
510	I-19		0.93
515	I-20		1.54
516	I-21		3.78
517	I-22		6.72
518	I-23		11.03
520	I-24		0.083
526	I-25	0.13	0.10
527	I-26		0.043
531	I-27	0.096	0.028

[表A10]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
537	J-1	0.16	0.13
538	J-2	0.16	0.11
539	J-3	0.22	0.22
540	J-4		15.79
541	J-5		3.59
542	J-6		9.24
549	J-7	0.17	
550	J-8	0.14	
551	J-9	0.12	
555	J-10		0.34
556	J-11		0.12
561	K-1		0.050
563	K-3		0.033
567	K-4		0.23
572	K-5		0.024
573	K-6		0.034
574	K-7		0.072
575	K-8		0.051
579	K-9		0.34
584	K-10		0.049
585	K-11		0.011
586	K-12		0.027
587	K-13		0.034
592	K-16		0.014
594	K-17		0.062
595	K-18		0.070
596	K-19		0.071
597	K-20		0.064
600	K-21		0.047
602	K-22		0.042
604	K-23		0.041
607	K-25		0.21
608	K-26		0.24

[1817] [表A11]

実施例	化合物番号	DDR1酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
609	K-27		0.014
610	K-28		0.023
611	K-29		0.11
612	K-30		0.024
617	K-34		0.11
618	K-35		0.13
619	K-36		0.038
620	K-37		0.016
621	K-38		0.046
622	K-39		0.11
626	K-40		0.11
627	K-41		0.043
629	K-42		0.039
630	K-43		0.020
633	K-44		0.079
634	K-45		0.054
636	K-46		0.041
639	K-47		0.031
643	K-48		0.028
646	K-49		0.055
647	K-50		0.062
654	L-1		0.067
655	L-2		0.085
656	L-3		0.46
660	L-4		0.026
661	L-5		0.033
662	L-6		0.029
663	L-7		0.027
668	L-8		0.077
669	L-9		0.10
670	L-10		0.041
676	L-11	0.090	
677	L-12	0.20	
678	L-13		0.15
679	L-14		0.94

[1818]

[表A12]

実施例	化合物番号	DDR1 酵素阻害 アッセイ IC50 (uM)	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
690	M-1		0.013
691	M-2		0.85
693	M-3		0.020
694	M-4		0.022
696	M-5		0.063
698	M-6		0.028
699	M-7		0.057
705	M-8		0.021
706	M-9		0.031
707	M-10		0.10

[1819] 4. 抗腫瘍効果の測定

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

抗腫瘍効果は、BALB/c マウス（日本チャールズ・リバー社製の側腹部皮下にヒト子宮体癌細胞株MFE-280（DSMZ社製）を移植した担瘤マウスを用いて行った。

[1820] 購入したマウスは1週間の検疫期間の後、およそ1×10⁷個のMF

E-280細胞を側腹部皮下に移植した。腫瘍の大きさをノギスにより測定し、腫瘍体積を算出した（腫瘍体積＝長径×短径²/2（mm³）。腫瘍体積がおよそ200mm³になった時点でマウスを当該実験に供した。

被検化合物は投与溶液に懸濁し、0.4mLを経口で1日1回毎日投与した。抗腫瘍効果は、投与開始日から11日後における薬剤処理群と投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖阻害として算出した。

腫瘍体積増殖阻害（TG1）＝（1－薬剤処理群の腫瘍体積増殖／対照群の腫瘍体積増殖）×100（%）

[1821] 結果を表B1および図1に示す。

[表B1]

化合物番号	抗腫瘍効果	
	用量 (mg / kg)	11日経過後のTGI (%)
A-45	200	72

[1822] 5. 腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害の測定

MFE-280腫瘍内における被検化合物のDDR1阻害を、ウェスタンブロット法を用いて測定した。

最終投与2時間後の腫瘍を均質化・可溶化し、SDS-PAGEを行った後、PVDFメンブレンに転写した。ブロッキング後、リン酸化Y796-DDR1抗体 (Sigma-Aldrich社製)、DDR1抗体 (Santa Cruz Biotechnology社製) およびActin抗体 (Santa Cruz Biotechnology社製) で処理した。1次抗体を洗浄後、HRP標識二次抗体を処理し、洗浄後、ECL PlusまたはECL (GEヘルスケア社製) を用いた化学発光法によってシグナルを検出した。

結果を図2に示す。

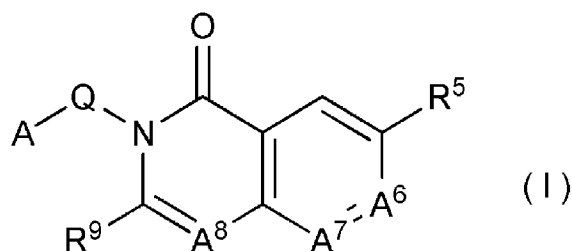
[1823] これらの結果より、本発明化合物の高いDDR1阻害活性と抗腫瘍効果を有することが認められた。

産業上の利用可能性

[1824] 本発明により、DDR1阻害作用を有する化合物が提供される。また、本発明によりがんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療のための医薬が提供される。

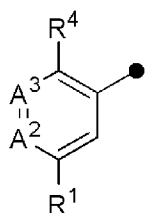
請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I)、

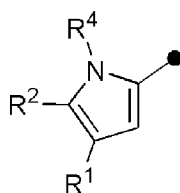


[式中

Aは、下記式(1)または(2)を表わし、



(1)



(2)

Qは、CH₂またはNHを示し；

R¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、またはアミノ基を示し、該C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、およびC₁₋₆アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A²は、CR²、またはNを示し；

R²は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

A³は、CR³、またはNを示し；

R³は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

R⁴は、C₃₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルメチル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルキルスルファニル基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₆₋₁₀アリールスル

ホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、 C_{6-10} アリールスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、または C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基を示し、該 C_{3-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキルメチル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、 C_{6-10} アリールスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、および C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、または C_{1-6} アルキルスルフィニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^6 は、 CR^6 、またはNを示し；

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ハロゲン原子、ホルミル基、 $[1, 3]$ ジオキソランまたは下記式(i)で表わされる基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、または C_{2-6} アルケニル基は1～5個のアミノ基、水酸基、および／または OSO_2CH_3 基により置換されていてもよく、



式(i)中、

Xは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNH(CH_2)_1-$ 、または $-(CH_2)_nO(CH_2)_1-$ 、を示し、

YはC₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のハロゲン原子、オキソ基、および／またはC₁₋₃アルキル基により置換されていてもよく、

Zは水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR^c$ 、 $-NH(CH_2)_mCOR^c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)COR^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCOR^e$ 、 $-(CH_2)_mCOOR^e$ 、 $-(CH_2)_mNH SO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^f$ 、 $-(CH_2)_mCONR^gR^h$ 、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、または3～12員複素環を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、C₃₋₈シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環、および／またはシアノ基により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、および／またはオキソ基により置換されていてもよく、

nは0、1、2、または3を示し、

lは0、1、2、または3を示し、

mは0、1、2、または3を示し、

R^a、R^bは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該C₁₋₆アルキル基は1～5個のハロゲン原子、アミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、水酸基、および／またはシアノ基により置換されていてもよく、

R^cは、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニ

ル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、または3～12員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個のアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

R_d は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は1～5個の C_{1-6} アルコキシ基、および／またはアミノ基により置換されていてもよく、

R_e は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

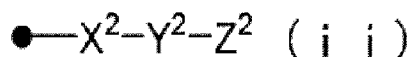
R_f は、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R_g 、 R_h は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または3～12員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個のアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

また、 R^5 、 R^6 は互いに結合して4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を形成していてもよく、

A^7 は、 CR^7 、またはNを示し；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、

Y^2 は、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、

Z^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、シアノ基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環、または $COOR_i$ を示し、

p は0、1、または2を示し、

R_i は、 C_{1-6} アルキル基を示し；

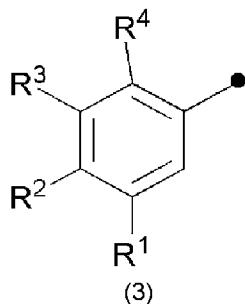
A^8 は、CH、またはNを示し；

R^9 は、水素原子、またはアミノ基を示す。]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項2]

A が下記式(3)である、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩；



。

[請求項3]

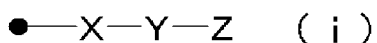
R^4 が C_{1-6} アルキルスルホニル基、または C_{1-6} アルキルスルファニル基である請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項4]

R^5 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項5]

R^6 が水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示し、



Xは CH_2 、または $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ホモモルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、(R)もしくは(S)-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン、3-オキソピペラジン、アゼチジン、または2-オキソイミダゾリジンを示し、

Zは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{4-6} シクロアルキル基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCOR}_c$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{COR}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)\text{COR}_c$ 、 OR_d 、 $-\text{COR}_e$ 、 $-\text{COOR}_e$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_g\text{R}_h$ 、またはアゼチジン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、もしくはオキセタンを示し、該アゼチジン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、またはオキセタンは1～5個のハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、および／またはオキソ基により置換されていてもよく、

mは0、または1を示し、

R_a 、 R_b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、プロパー-2-イニルまたはオキセタンを示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～5個のハロゲン原子またはアミノ基により置換されていてもよく、

R_c は、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{4-6} シクロアルキル基またはアミノ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～2個のアミノ基、モノ C_{1-2} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-2} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R_d は、水素原子、 C_{1-2} アルキル基または C_{2-3} アルケニル基を示し、該 C_{1-2} アルキル基は1～2個の C_{1-2} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R e は、水素原子、または C₁₋₄ アルキル基を示し、該 C₁₋₄ アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

R f は、C₁₋₃ アルキル基、アミノ基、モノ C₁₋₃ アルキルアミノ基、またはジ C₁₋₃ アルキルアミノ基を示し、

R g、R h は同一または異なって、水素原子、または C₁₋₃ アルキル基を示す；

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項6] R⁷ は水素原子、またはハロゲン原子を示す請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項7] R⁹ は、水素原子を示す請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

[請求項8] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

[請求項9] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療用である請求項 8 記載の医薬。

[請求項10] 線維症、および／または炎症の治療用である請求項 8 記載の医薬。

[請求項11] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[請求項12] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含有する組成物の医薬的に有効な量を、線維症、および／または炎症の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[請求項13] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療剤の製造のための、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。

- [請求項14] 線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩の使用。
- [請求項15] がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療における使用のための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。
- [請求項16] 線維症、および／または炎症の治療における使用のための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩。