

明 細 書

発明の名称：キナゾリンジオン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、キナゾリンジオ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、キナゾリンジオン誘導体に関連し、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ンジオ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、一側尿管結さつで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、ckit、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、ckit、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INN0-406（特許文献4、非特許文献18）、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：FASBB 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、20

12年2月26日

非特許文献4：Oncol Rep、第24巻、第311-319頁、201

0年

非特許文献5：Clin Cancer Res、第18巻、第969-98

0頁、2012年

非特許文献6：Oncogene、第25巻、第594-6002頁、20

06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17672-17

681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

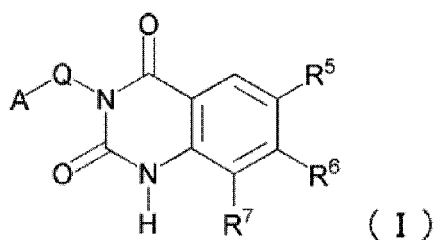
発明が解決しようとする課題

[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

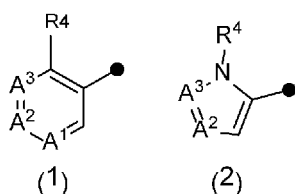
[0008] 本発明は、具体的には以下を含む。

[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；

A¹は、N、またはCR¹を示し；

R¹は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、および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く、

A²および／またはA³がNの場合には、R¹は、水素原子であってもよく；

；

A²は、N、またはCR²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、N、またはCR³を示し；

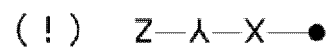
R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

R⁴は、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、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、C₃₋₈シクロ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、またはC₆₋₁₀アリールスルフィニル基を示し；

R⁵は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆ア

ルケニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-8} -シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環または C_{1-6} アルキルアシル、 C_{1-6} アルキル基を示し、該 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、または C_{1-6} アルキルアシル、 C_{2-6} アルケニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} 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 (!) で表わされる基を示し、該 C_{1-6} 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 (!) 中、

Xは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ 、を示し、

Yは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、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_{3-8} -シクロアルキル基、 $-(CH_2)_m-NRaRb$ 、 $-NHCO(CH_2)_mRc$ 、 $-(CH_2)_mNHCO Rc$ 、 $-NH(CH_2)_mCORc$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)CO Rc$ 、 $-(CH_2)_mORD$ 、 $-(CH_2)_mCORe$ 、 $-(CH_2)_mCOOR$ 、 e 、 $-(CH_2)_mNH SO_2Rf$ 、 $-(CH_2)_mSO_2Rf$ 、 $-(CH_2)_mCO ONRgRh$ 、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、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、

mは0、1、2、または3を示し、

R a、R bは同一又は異なつて、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 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 $-SO_2$ ル基を示し、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_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、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、または C_{2-6} アルキニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は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、

R g、R hは同一又は異なつて、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、

R iは、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または下記式(!!)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、



X²は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、

Y²は、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、

Z²は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコ

キシ基、 C_{3-7} シクロアルキル基、シアノ基、または $COOR_i$ を示し、

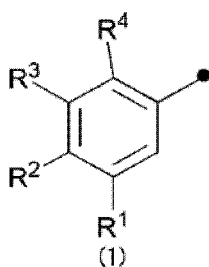
p は0、1、または2を示し、

R_i は、 C_{1-6} アルキル基を示す。]

で表わされる化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0009] [2]

Aが下記式(1)である、[1]に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。



[0010] [3]

Qが CH_2 である、[1]または[2]に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0011] [4]

— R^2 が、水素原子、または C_{1-3} アルキル基である[1]～[3]のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0012] [5]

R^3 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子である[1]～[4]のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0013] [6]

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]～[5]のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

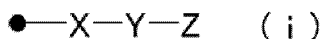
[0014] [7]

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〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0015] 〔8〕

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 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、3, 3-ジメチルピペラジン、(R)もしくは(S)-ヘキサヒドロ-ピローロ〔1, 2-a〕ピラジン、3-オキソピペラジン、アゼチジン、ピリジン、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、 $-(CH_2)_mNR_aR_b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR_c$ 、 $-(CH_2)_mNHCOR_c$ 、 $-NH(CH_2)_mCOR_c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)COR_c$ 、 OR_d 、 $-COR_e$ 、 $-COOR_e$ 、 $-NHOSO_2R_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-(CH_2)_mCONR_gR_h$ 、またはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、もしくはオキセタンを示し、該ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、およびオキセタンは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

C₁₋₂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、

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、

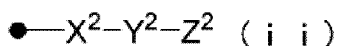
R_fは、C₁₋₃アルキル基、アミノ基、モノC₁₋₃アルキルアミノ基、またはジC₁₋₃アルキルアミノ基を示し、

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；

〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0016] 〔9〕

R⁷はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆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C₁₋₆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、



X²は、 $\text{---CH}_2\text{---}$ を示し、

Y²は、ピペラジンを示し、

Z²は、水素原子、メチル基、またはCOOR_iを示し、

R_iはC₁₋₆アルキル基を示す

〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0017] 〔10〕

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を有効成分として含有する、医薬。

[0018] 〔11〕

がんの予防用または治療用、および／またはがんの浸潤・転移の予防用または治療用である〔10〕記載の医薬。

[0019] 〔12〕

線維症、および／または炎症の予防または治療用である〔10〕記載の医薬。

[0020] [13]

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、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・転移の治療に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0021] [14]

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、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／または炎症の治療に投与することを含む、該疾患の治療方法。

[0022] [15]

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〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

[0023] [16]

線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

[0024] [17]

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〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

[0025] [18]

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〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

発明の効果

[0026] 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、D₁ s c o i d i n R e c e p t o r 1 (D₁R₁)の選択的阻害効果を有する。本願の化合物はD₁R₁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充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

[0027] [図1]化合物F-1による抗腫瘍効果を示すグラフである。

[図2]化合物F-1による腫瘍内におけるD₁R₁リソ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

[0028] 本発明は、キナゾリンジオン誘導体およびその利用に関する。本発明者は、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D₁R₁阻害作用を有することを見出した。

[0029] 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-C₆、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、C₁₋₆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。

[0030] 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-プロピル基、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。

- [0031] 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。
- [0032] 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。
- [0033] 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。
- [0034] 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。
- [0035] 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。
- [0036] 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、ビスシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、C₃₋₇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。
- [0037] 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C₆₋₁₀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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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、(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、ジオキサランなどが挙げられる。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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₋

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。

[0047] 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、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-3} 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。

[0048] 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、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} 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。

[0049] 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、 C_{6-10} 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。

[0050] 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、 C_{6-10} 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、2-ナフ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「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、 C_{6-10} 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。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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。

[0056] 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、メタンサルホン酸塩、

ポートルエンスルホン酸塩などがあげられる。

[0057] 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。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 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、本発明に含まれる。

[0061] 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、本発明に含まれる。

[0062] 本発明に係る化合物には、そのプロトタイプが含まれる。プロトタイプは、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

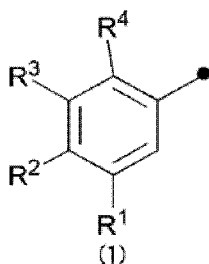
よらない複合体及び塩を含む。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 前記Aは、好ましくは、下記式(1)である。



[0066] 前記Qは、好ましくは、 CH_2 である。

[0067] 前記 A^1 は、好ましくは、 CR^1 である。

[0068] 前記 R^1 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。

[0069] 前記 A^2 は、好ましくは、 CR^2 である。

[0070] 前記 R^2 は、好ましくは、水素原子、または C_{1-3} アルキル基であり、さらに好ましくは水素原子である。

[0071] 前記 A^3 は、好ましくは、 CR^3 である。

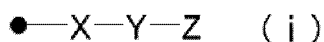
[0072] 前記 R^3 は、好ましくは、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは水素原子、塩素原子、またはメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0073] 前記 R^4 は、好ましくは、 C_{2-4} アルキルスルホニル基、 C_{2-4} アルキルスルファニル基、または C_{2-4} アルキルスルフィニル基であり、さらに好ましくは C_{2-4} 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。

[0074] 前記 R^5 は、好ましくは、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、 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。前記 R^5 は、さらに好ましくはハロゲン原子、 C_{1-2} アルキル基、または C_{1-2} アルコキシ基を示し、該 C_{1-2} アルキル基、 C_{1-2} 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 R^5 は、より好ましくはトリフルオロメチル基、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。

[0075] 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。



[0076] 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。

[0077] 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、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。

[0078] 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、 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCO R^c$ 、 $-NH(CH_2)_mCO R^c$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)CO R^c$ 、 $-OR^d$ 、 $-COR^e$ 、 $-COOR^e$ 、 $-NH SO_2 R^f$ 、 $-SO_2 R^f$ 、 $-(CH_2)_mCONR^gR^h$ 、または 5～6 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 5～6 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。さらに好ましくは、水素原子、 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-NHCO(CH_2)_mR^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCO R^c$ 、 $-COR^e$ 、または4～6員複素環であって、 m が0または1を表わす。

[0079] 前記 R^a 、 R^b は、好ましくは同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、または $-SO_2CH_3$ 、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 C_{1-3} 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い。さらに好ましくは同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、または $-SO_2CH_3$ を示す。

[0080] 前記 R^c は、好ましくは C_{1-4} 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_{1-4} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノ C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ C_{1-4} 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、 C_{1-2} アルキル基、 C_{1-2} アルコキシ基またはアミノ基を示し、該 C_{1-2} アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノ C_{1-2} アルキルアミノ基、ジ C_{1-2} アルキルアミノ基により置換されていてもよい。

[0081] 前記 R^d は、好ましくは水素原子または C_{1-3} アルキル基、または C_{2-3} アルケニル基を示し、該 C_{1-3} 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、さらに好ましくは水素原子またはメチル基である。

[0082] 前記 R^e は、好ましくは水素原子または 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 C_{1-2} アルキル基を示し、該 C_{1-2} 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。

[0083] 前記 R^f は、好ましくは 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、ジ C_{1-3} 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。

[0084] 前記 R^g 、 R^h は、同一又は異なって、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基である。

[0085] 前記 R^1 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、ビニル基または下記式 (ii) で表わされる基である。



[0086] 前記 X^2 は、好ましくは単結合、 $-(CH_2)_p-$ であって、 p が0または1を表わし、さらに好ましくは p が1である。

[0087] 前記 Y^2 は、好ましくは5～6員複素環であり、さらに好ましくはピペラジンである。

[0088] 前記 Z^2 は、好ましくは水素原子、メチル基、 $-COOR^i$ である。

[0089] 前記 R^i は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル基である。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 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

サンギウム増殖性腎炎、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。

[0093] 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。

[0094] 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。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 外用剤を製造する方法は限定されず、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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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1μg/kg-3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg-1000μg/kgである。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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。

AcOH 酢酸

AD mix Asymmetric Dihydroxylation Mix (アシンメトリック ジヒドロキシレーション ミックス)

A I B N	アゾビスイソブチロニトリル
B o c	t-ブトキシカルボニル
B o c ₂ O	二炭酸ジ-t-ブチル
B O P	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム塩またはその誘導体
B u P A d 2	ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン
9-B B N	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン
C P M E	シクロペンチルメチルエーテル
C D I	1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン
D C C	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
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	ジメチルアセトアミド
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
D M T-MM	4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド
D P P A	ジフェニルリン酸アジド
d p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
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'-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

L D A リチウムジイソプロピルアミド

L i H M D S リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (=リチウムヘキサメチルジシラジド

m - C P B A m -クロロ過安息香酸

n - B u L i n -ブチルリチウム

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

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 - i - プ
ロポキシ - 1 , 1' -ビフェニル

T B M E t -ブチルメチルエーテル

T B A F フッ化テトラブチルアンモニウム

T B S C l 塩化 t -ブチルジメチルシリル

T E A トリエチルアミン

T F A トリフルオロ酢酸

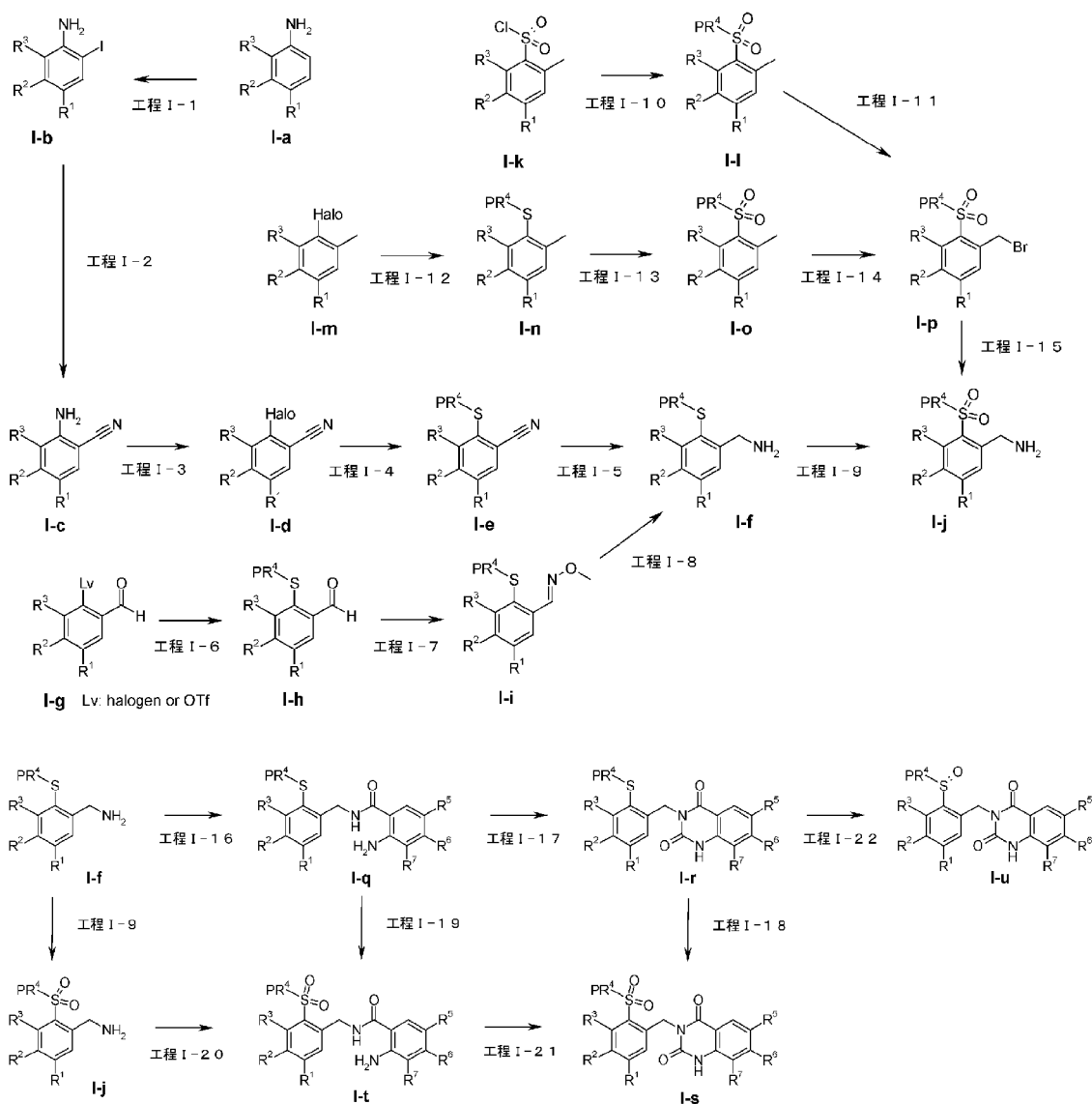
T H F テトラヒドロフラン

W S C D l 1 -エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド塩酸塩

X - P h o s 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

[0115] 製造方法 I

式 (I) において、Q が CH_2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 がそれぞれ CR^1 、 CR^2 、 CR^3 であり、 R^6 、 R^7 が H もしくはハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0116] 工程 I-1

アニリン誘導体 I-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 I-a を炭酸水素ナトリウムの存在下、ヨウ素（I₂）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。

[0117] 工程 I-2

ヨードアニリン誘導体 I-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 I-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望ましい。

[0118] 工程 I-3

シアノアニリン誘導体 I-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 I-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、メタンスルホン酸、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。

[0119] 工程 I-4

ハロベンゾニトリル誘導体 I-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 I-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、LiH

MDS、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、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体I－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、国際公開公報WO2006/038741に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体I－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。

[0120] 工程I－5

アルキルスルファニルベンゾニトリル誘導体I－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I－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。

[0121] 工程I－6

アルデヒド体I－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I－gをPR⁴に対応する金属アルキル／ア

リー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、国際公開公報WO 2009/131245に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1-4に挙げた記載の方法のように、アルデヒド体1-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、国際公開公報WO 2006/038741に記載の方法のように、アルデヒド体1-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。

[0122] 工程1-7

アルキルスルファニルベンズアルデヒド誘導体1-hのオキシム化工程である。当工程は、塩基の存在下、アルデヒド体1-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。

[0123] 工程1-8

O-メチルオキシム誘導体1-iの還元工程である。当工程は、O-メチルオキシム誘導体1-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℃から90℃の間で行うとよい。

[0124] 工程 I-9

スルファニルベンジルアミン誘導体 I-f のスルホキシド体への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 I-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キシドへと変換し、塩酸処理することによりBoc基の脱保護を行うことで実施可能であり、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法を参考にしてゐる。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 I-j は、塩酸塩として単離しても構わない。

[0125] 工程 I-10

塩化スルホニル誘導体 I-k のアルキル化工程である。当工程は、塩化スルホニル誘導体 I-k を加熱下、還元剤を用いてスルフィナートへと系中にて変換し、その後、アルキル剤で処理することによるアルキル化を行うことで実施可能である。例えば、Bioorg. Med. Chem. 13(2005) 397-416の方法で実施可能である。スルフィナートへの還元剤としては好ましくは亜硫酸ナトリウムであり、アルキル剤としてはハロゲン化アルキルや2-ハロカルボン酸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。

[0126] 工程 I-11

スルホニルトルエン誘導体 I-l 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 I-l 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

BN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80℃以上である。

[0127] 工程 I-12

ハロベンゼン誘導体 I-m 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 I-m 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。

[0128] 工程 I-13

スルファニルトルエン誘導体 I-n からスルホキシド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 I-n 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、*t*BuOOH、 H_2O_2 、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。

[0129] 工程 I-14

スルホニルトルエン誘導体 I-o 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 I-o 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-11 と同様である。

[0130] 工程 I-15

ベンジルブロミド誘導体 I-p 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 I-p 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 I-j は、塩酸塩として単離しても構わない。

[0131] 工程 I-16

スルファニルベンジルアミン誘導体 I-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 I-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。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。上記の好適条件において、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、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFなどである。

[0132] 工程 I-17

2-アミノベンズアミド誘導体 I-q の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体 I-q を塩基存在下、カルボニル化剤と反応させることで実施可能である。カルボニル化剤としては、カルボニルジイミダゾール、トリホスゲン、ホスゲン、チオホスゲン、クロロ蟻酸フェニル、クロロ蟻酸アルキル、尿素、一酸化炭素などが挙げられるが、好ましくはカルボニルジイミダゾール、トリホスゲンである。塩

基としては、好ましくは、DBU、ピリジン、トリエチルアミンである。溶媒としては、エーテル系溶媒、非プロトン性極性溶媒、ハロメタン系溶媒などが挙げられるが、好ましくはTHF、ジクロロメタン、DMFである。

[0133] 工程 1-18

スルファニルキナゾリンジオン誘導体 1-r からスルホキシド体への酸化工程である。当工程は、スルファニルキナゾリンジオン誘導体 1-r 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 1-13 と同様である。

[0134] 工程 1-19

スルファニルベンズアミド誘導体 1-q からスルホキシド体への酸化工程である。当工程は、スルファニルベンズアミド誘導体 1-q 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 1-13 と同様である。

[0135] 工程 1-20

スルホニルベンジルアミン誘導体 1-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 1-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 1-16 と同様である。

[0136] 工程 1-21

2-アミノベンズアミド誘導体 1-t の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体 1-t を塩基存在下、カルボニ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 1-17 と同様である。

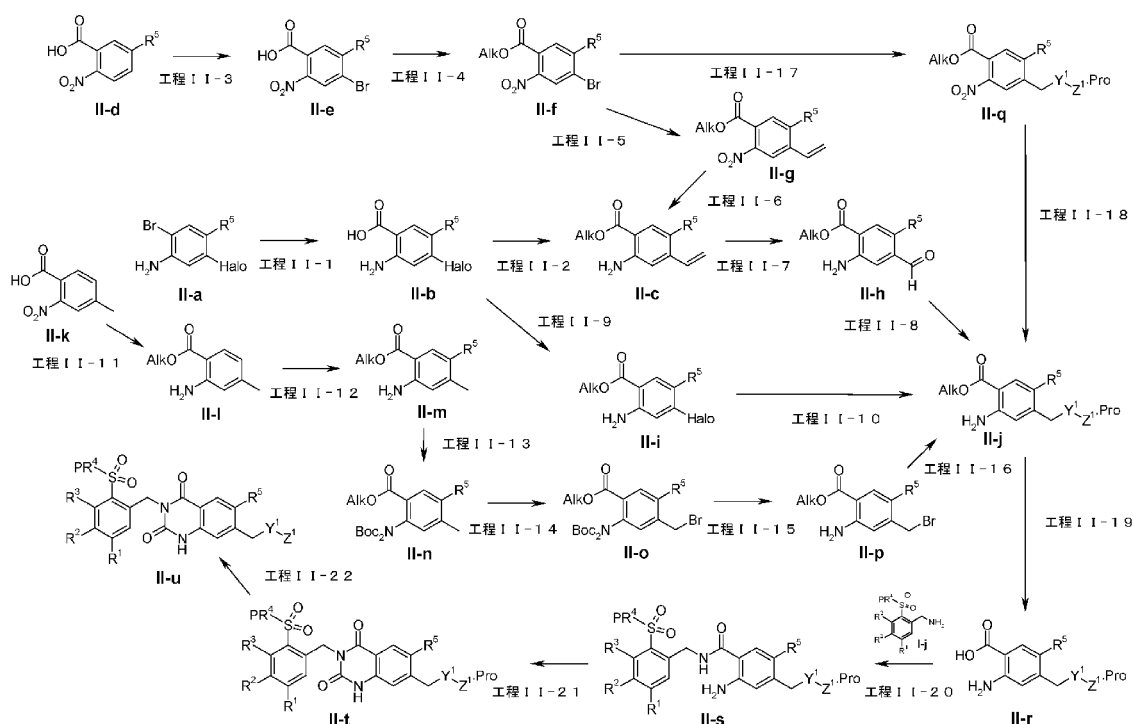
[0137] 工程 1-22

スルファニル誘導体 1-r のスルフィニル化工程である。当工程は、スルファニル誘導体 1-r を酸化剤と反応させることで実施可能であり、得られるスルファニル誘導体 1-u はラセミ体である。酸化剤としては、mCPB

A、 $t\text{BuOOH}$ 、 H_2O_2 、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 $m\text{CPBA}$ であり、好ましい試薬の当量は0.9～1.0当量である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

[0138] 製造方法 I

式(I)において、Qが CH_2 、 A^1 、 A^2 、 A^3 がそれぞれ CR^1 、 CR^2 、 CR^3 であり、 R^4 がスルホニル基、 R^6 が $\text{X}^1\text{Y}^1\text{Z}^1$ 、 R^7 がHで表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0139] 工程 I-1

ブロモアニリン誘導体 II-a から安息香酸誘導体 II-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 II-a のアミノ基を塩基性条件下、ジBoc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 -Bu基とアミン保護基のBoc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Boc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、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THF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THFである。t-Bu基とBoc基の脱保護においては、酸として塩酸、硫酸、TFAなどが挙げられるが、好ましくはTFAであり、溶媒としては、好ましくは、ジクロロメタンである。

[0140] 工程 11-2

安息香酸誘導体 11-b からビニル安息香酸エステル誘導体 11-c への2段階変換工程である。当工程は、安息香酸誘導体 11-b を塩基性条件下においてアルキル化剤によるカルボン酸のエステル化を行い、単離精製した後、加熱条件下、Pd触媒を用いたビニル化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-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やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはDMFである。ビニル化においては、Pd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Pd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BuPAD2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。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。

[0141] 工程 11-3

ニトロ安息香酸誘導体 11-d のハロゲン化工程である。当工程は、ニトロ安息香酸誘導体 11-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。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。好ましくは、N-ハロゲンコハク酸イミドの一つであるNBSである。溶媒としては、好ましくは濃硫酸である。

[0142] 工程 11-4

ニトロ安息香酸誘導体 11-e からのエステル化工程である。当工程は、ニトロ安息香酸誘導体 11-e 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などが挙げられるが、好ましくはDMFである。

[0143] 工程 11-5

ハロ安息香酸エステル誘導体 11-f からのC-C結合生成によるビニル化工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体 11-f を塩基、ビニル化剤の存在下、Pd触媒を用いた加熱反応を行うことで実施可能である。Pd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Pd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BuPA2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、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、*t*-BuONa、LDA、LiHMDS、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。

[0144] 工程 I I - 6

ニトロ安息香酸エステル誘導体 I I - g のアミノ化（還元）工程である。当工程は、ニトロ安息香酸エステル誘導体 I I - g 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。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2-プロパノールと水の混合溶媒である。

[0145] 工程 I I - 7

ビニルアニリン誘導体 I I - c からベンズアルデヒド誘導体 I I - h への2段階変換工程である。当工程は、ビニルアニリン誘導体 I I - c にオスミウム試薬を用いた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、国際公開公報 WO 2010/065760 に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。

[0146] 工程 I I - 8

ベンズアルデヒド誘導体 I I - h 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 I - h 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。

[0147] 工程 11-9

安息香酸誘導体 11-b からのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体 11-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 11-4 と同様である。

[0148] 工程 11-10

ハロ安息香酸エステル誘導体 11-i 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、ハロ安息香酸エステル誘導体 11-i を、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂-Y1-Z1-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。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、Ru-Phos、nBuPAD₂、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、Ru-Phos 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。

[0149] 工程 11-11

ニトロ安息香酸誘導体 11-k からアミノ安息香酸エステル体 11-1 への 2 段階変換工程である。当工程は、ニトロ安息香酸誘導体 11-k を、塩基の存在下、アルキル化剤と反応させ、ニトロ安息香酸エステル誘導体を単離精製した後、引き続き、還元剤によりニトロ基を還元させることで実施可能である。エステル化におけ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などが挙げられるが、好ましくはDMFである。ニトロ基の還元における還元剤としては、パラジウムオンカーボンなどのパラジウム触媒、Raney Niなどのニッケル触媒、アダムス触媒などの白金触媒等の接触水素化還元剤や、水素化リチウムアルミニウムなどのヒドリド還元剤、また、金属粉末などが挙げられる。好ましくは、パラジウムオンカーボンなどのパラジウム触媒である。溶媒としては、アルコール、酢酸エチル、ハロメタン系溶媒、芳香族系溶媒、水などが挙げられるが、好ましくはメタノールである。

[0150] 工程 11-12

アミノ安息香酸エステル誘導体 11-1 のハロゲン化工程である。当工程は、アミノ安息香酸エステル誘導体 11-1 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。好ましくは、N-ハロゲンコハク酸イミドの一つであるNBSやNCSである。溶媒としては、好ましくはDMFである。

[0151] 工程 I I - 1 3

アミノ安息香酸エステル誘導体 I I - m のアミノ基に対するジBoc基による保護化工程である。当工程は、アミノ安息香酸エステル誘導体 I I - m を塩基の存在下、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることで実施可能である。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソブチルメチルアミン、DBU、水素化ナトリウム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。反応が遅い場合には、4-DMAPを添加することが好ましい。溶媒としては、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒、非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくはアセトニトリルやジクロロメタンである。

[0152] 工程 I I - 1 4

トルエン誘導体 I I - n のブロモ化工程である (Wohl-Ziegler 反応)。当工程は、トルエン誘導体 I I - n を加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ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 - 1 1 と同様である。

[0153] 工程 I I - 1 5

ジBocアミン誘導体 I I - o の脱ジBoc化工程である。当工程は、ジBocアミン誘導体 I I - o 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。

[0154] 工程 I I - 1 6

臭化ベンジル誘導体 I I - p 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 I I - p を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。反応が遅い場合には、塩基を加えることが好ましい。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-ジイソブチルエチルアミン、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。

[0155] 工程 11-17

ハロ安息香酸エステル誘導体 11-f 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、ハロ安息香酸エステル誘導体 11-f を、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂-Y1-Z1-Pro に対応する Molander 試薬（カリウムトリフルオロボレート誘導体）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。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 11-10 と同様である。

[0156] 工程 11-18

ニトロ安息香酸エステル誘導体 11-q のアミノ化（還元）工程である。当工程は、ニトロ安息香酸エステル誘導体 11-q 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 11-6 と同様である。

[0157] 工程 11-19

安息香酸エステル誘導体 11-j からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 11-j 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℃にて加熱するとよい。

[0158] 工程 11-20

安息香酸誘導体 11-r からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 11-r を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 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 1-16 と同様である。

[0159] 工程 11-21

2-アミノベンズアミド誘導体 11-s の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体 11-s を塩基存在下、カルボニ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 1-17 と同様である。

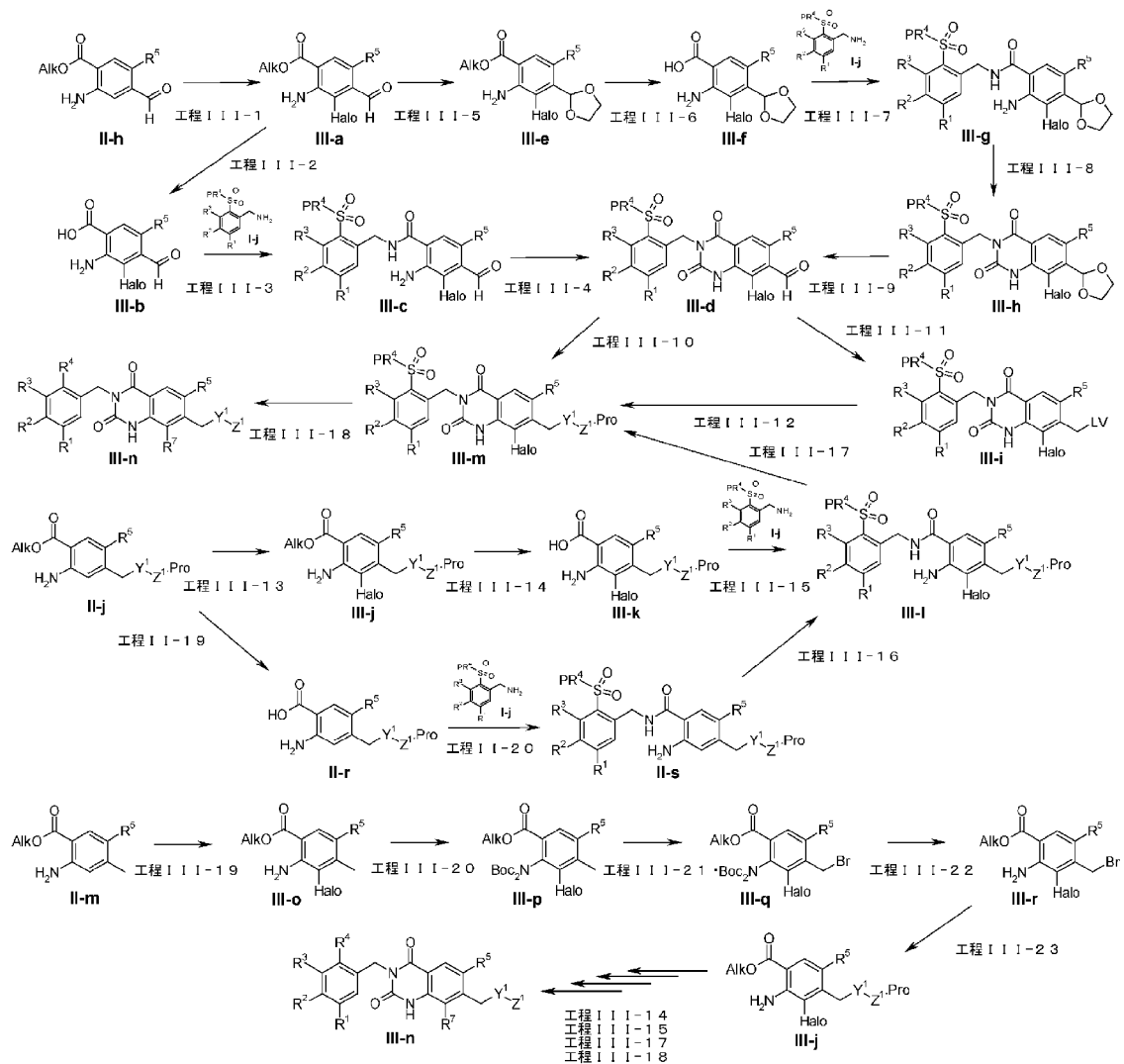
[0160] 工程 11-22

保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体 11-t 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、保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体 11-t 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。

[0161] 製造方法 111

式(1)において、QがCH₂、A¹、A²、A³がそれぞれCR¹、CR²、CR³であり、R⁴がスルホニル基、R⁶がX¹Y¹Z¹、R⁷がハロゲンで表わ

される場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0163] 工程 111-2

安息香酸エステル誘導体 111-a からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 111-a 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 11-19 と同様である。

[0164] 工程 111-3

安息香酸誘導体 111-b からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 111-b を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 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 1-16 と同様である。

[0165] 工程 111-4

2-アミノベンズアミド誘導体 111-c の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体 111-c を塩基存在下、カルボニ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 1-17 と同様である。

[0166] 工程 111-5

ベンズアルデヒド誘導体 111-a のアルデヒド基に対する 1, 3-ジオキソラニル化による保護基導入工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体 111-a を酸性条件下、エチレングリコールと加熱反応させることで実施可能である。例えば、J. Am. Chem. Soc., 76, 1728 (1954) の方法で実施可能である。酸としては、p-トルエンスルホン酸水和物、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、塩酸、ボロントリフルオリド-ジメチルエーテルコンプレックス、塩化アルミニウム、塩化トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどが挙げられるが、好ましくは p-トルエンスルホン酸水和物である。溶媒としては、芳香族系溶媒、アルコール、ハロメタン系溶媒などが挙げられるが、好ましくはトルエンである。加熱条件としては、ディーン・スターク装置を用いて水

を系外に除去させつつ行う加熱還流が好ましい。

[0167] 工程 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－６

安息香酸エステル誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－e からの鹼化（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 Ⅰ Ⅰ－e 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 Ⅰ－１９と同様である。

[0168] 工程 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－７

安息香酸誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－f からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－f を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 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－１６と同様である。

[0169] 工程 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－８

２－アミノベンズアミド誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－g の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、２－アミノベンズアミド誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－g を塩基存在下、カルボニ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－１７と同様である。

[0170] 工程 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－９

スルホニルキナゾリンジオン誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－h からのアルデヒド保護基の脱保護工程である。当工程は、スルホニルキナゾリンジオン誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－h を含水溶媒中にて、酸と反応させることで実施可能である。酸としては、p-トルエンスルホン酸水和物、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、硫酸、塩酸、酢酸、ヨウ化トリメチルシリルなどが挙げられるが、好ましくは濃硫酸である。含水溶媒としては、アセトン、THF、N-メチルピロリドンなどの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N-メチルピロリドン水溶液である。

[0171] 工程 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－１０

キナゾリンジオンアルデヒド誘導体 Ⅰ Ⅰ Ⅰ－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、キナゾリンジオンアルデヒド誘導体ⅠⅠⅠ-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。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠⅠ-8と同様である。

[0172] 工程ⅠⅠⅠ-11

キナゾリンジオンアルデヒド誘導体ⅠⅠⅠ-dからキナゾリンジオン誘導体ⅠⅠⅠ-iへの2段階変換工程である。当工程は、キナゾリンジオンアルデヒド誘導体ⅠⅠⅠ-dを還元剤と反応させることでヒドロキシル化を行い、単離精製した後、脱離基の導入を行うことで実施可能である。ヒドロキシル化において、還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、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、水素化ホウ素ナトリウムである。溶媒は、エーテル系溶媒、ハロメタン系溶媒、アルコールなどが挙げられるが、好ましくはTHFである。脱離基の導入において、脱離基としては、スルホナート化試薬によるスルホナートなどが挙げられる。具体的には、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、トリフレート基が挙げられるが、好ましくは、トリエチルアミンなどの3級アミン存在下、塩化メタンスルホンと反応させることで実施可能なメタンスルホナートである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒、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。

[0173] 工程ⅠⅠⅠ-12

キナゾリンジオン誘導体ⅠⅠⅠ-i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、キナゾリンジオン誘導体ⅠⅠⅠ-iを、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。反応が遅い場合には、塩基を加えることが好ましい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠⅠ-16と同様である。

[0174] 工程ⅠⅠⅠ-13

安息香酸エステル誘導体ⅠⅠーjのハロゲン化工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体ⅠⅠーj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。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠⅠⅠー1と同様である。

[0175] 工程ⅠⅠⅠー14

ハロ安息香酸エステル誘導体ⅠⅠⅠーjからの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体ⅠⅠⅠーj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ⅠⅠー19と同様である。

[0176] 工程ⅠⅠⅠー15

ハロ安息香酸誘導体ⅠⅠⅠーkからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、ハロ安息香酸誘導体ⅠⅠⅠーkを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体Ⅰー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ー16と同様である。

[0177] 工程ⅠⅠⅠー16

2-アミノベンズアミド誘導体ⅠⅠーsのハロゲン化工程である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体ⅠⅠーs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。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠⅠⅠー1と同様である。

[0178] 工程ⅠⅠⅠー17

2-アミノベンズアミド誘導体ⅠⅠⅠーlの環化工程（キナゾリンジオリゼーション工程）である。当工程は、2-アミノベンズアミド誘導体ⅠⅠⅠーlを塩基存在下、カルボニ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ー17と同様である。

[0179] 工程ⅠⅠⅠー18

保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体ⅠⅠⅠ-m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、保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体ⅠⅠⅠ-m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ⅠⅠ-22と同様である。

[0180] 工程ⅠⅠⅠ-19

トルエン誘導体ⅠⅠ-mのハロゲン化工程である。当工程は、トルエン誘導体ⅠⅠ-m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。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程ⅠⅠⅠ-1と同様である。

[0181] 工程ⅠⅠⅠ-20

ハロ安息香酸エステル誘導体ⅠⅠⅠ-oのアミノ基に対するジBoc基による保護化工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体ⅠⅠⅠ-oを塩基の存在下、二炭酸ジ-tert-ブチル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ⅠⅠ-13と同様である。

[0182] 工程ⅠⅠⅠ-21

ハロトルエン誘導体ⅠⅠⅠ-pのプロモ化工程である(Wohl-Ziegler反応)。当工程は、ハロトルエン誘導体ⅠⅠⅠ-pを加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ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-8と同様である。

[0183] 工程ⅠⅠⅠ-22

ジBocアミン誘導体ⅠⅠⅠ-qの脱ジBoc化工程である。当工程は、ジBocアミン誘導体ⅠⅠⅠ-q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ⅠⅠ-15と同様である。

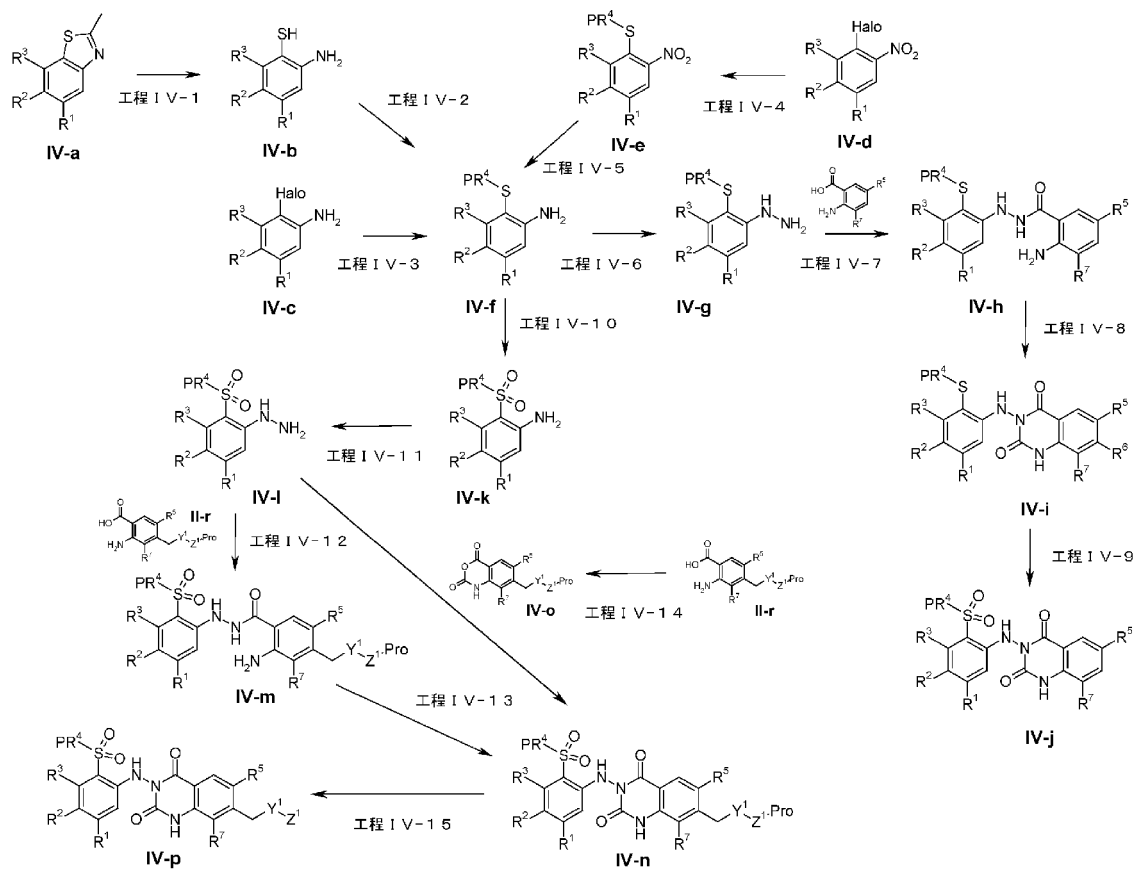
[0184] 工程ⅠⅠⅠ-23

臭化ベンジル誘導体ⅠⅠⅠ-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 I I I - r を Y 1 - Z 1 - 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。反応
 が遅い場合には、塩基を加えることが好ましい。当工程の反応試薬、溶媒な
 どの選択条件は、工程 I I - 1 6 と同様である。

[0185] 製造方法 I V

式 (I) において、Q が NH、A¹、A²、A³ がそれぞれ C R¹、C R²、C
 R³ であり、R⁴ がスルホニル基の場合の骨格を構築する方法の一つである。



[0186] 工程 I V - 1

ベンゾチアゾール誘導体 I V - 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 V - 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. C
 hem. 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。

[0187] 工程 I V - 2

チオフェノール誘導体 I V - 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 V - 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、ヨードアルキル、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ードアルキルである。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、テトラブチルアンモニウムヨード、テトラブチルアンモニウムブロミドなどが挙げられる。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。

[0188] 工程 I V - 3

ハロアニリン誘導体 I V - c のスルファニル化工程である。当工程は、ハロアニリン誘導体 I V - 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、国際公開公報 WO 2009 / 131245 に記載の方法を参考にすることができる。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。

[0189] 工程 I V - 4

ハロニトロベンゼン誘導体 I V - d のスルファニル化工程である。当工程は、ハロニトロベンゼン誘導体 I V - 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ア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、 $t\text{-BuOK}$ 、 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。

[0190] 工程 I V - 5

スルファニルニトロベンゼン誘導体 I V - e 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 V - e 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（EP 1 0 6 5 2 0 4）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、好ましくはエタノールと水の混合溶媒である。

[0191] 工程 I V - 6

スルファニルアニリン誘導体 I V - f 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 V - f 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（ Grieess 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。

[0192] 工程 I V - 7

スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I V - g 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 V - g を縮合剤の存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能である。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である。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。

[0193] 工程 I V - 8

アミノケトヒドラジド誘導体 I V - h の環化工程（キナゾリンジオン化工程）である。当工程は、アミノケトヒドラジド誘導体 I V - h を塩基存在下、カルボニ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 - 17 と同様である。

[0194] 工程 I V - 9

スルファニルキナゾリンジオン誘導体 I V - i からスルホキシド体への酸化工程である。当工程は、スルファニルキナゾリンジオン誘導体 I V - i 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 - 13 と同様である。

[0195] 工程 I V - 10

スルファニルアニリン誘導体 I V - f からスルホキシド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 V - f 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 - 13 と同様である。

[0196] 工程 I V - 11

スルホニルアニリン誘導体 I V - k 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 V - k 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ⅠⅤ－６と同様である。

[0197] 工程ⅠⅤ－１２

アントラニル酸誘導体ⅠⅠ－ｒの環化工程（カルボニル化工程）である。当工程は、アントラニル酸誘導体ⅠⅠ－ｒを塩基存在下、カルボニ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－１７と同様である。

[0198] 工程ⅠⅤ－１３

スルホニルヒドラジド誘導体ⅠⅤ－Ⅰのキナゾリンジオン化工程である。当工程は、スルホニルヒドラジド誘導体ⅠⅤ－Ⅰを封管中、ベンゾオキサジンジオン誘導体ⅠⅤ－ｍと加熱反応させることで実施可能である。溶媒としては、エーテル系溶媒、非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくはＴＨＦである。加熱条件は、好ましくは１００℃である。

[0199] 工程ⅠⅤ－１４

保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体ⅠⅤ－ｎ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、保護アミノスルホニルキナゾリンジオン誘導体ⅠⅤ－ｎ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ⅠⅠ－２２と同様である。

実施例

[0200] 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

Ｂｒｕｋｅｒ社製ＡＲＸ３００（３００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ社製ＡＶＡ
ＮＣＥⅠⅠⅠ６００（６００ＭＨｚ）、ＪＥＯＬ社製ＪＮＭ－ＧＳＸ４００
（４００ＭＨｚ）、ＪＥＯＬ社製ＪＮＭ－ＥＸ２７０（２７０ＭＨｚ）、Ｊ
ＥＯＬ社製ＥＣＡ－４００（４００ＭＨｚ）、またはＶａｒｉａｎ社製４０
０ＭＲ（４００ＭＨｚ）のいずれかを用いて行い、ＮＭＲデータは、ｐｐｍ

(parts per million (δ)) で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

[0201] 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) Waters 社製 Acquity 勾配超高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (SQD)、Waters 社製 Acquity 勾配超高速液体クロマトグラフィー付き SQD2 マススペクトルメーター、Waters 社製 2525 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (ZQ) あるいは、Waters 社製 2524 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (SQD) 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

[0202]

[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	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	Room Temp.	A) 10mM AcONH ₄ , B) MeOH, A/B = 95/5 $\rightarrow$ 0/100 (1 min) $\rightarrow$ 100 (0.4 min)	1	210-400nm
B	SQD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mm I.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-370nm
C	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.6mm I.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-400nm
D	Acquity 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) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm
E	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm
F	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	Room Temp.	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 $\rightarrow$ 70/30 (1 min) $\rightarrow$ 70/30 (0.4 min)	1	210-400nm
G	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 98/2 (1 min) $\rightarrow$ 98/2 (0.4 min)	1	210-400nm
H	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	Room Temp.	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 98/2 (1 min) $\rightarrow$ 98/2 (0.4 min)	1	210-400nm
I	ZQ	Wakosil-II 3C18 AR, 4.6 mm * 30 mm	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 10/90 (0.2 min) $\rightarrow$ 95/5 (3.1 min) $\rightarrow$ 95/5 (1.4 min)	2	210-400nm
J	SQD	ACE 5 C18, 4.5mm I.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210-370nm
K	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) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210-400nm

[0203] 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℃程度の

範囲をいう。

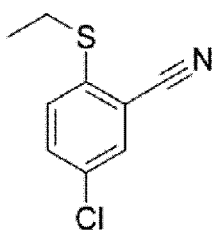
全ての非水性反応は無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。HPLC分取においては、目的物を単離後、必要に応じて中和処理を行いフリー体として得た。

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。

[0204] [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



5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル (3.60 g, 23.1 mmol) のDMF溶液 (46 ml) を0℃に冷却し、窒素雰囲気下炭酸カリウム (9.60 g, 69.4 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。エタンチオール (2.05 ml, 27.8 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液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 (4.57 g, quant.) を無色固体として得た。

HPLC保持時間: 2.47分 (分析条件C)

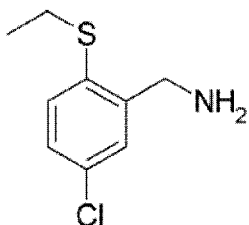
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.01 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.14 (2H, q, $J=7.7$ Hz)

), 1.27 (3H, t, J = 7.7 Hz).

[0205] [実施例2]

化合物2

5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン



5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンゾニトリル（化合物1, 4.57 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。

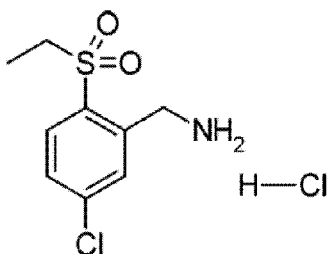
LCMS: m/z 202 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分（分析条件C）

[0206] [実施例3]

化合物3

5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩



化合物3は特許（WO2009131245）記載の方法に従って5-クロロ-2-エチルスルファニルーベンジルアミン（化合物2）より合成した。

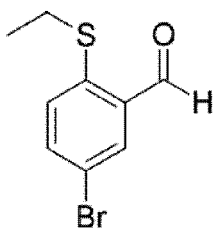
LCMS : m/z 234 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.57分 (分析条件C)

[0207] [実施例4]

化合物4

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド



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、60℃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、1N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%) を黄色のオイルとして得た。

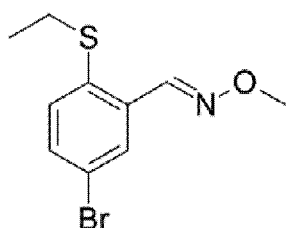
HPLC保持時間 : 0.91分 (分析条件D)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0208] [実施例5]

化合物5

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒドO-メチルオキシム



5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド（化合物4，163mg，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。

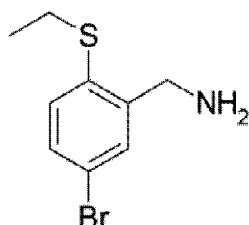
LCMS： m/z 274 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.10分（分析条件D）

[0209] [実施例6]

化合物6

5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンジルアミン



5-ブロモ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒドO-メチルオキシム（化合物5，182mg，0.66mmol）の粗生成物のTHF溶液にボラン-THF錯体の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。

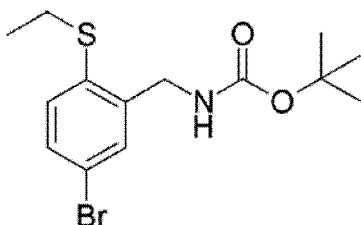
HPLC保持時間：0.48分（分析条件D）

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0210] [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ジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



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6）の粗生成物のTHF溶液（2ml）に Boc_2O （0.148ml、0.64mmol）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、表題化合物（168mg、化合物4からの3段階通算収率73%）を黄色油状物質として得た。

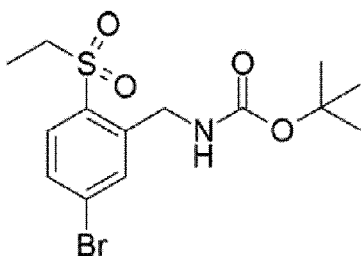
HPLC保持時間：1.01分（分析条件D）

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.184 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.97 (1H, bs), 4.38 (2H, bd, $J=5.7$ Hz), 2.91 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz).

[0211] [実施例8]

化合物 8

(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



(5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物 7, 168 mg, 0.49 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.4 ml) を 0℃ に冷却下、mCPBA (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、表題化合物 (180 mg、収率 98%) を黄色の油状物質として得た。

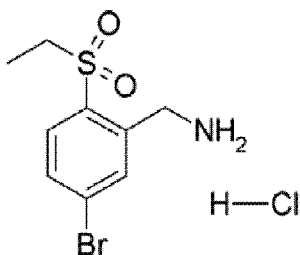
LCMS: m/z 322 [M - (2-メチルプロペン) + H]⁺

HPLC 保持時間: 0.84 分 (分析条件 D)

[0212] [実施例 9]

化合物 9

5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩



(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物 8, 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。

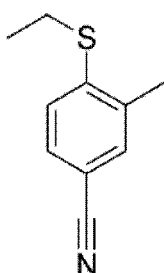
LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.38分（分析条件D）

[0213] [実施例10]

化合物10

4-エチルスルファニル-3-メチル-ベンゾニトリル

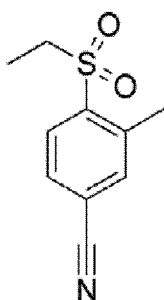


化合物1と同様の条件で、4-フルオロ-3-メチル-ベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

[0214] [実施例11]

化合物11

4-エタンスルホニル-3-メチル-ベンゾニトリル



4-エチルスルファニル-3-メチル-ベンゾニトリル（化合物10、3.96 g、22.3 mmol）のDCM溶液（100 ml）に、mCPBA（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。

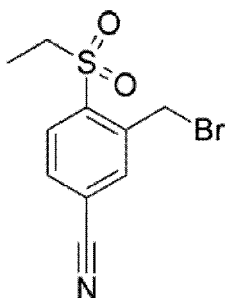
HPLC保持時間：1.58分（分析条件C）

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dt, $J=0.8, 8.1\text{ Hz}$), 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, $J=7.6\text{ Hz}$).

[0215] [実施例12]

化合物12

3-ブロモメチルー4-エタンスルホニルーベンゾニトリル



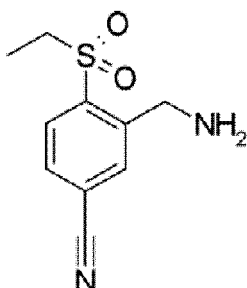
4-エタンスルホニルー3-メチルーベンゾニトリル（化合物11、4.51 g、21.6 mmol）およびNBS（4.22 g、23.7 mmol）の四塩化炭素溶液（100 ml）に70%過酸化ベンゾイル（746 mg、2.2 mmol）を加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をDCMに溶解させて、シリカゲルおよびアミノシリカゲルを用いてろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルとDCMの混合溶媒を用いて懸濁洗浄し、表題化合物（4.14 g、64%）を無色固体として得た。

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, $J=7.3\text{ Hz}$).

[0216] [実施例 1 3]

化合物 1 3

3-アミノメチル-4-エタンスルホニル-ベンゾニトリル

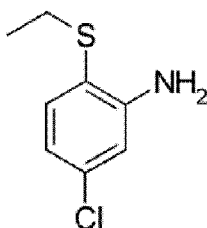
3-ブロモメチル-4-エタンスルホニル-ベンゾニトリル（化合物 1 2、250 mg、0.87 mmol）の EtOH 溶液（12.5 ml）に 25% アンモニア水溶液（2.5 ml）を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM）で精製し、表題化合物（102 mg、46%）を無色固体として得た。

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

HPLC 保持時間: 0.25 分（分析条件 D）

[0217] [実施例 1 4]

化合物 1 4

5-クロロ-2-エチルスルファニル-フェニルアミン

窒素雰囲気下、2-アミノ-4-クロロ-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。

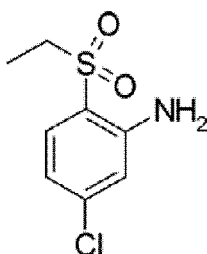
LCMS: m/z 188 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件K）

[0218] [実施例15]

化合物15

5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミン

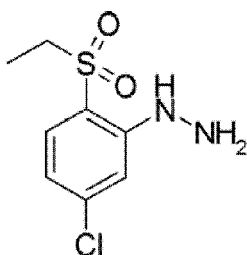


化合物11と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニルアミン（化合物14）より、表題化合物を合成した。

[0219] [実施例16]

化合物16

(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニル)-ヒドラジン



亜硝酸ナトリウム（2.5 g, 36.4 mmol）の水溶液（13.3 ml）を0℃冷却下、5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミン（化合物15、5.33 g, 24.3 mmol）の濃塩酸溶液（26.6 ml）を加え、0℃で1時間攪拌した。0℃に冷却下、塩化第一スズ（11.5 g, 60.7 mmol）の濃塩酸溶液（26.6 ml）を加え、さらに1時

間攪拌した。5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応混合液をpH 8～8.5にし、酢酸エチルで抽出した。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（4.80 g, 84%）を得た。

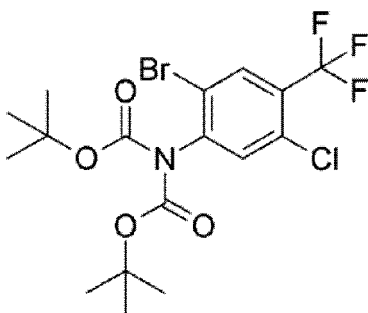
LCMS: m/z 235 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分（分析条件K）

[0220] [実施例17]

化合物17

4-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン



2-ブロモ-5-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルアミン（26.8 g、98 mmol）、DMAP（2.39 g、20 mmol）のTHF懸濁液（500 ml）にBoc₂O（53.3 ml、240 mmol）を加え、室温にて2.5時間攪拌した。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（45.9 g、99%）を無色固体として得た。

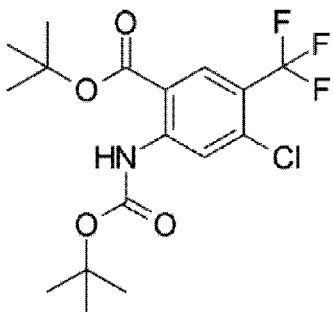
HPLC保持時間: 1.12分（分析条件D）

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

[0221] [実施例18]

化合物18

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロ

メチルー安息香酸tert-ブチルエステル

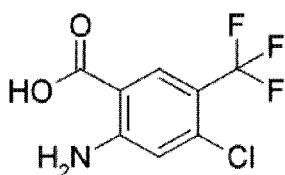
4-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン（化合物17、20.5g、43mmol）のTHF溶液（430ml）に、-78℃にて1.57M n-BuLiヘキサン溶液（33ml、52mmol）を10分かけて加えた後、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（200ml）を加えてから室温まで昇温し、酢酸エチル（400ml）を加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（13.9g、82%）を無色固体として得た。

HPLC保持時間：1.29分（分析条件D）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：10.55（1H, s）, 8.72（1H, s）, 8.22（1H, s）, 1.62（9H, s）, 1.55（9H, s）.

[0222] [実施例19]

化合物19

2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸tert-ブチルエステル（化合物18、13.9g、

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を粗生成物として得た。

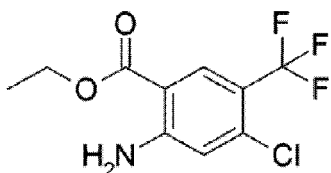
LCMS: m/z 240 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.71 分 (分析条件 D)

[0223] [実施例 20]

化合物 20

2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



上記で得られた 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 19) 粗生成物の DMF 溶液 (176 ml) に、炭酸カリウム (19.4 g、141 mmol) およびヨウ化エチル (4.22 ml、53 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水 (170 ml) 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 (5.89 g、化合物 18 からの 2 段階収率 63%) を黄色固体として得た。

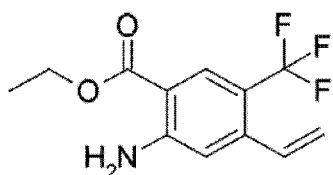
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.93 分 (分析条件 D)

[0224] [実施例 21]

化合物 21

2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物20、9.00g、34mmol）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（6.31g、47mmol）、BuPA d2（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時間攪拌した。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。

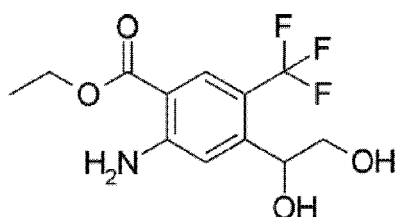
LCMS: m/z 260 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.94分（分析条件D）

[0225] [実施例22]

化合物22

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



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5分間攪拌した。この反応液に2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物21、14.4g、56mmol）のTBME溶液（140ml）および水（140ml）を加え、室温にて0.5時間

撈拌した。反応混合物に亜硝酸ナトリウム（35.1 g、509 mmol）を加え、室温にて1時間撈拌した。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（12.9 g、79%）を無色固体として得た。

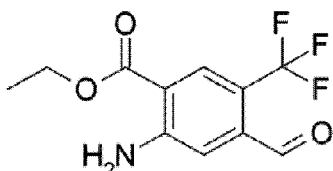
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.63分（分析条件D）

[0226] [実施例23]

化合物23

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



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-安息香酸エチルエステル（化合物22、16.0 g、54 mmol）のTBME溶液（546 ml）に、水（273 ml）、過ヨウ素酸ナトリウム（16.4 g、76 mmol）を加え、室温にて7時間撈拌した。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（14.1 g、99%）を黄色固体として得た。

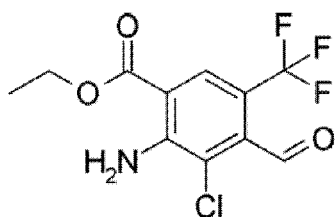
LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件D）

[0227] [実施例24]

化合物24

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物23、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（40mL）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（3.47g、85%）を黄色固体として得た。

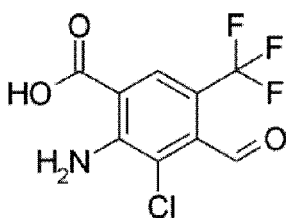
LCMS: m/z 296 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.89分（分析条件D）

[0228] [実施例25]

化合物25

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



2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物24、3.47g、12mmol）のエタノール溶液（117mL）に1N水酸化ナトリウム水溶液（23mL）を加え、60℃にて1時間撹拌した。室温まで冷却後、1N塩酸水溶液（23mL）を加え、反応液を減圧濃縮して、表題化合物の粗生成物を得た。

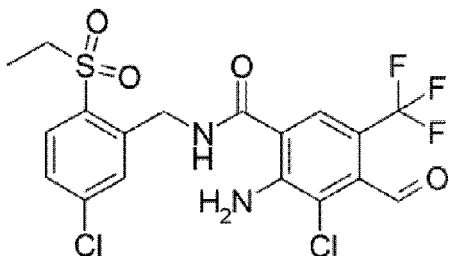
LCMS: m/z 266 $[M-H]^-$

HPLC保持時間: 0.67分（分析条件D）

[0229] [実施例26]

化合物 26

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
ジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



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25、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-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物3、3.17 g、11.7 mmol）、DIPEA（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（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。

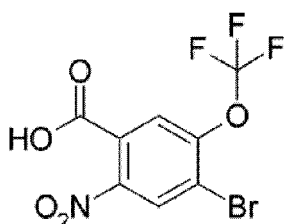
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分（分析条件D）

[0230] [実施例27]

化合物 27

4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸

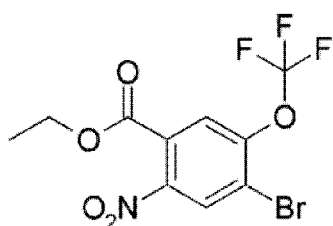


2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（25.3 g、0.10 mol）の濃硫酸（75 ml）溶液を80℃に加温し、NBS（18 g、0.10 mol）を15分おき3回に分けて加えた。80℃にて2時間攪拌した後、NBS（9.0 g、0.050 mol）と濃硫酸（25 ml）を加え、80℃にてさらに3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、氷水に加えて固体をろ取した。これをH₂O、メタールで洗浄した後、H₂O／メタノール＝5／1（120 ml）を加えて0℃にて30分攪拌した。固体をろ取し、H₂O／メタノール＝5／1で洗浄して乾燥し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0231] [実施例28]

化合物28

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エステル

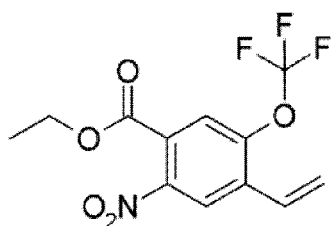


化合物20と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物27）より、表題化合物を合成した。

[0232] [実施例29]

化合物29

2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル安息香酸エチルエステル

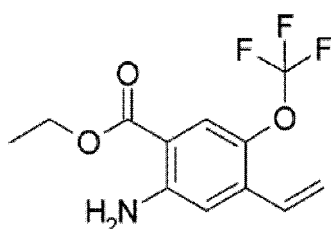


化合物 21 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 28）より、表題化合物を合成した。

[0233] [実施例 30]

化合物 30

2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物 29、841 mg、2.8 mmol）の 2-PrOH（4.2 ml）と飽和塩化アンモニウム水溶液（4.2 ml）に亜鉛粉末（904 mg、13.8 mmol）を加え、60℃にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、MeOH で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して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（683 mg、89%）を黄色固体として得た。

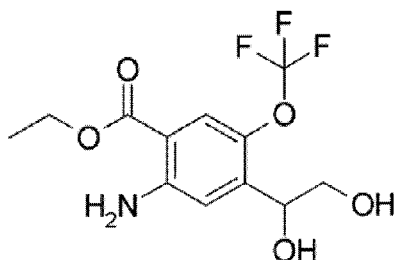
LCMS: m/z 276 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.95 分（分析条件 D）

[0234] [実施例 31]

化合物 31

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エステル

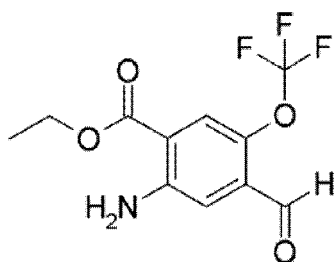


化合物 22 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル安息香酸エチルエステル（化合物 30）より、表題化合物を合成した。

[0235] [実施例 32]

化合物 32

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エステル

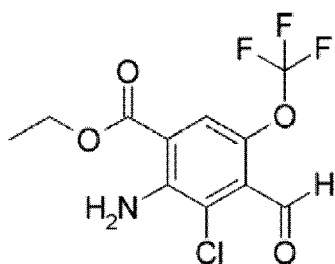


化合物 23 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 31）より、表題化合物を合成した。

[0236] [実施例 33]

化合物 33

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エステル

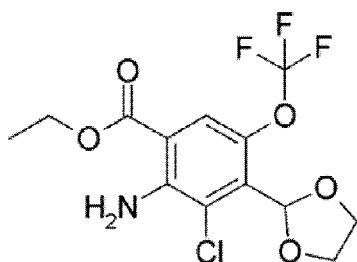


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 32）より、表題化合物を合成した。

[0237] [実施例 34]

化合物 34

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-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 33、1.08 g、3.5 mmol）のトルエン溶液（20 ml）にエチレングリコール（387 μ l、6.9 mmol）と PTSA $\cdot$ H₂O（132 mg、0.69 mmol）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。

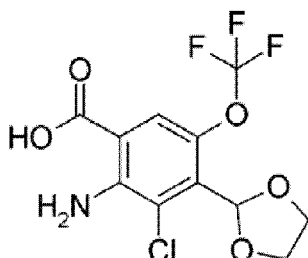
LCMS: m/z 356 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.92 分（分析条件 D）

[0238] [実施例 35]

化合物 3 5

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

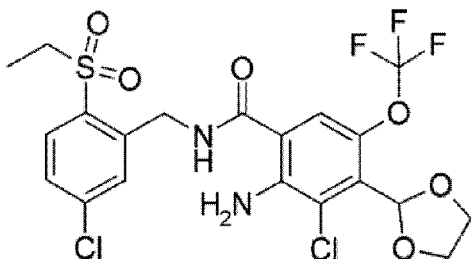


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 3 4）より、表題化合物を合成した。

[0239] [実施例 3 6]

化合物 3 6

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド

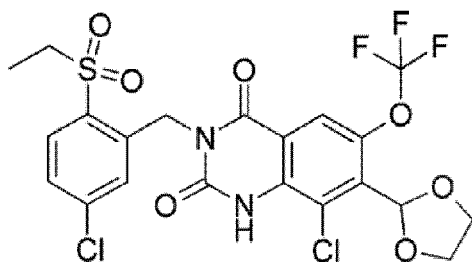


化合物 2 6 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物 3 5）より、表題化合物を合成した。

[0240] [実施例 3 7]

化合物 3 7

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キノザリン-2, 4-ジオン



2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド(化合物36、8.1mg、0.015mmol)、ピリジン(8.4μl、0.10mmol)のDCM溶液(0.5ml)を氷水浴で冷却下、トリホスゲン(4.4mg、0.015mmol)のDCM溶液(0.5ml)をゆっくりと加え、0℃にて1時間攪拌した。これにトリホスゲン(1.1mg、0.037mmol)のDCM溶液(0.5ml)をゆっくりと加え、0℃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(6.7mg、79%)を白色固体として得た。

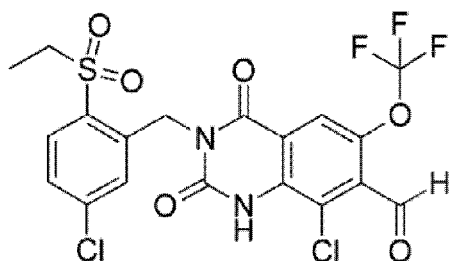
LCMS: m/z 569 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分(分析条件D)

[0241] [実施例38]

化合物38

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド

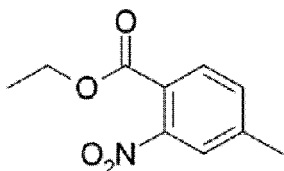


8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[1,3]ジオキソラン-2-イル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物37、986mg、1.73mmol)のNMP(20ml)とH₂O(2ml)の混合溶液に濃硫酸(2ml)を加え75℃にて1時間攪拌した。これにNMP(20ml)を加え75℃にて2時間攪拌した。さらにH₂O(2ml)、濃硫酸(2ml)を加え90℃にて14時間攪拌した。反応混合物にH₂Oを加え、得られる固体をH₂Oで洗浄、乾燥し、表題化合物を粗生成物として得た。

[0242] [実施例39]

化合物39

4-メチル-2-ニトロ-安息香酸エチルエステル

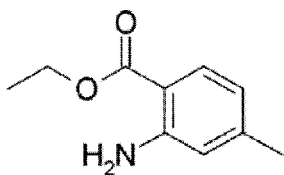


化合物20と同じ条件で、4-メチル-2-ニトロ-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0243] [実施例40]

化合物40

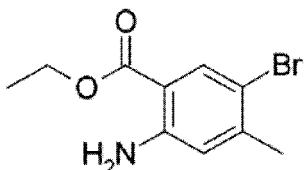
2-アミノ-4-メチル-安息香酸エチルエステル



4-メチル-2-ニトロ-安息香酸エチルエステル(化合物39、6.38g、30.5mmol)のMeOH溶液(64ml)に、10%パラジウム炭素(638mg)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、表題化合物を粗生成物として得た。

[0244] [実施例41]

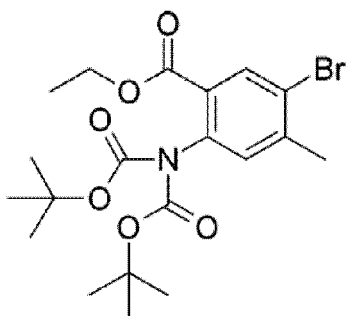
化合物 4 1

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

化合物 2 4 と同じ条件で、2-アミノ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、NCS の代わりに NBS を用いた。

[0245] [実施例 4 2]

化合物 4 2

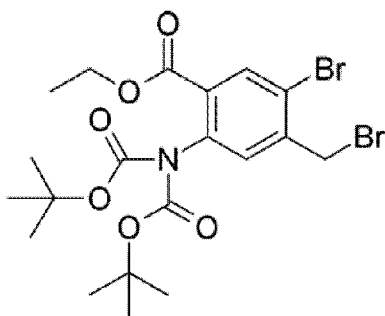
2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

化合物 1 7 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 4 1）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてアセトニトリルを用いた。

[0246] [実施例 4 3]

化合物 4 3

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

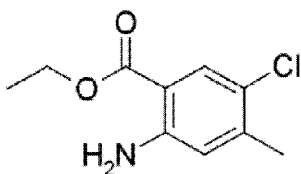


化合物 12 と同様の条件で、2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 42）より、表題化合物を合成した。

[0247] [実施例 44]

化合物 44

2-アミノ-5-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

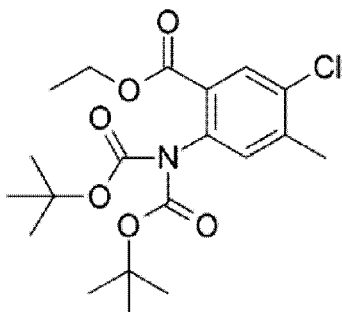


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 40）より、表題化合物を合成した。

[0248] [実施例 45]

化合物 45

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル



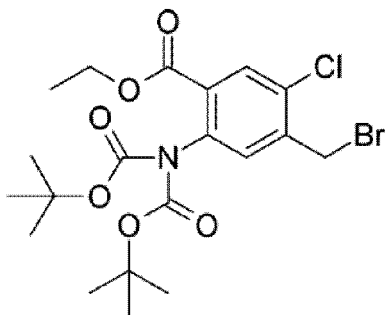
化合物 17 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 44）より、表題化合物を合成した。ただし、

溶媒としてアセトニトリルを用いた。

[0249] [実施例 4 6]

化合物 4 6

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ブロモメチル-5-クロロ安息香酸エチルエステル

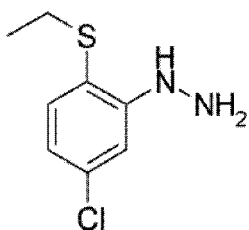


化合物 1 2 と同様の条件で、2-(bis(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチルエステル (化合物 4 5) より、表題化合物を合成した。

[0250] [実施例 4 7]

化合物 a 1

(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)-ヒドラジン

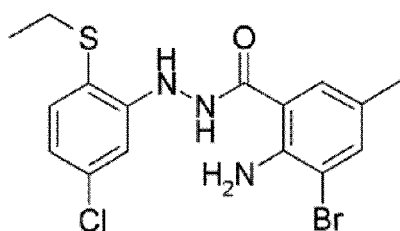


化合物 1 6 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニルアミン (化合物 1 4) より、表題化合物を合成した。

[0251] [実施例 4 8]

化合物 a 2

2-アミノ-3-ブromo-5-メチル安息香酸N'-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)-ヒドラジド

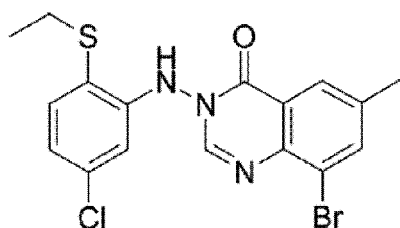


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル-安息香酸より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに（5-クロロ-2-エチルスルファニル-フェニル）-ヒドラジン（化合物 a 1）を用いて表題化合物を合成した。ただし、HOB T および D I P E A は加えずに反応を行なった。

[0252] [実施例 49]

化合物 a 3

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エチルスルファニル-フェニルアミノ）-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン



2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル-安息香酸 N' -（5-クロロ-2-エチルスルファニル-フェニル）-ヒドラジド（化合物 a 2、2.44 g、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、6 N 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（1.28 g、51%）を固体として得た。

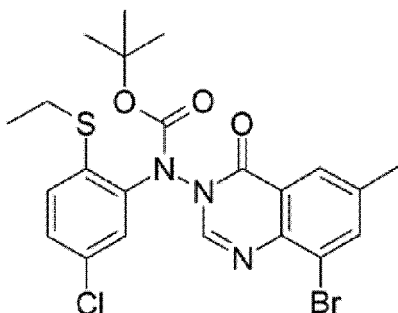
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.95 分（分析条件 B）

[0253] [実施例 50]

化合物 a 4

(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル) -
(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル) -カルバミン酸 t e r
t -ブチルエステル



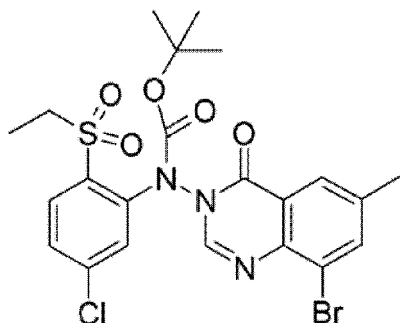
8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニルアミノ)-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(化合物 a 3、530 mg、1.3 mmol)のDMF溶液(25 mL)に60%水素化ナトリウム鉱油混合物(100 mg、2.5 mmol)を加え、続いて Boc_2O (409 mg、1.9 mmol)とDMAP(76 mg、0.63 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.73 (1H, d, $J=17.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, s), 7.89 (2H, s), 7.26–7.29 (2H, m), 2.99 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 1.44–1.46 (9H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$).

[0254] [実施例 51]

化合物 a 5

(8-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル) -
(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニル) -カルバミン酸 t e r t

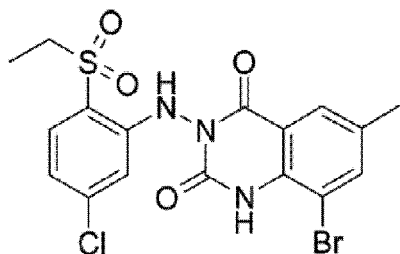
ーブチルエステル

化合物 11 と同様の条件で、（8-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル）-（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 a4）より、表題化合物を合成した。

[0255] [実施例 52]

化合物 A-1

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニルアミノ）
-6-メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



（8-ブロモ-6-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル）
-（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）-カルバミン酸 *tert*-
tert-ブチルエステル（化合物 a5、120mg、0.22mmol）の THF（10mL）と水（2mL）の混合溶液に水酸化ナトリウム（240mg、6.0mmol）を加え、100℃にて18時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸水溶液を加え、pH6 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（69mg、68%）を固体とし

て得た。

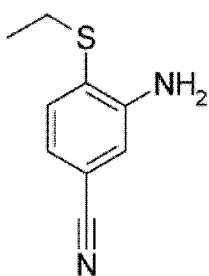
L C M S : m/z 472 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 3.47 分 (分析条件 B)

[0256] [実施例 5 3]

化合物 a 6

3-アミノ-4-エチルスルファニル-ベンゾニトリル

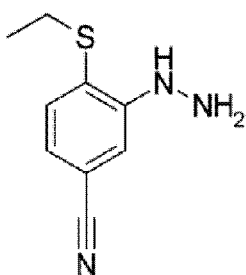


化合物 4 と同様の条件で、3-アミノ-4-クロロ-ベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし反応はマイクロウェーブを用いて 80℃ で加熱した。

[0257] [実施例 5 4]

化合物 a 7

4-エチルスルファニル-3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル

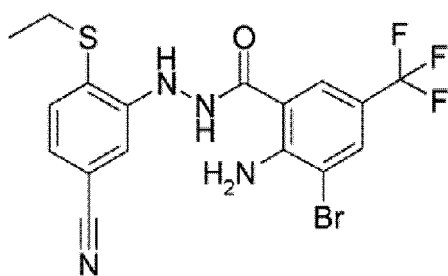


化合物 16 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルスルファニル-ベンゾニトリル (化合物 a 6) より、表題化合物を合成した。

[0258] [実施例 5 5]

化合物 a 8

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸 N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニル-フェニル)-ヒドラジド

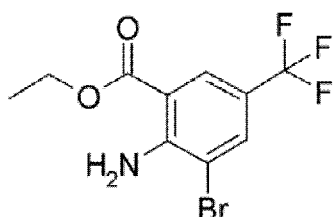


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 a 10）より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 4-エチルスルファニル-3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル（化合物 a 7）を用いて、表題化合物を合成した。ただし、HOBt および DIPEA は加えずに反応を行なった。

[0259] [実施例 56]

化合物 a 9

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（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。

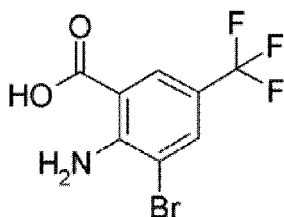
LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分（分析条件 D）

[0260] [実施例 57]

化合物 a 10

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸

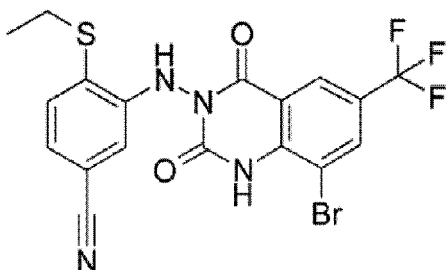


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 a 9）より、表題化合物を合成した。

[0261] [実施例 58]

化合物 A-2

3-(8-ブロモ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-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 37 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 N'-(5-シアノ-2-エチルスルファニル-フェニル)-ヒドラジド（化合物 a 8）より、表題化合物を合成した。

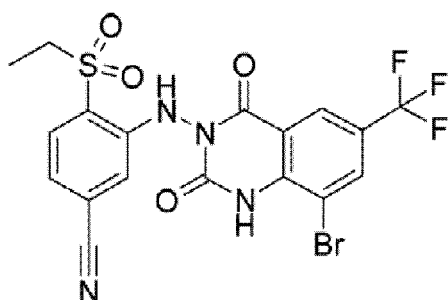
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 D)

[0262] [実施例 59]

化合物 A-3

3-(8-ブロモ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イルアミノ)-4-エタンスルホニル-ベンゾニトリル



化合物 11 と同様の条件で、3-（8-ブロモ-2，4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1，4-ジヒドロ-2H-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 A-2）より、表題化合物を合成した。

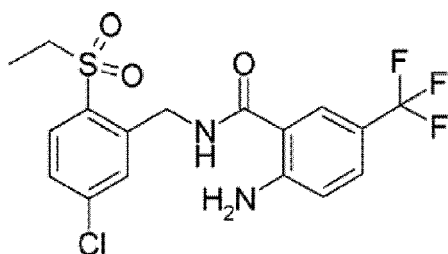
LCMS： m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.78 分（分析条件 D）

[0263] [実施例 60]

化合物 a11

2-アミノ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

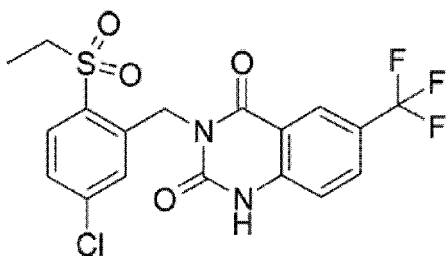


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0264] [実施例 61]

化合物 A-4

3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2，4-ジオン



2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 a 1 1、50.4 mg、0.12 mmol) の DMF 溶液 (0.6 mL) に、室温下にて CDI (58.3 mg、0.36 mmol) と DBU (21.7 μ L、0.14 mmol) を加え、室温下にて 18 時間攪拌した。1 N 塩酸水溶液を加えて生じた固体を濾取後、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより、表題化合物 (50.0 mg、93%) を無色固体として得た。

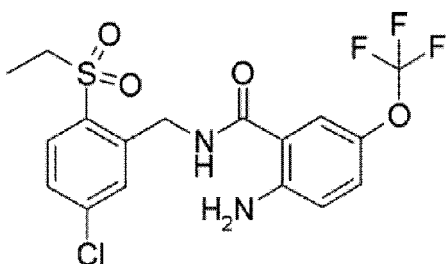
LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.86 分 (分析条件 D)

[0265] [実施例 6 2]

化合物 a 1 2

2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド

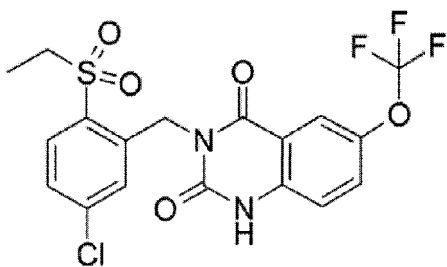


化合物 2 6 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0266] [実施例 6 3]

化合物 A-5

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物A-4と同様の条件で、2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物a12)より、表題化合物を合成した。

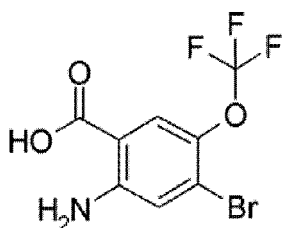
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分(分析条件D)

[0267] [実施例64]

化合物a13

2-アミノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸

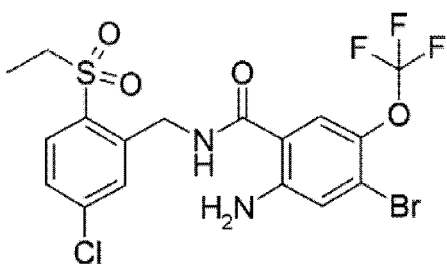


化合物30と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸(化合物27)より、表題化合物を合成した。ただし、亜鉛の代わりに鉄を用いて100℃にて反応を行なった。

[0268] [実施例65]

化合物a14

2-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド

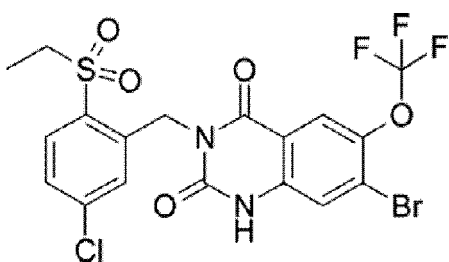


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物 a 13）より、表題化合物を合成した。

[0269] [実施例 66]

化合物 A-6

7-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



2-アミノ-4-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物 a 14、657 mg、1.3 mmol）の THF 溶液（33 ml）に TEA（1.07 ml、7.6 mmol）を加え、0℃に冷却した。この反応混合物にトリホスゲン（755 mg、2.5 mmol）の THF 溶液（6.6 ml）を 10 分かけて滴下し、0℃にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3.3 ml）を加え、THF を減圧濃縮した。得られた残渣を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（473 mg、69%）を橙色固体として得た。

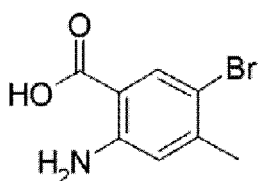
LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.90 分（分析条件 D）

[0270] [実施例 67]

化合物 a 15

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸

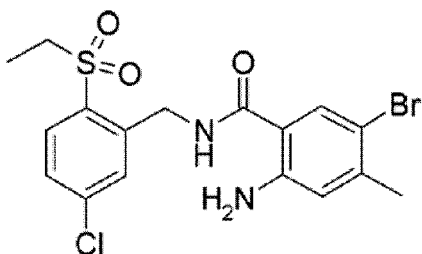


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルー安息香酸エチルエステル（化合物 41）より、表題化合物を合成した。

[0271] [実施例 68]

化合物 a16

2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-メチルーベンズアミド

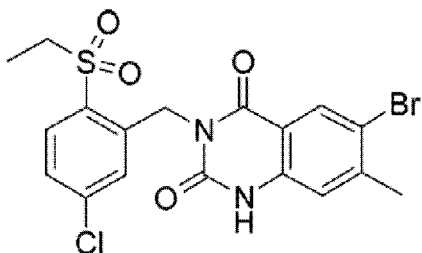


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチルー安息香酸（化合物 a15）より、表題化合物を合成した。

[0272] [実施例 69]

化合物 A-7

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-メチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 A-6 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-メチルーベンズアミド（化合物 a16）より、表題化合物を合成した。

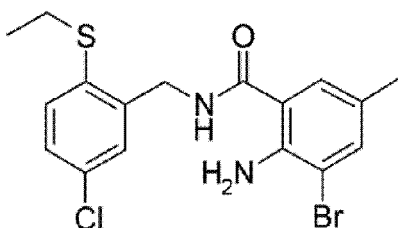
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.87 分（分析条件 H）

[0273] [実施例 70]

化合物 a17

2-アミノ-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-5-メチル-ベンズアミド

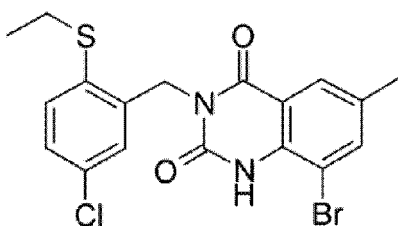


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-エタンスルホン-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）と DIPEA の代わりに 5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン（化合物 2）および TEA を用い、HOBt を加えないで反応を行なった。

[0274] [実施例 71]

化合物 A-8

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-6-メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 37 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-ベンジル)-5-メチル-ベンズアミド（化合物 a17）より、表題化合物を合成した。ただし、トリホスゲンの代わりにクロロギ酸エチルを用いて反応を行なった。

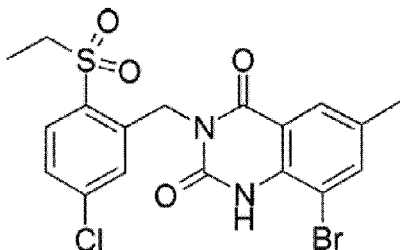
LCMS: m/z 439 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：1.03 分（分析条件 A）

[0275] [実施例 7 2]

化合物 A-9

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 11 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ベンジル)-6-メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物 A-8）より、表題化合物を合成した。

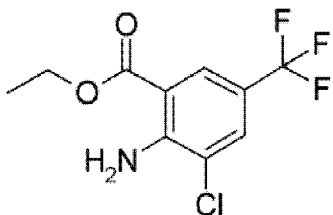
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.62 分（分析条件 B）

[0276] [実施例 7 3]

化合物 a18

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エステル

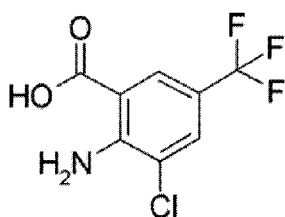


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0277] [実施例 7 4]

化合物 a19

2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸

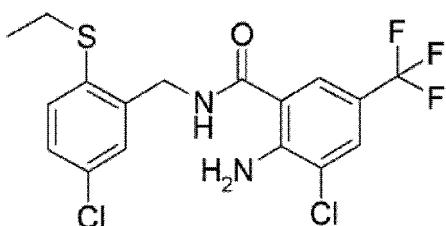


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル（化合物 a 18）より、表題化合物を合成した。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応を行なった。

[0278] [実施例 75]

化合物 a 20

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド

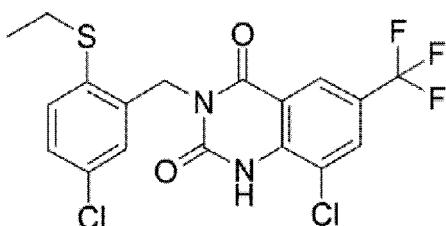


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸（化合物 a 19）より、表題化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン（化合物 2）を用い、HOBt を加えずに反応を行なった。

[0279] [実施例 76]

化合物 A-10

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 37 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 a 20) より、表題化合物を合成した。

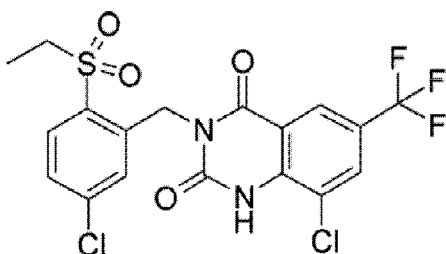
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分 (分析条件 D)

[0280] [実施例 77]

化合物 A-11

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 11 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-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 A-10) より、表題化合物を合成した。

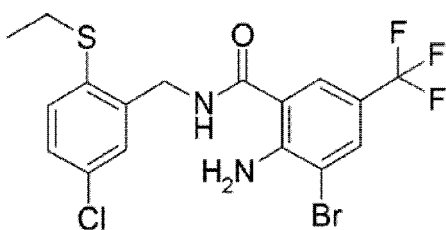
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.88 分 (分析条件 D)

[0281] [実施例 78]

化合物 a 21

2-アミノ-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



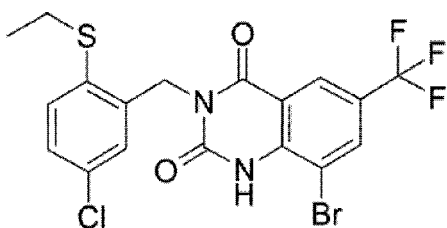
化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物 a 10) より、表題化合物を合成した。ただし、

5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物3）の代わりに5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン（化合物2）を用い、溶媒はDCMの代わりにDMFを用いて反応を行なった。

[0282] [実施例79]

化合物A-12

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物37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-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物a21）より、表題化合物を合成した。

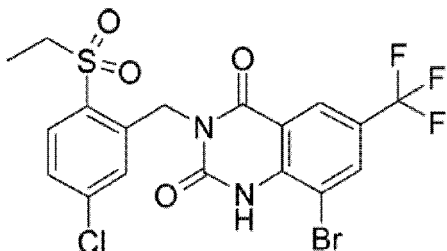
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分（分析条件D）

[0283] [実施例80]

化合物A-13

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物11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-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物A-12）より、表題化合物を合成した。

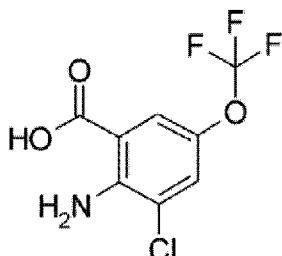
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.90 分（分析条件 D）

[0284] [実施例 8 1]

化合物 a 2 2

2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸

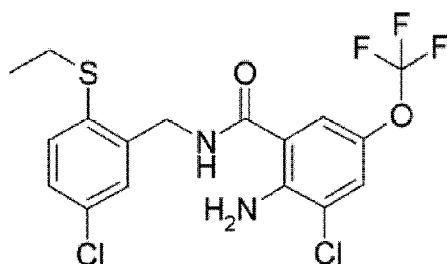


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸メチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応を行なった。

[0285] [実施例 8 2]

化合物 a 2 3

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニル)ベンズアミド

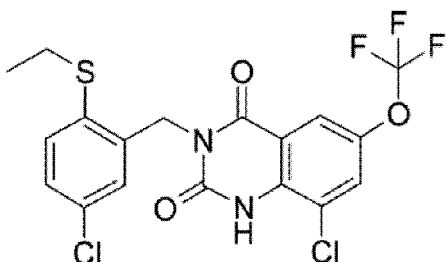


化合物 2 6 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸（化合物 a 2 2）より、表題化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン（化合物 2）を用い、溶媒は DCM の代わりに DMF を用いて反応を行なった。

[0286] [実施例 8 3]

化合物 A-1 4

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物37と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド(化合物a23)より、表題化合物を合成した。

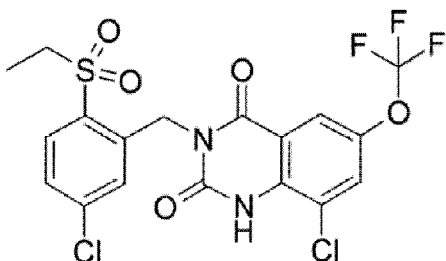
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件D)

[0287] [実施例84]

化合物A-15

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物11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ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物A-14)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

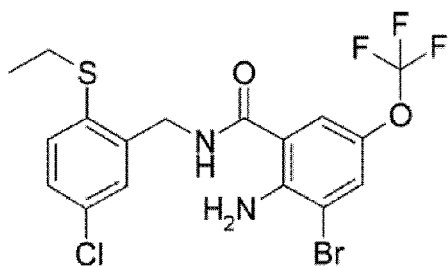
HPLC保持時間: 0.90分(分析条件D)

[0288] [実施例85]

化合物a24

2-アミノ-3-ブromo-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベ

ンジル) - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド

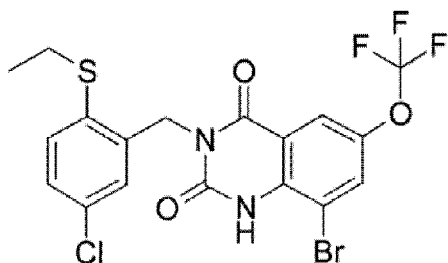


化合物 26 と同様の条件で、2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - トリフルオロメトキシ - 安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - ベンジルアミン（化合物 2）を用い、溶媒は DCM の代わりに DMF を用いて反応を行なった。

[0289] [実施例 86]

化合物 A - 16

8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エチルスルファニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 37 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 - ベンジル) - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド（化合物 a24）より、表題化合物を合成した。

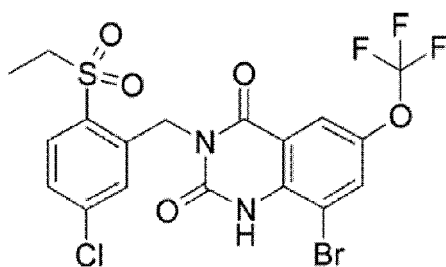
LCMS : m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.05 分 (分析条件 D)

[0290] [実施例 87]

化合物 A - 17

8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 11 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ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 A-16) より、表題化合物を合成した。

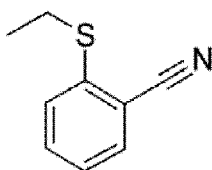
LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.91 分 (分析条件 D)

[0291] [実施例 88]

化合物 a25

2-エチルスルファニルベンゾニトリル

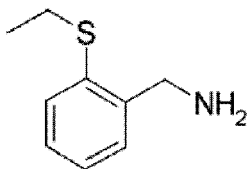


化合物 4 と同様の条件で、2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

[0292] [実施例 89]

化合物 a26

2-エチルスルファニルベンジルアミン

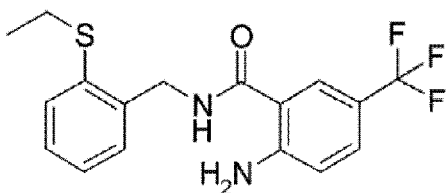


化合物 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニルベンゾニトリル (化合物 a25) より、表題化合物を合成した。

[0293] [実施例 90]

化合物 a27

2-アミノ-N-(2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオ

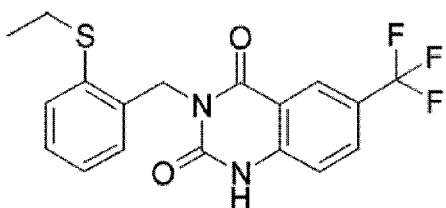
ロメチルーベンズアミド

化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチルー安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 2-エチルスルファニルーベンジルアミン（化合物 a 26）を用い、D I P E A は加えずに反応を行なった。

[0294] [実施例 9 1]

化合物 A-18

3-(2-エチルスルファニルーベンジル)-6-トリフルオロメチルー1
H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-N-(2-エチルスルファニルーベンジル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物 a 27）より、表題化合物を合成した。

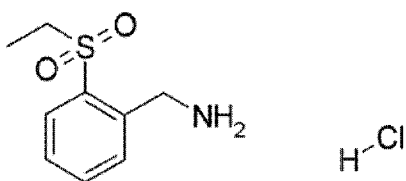
L C M S : m/z 381 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.93 分 (分析条件 D)

[0295] [実施例 9 2]

化合物 a 28

2-エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩



5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物3、100mg、0.37mmol）のメタノール溶液（1.8ml）に10% Pd/C（10mg）を加え、水素雰囲気下にて3時間撹拌した。Pd/Cを濾去後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（87mg、quant.）を黄色固体として得た。

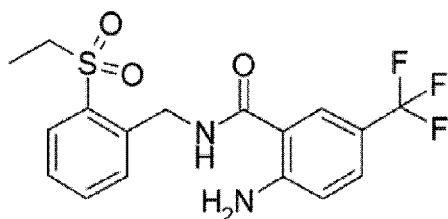
LCMS: m/z 200 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.25分（分析条件D）

[0296] [実施例93]

化合物a29

2-アミノ-N-(2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

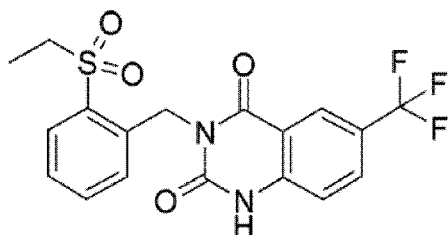


化合物26と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-安息香酸より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物3）の代わりに2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物a28）を用いて、表題化合物を合成した。

[0297] [実施例94]

化合物A-19

3-(2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物A-4と同様の条件で、2-アミノ-N-(2-エタンスルホニル

ーベンジル)ー5ートリフルオロメチルーベンズアミド(化合物a 2 9)より、表題化合物を合成した。

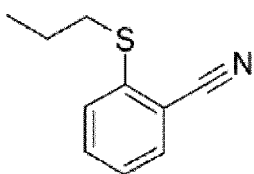
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分(分析条件D)

[0298] [実施例95]

化合物a 3 0

2ープロピルスルファニルーベンゾニトリル

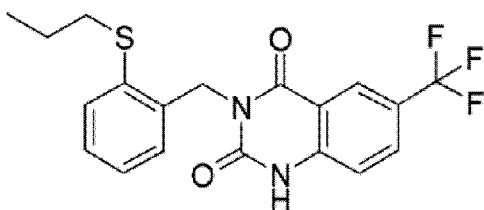


化合物4と同様の条件で、2ーフルオローベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、ナトリウムエタンチオラートの代わりに、ナトリウムプロパンチオラートを用いて行った。

[0299] [実施例96]

化合物Aー2 0

3ー(2ープロピルスルファニルーベンジル)ー6ートリフルオロメチルー
1Hーキナゾリンー2, 4ージオン



2ープロピルスルファニルーベンゾニトリル(化合物a 3 0)より、化合物a 2 6、a 2 7、Aー1 8と同様な条件で、表題化合物を合成した。

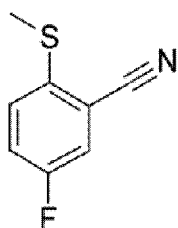
LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.98分(分析条件D)

[0300] [実施例97]

化合物a 3 1

5ーフルオロー2ーメチルスルファニルーベンゾニトリル

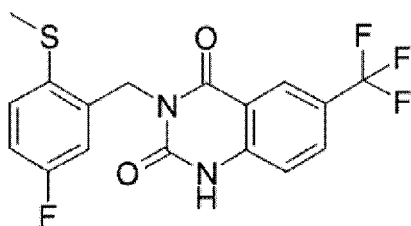


化合物 4 と同様の条件で、2, 5-ジフルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、ナトリウムエタンチオラートの代わりにナトリウムメタンチオラートを用いて反応を行なった。

[0301] [実施例 9 8]

化合物 a 3 2

3-(5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル)-6-トリフル
ロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン

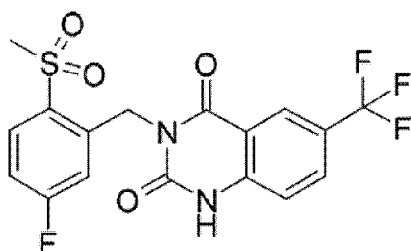


5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンゾニトリル (化合物 a 3 1) より、化合物 a 2 6、a 2 7、A-1 8 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

[0302] [実施例 9 9]

化合物 A-2 1

3-(5-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフル
ロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 1 1 と同様の条件で、3-(5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル)-6-トリフルロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジ

オン（化合物 a 3 2）より、表題化合物を合成した。

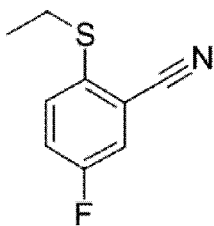
LCMS : m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.82 分（分析条件 D）

[0303] [実施例 100]

化合物 a 3 3

2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンゾニトリル

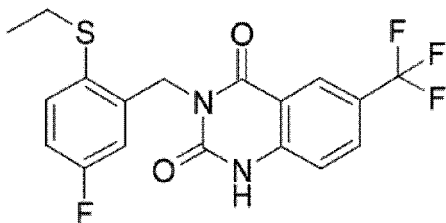


化合物 1 と同様の条件で、2, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、温度は室温の代わりに 90℃にて行なった。

[0304] [実施例 101]

化合物 A-22

3-(2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンジル)-6-トリフル
オロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンゾニトリル（化合物 a 3 3）より、化合物 a 2 6、a 2 7、A-18 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

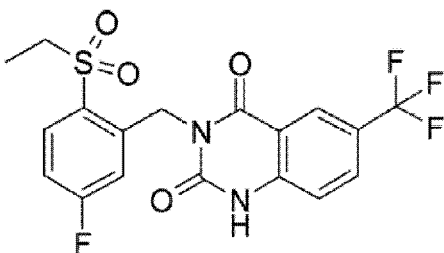
LCMS : m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.94 分（分析条件 D）

[0305] [実施例 102]

化合物 A-23

3-(2-エタンスルホニル-5-フルオロ-ベンジル)-6-トリフルオ

ロメチルー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン

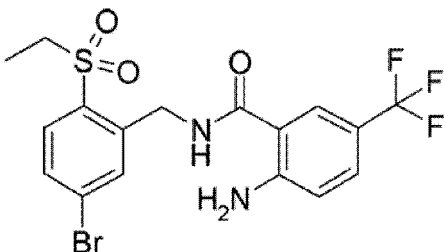
化合物１１と同様の条件で、３－（２－エチルスルファニルー５－フルオロベンジル）－６－トリフルオロメチルー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物Ａ－２２）より、表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ： m/z 431 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８０分（分析条件Ｄ）

[0306] [実施例１０３]

化合物 a 3 4

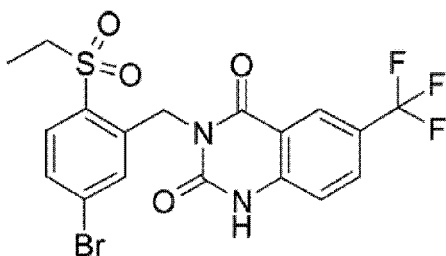
２－アミノ－Ｎ－（５－ブロモ－２－エタンスルホニルーベンジル）－５－トリフルオロメチルーベンズアミド

化合物２６と同様の条件で、２－アミノ－５－トリフルオロメチルー安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、５－クロロ－２－エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩（化合物３）とWSCDI、HOB Tの代わりに、５－ブロモ－２－エタンスルホニルーベンジルアミン塩酸塩（化合物９）およびHB TUを用いて反応を行なった。

[0307] [実施例１０４]

化合物 A－２４

３－（５－ブロモ－２－エタンスルホニルーベンジル）－６－トリフルオロメチルー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-N-(5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物 a 3 4）より、表題化合物を合成した。

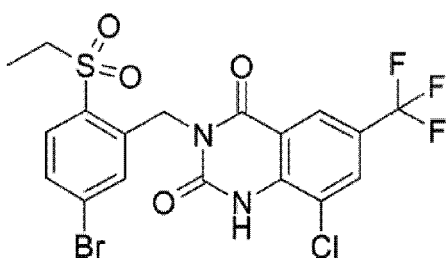
LCMS : m/z 491 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.85 分 (分析条件 D)

[0308] [実施例 105]

化合物 A-25

3-(5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジル)-8-クロロ-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



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 a 1 9）より、化合物 a 3 4、A-24 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

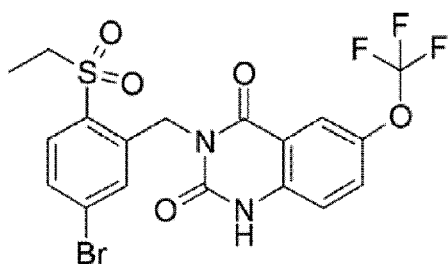
LCMS : m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.91 分 (分析条件 D)

[0309] [実施例 106]

化合物 A-26

3-(5-ブロモ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸より、化合物 a 3 4、
A-24 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

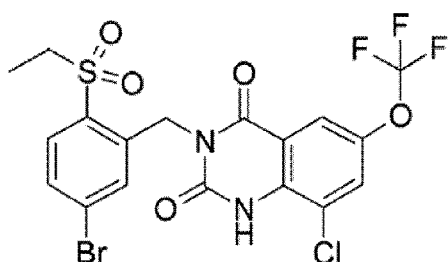
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.86 分 (分析条件 D)

[0310] [実施例 107]

化合物 A-27

3-(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-8-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



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 a 2 2) より、化合物 a 3 4、A-24 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

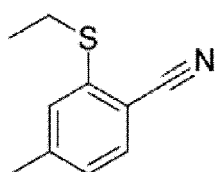
LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.92 分 (分析条件 D)

[0311] [実施例 108]

化合物 a 3 5

2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンゾニトリル

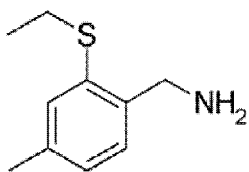


化合物 1 と同様の条件で、2-ブロモ-4-メチル-ベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、温度は室温の代わりに 90℃で反応を行った。

[0312] [実施例 109]

化合物 a 36

2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジルアミン

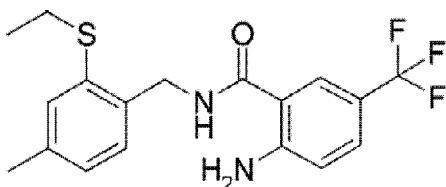


化合物 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンゾニトリル（化合物 a 35）より、表題化合物を合成した。

[0313] [実施例 110]

化合物 a 37

2-アミノ-N-(2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

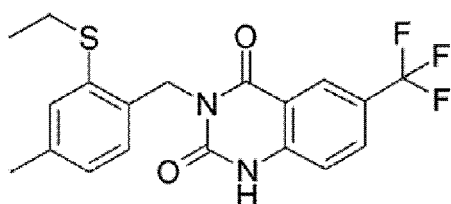


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-安息香酸より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジルアミン（化合物 a 36）を用いて、表題化合物を合成した。ただし、DIPEA は加えずに反応を行った。

[0314] [実施例 111]

化合物 a 38

3-(2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

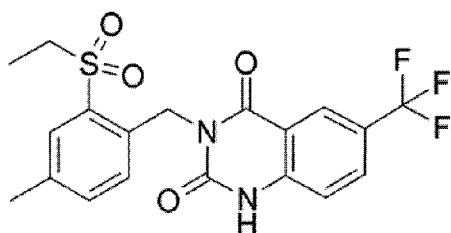


化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-N-(2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 a 3 7) より、表題化合物を合成した。

[0315] [実施例 1 1 2]

化合物 A-2 8

3-(2-エタンスルホニル-4-メチル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 1 1 と同様の条件で、3-(2-エチルスルファニル-4-メチル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 a 3 8) より、表題化合物を合成した。

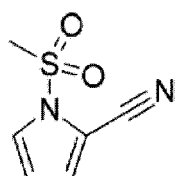
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 D)

[0316] [実施例 1 1 3]

化合物 a 3 9

1-(メタンスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル



1H-ピロール-2-カルボニトリル (157 mg、1.71 mmol) および TEA (2.14 ml、15.4 mmol) の THF (2 ml) と DCM (2 ml) の混合溶液に、塩化メタンスルホニル (0.68 ml、8.

70 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 (245 mg、84%) を無色油状物として得た。

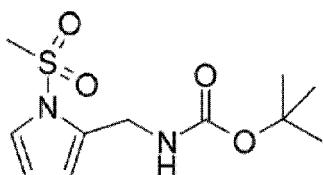
LCMS: m/z 171 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 D)

[0317] [実施例 114]

化合物 a40

(1-(メタンスルホニル)-1H-ピロール-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル



1-(メチルスルホニル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル (化合物 a39、173 mg、1.02 mmol)、 Boc_2O (0.467 ml、2.03 mmol) および塩化ニッケル(II)六水和物 (60.4 mg、0.25 mmol) の MeOH 溶液を 0°C に冷却下、水素化ホウ素ナトリウム (308 mg、8.1 mmol) を 5 分割して 5 分おきに加え、0°C のまま 1 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、表題化合物 (168 mg、60%) を無色固体として得た。

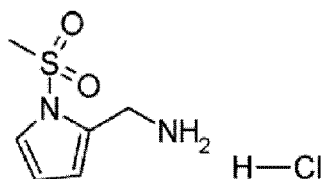
LCMS: m/z 219 $[M-(2\text{-メチルプロペン})+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.72 分 (分析条件 D)

[0318] [実施例 115]

化合物 a41

C－（１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－メチルアミン
塩酸塩

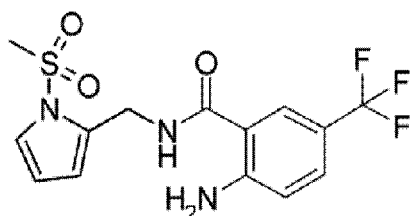


（１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピロール－２－イルメチル）－カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 a 4 0、1 6 8 m g、0. 6 1 m m o l）に 4 N 塩酸／酢酸エチル溶液（3 m l）を加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を茶色固体として得た。

[0319] [実施例 1 1 6]

化合物 a 4 2

２－アミノ－N－（１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピロール－２－イルメチル）－５－トリフルオロメチル－ベンズアミド

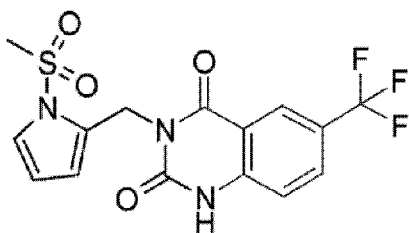


化合物 2 6 と同様の条件で 2－アミノ－５－トリフルオロメチル－安息香酸より、５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに C－（１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピロール－２－イル）－メチルアミン塩酸塩（化合物 a 4 1）を用いて、表題化合物を合成した。

[0320] [実施例 1 1 7]

化合物 A－2 9

３－（１－メタンスルホニル－１Ｈ－ピロール－２－イルメチル）－６－トリフルオロメチル－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-N-(1-メタンスルホニル-1H-ピロール-2-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 a 4 2）より、表題化合物を合成した。

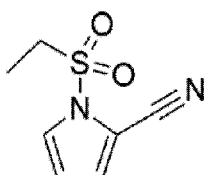
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.77 分（分析条件 D）

[0321] [実施例 118]

化合物 a 4 3

1-エタンスルホニル-1H-ピロール-2-カルボニトリル

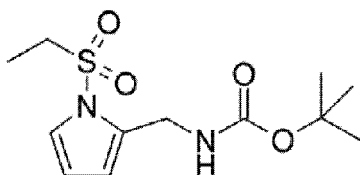


化合物 a 3 9 と同様の条件で、1H-ピロール-2-カルボニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、塩化メタンスルホニルの代わりに塩化エタンスルホニルを用い、また溶媒として THF のみを用いて反応を行なった。

[0322] [実施例 119]

化合物 a 4 4

(1-エタンスルホニル-1H-ピロール-2-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

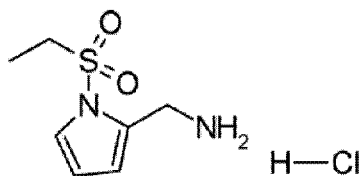


化合物 a 4 0 と同様の条件で、1-エタンスルホニル-1H-ピロール-2-カルボニトリル（化合物 4 3）より、表題化合物を合成した。

[0323] [実施例 1 2 0]

化合物 a 4 5

C - (1 - エタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - メチルアミン
塩酸塩

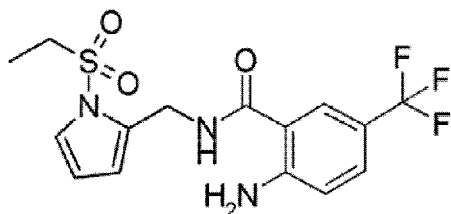


化合物 a 4 1 と同様の条件で、(1 - エタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 a 4 4) より、表題化合物を合成した。

[0324] [実施例 1 2 1]

化合物 a 4 6

2 - アミノ - N - (1 - エタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル)
5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

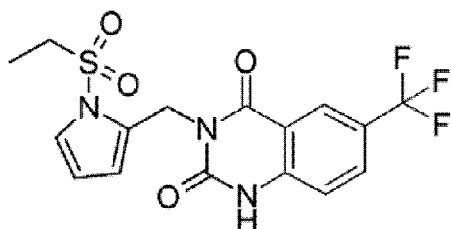


化合物 2 6 と同様の条件で、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸より、5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルアミン塩酸塩 (化合物 3) の代わりに C - (1 - エタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - メチルアミン塩酸塩 (a 4 5) を用いて、表題化合物を合成した。

[0325] [実施例 1 2 2]

化合物 A - 3 0

3 - (1 - エタンスルホニル - 1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物A-4と同様の条件で、2-アミノ-N-(1-エタンスルホニル-1H-ピロール-2-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物a46)より、表題化合物を合成した。

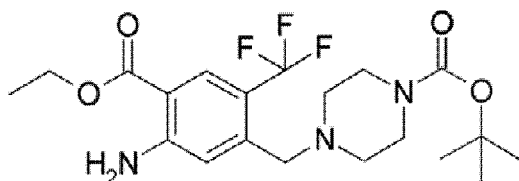
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.80分(分析条件D)

[0326] [実施例123]

化合物b1

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-ベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物20、1.07g、4.0mmol)、(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-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℃にて3時間攪拌した。反応液を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。

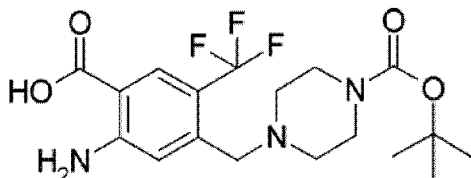
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.75分(分析条件D)

[0327] [実施例 1 2 4]

化合物 b 2

4 - (5 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) -
ーピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

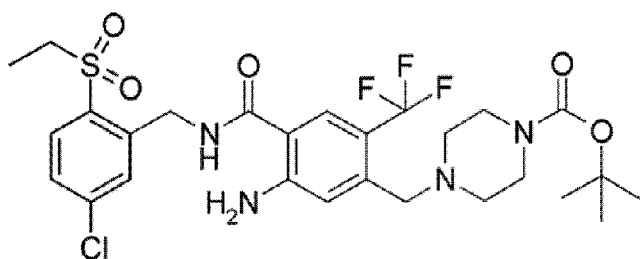


化合物 2 5 と同様の条件で、4 - (5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 b 1) より、表題化合物を合成した。

[0328] [実施例 1 2 5]

化合物 b 3

4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカル
バモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カ
ルボン酸 t e r t - ブチルエステル

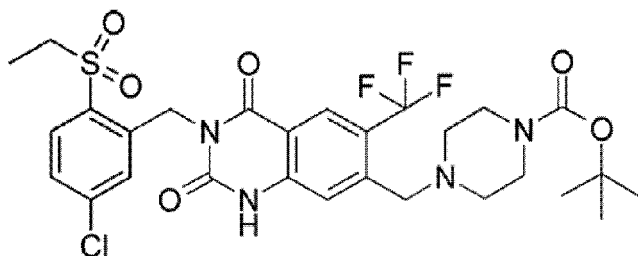


化合物 2 6 と同様の条件で、4 - (5 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 b 2) より、表題化合物を合成した。ただし、H O B T および D I P E A を用いずに行った。

[0329] [実施例 1 2 6]

化合物 b 4

4 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジ
オキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 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 - ブチルエ

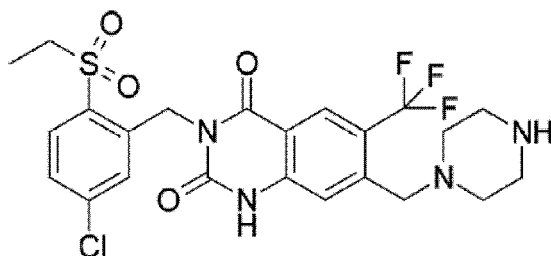
ステル

化合物 37 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 b3）より、表題化合物を合成した。

[0330] [実施例 127]

化合物 B-1

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



4-〔3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 b4、41.0 mg、0.064 mmol）のジクロロメタン（1 ml）に氷浴下 TFA（0.5 ml）を加え、室温に昇温後 1 時間攪拌した。これを減圧下濃縮したのちジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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（メタノール／ジクロロメタン）で精製し、表題化合物（

32.0 mg, 92%) を無色アモルファスとして得た。

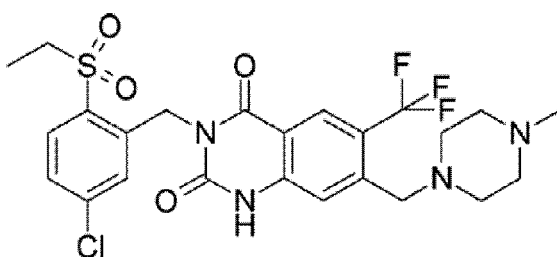
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件D)

[0331] [実施例128]

化合物B-2

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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-1H-キナゾ
リン-2,4-ジオン



3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物B-1、43.1 mg、0.079 mmol) のTHF溶液 (3 ml) にパラホルムアルデヒド (10.1 mg、0.32 mmol) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (51.8 mg、0.24 mmol) を加え、50℃にて3.5時間攪拌した。パラホルムアルデヒド (5.05 mg、0.16 mmol) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (25.9 mg、0.12 mmol) を加えて50℃にてさらに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アミノ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 (26.6 mg, 60%) を白色アモルファスとして得た。

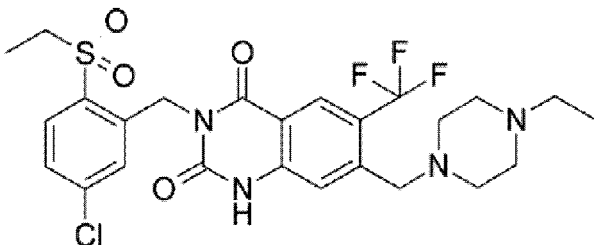
LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件D)

[0332] [実施例129]

化合物B-3

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(4-エチル
ピペラジーン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾ
リン-2,4-ジオン



3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジ
 ン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-
 ジオン(化合物B-1、60.3mg、0.11mmol)および炭酸カリ
 ウム(45.9mg、0.33mmol)のDMF溶液(0.603ml)
 にヨウ化エチル(10.6μl、0.13mmol)を加え、室温にて1時
 間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、有機層を水と飽和食塩水
 でそれぞれ洗浄し、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(メタノール
 /ジクロロメタン)で精製し、表題化合物(37.4mg、59%)を無色
 固体として得た。

LCMS: m/z 573 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0333] [実施例130]

化合物B-4

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(4-イソプ
ロピル-ピペラジーン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-
キナゾリン-2,4-ジオン

ジオン（化合物B-1、38.0mg、0.072mmol）およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（0.0260ml、0.28mmol）のTHF溶液（1.0ml）に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（45.7mg、0.22mmol）を加え、50℃で1.5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分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（6.0mg、収率13%）を無色固体として得た。

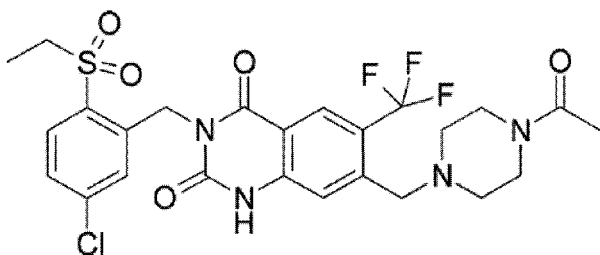
LCMS: m/z 629 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.08分（分析条件I）

[0335] [実施例132]

化合物B-6

7-（4-アセチルピペラジン-1-イルメチル）-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物B-1、27.3mg、0.050mmol）のDCM（1.5ml）とピリジン（1.5ml）の混合溶液に、塩化アセチル7.1μl（0.10mmol）を加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（23.4mg、80%）を無色固体として得た。

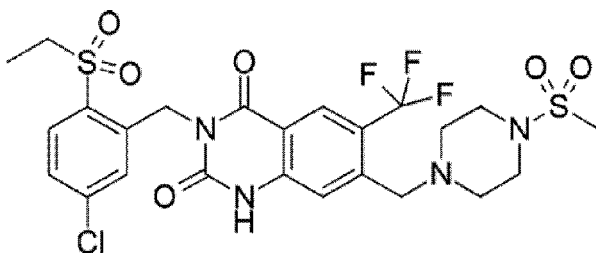
LCMS: m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.69分 (分析条件D)

[0336] [実施例133]

化合物B-7

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物B-1、21.4mg、0.039mmol) のDCM (2ml) とピリジン (2ml) の混合溶液に、塩化メタンスルホニル 3.1μl (0.039mmol) を加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、得られた残渣を分取アミノシリカゲルTLC (メタノール/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (15.7mg, 64%) を無色固体として得た。

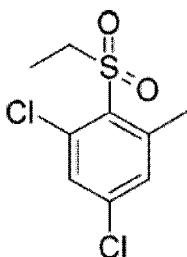
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.82分 (分析条件D)

[0337] [実施例134]

化合物b5

1,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン



亜硫酸ナトリウム（534 mg、4.24 mmol）、炭酸水素ナトリウム（712 mg、8.48 mmol）の水溶液（5 ml）に塩化2,4-ジクロロ-6-メチルベンゼンスルホニル（1.00 g、3.9 mmol）を加え75℃にて1時間攪拌した。これにヨードエタン（1.98 ml、19 mmol）を加えて100℃にて11時間攪拌した。ヨードエタン（0.988 ml、9.6 mmol）を加え、100℃にてさらに3時間攪拌した。反応混合液にDCMを加えて抽出し、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（664 mg、68%）を無色油状物質として得た。

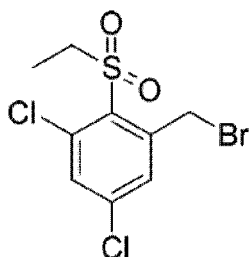
LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.79分（分析条件D）

[0338] [実施例135]

化合物b6

1-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニルベンゼン

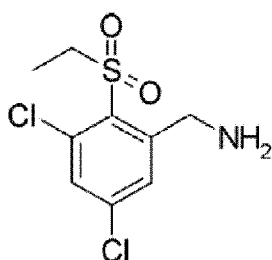


化合物12と同様の条件で、1,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン（化合物b5）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、四塩化メタンの代わりに、アセトニトリルを用いて行った。

[0339] [実施例136]

化合物b7

3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン



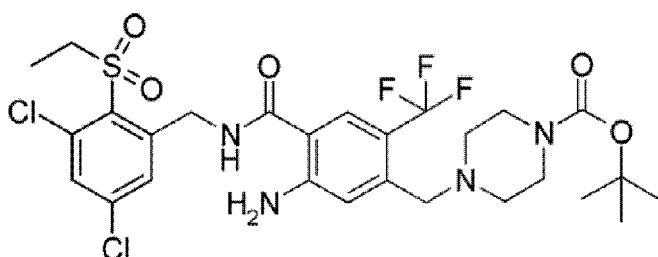
化合物 13 と同様の条件で、1-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンゼン

(化合物 b6) より、表題化合物を合成した。

[0340] [実施例 137]

化合物 b8

4-[5-アミノ-4-(3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

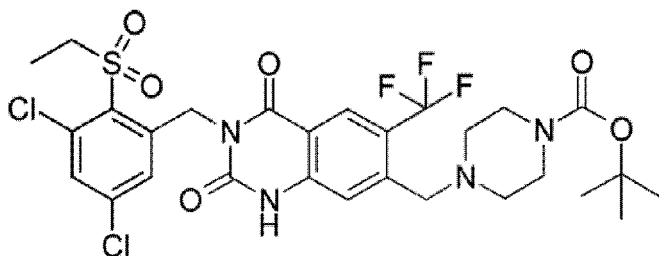


化合物 26 と同様の条件で、4-(5-アミノ-4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 b2) より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩 (化合物 3) の代わりに 3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン (化合物 b7) を用いて、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を用いずに行った。

[0341] [実施例 138]

化合物 b9

4-[3-(3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチル

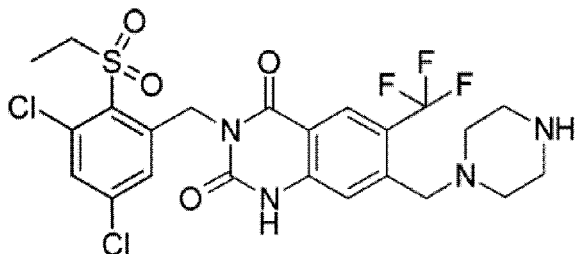
チルエステル

化合物 A-6 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-(3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 b 8) より、表題化合物を合成した。

[0342] [実施例 139]

化合物 B-8

3-(3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジーン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 41 と同様の条件で、4-〔3-(3,5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 b 9) より、表題化合物を合成した。

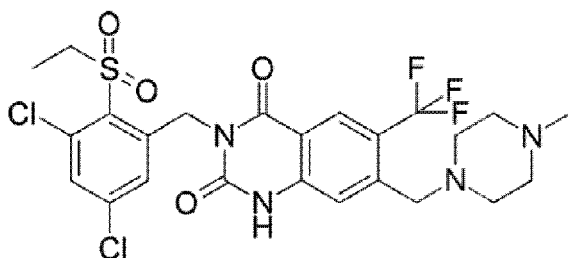
LCMS: m/z 579 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 D)

[0343] [実施例 140]

化合物 B-9

3- (3, 5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) -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-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



3- (3, 5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) -7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物B-8、43.5 mg、0.075 mmol)、パラホルムアルデヒド (7.2 mg、0.22 mmol) のギ酸溶液 (1.0 ml) を60℃で2時間攪拌した。これにパラホルムアルデヒド (2.4 mg、0.075 mmol) を加え60℃でさらに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ジクロロメタンで抽出した後、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アミノ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 (28.9 mg, 65%) を無色アモルファスとして得た。

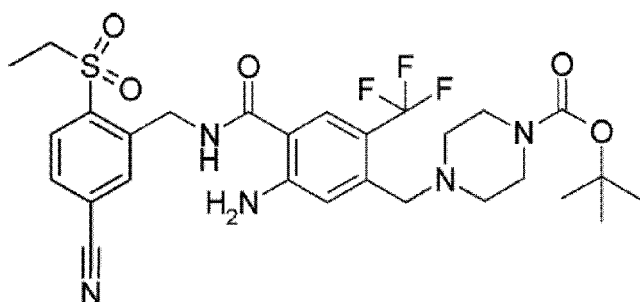
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分 (分析条件D)

[0344] [実施例141]

化合物b10

4- [5-アミノ-4- (5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル) -2-トリフルオロメチル-ベンジル] -ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

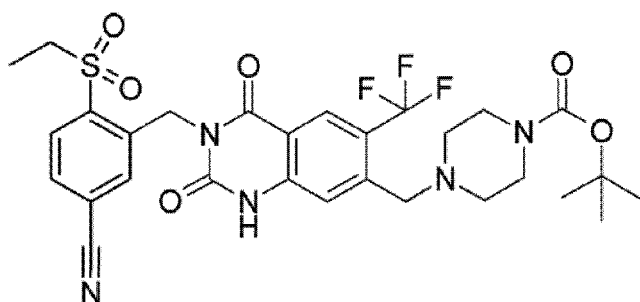


化合物 26 と同様の条件で、4-（5-アミノ-4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 b2）より、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 3）の代わりに 3-アミノメチル-4-エタンスルホニル-ベンゾニトリル（化合物 13）を用いて、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を用いずに行った。

[0345] [実施例 142]

化合物 b11

4-〔3-（5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジ
オキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾ
リン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエ
ステル

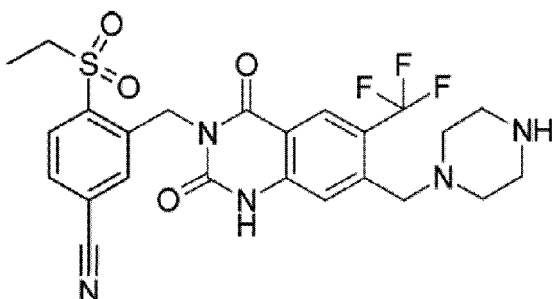


化合物 A-6 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-（5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-2-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 b10）より、表題化合物を合成した。

[0346] [実施例 143]

化合物 B-10

3 - (2, 4-ジオキソ-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフル
オロメチル-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イルメチル) -4
-エタンスルホニル-ベンゾニトリル



化合物B-1と同様の条件で、4-[3-(5-シアノ-2-エタンスル
ホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2
, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1
-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物b11)より、表題化合物
を合成した。

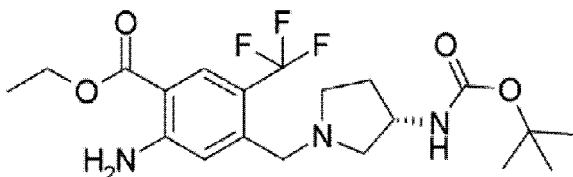
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件D)

[0347] [実施例144]

化合物b12

2-アミノ-4-((S)-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-安息香酸エチルエ
ステル



2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエ
ステル(化合物23、200mg、0.77mmol)、(S)-ピロリジ
ン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(428mg、2.
3mmol)のTHF溶液(3.6ml)に、水素化トリアセトキシホウ素
ナトリウム(487mg、2.3mmol)を加え、室温にて0.5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、酢酸エチルで抽出後、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（328mg、99%）を無色泡状物質として得た。

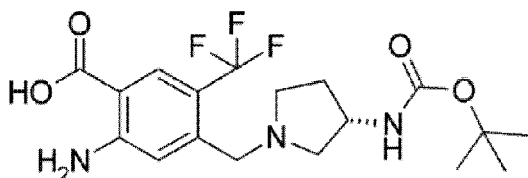
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分（分析条件D）

[0348] [実施例145]

化合物b13

2-アミノ-4-((S)-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

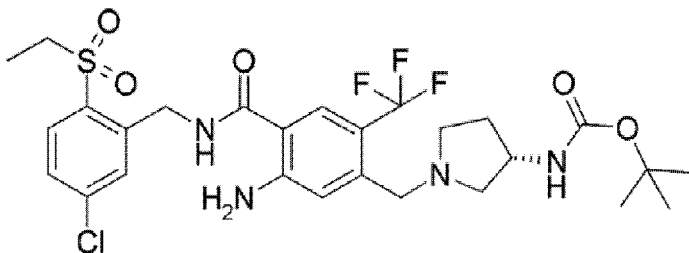


化合物25と同様の条件で、2-アミノ-4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b12）より、表題化合物を合成した。

[0349] [実施例146]

化合物b14

{(S)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



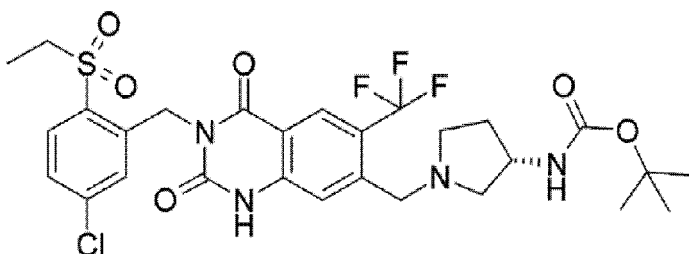
化合物26と同様の条件で、2-アミノ-4-((S)-3-tert-

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
 オロメチルー安息香酸（化合物 b 1 3）より、表題化合物を合成した。ただ
 し、H O B Tを用いずに行った。

[0350] [実施例 1 4 7]

化合物 b 1 5

{ (S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジル) -
2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチルー 1, 2, 3, 4 - テトラヒド
ロ - 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 t e r t - ブチルエステル

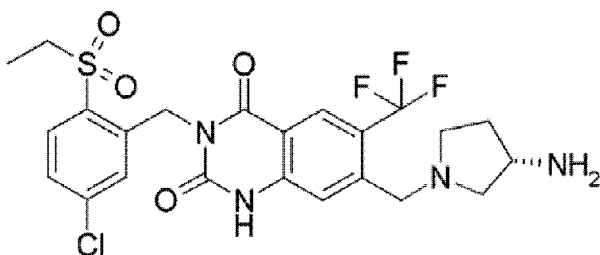


化合物 A - 6 と同様の条件で、 { (S) - 1 - [5 - アミノ - 4 - (5 -
 クロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオ
 ロメチルーベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t -
 ブチルエステル（化合物 b 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0351] [実施例 1 4 8]

化合物 B - 1 1

7 - ((S) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - (5 - ク
ロロ - 2 - エタンスルホニルーベンジル) - 6 - トリフルオロメチルー 1 H
- キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、 { (S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 -

エタンスルホニルベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 b 15) より、表題化合物を合成した。

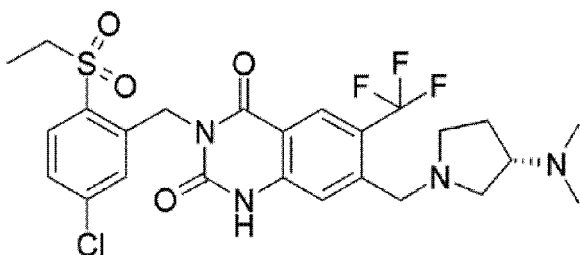
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 D)

[0352] [実施例 149]

化合物 B - 12

3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 7 - ((S) - 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 - 1H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 B - 9 と同様の条件で、7 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (化合物 B - 11) より、表題化合物を合成した。

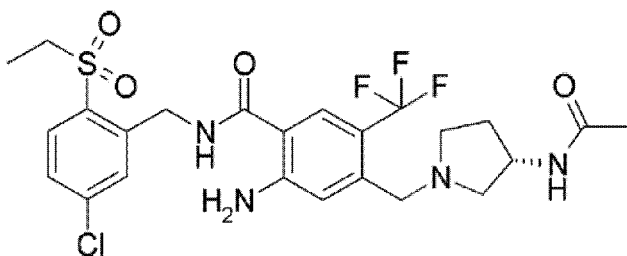
LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 D)

[0353] [実施例 150]

化合物 b 16

4 - ((S) - 3 - アセチルアミノピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 - アミノ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 5 - トリフルオロメチルベンズアミド

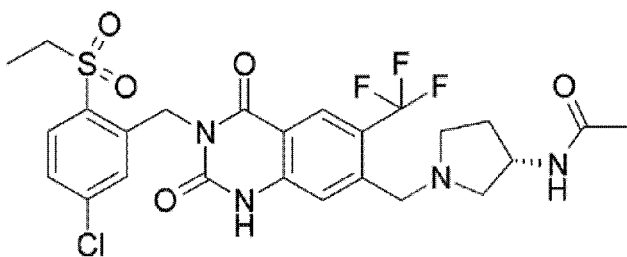


化合物 b 1 2、b 1 3、b 1 4 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 2 3）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 1 2 の条件においては、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステルの代わりに、（S）-N-ピロリジン-3-イル-アセトアミドを用いて反応を行った。

[0354] [実施例 1 5 1]

化合物 B-1 3

N- { (S) - 1 - [3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - アセトアミド



化合物 A-4 と同様の条件で、4-（（S）-3-アセチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル）-2-アミノ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 b 1 6）より、表題化合物を合成した。

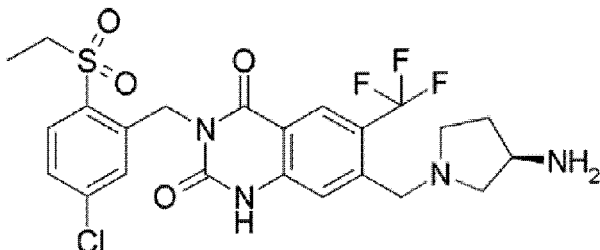
LCMS : m/z 587 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.52 分（分析条件 D）

[0355] [実施例 1 5 2]

化合物B-14

7-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物b12、b13、b14、b15、B-11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エステル（化合物23）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、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに、(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行った。

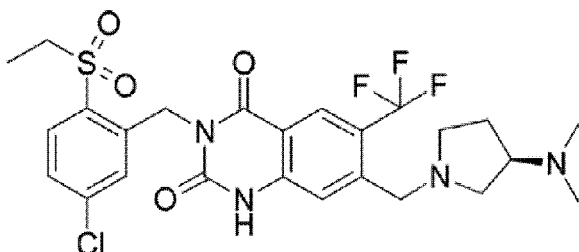
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分（分析条件D）

[0356] [実施例153]

化合物B-15

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)

－6－トリフルオロメチル－1H－キナゾリン－2，4－ジオン（化合物B－14）より、表題化合物を合成した。

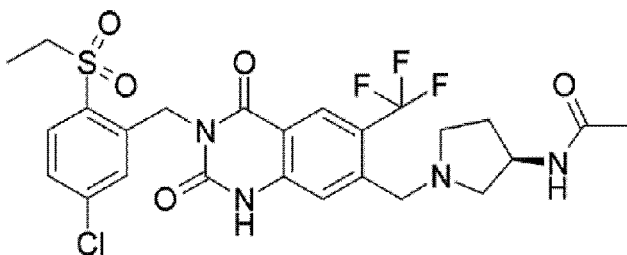
LCMS： m/z 573 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.57分（分析条件D）

[0357] [実施例154]

化合物B－16

N－{（R）－1－[3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－2，4－ジオキソ－6－トリフルオロメチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－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



化合物b12、b13、b14、b15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－安息香酸エチルエステル（化合物23）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、（S）－ピロリジン－3－イル－カルバミン酸tert－ブチルエステルの代わりに、（R）－N－ピロリジン－3－イル－アセトアミドを用いて反応を行った。

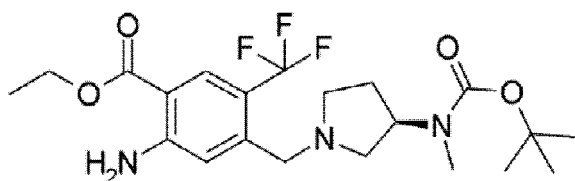
LCMS： m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.52分（分析条件D）

[0358] [実施例155]

化合物b17

2－アミノ－4－[（R）－3－（tert－ブトキシカルボニル－メチル－アミノ）－ピロリジン－1－イルメチル]－5－トリフルオロメチル－安息香酸エチルエステル

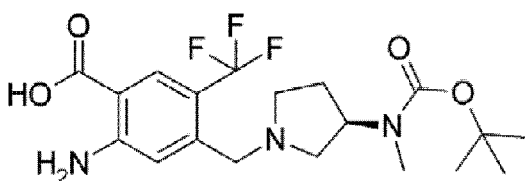


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 2 3）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、メチル-（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

[0359] [実施例 1 5 6]

化合物 b 1 8

2-アミノ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-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

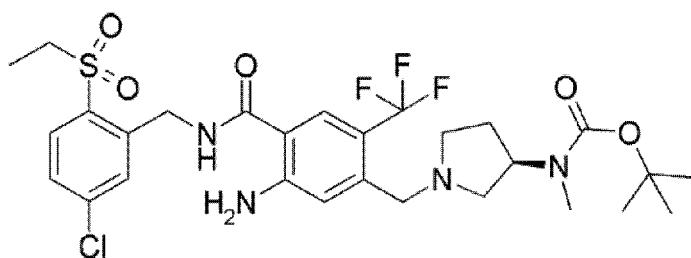


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 1 7）より、表題化合物を合成した。

[0360] [実施例 1 5 7]

化合物 b 1 9

{(R)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

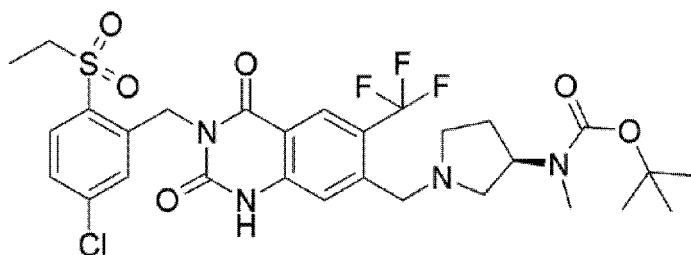


化合物26と同様の条件で、2-アミノ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸(化合物b18)より、表題化合物を合成した。

[0361] [実施例158]

化合物b20

{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

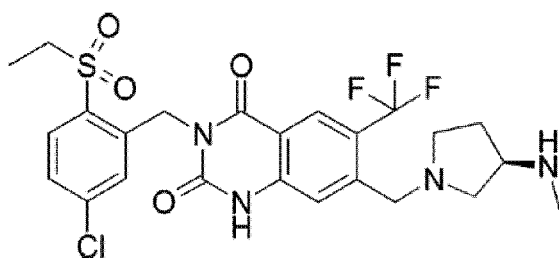


化合物A-6と同様の条件で、{(R)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物b19)より、表題化合物を合成した。

[0362] [実施例159]

化合物B-17

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル(化合物b20)より、表題化合物を合成した。

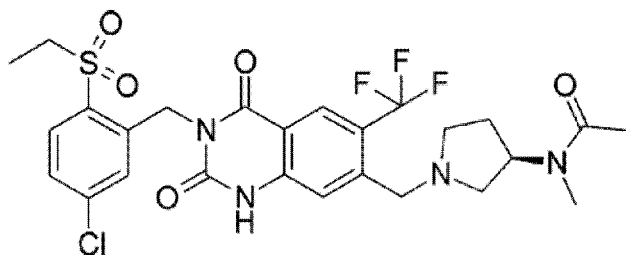
LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件H)

[0363] [実施例160]

化合物B-18

N-{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物B-17, 39.0mg, 0.070mmol)およびトリエチルアミン(0.0292ml, 0.21mmol)のDMF溶液(1ml)に無水酢酸(9.89 μ L, 0.11mmol)を加え、室温で6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分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（37.8 mg、収率90%）を無色固体として得た。

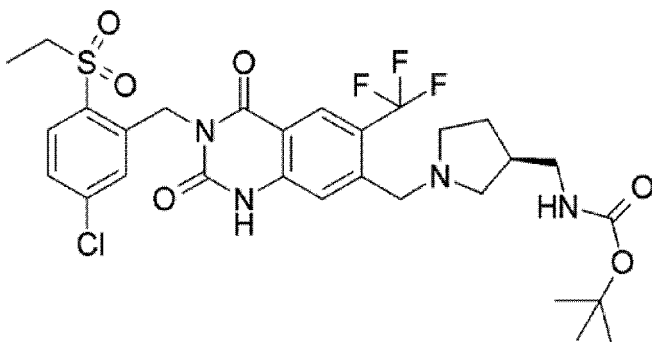
LCMS: m/z 601 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件H）

[0364] [実施例161]

化合物b21

{(S)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

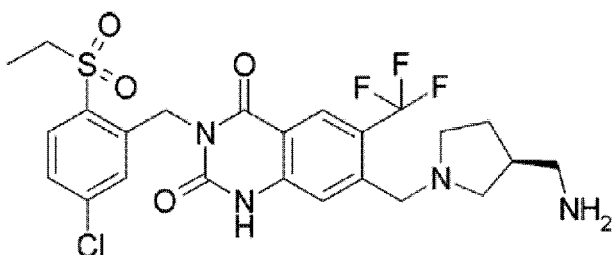


化合物b12、b13、b14、b15と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物23）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物b12の条件においては、(S)-1-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに、(R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行った。

[0365] [実施例162]

化合物B-19

7-((S)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル

－1 H－キナゾリン－2，4－ジオン

化合物B－1と同様の条件で、{（S）－1－[3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－2，4－ジオキソ－6－トリフルオロメチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－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－ブチルエステル（化合物b21）より、表題化合物を合成した。

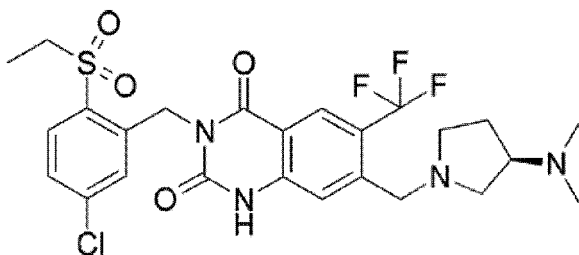
LCMS： m/z 559 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.43分（分析条件D）

[0366] [実施例163]

化合物B－20

3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－7－（（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－1 H－キナゾリン－2，4－ジオン



化合物B－9と同様の条件で、7－（（S）－3－アミノメチル－ピロリジン－1－イルメチル）－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－6－トリフルオロメチル－1 H－キナゾリン－2，4－ジオン（化合物B－19）より、表題化合物を合成した。

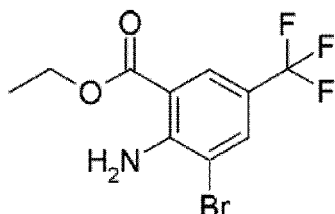
LCMS： m/z 587 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.45分（分析条件D）

[0367] [実施例 1 6 4]

化合物 b 2 2

2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

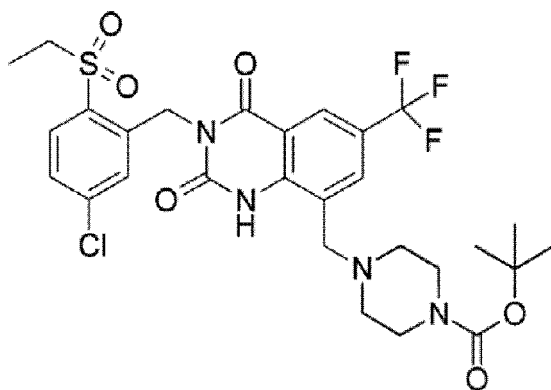


化合物 a 9 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0368] [実施例 1 6 5]

化合物 B-2 1

4-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジ
オキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾ
リン-8-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル



化合物 b 1、b 2、b 3、b 4 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-安息香酸エチルエステル（化合物 b 2 2）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 3 の条件においては、HOBt を加え、溶媒として DCM の代わりに DMF を用いて行った。

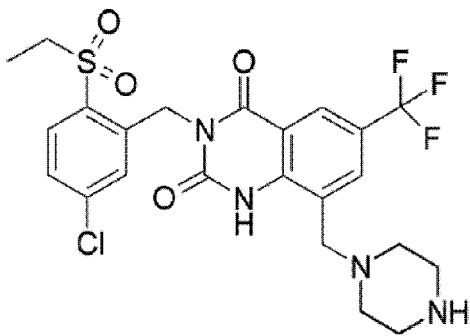
LCMS: m/z 645 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.01 分 (分析条件 D)

[0369] [実施例 166]

化合物 B-22

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-8-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-8-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 B-21) より、表題化合物を合成した。

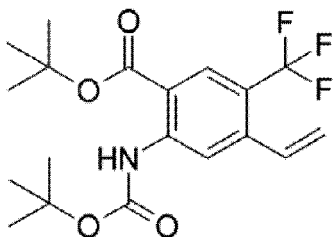
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[0370] [実施例 167]

化合物 b23

2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル安息香酸 *tert*-ブチルエステル



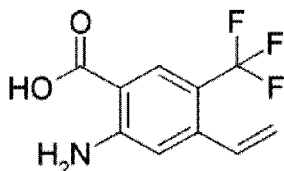
化合物 21 と同様の条件で、2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 *tert*-ブチルエステル

(化合物 1 8) より、表題化合物を合成した。

[0371] [実施例 1 6 8]

化合物 b 2 4

2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸

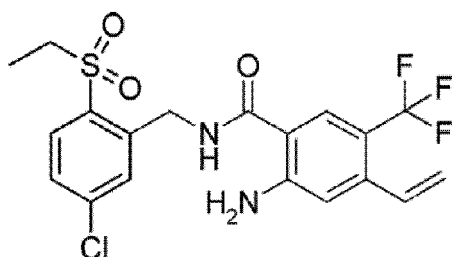


2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸 tert-ブチルエステル (化合物 b 2 3、0.88 mmol) のトルエン溶液 (4.4 mL) に、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (167 mg、0.88 mmol) を加え、70℃にて4時間攪拌した後、室温まで冷却した。生じた固体を濾取後、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

[0372] [実施例 1 6 9]

化合物 b 2 5

2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-ベンズアミド

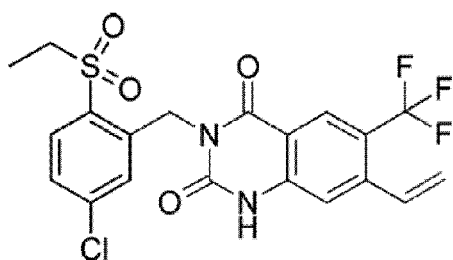


化合物 2 6 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸の粗製体 (化合物 b 2 4) より、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を用いずに行った。

[0373] [実施例 1 7 0]

化合物 b 2 6

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-7-ビニル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

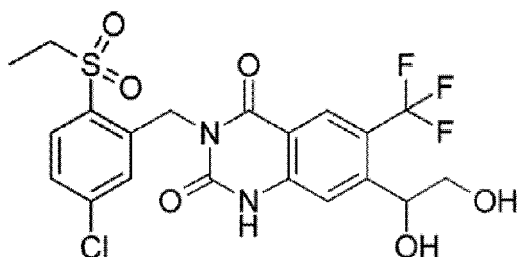


化合物 A-6 と同様の条件で、2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-ビニルベンズアミド (化合物 b 2 5) より、表題化合物を合成した。

[0374] [実施例 1 7 1]

化合物 B-2 3

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 2 2 と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-7-ビニル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 b 2 6) より、エナンチオ混合物として表題化合物を合成した。ただし、メタンスルホン酸アミドを加えて行った。

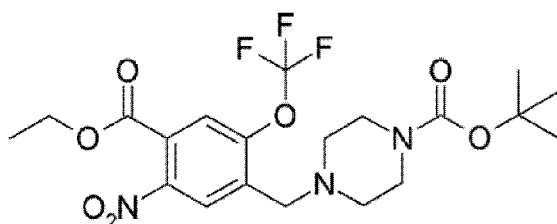
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.66 分 (分析条件 D)

[0375] [実施例 1 7 2]

化合物 c 1

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ベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

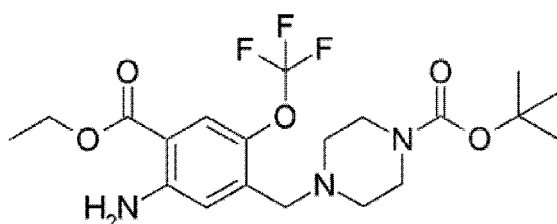


化合物 b 1 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 28）より、表題化合物を合成した。

[0376] [実施例 173]

化合物 c 2

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-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

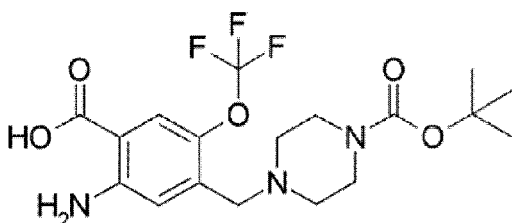


化合物 30 と同様の条件で、4-（4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 c 1）より、表題化合物を合成した。

[0377] [実施例 174]

化合物 c 3

4-（5-アミノ-4-カルボキシ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

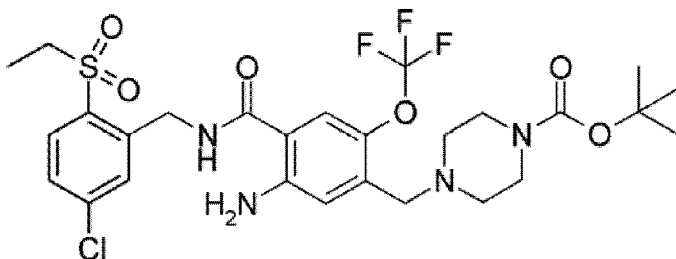


化合物 25 と同様の条件で、4-（5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 c 2）より、表題化合物を合成した。

[0378] [実施例 175]

化合物 c 4

4-〔5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

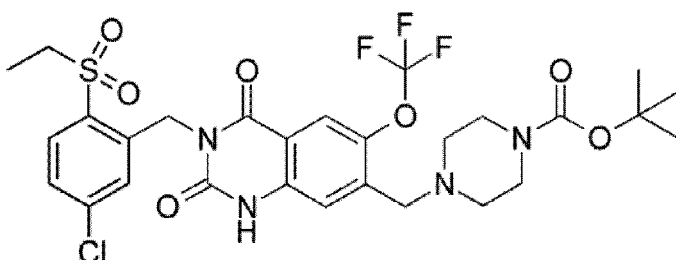


化合物 26 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-カルボキシ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物 c 3）より、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を加えずに行った。

[0379] [実施例 176]

化合物 c 5

4-〔3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

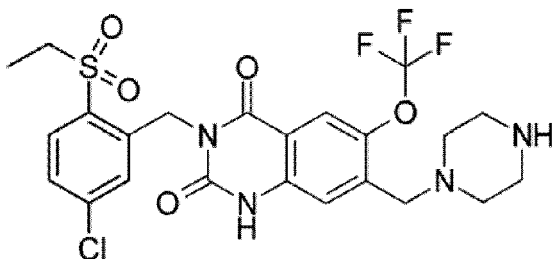


化合物 37 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物 c 4）より、表題化合物を合成した。

[0380] [実施例 177]

化合物 C-1

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジーン
1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-
ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 c 5) より、表題化合物を合成した。

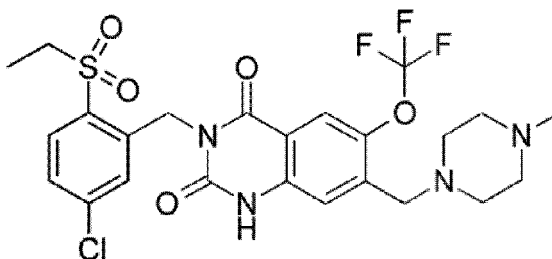
LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 D)

[0381] [実施例 178]

化合物 C-2

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(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-1H-キナ
ゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-2 と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジーン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ

シー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物Ｃ－１）より、表題化合物を合成した。

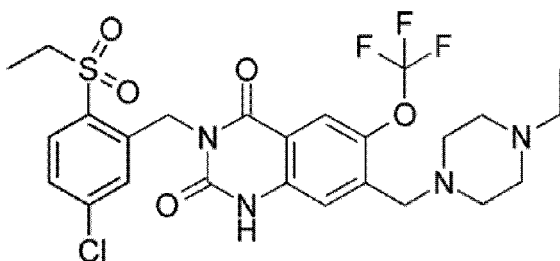
ＬＣＭＳ： m/z 575 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５６分（分析条件Ｄ）

[0382] [実施例１７９]

化合物Ｃ－３

３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－（４－エチル－ピペラジン－１－イルメチル）－６－トリフルオロメトキシ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物Ｂ－３と同様の条件で、３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－ピペラジン－１－イルメチル－６－トリフルオロメトキシ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物Ｃ－１）より、表題化合物を合成した。

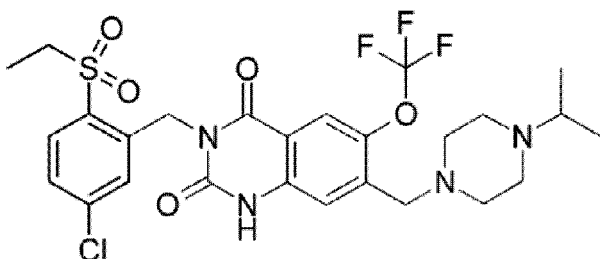
ＬＣＭＳ： m/z 589 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５０分（分析条件Ｈ）

[0383] [実施例１８０]

化合物Ｃ－４

３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－（４－イソプロピル－ピペラジン－１－イルメチル）－６－トリフルオロメトキシ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物B-4と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物C-1)より、表題化合物を合成した。

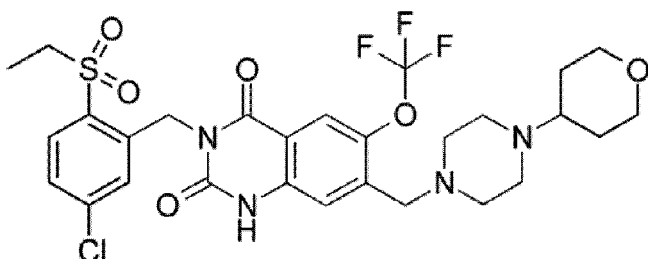
LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件D)

[0384] [実施例181]

化合物C-5

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[4-(テトラヒドロピラン-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物C-1)より、表題化合物を合成した。

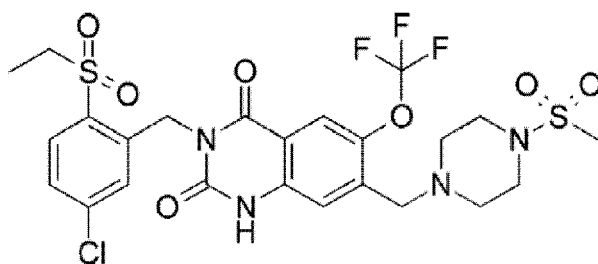
LCMS: m/z 645 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0385] [実施例182]

化合物C-6

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物C-1、20.0mg、0.036mmol）とDIPEA（18.3μl、0.11mmol）のDMF溶液（1ml）に塩化メタンスルホニル（4.14μl、0.53mmol）を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えてヘキサン／酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを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（メタノール／ジクロロメタン）で精製し、表題化合物（18.7mg、82%）を無色粉末として得た。

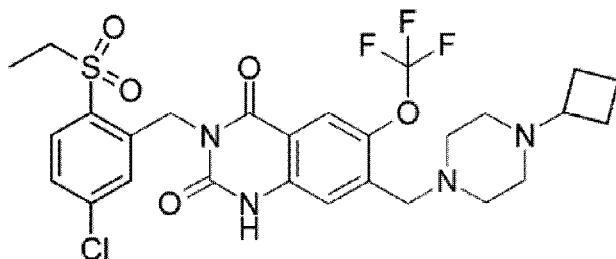
LCMS: m/z 639 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.76分（分析条件D）

[0386] [実施例183]

化合物C-7

3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-（4-シクロブチル-ピペラジン-1-イルメチル）-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-

シー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物Ｃ－１）より、表題化合物を合成した。ただし、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンの代わりに、シクロブタノンを用いて行った。

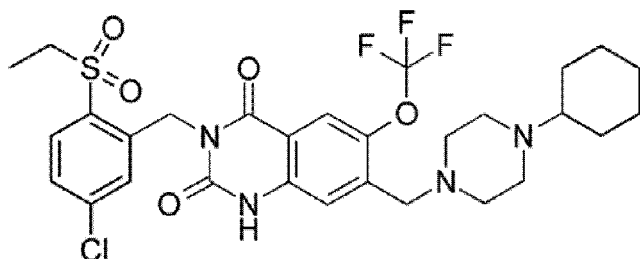
ＬＣＭＳ： m/z 615 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．５９分（分析条件Ｄ）

[0387] [実施例１８４]

化合物Ｃ－８

３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－（４－シクロヘキシル－ピペラジーン－１－イルメチル）－６－トリフルオロメトキシ－１
Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物Ｂ－５と同様の条件で、３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－ピペラジーン－１－イルメチル－６－トリフルオロメトキシ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物Ｃ－１）より、表題化合物を合成した。ただし、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンの代わりに、シクロヘキサノンを用いて行った。

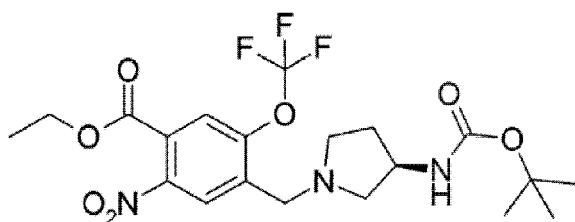
ＬＣＭＳ： m/z 643 $[M+H]^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．６２分（分析条件Ｄ）

[0388] [実施例１８５]

化合物ｃ６

４－（（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）－２－ニトロ－５－トリフルオロメトキシ－安息香酸エチル
エステル



4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物28、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。反応液に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。

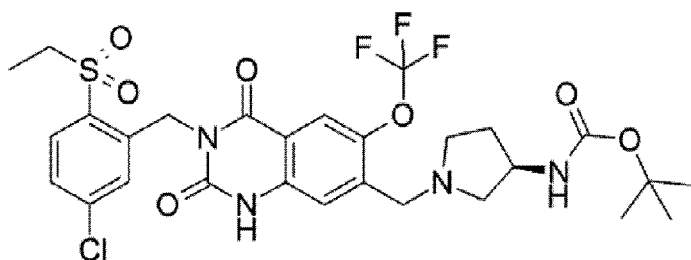
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分（分析条件D）

[0389] [実施例186]

化合物c7

{（R）-1-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



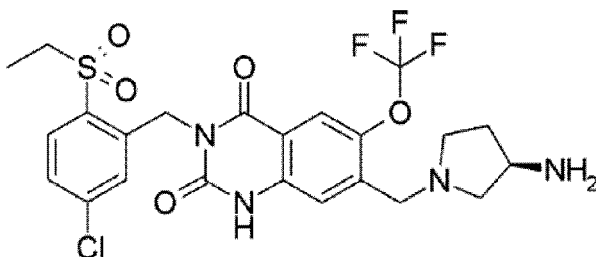
化合物c2、c3、c4、c5と同様の条件で、4-（（R）-3-tert-

tert-ブト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-安息香酸エチルエステル(化合物c6)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物c5の条件においては、ピロリジンの代わりにTEAを、溶媒として、DCMの代わりにTHFをそれぞれ用いた。

[0390] [実施例187]

化合物C-9

7-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル(化合物c7)より、表題化合物を合成した。

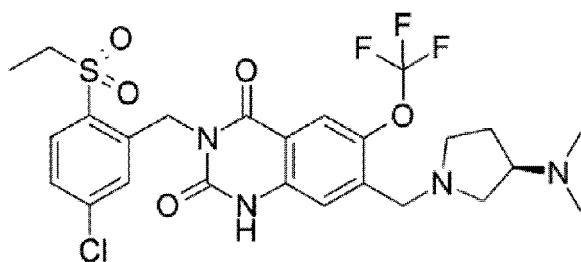
LCMS: m/z 561 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件D)

[0391] [実施例188]

化合物C-10

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物C-9)より、表題化合物を合成した。

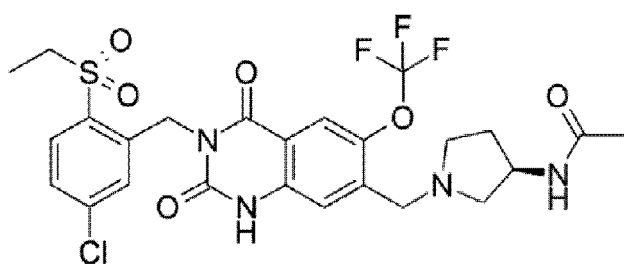
LCMS: m/z 589 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件D)

[0392] [実施例189]

化合物C-11

N-{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-アセトアミド



化合物B-6と同様の条件で、7-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物C-9)より、表題化合物を合成した。

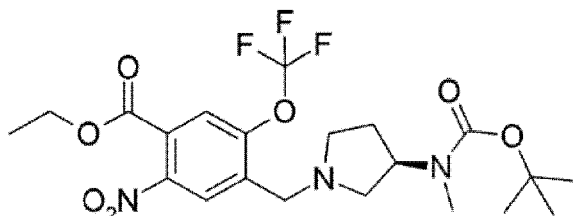
LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件D)

[0393] [実施例190]

化合物 c 8

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-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-
安息香酸エチルエステル

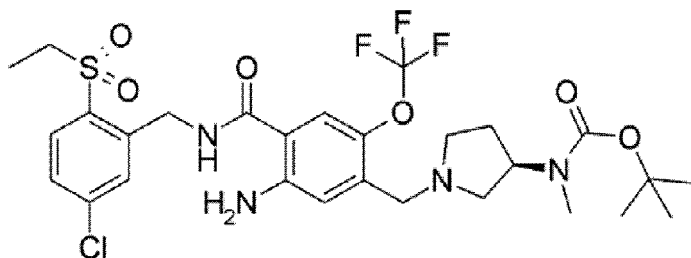


化合物 c 6 と同様の条件で、4-ブromo-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 2 8）より、表題化合物を合成した。ただし、(R)-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)トリフルオロホウ酸カリウムの代わりに (R)-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)-メチル-アミノ]ピロリジン-1-イル}メチル)トリフルオロホウ酸カリウムを、Ru-Phos の代わりに、BuPA d 2 を用いて行った。

[0394] [実施例 1 9 1]

化合物 c 9

{(R)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-
ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピロリ
ジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



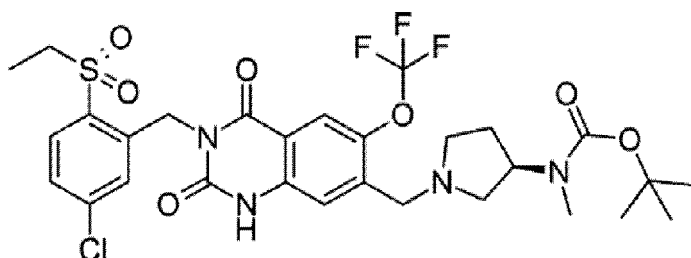
化合物 c 2、c 3、c 4 と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 c 8）より、表題化合物を合成した。ただし、c 4 の条件においては、H

OBTを加えて行った。

[0395] [実施例192]

化合物c10

{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル

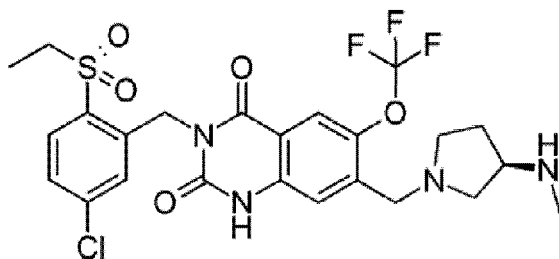


化合物A-6と同様の条件で、{(R)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物c9)より、表題化合物を合成した。

[0396] [実施例193]

化合物C-12

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピ

ロリジン-3-イル}-メチルーカルバミン酸tert-ブチルエステル（化合物c10）より、表題化合物を合成した。

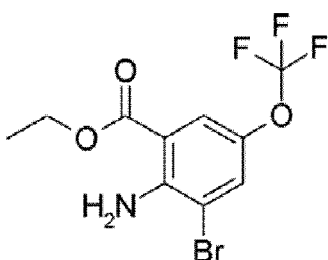
LCMS: m/z 575 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分（分析条件D）

[0397] [実施例194]

化合物c11

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エステル



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。

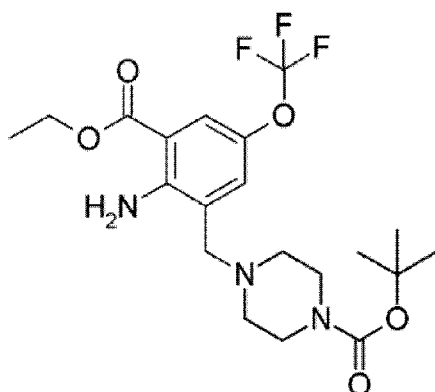
LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.05分（分析条件D）

[0398] [実施例195]

化合物c12

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ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

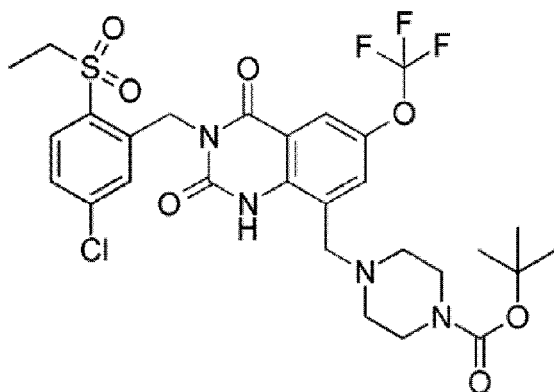


化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 c 1 1）より、表題化合物を合成した。

[0399] [実施例 1 9 6]

化合物 C-13

4-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジ
オキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナ
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
エステル



化合物 c 3、c 4、c 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ベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物 c 1 2）より、表題化合物を合成した。ただし、D I P E A を加えずに反応を行なった。

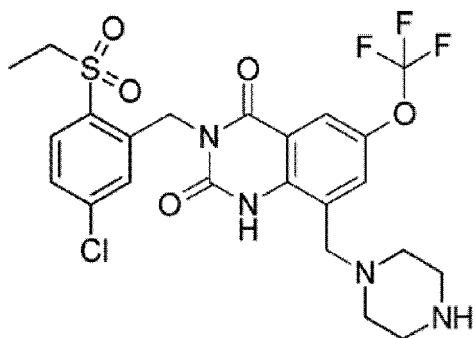
LCMS: m/z 661 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.02 分 (分析条件 D)

[0400] [実施例 197]

化合物 C-14

3- (5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル) -8-ピペラジーン
1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2, 4-
ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4- [3- (5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル) -2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-8-イルメチル] -ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 C-13) より、表題化合物を合成した。

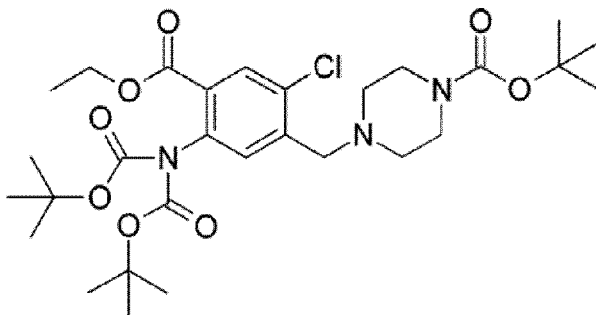
LCMS: m/z 561 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[0401] [実施例 198]

化合物 d1

4- (5- (ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ
-4- (エトキシカルボニル) ベンジル) ピペラジーン-1-カルボン酸 t e
r t-ブチルエステル



2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-（ブロモメチル）-5-クロロ安息香酸エチルエステル（化合物46, 604 mg, 0.88 mmol）のTHF溶液（6.1 ml）に1-（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペラジン（493 mg, 2.7 mmol）を加え、50℃から75℃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。

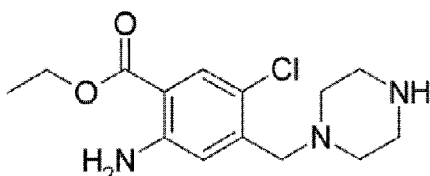
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.97分（分析条件H）

[0402] [実施例199]

化合物d2

2-アミノ-5-クロロ-4-ピペラジン-1-イルメチル-安息香酸エチルエステル

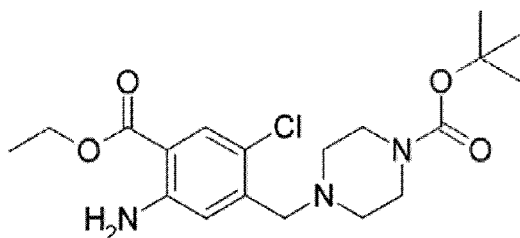


化合物a41と同様の条件で、4-（5-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-4-（エトキシカルボニル）ベンジル）ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチルエステル（化合物d1）より、表題化合物を合成した。

[0403] [実施例200]

化合物d3

4-（5-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸*tert*-ブチルエステル



2-アミノ-5-クロロ-4-ピペラジン-1-イルメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 d 2、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℃ に冷却し、Boc₂O（0.230 ml、1.0 mmol）を加えて 0℃ のまま 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（287 mg、収率 86%）を黄色固体として得た。

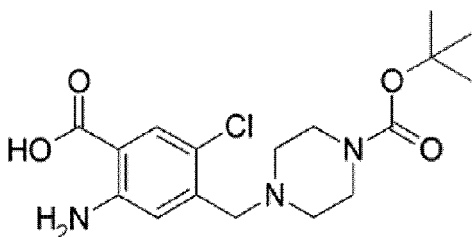
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分（分析条件 H）

[0404] [実施例 201]

化合物 d 4

4-（5-アミノ-4-カルボキシ-2-クロロ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

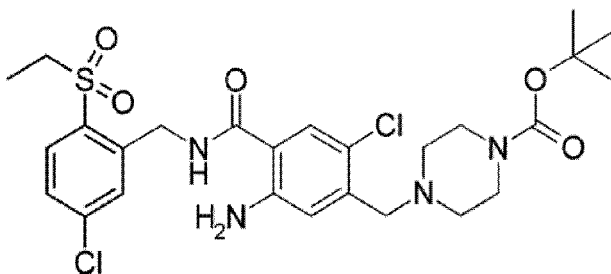


化合物 25 と同様の条件で、4-（5-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 d 3）より、表題化合物を合成した。

[0405] [実施例 202]

化合物 d 5

4-[5-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

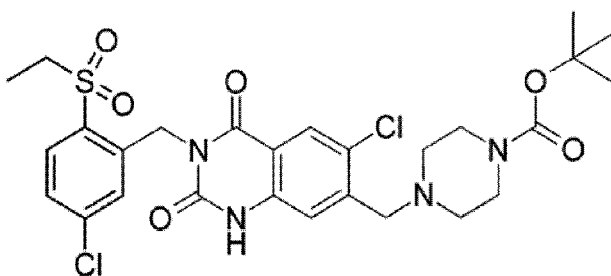


化合物 26 と同様の条件で、4-(5-アミノ-4-カルボキシ-2-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 d4) より、表題化合物を合成した。ただし、HOBt を用いずに行った。

[0406] [実施例 203]

化合物 d6

4-[6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

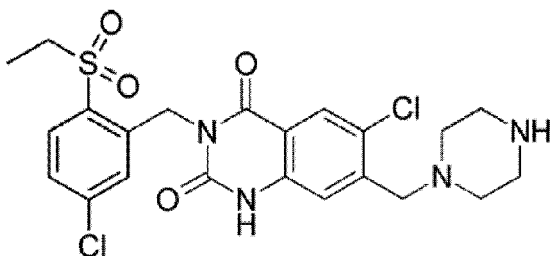


化合物 A-6 と同様の条件で、4-[5-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 d5) より、表題化合物を合成した。

[0407] [実施例 204]

化合物 D-1

6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-

ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

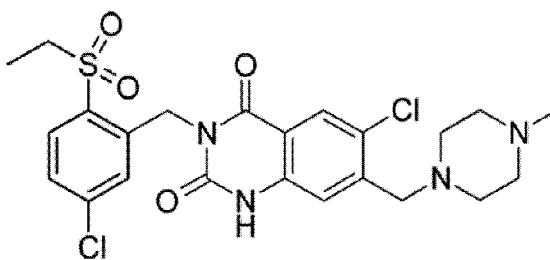
化合物B-1と同様の条件で、4-[6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(化合物d6)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件G)

[0408] [実施例205]

化合物D-2

6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン


化合物B-9と同様の条件で、6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。

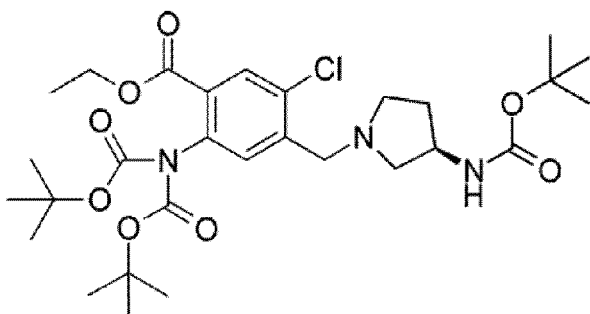
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件G)

[0409] [実施例206]

化合物d7

2-ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-((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)-5-クロロ安息香酸エチルエステル

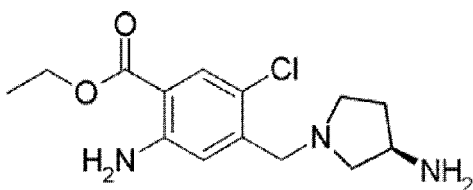


化合物d1と同様の条件で、2- (ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -4- (ブromoメチル) -5-クロロ安息香酸エチルエステル (化合物46) より、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを加え、1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジンの代わりに (R) -ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

[0410] [実施例207]

化合物d8

2-アミノ-4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-クロロ安息香酸エチルエステル

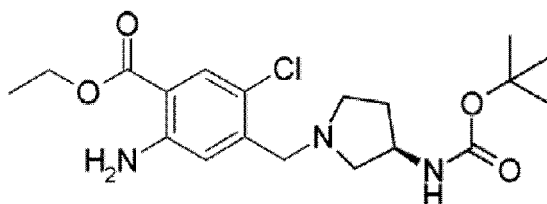


化合物B-1と同様の条件で、2-ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-クロロ安息香酸エチルエステル (化合物d7) より、表題化合物を合成した。

[0411] [実施例208]

化合物d9

2-アミノ-4-((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)-5-クロロ-安息香酸エチルエステル

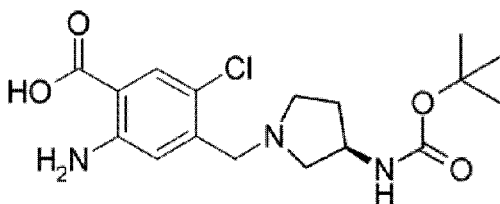


化合物 d 3 と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物 d 8）より、表題化合物を合成した。

[0412] [実施例 209]

化合物 d 10

2-アミノ-4-((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)-5-クロロ-安息香酸

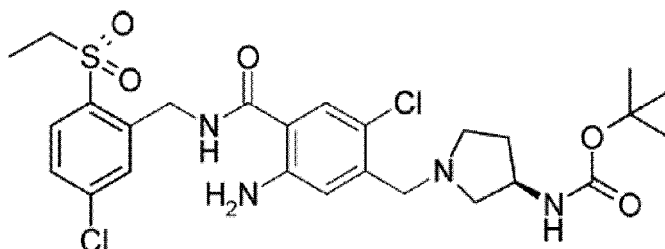


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物 d 9）より、表題化合物を合成した。

[0413] [実施例 210]

化合物 d 11

{ (R)-1-[5-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

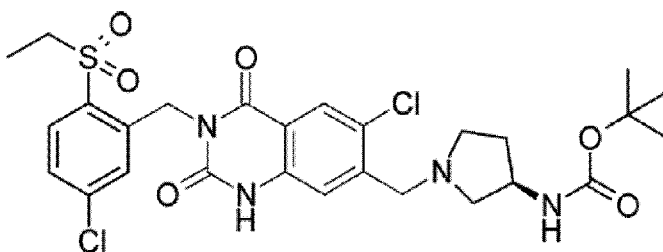


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-クロロ安息香酸 (化合物 d10) より、表題化合物を合成した。

[0414] [実施例 211]

化合物 d12

{(R)-1-[6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル

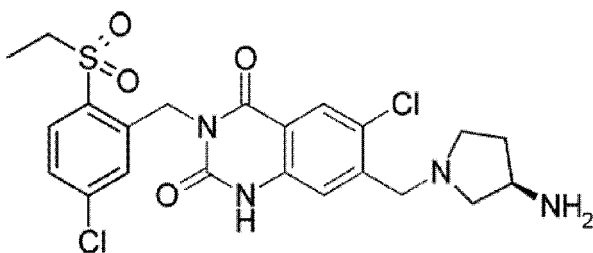


化合物 A-6 と同様の条件で、{(R)-1-[5-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 d11) より、表題化合物を合成した。

[0415] [実施例 212]

化合物 D-3

7-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a41 と同様の条件で、{(R)-1-[6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,

3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物d12)より、表題化合物を合成した。

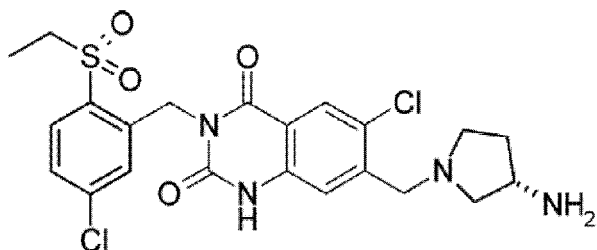
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件D)

[0416] [実施例213]

化合物D-4

7-((S)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物d7、d8、d9、d10、d11、d12、D-3と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(ブロモメチル)-5-クロロ安息香酸エチルエステル(化合物46)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物d7の条件においては、(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに(S)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行った。

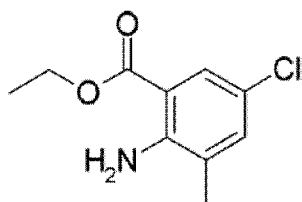
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分(分析条件D)

[0417] [実施例214]

化合物d13

2-アミノ-5-クロロ-3-メチル安息香酸エチルエステル

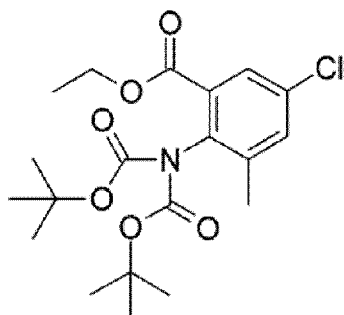


化合物 c 1 1 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0418] [実施例 2 1 5]

化合物 d 1 4

2-ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-5-クロロ-3-メチル-安息香酸エチルエステル

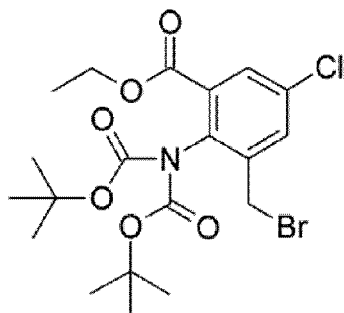


化合物 1 7 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-メチル-安息香酸エチルエステル (化合物 d 1 3) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりに、アセトニトリルを用いて行った。

[0419] [実施例 2 1 6]

化合物 d 1 5

2-ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル



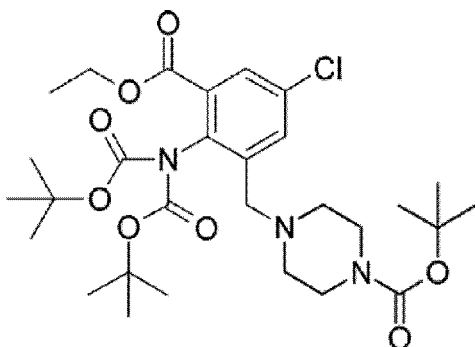
化合物 1 2 と同様の条件で、2-ビス (tert-ブトキシカルボニル)

アミノ-5-クロロ-3-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 d 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0420] [実施例 2 1 7]

化合物 d 1 6

4-（2-ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-5-クロロ-3-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

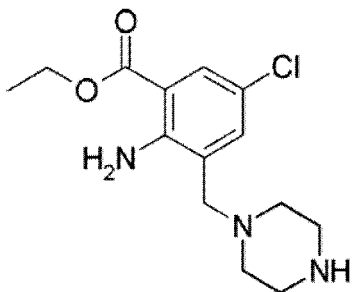


化合物 d 1 と同様の条件で、2-ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物 d 1 5）より、表題化合物を合成した。

[0421] [実施例 2 1 8]

化合物 d 1 7

2-アミノ-5-クロロ-3-ピペラジン-1-イルメチル-安息香酸エチルエステル



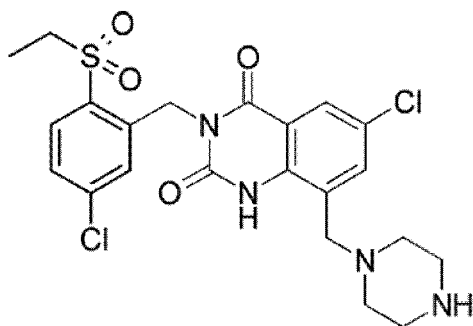
化合物 a 4 1 と同様の条件で、4-（2-ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-5-クロロ-3-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 d 1 6）より、

表題化合物を合成した。

[0422] [実施例 219]

化合物 D-5

6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-8-
ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 d 9、d 10、d 11、d 12、D-3と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-ピペラジン-1-イルメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 d 17）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 d 11の条件においては、HOB Tを用いずに行った。

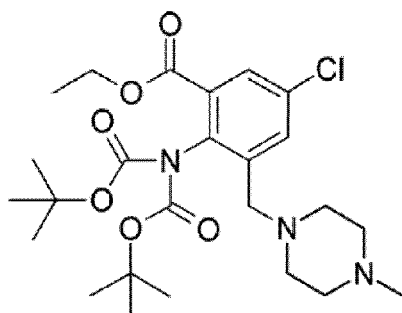
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分（分析条件H）

[0423] [実施例 220]

化合物 d 18

2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-クロロ-3-(4-
-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル



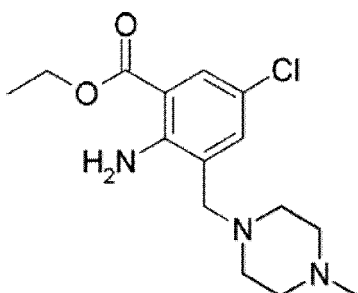
化合物 d 1と同様の条件で、2-ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物

d 1 5) より、表題化合物を合成した。ただし、1- (t e r t-ブトキシカルボニル) ピペラジンの代わりに、1-メチル-ピペラジン用いて行った。

[0424] [実施例 2 2 1]

化合物 d 1 9

2-アミノ-5-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル

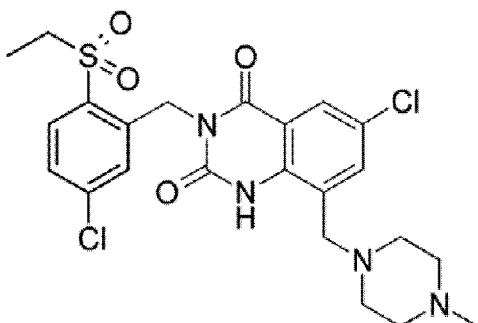


化合物 a 4 1 と同様の条件で、2-ビス (t e r t-ブトキシカルボニル) アミノ-5-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル (化合物 d 1 8) より、表題化合物を合成した。

[0425] [実施例 2 2 2]

化合物 D-6

6-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 d 4、d 5、d 6 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル (化合物 d 1 9) より、表題化合物を合成した。

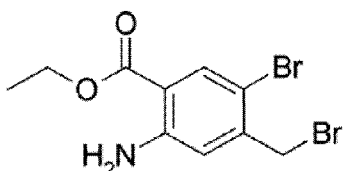
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.02分 (分析条件I)

[0426] [実施例223]

化合物e1

2-アミノ-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

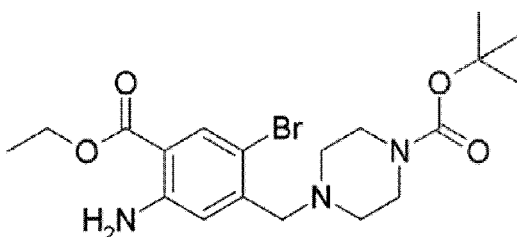


化合物B-1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル (化合物43) より、表題化合物を合成した。

[0427] [実施例224]

化合物e2

4-(5-アミノ-2-ブロモ-4-エトキシカルボニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

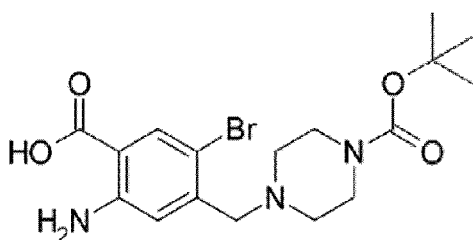


化合物d1と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル (化合物e1) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてDCMを用い、トリエチルアミンを加えた。

[0428] [実施例225]

化合物e3

4-(5-アミノ-2-ブロモ-4-カルボキシー-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

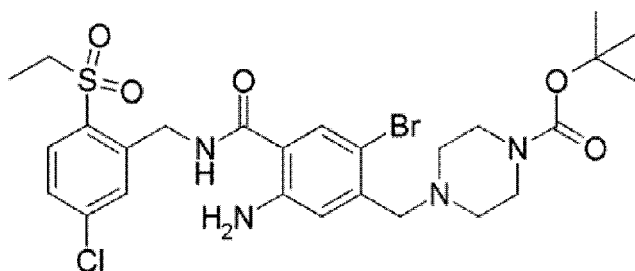


化合物 25 と同様の条件で、4-（5-アミノ-2-ブロモ-4-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 e2）より、表題化合物を合成した。

[0429] [実施例 226]

化合物 e4

4-〔5-アミノ-2-ブロモ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

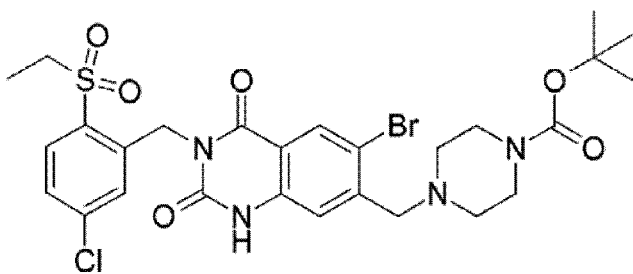


化合物 26 と同様の条件で、4-（5-アミノ-2-ブロモ-4-カルボキシーベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 e3）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DMF を用いた。

[0430] [実施例 227]

化合物 e5

4-〔6-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

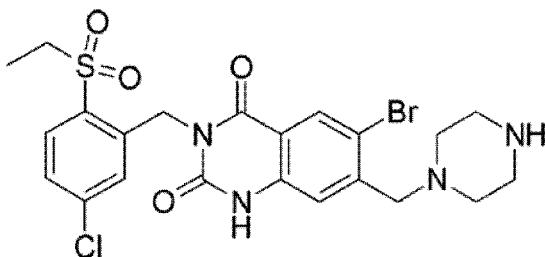


化合物 37 と同様の条件で、4-〔5-アミノ-2-ブromo-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 e 4) より、表題化合物を合成した。

[0431] [実施例 228]

化合物 E-1

6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
ピペラジーン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 e 5) より、表題化合物を合成した。

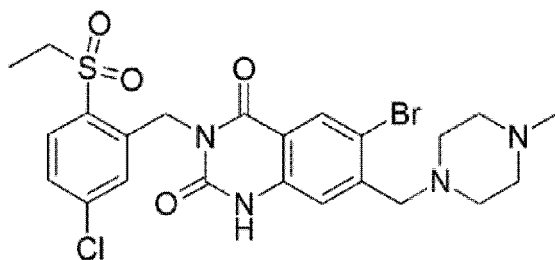
LCMS: m/z 555 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 D)

[0432] [実施例 229]

化合物 E-2

6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
(4-メチル-ピペラジーン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-
ジオン



化合物B-9と同様の条件で、6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-1)より、表題化合物を合成した。

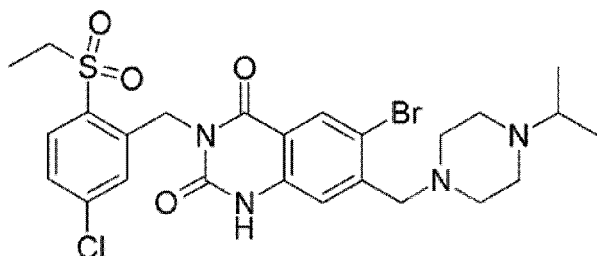
LCMS: m/z 569 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[0433] [実施例230]

化合物E-3

6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-
2,4-ジオン



化合物B-4と同様の条件で、6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-1)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

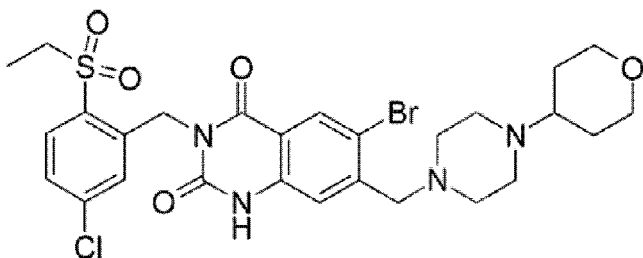
HPLC保持時間: 0.55分(分析条件D)

[0434] [実施例231]

化合物E-4

6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]

1-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-1)より、表題化合物を合成した。

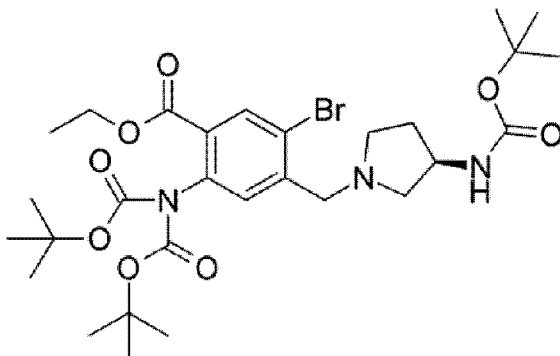
LCMS: m/z 639 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[0435] [実施例232]

化合物e6

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-((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)-安息香酸エチルエステル

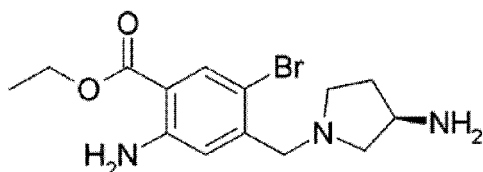


化合物d1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル(化合物43)と(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてDMFを用い、炭酸カリウムを加えた。

[0436] [実施例233]

化合物e7

2-アミノ-4-((R)-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エステル

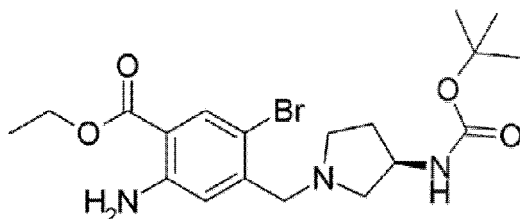


化合物B-1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(化合物e6)より、表題化合物を合成した。

[0437] [実施例234]

化合物e8

2-アミノ-5-ブロモ-4-((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)-安息香酸エチルエステル

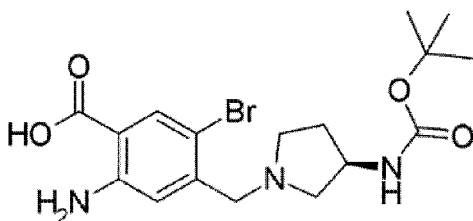


化合物d3と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-5-ブロモ安息香酸エチルエステル(化合物e7)より、表題化合物を合成した。

[0438] [実施例235]

化合物e9

2-アミノ-5-ブロモ-4-((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)-安息香酸

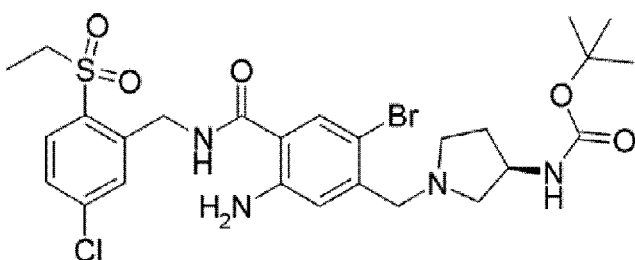


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル (化合物 e8) より、表題化合物を合成した。

[0439] [実施例 236]

化合物 e10

{(R)-1-[5-アミノ-2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

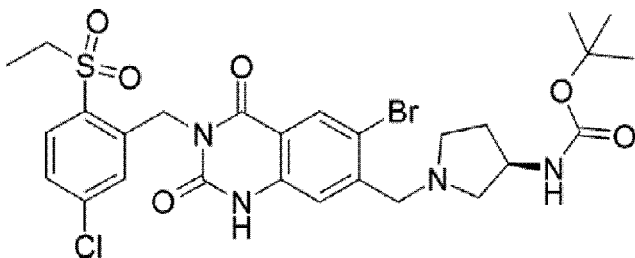


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸 (化合物 e9) より、表題化合物を合成した。

[0440] [実施例 237]

化合物 E-5

{(R)-1-[6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル



化合物 A-6 と同様の条件で、{(R)-1-[5-アミノ-2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-

ンジル} - ピロリジン - 3 - イル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 e 1 0) より、表題化合物を合成した。

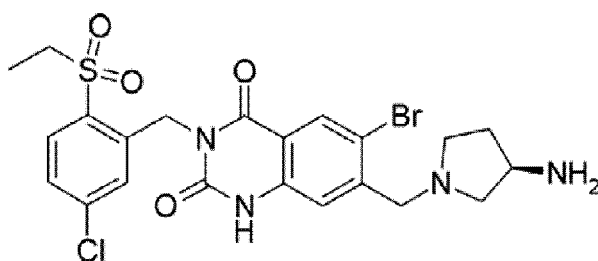
LCMS : m/z 655 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 H)

[0441] [実施例 238]

化合物 E - 6

7 - ((R) - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 B - 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 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* - ブチルエステル (化合物 E - 5) より、表題化合物を合成した。

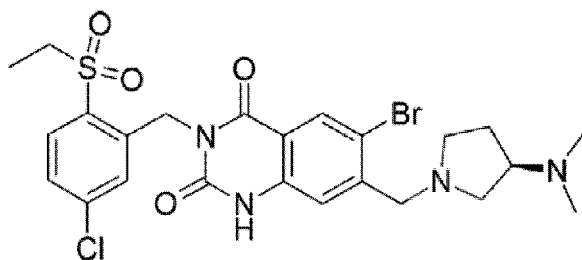
LCMS : m/z 555 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.47 分 (分析条件 G)

[0442] [実施例 239]

化合物 E - 7

6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-6)より、表題化合物を合成した。

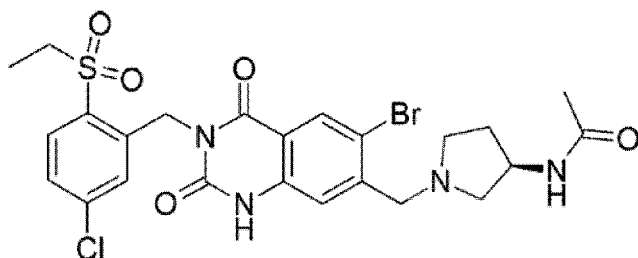
LCMS: m/z 583 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件H)

[0443] [実施例240]

化合物E-8

N-{(R)-1-[6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-6)より、表題化合物を合成した。

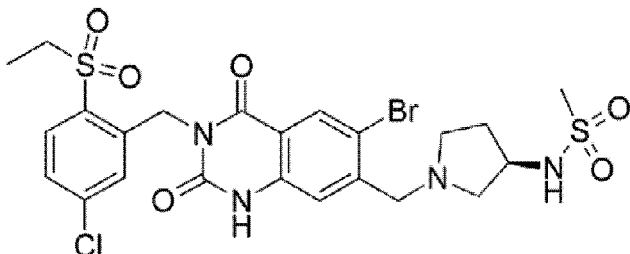
LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分(分析条件H)

[0444] [実施例241]

化合物E-9

N - { (R) - 1 - [6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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



化合物 C - 6 と同様の条件で、7 - ((R) - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 E - 6) より、表題化合物を合成した。

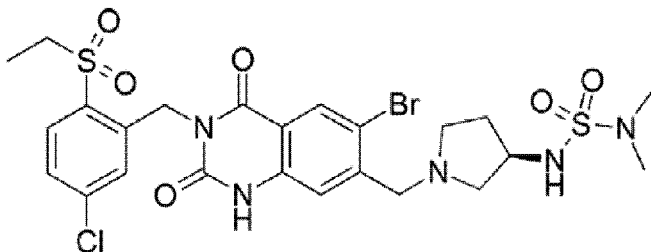
LCMS : m/z 633 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.50 分 (分析条件 H)

[0445] [実施例 242]

化合物 E - 10

N - { (R) - 1 - [6 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - ジメチルアミノスルホンアミド



7 - ((R) - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 E - 6 , 25.0 mg , 0.045 mmol)

およびトリエチルアミン（ $18.8 \mu\text{l}$ 、 0.14 mmol ）のDMA溶液（ 1.0 ml ）に塩化ジメチルスルファモイル（ $7.18 \mu\text{l}$ 、 0.067 mmol ）を加え、室温で3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分取HPLC（水／アセトニトリル、 $0.05\% \text{ TFA}$ ）で精製し、表題化合物（ 15.7 mg 、収率 52% ）を無色固体として得た。

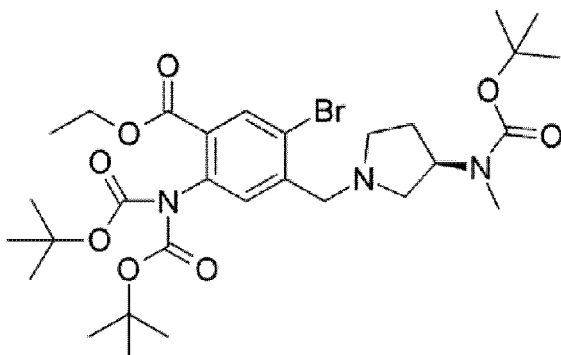
LCMS: m/z 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 0.54 分（分析条件H）

[0446] [実施例243]

化合物 e 1 1

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-4-（（R）-3-tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル）-安息香酸エチルエステル

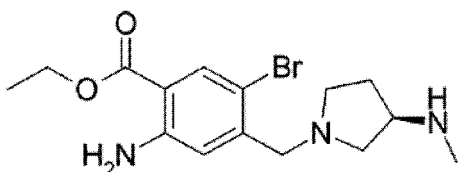


化合物 d 1 と同様の条件で、2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 4 3）より、1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジンの代わりにメチル-（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて、表題化合物を合成した。ただし、反応は室温で行った。

[0447] [実施例244]

化合物 e 1 2

2-アミノ-5-ブロモ-4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル

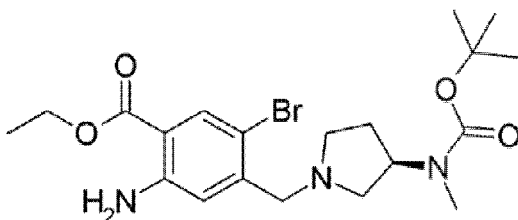


化合物B-1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(化合物e11)より、表題化合物を合成した。

[0448] [実施例245]

化合物e13

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル

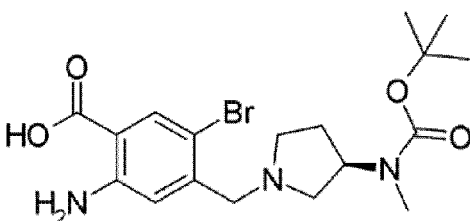


化合物d3と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(化合物e12)より、表題化合物を合成した。

[0449] [実施例246]

化合物e14

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-安息香酸

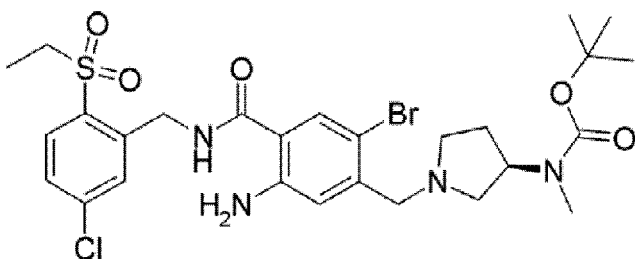


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-安息香酸エチルエステル(化合物 e13)より、表題化合物を合成した。

[0450] [実施例 247]

化合物 e15

{(R)-1-[5-アミノ-2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

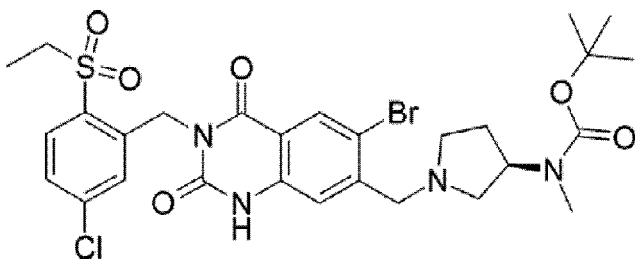


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-安息香酸(化合物 e14)より、表題化合物を合成した。

[0451] [実施例 248]

化合物 e16

{(R)-1-[6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル



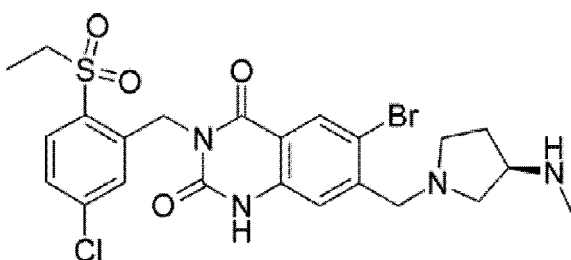
化合物 A-6 と同様の条件で、{(R)-1-[5-アミノ-2-ブロモ

－４－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－ベンジル}－ピロリジン－３－イル}－メチル－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（化合物 *e* １５）より、表題化合物を合成した。

[0452] [実施例 2 4 9]

化合物 E－１１

６－ブromo－３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－７－
（（R）－３－メチルアミノ－ピロリジン－１－イルメチル）－１H－キナ
ゾリン－２，４－ジオン



化合物 B－１と同様の条件で、{（R）－１－[６－ブromo－３－（５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジル）－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキナゾリン－７－イルメチル]－ピロリジン－３－イル}－メチル－カルバミン酸 *tert*－ブチルエステル（化合物 *e* １６）より、表題化合物を合成した。

LCMS： m/z 569 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.48分（分析条件H）

[0453] [実施例 2 5 0～実施例 2 5 3]

２－（ビス（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ）－５－ブromo－４－ブromoメチル－安息香酸エチルエステル（化合物 4 3）と対応するアミンより、化合物 *e* １１、*e* １２、*e* １３、*e* １４、*e* １５、*e* １６、E－１１と同様の条件で以下の表 2 の化合物を合成した。

[0454]

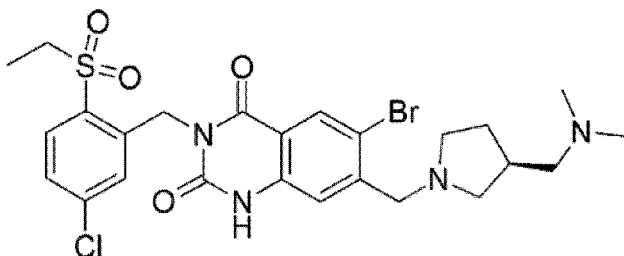
[表2]

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] ⁺
250	E-12		7-((S)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.39	569
251	E-14		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((S)-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.39	583
252	E-15		7-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.49	569
253	E-17		6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.52	583

[0455] [実施例 254]

化合物 E-13

6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((S)-3-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-1
H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-9 と同様の条件で、7-((S)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-6-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 E-12) より、表題化合物を合成した。

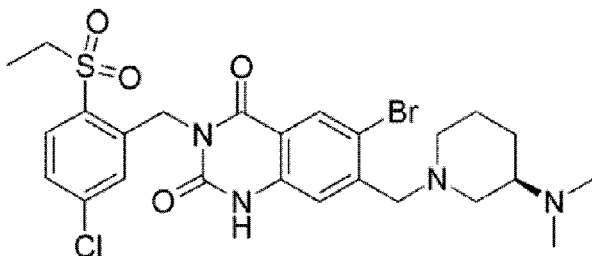
LCMS: m/z 597 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 F)

[0456] [実施例 255]

化合物 E-16

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
((R)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-1H-キ
ナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物E-15)より、表題化合物を合成した。

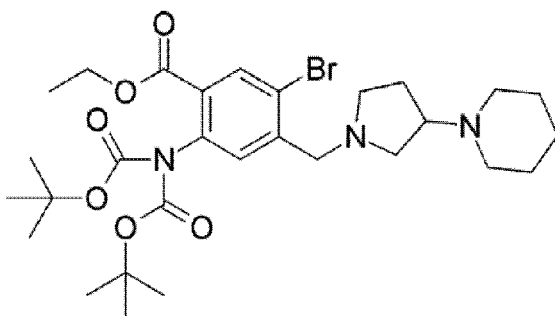
LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.69分(分析条件F)

[0457] [実施例256]

化合物e17

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)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
チルエステル



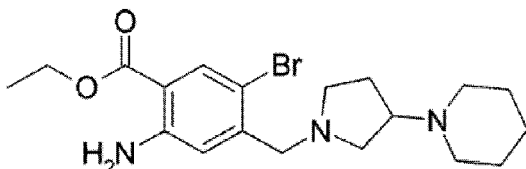
化合物d1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル(化合物43)より、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンの代わりに1-ピロリジン-3-イル-ピペリジンを用いて表題化合物を合成した。

。ただし、溶媒としてDMFを用い、炭酸カリウムを加えた。

[0458] [実施例 2 5 7]

化合物 e 1 8

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)-安息香酸エチルエステル

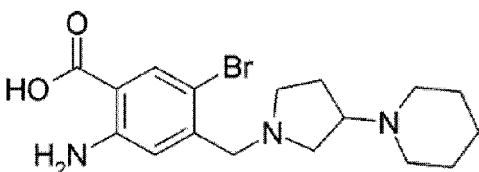


化合物 B-1 と同様の条件で、2-(ビス(t e r t-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(化合物 e 1 7)より、表題化合物を合成した。

[0459] [実施例 2 5 8]

化合物 e 1 9

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

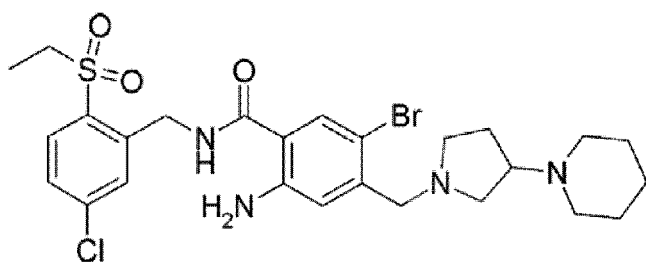


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸エチルエステル(化合物 e 1 8)より、表題化合物を合成した。

[0460] [実施例 2 5 9]

化合物 e 2 0

2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド

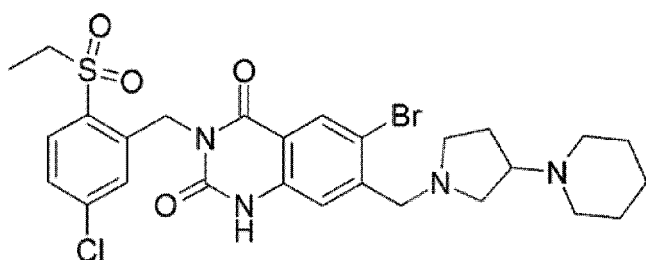


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸 (化合物 e 19) より、表題化合物を合成した。

[0461] [実施例 260]

化合物 E-18

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 A-6 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(3-ピペリジン-1-イル-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド (化合物 e 20) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 G)

[0462] [実施例 261 ~ 実施例 268]

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 43) と対応するアミンより、化合物 e 17、e 18、e 19、e 20、E-18 と同様の条件で以下の表 3 の化合物を合成した。

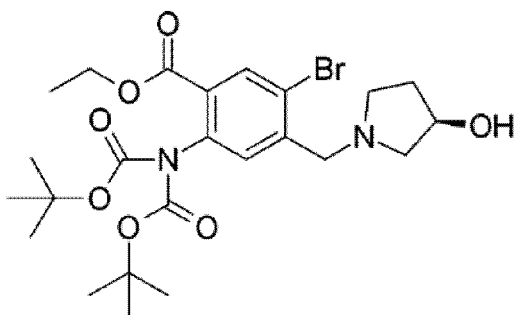
[0463] [表3]

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] ⁺
261	E-19		7-[(1,3)bis(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.52	609
262	E-20		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-(3-morpholin-4-ylpyridin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.52	625
263	E-21		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.53	638
264	E-22		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-(3-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.55	641
265	E-23		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-(3-(4,4-difluorophenyl)piperidin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.57	659
266	E-24		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-((R)-3-methoxypiperidin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.66	570
267	E-25		6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-7-((R)-3-(2-methoxyethoxy)piperidin-1-yl)-1H-quinazolin-2,4-dione	H	0.67	614
268	E-26		7-((R)-3-allyloxy-piperidin-1-yl)-6-bromo-3-(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)-1H-quinazolin-2,4-dione	G	0.62	596

[0464] [実施例 269]

化合物 e 2 1

2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-bromo-4-((R)-3-hydroxypiperidin-1-ylmethyl)-安息香酸エチルエステル

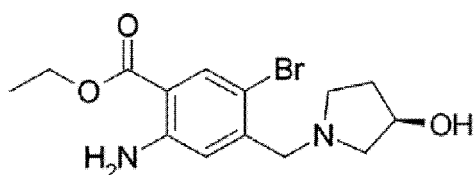


化合物 d 1 と同様の条件で、2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 4 3）より、1-（*tert*-ブトキシカルボニル）ピペラジンの代わりに（*R*）-ピロリジン-3-オールを用いて表題化合物を合成した。ただし、反応は室温で行った。

[0465] [実施例 2 7 0]

化合物 e 2 2

2-アミノ-5-ブロモ-4-（（*R*）-3-ヒドロキシーピロリジン-1-イルメチル）-安息香酸エチルエステル

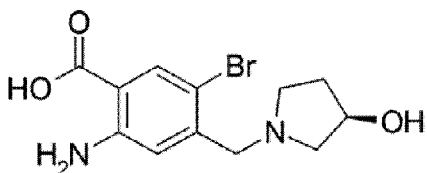


化合物 B-1 と同様の条件で、2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-4-（（*R*）-3-ヒドロキシーピロリジン-1-イルメチル）-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2 1）より、表題化合物を合成した。

[0466] [実施例 2 7 1]

化合物 e 2 3

2-アミノ-5-ブロモ-4-（（*R*）-3-ヒドロキシーピロリジン-1-イルメチル）-安息香酸

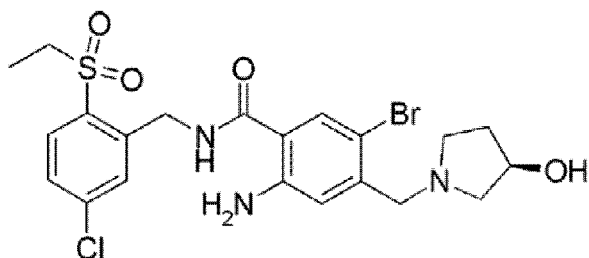


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-（（*R*）-3-ヒドロキシーピロリジン-1-イルメチル）-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2 2）より、表題化合物を合成した。

[0467] [実施例 2 7 2]

化合物 e 2 4

2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド

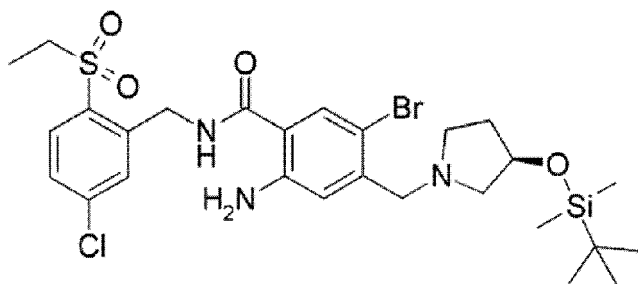


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-安息香酸 (化合物 e 23) より、表題化合物を合成した。

[0468] [実施例 273]

化合物 e 25

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブチルジメチル-シラニルオキシ)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド



2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド (化合物 e 24, 55.9 mg, 0.11 mmol) およびイミダゾール (21.5 mg, 0.32 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.50 ml) に tert-ブチルジメチルクロロシラン (23.8 mg, 0.16 mmol) を加え、室温で攪拌した。3時間後、イミダゾール (21.0 mg, 0.31 mmol) および tert-ブチルジメチルクロロシラン (23.0 mg, 0.15 mmol) を追加し、さらに室温で 1.5 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（63.9 mg、収率94%）を無色固体として得た。

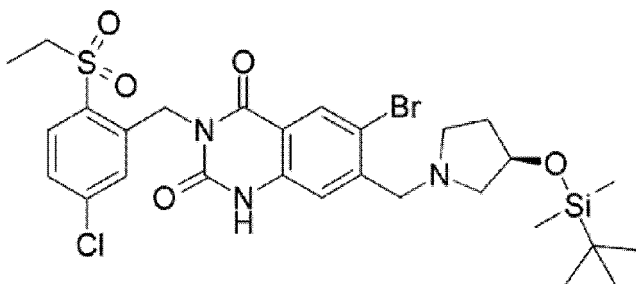
LCMS: m/z 644 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.70分（分析条件H）

[0469] [実施例274]

化合物e26

6-ブロモ-7-[(R)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

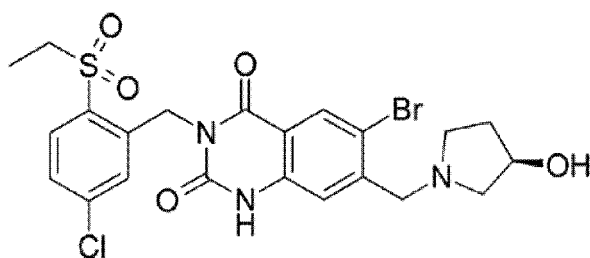


化合物A-6と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-ベンズアミド（化合物e25）より、表題化合物を合成した。

[0470] [実施例275]

化合物E-27

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-[(R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル]-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



6-ブロモ-7-[(R) -3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 e 26, 45.1 mg, 0.067 mmol) の THF 溶液 (0.60 ml) に 0℃ にて 1 N フッ化テトラブチルアンモニウム / THF 溶液 (0.101 ml, 0.10 mmol) を加え、室温で 54.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、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 (29.1 mg、収率 77%) を無色固体として得た。

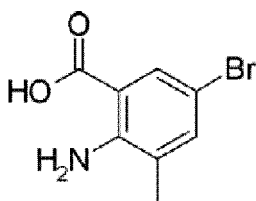
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 H)

[0471] [実施例 276]

化合物 e 27

2-アミノ-5-ブロモ-3-メチル安息香酸

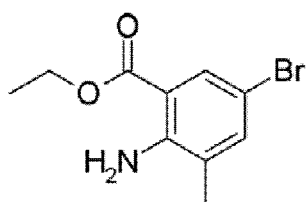


化合物 a 9 と同様の条件で、2-アミノ-3-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、DCM の代わりに溶媒として酢酸を用いた。

[0472] [実施例 277]

化合物 e 28

2-アミノ-5-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル

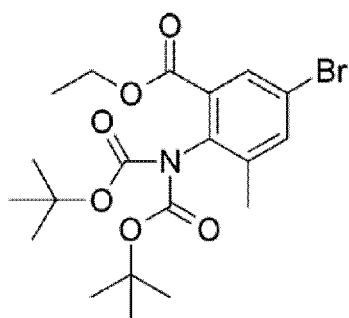


化合物 20 の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-安息香酸（化合物 e 27）より、表題化合物を合成した。

[0473] [実施例 278]

化合物 e 29

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-3-メチル-安息香酸エチルエステル

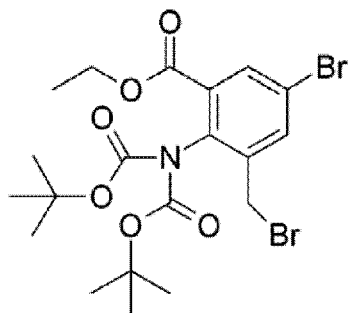


化合物 17 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 28）より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに溶媒としてアセトニトリルを用いた。

[0474] [実施例 279]

化合物 e 30

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-ブロモ-3-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル



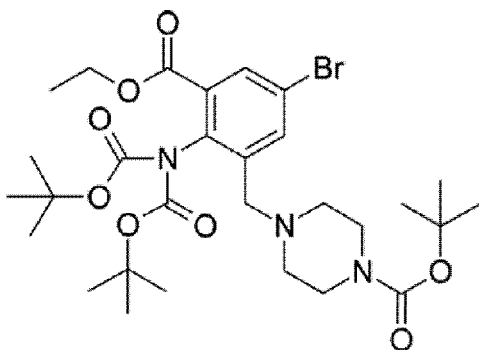
化合物 12 と同様の条件で、2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル

) アミノ) - 5 - ブロモ - 3 - メチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 e 29) より、表題化合物を合成した。

[0475] [実施例 280]

化合物 e 31

4 - (5 - ブロモ - 2 - (ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - エトキシカルボニル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

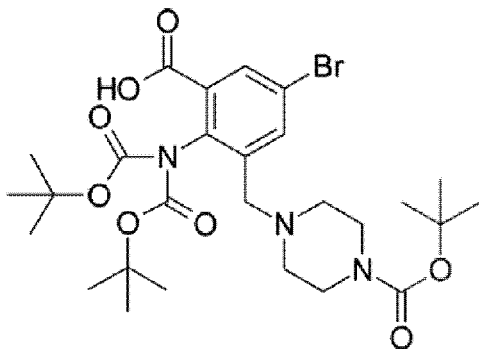


化合物 d 1 と同様の条件で、2 - (ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 e 30) より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに溶媒として DCM を用い、トリエチルアミンを加えた。

[0476] [実施例 281]

化合物 e 32

4 - (5 - ブロモ - 2 - (ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - カルボキシー - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

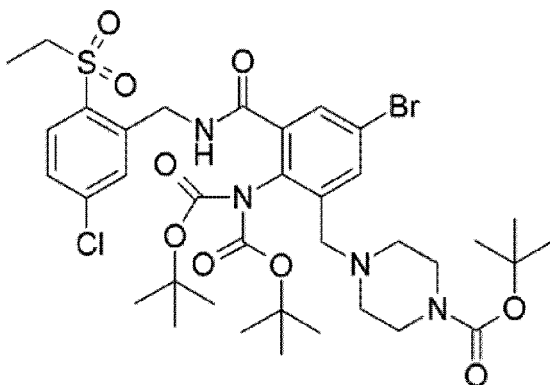


化合物 25 と同様の条件で、4-（5-ブロモ-2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 e 31）より、表題化合物を合成した。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに、6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

[0477] [实施例 282]

化合物 e 3 3

4-〔5-ブromo-2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-
-3-(5-chloro-2-ethansulfonylbenzylcarbamoyl)-benzyl〕-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

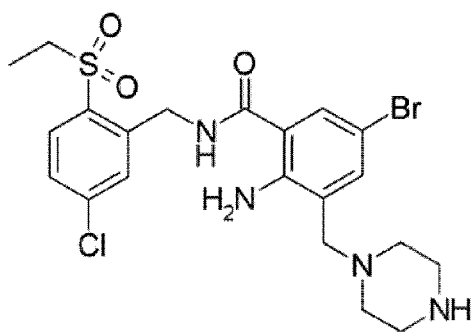


化合物 26 と同様の条件で、4-（5-ブromo-2-（bis（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-カルボキシーベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 e32）より、表題化合物を合成した。ただし、DCMの代わりに溶媒としてDMFを用いた。

[0478] [实施例 283]

化合物 e 3 4

2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
ジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド

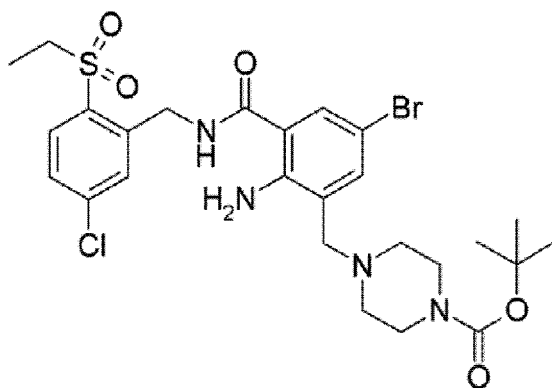


化合物B-1と同様の条件で、4-[5-ブロモ-2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物e33)より、表題化合物を合成した。

[0479] [実施例284]

化合物e35

4-[2-アミノ-5-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



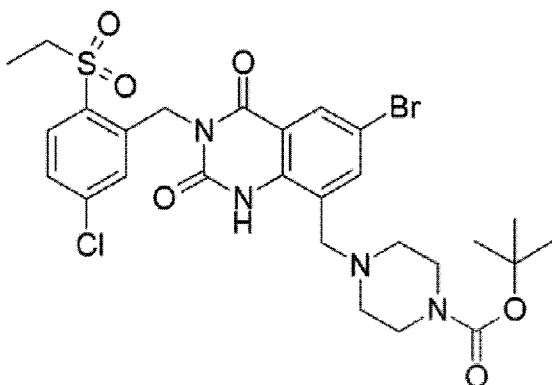
化合物d3と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジーン-1-イルメチル-ベンズアミド(化合物e34)より、表題化合物を合成した。ただし、DCMの代わりに溶媒としてTHFを用いた。

[0480] [実施例285]

化合物e36

4-[6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-

－2，4－ジオキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキナゾリン－8－イルメチル】－ピペラジーン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル

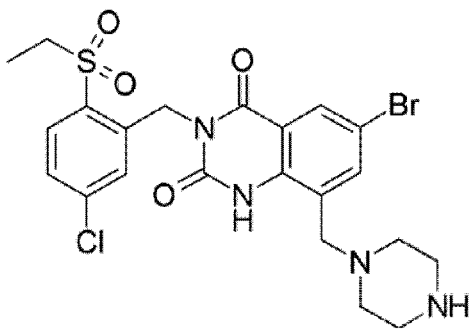


化合物37と同様の条件で、4－[2－アミノ－5－ブromo－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジルカルバモイル）－ベンジル】－ピペラジーン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル（化合物e35）より、表題化合物を合成した。

[0481] [実施例286]

化合物E－28

6－ブromo－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－8－ピペラジーン－1－イルメチル－1H－キナゾリン－2，4－ジオン



化合物B－1と同様の条件で、4－[6－ブromo－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニル－ベンジル）－2，4－ジオキソ－1，2，3，4－テトラヒドロキナゾリン－8－イルメチル】－ピペラジーン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル（化合物e36）より、表題化合物を合成した。

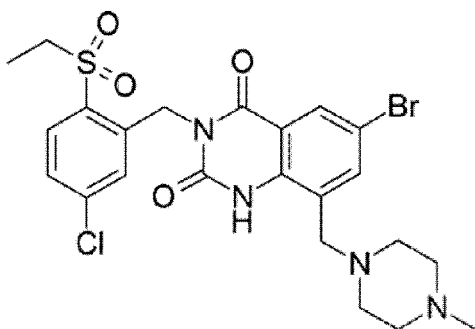
LCMS： m/z 555 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.56分（分析条件D）

[0482] [実施例 287]

化合物 E-29

6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-8-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-9 と同様の条件で、6-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-8-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 E-28) より、表題化合物を合成した。

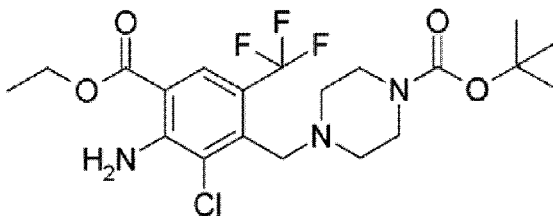
LCMS: m/z 569 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 D)

[0483] [実施例 288]

化合物 f1

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ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

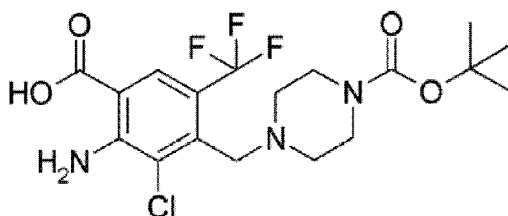


化合物 24 と同様の条件で、4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチルベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 b1) より、表題化合物を合成した。

[0484] [実施例 289]

化合物 f 2

4 - (3 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

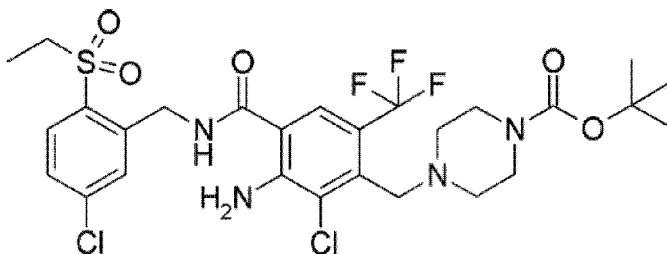


化合物 25 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 f 1) より、表題化合物を合成した。

[0485] [実施例 290]

化合物 f 3

4 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

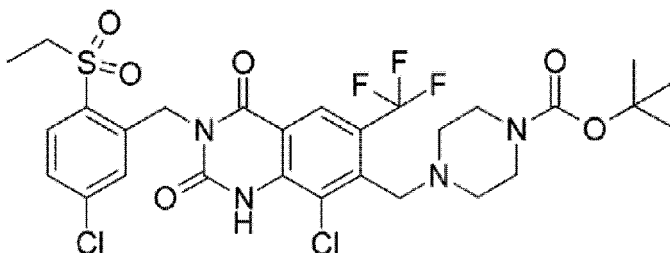


化合物 26 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 f 2) より、表題化合物を合成した。

[0486] [実施例 291]

化合物 f 4

4 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r

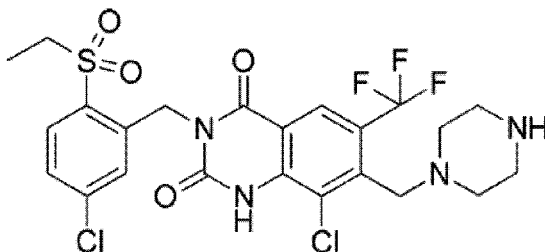
t-ブチルエステル

化合物 37 と同様の条件で、4-〔3-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 f3）より、表題化合物を合成した。

[0487] [実施例 292]

化合物 F-1

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジーン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 f4）より、表題化合物を合成した。

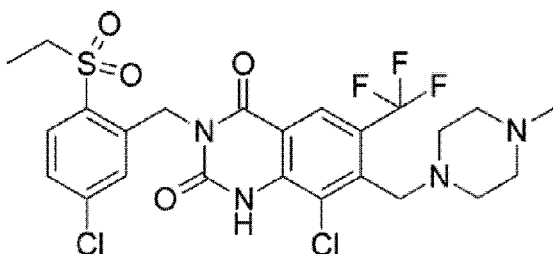
LCMS: m/z 579 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分（分析条件 D）

[0488] [実施例 293]

化合物 F-2

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-1)より、表題化合物を合成した。

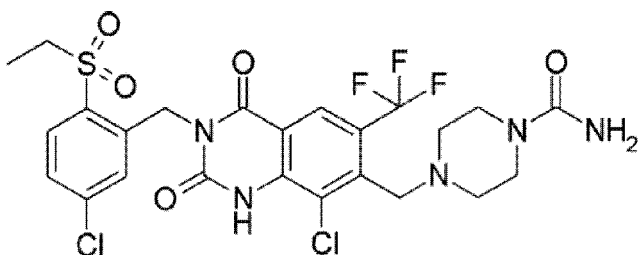
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0489] [実施例294]

化合物F-3

4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸アミド



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-1, 20.0mg, 0.035mmol)のアセトニトリル溶液(1.0ml)にイソシアン酸トリメチルシリル(12.0 μ l, 0.10mmol)を加え、室温で攪拌した。6時間後、イソ

シアン酸トリメチルシリル（12.0 μ l, 0.10 mmol）を追加し、さらに室温で15時間攪拌した。溶媒としてDMFを用いて同様の実験操作を行い、これらの反応混合液を合わせてDMSOで希釈した後、分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（17.2 mg、収率39%）を無色固体として得た。

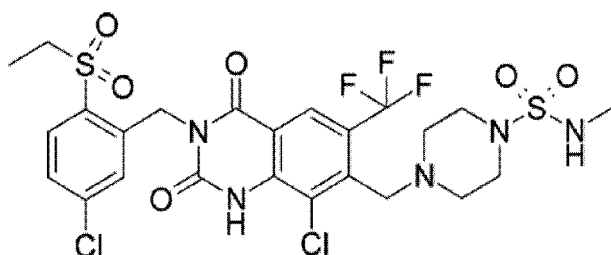
LCMS: m/z 622 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.66分（分析条件D）

[0490] [実施例295]

化合物F-4

4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-スルホン酸メチルアミド



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物F-1, 20.0 mg, 0.035 mmol）およびトリエチルアミン（0.0105 ml, 0.10 mmol）のDMF溶液（1.0 ml）に2-オキソ-オキサゾリン-3-スルホン酸メチルアミン（8.09 mg, 0.045 mmol）を加え、90℃で攪拌した。2時間後、トリエチルアミン（0.020 ml, 0.14 mmol）および2-オキソ-オキサゾリン-3-スルホン酸メチルアミン（10.0 mg, 0.056 mmol）を追加し、90℃で攪拌した。3時間後、トリエチルアミン（0.020 ml, 0.14 mmol）および2-オキソ-オキサゾリン-3-スルホン酸メチルアミン（18.0 mg, 0.100 mmol）を

追加し、90℃でさらに1.5時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、DMSOで希釈した後、分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（5.8mg、収率24%）を茶色固体として得た。ただし、2-オキソ-オキサゾリン-3-スルホン酸メチルアミンは、特許（WO2009080638）記載の方法に従って合成した。

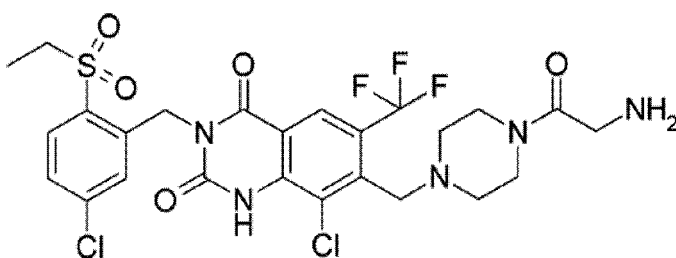
LCMS: m/z 672 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.85分（分析条件D）

[0491] [実施例296]

化合物F-5

7-[4-(2-アミノ-アセチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物F-1, 30.0mg, 0.052mmol）、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン（9.98mg, 0.057mmol）およびDIPEA（8.80μl, 0.052mmol）のDMF溶液（0.5ml）にHBTU（25.5mg, 0.067mmol）を加え、室温で攪拌した。2時間後、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン（5.00mg, 0.029mmol）およびHBTU（12.0mg, 0.032mmol）を追加し、さらに室温で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、表題化合物のN-Boc保護体（30.3 mg、収率79%）を無色固体として得た。

[0492] 得られたN-Boc保護体のジクロロメタン溶液（0.6 ml）にTFA（0.4 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと水に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。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、表題化合物（17.4 mg, quant.）を無色固体として得た。

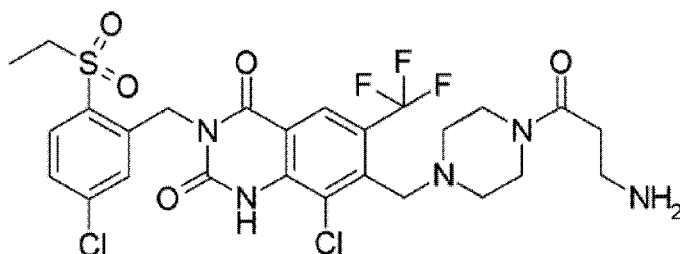
LCMS: m/z 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分（分析条件E）

[0493] [実施例297]

化合物F-6

7-[4-(3-アミノプロピオニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-
8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6
-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物F-5と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物F-1）より、表題化合物を合成した。ただし、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンの代わりに3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を用いた。

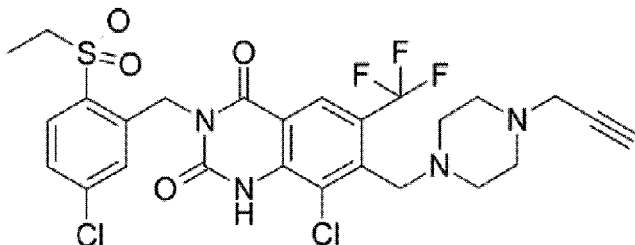
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分（分析条件E）

[0494] [実施例298]

化合物 F-7

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(4-プロパー-2-イニルピペラジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリ
ン-2,4-ジオン (化合物 F-1、31.8 mg、0.055 mmol)
および DIPEA (12.4 μ l、0.071 mmol) のクロロホルム溶
液 (0.275 ml) に臭化プロパルギル (5.40 μ l、0.061 mm
ol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (15 ml)
と THF (5 ml) を加えて、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と
飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、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 (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (13.9 mg, 41%)
を黄色固体として得た。

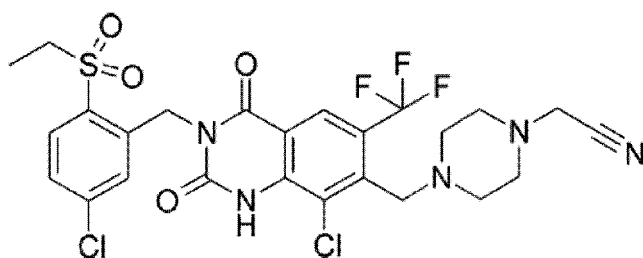
LCMS: m/z 617 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 D)

[実施例 299]

化合物 F-8

{4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-イル}-アセトニトリル



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
 -ピペラジーン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリ
 ン-2,4-ジオン (化合物F-1、30.8 mg、0.053 mmol)
 およびDIPEA (10.2 μ l、0.059 mmol) のクロロホルム溶
 液 (0.265 ml) にヨードアセトニトリル (4.30 μ l、0.059
 mmol) を加え、室温にて8.5時間攪拌した。この反応溶液にさらにD
 IP EA (8.33 μ l、0.048 mmol)、ヨードアセトニトリル (3.46
 μ l、0.048 mmol) およびクロロホルム (0.265 ml)
) を加え、室温にて14.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (15
 ml) とTHF (15 ml) を加えて、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶
 液と飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、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 (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (29.3 mg, 89
 %) を無色アモルファスとして得た。

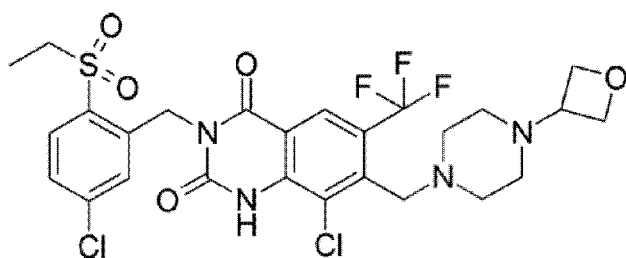
LCMS: m/z 618 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.77分 (分析条件C)

[0495] [実施例300]

化合物F-9

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
(4-オキセタン-3-イル-ピペラジーン-1-イルメチル)-6-トリフ
ルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-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DCMを用い、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンの代わりに、オキセタン-3-オンを用いて反応を行なった。

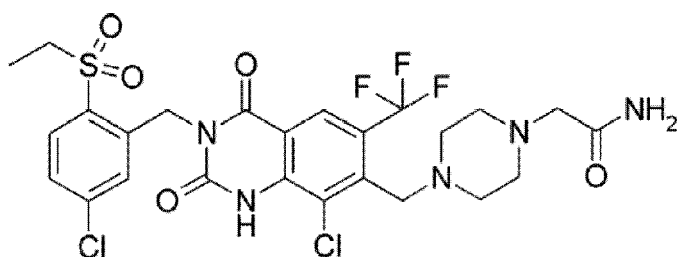
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0496] [実施例301]

化合物F-10

2-{4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-イル}-アセトアミド



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-1、32.8mg、0.057mmol)およびDIPEA(14.8 μ l、0.085mmol)のクロロホルム溶液(0.566ml)に2-ブromoアセトアミド(11.8mg、0.08

5 mmol) を加え、室温にて4.5時間攪拌した。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 (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (27.7 mg, 77%) を無色固体として得た。

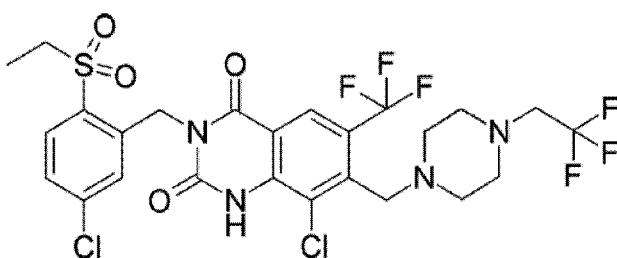
LCMS: m/z 636 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件D)

[0497] [実施例302]

化合物F-11

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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]-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物F-1, 32.1 mg, 0.055 mmol) およびDIPEA (11.6 μ l, 0.067 mmol) のDMF溶液 (0.642 ml) にp-トルエンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル (9.60 μ l, 0.067 mmol) を加え、70℃にて20分攪拌した。反応混合物を分取HPLC (水/アセトニトリル, 0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (21.1 mg, 58%) を無色固体として得た。

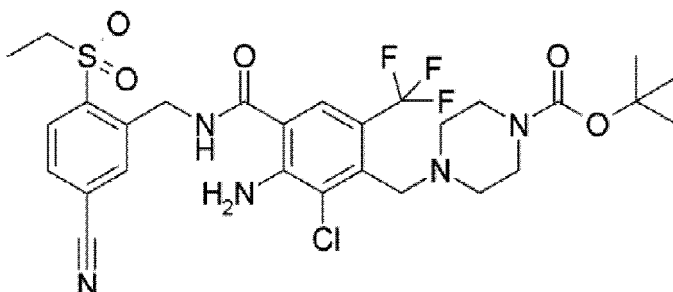
LCMS: m/z 661 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.92分 (分析条件D)

[0498] [実施例303]

化合物f5

4-〔3-アミノ-2-クロロ-4-(5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

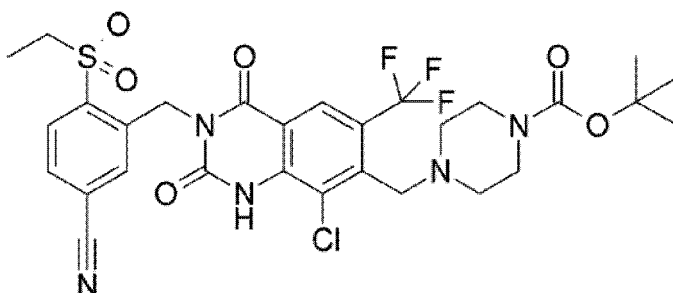


化合物24と同様の条件で、4-〔5-アミノ-4-(5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物b10）より、表題化合物を合成した。

[0499] [実施例304]

化合物f6

4-〔8-クロロ-3-(5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

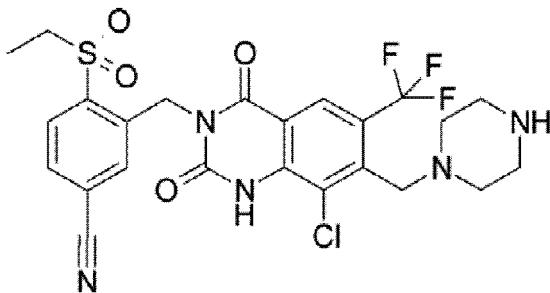


化合物A-6と同様の条件で、4-〔3-アミノ-2-クロロ-4-(5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物f5）より、表題化合物を合成した。

[0500] [実施例305]

化合物 F-12

3-(8-クロロ-2,4-ジオキソ-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イルメチル)-4-エタンスルホニル-ベンゾニトリル



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[8-クロロ-3-(5-シアノ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 6) より、表題化合物を合成した。

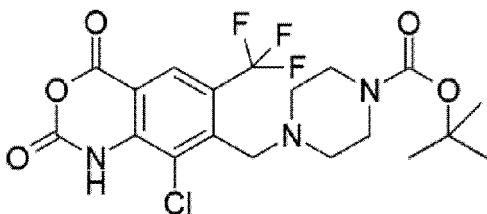
LCMS: m/z 570 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 D)

[0501] [実施例 306]

化合物 f 7

4-(8-クロロ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-7-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



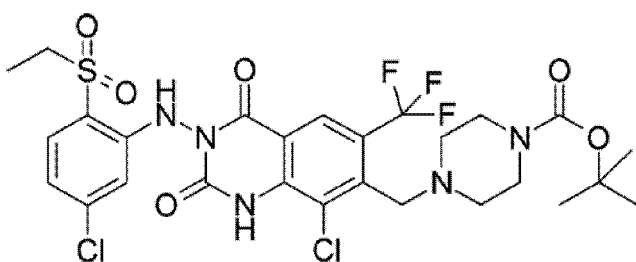
4-(3-アミノ-4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 2、127 mg、0.23 mmol) の THF 溶液 (4 ml) に D

BU (171 μl、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) をゆっくりと加えた。0℃にて1.5時間攪拌した後、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、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

[0502] [実施例307]

化合物 f 8

4-〔8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミノ)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



4-(8-クロロ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-7-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 7、197.7 mg、0.43 mmol) と (5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニル)-ヒドラジン (化合物 16、120 mg、0.51 mmol) の THF 溶液 (4 ml) を封管中 100℃ で 3.5 時間攪拌した。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 (68.7 mg, 24%) を得た。

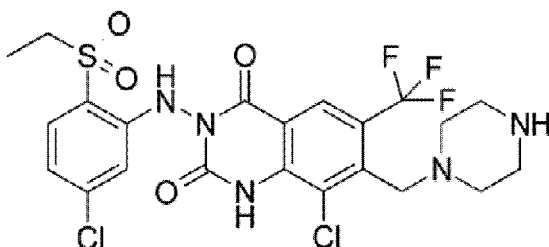
LCMS: m/z 680 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 D)

[0503] [実施例308]

化合物 F-13

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミノ)-
7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナ
ゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミノ)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 8) より、表題化合物を合成した。

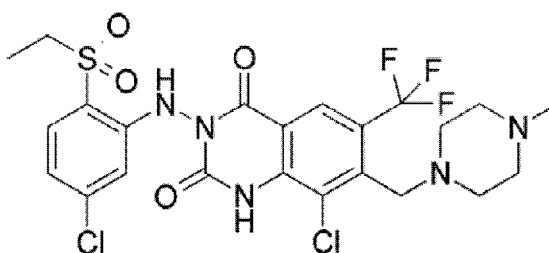
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 D)

[0504] [実施例 309]

化合物 F-14

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミノ)-
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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-9 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルフェニルアミノ)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 F-13) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりに (R)-ピロリジン-3

ーイルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いた。

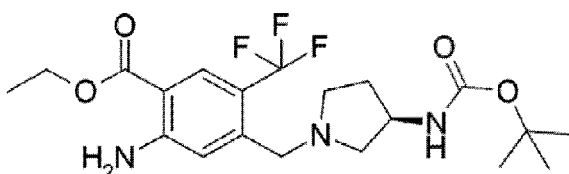
LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件D)

[0505] [実施例310]

化合物 f 9

2-アミノ-4-((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)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

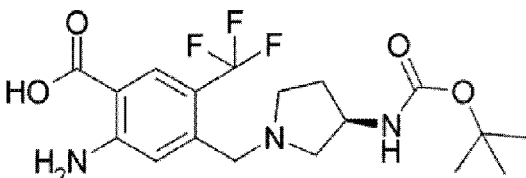


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 2 3) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-ピロリジン-3-イルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルのかわりに (R)-ピロリジン-3-イルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いた。

[0506] [実施例311]

化合物 f 1 0

2-アミノ-4-((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)-5-トリフルオロメチル-安息香酸

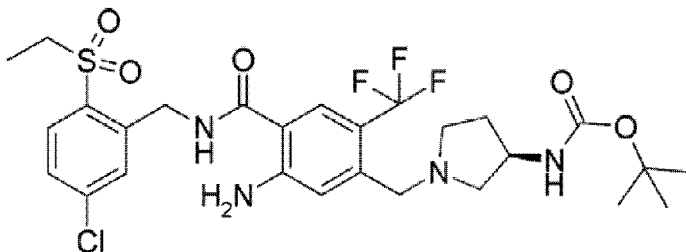


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 f 9) より、表題化合物を合成した。

[0507] [実施例312]

化合物 f 1 1

{ (R) - 1 - [5 - アミノ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル -
ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジ
ン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

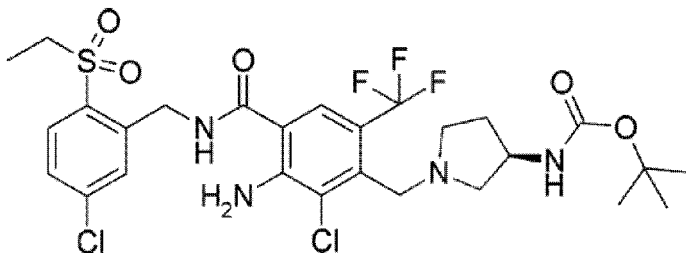


化合物 2 6 と同様の条件で、2 - アミノ - 4 - ((R) - 3 - t e r t -
 ブトキシカルボニルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - トリフル
 オロメチル - 安息香酸 (化合物 f 1 0) より、表題化合物を合成した。ただ
 し、H O B T は加えずに反応を行なった。

[0508] [実施例 3 1 3]

化合物 f 1 2

{ (R) - 1 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタン
スルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル
] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

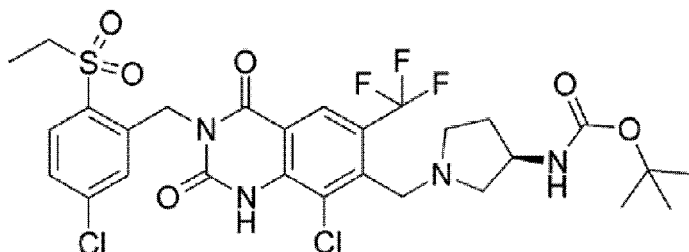


化合物 2 4 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ク
 ロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロ
 メチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブ
 チルエステル (化合物 f 1 1) より、表題化合物を合成した。

[0509] [実施例 3 1 4]

化合物 f 1 3

{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル

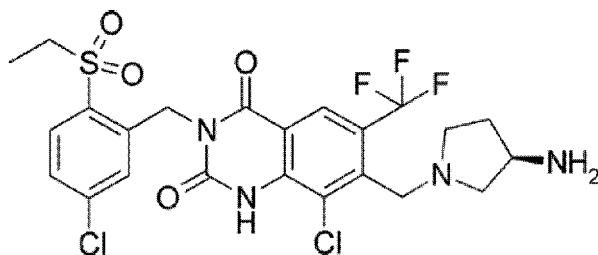


化合物 37 と同様の条件で、 { (R) - 1 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 f 1 2) より、表題化合物を合成した。

[0510] [実施例 3 1 5]

化合物 F - 1 5

7 - ((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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、 { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル (化合物 f 1 3) より、表題化合物を合成した。

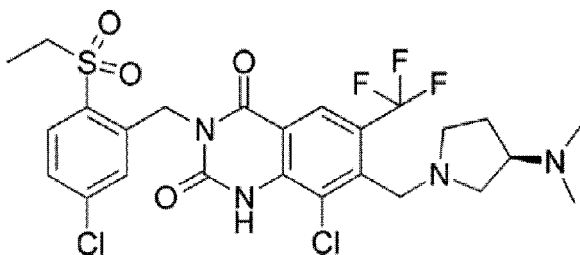
LCMS : m/z 579 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.54分（分析条件D）

[0511] [実施例316]

化合物F-16

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物F-15）より、表題化合物を合成した。

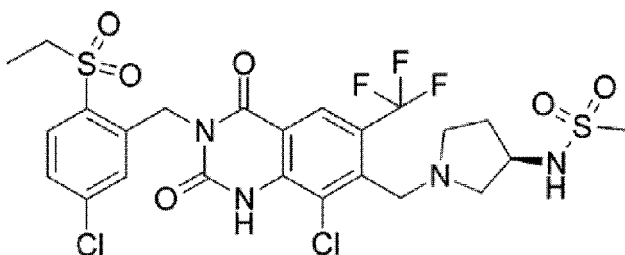
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.57分（分析条件D）

[0512] [実施例317]

化合物F-17

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,
4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イ
ル}-メタンスルホンアミド



化合物B-7と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしピリジンの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

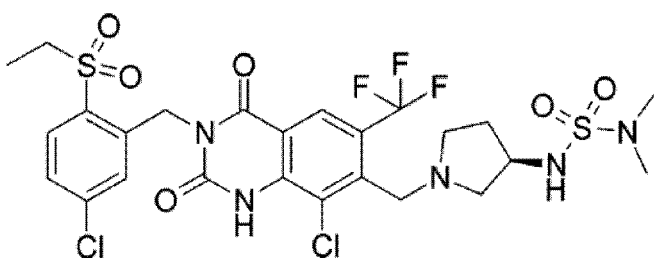
LCMS: m/z 657 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件D)

[0513] [実施例318]

化合物F-18

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-ジメチルアミンスルホンアミド



化合物E-10と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしDMAの代わりにDMFを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 686 $[M+H]^+$

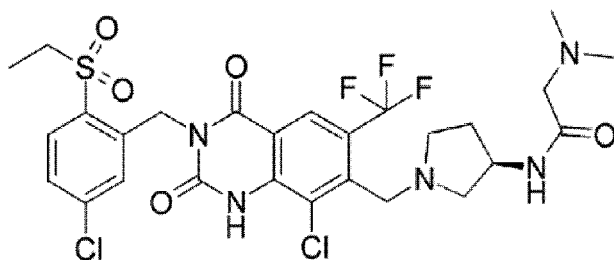
HPLC保持時間: 0.64分(分析条件D)

[0514] [実施例319]

化合物F-19

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}

ル} - 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド



7 - ((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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオ
ロメチル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (化合物 F - 15, 20. 0
mg, 0. 035 mmol)、N, N - ジメチルグリシン (3. 92 mg,
0. 038 mmol)、HOBt (5. 90 mg, 0. 038 mmol) お
よび DIPEA (0. 0119 ml, 0. 069 mmol) の DCM 溶液 (1 ml) を 0℃ に冷却し、WSCDI (7. 28 mg, 0. 038 mmol)
を加え、室温で 63 時間攪拌した。反応混合液を DMSO に希釈した後、
分取 HPLC (水 / アセトニトリル、0. 05 % TFA) で精製し、表題化
合物 (14. 1 mg、収率 61 %) を無色固体として得た。

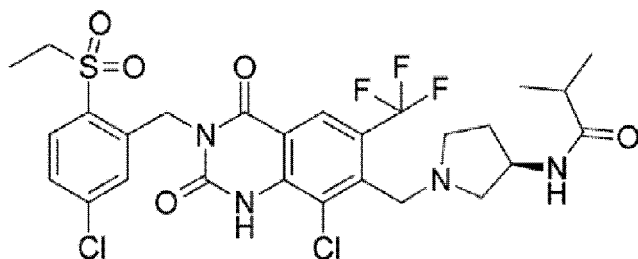
LCMS : m/z 664 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0. 51 分 (分析条件 E)

[0515] [実施例 320]

化合物 F - 20

N - { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニ
ル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3
, 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イ
ル } - イソブチルアミド



化合物B-6と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただし塩化アセチル、ピリジン、DCMの代わりに塩化イソブチリル、DIPEA、DMFを用いて反応を行なった。

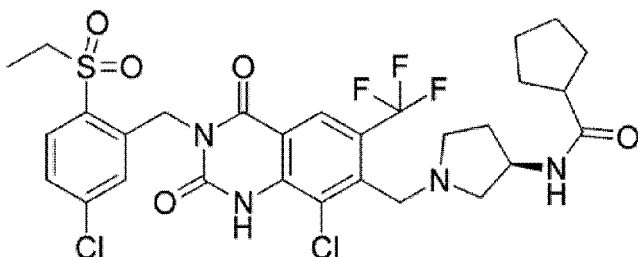
LCMS: m/z 649 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.62分(分析条件E)

[0516] [実施例321]

化合物F-21

シクロペンタンカルボン酸{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-アミド



化合物F-19と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしN,N-ジメチルグリシン、WSCDI、HOBT、DCMの代わりにシクロペンタンカルボン酸、HATU、DMFを用いて反応を行なった。

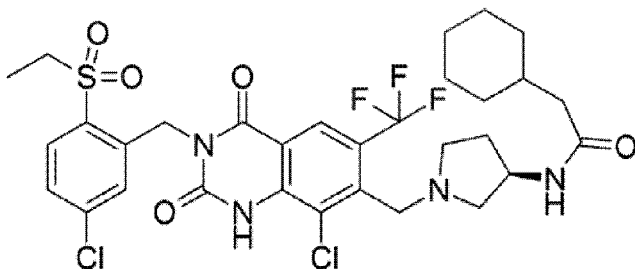
LCMS: m/z 675 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.66分(分析条件E)

[0517] [実施例322]

化合物F-22

N - { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド



化合物 F - 19 と同様の条件で、7 - ((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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (化合物 F - 15) より、表題化合物を合成した。ただし N, N - ジメチルグリシン、WSCDI、HOBt、DCM の代わりにシクロヘキシル酢酸、HATU、DMF を用いて反応を行なった。

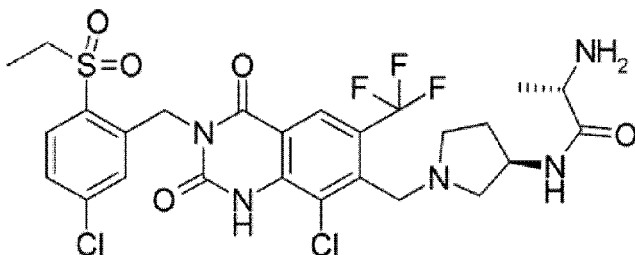
LCMS : m/z 703 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.71 分 (分析条件 E)

[0518] [実施例 323]

化合物 F - 23

(S) - 2 - アミノ - N - { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - プロピオンアミド



化合物 F - 5 と同様の条件で、7 - ((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン、HBTUの代わりに(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸、HATUを用いて反応を行った。

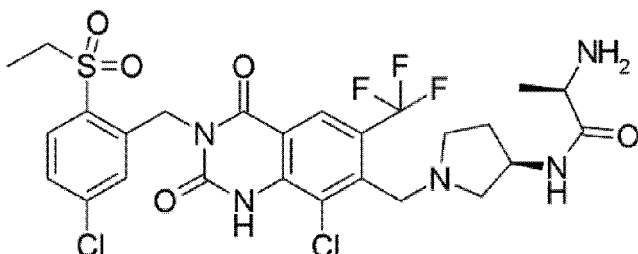
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件E)

[0519] [実施例324]

化合物F-24

(R)-2-アミノ-N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-プロピオンアミド



化合物F-5と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン、HBTUの代わりに(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸、HATUを用いて反応を行った。

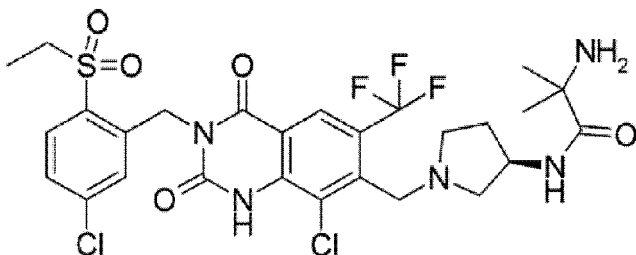
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件E)

[0520] [実施例325]

化合物 F-25

2-アミノ-N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-2-メチルプロピオンアミド



化合物 F-5 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 F-15) より、表題化合物を合成した。ただし N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン、HBTU の代わりに 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸、HATU を用いて反応を行なった。

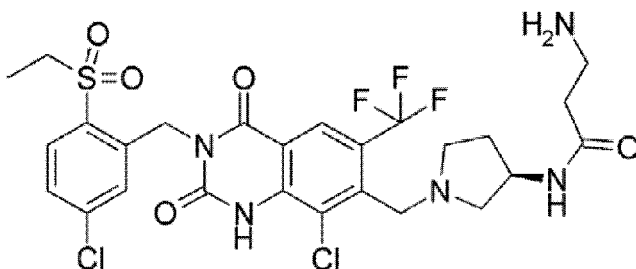
LCMS: m/z 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 E)

[0521] [実施例 326]

化合物 F-26

3-アミノ-N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-プロピオンアミド



化合物F-5と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンの代わりに3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸を用いて反応を行なった。

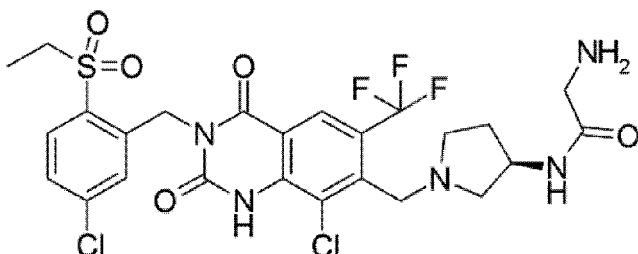
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件E)

[0522] [実施例327]

化合物F-27

2-アミノ-N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-アセトアミド



化合物F-5と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしHBTUの代わりにHATUを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 636 $[M+H]^+$

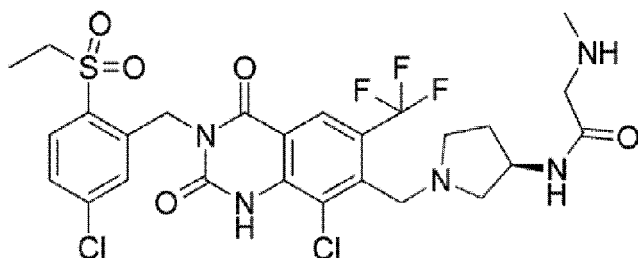
HPLC保持時間: 0.50分(分析条件E)

[0523] [実施例328]

化合物F-28

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル

ルーベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル] -ピロリジン-3-イル} - 2-メチルアミノ-アセトアミド



化合物 F-5 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-15) より、表題化合物を合成した。ただし N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン、HBTU の代わりに (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-酢酸、HATU を用いて反応を行なった。

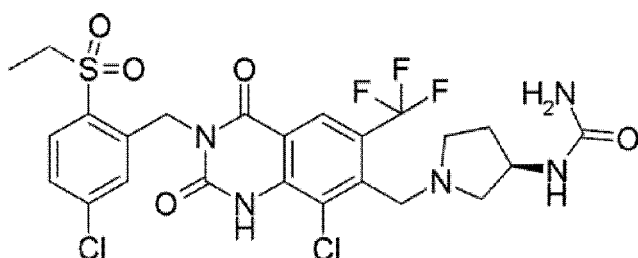
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 E)

[0524] [実施例 329]

化合物 F-29

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-尿素



化合物 F-3 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしアセトニトリルの代わりにDMFを用いて反応を行なった。

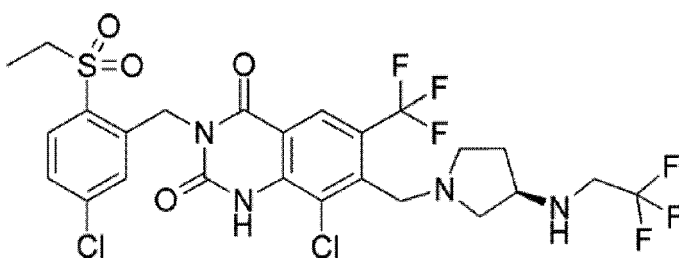
LCMS: m/z 622 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件D)

[0525] [実施例330]

化合物F-30

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[(R)-3-(2,2,2-トリフルオロ-エチルアミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物F-11と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしDMFの代わりにTHFを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 661 $[M+H]^+$

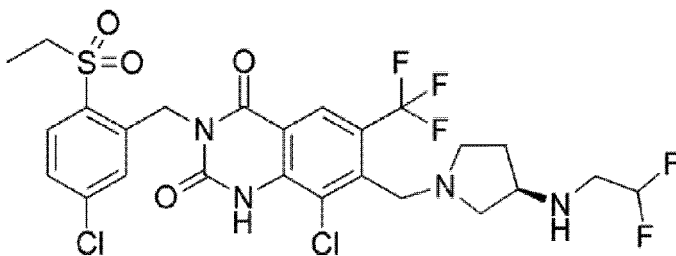
HPLC保持時間: 0.61分(分析条件D)

[0526] [実施例331]

化合物F-31

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[(R)-3-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

ニ



7 - ((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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (化合物 F - 15, 30.3 mg, 0.052 mmol) および DIPEA (10.9 μ l, 0.063 mmol) の THF 溶液 (0.6 ml) に p - トルエンスルホン酸 2, 2 - ジフルオロエチル (15.6 mg, 0.073 mmol) を加え、70℃にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、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 (MeOH / DCM) で精製し、表題化合物 (29.8 mg, 89%) を無色アモルファスとして得た。

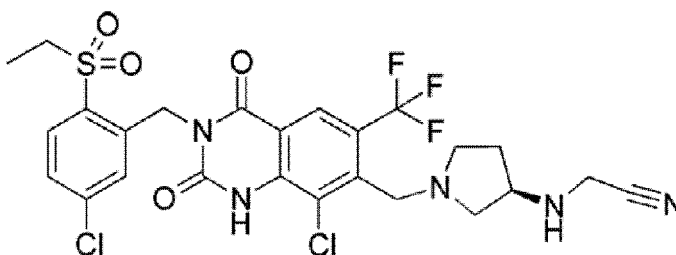
LCMS : m/z 643 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.57 分 (分析条件 C)

[0527] [実施例 332]

化合物 F - 32

{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イルアミノ } - アセトニトリル



化合物F-8と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。

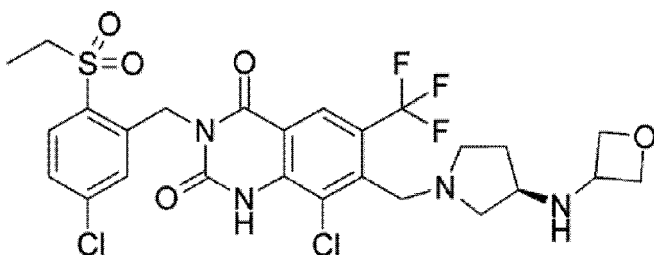
LCMS: m/z 618 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.48分(分析条件C)

[0528] [実施例333]

化合物F-33

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-[(R)-3-(オキセタン-3-イルアミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。ただしテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン、THFの代わりにオキセタン-3-オン、DCMを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

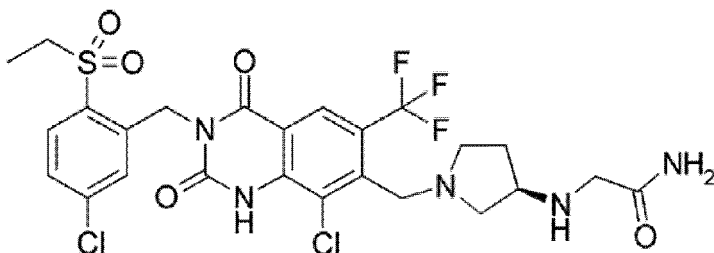
HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0529] [実施例334]

化合物F-34

2-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イ

ルアミノ} - アセトアミド



化合物F-10と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。

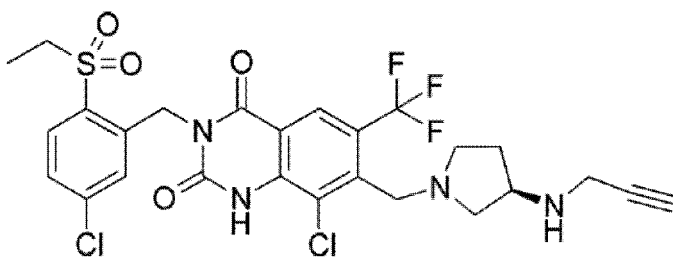
L C M S : m/z 636 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.56分（分析条件D）

[0530] [实施例 335]

化合物 F-35

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-3-プロパ-2-イニ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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物F-7と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-15)より、表題化合物を合成した。

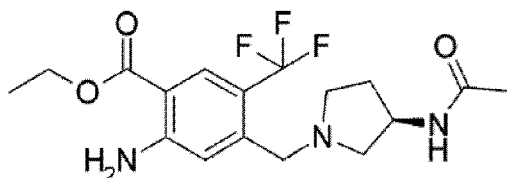
LCMS : m/z 617 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：1.53分（分析条件C）

[0531] [实施例 336]

化合物 f 1 4

4 - ((R) - 3 - アセチルアミノ - 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 - 安息香酸エチルエステル

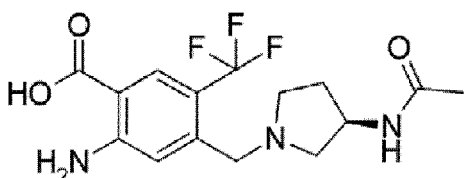


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2 - アミノ - 4 - ホルミル - 5 - トリフル
 オロメチル - 安息香酸エチルエステル（化合物 2 3）より、表題化合物を合
 成した。ただし、（ S ） - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t -
 ブチルエステルの代わりに N - [（ 3 R ） - ピロリジン - 3 - イル] アセト
 アミドを用いて反応を行なった。

[0532] [実施例 3 3 7]

化合物 f 1 5

4 - ((R) - 3 - アセチルアミノ - 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

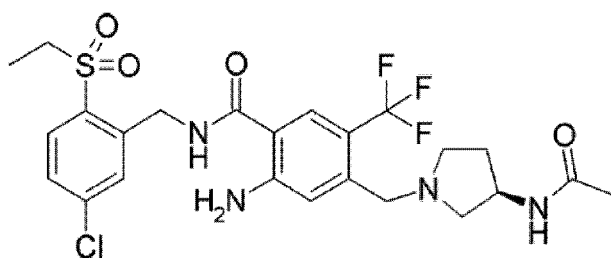


化合物 2 5 と同様の条件で、4 - ((R) - 3 - アセチルアミノ - ピロリ
 ジン - 1 - イルメチル) - 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸
 エチルエステル（化合物 f 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0533] [実施例 3 3 8]

化合物 f 1 6

4 - ((R) - 3 - アセチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 2 -
アミノ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリ
フルオロメチル - ベンズアミド

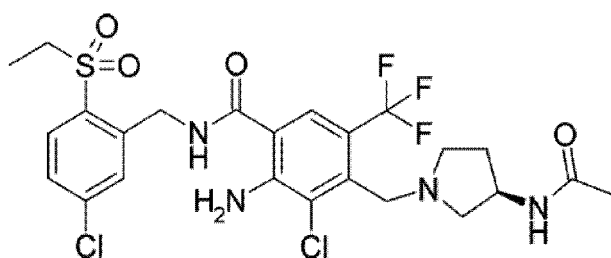


化合物 26 と同様の条件で、4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-2-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸 (化合物 f 15) より、表題化合物を合成した。ただし、HOBt は加えずに反応を行なった。

[0534] [実施例 339]

化合物 f 17

4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド

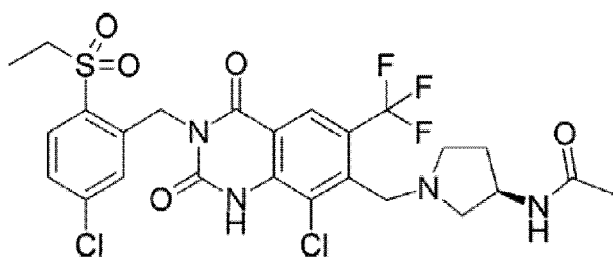


化合物 24 と同様の条件で、4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-2-アミノ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 f 16) より、表題化合物を合成した。

[0535] [実施例 340]

化合物 F-36

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-アセトアミド



化合物 37 と同様の条件で、4-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 f17) より、表題化合物を合成した。

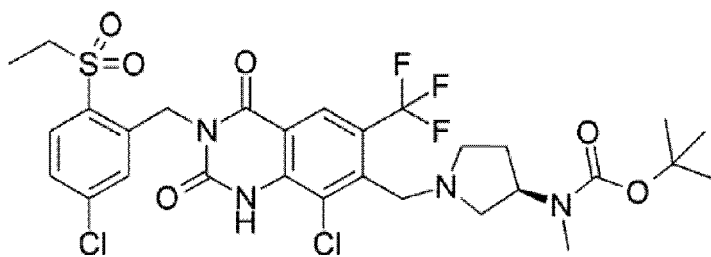
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 D)

[0536] [実施例 341]

化合物 f18

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

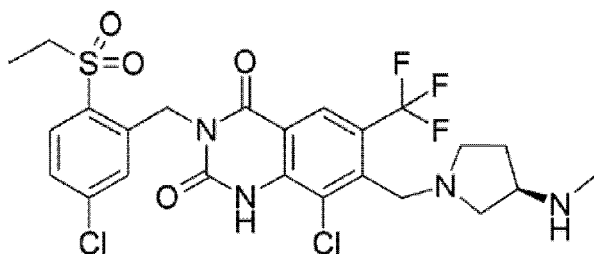


{(R)-1-[5-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルベンジル]-ピロリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 b19) より、化合物 f17、F-36 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

[実施例 342]

化合物 F-37

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - メチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 f 1 8) より、表題化合物を合成した。

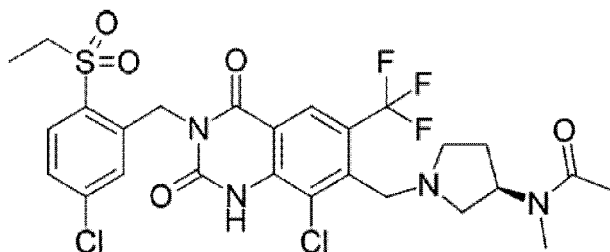
LCMS : m/z 593 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.56 分 (分析条件 D)

[0537] [実施例 343]

化合物 F - 38

N - { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - N - メチル - アセトアミド



化合物 B - 18 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,

4-ジオン（化合物F-37）より、表題化合物を合成した。

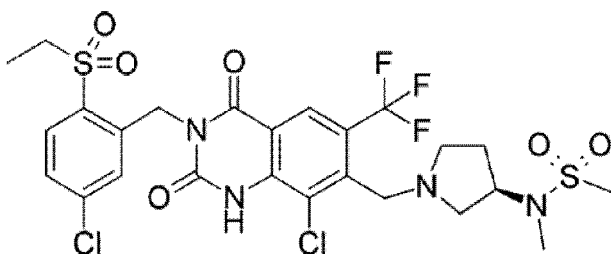
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分（分析条件D）

[0538] [実施例344]

化合物F-39

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-N-メチル-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物F-37）より、表題化合物を合成した。ただし、DIPAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

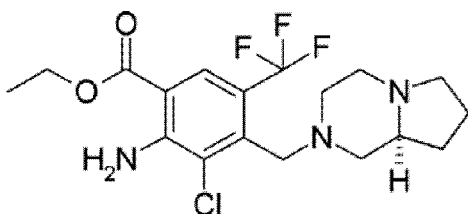
LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.74分（分析条件D）

[0539] [実施例345]

化合物f19

2-アミノ-3-クロロ-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

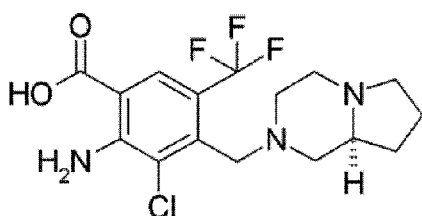


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 2 4）と（S）-オクタヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジンより、表題化合物を合成した。

[0540] [実施例 3 4 6]

化合物 f 2 0

2-アミノ-3-クロロ-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸

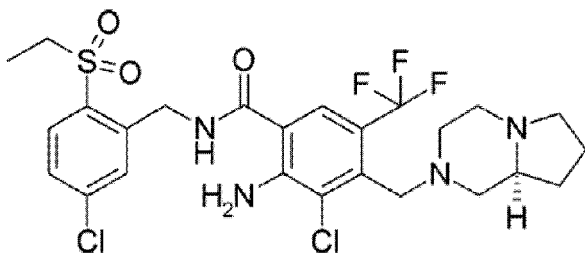


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 9）より、表題化合物を合成した。

[0541] [実施例 3 4 7]

化合物 f 2 1

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



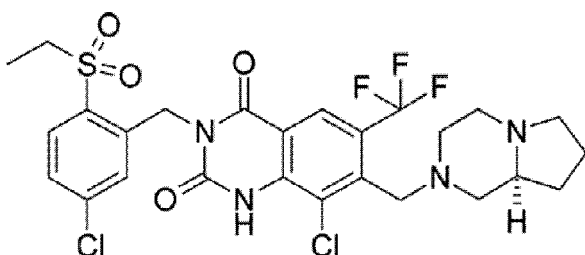
化合物 2 6 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-

5-トリフルオロメチルー安息香酸（化合物 f 2 0）より、表題化合物を合成した。ただし、H O B T は加えずに反応を行なった。

[0542] [実施例 3 4 8]

化合物 F - 4 1

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
[(S)-1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)
メチル]-6-トリフルオロメチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 3 7 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(S)-1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-5-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物 f 2 1）より、表題化合物を合成した。

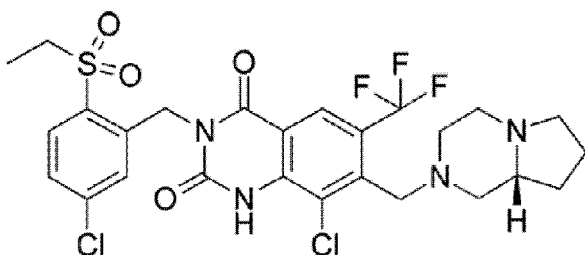
LCMS: m/z 619 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.58 分（分析条件 D）

[0543] [実施例 3 4 9]

化合物 F - 4 2

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
[(R)-1-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)
メチル]-6-トリフルオロメチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチルー安息

香酸エチルエステル（化合物 24）より、化合物 f 19、f 20、f 21、F-41 と同様な条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 f 19 の条件においては、（S）-オクタヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジンの代わりに（R）-オクタヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジンを用いて行った。

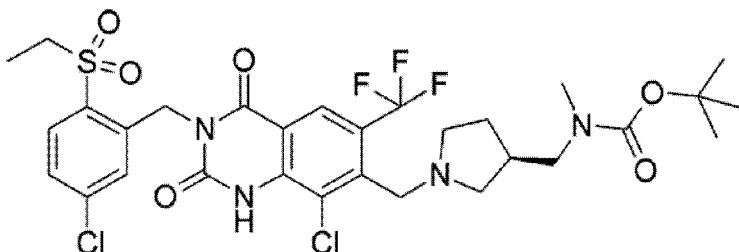
LCMS: m/z 619 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分（分析条件 D）

[0544] [実施例 350]

化合物 f 22

{（R）-1-[8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

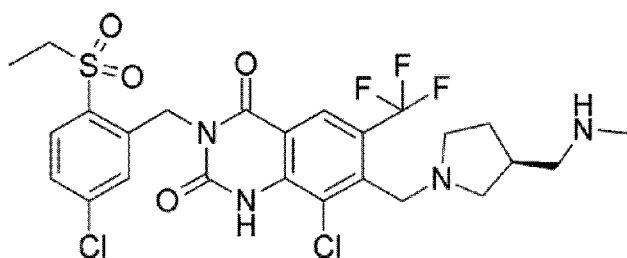


2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 24）より、化合物 f 19、f 20、f 21、F-41 と同様な条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 f 19 の条件においては、（S）-オクタヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジンの代わりに、メチル-（R）-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

[0545] [実施例 351]

化合物 F-43

8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-（（S）-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-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 f 2 2) より、表題化合物を合成した。

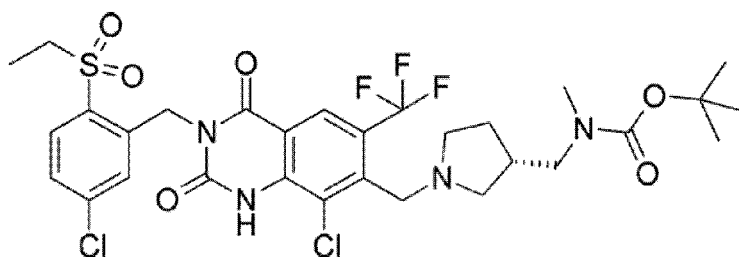
LCMS : m/z 607 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.43 分 (分析条件 D)

[0546] [実施例 3 5 2]

化合物 f 2 3

{ (S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イルメチル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

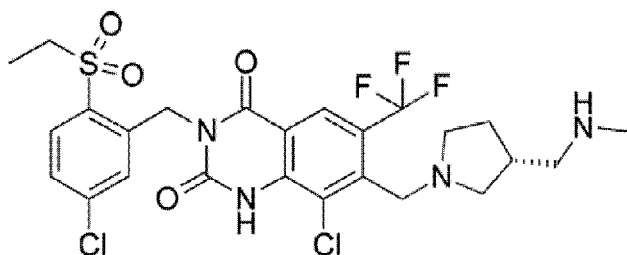


2 - アミノ - 3 - クロロ - 4 - ホルミル - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 2 4) より、化合物 f 1 9、f 2 0、f 2 1、F - 4 1 と同様な条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 f 1 9 の条件においては、(S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに、メチル - (S) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを用いて行った。

[0547] [実施例 3 5 3]

化合物 F-44

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 2 3) より、表題化合物を合成した。

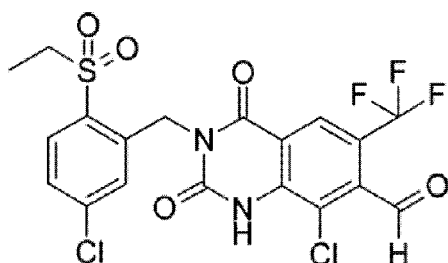
LCMS: m/z 607 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 D)

[0548] [実施例 3 5 4]

化合物 F-45

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,
4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-
キナゾリン-7-カルバルデヒド



化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロ

メチルーベンズアミド（化合物 26）より、表題化合物を合成した。

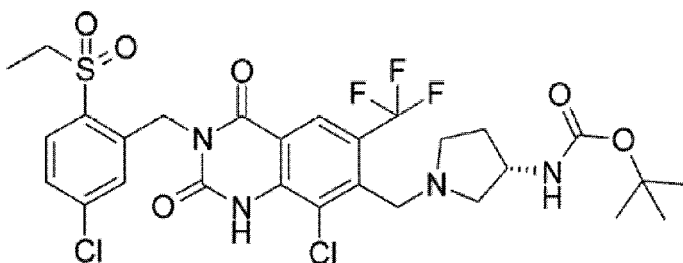
LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 D)

[0549] [実施例 355]

化合物 F-46

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



化合物 b12 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）と (S)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

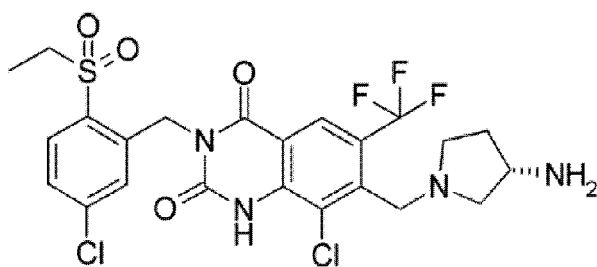
LCMS: m/z 679 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 D)

[0550] [実施例 356]

化合物 F-47

7-((S)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル (化合物 F - 4 6) より、表題化合物を合成した。

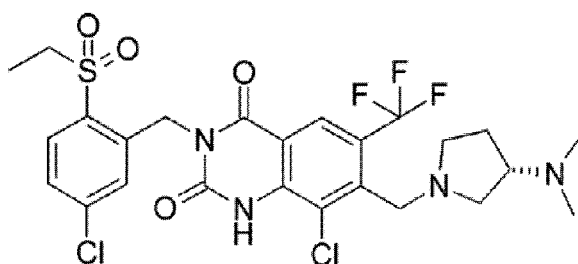
L C M S : m/z 579 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.56 分 (分析条件 D)

[0551] [実施例 357]

化合物 F - 4 8

8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 - ((S) - 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 - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



化合物 B - 9 と同様の条件で、7 - ((S) - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 F - 4 7) より、表題化合物を合成した。

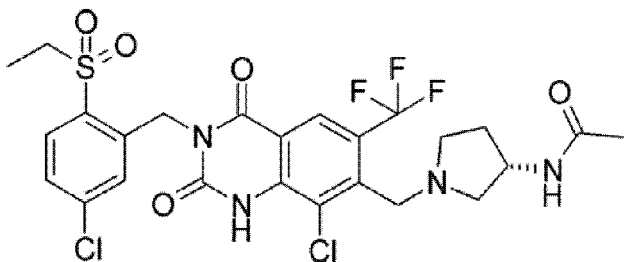
L C M S : m/z 607 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 D)

[0552] [実施例 358]

化合物 F-49

N- { (S) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-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



化合物 B-18 と同様の条件で、7- ((S) - 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-エタンスルホニル-ベンジル) - 6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-47) より、表題化合物を合成した。

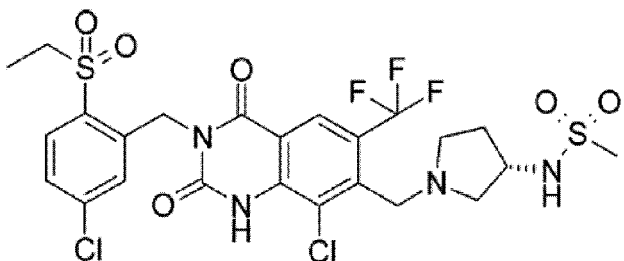
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 D)

[0553] [実施例 359]

化合物 F-50

N- { (S) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-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



化合物 C-6 と同様の条件で、7- ((S) - 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-エタンスルホニル

ーベンジル)ー6ートリフルオロメチルー1Hーキナゾリンー2, 4ージオン (化合物Fー47) より、表題化合物を合成した。ただし、D I P E A の代わりにT E Aを用いて反応を行なった。

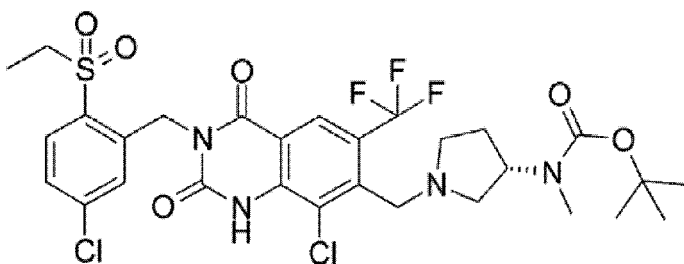
L C M S : m/z 657 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.56分 (分析条件D)

[0554] [実施例360]

化合物Fー51

{ (S)ー1ー[8ークロロー3ー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー2, 4ージオキソー6ートリフルオロメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキナゾリンー7ーイルメチル]ーピロリジンー3ーイル}ーメチルーカルバミン酸 t e r tーブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、8ークロロー3ー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー2, 4ージオキソー6ートリフルオロメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキナゾリンー7ーカルバルデヒド (化合物Fー45) とメチルー(S)ーピロリジンー3ーイルーカルバミン酸 t e r tーブチルエステルより、表題化合物を合成した。

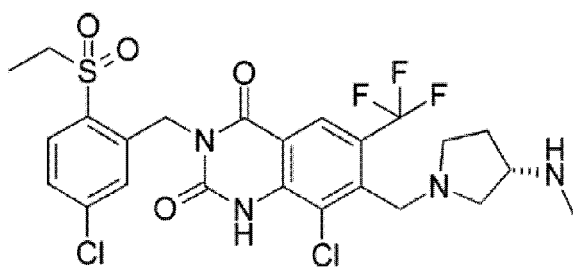
L C M S : m/z 693 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.76分 (分析条件D)

[0555] [実施例361]

化合物Fー52

8ークロロー3ー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジル)ー7ー((S)ー3ーメチルアミノーピロリジンー1ーイルメチル)ー6ートリフルオロメチルー1Hーキナゾリンー2, 4ージオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル (化合物 F - 5 1) より、表題化合物を合成した。

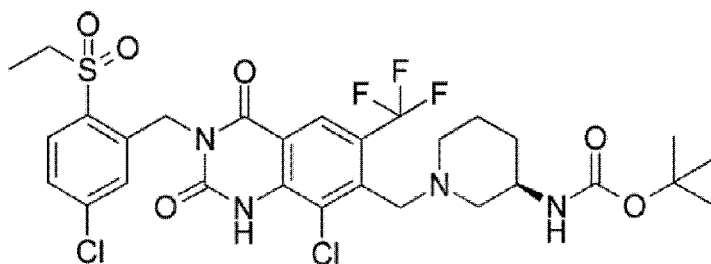
LCMS : m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.60 分 (分析条件 D)

[0556] [実施例 362]

化合物 F - 53

{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - カルバルデヒド (化合物 F - 4 5) と (R) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

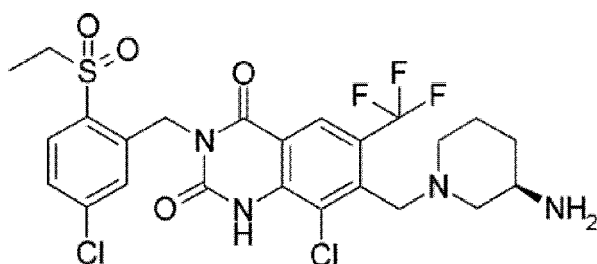
LCMS : m/z 693 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.87分（分析条件D）

[0557] [実施例363]

化合物F-54

7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロ
メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル（化合物F-53）より、表題化合物を合成した。

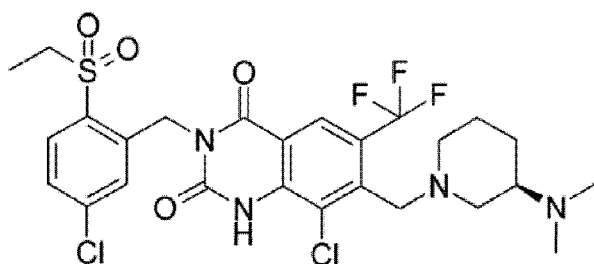
LCMS: m/z 593 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.54分（分析条件H）

[0558] [実施例364]

化合物F-55

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-54)より、表題化合物を合成した。

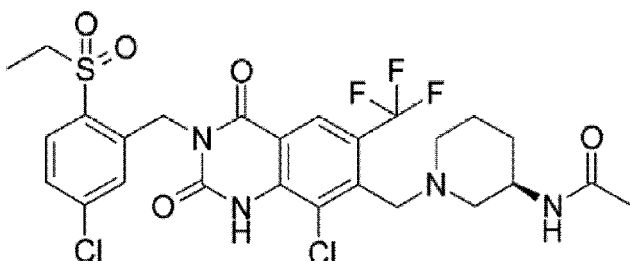
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分(分析条件D)

[0559] [実施例365]

化合物F-56

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-54)より、表題化合物を合成した。

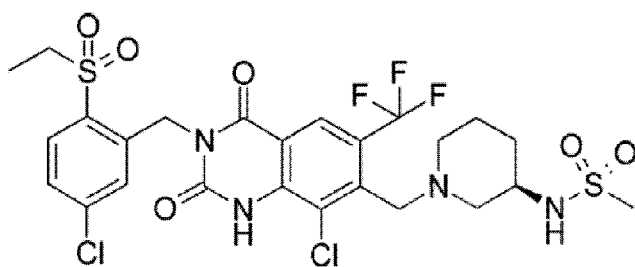
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件D)

[0560] [実施例366]

化合物F-57

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-54)より、表題化合物を合成した。ただし、DIPEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

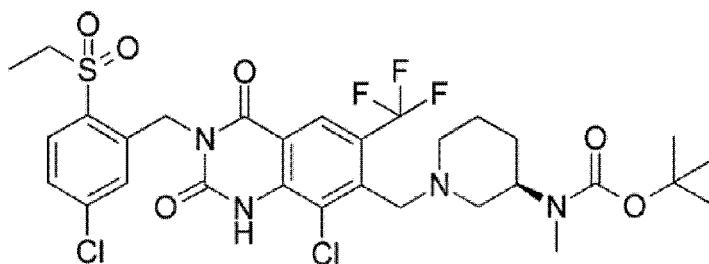
LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.72分(分析条件D)

[0561] [実施例367]

化合物F-58

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物F-45)とメチル-(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

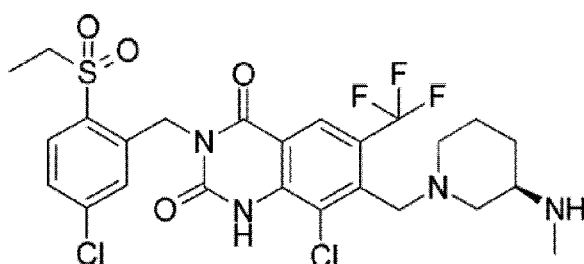
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.91分 (分析条件D)

[0562] [実施例368]

化合物F-59

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(F-58)より、表題化合物を合成した。

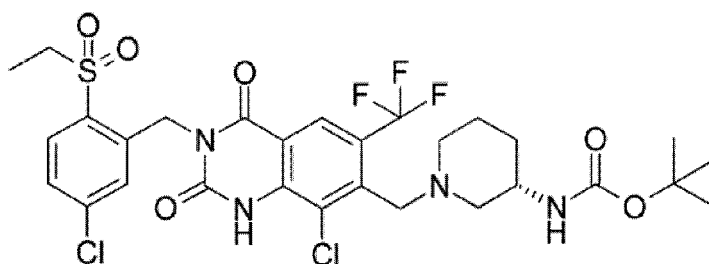
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件D)

[0563] [実施例369]

化合物F-60

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4
-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}
-カルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）と（S）-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

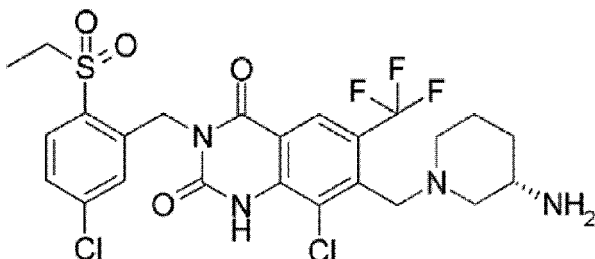
LCMS: m/z 693 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.86 分（分析条件 D）

[0564] [実施例 370]

化合物 F-61

7-（（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-エタンスルホニル-ベンジル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{（S）-1-〔8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-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*-ブチルエステル（化合物 F-60）より、表題化合物を合成した。

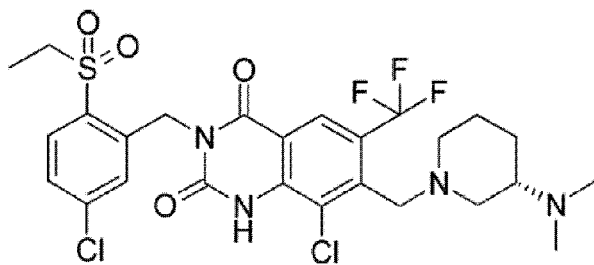
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分（分析条件 D）

[0565] [実施例 371]

化合物 F-62

8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-（（S）-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル）-6-トリ

フルオロメチルー 1 H-キナゾリン-2, 4-ジオン

化合物 B-9 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチルー 1 H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-61) より、表題化合物を合成した。

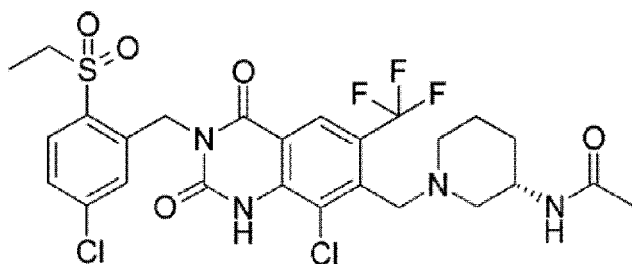
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.61 分 (分析条件 D)

[0566] [実施例 372]

化合物 F-63

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー 1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-アセトアミド



化合物 B-18 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチルー 1 H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-61) より、表題化合物を合成した。

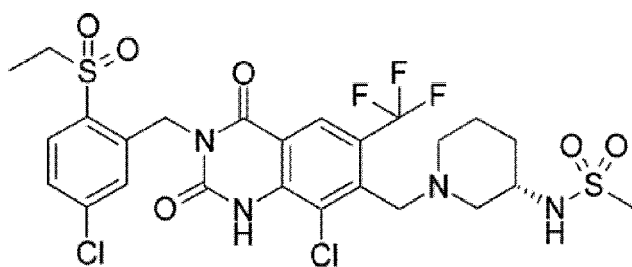
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.61 分 (分析条件 D)

[0567] [実施例 373]

化合物 F-64

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド



化合物 C-6 と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 F-61) より、表題化合物を合成した。ただし、DIPEA の代わりに TEA を用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.72 分 (分析条件 D)

[0568] [実施例 374 ~ 実施例 377]

化合物 F-5 と同様の条件で、以下の表 4 の化合物を 7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 F-61) と対応するアミノ酸を用いて合成した。

[0569]

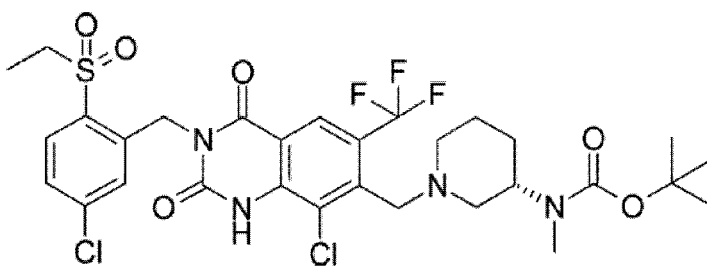
[表4]

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] ⁺
374	F-65		2-アミノ-N-((S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル)-アセトアミド	E	0.50	650
375	F-66		3-アミノ-N-((S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル)-プロピオンアミド	E	0.51	664
376	F-67		(R)-2-アミノ-N-((S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル)-プロピオンアミド	E	0.52	664
377	F-68		N-((S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-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	D	0.51	664

[0570] [実施例378]

化合物F-69

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物F-45)とメチル-(S)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わ

りにクロロホルムを用いて反応を行なった。

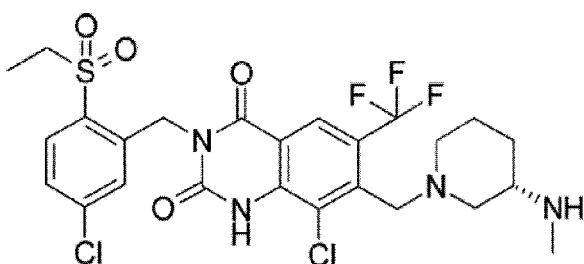
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分 (分析条件D)

[0571] [実施例379]

化合物F-70

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((S)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(F-69)より、表題化合物を合成した。

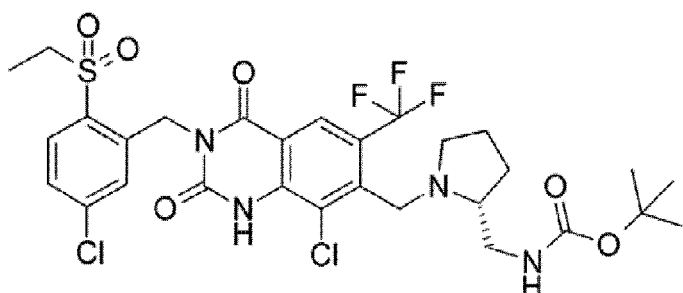
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[0572] [実施例380]

化合物F-71

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4
-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメ
チル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、（8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）と（R）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、T H F の代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

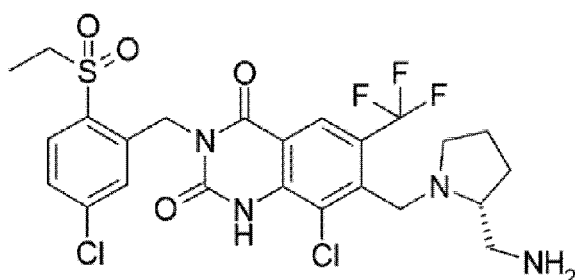
L C M S : m/z 693 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間：0.70分（分析条件D）

[0573] [実施例381]

化合物 F-72

7-（（R）-2-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-エタンスルホニル-ベンジル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{（R）-1-〔8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル〕-ピロリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル（化合物 F-71）より、表題化合物を合成した。

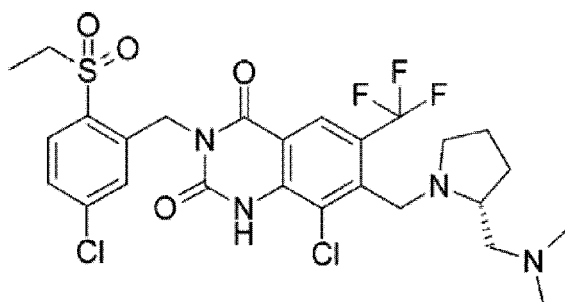
LCMS : m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.59分 (分析条件D)

[0574] [実施例382]

化合物F-73

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-2-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物F-72) より、表題化合物を合成した。

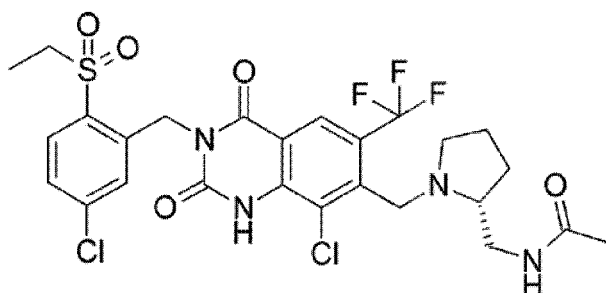
LCMS : m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間 : 0.63分 (分析条件D)

[0575] [実施例383]

化合物F-74

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,
4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イ
ルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-72)より、表題化合物を合成した。

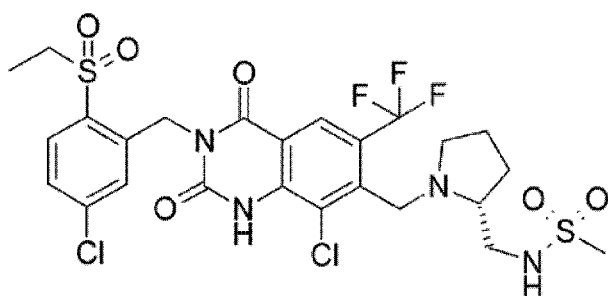
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0576] [実施例384]

化合物F-75

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-72)より、表題化合物を合成した。ただし、DIEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

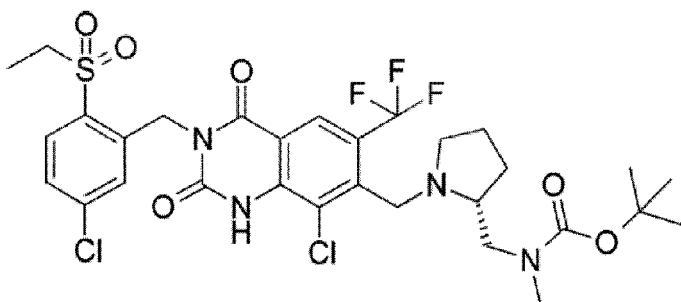
HPLC保持時間: 0.59分(分析条件D)

[0577] [実施例385]

化合物F-76

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4

ーテトラヒドロキナゾリンー7-イルメチル}-ピロリジン-2-イルメチル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物F-45)とメチル-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

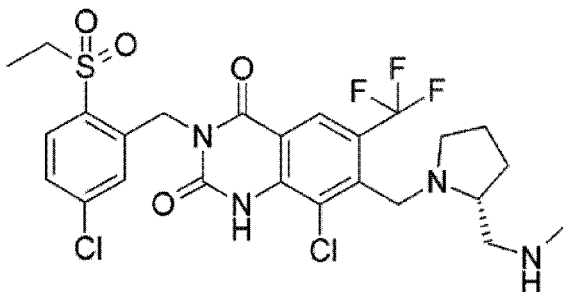
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.75分(分析条件D)

[0578] [実施例386]

化合物F-77

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-2-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメ

チル}ーピロリジンー2ーイルメチル}ーメチルーカルバミン酸 *tert*ーブチルエステル (化合物 F-76) より、表題化合物を合成した。

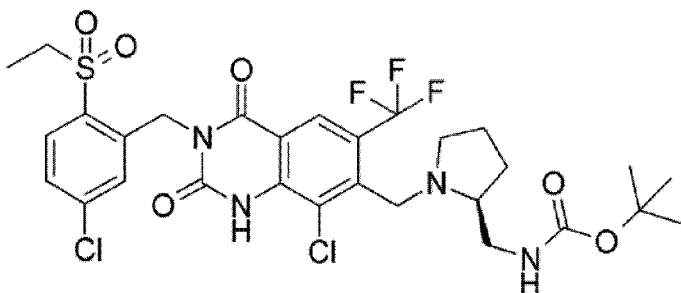
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[0579] [実施例387]

化合物 F-78

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]ーピロリジン-2-イルメチル}ーカルバミン酸 *tert*ーブチルエステル



化合物 b12 と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 F-45) と (S)-1-ピロリジン-2-イルメチルーカルバミン酸 *tert*ーブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

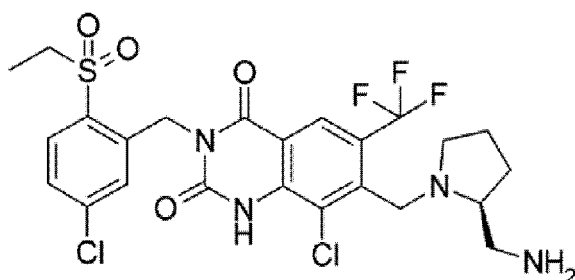
LCMS: m/z 693 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.70分 (分析条件D)

[0580] [実施例388]

化合物 F-79

7-((S)-2-アミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルーベンジル)-6-トリフルオロメチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 2 - イルメチル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 F - 7 8) より、表題化合物を合成した。

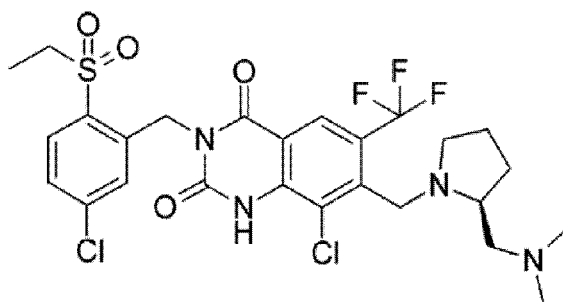
LCMS : m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 D)

[0581] [実施例 389]

化合物 F - 8 0

8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 - ((S) - 2 - 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 - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



化合物 B - 9 と同様の条件で、7 - ((S) - 2 - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 F - 7 9) より、表題化合物を合成した。

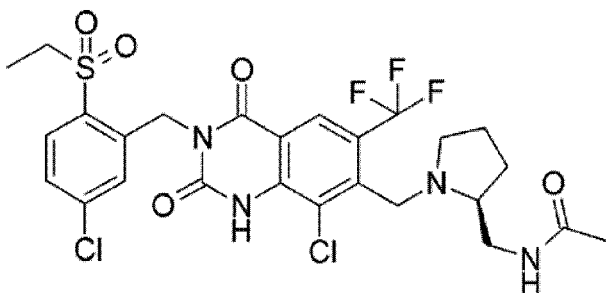
LCMS : m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.61 分 (分析条件 D)

[0582] [実施例390]

化合物F-81

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((S)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-79)より、表題化合物を合成した。

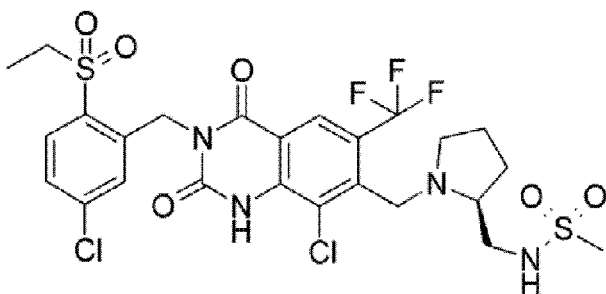
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[0583] [実施例391]

化合物F-82

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((S)-2-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-79)より、表題化合物を合成した。ただし、DIPAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

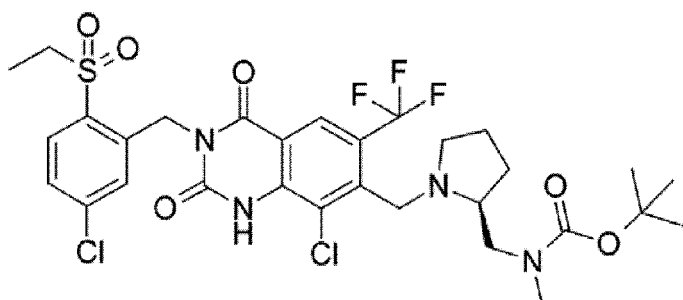
LCMS: m/z 671 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件D)

[0584] [実施例392]

化合物F-83

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物F-45)とメチル-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

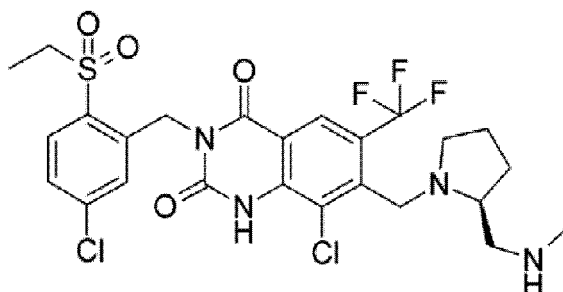
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.76分(分析条件D)

[0585] [実施例393]

化合物F-84

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((S)-2-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 41 と同様の条件で、{ (S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 F-83) より、表題化合物を合成した。

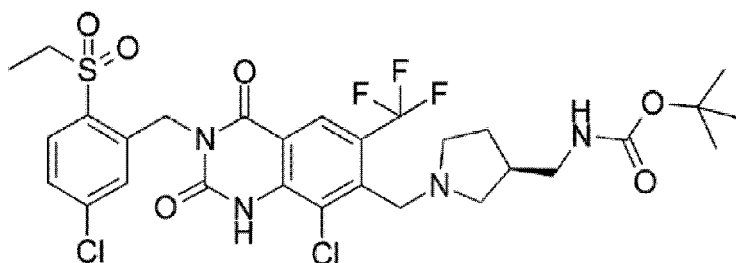
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.61 分 (分析条件 D)

[0586] [実施例 394]

化合物 F-85

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



化合物 b 12 と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化

物F-45)と(R)-1-ピロリジン-3-イルメチルーカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

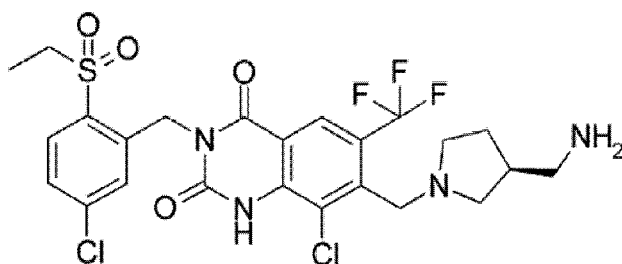
LCMS: m/z 693 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件D)

[0587] [実施例395]

化合物F-86

7-((S)-3-アミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル(化合物F-85)より、表題化合物を合成した。

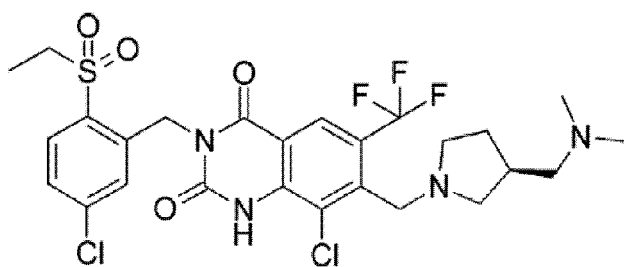
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分(分析条件D)

[0588] [実施例396]

化合物F-87

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((S)-3-ジメチルアミノメチルーピロリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチルー1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-86)より、表題化合物を合成した。

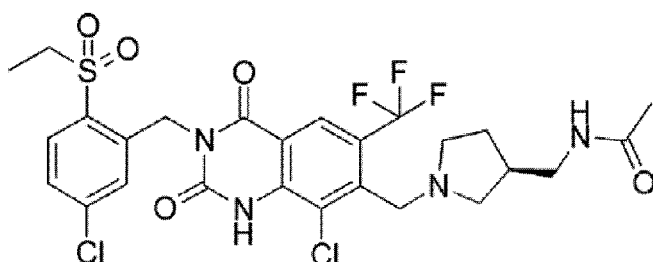
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分(分析条件D)

[0589] [実施例397]

化合物F-88

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-86)より、表題化合物を合成した。

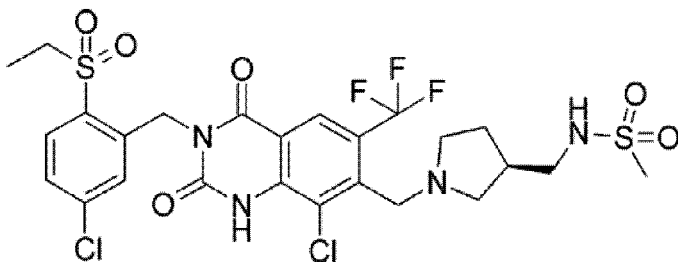
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件D)

[0590] [実施例398]

化合物 F-89

N- { (R) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル] -ピロリジン-3-イルメチル } -メタンスルホンアミド



化合物 C-6 と同様の条件で、7- ((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-エタンスルホニル-ベンジル) - 6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-86) より、表題化合物を合成した。ただし、DIP E A の代わりに T E A を用いて反応を行なった。

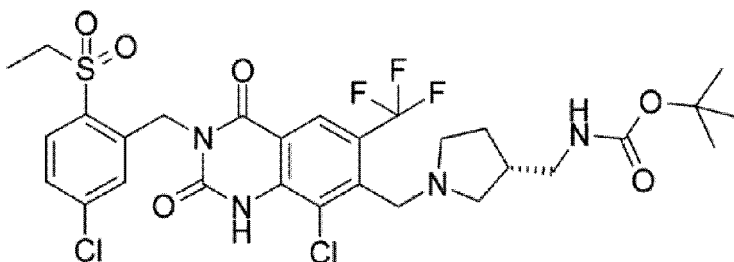
L C M S : m/z 671 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 D)

[0591] [実施例 399]

化合物 F-90

{ (R) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル



化合物 b12 と同様の条件で、 (8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エ

タンスルホニルベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物F-45) と (S)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

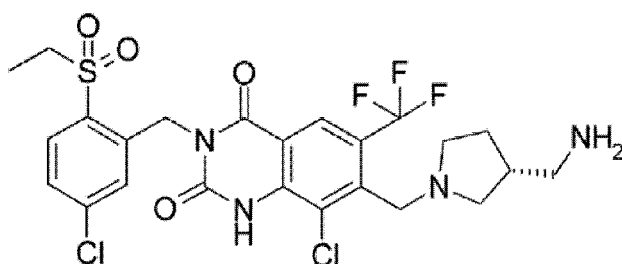
LCMS: m/z 693 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.63分 (分析条件D)

[0592] [実施例400]

化合物F-91

7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物F-90) より、表題化合物を合成した。

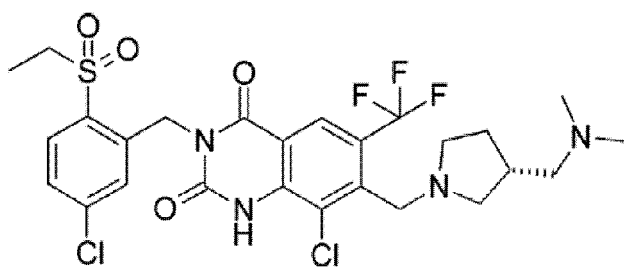
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分 (分析条件D)

[0593] [実施例401]

化合物F-92

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-91)より、表題化合物を合成した。

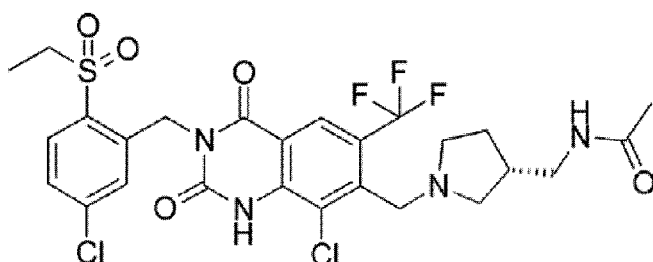
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分(分析条件D)

[0594] [実施例402]

化合物F-93

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-91)より、表題化合物を合成した。

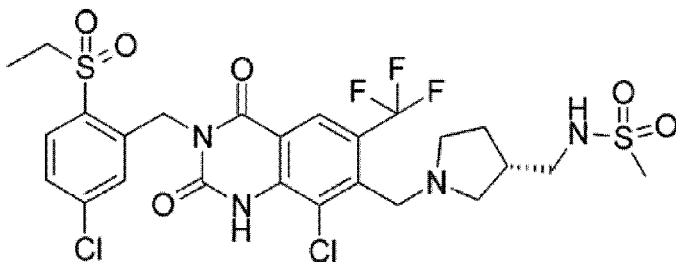
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件D)

[0595] [実施例403]

化合物 F-94

N- { (S) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル] -ピロリジン-3-イルメチル } -メタンスルホンアミド



化合物 C-6 と同様の条件で、7- ((R) - 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-エタンスルホニル-ベンジル) - 6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-91) より、表題化合物を合成した。ただし、D I P E A の代わりに T E A を用いて反応を行なった。

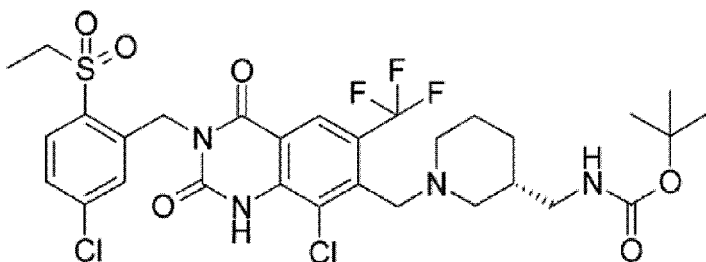
L C M S : m/z 671 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 D)

[0596] [実施例 404]

化合物 F-95

{ (R) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル] -ピペリジン-3-イルメチル } -カルバミン酸 tert-ブチルエステル



化合物 b12 と同様の条件で、(8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エ

タンスルホニルベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物F-45) と (S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

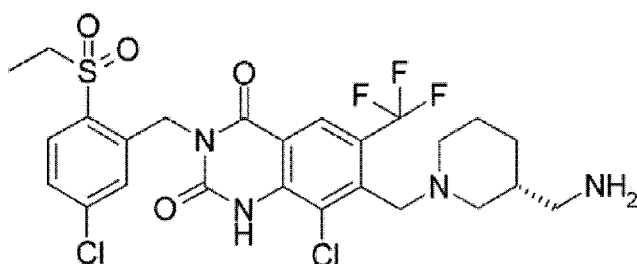
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.68分 (分析条件D)

[0597] [実施例405]

化合物F-96

7-((R)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物F-95) より、表題化合物を合成した。

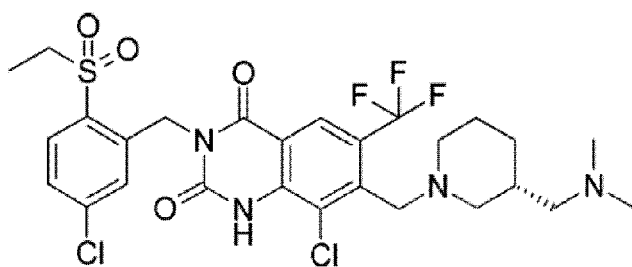
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件D)

[0598] [実施例406]

化合物F-97

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-96)より、表題化合物を合成した。

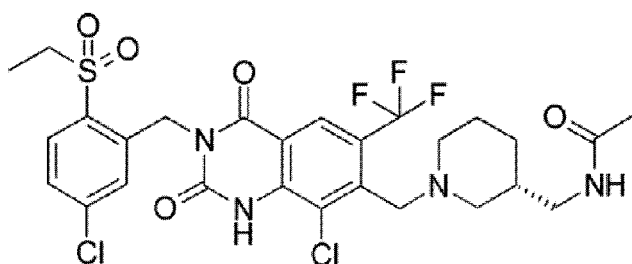
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件E)

[0599] [実施例407]

化合物F-98

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-96)より、表題化合物を合成した。

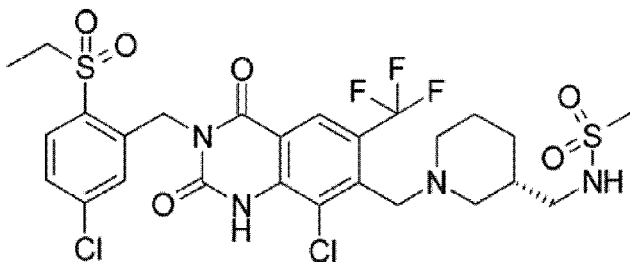
LCMS: m/z 649 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件D)

[0600] [実施例408]

化合物 F-99

N- { (S) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル] -ピペリジン-3-イルメチル } -メタンスルホンアミド



化合物 C-6 と同様の条件で、7- ((R) - 3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル) - 8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 F-96) より、表題化合物を合成した。ただし、DIP E A の代わりに T E A を用いて反応を行なった。

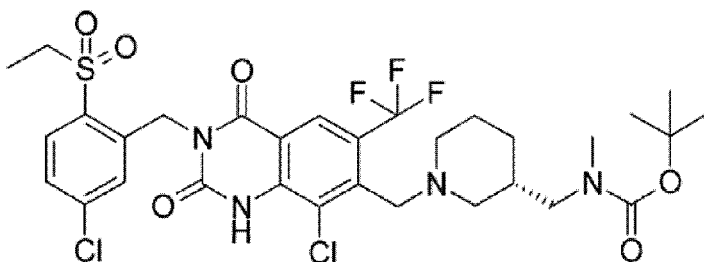
L C M S : m/z 685 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[0601] [実施例 409]

化合物 F-100

{ (S) - 1 - [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル] -ピペリジン-3-イルメチル } -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



化合物 b12 と同様の条件で、(8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エ

タンスルホニルベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物F-45) とメチル-(S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

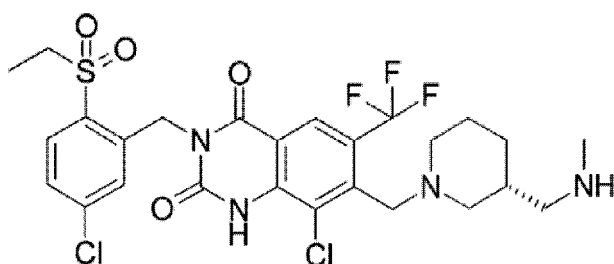
LCMS: m/z 721 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.76分 (分析条件D)

[0602] [実施例410]

化合物F-101

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(
((R)-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-6-
トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物F-100) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

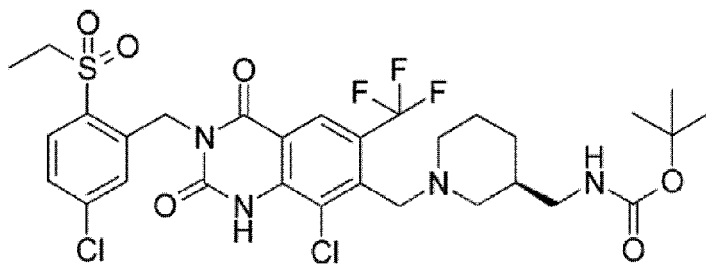
HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件D)

[0603] [実施例411]

化合物F-102

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-
ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメ

チル}ーカルバミン酸 t e r t ーブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、（8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）と（R）-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 t e r t ーブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、T H F の代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

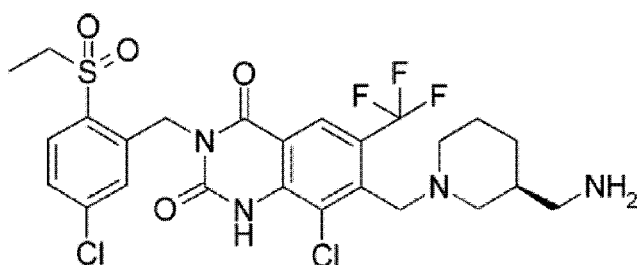
L C M S : m/z 707 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.68 分（分析条件 D）

[0604] [実施例 4 1 2]

化合物 F-103

7-（（S）-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル）-8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{（S）-1-〔8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル〕-ピペリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 t e r t ーブチルエステル（化合物 F-102）より、表題化合物を合成した。

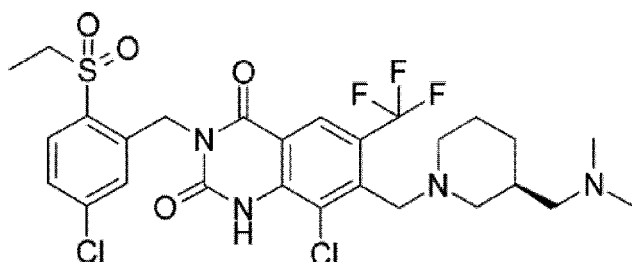
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件D)

[0605] [実施例413]

化合物F-104

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((S)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-6
-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((S)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物F-103) より、表題化合物を合成した。

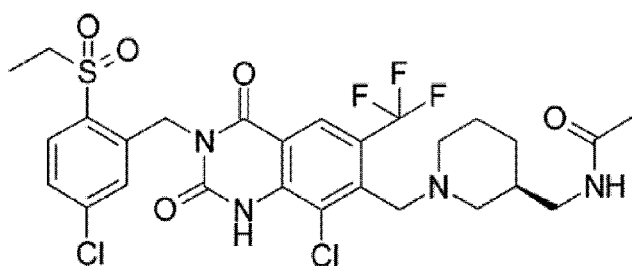
LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.11分 (分析条件A)

[0606] [実施例414]

化合物F-105

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,
4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イ
ルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-103)より、表題化合物を合成した。

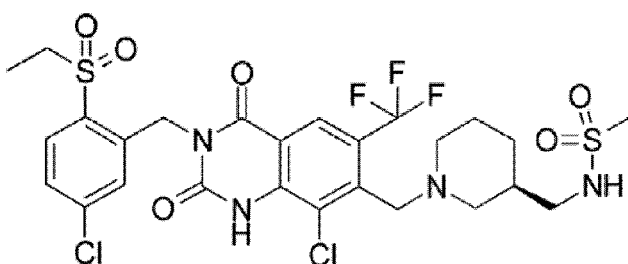
LCMS: m/z 649 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[0607] [実施例415]

化合物F-106

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメチル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-103)より、表題化合物を合成した。ただし、DIPAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 685 $[M+H]^+$

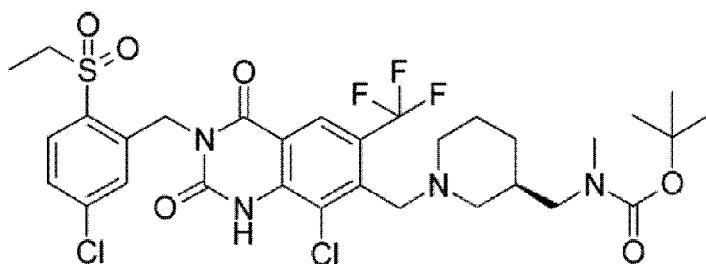
HPLC保持時間: 0.58分(分析条件D)

[0608] [実施例416]

化合物F-107

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イルメ

チル}ーメチルーカルバミン酸 t e r t ーブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、（8－クロロ－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニルーベンジル）－2，4－ジオキソ－6－トリフルオロメチルー1，2，3，4－テトラヒドロキナゾリン－7－カルバルデヒド（化合物 F－4 5）とメチルー（R）－1－ピペリジン－3－イルメチルーカルバミン酸 t e r t ーブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、T H F の代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

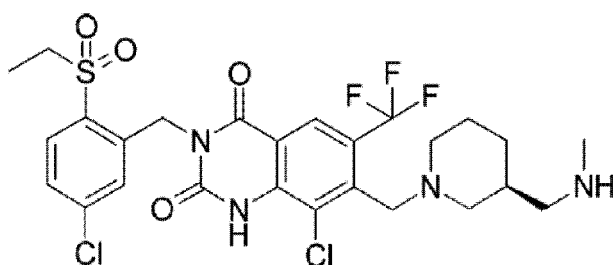
L C M S : m/z 721 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間：0.75 分（分析条件 D）

[0609] [実施例 4 1 7]

化合物 F－1 0 8

8－クロロ－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニルーベンジル）－7－（（S）－3－メチルアミノメチルーピペリジン－1－イルメチル）－6－トリフルオロメチルー1 H－キナゾリン－2，4－ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{（R）－1－[8－クロロ－3－（5－クロロ－2－エタンスルホニルーベンジル）－2，4－ジオキソ－6－トリフルオロメチルー1，2，3，4－テトラヒドロキナゾリン－7－イルメチル]－ピペリジン－3－イルメチル}ーメチルーカルバミン酸 t e r t ーブチルエステル（化合物 F－1 0 7）より、表題化合物を合成した。

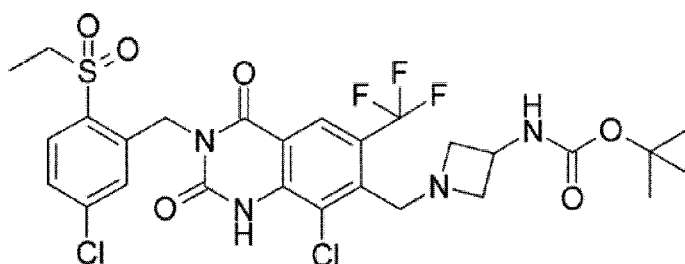
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件D)

[0610] [実施例418]

化合物F-109

{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-アゼチジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、(8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物F-45) とアゼチジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

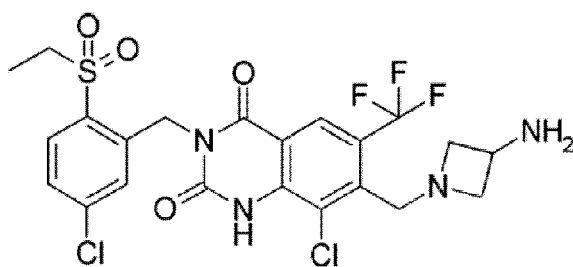
LCMS: m/z 665 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.62分 (分析条件D)

[0611] [実施例419]

化合物F-110

7-(3-アミノアゼチジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-アゼチジン-3-イル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 F-109) より、表題化合物を合成した。

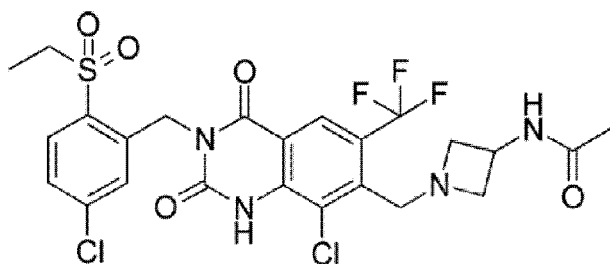
LCMS: m/z 565 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 D)

[0612] [実施例 420]

化合物 F-111

N-{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-アゼチジン-3-イル}-アセトアミド



化合物 B-18 と同様の条件で、7-(3-アミノアゼチジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 F-110) より、表題化合物を合成した。

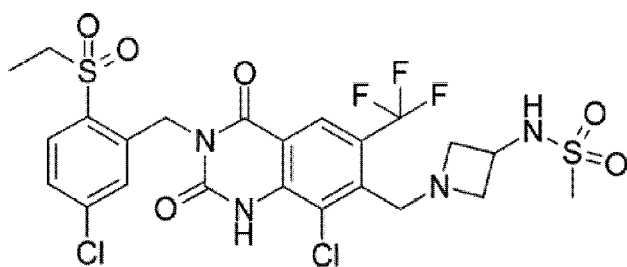
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 D)

[0613] [実施例 4 2 1]

化合物 F-112

N- { 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタンスルホンアミド



化合物 C-6 と同様の条件で、7 - (3 - アミノ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 F-110) より、表題化合物を合成した。ただし、D I P E A の代わりに T E A を用いて反応を行なった。

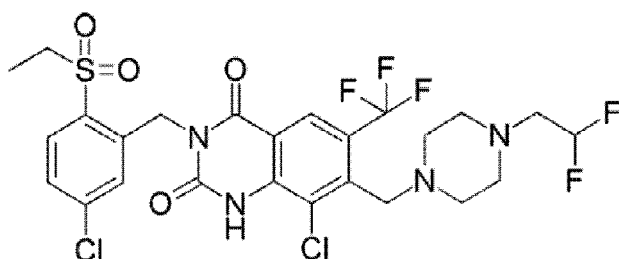
L C M S : m/z 643 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[0614] [実施例 4 2 2]

化合物 F-113

8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



化合物 b 1 2 と同様の条件で、8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタ

ンスルホニルベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 F-45) と 1-(2, 2-ジフルオロエチル)-ピペラジンより、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに溶媒として DCM を用いた。

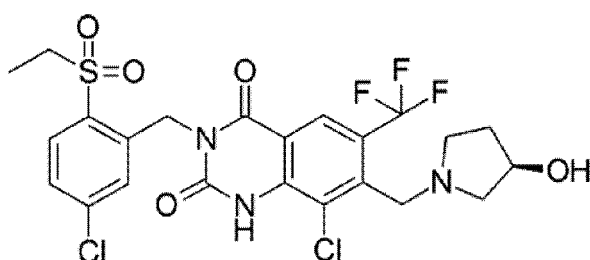
LCMS: m/z 643 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 D)

[0615] [実施例 423]

化合物 F-114

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 b12 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 F-45) と (R)-ピロリジン-3-オールより、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに溶媒としてクロロホルムを用いた。

LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

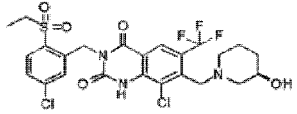
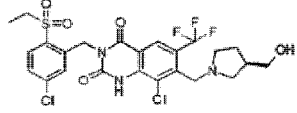
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 D)

[0616] [実施例 424 ~ 実施例 425]

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 F-45) と対応するアミンより、化合物 F-114 と同様の条件で以下の表 5 の化合物を合成した。

[0617]

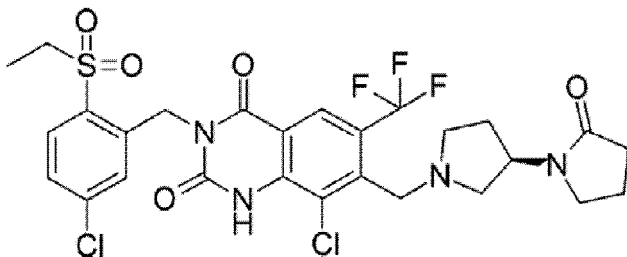
[表5]

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] ⁺
424	F-115		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	D	0.54	594
425	F-116		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	A	1.07	594

[0618] [実施例426]

化合物F-117

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-2-オキソ-[1,3']-ビピロリジニル-1'-イルメチル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物F-45)と(R)-[1,3']-ビピロリジニル-2-オンより、表題化合物を合成した。ただし反応温度は50℃で行った。

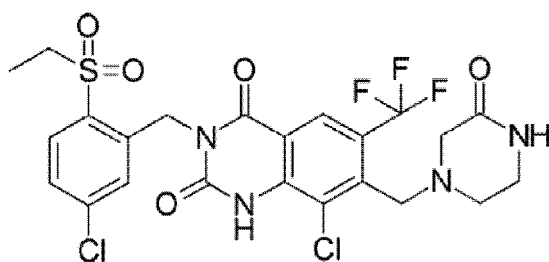
LCMS: m/z 647 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件H)

[0619] [実施例427]

化合物F-118

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 b 1 2 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）とピペラジン-2-オンより、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.71 分（分析条件 H）

[0620] [実施例 428～実施例 433]

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）と対応するアミンより、化合物 F-118 と同様の条件で以下の表 6 の化合物を合成した。

[0621]

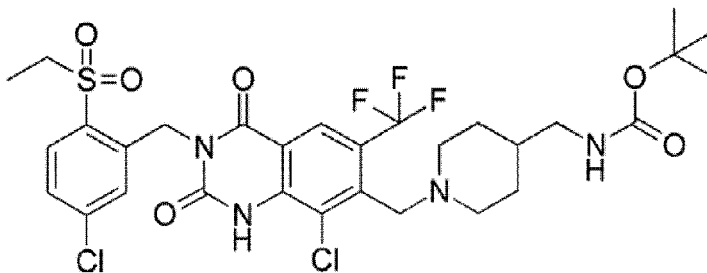
[表6]

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] ⁺
428	F-119		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペリジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.53	578
429	F-120		8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピロリジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン	H	0.48	564
430	F-121		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸アミド	H	0.61	607
431	F-122		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸アミド	H	0.61	607
432	F-123		1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-カルボン酸アミド	H	0.49	607
433	F-124		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸アミド	H	0.51	621

[0622] [実施例434]

化合物 f 2 4

{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-4-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



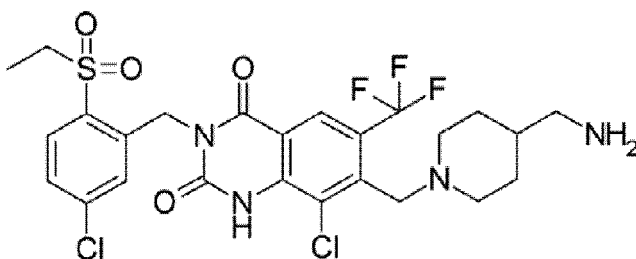
化合物 b 1 2 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物 F-45）とピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用い、反応温度は 0℃で行った。

[0623] [実施例 435]

化合物 F-125

7-(4-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-4-イルメチル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 f24）より、表題化合物を合成した。

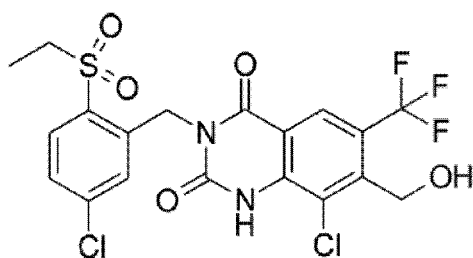
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分（分析条件 E）

[0624] [実施例 436]

化合物 F-126

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ヒドロキシメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物F-45, 243 mg, 0.48 mmol) のTHF溶液 (2.9 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (53.0 mg, 1.3 mmol) を加え、室温で1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 (221 mg、収率90%) を無色固体として得た。

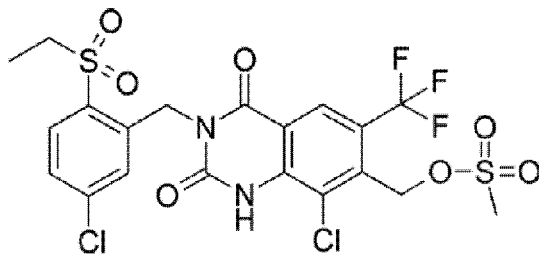
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.75分 (分析条件D)

[0625] [実施例437]

化合物F-127

メタンスルホン酸8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ヒドロキシメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物F-126, 214 mg, 0.42 mmol) およびトリ

エチルアミン (0.127 ml, 1.3 mmol) の DCM 溶液 (4.2 ml) を 0℃ で冷却下、塩化メタンスルホニル (0.042 ml, 0.54 mmol) を加え、0℃ のまま 1 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 (230 mg、収率 93%) を無色固体として得た。

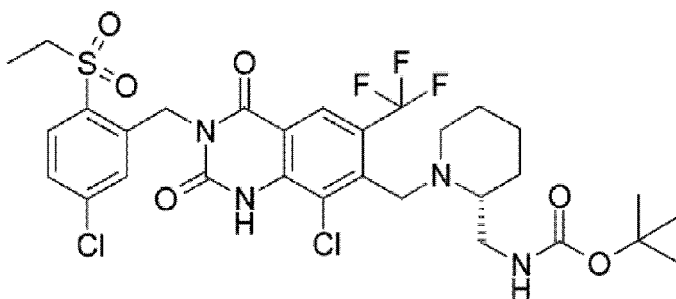
LCMS: m/z 589 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 H)

[0626] [実施例 438]

化合物 f25

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



(R)-1-ピペリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (36.0 mg, 0.17 mmol) の DMF 溶液 (0.5 ml) に、メタンスルホン酸 8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル (化合物 F-127, 33.0 mg, 0.056 mmol) を加え 50℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、分取 HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (15.5 mg, 39%) を無色アモ

ルファスとして得た。

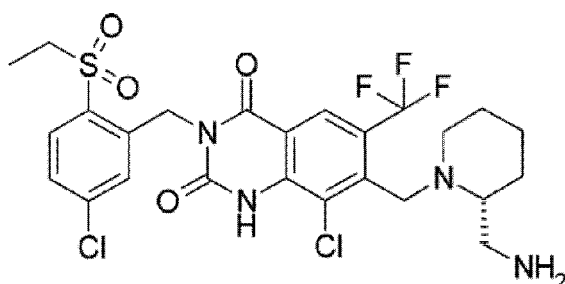
LCMS: m/z 707 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.78分 (分析条件D)

[0627] [実施例439]

化合物F-128

7-((R)-2-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物f25)より、表題化合物を合成した。

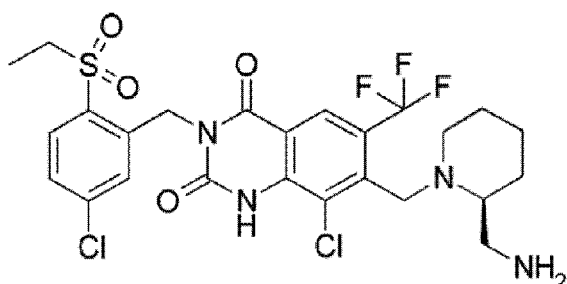
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分 (分析条件D)

[0628] [実施例440]

化合物F-129

7-((S)-2-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



メタンスルホン酸 8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル（化合物 F-127）と（S）-1-ピペリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、化合物 f 25、F-128 と同様の条件で、表題化合物を合成した。

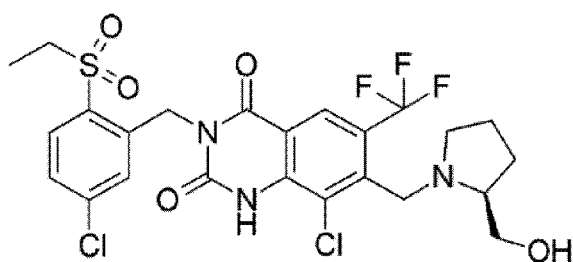
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.62 分（分析条件 D）

[0629] [実施例 441]

化合物 F-130

8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-（（S）-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル）-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 f 25 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-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル（化合物 F-127）と（S）-1-ピロリジン-2-イルメタノールより、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.54分（分析条件D）

[0630] [実施例442～実施例455]

メタンスルホン酸8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル（化合物F-127）と対応するアミンより、化合物F-130と同様の条件で以下の表7の化合物を合成した。

[0631]

[表7]

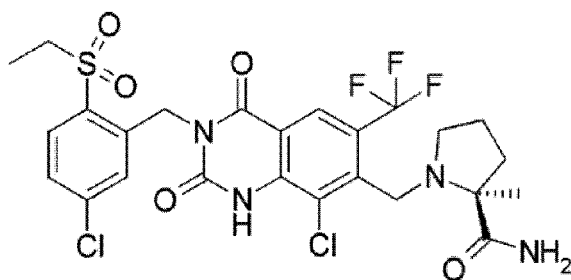
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
442	F-131		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-3-カルボン酸 アミド	D	0.52	607
443	F-132		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-3-カルボン酸 アミド	D	0.52	607
444	F-133		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-2-カルボン酸 イソプロピルア ミド	D	0.78	649
445	F-135		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-3-カルボン酸 メチルアミド	E	0.57	621
446	F-136		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-3-カルボン酸 ジメチルアミド	E	0.68	635
447	F-137		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-2-カルボン酸 メチルアミド	D	0.70	621
448	F-138		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	D	0.55	635
449	F-139		1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリ フルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ- キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン -4-カルボン酸 アミド	E	0.55	621
450	F-141		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペ リジン-3-カルボン酸 アミド	H	0.51	621
451	F-144		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペ リジン-2-カルボン酸 アミド	H	0.70	621

452	F-145		(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペ リジン-2-カルボン酸 アミド	D	0.73	621
453	F-146		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-2-カルボン酸 メチルアミド	D	0.70	621
454	F-147		(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタン スルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6- トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロ リジン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	D	0.56	635
455	F-148		N-((R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタ ンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ -6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピ ロリジン-3-イル)-メチルアミンスルホ ンアミド	D	0.58	672

[0632] [実施例4 5 6]

化合物 F-134

(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸アミド



化合物 f 25 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-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチルエステル (化合物 F-127) と (S)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸アミドより、表題化合物を合成した。ただし、反応温度は 50℃～90℃で行った。

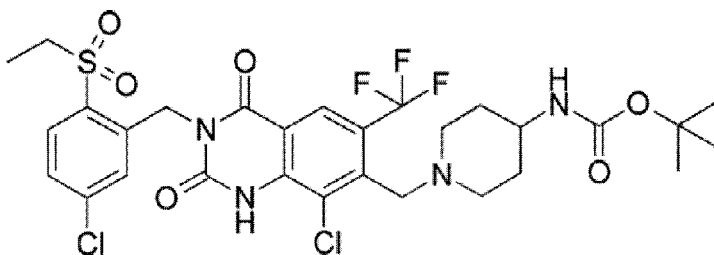
LCMS: m/z 621 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.72 分 (分析条件 D)

[0633] [実施例457]

化合物 f 2 6

{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

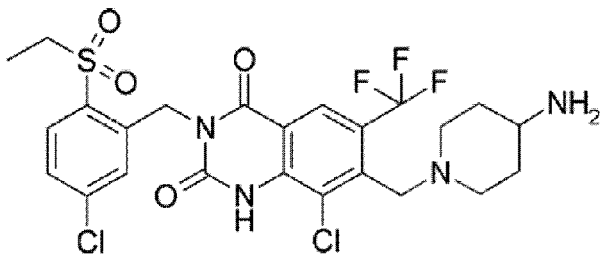


化合物 f 2 5 と同様の条件で、メタンスルホン酸 8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル (化合物 F-127) とピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0634] [実施例458]

化合物 F-140

7-(4-アミノピペリジン-1-イルメチル)-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、{1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-

ピペリジン-4-イル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 2 6) より、表題化合物を合成した。

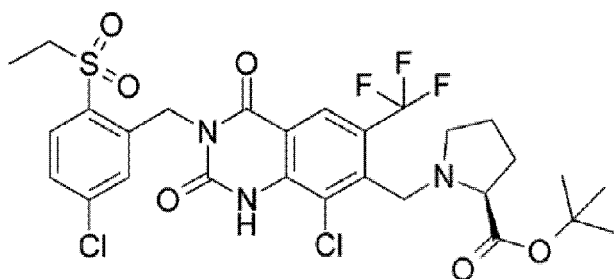
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件E)

[0635] [実施例459]

化合物F-142

(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



化合物 f 2 5 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-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチルエステル (化合物 F-127) と (S)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

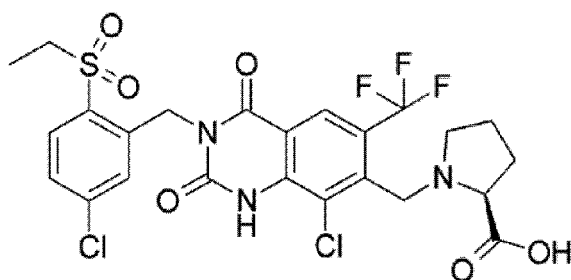
LCMS: m/z 664 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.06分 (分析条件H)

[0636] [実施例460]

化合物F-143

(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸



(S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 F - 142 , 30.0 mg , 0.045 mmol) の DCM 溶液 (0.6 ml) に TFA (0.4 ml) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を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 (18.8 mg、収率 67%) を無色固体として得た。

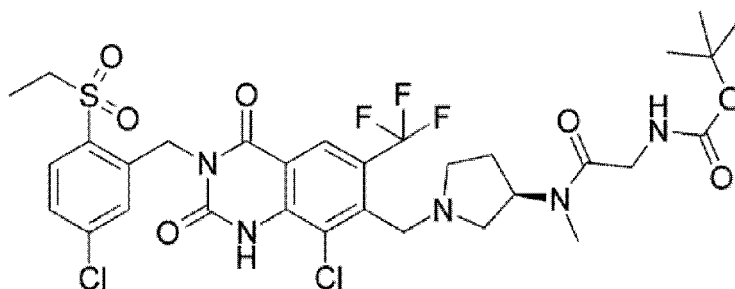
LCMS : m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[0637] [実施例 461]

化合物 f27

[({ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 3 - イル } - メチル - カルバモイル) - メチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル



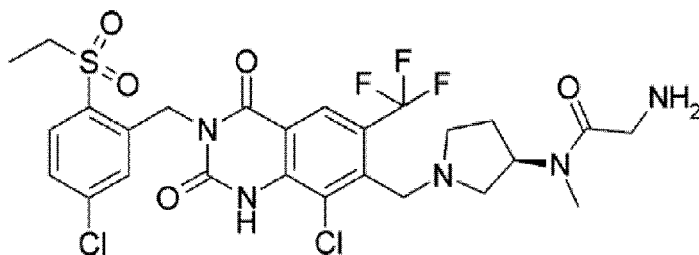
化合物 f25 と同様の条件で、メタンスルホン酸 8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリ

フルオロメチルー 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチルエステル (化合物 F-127) と [((R)-メチルーピロリジン-3-イル-カルバモイル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0638] [実施例 462]

化合物 F-40

2-アミノ-N- { (R)-1- [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-N-メチル-アセトアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、[({ (R)-1- [8-クロロ-3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチルー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-メチルーカルバモイル)-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f27) より、表題化合物を合成した。

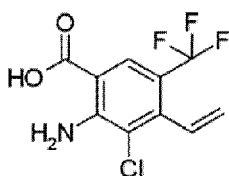
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 E)

[0639] [実施例 463]

化合物 f28

2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルー4-ビニル-安息香酸

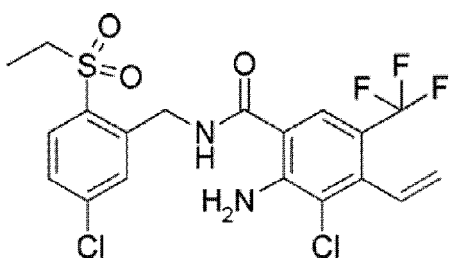


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸（化合物 b 24）より、表題化合物を合成した。

[0640] [実施例 4 6 4]

化合物 f 2 9

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-ベンズアミド

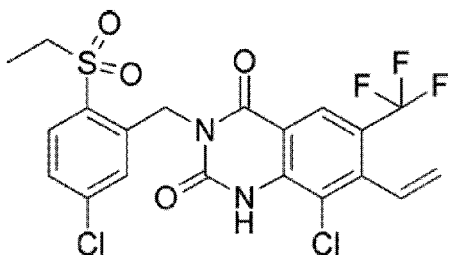


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸（化合物 f 2 8）より、表題化合物を合成した。ただし、DCMの代わりにDMFを用いて反応を行なった。

[0641] [実施例 4 6 5]

化合物 F-149

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-7-ビニル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 37 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-ベンズアミド（化合物 f 2 9）より、表題化合物を合成した。

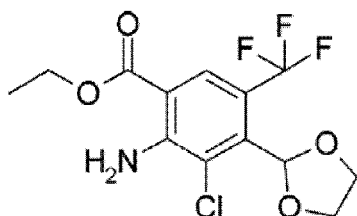
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.96分 (分析条件H)

[0642] [実施例 4 6 6]

化合物 f 3 0

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-安息香酸エチルエステル

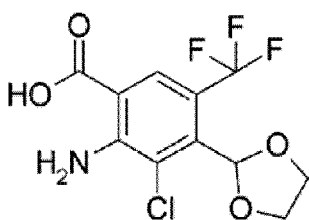


化合物 3 4 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 2 4）より、表題化合物を合成した。

[0643] [実施例 4 6 7]

化合物 f 3 1

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

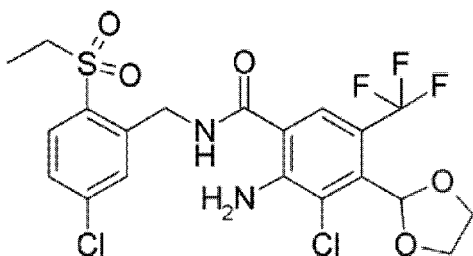


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 f 3 0）より、表題化合物を合成した。

[0644] [実施例 4 6 8]

化合物 f 3 2

2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-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

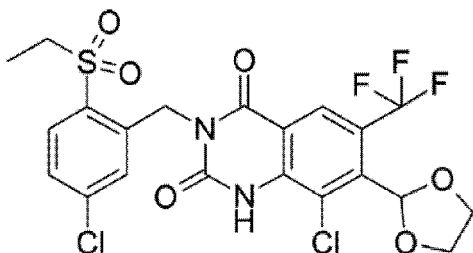


化合物 26 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-5-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 f 3 1）より、表題化合物を合成した。

[0645] [実施例 4 6 9]

化合物 F-150

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 37 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-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（化合物 f 3 2）より、表題化合物を合成した。

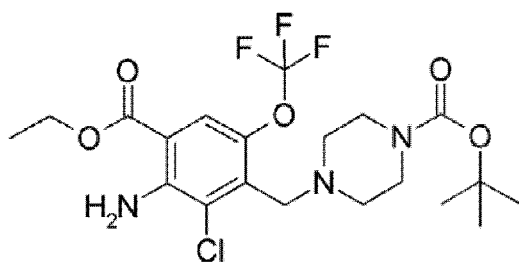
LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.87 分 (分析条件 H)

[0646] [実施例 4 7 0]

化合物 g 1

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-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

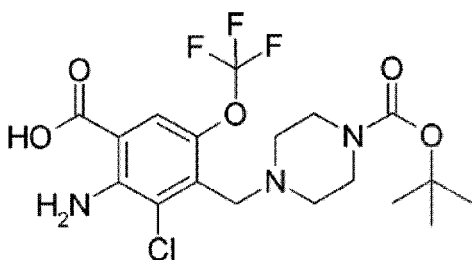


化合物 24 と同様の条件で、4-（5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 c2）より、表題化合物を合成した。

[0647] [実施例 471]

化合物 g2

4-（3-アミノ-4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

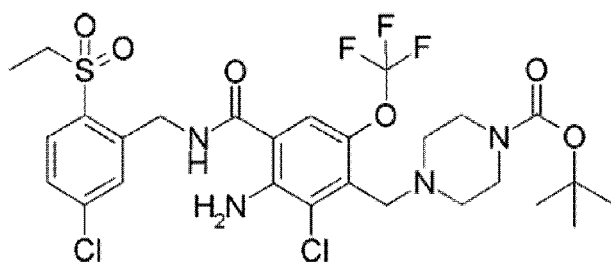


化合物 25 と同様の条件で、4-（3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 g1）より、表題化合物を合成した。

[0648] [実施例 472]

化合物 g3

4-〔3-アミノ-2-クロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

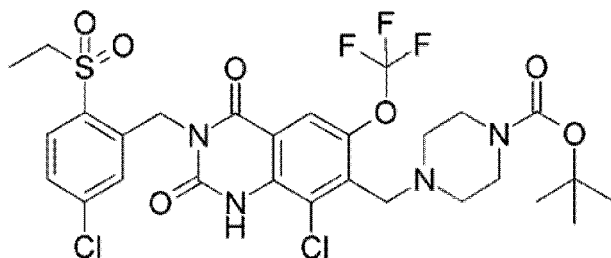


化合物 26 と同様の条件で、HOBt を用いずに、4-（3-アミノ-4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 g 2）より、表題化合物を合成した。

[0649] [実施例 473]

化合物 g 4

4-〔8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

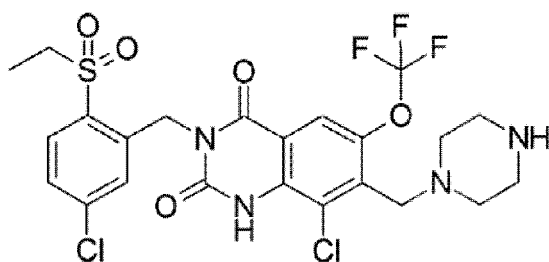


化合物 37 と同様の条件で、4-〔3-アミノ-2-クロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 g 3）より、表題化合物を合成した。

[0650] [実施例 474]

化合物 G-1

8-クロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-1と同様の条件で、4-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物g4)より、表題化合物を合成した。

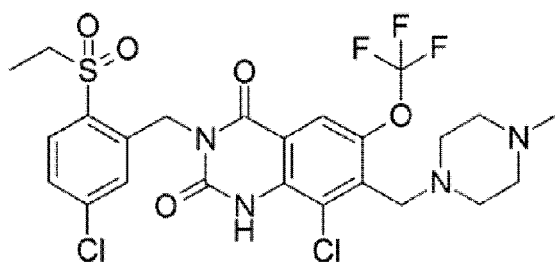
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.62分(分析条件C)

[0651] [実施例475]

化合物G-2

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-(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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-2と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジーン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-1)より、表題化合物を合成した。

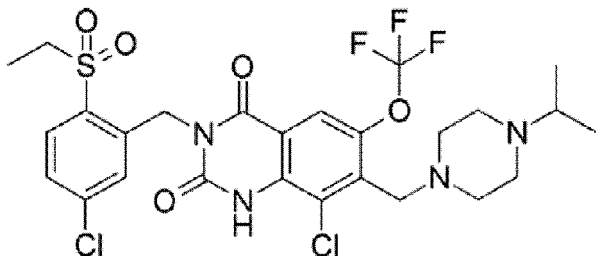
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0652] [実施例476]

化合物G-3

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメ
トキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-4と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-1)より、表題化合物を合成した。

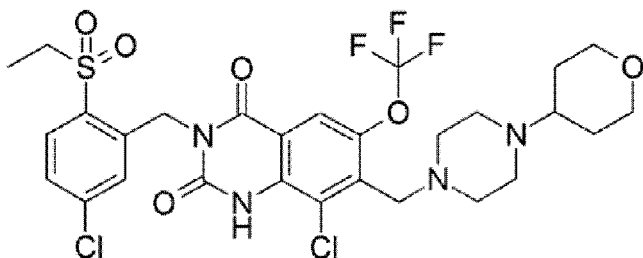
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件D)

[0653] [実施例477]

化合物G-4

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
[4-(テトラヒドロピラン-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-5と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-1)より、表題化合物を合成した。

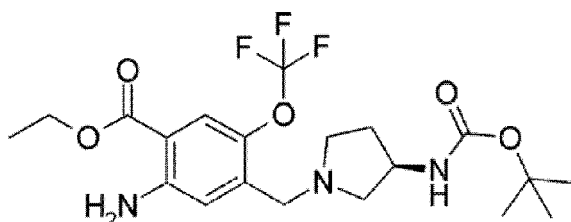
LCMS: m/z 679 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件D)

[0654] [実施例478]

化合物g5

2-アミノ-4-((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)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

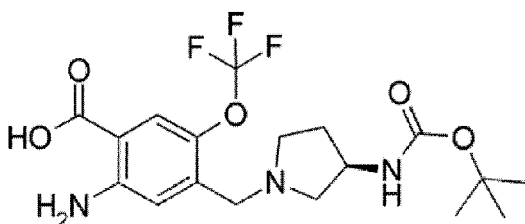


化合物30と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物c6) より、表題化合物を合成した。

[0655] [実施例479]

化合物g6

2-アミノ-4-((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)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸

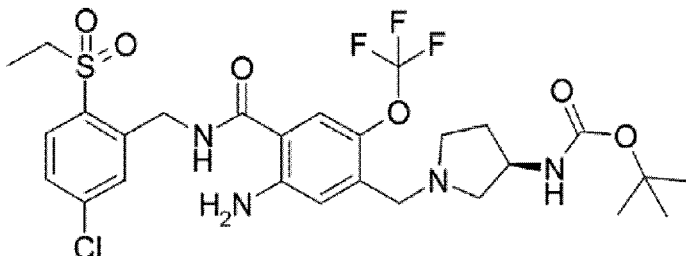


化合物25と同様の条件で、2-アミノ-4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物g5) より、表題化合物を合成した。

[0656] [実施例480]

化合物 g 7

{ (R) - 1 - [5 - アミノ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

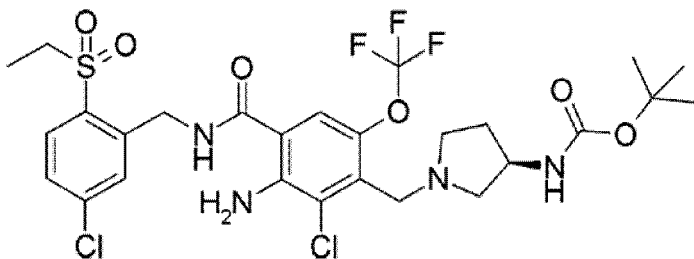


化合物 26 と同様の条件で、2 - アミノ - 4 - ((R) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - トリフルオロメトキシ - 安息香酸 (化合物 g 6) より、表題化合物を合成した。ただし HOBt を用いずに反応を行なった。

[0657] [実施例 481]

化合物 g 8

{ (R) - 1 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

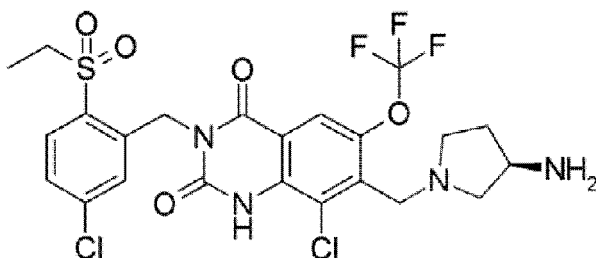


化合物 24 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [5 - アミノ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (化合物 g 7) より、表題化合物を合成した。

[0658] [実施例 482]

化合物 G - 5

7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 g 4、G-1 と同様の条件で、{(R)-1-[3-アミノ-2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 g 8) より、表題化合物を合成した。ただし、G-1 の条件では、TFA/DCM の代わりに 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を用いて反応を行なった。

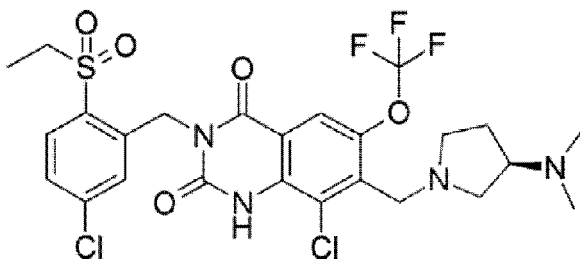
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 D)

[0659] [実施例 483]

化合物 G-6

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 b 12 と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化

物38)とジメチル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミンより、表題化合物を合成した。

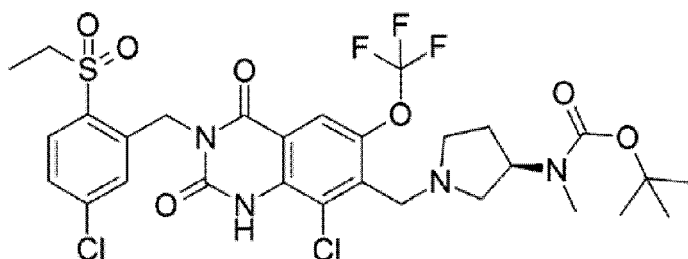
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0660] [実施例484]

化合物G-7

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物38)とメチル-(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

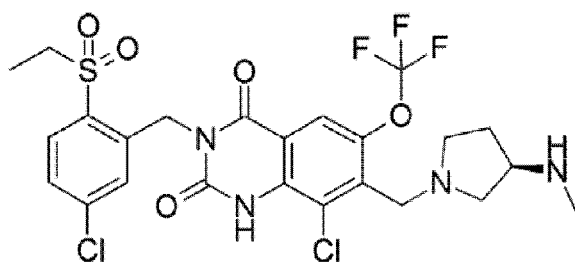
LCMS: m/z 709 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.70分(分析条件D)

[0661] [実施例485]

化合物G-8

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル (化合物 G - 7) より、表題化合物を合成した。

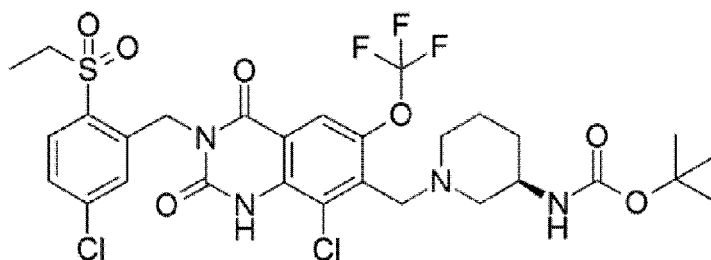
LCMS : m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.55 分 (分析条件 D)

[0662] [実施例 486]

化合物 G - 9

{ (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 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 t e r t - ブチルエステル



化合物 b 1 2 と同様の条件で、8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - カルバルデヒド (化合物 3 8) と (R) - ピペリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

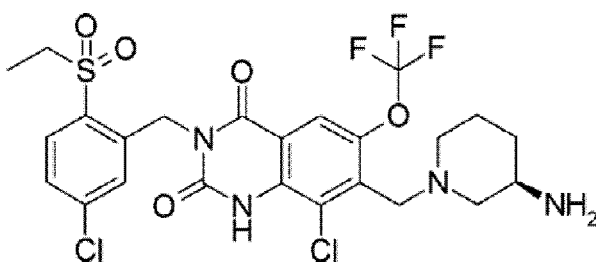
LCMS : m/z 709 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.75分（分析条件D）

[0663] [実施例487]

化合物G-10

7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル（化合物G-9）より、表題化合物を合成した。

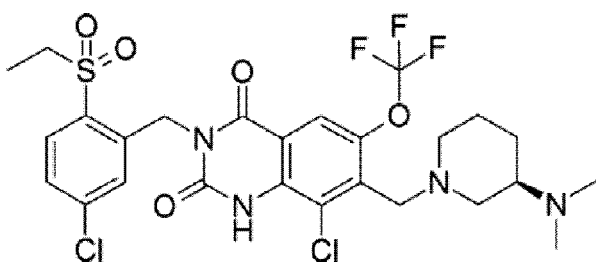
LCMS: m/z 609 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.58分（分析条件D）

[0664] [実施例488]

化合物G-11

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-10)より、表題化合物を合成した。

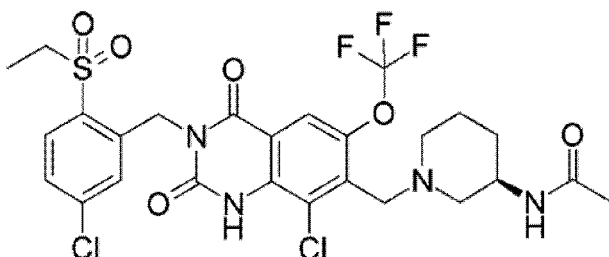
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件D)

[0665] [実施例489]

化合物G-12

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-10)より、表題化合物を合成した。

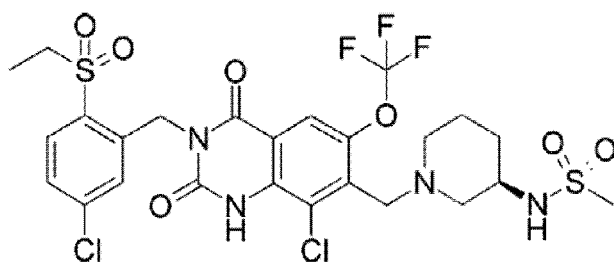
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0666] [実施例490]

化合物G-13

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-10)より、表題化合物を合成した。ただし、DIPEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

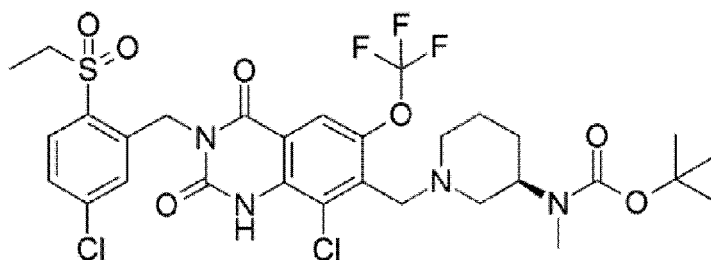
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.64分(分析条件D)

[0667] [実施例491]

化合物g9

{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

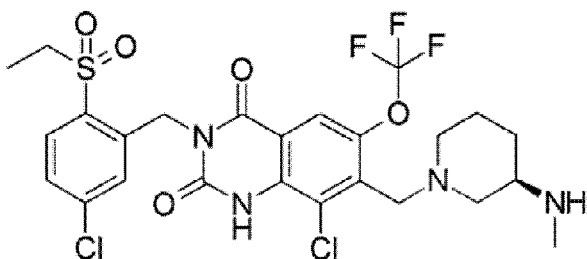


化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物38)とメチル-(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにDCMを用い、モレキュラーシーブス3Aを加えて反応を行なった。

[0668] [実施例492]

化合物G-14

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物g9)より、表題化合物を合成した。

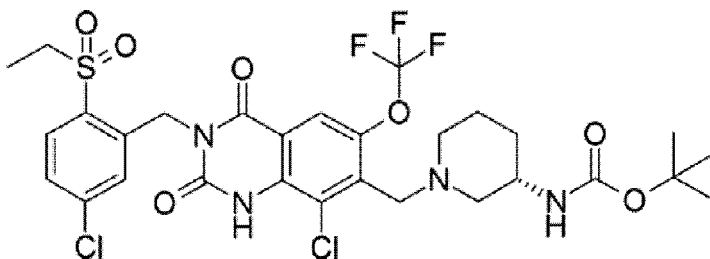
LCMS: m/z 623 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0669] [実施例493]

化合物G-15

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-
ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,
4-テトラヒドロ-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-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタ

ンスルホニルベンジル) - 2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物38) と (S)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただしTHFの代わりにクロロホルムを用いて反応を行なった。

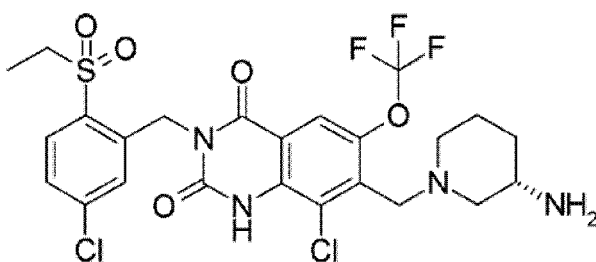
LCMS: m/z 709 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.74分 (分析条件D)

[0670] [実施例494]

化合物G-16

7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物G-15) より、表題化合物を合成した。

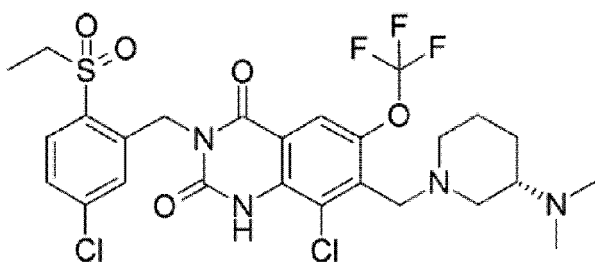
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分 (分析条件D)

[0671] [実施例495]

化合物G-17

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((S)-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-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-16)より、表題化合物を合成した。

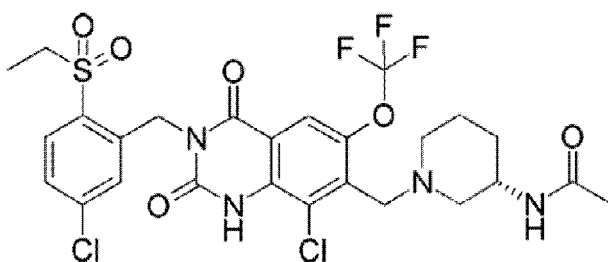
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.60分(分析条件D)

[0672] [実施例496]

化合物G-18

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-16)より、表題化合物を合成した。

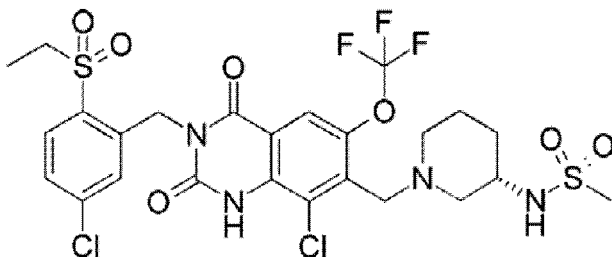
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0673] [実施例497]

化合物G-19

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-16)より、表題化合物を合成した。ただし、DIEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

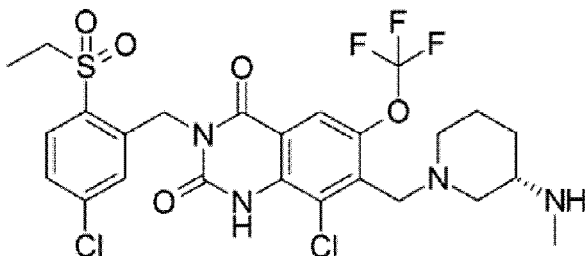
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.62分(分析条件D)

[0674] [実施例498]

化合物G-20

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((S)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ローキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物38）とメチル-（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物G-15、G-16と同様の条件で、表題化合物を合成した。

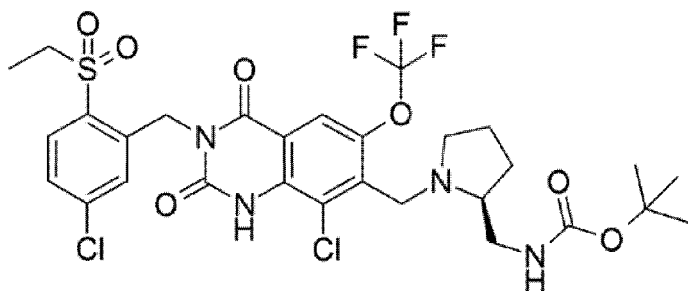
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分（分析条件D）

[0675] [実施例499]

化合物G-21

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物38）と（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

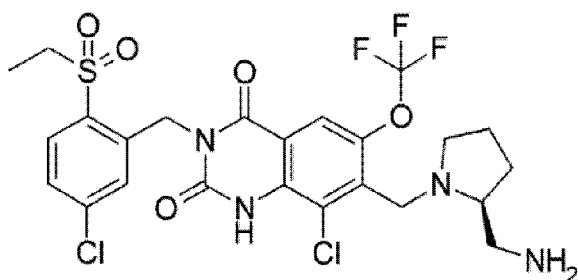
LCMS: m/z 709 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.68分（分析条件D）

[0676] [実施例500]

化合物G-22

7-((S)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (S) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピロリジン - 2 - イルメチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 G - 2 1) より、表題化合物を合成した。

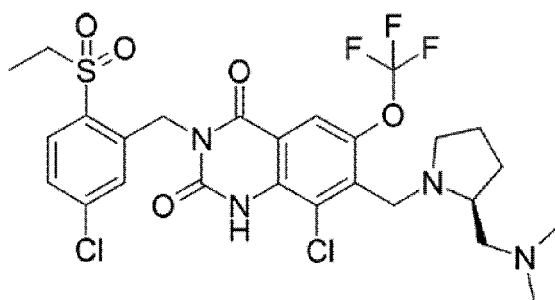
LCMS : m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.58 分 (分析条件 D)

[0677] [実施例 501]

化合物 G - 23

8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 -
((S) - 2 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 6
- トリフルオロメトキシ - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



化合物 B - 9 と同様の条件で、7 - ((S) - 2 - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 G - 22) より、表題化合物を合成した。

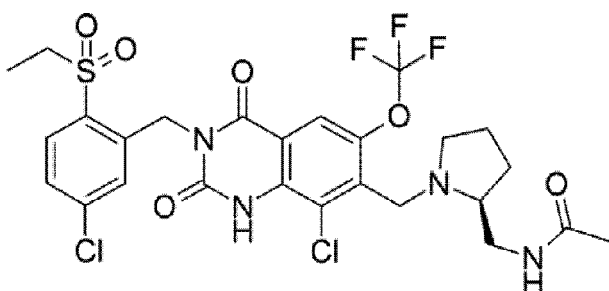
LCMS : m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.59 分 (分析条件 D)

[0678] [実施例502]

化合物G-24

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((S)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-22)より、表題化合物を合成した。

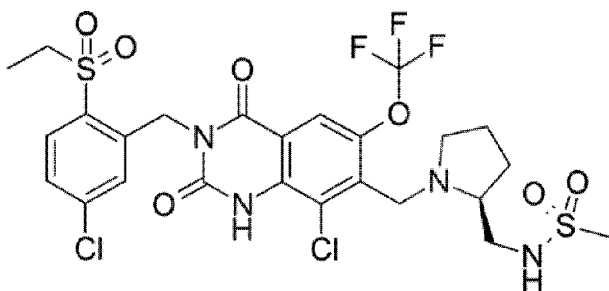
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件D)

[0679] [実施例503]

化合物G-25

N-{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((S)-2-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-22)より、表題化合物を合成した。ただし、DIPEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

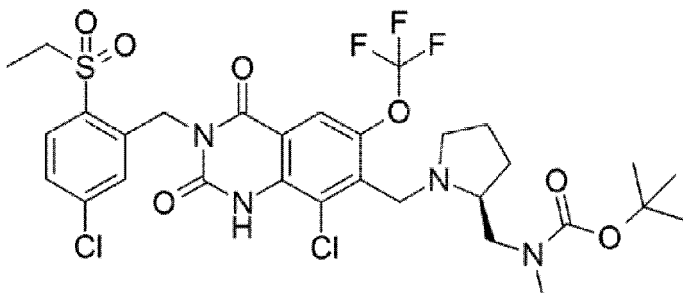
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0680] [実施例504]

化合物G-26

{(S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル



化合物b12と同様の条件で、8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物38)とメチル-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただしTHFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

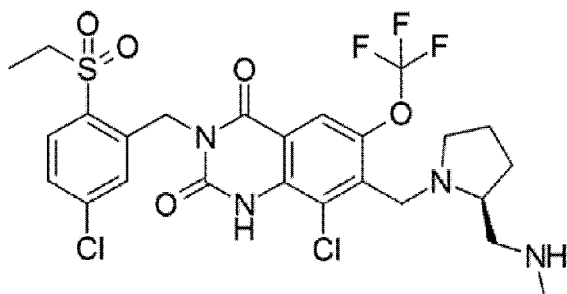
LCMS: m/z 723 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.71分(分析条件D)

[0681] [実施例505]

化合物G-27

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((S)-2-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、{ (S)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 G-26) より、表題化合物を合成した。

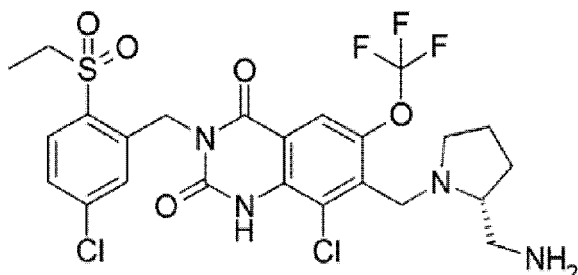
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[0682] [実施例 506]

化合物 G-28

7-((R)-2-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフ
ルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド (化合物 38) と (R)-1-ピロリ

ジーン-2-イルメチルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルより、化合物 G-26、G-27 と同様の条件で、表題化合物を合成した。

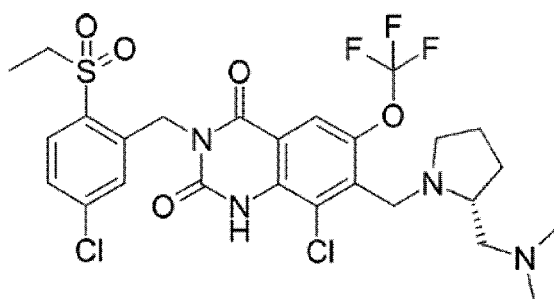
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[0683] [実施例 507]

化合物 G-29

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-((R)-2-ジメチルアミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-9 と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 G-28) より、表題化合物を合成した。

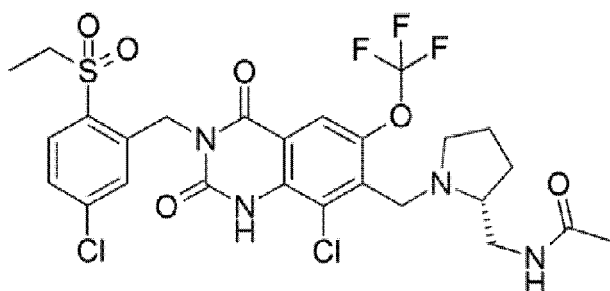
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 D)

[0684] [実施例 508]

化合物 G-30

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-アセトアミド



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-28)より、表題化合物を合成した。

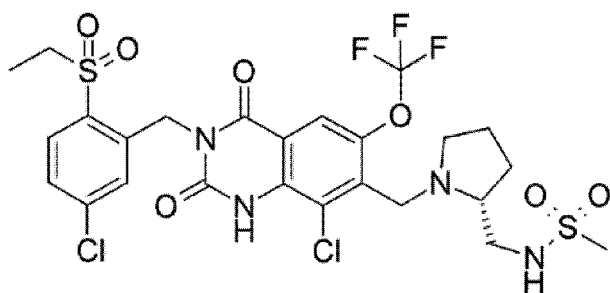
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件D)

[0685] [実施例509]

化合物G-31

N-{(R)-1-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-2-イルメチル}-メタンスルホンアミド



化合物C-6と同様の条件で、7-((R)-2-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物G-28)より、表題化合物を合成した。ただし、DIEAの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

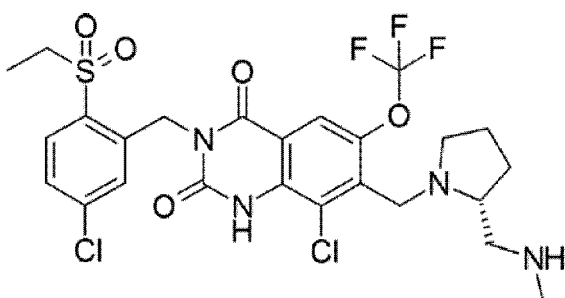
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.56分（分析条件D）

[0686] [実施例510]

化合物G-32

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-2-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物38）とメチル-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物G-26、G-27と同様の条件で、表題化合物を合成した。

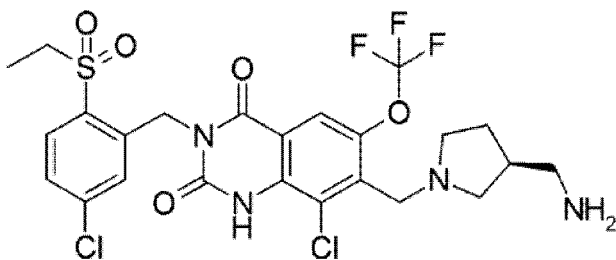
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.59分（分析条件D）

[0687] [実施例511]

化合物G-33

7-((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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフ
ルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2

， 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物38）と（R）-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物G-15、G-16と同様の条件で、表題化合物を合成した。

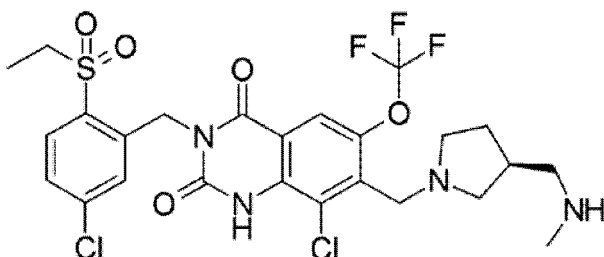
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分（分析条件D）

[0688] [実施例512]

化合物G-34

8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-(
((S)-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-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物38）とメチル-(R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物G-15、G-16と同様の条件で、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

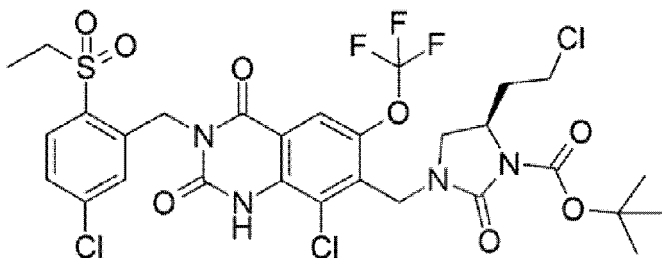
HPLC保持時間: 0.47分（分析条件D）

[0689] [実施例513]

化合物g10

((R)-3-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
ジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-5-(2-クロロ-エチ
ル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエス

テル



化合物 37 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 g 8) より過反応物として、表題化合物を得た。

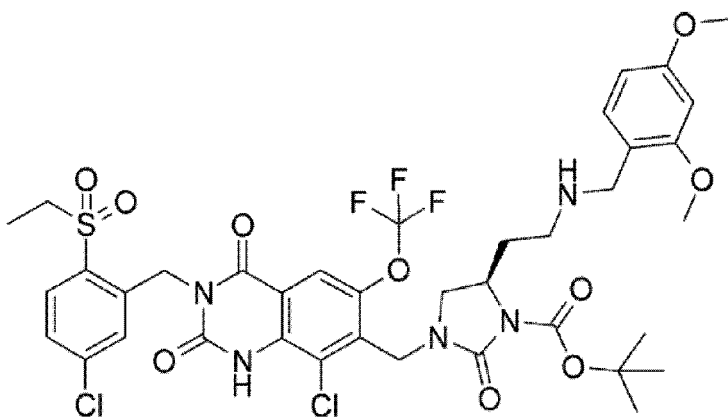
LCMS : m/z 755 [M-H]⁻

HPLC 保持時間 : 0.94 分 (分析条件 D)

[0690] [実施例 514]

化合物 g 11

(R) - 3 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - イルメチル] - 5 - [2 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - エチル] - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル



(R) - 3 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2, 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1, 2, 3,

4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-5-(2-クロロ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 g 10、50 mg、0.066 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) に DIPEA (33.9 μ l、0.20 mmol) と 2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン (29.7 μ l、0.20 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 120~130℃ で 5.5 時間攪拌した。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、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを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 (MeOH/DCM) で精製し、さらに分取 HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (21.8 mg, 37%) を白色粉末として得た。

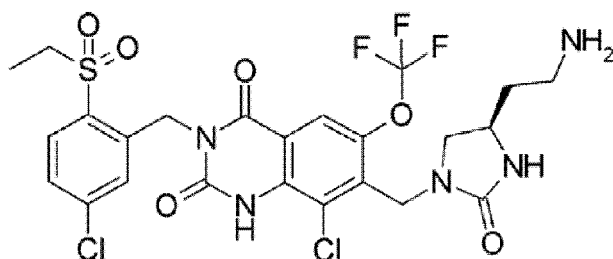
LCMS: m/z 888 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 D)

[0691] [実施例 515]

化合物 G-35

7-[(R)-4-(2-アミノ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル]-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



(R)-3-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-5-[2-(2,4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-エチル]-2-オキソ-イミダゾリジン-

1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 g 1 1、10.9 mg、0.015 mmol）のDCM溶液（1 ml）にTFA（1 ml）とN-アセチル-L-システイン（0.48 mg、0.0030 mmol）を加え、マイクロウェーブ照射下100～120℃で2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。これを分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（2.9 mg, 31%）を白色粉末として得た。

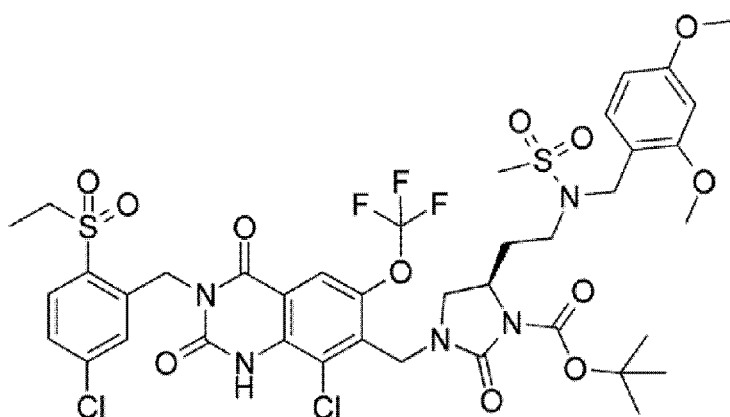
LCMS: m/z 638 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件D）

[0692] [実施例 5 1 6]

化合物 g 1 2

(R)-3-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-5-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル)-メタンスルホニルアミノ]-エチル}-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



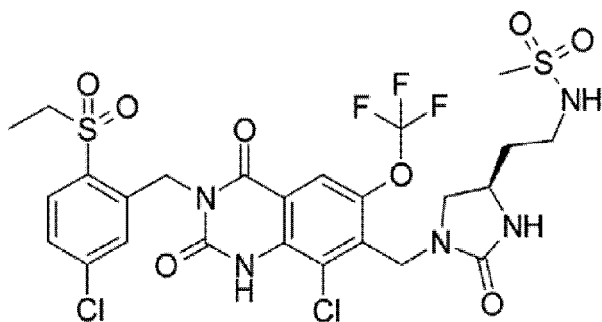
化合物C-6と同様の条件で、DIPEAの代わりにTEAを加え、(R)-3-[8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-5-[2-(2,4-ジメト

キシーベンジルアミノ) - エチル] - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 g 1 1) より、表題化合物を合成した。ただし、D I P E A の代わりに T E A を用いて反応を行なった。

[0693] [実施例 5 1 7]

化合物 G - 3 6

N - (2 - { (R) - 1 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 4 - イル } - エチル) - メタンスルホンアミド



(R) - 3 - [8 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - 5 - { 2 - [(2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル) - メタンスルホニル - アミノ] - エチル } - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 g 1 2、7. 9 m g、0. 0 0 8 5 m m o l) の T F A 溶液 (1. 0 m l) を 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。これを減圧下濃縮したのち酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを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 (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、表題化合物 (5. 1 m g、8 4 %) を無色粉末として得た。

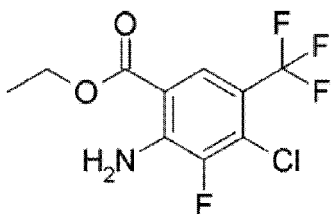
L C M S : m / z 7 1 6 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0. 6 8 分 (分析条件 D)

[0694] [実施例 5 1 8]

化合物 h 1

2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 20、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、有機層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。

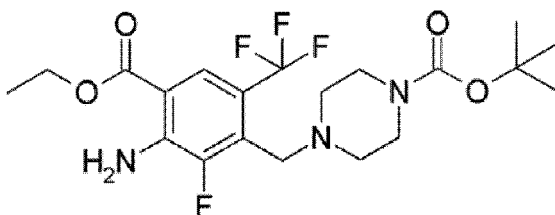
LCMS: m/z 286 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.97 分（分析条件 D）

[0695] [実施例 519]

化合物 h 2

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-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



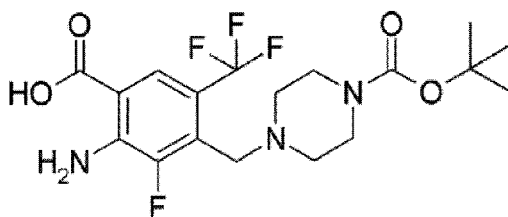
化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 h 1）より、表題

化合物を合成した。

[0696] [実施例 5 2 0]

化合物 h 3

4 - (3 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

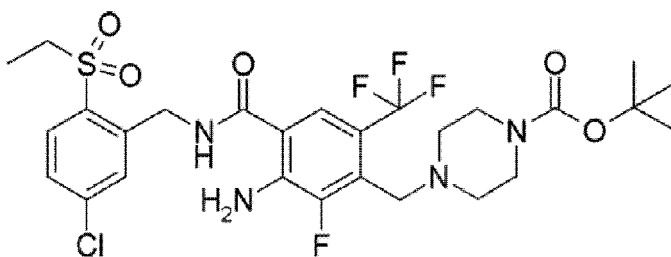


化合物 2 5 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル - 2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 h 2) より、表題化合物を合成した。

[0697] [実施例 5 2 1]

化合物 h 4

4 - [3 - アミノ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

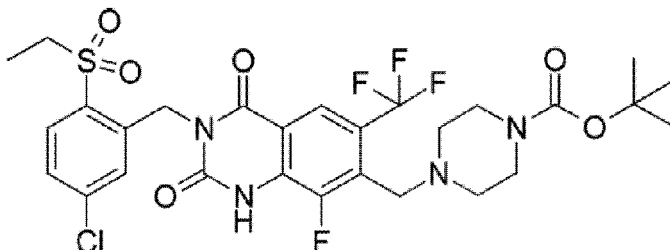


化合物 2 6 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 4 - カルボキシ - 2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 h 3) より、表題化合物を合成した。ただし、H O B T は用いずに反応を行なった。

[0698] [実施例 5 2 2]

化合物 h 5

4-〔3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-8-フルオロ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

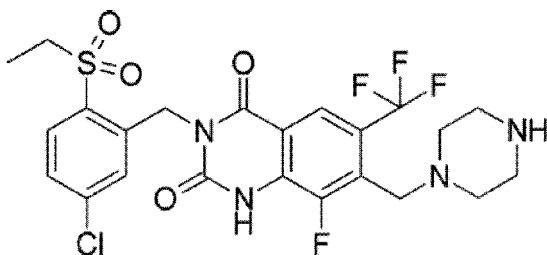


化合物37と同様の条件で、4-〔3-アミノ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物h4）より、表題化合物を合成した。

[0699] [実施例523]

化合物H-1

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-1と同様の条件で、4-〔3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-8-フルオロ-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物h5）より、表題化合物を合成した。

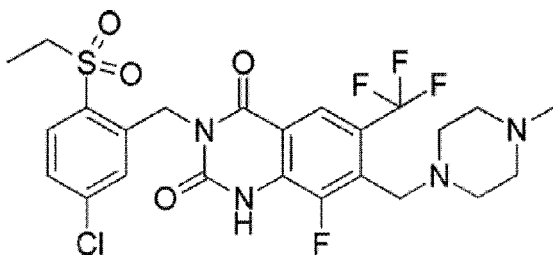
LCMS: m/z 563 [M+H]⁺

HPLC保持時間：1.48分（分析条件C）

[0700] [実施例524]

化合物H-2

3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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
-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン（化合物H-1）より、表題化合物を合成した。

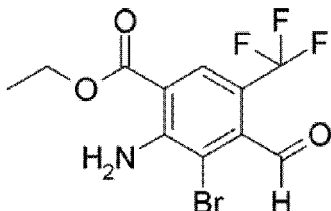
LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.52分（分析条件D）

[0701] [実施例525]

化合物h6

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
酸エチルエステル

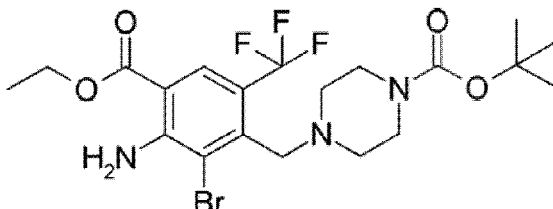


化合物24と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物23）より、表題化合物を合成した。ただしNCSの代わりにNBSを用いて反応を行なった。

[0702] [実施例526]

化合物 h 7

4 - (3 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

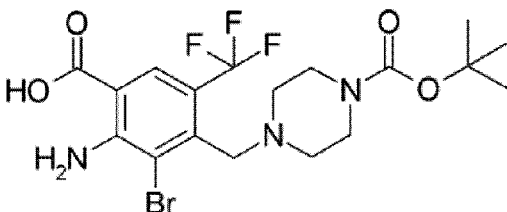


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2 - アミノ - 3 - ブロモ - 4 - ホルミル - 5 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル（化合物 h 6）とピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

[0703] [実施例 5 2 7]

化合物 h 8

4 - (3 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - カルボキシ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

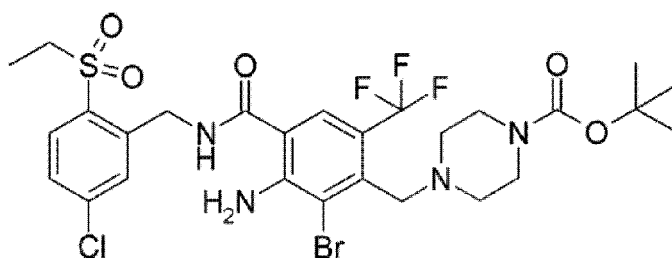


化合物 2 5 と同様の条件で、4 - (3 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - エトキシカルボニル - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（化合物 h 7）より、表題化合物を合成した。

[0704] [実施例 5 2 8]

化合物 h 9

4 - [3 - アミノ - 2 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

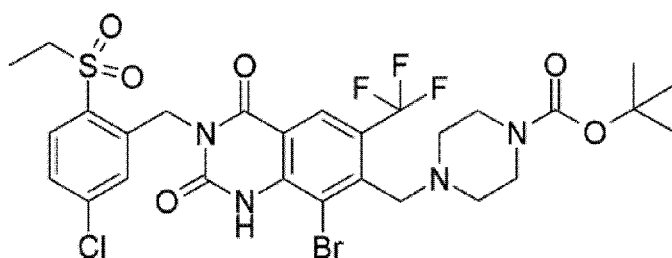


化合物 26 と同様の条件で、4-（3-アミノ-2-ブロモ-4-カルボキシ-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h8）より、表題化合物を合成した。

[0705] [実施例 529]

化合物 h10

4-〔8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

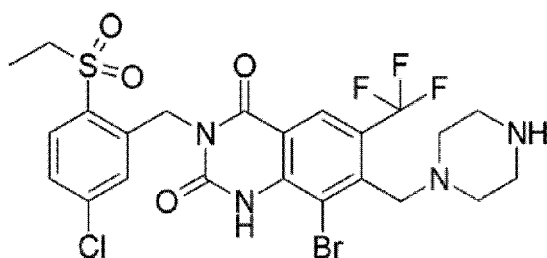


化合物 37 と同様の条件で、4-〔3-アミノ-2-ブロモ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h9）より、表題化合物を合成した。

[0706] [実施例 530]

化合物 H-3

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、4 - [8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イルメチル] - ピペラジーン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 h 1 0) より、表題化合物を合成した。

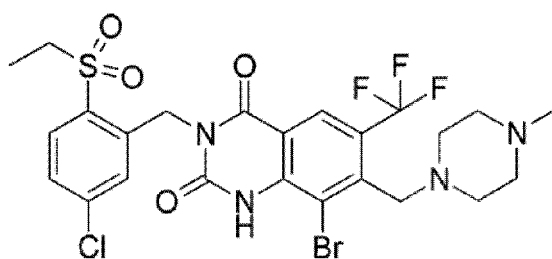
LCMS : m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[0707] [実施例 5 3 1]

化合物 H - 4

8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 -
(4 - メチル - ピペラジーン - 1 - イルメチル) - 6 - トリフルオロメチル -
1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



化合物 B - 9 と同様の条件で、8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 7 - ピペラジーン - 1 - イルメチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (化合物 H - 3) より、表題化合物を合成した。

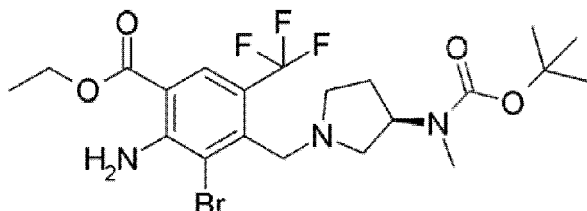
LCMS : m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 D)

[0708] [実施例 5 3 2]

化合物 h 1 1

2-アミノ-3-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル

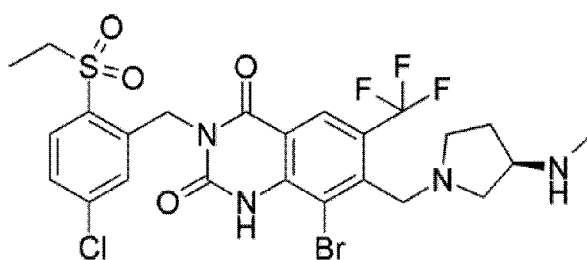


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 h 6）とメチル-(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

[0709] [実施例 5 3 3]

化合物 H-5

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 h 8、h 9、h 1 0、H-3 と同様な条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 h 1 1）より、表題化合物を合成した。

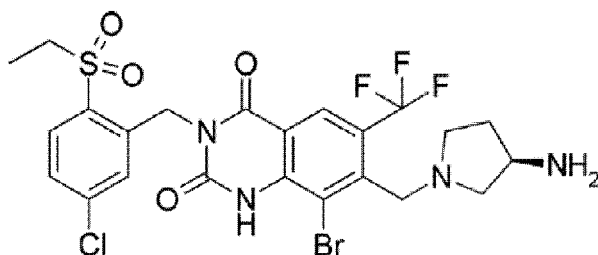
LCMS: m/z 637 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 D)

[0710] [実施例 5 3 4]

化合物 H-6

7-((R)-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-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロ
メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 h 7、h 8、h 9、h 10、H-3 と同様な条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 h 6) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 h 7 の条件においてはピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりに (R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを用いて反応を行なった。

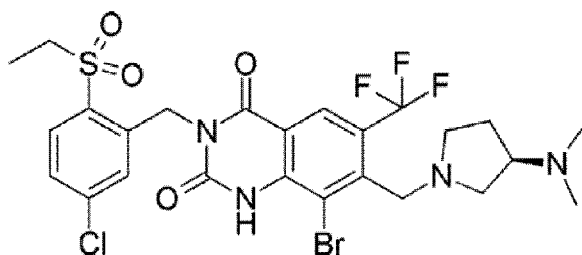
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 D)

[0711] [実施例 5 3 5]

化合物 H-7

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-9 と同様の条件で、7-((R)-3-アミノピロリジン-

1-イルメチル)-8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-6)より、表題化合物を合成した。

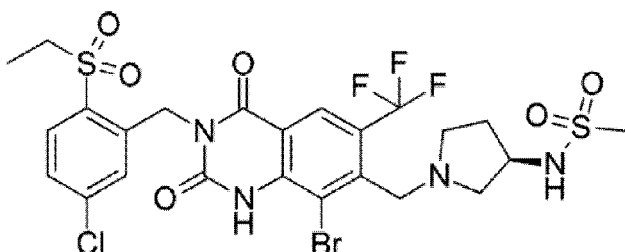
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件D)

[0712] [実施例536]

化合物H-8

N-{(R)-1-[8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-7と同様の条件で、7-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-6)より、表題化合物を合成した。ただし、ピリジンの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

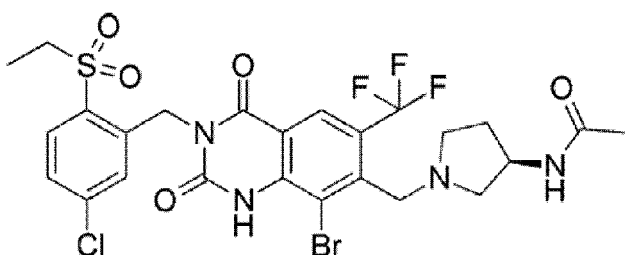
LCMS: m/z 701 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件D)

[0713] [実施例537]

化合物H-9

N-{(R)-1-[8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-6)より、表題化合物を合成した。ただし、DMFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

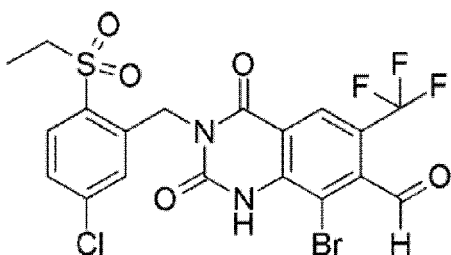
LCMS: m/z 665 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分(分析条件D)

[0714] [実施例538]

化合物h12

8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド



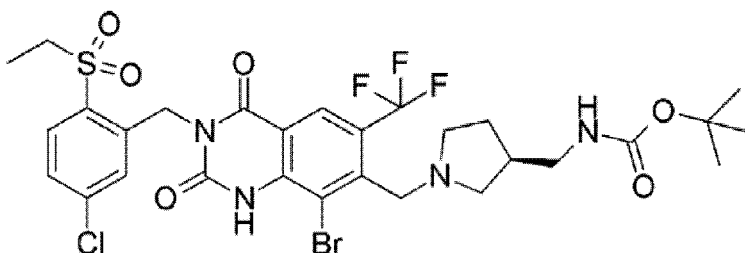
2-アミノ-3-ブromo-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物h6)より、化合物h8、h9、h10と同様の条件で、表題化合物を合成した。

[0715] [実施例539]

化合物h13

{(S)-1-[8-ブromo-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4

ーテトラヒドロキナゾリンー7-イルメチル]ーピロリジンー3-イルメチル}ーカルバミン酸tert-ブチルエステル

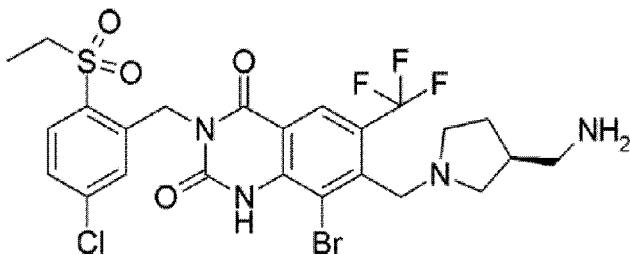


化合物b12と同様の条件で、8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物h12)と(R)-1-ピロリジン-3-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにDCMを用いて反応を行なった。

[0716] [実施例540]

化合物H-10

7-((S)-3-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-6-トリフルオロメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、{(S)-1-[8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]ーピロリジン-3-イルメチル}ーカルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物h13)より、表題化合物を合成した。

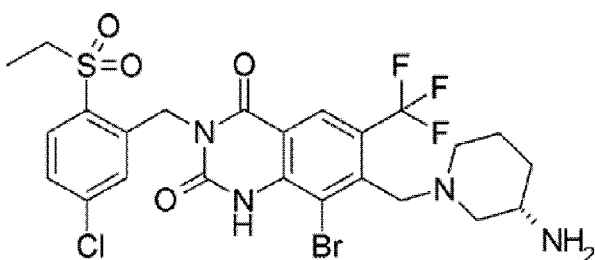
LCMS: m/z 637 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.43分（分析条件D）

[0717] [実施例541]

化合物H-11

7-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-8-ブロモ-
3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロ
メチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-カルバルデヒド（化合物h12）より、化合物h13、H-10と同様な条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物h13の条件においては（R）-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに（S）-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行なった。

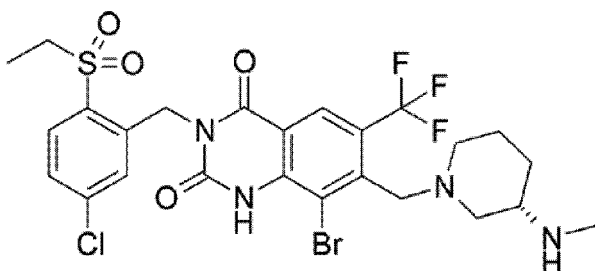
LCMS: m/z 637 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.59分（分析条件D）

[0718] [実施例542]

化合物H-12

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
((S)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルバルデヒド(化合物h 1 2)より、化合物h 1 3、H-1 0と同様な条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物h 1 3の条件においては(R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりにメチル-(S)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行なった。

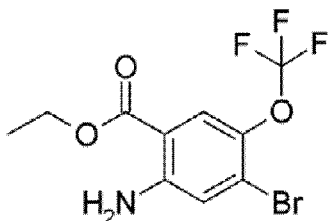
LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件D)

[0719] [実施例543]

化合物h 1 4

2-アミノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

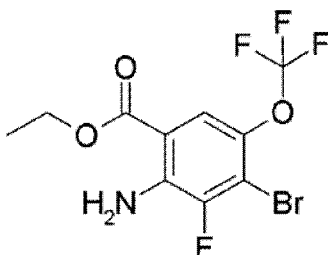


化合物30と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物28)より、表題化合物を合成した。ただし、亜鉛の代わりに鉄を用いて90℃にて反応を行なった。

[0720] [実施例544]

化合物h 1 5

2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

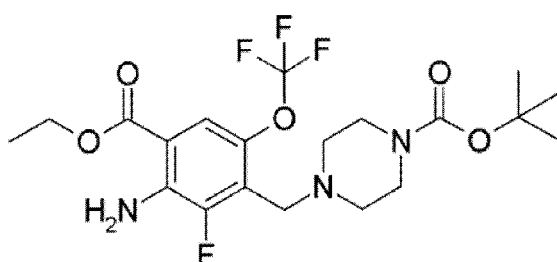


化合物 h 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 h 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0721] [実施例 5 4 5]

化合物 h 1 6

4-（3-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-フルオロ-6-トリフルオロメトキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

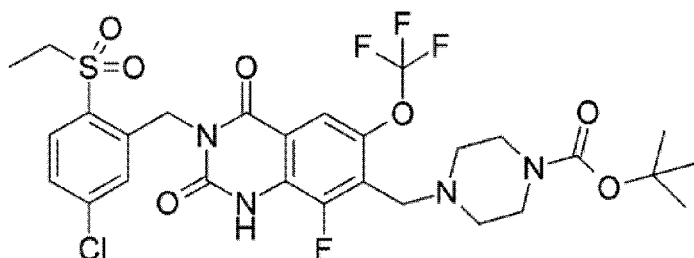


化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 h 1 5）より、表題化合物を合成した。

[0722] [実施例 5 4 6]

化合物 h 1 7

4-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-8-フルオロ-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



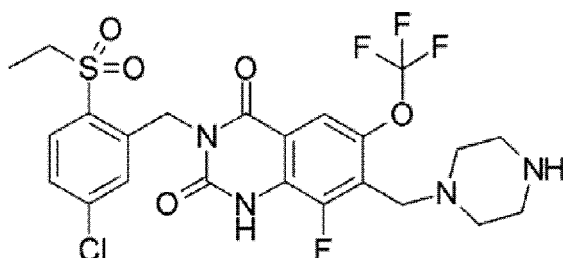
4-（3-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-フルオロ-6-トリフルオロメトキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ルエステル（化合物 h 1 6）より、化合物 h 8、h 9、h 1 0と同様な条件で、表題化合物を合成した。

[0723] [実施例 5 4 7]

化合物 H-1 3

3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-8-フルオロ-7-ピペラジニン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-8-フルオロ-2, 4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジニン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 1 7）より、表題化合物を合成した。

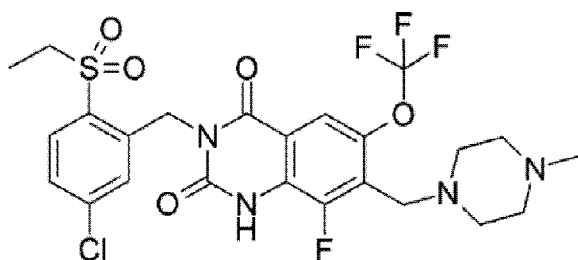
LCMS: m/z 579 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分（分析条件 D）

[0724] [実施例 5 4 8]

化合物 H-1 4

3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-8-フルオロ-7-（4-メチル-ピペラジニン-1-イルメチル）-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-8-フルオロ-7-ピペラジン-1-イルメチル-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-13)より、表題化合物を合成した。

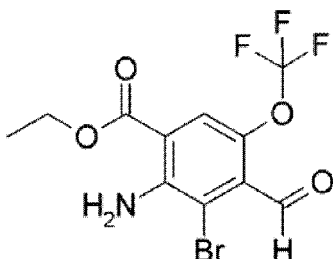
LCMS: m/z 593 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件D)

[0725] [実施例549]

化合物h18

2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル

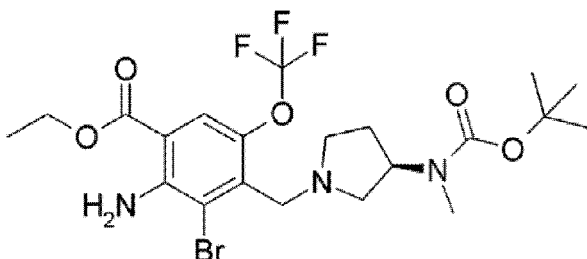


化合物24と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル(化合物32)より、表題化合物を合成した。ただしNCSの代わりにNBSを用いて反応を行なった。

[0726] [実施例550]

化合物h19

2-アミノ-3-ブロモ-4-[(R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-1-methylpiperidin-1-ylmethyl]-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル



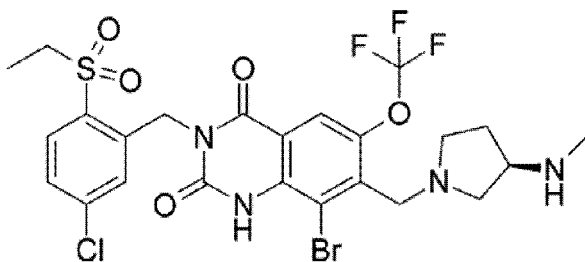
化合物b12と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-

5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物h18）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DCMを用い、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりにメチル-（R）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルを用いて反応を行なった。

[0727] [実施例551]

化合物H-15

8-ブロモ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-7-（（R）-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



2-アミノ-3-ブロモ-4-〔（R）-3-（tert-ブトキシカルボニル-メチル-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-安息香酸エチルエステル（化合物h19）より、化合物h8、h9、h10、H-3と同様な条件で、表題化合物を合成した。

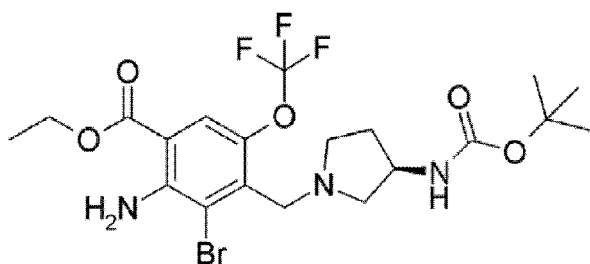
LCMS: m/z 653 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分（分析条件D）

[0728] [実施例552]

化合物h20

2-アミノ-3-ブロモ-4-（（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）-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

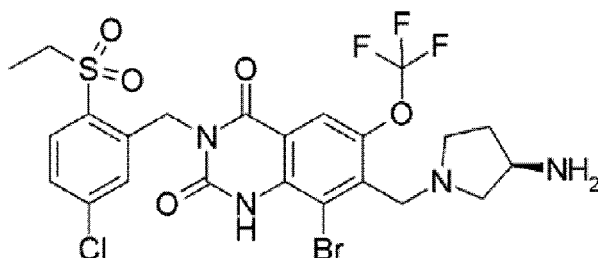


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 h 1 8）より、表題化合物を合成した。ただし溶媒として T H F の代わりに D C M を用い、（S）-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t e r t -ブチルエステルの代わりに（R）-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t e r t -ブチルエステルを用いて反応を行なった。

[0729] [実施例 5 5 3]

化合物 H - 1 6

7 - ((R) - 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 - エタンスルホニル - ベンジル) - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン



2-アミノ-3-ブロモ-4-((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)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 h 2 0）より、化合物 h 8、h 9、h 1 0、H - 3 と同様な条件で、表題化合物を合成した。

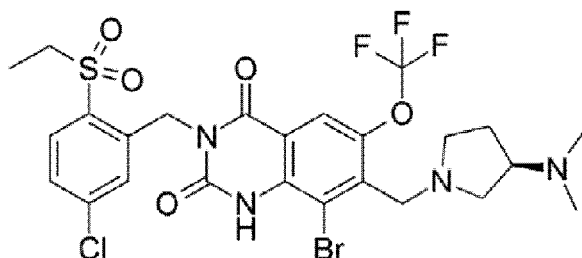
L C M S : m/z 639 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 0. 5 2 分（分析条件 D）

[0730] [実施例 5 5 4]

化合物 H - 1 7

8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-
((R)-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-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物B-9と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-16)より、表題化合物を合成した。

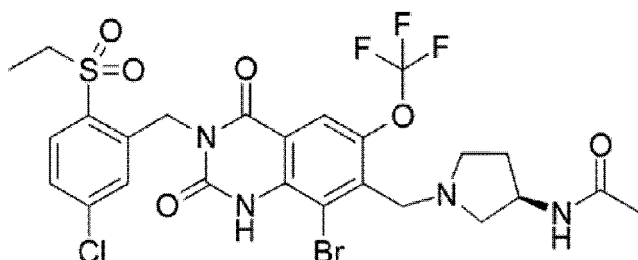
LCMS: m/z 667 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分(分析条件D)

[0731] [実施例555]

化合物H-18

N-{(R)-1-[8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-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



化合物B-18と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物H-16)より、表題化合物を合成した。ただしDMFの代

わりにDCMを用いて反応を行なった。

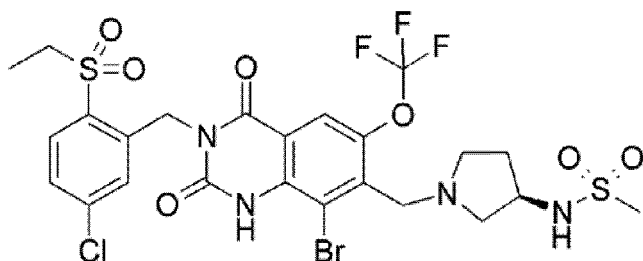
LCMS: m/z 681 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.53分 (分析条件D)

[0732] [実施例556]

化合物H-19

N-{(R)-1-[8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2,4-ジオキソ-6-トリフルオロメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピロリジン-3-イル}-メタンスルホンアミド



化合物B-7と同様の条件で、7-((R)-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-エタンスルホニル-ベンジル)-6-トリフルオロメトキシ-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物H-16) より、表題化合物を合成した。ただしピリジンの代わりにTEAを用いて反応を行なった。

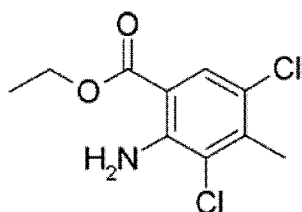
LCMS: m/z 717 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件D)

[0733] [実施例557]

化合物i1

2-アミノ-3,5-ジクロロ-4-メチル安息香酸エチルエステル



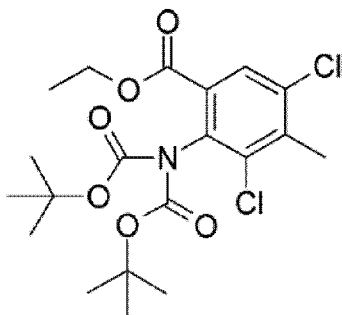
化合物24と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-4-メチル安息

香酸エチルエステル（化合物 44）より、表題化合物を合成した。

[0734] [実施例 558]

化合物 i 2

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,5-ジクロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

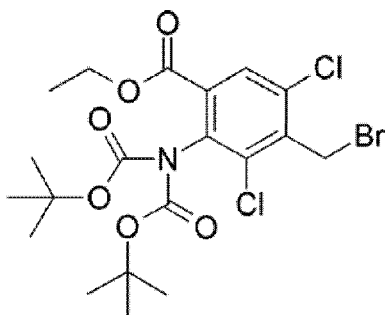


化合物 17 と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジクロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 1）より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりにアセトニトリルを用いて反応を行なった。

[0735] [実施例 559]

化合物 i 3

2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ-安息香酸エチルエステル



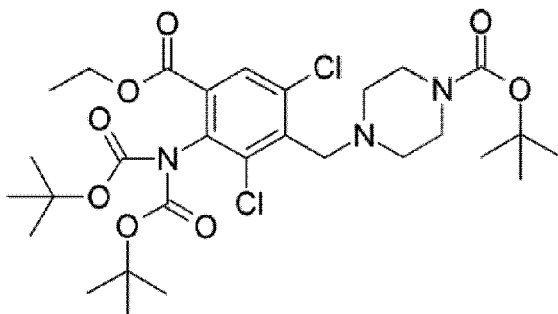
化合物 12 と同様の条件で、2-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,5-ジクロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 2）より、表題化合物を合成した。

[0736] [実施例 560]

化合物 i 4

4-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2,6-ジ

クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

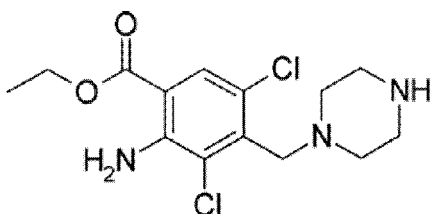


化合物d1と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-ブロモメチル-3,5-ジクロロ安息香酸エチルエステル(化合物i3)とピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THFの代わりにDCMを用い、TEAを加えて室温で反応を行なった。

[0737] [実施例561]

化合物i5

2-アミノ-3,5-ジクロロ-4-ピペラジーン-1-イルメチル安息香酸エチルエステル

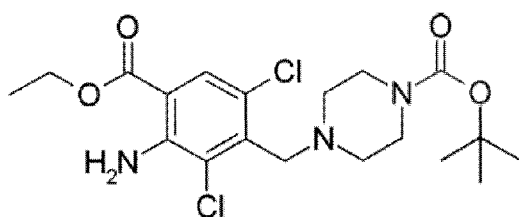


化合物B-1と同様の条件で、4-(3-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,6-ジクロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物i4)より、表題化合物を合成した。

[0738] [実施例562]

化合物i6

4-(3-アミノ-2,6-ジクロロ-4-エトキシカルボニルベンジル)-ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

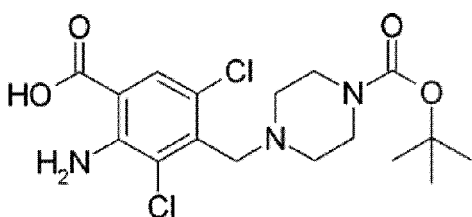


化合物 d 3 と同様の条件で、2-アミノ-3, 5-ジクロロ-4-ピペラジン-1-イルメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を得た。

[0739] [実施例 5 6 3]

化合物 i 7

4-（3-アミノ-4-カルボキシ-2, 6-ジクロロ-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

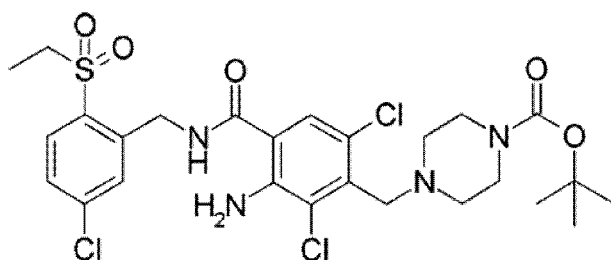


化合物 2 5 と同様の条件で、4-（3-アミノ-2, 6-ジクロロ-4-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 i 6）より、表題化合物を得た。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応を行なった。

[0740] [実施例 5 6 4]

化合物 i 8

4-〔3-アミノ-2, 6-ジクロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

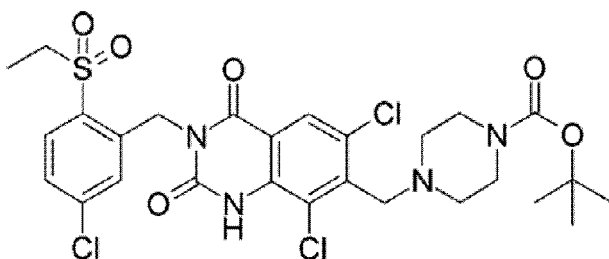


化合物 26 と同様の条件で、4-（3-アミノ-4-カルボキシ-2, 6-ジクロロベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 7）より、表題化合物を合成した。ただし、DCMの代わりにDMFを用いて反応を行なった。

[0741] [実施例 565]

化合物 i 9

4-〔6, 8-ジクロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

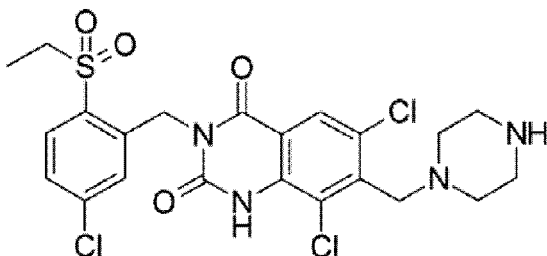


化合物 37 と同様の条件で、4-〔3-アミノ-2, 6-ジクロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル）-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 8）より、表題化合物を合成した。

[0742] [実施例 566]

化合物 I-1

6, 8-ジクロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔6, 8-ジクロロ-3-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3,

4-テトラヒドロキナゾリン-7-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 9）より、表題化合物を合成した。

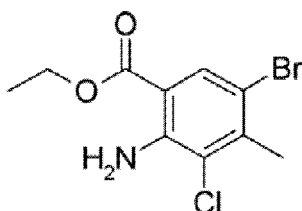
LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分（分析条件 D）

[0743] [実施例 567]

化合物 i 10

2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

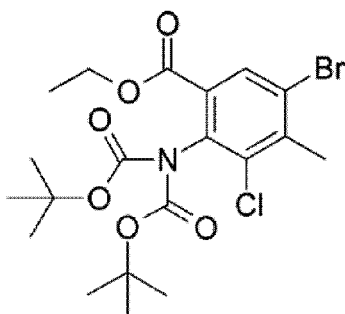


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 41）より、表題化合物を合成した。

[0744] [実施例 568]

化合物 i 11

2-(ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

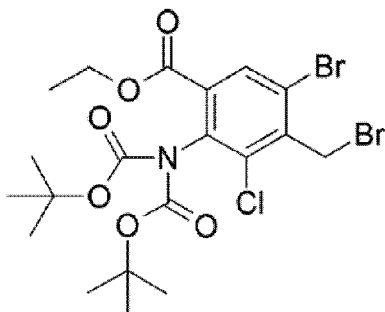


化合物 17 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 10）より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりにアセトニトリルを用いて反応を行なった。

[0745] [実施例 569]

化合物 i 1 2

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-3-クロロ安息香酸エチルエステル

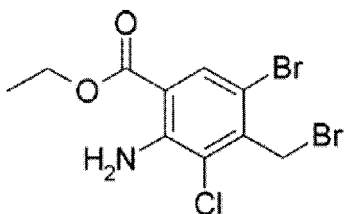


化合物 1 2 と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-3-クロロ-4-メチル安息香酸エチルエステル(化合物 i 1 1)より、表題化合物を得た。

[0746] [実施例 5 7 0]

化合物 i 1 3

2-アミノ-5-ブロモ-4-ブロモメチル-3-クロロ安息香酸エチルエステル

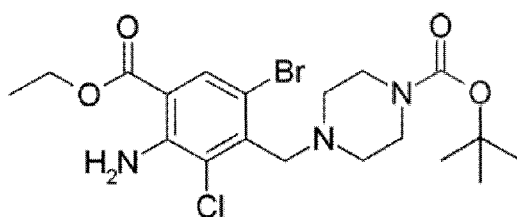


化合物 B-1 と同様の条件で、2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-4-ブロモメチル-3-クロロ安息香酸エチルエステル(化合物 i 1 2)より、表題化合物を合成した。

[0747] [実施例 5 7 1]

化合物 i 1 4

4-(3-アミノ-6-ブロモ-2-クロロ-4-エトキシカルボニルベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

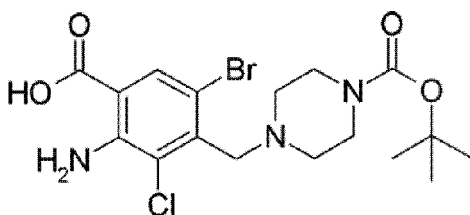


化合物 d 1 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-ブロモメチル-3-クロロ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 1 3）とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに DCM を用い、TEA を加えて室温で反応を行なった。

[0748] [実施例 5 7 2]

化合物 i 1 5

4-(3-アミノ-6-ブロモ-4-カルボキシ-2-クロロ-ベンジル)-
ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

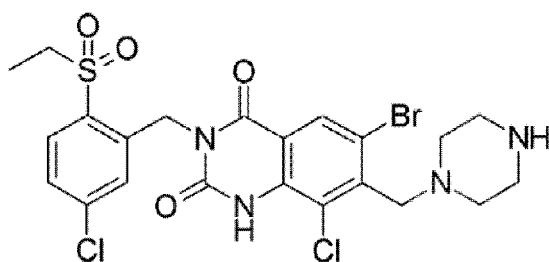


化合物 2 5 と同様の条件で、4-(3-アミノ-6-ブロモ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 i 1 4）より、表題化合物を得た。ただし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに水酸化カリウムを用いて反応を行なった。

[0749] [実施例 5 7 3]

化合物 l-2

6-ブロモ-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
ジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジ
オン



4-((3-アミノ-6-ブロモ-4-カルボキシ-2-クロロ-ベンジル)-
)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 i 15)
)より、化合物 i 8、i 9、1-1と同様の条件で、表題化合物を合成した。
 。

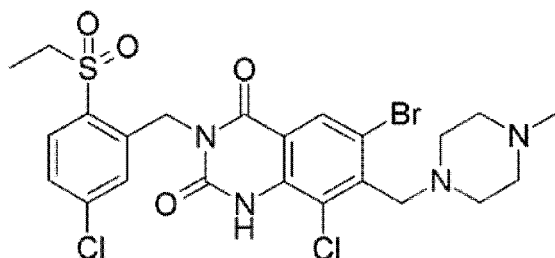
LCMS: m/z 589 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件D)

[0750] [実施例 574]

化合物 1-3

6-ブロモ-8-クロロ-3-((5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
 ジル)-7-((4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル))-1H-キナゾ
 リン-2,4-ジオン



化合物 B-2と同様の条件で、6-ブロモ-8-クロロ-3-((5-クロ
 ロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル
 -1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 1-2)より、表題化合物を
 合成した。ただし、THFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、90℃に
 て反応を行なった。

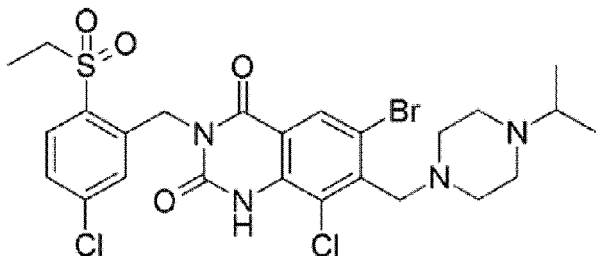
LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件D)

[0751] [実施例 575]

化合物 I-4

6-ブromo-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-4 と同様の条件で、6-ブromo-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 I-2) より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用い、90℃ にて反応を行なった。

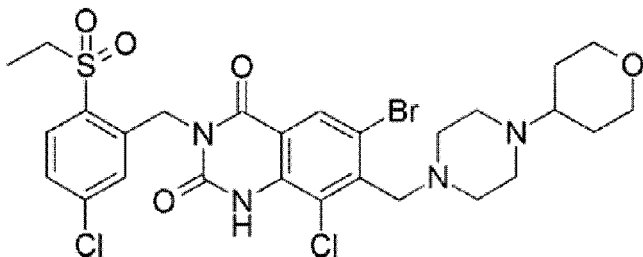
LCMS: m/z 631 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[0752] [実施例 576]

化合物 I-5

6-ブromo-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-5 と同様の条件で、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用いて 90℃ に加熱し、6-ブromo-8-クロロ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キ

ナゾリンー2, 4-ジオン (化合物 1-2) より、表題化合物を合成した。

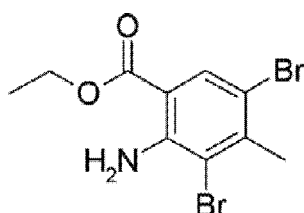
LCMS: m/z 673 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 D)

[0753] [実施例 577]

化合物 i 16

2-アミノ-3, 5-ジブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

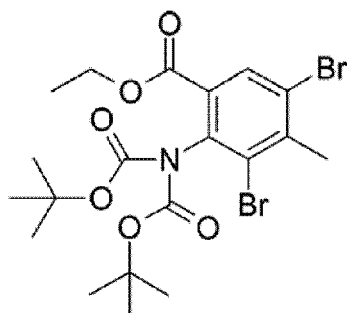


化合物 12 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル (化合物 41) より、表題化合物を合成した。

[0754] [実施例 578]

化合物 i 17

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 5-ジブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル

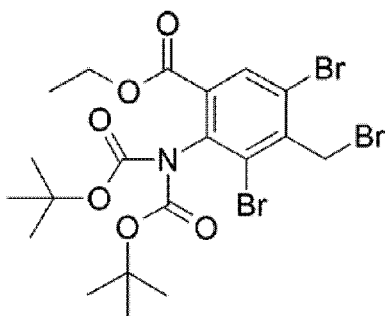


化合物 17 と同様の条件で、2-アミノ-3, 5-ジブロモ-4-メチル-安息香酸エチルエステル (化合物 i 16) より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりにアセトニトリルを用いて反応を行なった。

[0755] [実施例 579]

化合物 i 18

2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3, 5-ジブロモ-4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

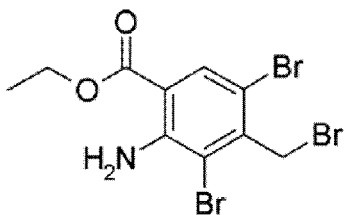


化合物 12 と同様の条件で、2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,5-ジブromo-4-メチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 17）より、表題化合物を合成した。

[0756] [実施例 580]

化合物 i 19

2-アミノ-3,5-ジブromo-4-ブromoメチル-安息香酸エチルエステル

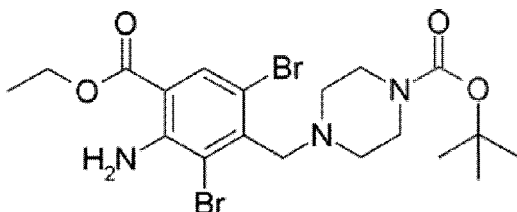


化合物 B-1 と同様の条件で、2-（ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）-3,5-ジブromo-4-ブromoメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 i 18）より、表題化合物を合成した。

[0757] [実施例 581]

化合物 i 20

4-（3-アミノ-2,6-ジブromo-4-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



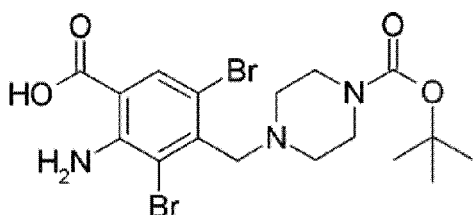
化合物 d 1 と同様の条件で、2-アミノ-3,5-ジブromo-4-ブromo

メチルー安息香酸エチルエステル（化合物 i 19）とピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし THF の代わりに DCM を用い、TEA を加えて室温で反応を行なった。

[0758] [実施例 582]

化合物 i 21

4-(3-アミノ-2,6-ジブロモ-4-カルボキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

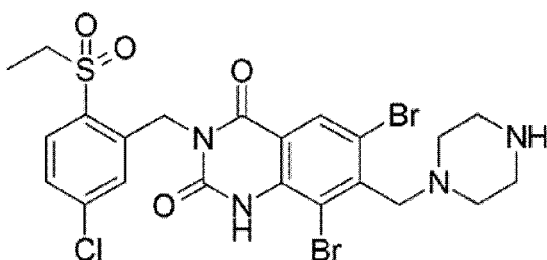


化合物 25 と同様の条件で、4-(3-アミノ-2,6-ジブロモ-4-エトキシカルボニルベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 20）より、表題化合物を合成した。ただし、1N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに水酸化カリウムを用いて反応を行なった。

[0759] [実施例 583]

化合物 I-6

6,8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



4-(3-アミノ-2,6-ジブロモ-4-カルボキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 21）より、化合物 i 8、i 9、I-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。

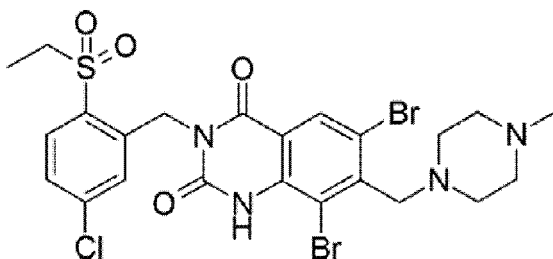
LCMS: m/z 633 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.54分（分析条件D）

[0760] [実施例584]

化合物I-7

6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)
-7-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-
2, 4-ジオン



化合物B-2と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン（化合物I-6）より、表題化合物を合成した。

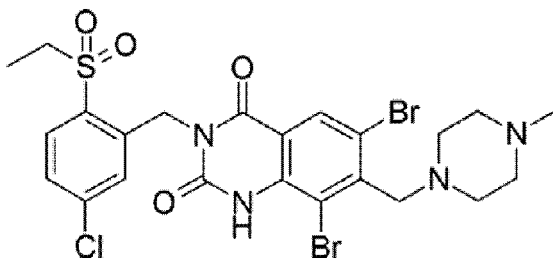
LCMS: m/z 647 $[M+H]^+$

HPLC保持時間：0.54分（分析条件D）

[0761] [実施例585]

化合物I-8

6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)
-7-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-
2, 4-ジオン



化合物B-4と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H

ーキナゾリンー2, 4-ジオン (化合物 I-6) より、表題化合物を合成した。ただし、アセトンの代わりにアセトアルデヒドを用いて反応を行なった。

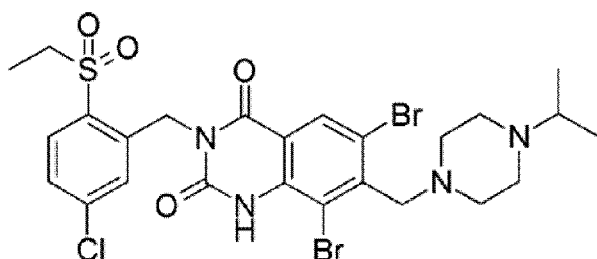
LCMS: m/z 661 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件D)

[0762] [実施例 586]

化合物 I-9

6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 B-4 と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 I-6) より、表題化合物を合成した。ただし、THF の代わりに 1, 4-ジオキサンを用いて反応を行なった。

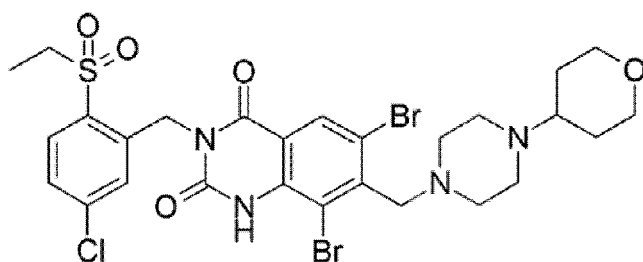
LCMS: m/z 675 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件D)

[0763] [実施例 587]

化合物 I-10

6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物 B-5 と同様の条件で、6, 8-ジブロモ-3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-7-ピペラジン-1-イルメチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物 I-6) より、表題化合物を合成した。

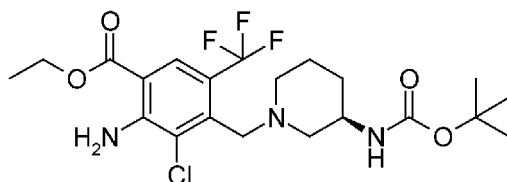
LCMS: m/z 717 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 D)

[0764] [実施例 588]

化合物 f f 1

2-アミノ-3-クロロ-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



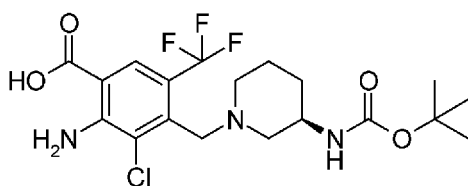
化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチル (化合物 24) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[(3S)-ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-[(3R)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0765] [実施例 589]

化合物 f f 2

2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン

ー 2 ー イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジンー 1 ー イル] メチル] ー 5 ー (トリフルオロメチル) 安息香酸

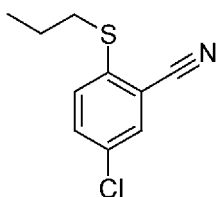


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 f f 1) より、表題化合物を合成した。

[0766] [実施例 5 9 0]

化合物 f f 3

5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル

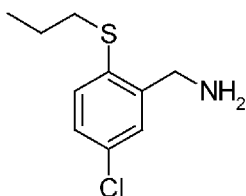


化合物 1 と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、エタントールの代わりにプロパン-1-オールを用いた。

[0767] [実施例 5 9 1]

化合物 f f 4

(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル) メタンアミン

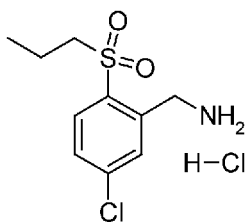


化合物 2 と同様の条件で、5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル (化合物 f f 3) より、表題化合物を合成した。

[0768] [実施例 5 9 2]

化合物 f f 5

(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩

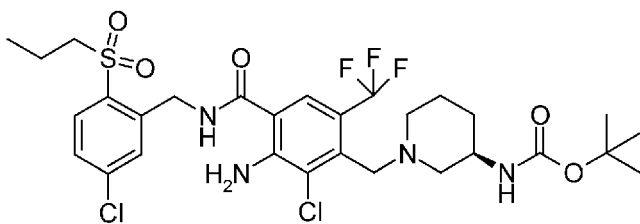


化合物 3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル) メタンアミン (化合物 f f 4) より、表題化合物を合成した。

[0769] [実施例 5 9 3]

化合物 f f 6

N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-プロピ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] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル



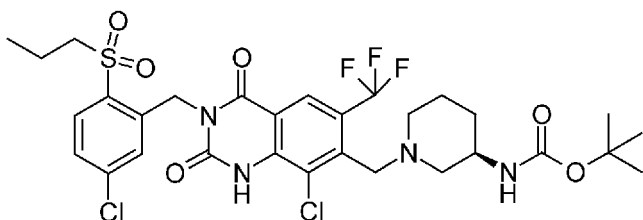
化合物 2 6 と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 f f 5) より、表題化合物を合成した。ただし、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物 2 5) の代わりに 2-アミノ-3-クロロ-4-[[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 f f 2) を用いた。

[0770] [実施例 5 9 4]

化合物 f f 7

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-プロピル

スルホニルフェニル) メチル] - 2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) - 1H-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

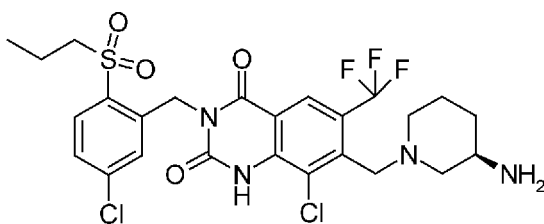


化合物37と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物ff6)より、表題化合物を合成した。

[0771] [実施例595]

化合物FF-1

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-プロピルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物a41と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メチル]-2, 4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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ff7)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてEtOAcの代わりに1, 4-ジオキサン/DCMの混合溶媒(1:1)を用いた。

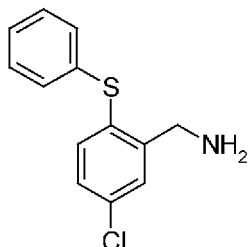
LCMS: m/z 607 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.63分（分析条件K）

[0772] [実施例596]

化合物 f f 8

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン

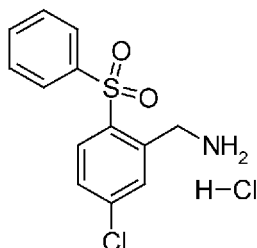


化合物 f f 3、f f 4と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、f f 3の条件においてプロパン-1-チオールの代わりにチオフェノールを用いた。

[0773] [実施例597]

化合物 f f 9

[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メタンアミン塩酸塩

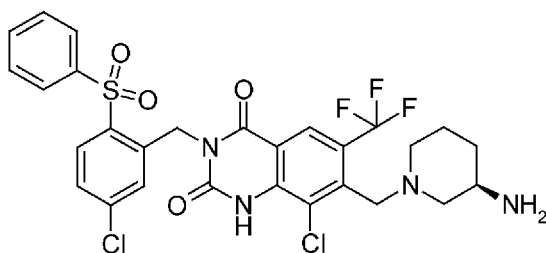


化合物 7、8、9と同様の条件で、(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン（化合物 f f 8）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 7の条件においてTEAを添加して行った。

[0774] [実施例598]

化合物 F F - 2

7-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メチル]-8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 ff 6、ff 7、FF-1 と同様の条件で、[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メタンアミン塩酸塩(化合物 ff 9)より、表題化合物を合成した。

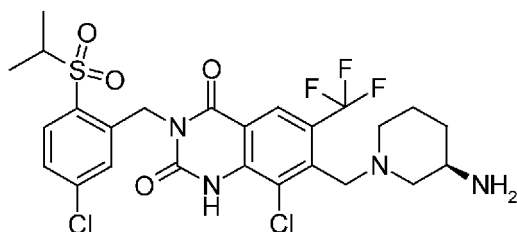
LCMS: m/z 641 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.64 分(分析条件 K)

[0775] [実施例 599]

化合物 FF-3

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-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 ff 3、ff 4、ff 5、ff 6、ff 7、FF-1 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 ff 3 の条件においてプロパン-1-チオール代わりにプロパン-2-チオールを用いた。

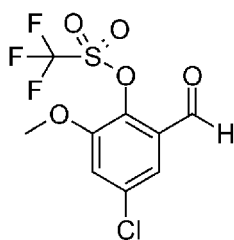
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.60 分(分析条件 K)

[0776] [実施例 600]

化合物 ff 10

トリフルオロメタンスルホン酸(4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル)



5-クロロ-2-ヒドロキシー-3-メトキシベンズアルデヒド (403 mg、2.16 mmol) のピリジン溶液 (7 ml) にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (688 mg、2.44 mmol) を加え、窒素雰囲気下氷冷下にて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 (648 mg、94%) を淡黄色油状物質として得た。

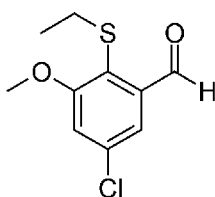
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.87分 (分析条件C)

[0777] [実施例601]

化合物 f f 1 1

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシベンズアルデヒド



トリフルオロメタンスルホン酸 (4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル) (f f 1 0、319 mg、0.709 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (2.5 ml) にトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (66.8 mg、0.0729 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 (83.9 mg、0.145 mmol)、DIPEA (362 μ l、2.13 mmol) およびエタンチオール (210 μ l、2.84 mmol) を加え、100℃にて15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／*n*-ヘキサン）で精製し表題化合物（135 mg, 83%）を黄色油状物質として得た。

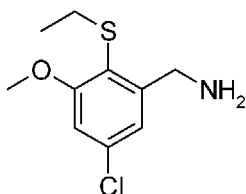
LCMS: m/z 231 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.64分（分析条件C）

[0778] [実施例602]

化合物 f f 1 2

(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル) メタンアミン

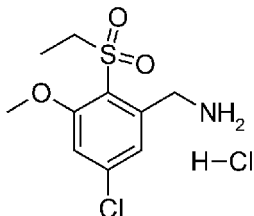


化合物5、6と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシベンズアルデヒド（化合物 f f 1 1）より、表題化合物を合成した。

[0779] [実施例603]

化合物 f f 1 3

(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル) メタンアミン塩酸塩



(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル) メタンアミン（化合物 f f 1 2、105 mg、0.452 mmol）、TEA（94.0 μ l、0.678 mmol）のTHF溶液（1.5 ml）にBoc₂O（121 mg、0.553 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて30分

撹拌した。反応混合物に10%クエン酸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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮してN-[(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-3-メトキシアニル]メチルカルバミソ酸tert-ブチルの粗生成物(182mg)を灰色固体として得た。

LCMS: m/z 332 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.93分(分析条件D)

[0780] 上記で得られたN-[(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-3-メトキシアニル]メチルカルバミソ酸tert-ブチルの粗生成物(148mg)のEtOAc溶液(1.5ml)に、氷冷下m-CpBA(233mg, 0.876mmol)を加え、窒素雰囲気下室温に戻して30分撹拌した。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、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

乾燥剤を濾去後、減圧濃縮してN-[(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-3-メトキシアニル]メチルカルバミソ酸tert-ブチルの粗生成物を得た。この粗生成物N-[(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-3-メトキシアニル]メチルカルバミソ酸tert-ブチルのMeOH/EtOAc溶液(60 μ l/750 μ l)に4N塩酸/酢酸エチル溶液(760 μ l, 3.04mmol)を加え、60°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物(99.8mg, 90%)を無色固体として得た。

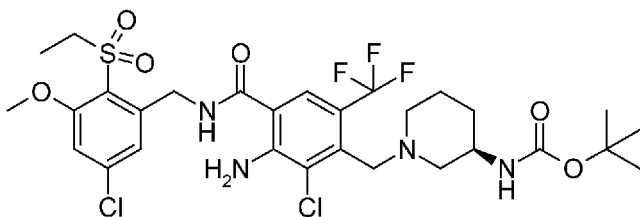
LCMS: m/z 264 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.59分(分析条件C)

[0781] [実施例604]

化合物14

N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルアルファニル)-3-メトキシアニル]メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-イル]カル

バミン酸tert-ブチル

(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物ff13、53.9mg、0.179mmol)、2-アミノ-3-クロロ-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]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物ff2、91.4mg、0.180mmol)、HATU (75.8mg、0.199mmol) のDMF溶液 (0.7ml) にDIPEA (69.0μl、0.395mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて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/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (85.3mg、68%) を無色油状物質として得た。

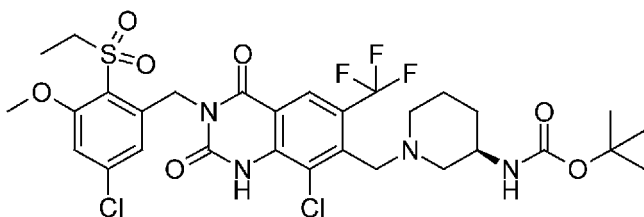
LCMS: m/z 697 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.70分 (分析条件C)

[0782] [実施例605]

化合物ff15

N-[(3R)-1-[[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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

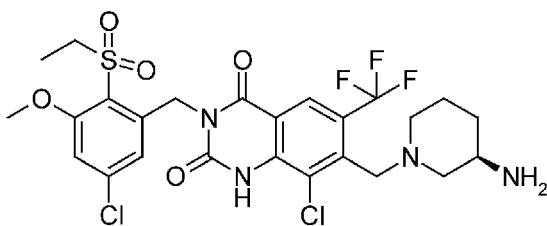


化合物 A-4 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物ff14)より、表題化合物を合成した。

[0783] [実施例606]

化合物FF-4

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-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a41 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-3-メトキシフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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ff15)より、表題化合物を合成した。

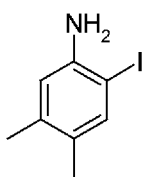
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.48分(分析条件C)

[0784] [実施例607]

化合物ff16

2-ヨード-4,5-ジメチルアニリン



3, 4-ジメチルアニリン (893 mg, 7.37 mmol) および炭酸水素ナトリウム (683 mg, 8.14 mmol) の MeOH/水の混合溶液 (7 ml/7 ml) にヨウ素 (2.06 g, 8.11 mmol) を 10 回に分けて加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、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 (1.54 g, 85%) を茶色固体として得た。

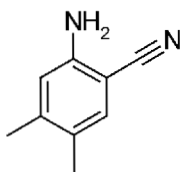
LCMS: m/z 248 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.91 分 (分析条件 C)

[0785] [実施例 608]

化合物 ff17

2-アミノ-4, 5-ジメチルベンゾニトリル



2-ヨード-4, 5-ジメチルアニリン (化合物 ff16, 1.53 g, 6.21 mmol) の DMF 溶液 (20 ml) にシアン化銅 (I) (1.24 g, 12.4 mmol) を加え、150–160℃にて 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、10%アンモニア水溶液 (30 ml) および DCM (30 ml) を加え、不溶物をセライト濾過で除去し、DCM で洗浄した。濾液の有機層を減圧濃縮し、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/n-ヘキサン) で精製し表題化合物 (796 mg, 88%) を茶色固体として得た。

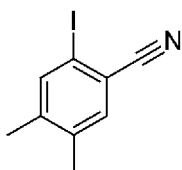
LCMS: m/z 147 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.66 分 (分析条件 D)

[0786] [実施例 609]

化合物 f f 1 8

2-ヨード-4, 5-ジメチルベンゾニトリル



2-アミノ-4, 5-ジメチルベンゾニトリル（化合物 f f 1 7、682 mg、4.67 mmol）の2, 2, 2-トリフルオロエタノール／TFA 溶液（27 ml／2.7 ml）に、水（2 ml）に溶解させた亜硝酸ナトリウム（392 mg、5.68 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて撹拌した。20分後、ヨウ化カリウム（2.30 g、13.9 mmol）を加え、さらに1.5時間撹拌した。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（694 mg、58%）を淡黄色固体として得た。

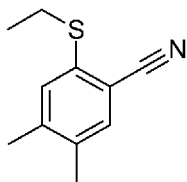
LCMS: m/z 258 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.85分（分析条件D）

[0787] [実施例610]

化合物 f f 1 9

2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルベンゾニトリル

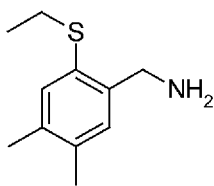


化合物 f f 1 1と同様の条件で、2-ヨード-4, 5-ジメチルベンゾニトリル（化合物 f f 1 8）より、表題化合物を合成した。

[0788] [実施例611]

化合物 f f 2 0

（2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルフェニル）メタンアミン

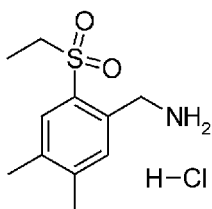


化合物 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-4,5-ジメチルベンゾニトリル（化合物 f f 1 9）より、表題化合物を合成した。

[0789] [実施例 6 1 2]

化合物 f f 2 1

（2-エチルスルホニル-4,5-ジメチルフェニル）メタンアミン塩酸塩

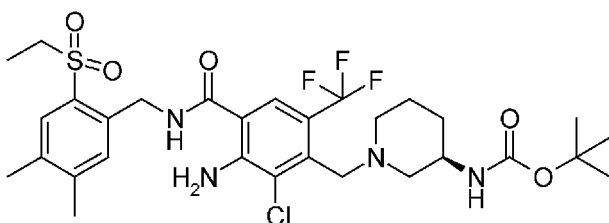


化合物 f f 1 3 と同様の条件で、（2-エチルスルファニル-4,5-ジメチルフェニル）メタンアミン（化合物 f f 2 0）より、表題化合物を合成した。

[0790] [実施例 6 1 3]

化合物 f f 2 2

N-〔（3R）-1-〔〔3-アミノ-2-クロロ-4-〔（2-エチルスルホニル-4,5-ジメチルフェニル）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〕ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 tert-ブチル

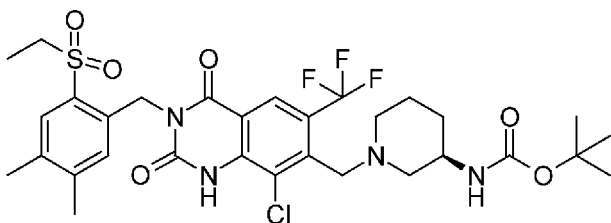


化合物 f f 1 4 と同様の条件で、（2-エチルスルホニル-4,5-ジメチルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 f f 2 1）より、表題化合物を合成した。

[0791] [実施例 6 1 4]

化合物 f f 2 3

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(2-エチルスルホニル-4, 5-ジメチルフェニル)メチル]-2, 4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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

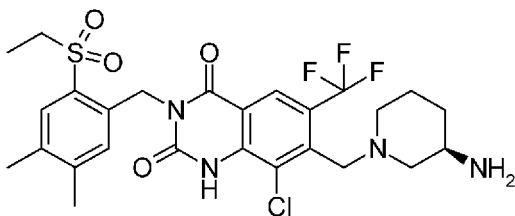


化合物 A-4 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-4, 5-ジメチルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル (化合物 ff22) より、表題化合物を合成した。

[0792] [実施例 6 1 5]

化合物 F F - 5

7-[[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[(2-エチルスルホニル-4, 5-ジメチルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン]



N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(2-エチルスルホニル-4, 5-ジメチルフェニル)メチル]-2, 4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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 ff23、37.5 mg、0.0546 mmol) の THF 溶液 (1 ml) に 36% 塩酸水溶液 (0.27

4 ml、3.28 mmol)を加え、窒素雰囲気下室温にて3時間撹拌した。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アミノ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(27.1 mg, 84%)を無色固体として得た。

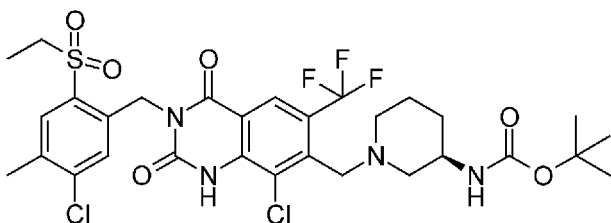
LCMS: m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.59分(分析条件C)

[0793] [実施例616]

化合物 ff24

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-4-メチルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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

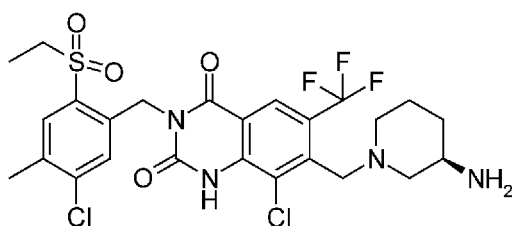


化合物 ff10、ff11、ff12、ff13、ff14、ff15と同様の条件で、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアルデヒドより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 ff11の条件においては、反応温度を80℃で行った。

[0794] [実施例617]

化合物 FF-6

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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 ff-5 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-4-メチルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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 ff24) より、表題化合物を合成した。

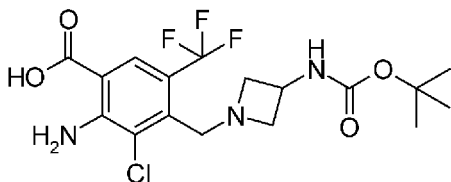
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.71 分 (分析条件 C)

[0795] [実施例 618]

化合物 ff25

2-アミノ-3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



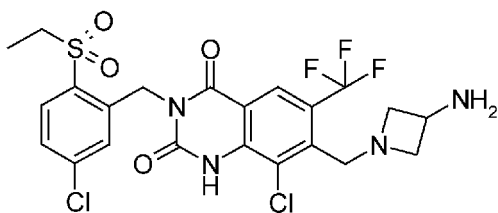
化合物 ff1、ff2 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 24) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 ff1 の条件において N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-(アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0796] [実施例 619]

化合物 ff26

7-[(3-アミノアゼチジン-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）－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン

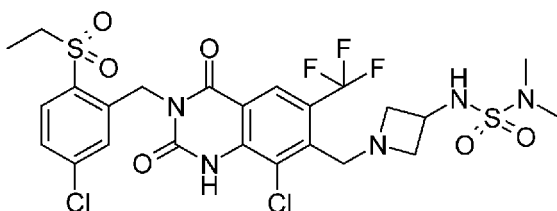


化合物 ff14、ff15、FF-4と同様の条件で、５－クロロ－２－エタンスルホニル－ベンジルアミン塩酸塩（化合物３）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 ff14の条件においては、カルボン酸として２－アミノ－３－クロロ－４－〔〔（３Ｒ）－３－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕ピペリジン－１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 ff2）の代わりに２－アミノ－３－クロロ－４－〔〔３－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕アゼチジン－１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 ff25）を用いた。

[0797] [実施例 620]

化合物 FF-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－〔〔３－（ジメチルスルファモイルアミノ）アゼチジン－１－イル
〕メチル〕－２，４－ジオキソ－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－キナ
ゾリン



化合物 E-10と同様の条件で、７－〔（３－アミノアゼチジン－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）－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物 ff26）より、表題化合物を合成した。

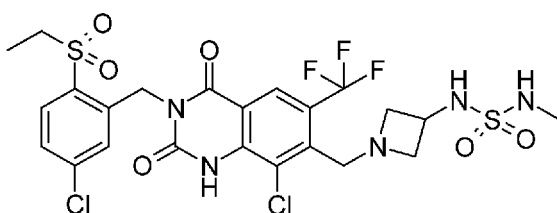
LCMS: m/z 672 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.64分 (分析条件C)

[0798] [実施例621]

化合物FF-8

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-(メチルスルファモイルアミノ)アゼチジン-1-イル]
メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオ
ン



化合物F-4と同様の条件で、7-[(3-アミノアゼチジン-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物ff26) より、表題化合物を合成した。

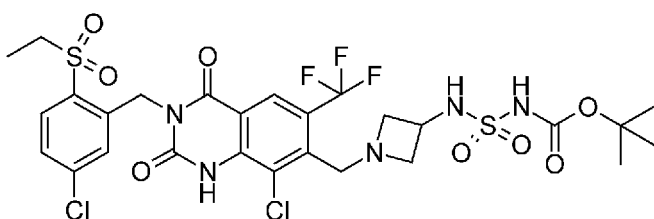
LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.55分 (分析条件C)

[0799] [実施例622]

化合物ff27

N-[[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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1
H-キナゾリン-7-イル]メチル]アゼチジン-3-イル]スルファモイ
ル]カルバミン酸 tert-ブチル



7-[(3-アミノアゼチジン-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）－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン（化合物 f f 26、29.4 mg、0.0520 mmol）、（４－ジメチルアザニウミリデンピリジン－１－イル）スルホニル－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕アザニド（24.9 mg、0.0826 mmol）のアセトニトリル溶液（1 ml）に TEA（15.0 μ l、0.104 mmol）を加え、65℃にて2時間攪拌した。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／*n*－ヘキサン）で精製し表題化合物（18.3 mg、47%）を無色固体として得た。ただし、（４－ジメチルアザニウミリデンピリジン－１－イル）スルホニル－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕アザニドは、文献（Organic Letters、第3巻、第2241－2243頁、2001年）記載の方法に従って合成した。

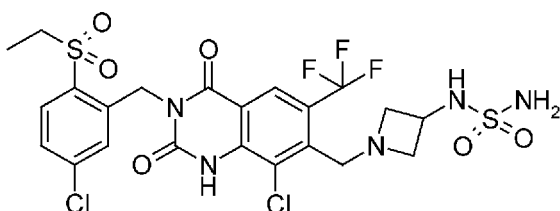
LCMS: m/z 744 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.70分（分析条件C）

[0800] [実施例623]

化合物 F F－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〕－２，４－ジオキソ－７－〔〔３－（スルファモイルアミノ）アゼチジン－１－イル〕メチル〕－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－キナゾリン



化合物 a 41 と同様の条件で、N－〔〔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〕－２，４－ジオキソ－

6-（トリフルオロメチル）-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]アゼチジン-3-イル]スルファモイル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物ff27）より、表題化合物を合成した。

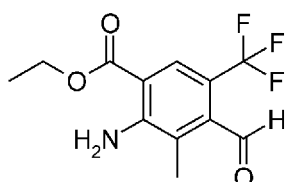
LCMS: m/z 644 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.38分（分析条件C）

[0801] [実施例624]

化合物j1

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

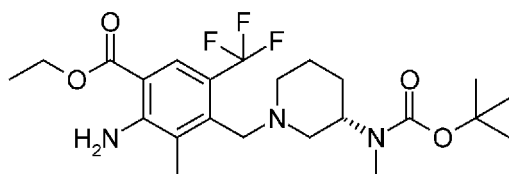


化合物21と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物h6）より、表題化合物を合成した。ただし、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにトリフルオロ（メチル）ホウ酸カリウムを用いた。

[0802] [実施例625]

化合物j2

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



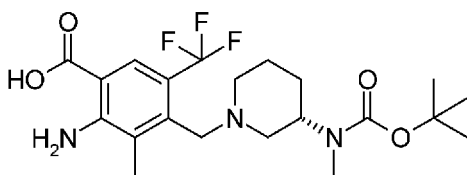
化合物b12と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチル（化合物j1）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]

ル] カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。ただし、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0803] [実施例 626]

化合物 j 3

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

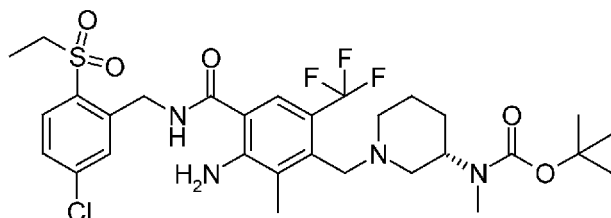


化合物 25 と同様の条件で、2-アミノ-3-メチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 j 2) より、表題化合物を合成した。

[0804] [実施例 627]

化合物 j 4

N-[(3S)-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-メチル-6-(トリフルオロメチル) フェニル] 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

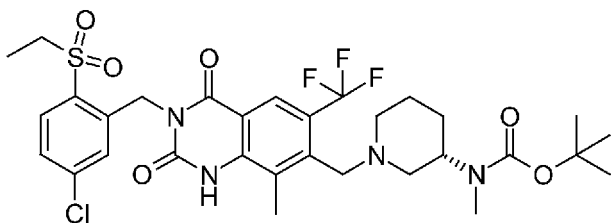


化合物 f f 14 と同様の条件で、2-アミノ-3-メチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 j 3) より、表題化合物を合成した。

[0805] [実施例 628]

化合物 j 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]-8-メチル-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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

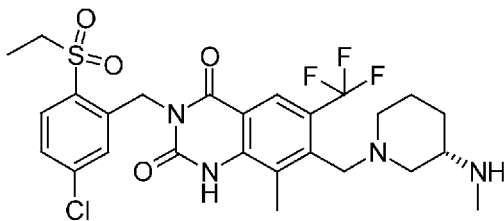


化合物 A-4 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[3-アミノ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル (化合物 j 4) より、表題化合物を合成した。

[0806] [実施例 629]

化合物 J-1

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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 41 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-メチル-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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 j 5) より、表題化合物を合成した。

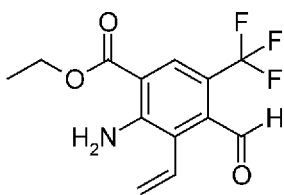
LCMS: m/z 587 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 D)

[0807] [実施例 630]

化合物 j 6

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

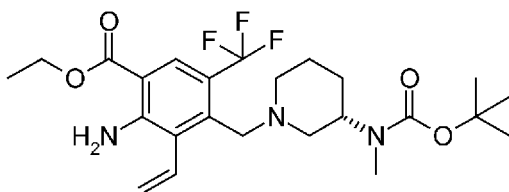


化合物 21 と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 h 6) より、表題化合物を合成した。

[0808] [実施例 631]

化合物 j 7

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

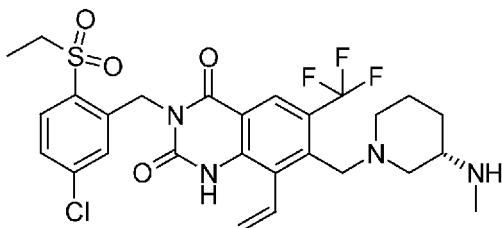


化合物 b 12 と同様の条件で、2-アミノ-3-エテニル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 j 6) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。ただし、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

[0809] [実施例 6 3 2]

化合物 J-2

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-8-エテ
ニル-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 j 3、j 4、j 5、J-1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 j 7)より、表題化合物を合
成した。

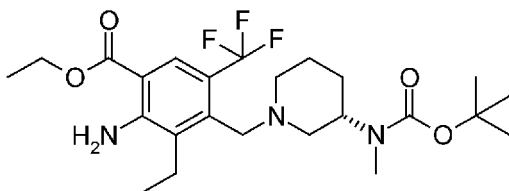
LCMS: m/z 599 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件D)

[0810] [実施例 6 3 3]

化合物 j 8

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



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 j 7
, 72.1mg, 0.148mmol)のEtOAc溶液(3.5ml)に

、10%パラジウム-炭素（6.95mg）を室温に加え、水素雰囲気下室温で14時間攪拌した。パラジウムをセライト濾過で除去後、酢酸エチルで洗浄し、濾液および洗浄液を減圧濃縮して表題化合物（69.8mg, 96%）を淡黄色油状物質として得た。

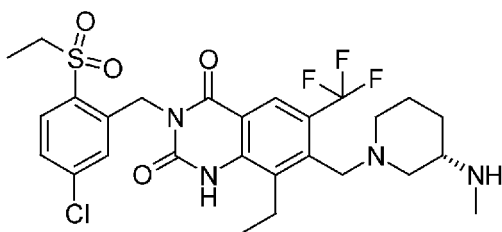
LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.82分（分析条件K）

[0811] [実施例634]

化合物J-3

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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物j3、j4、j5、J-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j8）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 601 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.58分（分析条件D）

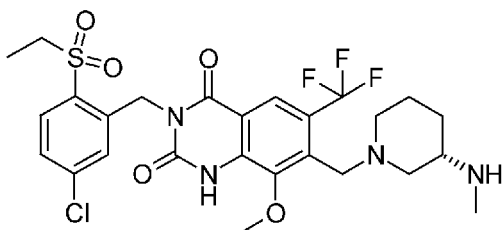
[0812] [実施例635]

(S)-8-ブロモ-3-(5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)-7-((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-2,4-(1H, 3H)-ジオン（化合物H-12, 42.4mg, 0.0650mmol）のMeOH溶液（3.5ml）に、ナトリウムメトキシド（10.6mg, 0.196mmol）

1) を室温で加え、マイクロ波照射下 120 度で 30 分間攪拌した。室温まで冷却後、ナトリウムメトキシド (21.0 mg, 0.389 mmol) を追加し、マイクロ波照射下 145 度で 30 分間攪拌した。再度室温まで冷却後、ナトリウムメトキシド (21.0 mg, 0.389 mmol) を加え、マイクロ波照射下 170 度で 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、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-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 J-4, 3.8 mg, 10%)、8-ブロモ-3-[(2-エチルスルホニル-5-メトキシフェニル)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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 J-5, 19.3 mg, 46%)、3-[(2-エチルスルホニル-5-メトキシフェニル)メチル]-8-メトキシ-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物 J-6, 5.1 mg, 13%) をいずれも無色泡状物質として得た。

[0813] 化合物 J-4

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-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

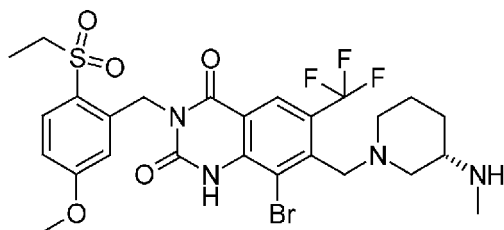


LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件D)

[0814] 化合物 J-5

8-ブロモ-3-[(2-エチルスルホニル-5-メトキシフェニル)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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

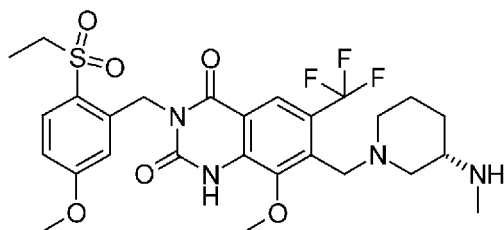


LCMS: m/z 647 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件D)

[0815] 化合物 J-6

3-[(2-エチルスルホニル-5-メトキシフェニル)メチル]-8-メトキシ-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



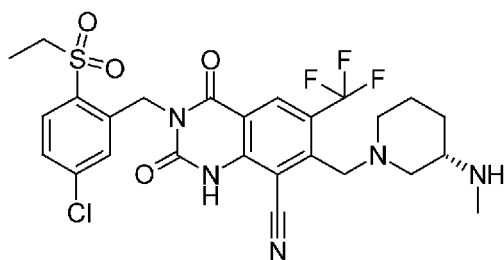
LCMS: m/z 599 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.50分 (分析条件D)

[0816] [実施例636]

化合物 J-7

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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-8-カルボ

ニトリル

(S) - 8 - ブロモ - 3 - (5 - クロロ - 2 - (エチルスルホニル) ベンジル) - 7 - ((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 - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (化合物 H - 12, 70.8 mg, 0.109 mmol) の DMF 溶液 (1.5 ml) に、シアン化銅 (I) (12.6 mg, 0.141 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、反応混合液を分取 HPLC (水 / アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (25.4 mg, 39%) を淡黄色泡状物質として得た。

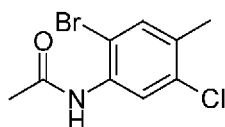
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 K)

[0817] [実施例 637]

化合物 k 1

N - (2 - ブロモ - 5 - クロロ - 4 - メチルフェニル) アセトアミド



3 - クロロ - 4 - メチルアニリン (5.00 g, 35.3 mmol)、ピリジン (4.30 ml, 53.0 mmol) の EtOAc 溶液 (35 ml) を 0 度に冷却し、無水酢酸 (5.00 ml, 53.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸水溶液で 4 回洗浄した後、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 N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) アセトアミドの粗

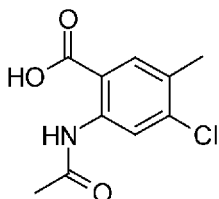
生成物を得た。得られた粗生成物の酢酸溶液（35 ml）を0度に冷却し、臭素（3.40 ml, 67.1 mmol）の酢酸溶液（3.4 ml）を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合液にDCMを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物（7.90 g, 85%, 2工程）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, brs), 7.39 (1H, s), 2.31 (3H, s), 2.23 (3H, s).

[0818] [実施例638]

化合物 k 2

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸



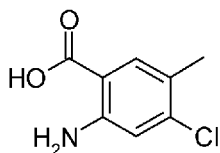
N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メチルフェニル)アセトアミド（化合物 k 1, 7.90 g, 30.1 mmol）のTHF溶液（150 ml）を-78度に冷却し、窒素雰囲気下n-ブチリチウムのn-ヘキサン溶液（41.4 ml, 66.2 mmol）を加え、30分攪拌した。反応混合液に二酸化炭素ガスを通気させた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液にDCMを加え、1N塩酸水溶液を加え酸性にした後、有機層を分離した。有機層を減圧濃縮して得られた固体をDCMで洗浄し、表題化合物（2.50 g, 37%）を淡褐色固体として得た。

LCMS: m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.28分（分析条件J）

[0819] [実施例639]

化合物 k 3

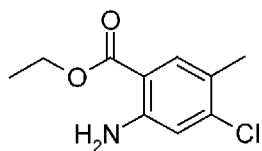
2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸（化合物k 2, 2.55 g, 11.2 mmol）の水溶液（12 ml）に、水酸化ナトリウム（2.24 g, 56.0 mmol）を加え、加熱還流下15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、35%塩酸水溶液で溶液のpHを4ないし5に調整した。析出した固体を濾取した後、水で洗浄し、表題化合物（1.89 g, 91%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 7.63（1H, s）, 6.83（1H, s）, 2.17（3H, s）.

[0820] [実施例640]

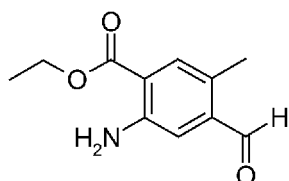
化合物k 4

2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル

化合物B-3と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸（化合物k 3）より、表題化合物を合成した。

[0821] [実施例641]

化合物k 5

2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル

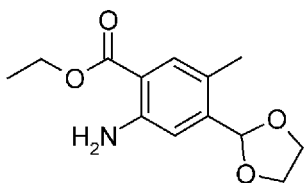
化合物21、22、23と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル（化合物k 4）より、表題化合物を合成した。ただし

、化合物 22 の条件において $AD-mix-\alpha$ の代わりに $AD-mix-\beta$ を用いた。

[0822] [実施例 642]

化合物 k 6

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル

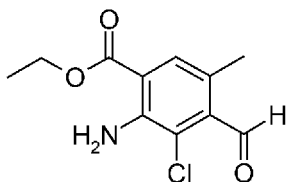


化合物 34 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 k 5）より、表題化合物を合成した。ただし、反応は加熱還流下で行った。

[0823] [実施例 643]

化合物 k 7

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル

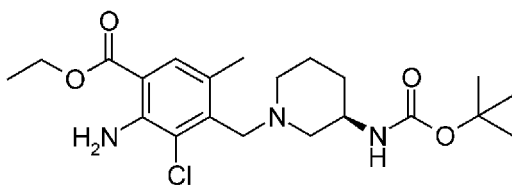


化合物 24 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル（化合物 k 6）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 65 度で行った。

[0824] [実施例 644]

化合物 k 8

2-アミノ-3-クロロ-5-メチル-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] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸エチル

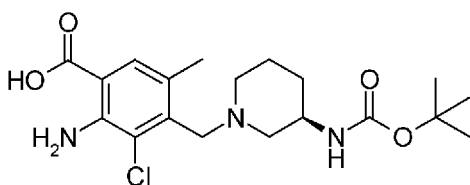


化合物 b 1 2 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 k 7）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに N-〔（3 R）-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルを用いた。また、溶媒は T H F の代わりに D C M を用いた。

[0825] [実施例 6 4 5]

化合物 k 9

2-アミノ-3-クロロ-5-メチル-4-〔〔（3 R）-3-〔（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〕安息香酸

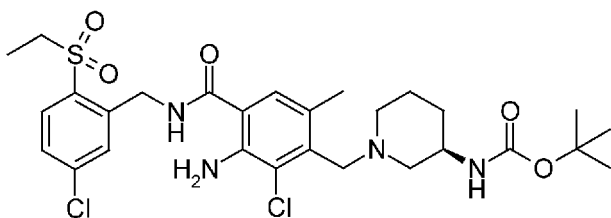


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-メチル-4-〔〔（3 R）-3-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸エチル（化合物 k 8）より、表題化合物を合成した。

[0826] [実施例 6 4 6]

化合物 k 1 0

N-〔（3 R）-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-メチルフェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 t e r t -ブチル



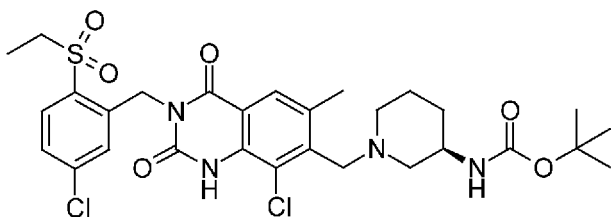
化合物 26 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジ
ルアミン塩酸塩（化合物 3）より、表題化合物を合成した。ただし、2-ア
ミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメ

チル-安息香酸（化合物 25）の代わりに2-アミノ-3-クロロ-5-メ
チル-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] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸（化合物 k 9
）を用い、溶媒としてDCMの代わりにDMFを用いた。

[0827] [実施例 647]

化合物 k 11

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]-6-メチル-2,4-ジオキソ-1H-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 t e r t
-ブチル

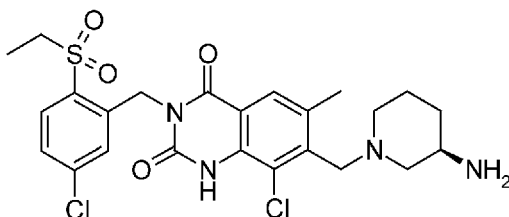


化合物 37 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-
クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカル
バモイル]-6-メチルフェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] カルバ
ミン酸 t e r t -ブチル（化合物 k 10）より、表題化合物を合成した。

[0828] [実施例 648]

化合物 K-1

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-エチルスルホニルフェニル) メチル]-6-

メチルー１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン

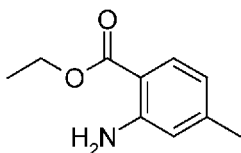
化合物 a 4 1 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-メチル-2,4-ジオキソ-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物k11)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 539 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件K)

[0829] [実施例649]

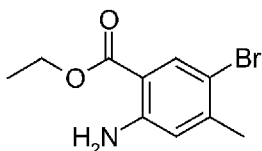
化合物k12

2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル

化合物B-3と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

[0830] [実施例650]

化合物k13

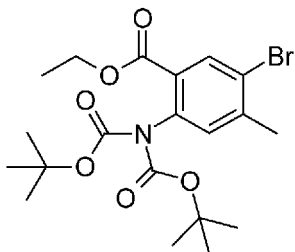
2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル

化合物24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k12)より、表題化合物を合成した。ただし、NCSの代わりにNBSを用いた。また、室温で反応を行った。

[0831] [実施例 6 5 1]

化合物 k 1 4

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-メチル安息香酸エチル

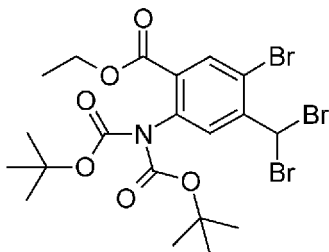


化合物 1 7 と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 k 1 3）より、表題化合物を合成した。ただし、トリエチルアミンを加えなかった。

[0832] [実施例 6 5 2]

化合物 k 1 5

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-(ジブロモメチル)安息香酸エチル

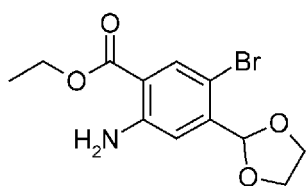


化合物 1 2 と同様の条件で、2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 k 1 4）より、表題化合物を合成した。

[0833] [実施例 6 5 3]

化合物 k 1 6

2-アミノ-5-ブロモ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸エチル



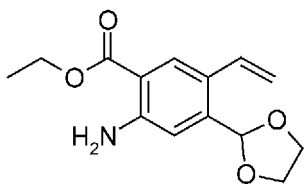
2-[[bis[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル(化合物k15, 20.3g, 32.9mmol)の水/アセトン混合溶液(330ml, 1:2)に硝酸銀(I)(27.9g, 164mmol)を加え、65度で1時間攪拌した後、反応混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し粗生成物として2-[[bis[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルと2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルの混合物(15.4g)を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物のトルエン溶液(330ml)に、エチレングリコール(0.9ml, 161mmol)、パラトルエンスルホン酸(627mg, 3.29mmol)を加え、加熱還流下で15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塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、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/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(3.50g, 34%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.03 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.98 (1H, s), 5.78 (2H, brs), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.05-4.15 (4H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$).

[0834] [実施例654]

化合物k17

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エテニル安息

香酸エチル

2-アミノ-5-プロモ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)安息香酸エチル(化合物k16, 1.00g, 3.16mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(145mg, 0.160mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(97.0mg, 0.320mmol)のアセトニトリル溶液(32ml)に、トリn-ブチル(エテニル)スズ(1.11ml, 3.80mmol)を加え、90度で15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却しEtOAc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(EtOAc/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(615mg, 74%)を黄色固体として得た。

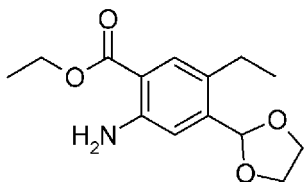
LCMS: m/z 264 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.59分(分析条件J)

[0835] [実施例655]

化合物k18

2-アミノ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル

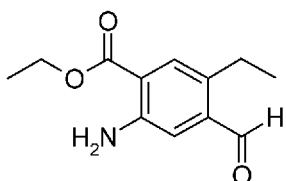


化合物j8と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-エテニル安息香酸エチル(化合物k17)より、表題化合物を合成した。

[0836] [実施例656]

化合物 k 1 9

2-アミノ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル

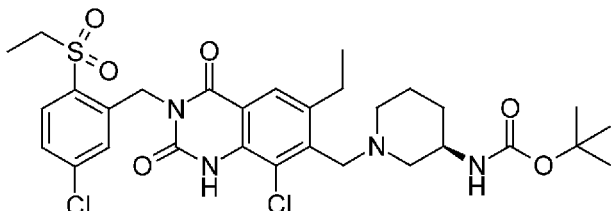


化合物 3 8 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル (化合物 k 1 8) より、表題化合物を合成した。ただし、室温で反応を行った。

[0837] [実施例 6 5 7]

化合物 k 2 0

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]-6-エチル-2, 4-ジオキソ-1H-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

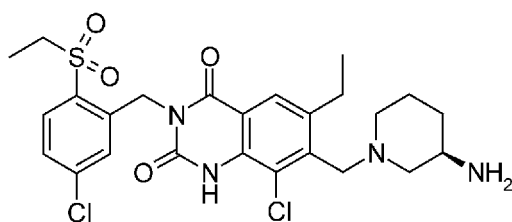


化合物 k 7、k 8、k 9、k 1 0、k 1 1 と同様の条件で、2-アミノ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル (化合物 k 1 9) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 7 の条件においては、温度は室温で行い、化合物 k 8 の条件においては、溶媒として DCM の代わりにクロロホルムを用いた。

[0838] [実施例 6 5 8]

化合物 K-2

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-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-エチル-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン



化合物B-1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]-6-エチル-2,4-ジオキソ-1H-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k20)より、表題化合物を合成した。

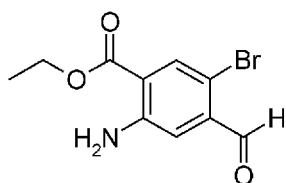
LCMS: m/z 553 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件K)

[0839] [実施例659]

化合物k21

2-アミノ-4-ホルミル-5-ブロモ安息香酸エチル



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-(ジプロモメチル)安息香酸エチル(化合物k15, 7.00g, 11.4mmol)の水/アセトン混合溶液(112ml, 1:2)に硝酸銀(I)(9.70g, 56.8mmol)を加え、65度で1時間攪拌した後、反応混合液をEtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、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、減圧濃縮し粗生成物として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-ホルミル安息香酸エチルと2-[(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-ホルミル安息香酸エチルの混合物(3.53g)を淡褐色固体として得た。得られた粗生成物のDCM溶液(94ml)に、

4 N塩酸／1，4－ジオキサン溶液（9．4 m l）を加え、室温で1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塩基性にした後、E t O A cで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をD C Mとn－ヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物（1．37 g，51％，2工程）を黄色固体として得た。

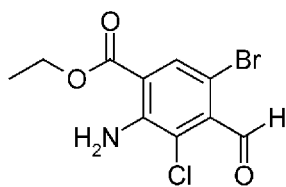
L C M S : m / z 272 [M+H]⁺

H P L C 保持時間：1．79分（分析条件J）

[0840] [実施例660]

化合物k22

2－アミノ－5－ブロモ－3－クロロ－4－ホルミル安息香酸エチル

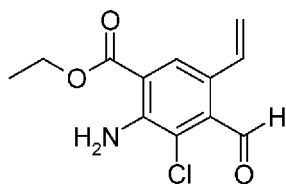


化合物24と同様の条件で、2－アミノ－4－ホルミル－5－ブロモ安息香酸エチル（化合物k21）より、表題化合物を合成した。ただし、反応は室温で行った。

[0841] [実施例661]

化合物k23

2－アミノ－3－クロロ－5－エテニル－4－ホルミル安息香酸エチル



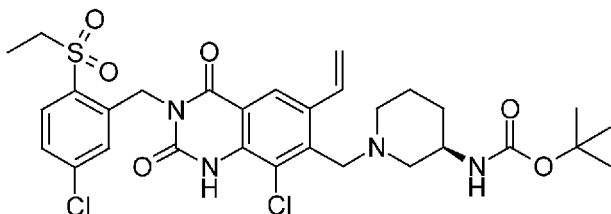
化合物k17と同様の条件で、2－アミノ－5－ブロモ－3－クロロ－4－ホルミル安息香酸エチル（化合物k22）より、表題化合物を合成した。

[0842] [実施例662]

化合物k24

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] - 6 - エテニル - 2, 4 - ジオキソ - 1 H - 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 t e r
t - ブチル

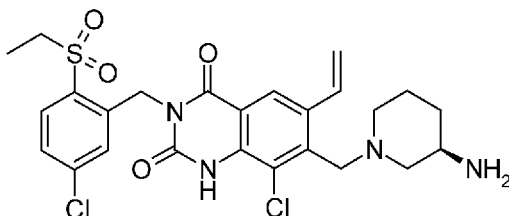


化合物 k 8、k 9、k 10、k 11 と同様の条件で、2 - アミノ - 3 - ク
ロロ - 5 - エテニル - 4 - ホルミル安息香酸エチル (化合物 k 23) より、
表題化合物を合成した。ただし、化合物 k 8 の条件においては、溶媒として
D C M の代わりにクロロホルムを用いた。

[0843] [実施例 6 6 3]

化合物 K - 3

7 - [[(3 R) - 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 -
エテニル - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン



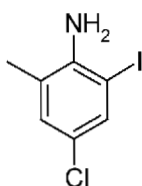
化合物 a 41 と同様の条件で、N - [(3 R) - 1 - [[8 - クロロ - 3
- [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 6 - エテニ
ル - 2, 4 - ジオキソ - 1 H - キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン
- 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (化合物 k 24) より、表題化
合物を合成した。ただし、溶媒として酢酸エチルの代わりに 1, 4 - ジオキ
サンを用いた。

L C M S : m / z 551 [M + H]⁺

H P L C 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 K)

[0844] [実施例 6 6 4]

化合物 I 1

4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン

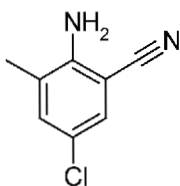
4-クロロ-2-メチルアニリン（1.69 g、12.0 mmol）のDMF溶液（27 ml）に、NIS（2.95 g、13.1 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて1.5時間攪拌した。NIS（738 mg、3.28 mmol）を加えさらに1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（1.51 g、47%）を淡茶色固体として得た。

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

HPLC保持時間: 2.68分（分析条件C）

[0845] [実施例 665]

化合物 I 2

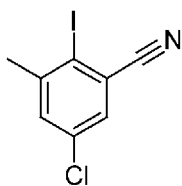
2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル

化合物 f f 17 同様の条件で、4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン（化合物 I 1）より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度は150℃から160℃で行った。

[0846] [実施例 666]

化合物 I 3

5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル

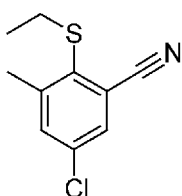


化合物 f f 1 8 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル（化合物 I 2）より、表題化合物を合成した。

[0847] [実施例 6 6 7]

化合物 I 4

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル

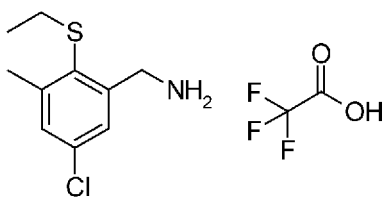


化合物 f f 1 1 と同様の条件で、5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル（化合物 I 3）より、表題化合物を合成した。ただし、温度を 80℃で行った。

[0848] [実施例 6 6 8]

化合物 I 5

(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルフェニル) メタンアミン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩



水素化アルミニウムリチウム（27.5 mg、0.579 mmol）の THF 溶液（4.5 ml）に、氷冷下、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル（化合物 I 4、95.4 mg、0.450 mmol）の THF 溶液（2 ml）を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 5 時間撹拌した。氷冷下、水素化アルミニウムリチウム（35.8 mg、0.754 mmol）をさらに加え、窒素雰囲気下室温に戻して 2.5 時間撹拌した。

氷冷下、反応懸濁液に、水（25 μ l）、5 N水酸化ナトリウム水溶液（25 μ l）、THF（600 μ l）、および水（60 μ l）を加え30分撹拌した後、不溶物をセライト濾過で留去し、THFで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、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（69.3 mg, 47%）を無色固体として得た。

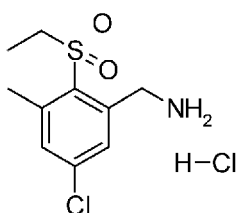
LCMS: m/z 216 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.44分（分析条件K）

[0849] [実施例669]

化合物16

（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メタンアミン
塩酸塩

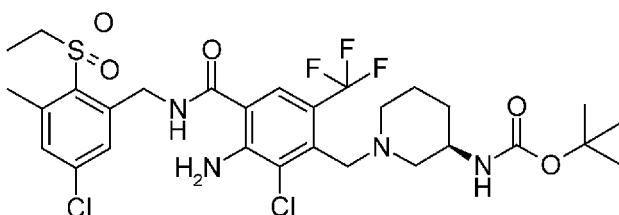


化合物ff13と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルフェニル）メタンアミン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩（化合物15）より、表題化合物を合成した。

[0850] [実施例670]

化合物17

N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル)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]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

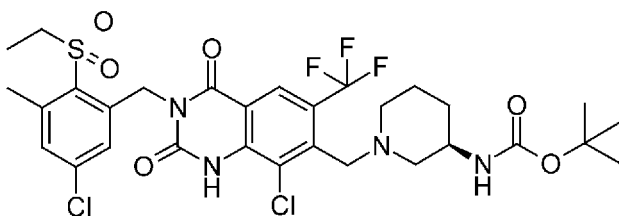


化合物 f f 1 4 と同様の条件で、（（５－クロロ－２－エチルスルホニル－３－メチルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 l 6）より、表題化合物を合成した。

[0851] [実施例 6 7 1]

化合物 l 8

N－〔（３ R）－１－〔〔８－クロロ－３－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニル－３－メチルフェニル）メチル〕－２，４－ジオキソ－６－（トリフルオロメチル）－１ H－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 t e r t－ブチル

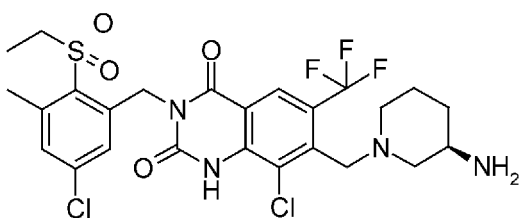


化合物 A－4 と同様の条件で、N－〔（３ R）－１－〔〔３－アミノ－２－クロロ－４－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニル－３－メチルフェニル）メチルカルバモイル〕－６－（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン－３－イル〕カルバミン酸 t e r t－ブチル（化合物 l 7）より表題化合物を合成した。

[0852] [実施例 6 7 2]

化合物 L－1

7－〔〔（３ R）－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－３－メチルフェニル）メチル〕－６－（トリフルオロメチル）－１ H－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物 a 4 1 と同様の条件で、N－〔（３ R）－１－〔〔８－クロロ－３

－ [(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル)メチル]
 －2, 4-ジオキソ-6-[(トリフルオロメチル)-1H-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 8)より表題化合物を合成した。

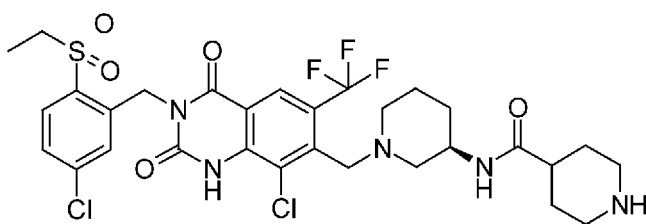
LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件K)

[0853] [実施例673]

化合物L-2

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]-2, 4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド



化合物F-5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-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (化合物F-54)より表題化合物を合成した。ただし、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1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸を用い、HB TUの代わりにHATUを用いた。

LCMS: m/z 704 $[M+H]^+$

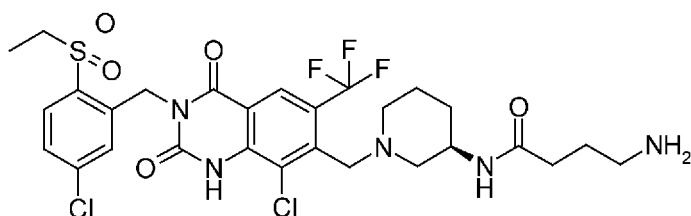
HPLC保持時間: 0.49分 (分析条件K)

[0854] [実施例674]

化合物L-3

4-アミノ-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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]ブタンアミド



化合物L-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-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物F-54)より表題化合物を合成した。ただし、1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸の代わりに4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ブタン酸を用いた。

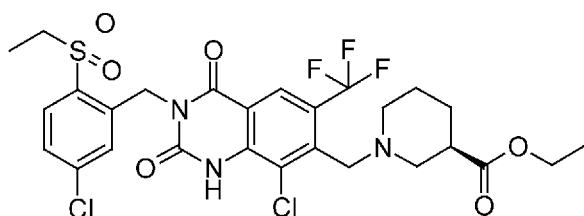
LCMS: m/z 678 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分(分析条件K)

[0855] [実施例675]

化合物I9

(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸エチル



化合物b12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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-カルバルデヒド

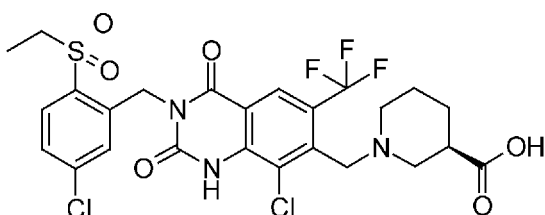
(化合物F-45)より表題化合物を合成した。ただし、N-[(3S)-

ピロリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルの代わりに (3R)-
 -ピペリジン-3-カルボン酸エチルを用い、溶媒として THF の代わりに
 クロロホルムを用いた。また、温度は 0℃ で行った。

[0856] [実施例 676]

化合物 L-4

(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸



化合物 25 と同様の条件で、(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]-2,4-ジオキソ-
 6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペ
 リジン-3-カルボン酸エチル (化合物 I 9) より表題化合物を合成した。

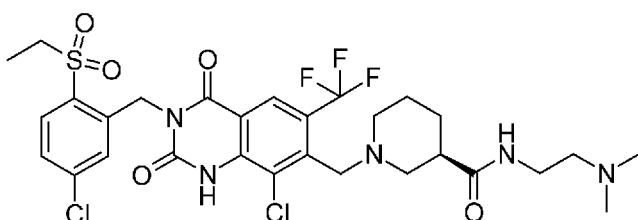
LCMS: m/z 622 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.60 分 (分析条件 K)

[0857] [実施例 677]

化合物 L-5

(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



(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] - 2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) - 1 H-キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物 L-4, 55 mg, 0.084 mmol)、HATU (44 mg, 0.116 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) に、N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (9.3 mg, 0.106 mmol)、DIPEA (46 μ L, 0.266 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合液に水を加え、EtOAcで2回抽出した。有機層をあわせ、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アミノ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 (36 mg, 65%) を無色固体として得た。

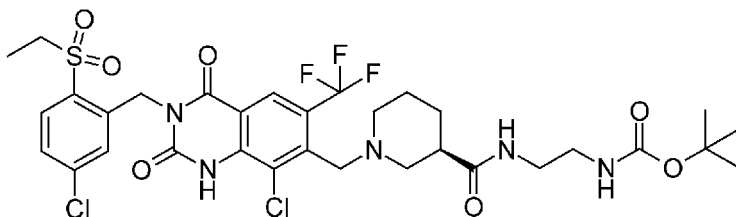
LCMS: m/z 692 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.45分 (分析条件K)

[0858] [実施例678]

化合物 I 10

N- [2- [[(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] -2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) -1 H-キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-カルボニル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル



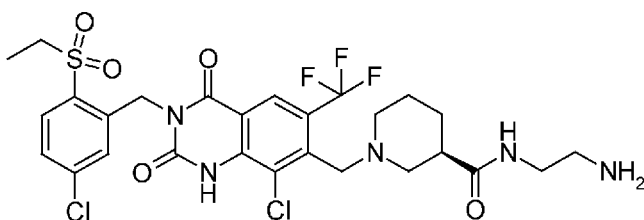
化合物 L-5 と同様の条件で、(3R) -1- [[8-クロロ-3- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -2, 4-ジオキソ-6- (トリフルオロメチル) -1 H-キナゾリン-7-イル] メチル] ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物 L-4) より表題化合物を合成した。ただし、N', N'-ジメチルエタン-1, 2-ジアミンの代わりに N- (2-

アミノエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを用いた。

[0859] [実施例 679]

化合物 L-6

(3R)-N-(2-アミノエチル)-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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[2-[[(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 I 10) より表題化合物を合成した。

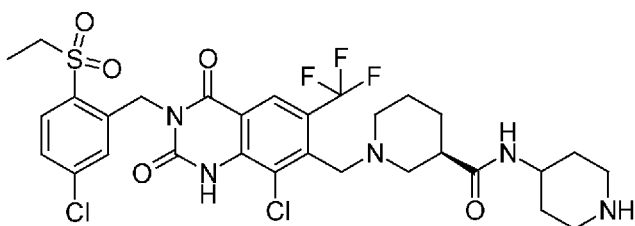
LCMS: m/z 664 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 K)

[0860] [実施例 680]

化合物 L-7

(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]-N-ピペリジン-4-イルピペリジン-3-カルボキサミド



化合物 I 10, L-6 と同様の条件で、(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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物 L-4) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 I 10 の条件において、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

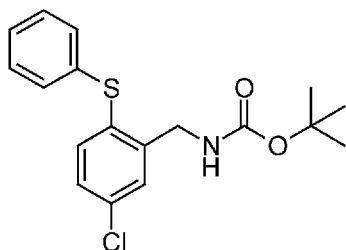
LCMS: m/z 704 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 K)

[0861] [実施例 681]

化合物 m1

N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル

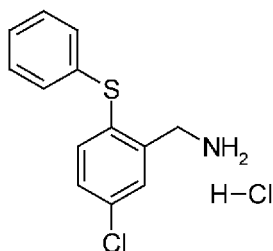


(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン (化合物 ff8, 435 mg, 1.74 mmol) の THF 溶液 (17 ml) に Boc_2O (454 mg, 2.08 mmol) および TEA (483 μl , 3.48 mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン) で精製し、表題化合物 (510 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.17–7.42 (8H, m), 4.91 (1H, brs), 4.39 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 1.44 (9H, s).

[0862] [実施例 682]

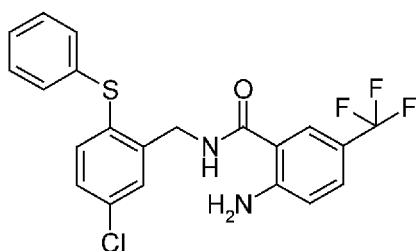
化合物 m2

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩

化合物 a 4 1 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 m 1) より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 40℃で行った。

[0863] [実施例 683]

化合物 m 3

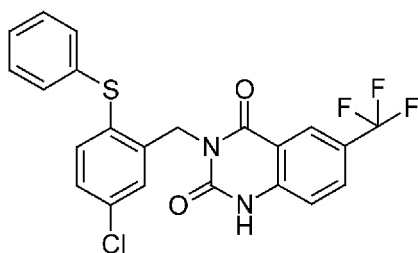
2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

化合物 26 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)メタンアミン塩酸塩 (化合物 m 2) より、表題化合物を合成した。ただし、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 25) の代わりに 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

[0864] [実施例 684]

化合物 M-1

3-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物37と同様の条件で、2-アミノ-N-[(5-クロロ-2-フェニ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m3)より、表題化合物を合成した。

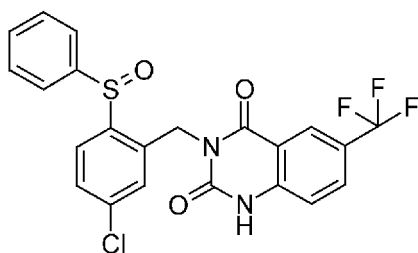
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.01分(分析条件K)

[0865] [実施例685]

化合物M-2

3-[[2-(ベンゼンスルフィニル)-5-クロロフェニル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



3-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物M-1、40mg、0.086mmol)のEtOAc溶液(1.6ml)に、氷冷下m-CPBA(5.8mg、0.026mmol)を加え、2時間後さらにm-CPBA(5.8mg、0.026mmol)を加えた。2時間後もう一度m-CPBA(6.8mg、0.030mmol)を加え氷冷下にて2時間攪拌した。反応混合物をアミノシリカゲルに通した後減圧濃縮し、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/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(23.9mg, 58%)を得た。

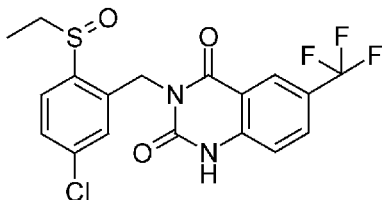
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分(分析条件K)

[0866] [実施例 686]

化合物 M-3

3-[(5-クロロ-2-エチルスルフィニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 m1, m2, m3, M-1, M-2 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。

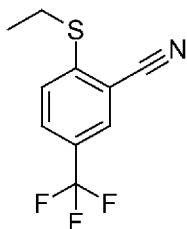
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.73 分 (分析条件 K)

[0867] [実施例 687]

化合物 m4

2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

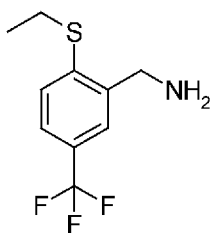


化合物 1 と同様の条件で、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

[0868] [実施例 688]

化合物 m5

[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン

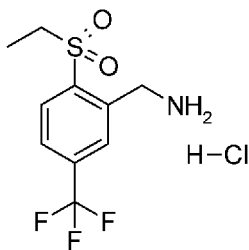


化合物 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(化合物 m 4)より、表題化合物を合成した。

[0869] [実施例 6 8 9]

化合物 m 6

[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン塩酸塩

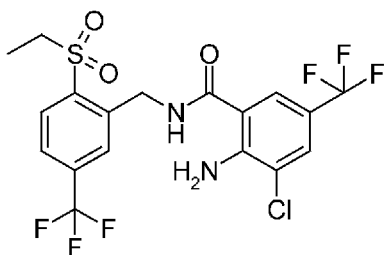


化合物 f f 1 3 と同様の条件で、[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン(化合物 m 5)より、表題化合物を合成した。

[0870] [実施例 6 9 0]

化合物 m 7

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



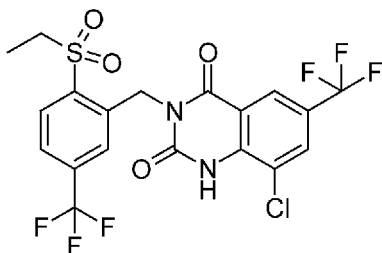
化合物 f f 1 4 と同様の条件で、[2-エチルスルホニル-5-(トリフ

ルオロメチル) フェニル] メタンアミン塩酸塩 (化合物 m 6) より、表題化合物を合成した。ただし、2-アミノ-3-クロロ-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] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 f f 2) 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 a 1 9) を用いた。

[0871] [実施例 6 9 1]

化合物 M-4

8-クロロ-3-[[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-N-[[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル) 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 m 7) より、表題化合物を合成した。

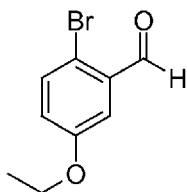
LCMS: m/z 515 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.88 分 (分析条件 K)

[0872] [実施例 6 9 2]

化合物 m 8

2-ブロモ-5-エトキシベンズアルデヒド



2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (406 mg、2.02 mmol) のDMF溶液 (1.6 ml) に炭酸カリウム (560 mg、4.05 mmol) およびヨードエタン (243 μ l, 3.03 mmol) を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加えてtert-ブチルメチルエーテル/n-ヘキサン (1:1) 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を粗生成物として得た。

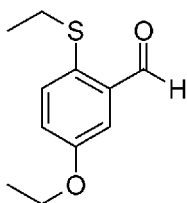
LCMS: m/z 268 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.93分 (分析条件K)

[0873] [実施例693]

化合物m9

5-エトキシ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド



化合物ff11と同様の条件で、2-ブロモ-5-エトキシベンズアルデヒド (化合物m8) より、表題化合物を合成した。

[0874] [実施例694]

化合物m10

(5-エトキシ-2-エチルスルファニルフェニル) メタンアミン

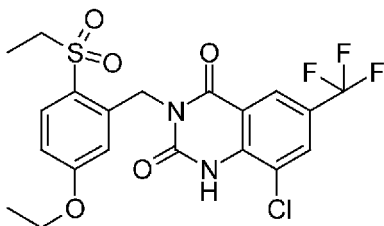


化合物5、6と同様の条件で、5-エトキシ-2-エチルスルファニルベンズアルデヒド (化合物m9) より、表題化合物を合成した。

[0875] [実施例695]

化合物M-5

8-クロロ-3-[(5-エトキシ-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 m 6, m 7, M-4 と同様の条件で、(5-エトキシ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン (化合物 m 10) より、表題化合物を合成した。

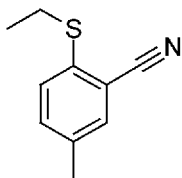
LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.86 分 (分析条件 K)

[0876] [実施例 696]

化合物 n 1

2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル

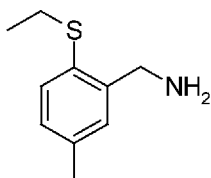


化合物 1 と同様の条件で、2-フルオロ-5-メチルベンゾニトリルより表題化合物を合成した。

[0877] [実施例 697]

化合物 n 2

(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル)メタンアミン

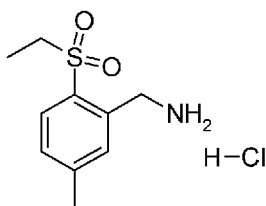


化合物 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル (化合物 n 1) より、表題化合物を合成した。

[0878] [実施例 698]

化合物 n 3

(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル) メタンアミン塩酸塩

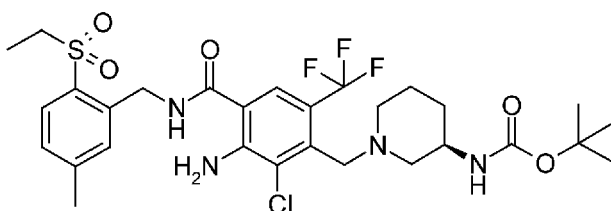


化合物 f f 1 3 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル) メタンアミン (化合物 n 2) より、表題化合物を合成した。

[0879] [実施例 6 9 9]

化合物 n 4

N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル) 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] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t e r t -ブチル

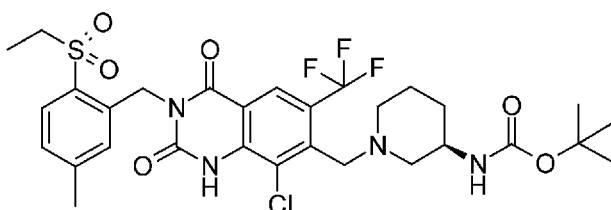


化合物 f f 1 4 と同様の条件で、(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 n 3) より、表題化合物を合成した。

[0880] [実施例 7 0 0]

化合物 n 5

N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル) メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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 t e r t -ブチル

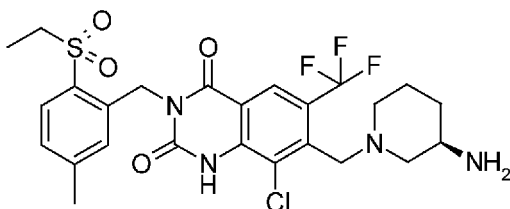


化合物 A-4 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[3-アミノ-2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 n 4) より、表題化合物を合成した。

[0881] [実施例 701]

化合物 N-1

7-[[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 a 41 と同様の条件で、N-[(3R)-1-[[8-クロロ-3-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-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 n 5) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF を添加した。

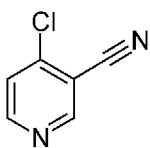
LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 K)

[0882] [実施例 702]

化合物 n 6

4-クロロピリジン-3-カルボニトリル



4-クロロピリジン-3-アミン (1.29 g, 10.0 mmol) のエタノール溶液 (10 ml) に 48% テトラフルオロホウ酸水溶液 (10 ml)

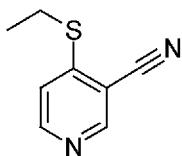
）を0度で加えた。得られた混合溶液に、亜硝酸ナトリウム（725 mg、10.5 mmol）の水溶液（10 ml）を同温で加え、同温にて30分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノールで洗浄した後、得られた褐色固体（1.94 g）をアセトニトリル（10 ml）に溶解した。得られた溶液にシアン化ナトリウム（980 mg、20.0 mmol）およびシアン化銅（I）（896 mg、10.0 mmol）の水（10 ml）およびアセトニトリル（1 ml）混合溶液を0度で加え、室温まで徐々に昇温させながら10時間攪拌した。反応混合物を0度に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え5分間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を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（605 mg, 44%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.87 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=3.9$ Hz).

[0883] [実施例703]

化合物 n 7

4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル

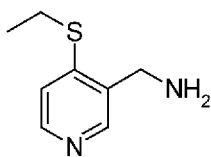


化合物1と同様の条件で、4-クロロピリジン-3-カルボニトリル（化合物n6）より、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにナトリウムエタンチオラートを用いた。

[0884] [実施例704]

化合物 n 8

(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メタンアミン



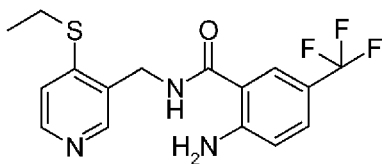
4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル（化合物 n 7、306 mg、1.86 mmol）のメタノール溶液（20 ml）に 2 M アンモニアメタノール溶液（6 ml）および 50% ラネーニッケル懸濁水溶液（6 ml）を加え、水素雰囲気下、50 度で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾去し、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液をあわせ、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えた。得られた溶液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し表題化合物（86 mg、27%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 3.88 (2H, s), 3.03 (2H, q, $J=5.4$ Hz), 1.42 (3H, t, $J=5.4$ Hz).

[0885] [実施例 705]

化合物 n 9

2-アミノ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



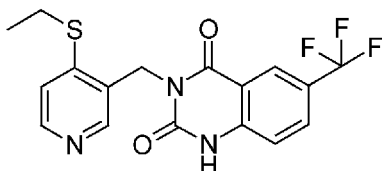
化合物 26 と同様の条件で、(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メタンアミン（化合物 n 8）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 25）の代わりに 2-アミノ-5-(トリフル

オロメチル)安息香酸を用いた。

[0886] [実施例 706]

化合物 n 10

3-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

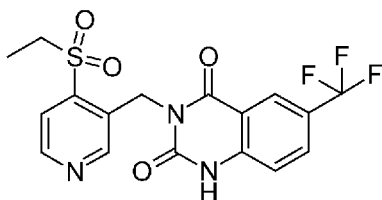


化合物 A-4 と同様の条件で、2-アミノ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 n 9)より、表題化合物を合成した。

[0887] [実施例 707]

化合物 N-2

3-[(4-エチルスルホニルピリジン-3-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 11 と同様の条件で、3-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物 n 10)より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を 30 度にして行った。

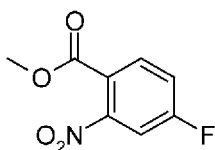
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.67 分(分析条件 K)

[0888] [実施例 708]

化合物 n 11

4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸メチル

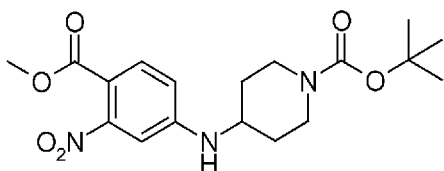


化合物 c 1 1 と同様の条件で、4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として E t O H の代わりに M e O H を用い、反応温度を 6 5 度にして行った。

[0889] [実施例 7 0 9]

化合物 n 1 2

4- (4-メトキシカルボニル-3-ニトロアニリノ) ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル



4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸メチル（化合物 n 1 1, 69.0 mg, 0.346 mmol）、D I P E A（0.181 ml、1.04 mmol）の DMF 溶液（1.7 ml）に 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル（104 mg, 0.520 mmol）を加え、室温で攪拌した。17 時間後、反応混合液を 70 度に加熱した。1 時間後、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル（104 mg, 0.520 mmol）と D I P E A（0.181 ml、1.04 mmol）を加えた。さらに 1 時間後、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル（104 mg, 0.520 mmol）と D I P E A（0.181 ml、1.04 mmol）を加えた。1 時間後、反応混合液を室温に冷却し、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／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（64.0 mg、49%）を黄色固体として得た。

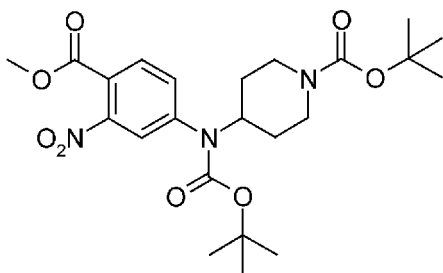
L C M S : m / z 324 [M - (2-メチルプロペン) + H]⁺

HPLC保持時間：0.86分（分析条件K）

[0890] [実施例710]

化合物n13

4-〔4-メトキシカルボニル-N-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕-3-ニトロアニリノ〕ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

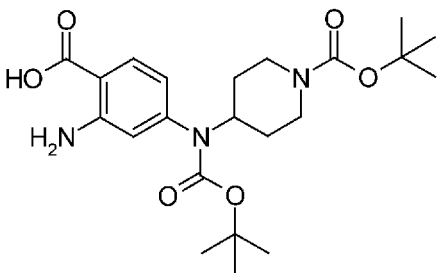


化合物17と同様の条件で、4-〔4-メトキシカルボニル-3-ニトロアニリノ〕ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（化合物n12）より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を50度にして行った。

[0891] [実施例711]

化合物n14

2-アミノ-4-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-〔1-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕ピペリジン-4-イル〕アミノ〕安息香酸

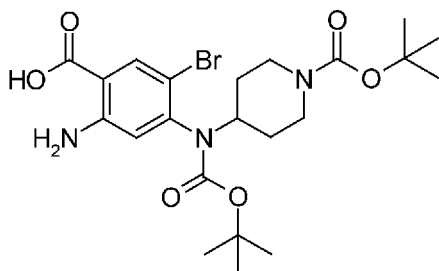


化合物30と同様の条件で、4-〔4-メトキシカルボニル-N-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕-3-ニトロアニリノ〕ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（化合物n13）より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を80度にして行った。

[0892] [実施例712]

化合物 n 1 5

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]アミノ]安息香酸

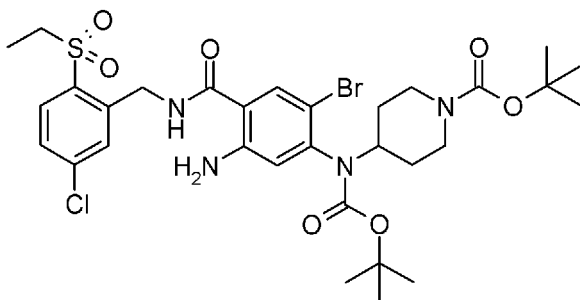


化合物 2 4 と同様の条件で、2-アミノ-4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]アミノ]安息香酸（化合物 n 1 4）より、表題化合物を合成した。ただし、NCS の代わりに NBS を用い、反応温度は室温で行った。

[0893] [実施例 7 1 3]

化合物 n 1 6

4-[(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]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アニリノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



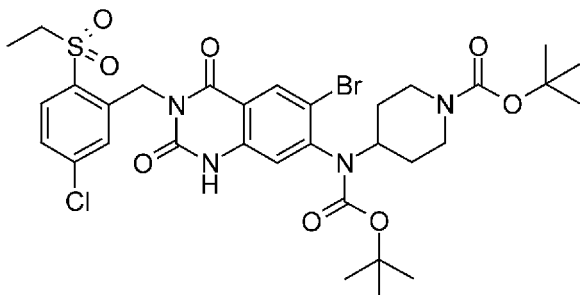
化合物 f f 1 4 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩（化合物 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-

〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ〕ピペリジン－１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 f f 2）の代わりに２－アミノ－５－ブロモ－４－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル－〔１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕ピペリジン－４－イル〕アミノ〕安息香酸（化合物 n 1 5）を、縮合剤として H A T U の代わりに H B T U を、溶媒として D M F の代わりに D C M を用いた。

[0894] [実施例 7 1 4]

化合物 n 1 7

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〕－２，４－ジオキソ－１Ｈ－キナゾリン－７－イル〕－〔（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－カルボン酸 t e r t －ブチル

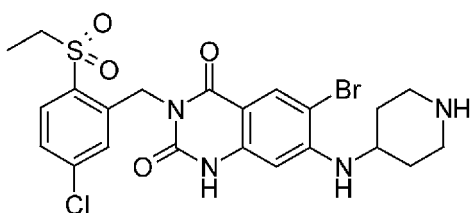


化合物 A－4 と同様の方法で、４－〔５－アミノ－２－ブロモ－４－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕－N－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕アニリノ〕ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t －ブチル（化合物 n 1 6）より、表題化合物を合成した。

[0895] [実施例 7 1 5]

化合物 N－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－（ピペリジン－４－イルアミノ）－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[[6-ブromo-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-1H-キナゾリン-7-イル]-[(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-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 n 17) より、表題化合物を合成した。

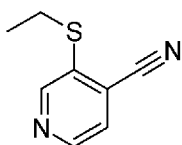
LCMS: m/z 555 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 K)

[0896] [実施例 716]

化合物 n 18

3-エチルスルファニルピリジン-4-カルボニトリル

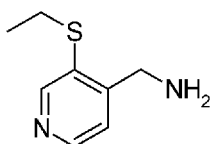


化合物 1 と同様の条件で、3-クロロピリジン-4-カルボニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオールにナトリウムエタンチオラートを加えた。

[0897] [実施例 717]

化合物 n 19

(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メタンアミン

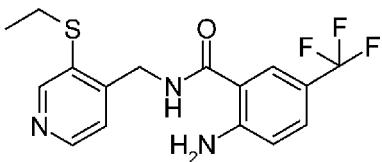


化合物 n 8 と同様の条件で、3-エチルスルファニルピリジン-4-カルボニトリル (化合物 n 18) より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を室温で行った。

[0898] [実施例 7 1 8]

化合物 n 2 0

2-アミノ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]
5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

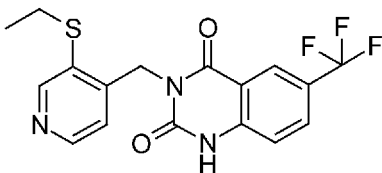


化合物 2 6 と同様の条件で、(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メタンアミン(化合物 n 1 9)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 2 5)の代わりに 2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

[0899] [実施例 7 1 9]

化合物 n 2 1

3-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-6-(ト
リフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン

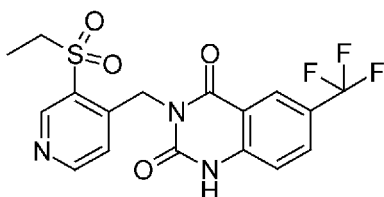


化合物 3 7 と同様の条件で、2-アミノ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 n 2 0)より、表題化合物を合成した。

[0900] [実施例 7 2 0]

化合物 N-6

3-[(3-エチルスルホニルピリジン-4-イル)メチル]-6-(トリ
フルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 11 と同様の条件で、3-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物 n21)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DCM の代わりに酢酸エチルを用い、反応温度を 0 度にして行った。

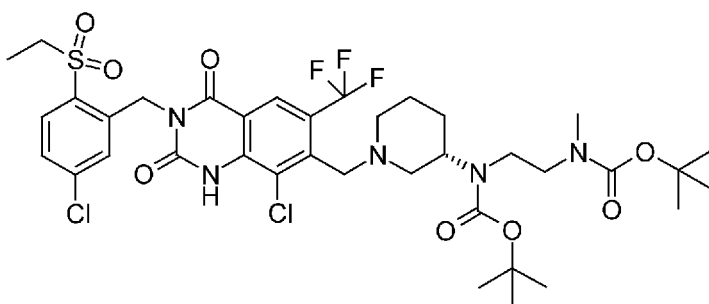
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.66 分(分析条件 K)

[0901] [実施例 721]

化合物 n22

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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-[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]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル



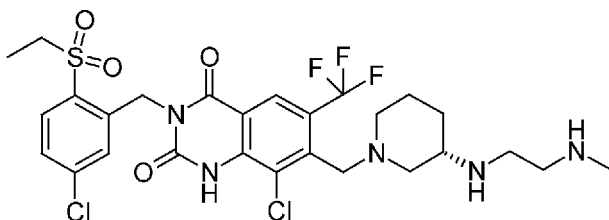
化合物 f25 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8-クロロ-3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル(化合物 F-127)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N-[[(2R)-ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル

〕カルバミン酸 *tert*-ブチルを用い、炭酸カリウムを添加した。

[0902] [実施例 7 2 2]

化合物 N-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-〔〔(3*S*)-3-〔2-(メチルアミノ)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)-1*H*-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物 B-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〕-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1*H*-キナゾリン-7-イル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕-N-〔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〕エチル〕カルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 n 2 2) より、表題化合物を合成した。

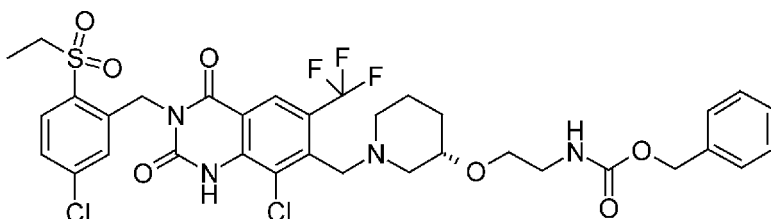
LCMS: m/z 650 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 K)

[0903] [実施例 7 2 3]

化合物 n 2 3

N-〔2-〔(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〕-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1*H*-キナゾリン-7-イル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕オキシエチル〕カルバミン酸ベンジル

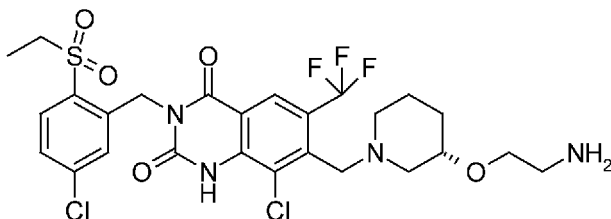


化合物 f 2 5 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [8 - クロロ - 3 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キナゾリン - 7 - イル] メチル (化合物 F - 1 2 7) より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとして N - [[(2 R) - ピペリジン - 2 - イル] メチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルの代わりに N - [2 - [(3 S) - ピペリジン - 3 - イル] オキシエチル] カルバミン酸ベンジルを用い、炭酸カリウムを添加した。

[0904] [実施例 7 2 4]

化合物 N - 8

7 - [[(3 S) - 3 - (2 - アミノエトキシ) 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) - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジ
オン



N - [2 - [(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] - 2 , 4 - ジオキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - キナゾリン - 7 - イル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] オキシエチル] カルバミン酸ベンジル (化合物 n 2 3 、 2 6 . 0 m g 、 0 . 0 3 4 m m o l) に 2 5 % 臭化水素酢酸溶液 (1 m l) を加え、室温にて 1 時間半攪拌した。反応混合液を水、DMSO を用いて希釈した後、分取 HPLC (水 / アセトニトリル、0 . 0 5 % TFA) で精製し、表題化合物 (1 3 . 0 m g 、 6 0 %) を無色固体として得た。

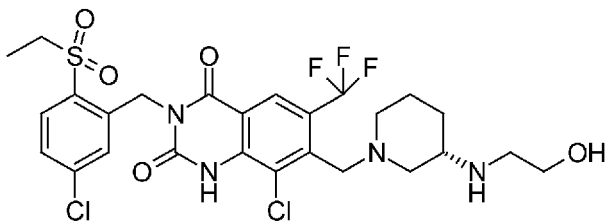
LCMS : m / z 637 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0 . 4 4 分 (分析条件 K)

[0905] [実施例 7 2 5]

化合物 N-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-(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)-1H-キナゾリン-2
,4-ジオン



化合物 n 2 2、N-7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]-2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-7-イル]メチル (化合物 F-127) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n 2 2 の条件において N-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

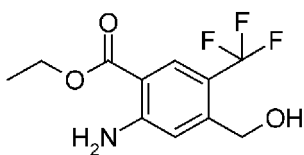
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 K)

[0906] [実施例 726]

化合物 n 2 4

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



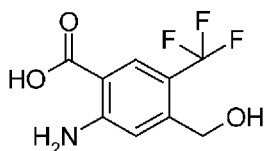
化合物 F-126と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 23) より、表題化合物を合成

した。ただし、溶媒としてTHFの代わりにMeOHを用いた。

[0907] [実施例 7 2 7]

化合物 n 2 5

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

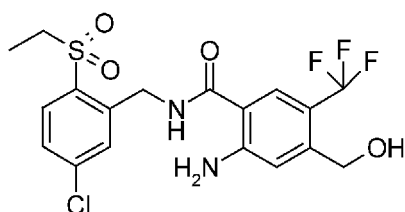


化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 n 2 4)より、表題化合物を合成した。

[0908] [実施例 7 2 8]

化合物 n 2 6

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

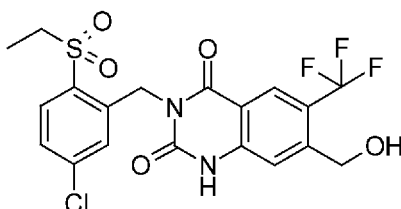


化合物 f f 1 4 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3 R) -3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 f f 2)の代わりに2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 n 2 5)を、縮合剤としてHATUの代わりにHBTUを、溶媒としてDMFの代わりにDCMを用いた。

[0909] [実施例 7 2 9]

化合物 n 2 7

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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



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n26, 100mg, 0.222mmol)、のDMF溶液(1.7ml)にDBU(0.080ml, 0.532mmol)とCDI(216mg, 1.33mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルとn-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、減圧濃縮した。得られた残渣をMeOH(2ml)に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.444ml, 0.444mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合液に1N塩酸を加え、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/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(93.0mg, 88%)を無色固体として得た。

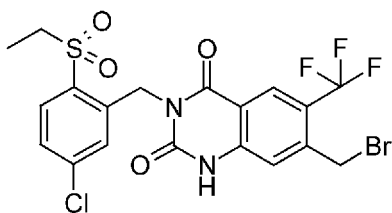
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.73分(分析条件K)

[0910] [実施例730]

化合物n28

7-(ブロモメチル)-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物n27, 103mg, 0.216mmol)、四臭化炭素(107mg, 0.324mmol)のTHF溶液(2.1ml)にトリフェニルホスフィン(85.0mg, 0.324mmol)を加え、室温で攪拌した。3時間後、四臭化炭素(107mg, 0.324mmol)とトリフェニルホスフィン(85.0mg, 0.324mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。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/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(103mg、収率88%)を無色固体として得た。

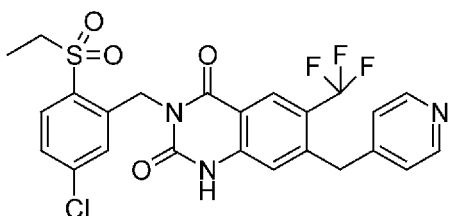
LCMS: m/z 539 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.88分(分析条件K)

[0911] [実施例731]

化合物N-10

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-(ピリジン-4-イルメチル)-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



7-(ブロモメチル)-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)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(化合物n28, 50.0mg, 0.093mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

ピリジン (24.7 mg, 0.120 mmol)、炭酸カリウム (38.4 mg, 0.278 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (11.1 mg, 9.64 μ mol) の1, 2-ジメトキシエタン/水 (2/1) の混合溶媒懸濁液 (0.90 mL) を70度にて2時間攪拌した。反応混合液に水と酢酸エチルを加え、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分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (7.5 mg, 15%) を無色固体として得た。

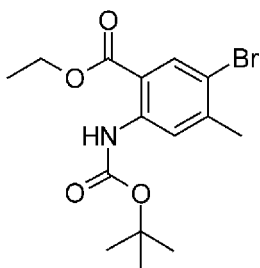
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件K)

[0912] [実施例732]

化合物 n 29

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

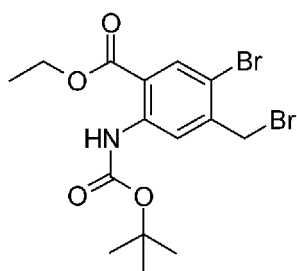


化合物17と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル (化合物k13) より表題化合物を合成した。

[0913] [実施例733]

化合物 n 30

5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル

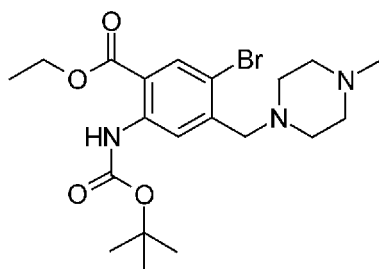


化合物 1 2 と同様の条件で、5-ブロモ-4-メチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル(化合物 n 2 9)より、表題化合物を合成した。

[0914] [実施例 7 3 4]

化合物 n 3 1

5-ブロモ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル

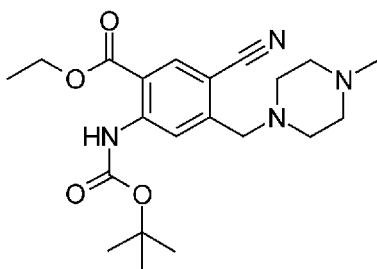


化合物 d 1 と同様の条件で、5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル(化合物 n 3 0)より、表題化合物を合成した。ただし、アミンとしてピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルの代わりに1-メチルピペラジンを用いた。

[0915] [実施例 7 3 5]

化合物 n 3 2

5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル

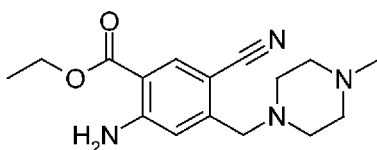


化合物 J-7 と同様の条件で、5-ブロモ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル(化合物 n 3 1)より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を 170 度にして行った。

[0916] [実施例 7 3 6]

化合物 n 3 3

2-アミノ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]安息香酸エチル

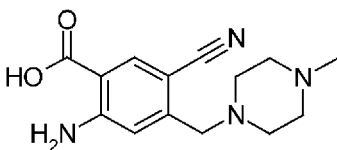


化合物 B-1 と同様の条件で、5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]安息香酸エチル(化合物 n 3 2)より、表題化合物を合成した。

[0917] [実施例 7 3 7]

化合物 n 3 4

2-アミノ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]安息香酸



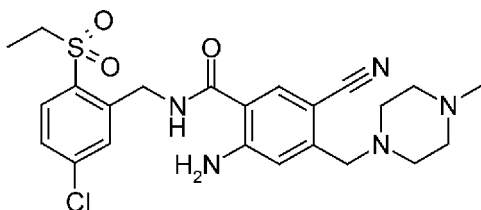
化合物 2 5 と同様の条件で、2-アミノ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]安息香酸エチル(化合物 n 3 3)より、

表題化合物を合成した。

[0918] [実施例 7 3 8]

化合物 n 3 5

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-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]ベンズアミド

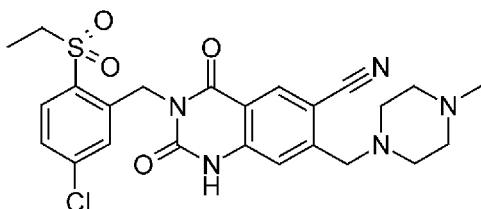


化合物 f f 1 4 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3 R) -3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 f f 2)の代わりに2-アミノ-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]安息香酸(化合物 n 3 4)を用いた。

[0919] [実施例 7 3 9]

化合物 N-1 1

3-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-7-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]-2,4-ジオキソ-1H-キナゾリン-6-カルボニトリル



化合物 A-4 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]-5-シアノ-4-[(4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル]ベンズアミド(化合物 n 3 5)より、表題化

物を合成した。

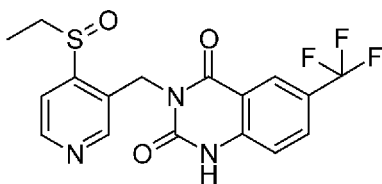
LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.48分 (分析条件D)

[0920] [実施例740]

化合物N-12

3-[(4-エチルスルフィニルピリジン-3-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物M-2と同様の条件で、3-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン (化合物n10) より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度は室温で行った。

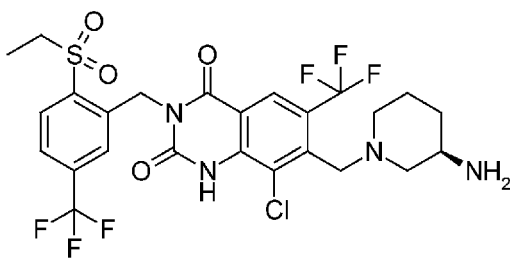
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件K)

[0921] [実施例741]

化合物N-13

7-[[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-8-クロロ-3-[[[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-6-(トリフルオロメチル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン



化合物n1、n2、n3、n4、n5、N-1と同様の条件で、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルより、表題化合物を合成

した。

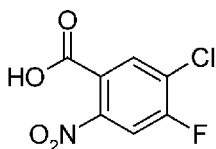
LCMS: m/z 627 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.57分 (分析条件K)

[0922] [実施例742]

化合物 n 3 6

5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸



3-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (300mg, 1.72mmol) の硫酸 (1ml) とDCM (2ml) の混合溶液を0度に冷却し、発煙硝酸 (1ml) を滴下後、室温で7時間攪拌した。反応混合液にジクロロメタンと氷水を加えて分液後、水層をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2回洗浄した後、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を得た。

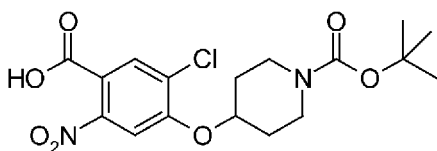
LCMS: m/z 218 $[M-H]^-$

HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件K)

[0923] [実施例743]

化合物 n 3 7

5-クロロ-4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]オキシ-2-ニトロ安息香酸



4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (138mg, 0.683mmol) のDMF溶液 (0.5ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>60%油性、27.3mg, 0.683mmol) を加え、0度で10分間攪拌した。5-クロロ-4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (化合物 n 3 6、50.0mg, 0.228mmol) を加え、室温に

昇温して30分間攪拌した。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を得た。

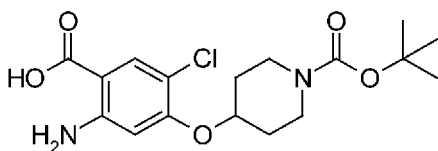
LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分(分析条件K)

[0924] [実施例744]

化合物n38

2-アミノ-5-クロロ-4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]オキシ安息香酸

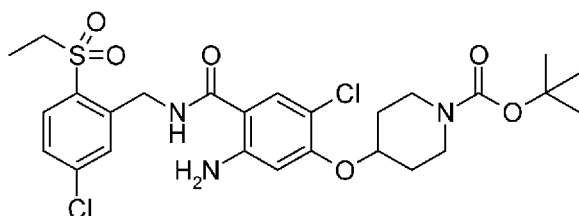


化合物30と同様の条件で、5-クロロ-4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]オキシ-2-ニトロ安息香酸(化合物n37)より、表題化合物を合成した。ただし、反応温度を80度にして行った。

[0925] [実施例745]

化合物n39

4-[5-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]フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



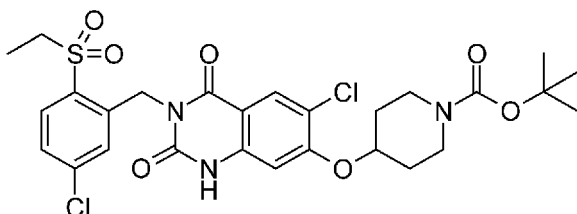
化合物ff14と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として2-アミノ-3-クロロ-4-[[(3R)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン

－１－イル〕メチル〕－５－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 f f 2）の代わりに２－アミノ－５－クロロ－４－〔１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル〕ピペリジン－４－イル〕オキシ安息香酸（化合物 n 3 8）を、縮合剤として H A T U の代わりに H B T U を、溶媒として D M F の代わりに D C M を用いた。

[0926] [実施例 7 4 6]

化合物 n 4 0

４－〔〔６－クロロ－３－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－２，４－ジオキソ－１Ｈ－キナゾリン－７－イル〕オキシ〕ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t －ブチル

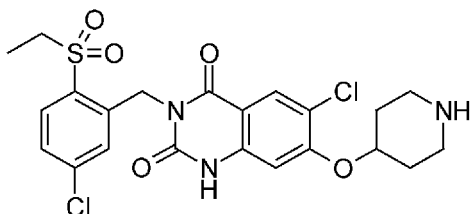


化合物 A－４と同様の条件で、４－〔５－アミノ－２－クロロ－４－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕フェノキシ〕ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t －ブチル（化合物 n 3 9）より、表題化合物を合成した。

[0927] [実施例 7 4 7]

化合物 N－１４

６－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－ピペリジン－４－イルオキシ－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン



化合物 B－１と同様の条件で、４－〔〔６－クロロ－３－〔（５－クロロ－２－エチルスルホニルフェニル）メチル〕－２，４－ジオキソ－１Ｈ－キナゾリン－７－イル〕オキシ〕ピペリジン－１－カルボン酸 t e r t －ブチル

ル（化合物 n 4 0）より、表題化合物を合成した。

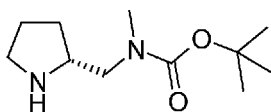
LCMS: m/z 512 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.49分（分析条件K）

[0928] [実施例748]

アミン1

N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (302mg, 1.46mmol)、トリエチルアミン (0.815ml, 5.85mmol) のDCM溶液 (3mL) を0度に冷却した後、クロロギ酸ベンジル (0.272ml, 1.91mmol) のDCM溶液 (1.5ml) を5分間かけて滴下し、0度で2時間半攪拌した。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、(2R)-2-[[(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 (410mg, 81%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.83分（分析条件D）

[0929] (2R)-2-[[(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 (407mg, 1.22mmol)、ヨウ化メチル (0.379ml, 6.09mmol) のDMF溶液 (2.4ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>61%油性、96.5mg, 2.45mmol) を加え、室温で16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、（2R）-2-[[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（414 mg, 97%）を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 349 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.90分（分析条件D）

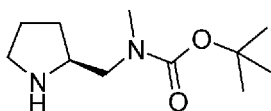
[0930] （2R）-2-[[メチルー[（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル]アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル（410 mg, 1.18 mmol）のMeOH溶液（4.1 ml）にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素（43.5 mg）を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物（253 mg, quant.）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.73–3.51 (5 H, m), 2.91 (3 H, s), 1.26–1.99 (4 H, m), 1.46 (9 H, s).

[0931] [実施例749]

アミン2

N-メチルーN-[[（2S）-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル



N-メチルーN-[[（2R）-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル（アミン1）と同様の条件で、N-[[（2S）-ピロリジン-2-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。

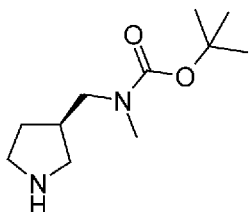
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.76–3.46 (5 H, m), 2.91 (3 H, s), 1.26–1.97 (4 H, m), 1.46

(9 H, s) .

[0932] [実施例 750]

アミン 3

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



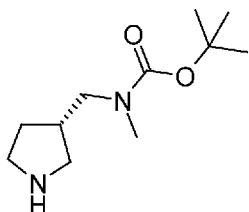
N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン 1) と同様の条件で、N-[[(3R)-ピロリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.79–3.31 (5 H, m), 2.87 (3 H, s), 2.59–2.69 (1 H, m), 2.31–2.49 (1 H, m), 1.79–1.95 (1 H, m), 1.34–1.53 (1 H, m), 1.46 (9 H, s) .

[0933] [実施例 751]

アミン 4

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



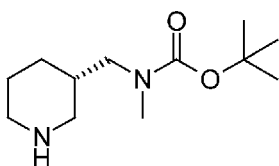
N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン 1) と同様の条件で、N-[[(3S)-ピロリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0934] [実施例752]

アミン5

N-メチル-N-[[(3S)-ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



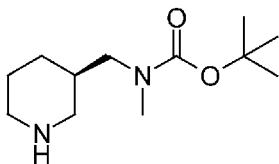
N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(3S)-ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74–3.28 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.50–2.63 (1H, m), 2.23–2.41 (1H, m), 1.36–1.86 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.00–1.19 (1H, m).

[0935] [実施例753]

アミン6

N-メチル-N-[[(3R)-ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(3R)-

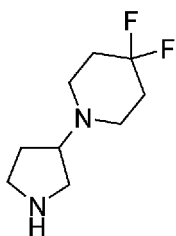
ピペリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67–3.31 (4 H, m), 2.84 (3 H, s), 2.48–2.64 (1 H, m), 2.22–2.40 (1 H, m), 1.31–1.92 (4 H, m), 1.45 (9 H, s), 0.97–1.20 (1 H, m).

[0936] [実施例 754]

アミン 7

4,4-ジフルオロ-1-ピロリジン-3-イルピペリジン

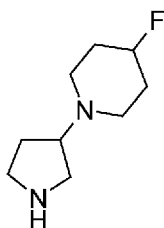


4,4-ジフルオロ-1-ピロリジン-3-イルピペリジンは、特許 (W O 2 0 0 6 1 3 4 4 8 1) 記載の方法に従って 3-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジルより合成した。

[0937] [実施例 755]

アミン 8

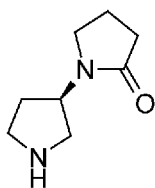
4-フルオロ-1-ピロリジン-3-イルピペリジン



4-フルオロ-1-ピロリジン-3-イルピペリジンは、4,4-ジフルオロ-1-ピロリジン-3-イルピペリジン (アミン 7) と同様の方法に従って 3-オキソピロリジン-1-カルボン酸ベンジルより合成した。

[0938] [実施例 756]

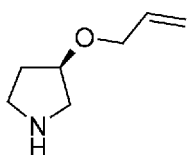
アミン 9

1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-オン

1-[(3R)-ピロリジン-3-イル]ピロリジン-2-オンは、特許(WO2003051868)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。

[0939] [実施例757]

アミン10

(3R)-3-プロパー2-エノキシピロリジン

(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(195 mg、1.04 mmol)のDMF溶液(2 ml)を0度に冷却し、水素化ナトリウム(>50%油性、75.0 mg、1.56 mmol)を加え、0度のまま10分間攪拌した。アリルブロミド(0.176 ml、2.08 mmol)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2回洗浄後、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-プロパー2-エノキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(230 mg、97%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.83–5.98 (1H, m), 5.23–5.33 (1H, m), 5.14–5.22 (1H, m), 4.04–4.14 (1H, m), 3.93–4.03 (2H, m), 3.32–3.53 (4H, m), 1.87–2.07 (2H, m), 1.46 (9H, s).

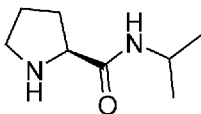
[0940] (3R)-3-プロパー-2-エノキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (230 mg, 1.01 mmol) を 4 N 塩酸 / 1,4-ジオキサン溶液に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、表題化合物の塩酸塩 (173 mg, quant.) を茶色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.37 (1H, s), 9.16 (1H, s), 5.80–5.97 (1H, m), 5.22–5.37 (1H, m), 5.11–5.21 (1H, m), 4.14–4.28 (1H, m), 3.97 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 3.04–3.32 (4H, m), 1.82–2.11 (2H, m).

[0941] [実施例 758]

アミン 11

(2S)-N-プロパン-2-イルピロリジン-2-カルボキサミド



(2S)-1-フェニルメトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.802 mmol)、HATU (458 mg, 1.21 mmol)、プロパン-2-アミン (89.4 μ l, 1.04 mmol) の DCM 溶液 (4 ml) を 0 度に冷却し、DIPEA (0.277 ml, 1.61 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温しながら 2 時間半攪拌した。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、(2S)-2-(プロパン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (233 mg, quant.) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 291 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.64 分 (分析条件 D)

[0942] (2S)-2-(プロパン-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カ

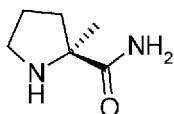
ルボン酸ベンジル (233 mg, 0.802 mmol) の MeOH 溶液 (16 ml) を、連続水素化反応装置 (Thalesnano 社製、H-cube) に通した (10%パラジウム-炭素カートリッジ、流速 1 ml/分、水素圧 1 気圧)。装置を通した後の溶液を減圧濃縮して表題化合物 (117 mg, 93%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.30–7.54 (1H, m), 3.95–4.15 (1H, m), 3.64–3.79 (1H, m), 2.96–3.08 (1H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 2.05–2.21 (1H, m), 1.83–1.97 (1H, m), 1.63–1.80 (2H, m), 1.01–1.26 (6H, m).

[0943] [実施例 759]

アミン 12

(2S) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド

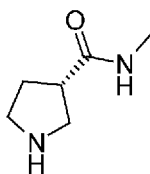


(2S) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミドは、特許 (WO 2011000855) 記載の方法に従って (2S) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸より合成した。

[0944] [実施例 760]

アミン 13

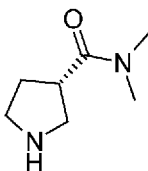
(3S) - N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド



(3S) - N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミドは、特許 (WO 2011160020) 記載の方法に従って (3S) - 1 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピロリジン - 3 - カルボン酸より合成した。

[0945] [実施例 7 6 1]

アミン 1 4

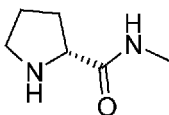
(3 S) - N, N - ジメチルピロリジン - 3 - カルボキサミド

(3 S) - N - メチルピロリジン - 3 - カルボキサミド (アミン 1 3) と同様の方法で、(3 S) - 1 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピロリジン - 3 - カルボン酸より表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.81 - 3.34 (1 H, m), 1.86 - 2.15 (2 H, m).

[0946] [実施例 7 6 2]

アミン 1 5

(2 R) - N - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド

(2 R) - 1 - フェニルメトキシカルボニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (300 mg, 1.20 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (81.3 mg, 1.20 mmol)、WSCDI (254 mg, 1.32 mmol)、HOBt (206 mg, 1.32 mmol) の DCM 溶液 (12 ml) を 0 度に冷却し、トリエチルアミン (0.336 ml, 2.41 mmol) を加え、室温で 7 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、(2 R) - 2 - (メチルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (317 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 263 $[\text{M} + \text{H}]^+$

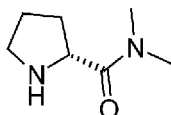
HPLC保持時間：0.53分（分析条件D）

[0947] (2R)-2-(メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (317mg, 1.21mmol) のMeOH溶液 (24ml) を、連続水素化反応装置 (Thalesnano社製、H-cube) に通した (10%パラジウム-炭素カートリッジ、流速1ml/分、水素圧1気圧)。装置を通した後の溶液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (172mg) を茶色油状物質として得た。

[0948] [実施例763]

アミン16

(2R)-N,N-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド



(2R)-1-フェニルメトキシカルボニルピロリジン-2-カルボン酸 (300mg, 1.20mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (98.2mg, 1.20mmol)、WSCDI (254mg, 1.32mmol)、HOBt (206mg, 1.32mmol) のDCM溶液 (12ml) を0度に冷却し、トリエチルアミン (0.336ml, 2.41mmol) を加え、室温で7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、(2R)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (331mg, 99%) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 277 [M+H]⁺

HPLC保持時間：0.58分（分析条件D）

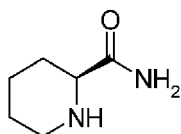
[0949] (2R)-2-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (331mg, 1.20mmol) のMeOH溶液 (24ml) を、連続水素化反応装置 (Thalesnano社製、H-cube) に通した

(10%パラジウム-炭素カートリッジ、流速1ml/分、水素圧1気圧)
。装置を通した後の溶液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(166mg)
を茶色油状物質として得た。

[0950] [実施例764]

アミン17

(2S)-ピペリジン-2-カルボキサミド

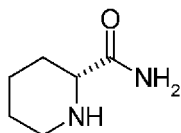


(2S)-ピペリジン-2-カルボキサミドは、文献(Tetrahedron: Asymmetry, 第20巻、第1759-1766頁、2009年)記載の方法に従って、(2S)-ピペリジン-2-カルボン酸より合成した。

[0951] [実施例765]

アミン18

(2R)-ピペリジン-2-カルボキサミド

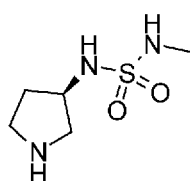


(2R)-ピペリジン-2-カルボキサミドは、文献(Tetrahedron: Asymmetry, 第20巻、第1759-1766頁、2009年)記載の方法に従って、(2R)-ピペリジン-2-カルボン酸より合成した。

[0952] [実施例766]

アミン19

(3R)-N-(メチルスルファモイル)ピロリジン-3-アミン



(3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg, 1.07mmol)、トリエチルアミン(0.893ml, 6.44mmol)のアセトニトリル溶液(4.3ml)にN-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド(580mg, 3.22mmol)を加え、60度で15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、(3R)-3-(メチルスルファモイルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(298mg, quant.)を無色油状物質として得た。

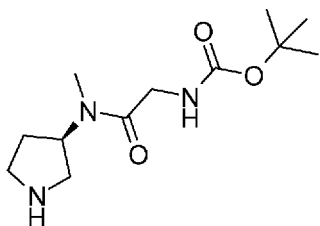
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.52–4.63 (1H, m), 4.28–4.40 (1H, m), 3.88–4.00 (1H, m), 3.54–3.69 (1H, m), 3.22–3.52 (3H, m), 2.70–2.76 (3H, m), 2.11–2.24 (1H, m), 1.84–2.02 (1H, m), 1.46 (9H, s).

[0953] (3R)-3-(メチルスルファモイルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(303mg, 1.09mmol)のDCM溶液(3ml)にTFA(2ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、表題化合物のTFA塩の粗生成物を得た。

[0954] [実施例767]

アミン20

N-[2-[メチル-[(3R)-ピロリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-ブチル



(3R)-1-ベンジル-N-メチルピロリジン-3-アミン(200m

g、1.05 mmol)、HATU (599 mg、1.58 mmol)、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 (239 mg、1.37 mmol) のDCM溶液 (5.2 ml) を0度に冷却し、DIPEA (0.357 ml、2.10 mmol) を加え、室温で3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3回洗浄後、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、N-[2-[[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-メチルアミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル (237 mg, 65%) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 348 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.50分 (分析条件E)

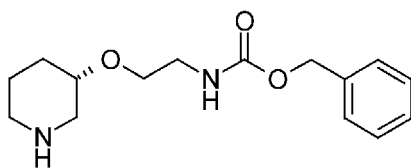
[0955] N-[2-[[(3R)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチル (237 mg, 0.682 mmol) のMeOH溶液 (15 ml) を連続水素化反応装置 (Thalesnano社製、H-cube) に通した (10%パラジウム-炭素カートリッジ、流速1 ml/分、水素圧1気圧)。装置を通した後の溶液を減圧濃縮して表題化合物 (252 mg, 86%) を茶色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 120度) δ: 5.97-6.11 (1H, m), 4.49-4.68 (1H, m), 3.79 (2H, d, J=5.1 Hz), 2.61-3.01 (7H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 1.56-1.72 (1H, m), 1.39 (9H, s)。

[0956] [実施例768]

アミン21

N-[2-[(3S)-ピペリジン-3-イル]オキシエチル]カルバミン酸ベンジル



(3S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (100 mg, 0.497 mmol) の THF 溶液 (0.5 ml) を 0 度に冷却し、水素化ナトリウム (>60% 油性、23.0 mg、0.600 mmol) を加え、10 分間攪拌した。水素化ナトリウム (>60% 油性、24.0 mg、0.626 mmol)、2 - ブロモエタンアミン臭素酸塩 (122 mg、0.596 mmol) を加え、室温で 3 日間攪拌した。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 (3S) - 3 - (2 - アミノエトキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの粗生成物 (124 mg) を黄色油状物質として得た。

[0957] (3S) - 3 - (2 - アミノエトキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの粗生成物 (124 mg)、炭酸水素ナトリウム (99.0 mg、1.18 mmol) のエタノール／水混合溶液 (1／1、2 ml) にクロロギ酸ベンジル (0.140 ml、0.827 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて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 (3S) - 3 - [2 - (フェニルメトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの粗生成物 (178 mg) を黄色油状物質として得た。

[0958] (3S) - 3 - [2 - (フェニルメトキシカルボニルアミノ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの粗生成物 (178 mg) に 4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸

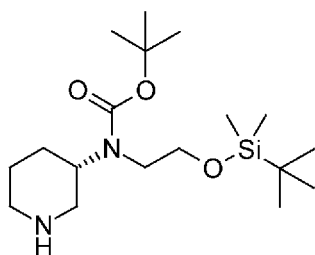
ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物（23 mg、3段階収率16%）を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27–7.40 (5H, m), 5.53–5.65 (1H, m), 5.10 (2H, s), 3.29–3.61 (4H, m), 2.65–3.05 (5H, m), 1.69–1.86 (2H, m), 1.51–1.63 (1H, m), 1.37–1.49 (1H, m).

[0959] [実施例769]

アミン22

N-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル (100 mg、0.499 mmol)、トリエチルアミン (0.104 ml、0.749 mmol) のDCM溶液 (2.5 ml) を0度に冷却し、クロロ酸ベンジル (0.101 ml、0.599 mmol) を加え、1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、(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (159 mg, 95%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 0.82分 (分析条件K)

[0960] (3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルア

ミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (99.5 mg, 0.298 mmol) のDMF溶液 (0.6 ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>60%油性、17.9 mg, 0.448 mmol) を加え、15分間攪拌した。2-ブロモエトキシ-tert-ブチルジメチルシラン (0.128 ml, 0.595 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄後、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、(3S)-3-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチルー [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (89.0 mg, 61%) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.24分 (分析条件K)

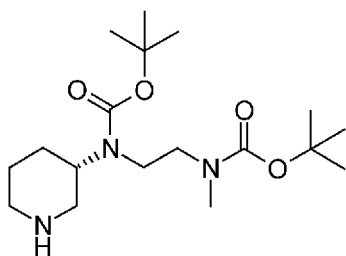
[0961] (3S)-3-[2-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチルー [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (89.0 mg, 0.181 mmol) のMeOH溶液 (1 ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (19.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (57 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

[0962] [実施例770]

アミン23

N-メチルーN-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルー [(3S)-ピペリジン-3-イル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル



(3S)-3-[[2-(tert-butoxy)oxycarbonylamino]piperidin-1-yl]propanoate (487 mg, 1.46 mmol) のDCM溶液 (6 ml) にTFA (4 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、分液した有機層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 (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxylic acid benzyl ester (501 mg) の粗生成物を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 235 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.37分 (分析条件K)

[0963] N-methyl-N-(2-oxoethyl) carbamic acid tert-butyl is, literature (Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol. 12, No. 5147-5160, 2004) described method, N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl carbamic acid tert-butyl more synthesized.

[0964] (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxylic acid benzyl ester (107 mg) and N-methyl-N-(2-oxoethyl) carbamic acid tert-butyl (59.3 mg, 0.343 mmol) のDCM溶液 (2.1 ml) を0度に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (145 mg, 0.685 mmol) を加え、0度で攪拌した。30分後、N-methyl-N-(2-oxoethyl) carbamic acid tert-butyl (6.0 mg, 0.035 mmol) を加え、0度でさらに30分間攪拌した。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 (3S)-3-[[2-[methyl-[(2-tert-butoxy)oxycarbonyl]amino]piperidin-1-yl]propanoate

ルボニル] アミノ] エチルアミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (169 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分 (分析条件K)

[0965] (3S)-3-[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] エチルアミノ] ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (169 mg)、トリエチルアミン (0.180 ml、1.30 mmol) のTHF溶液 (2.2 ml) に Boc_2O (188 mg、0.863 mmol) を加え、室温で3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、(3S)-3-[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] 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-カルボン酸ベンジル (139 mg, 2段階収率62%) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.04分 (分析条件K)

[0966] (3S)-3-[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] 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-カルボン酸ベンジル (112 mg, 0.228 mmol) のMeOH溶液 (2.2 ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (20.0 mg) を加え、水素雰囲気下室温で16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の粗生成物 (91 mg) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

[0967] 薬理学的試験

1. 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%阻害濃度（IC50値）を算出した。

[0968] 2. Path-Hunter DDR1 functional アッセイ
DDR1およびSHC1を過剰発現させたヒト骨肉腫細胞株U2OS（DiscoverRX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℃、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 16 Reagent（DiscoverRX社製）50 μ Lに添加し、96穴プレートに分注した。37℃、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 新田ゼラチン社製）を50 μ L分注し、37℃、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（DiscoverRX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50%阻害濃度（IC50値）を算出した。

結果を表8～17に記す。

[0969]

[表8]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)	Path Hunter IC50 (uM)
128	B-2	0.021	0.45
178	C-2	0.017	2.27
292	F-1	0.043	0.68
293	F-2	0.047	1.27
315	F-15	0.020	0.33
317	F-17	0.029	1.26
334	F-34	0.037	0.64
351	F-43	0.016	1.70
363	F-54	0.015	0.37
364	F-55	0.024	1.31
368	F-59	0.030	1.10
370	F-61	0.016	0.39
379	F-70	0.016	0.15
388	F-79	0.017	0.40
395	F-86	0.042	1.45
396	F-87	0.043	1.48
410	F-101	0.017	0.080
417	F-108	0.025	0.46
474	G-1	0.045	5.52
482	G-5	0.033	3.18
485	G-8	0.030	3.44
487	G-10	0.033	0.32
533	H-5	0.019	1.20
534	H-6	0.0098	0.41
540	H-10	0.012	0.19
542	H-12	0.042	0.55

[0970] [表9]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (μM)
58	A-2	0.018
59	A-3	0.070
61	A-4	0.14
63	A-5	0.12
66	A-6	0.070
69	A-7	0.11
71	A-8	0.095
72	A-9	0.10
76	A-10	0.061
77	A-11	0.049
79	A-12	0.028
80	A-13	0.032
83	A-14	0.032
84	A-15	0.033
86	A-16	0.029
87	A-17	0.027
91	A-18	0.72
94	A-19	0.10
96	A-20	0.29
99	A-21	1.53
101	A-22	0.26
102	A-23	0.046
104	A-24	0.11
105	A-25	0.24
106	A-26	0.26
107	A-27	0.17
112	A-28	0.31
117	A-29	10.66
122	A-30	0.097
127	B-1	0.016
129	B-3	0.023
130	B-4	0.030
131	B-5	0.037
132	B-6	0.052
133	B-7	0.23
139	B-8	0.046
140	B-9	0.034
143	B-10	0.10

[0971]

[表10]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
148	B-11	0.018
149	B-12	0.027
151	B-13	0.032
152	B-14	0.0079
153	B-15	0.011
154	B-16	0.033
159	B-17	0.015
160	B-18	0.045
162	B-19	0.020
163	B-20	0.023
165	B-21	2.42
166	B-22	0.61
171	B-23	0.35
177	C-1	0.025
179	C-3	0.052
180	C-4	0.082
181	C-5	0.082
182	C-6	0.36
183	C-7	0.10
184	C-8	0.20
187	C-9	0.022
188	C-10	0.020
189	C-11	0.052
193	C-12	0.043
196	C-13	2.74
197	C-14	0.17
204	D-1	0.038
205	D-2	0.037
212	D-3	0.016
213	D-4	0.035
219	D-5	2.05
222	D-6	2.43
228	E-1	0.025
229	E-2	0.016
230	E-3	0.033
231	E-4	0.058
237	E-5	0.11
238	E-6	0.012
239	E-7	0.016

[0972]

[表11]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
240	E-8	0.047
241	E-9	0.013
242	E-10	0.015
249	E-11	0.015
250	E-12	0.012
254	E-13	0.031
251	E-14	0.025
252	E-15	0.025
255	E-16	0.043
253	E-17	0.020
260	E-18	0.022
261	E-19	0.034
262	E-20	0.15
263	E-21	0.099
264	E-22	0.086
265	E-23	0.34
266	E-24	0.25
267	E-25	0.29
268	E-26	0.84
275	E-27	0.090
286	E-28	1.12
287	E-29	1.30
294	F-3	0.22
295	F-4	1.13
296	F-5	0.35
297	F-6	0.27
298	F-7	0.23
299	F-8	0.51
300	F-9	0.19
301	F-10	0.099
302	F-11	2.52
305	F-12	0.21
308	F-13	0.030
309	F-14	0.063
316	F-16	0.019
318	F-18	0.12
319	F-19	0.035
320	F-20	0.14
321	F-21	0.080

[0973]

[表12]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
322	F-22	0.084
323	F-23	0.043
324	F-24	0.058
325	F-25	0.098
326	F-26	0.13
327	F-27	0.018
328	F-28	0.028
329	F-29	0.13
330	F-30	0.23
331	F-31	0.053
332	F-32	0.092
333	F-33	0.054
335	F-35	0.029
340	F-36	0.086
342	F-37	0.016
343	F-38	0.11
344	F-39	0.19
462	F-40	0.048
348	F-41	0.025
349	F-42	0.034
353	F-44	0.043
354	F-45	0.35
355	F-46	0.10
356	F-47	0.018
357	F-48	0.024
358	F-49	0.067
359	F-50	0.072
360	F-51	0.14
361	F-52	0.021
362	F-53	0.44
365	F-56	0.16
366	F-57	0.20
367	F-58	0.53
369	F-60	0.14
371	F-62	0.041
372	F-63	0.054
373	F-64	0.090
374	F-65	0.079
375	F-66	0.15

[0974]

[表13]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
376	F-67	0.075
377	F-68	0.057
378	F-69	3.22
380	F-71	0.28
381	F-72	0.020
382	F-73	0.047
383	F-74	0.073
384	F-75	0.13
385	F-76	0.98
386	F-77	0.025
387	F-78	1.80
389	F-80	0.032
390	F-81	0.26
391	F-82	0.53
392	F-83	4.65
393	F-84	0.033
394	F-85	0.26
397	F-88	0.11
398	F-89	0.097
399	F-90	0.15
400	F-91	0.022
401	F-92	0.027
402	F-93	0.14
403	F-94	0.059
404	F-95	0.98
405	F-96	0.024
406	F-97	0.029
407	F-98	0.14
408	F-99	0.15
409	F-100	1.00
411	F-102	0.31
412	F-103	0.022
413	F-104	0.020
414	F-105	0.12
415	F-106	0.069
416	F-107	0.83
418	F-109	0.083
419	F-110	0.041
420	F-111	0.24

[0975]

[表14]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
421	F-112	0.076
422	F-113	1.19
423	F-114	0.049
424	F-115	0.16
425	F-116	0.14
426	F-117	0.14
427	F-118	0.10
428	F-119	0.44
429	F-120	0.11
430	F-121	0.030
431	F-122	0.021
432	F-123	0.043
433	F-124	0.046
435	F-125	0.088
436	F-126	0.21
437	F-127	0.58
439	F-128	0.036
440	F-129	0.030
441	F-130	0.082
442	F-131	0.098
443	F-132	0.069
444	F-133	1.46
456	F-134	0.15
445	F-135	0.088
446	F-136	0.32
447	F-137	0.10
448	F-138	0.64
449	F-139	0.058
458	F-140	0.11
450	F-141	0.11
459	F-142	0.84
460	F-143	1.95
451	F-144	0.088
452	F-145	0.13
453	F-146	0.41
454	F-147	0.25
455	F-148	0.084
465	F-149	0.052
469	F-150	0.24

[0976]

[表15]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
475	G-2	0.10
476	G-3	0.11
477	G-4	0.41
483	G-6	0.034
484	G-7	1.24
486	G-9	0.27
488	G-11	0.043
489	G-12	0.12
490	G-13	0.16
492	G-14	0.053
493	G-15	1.03
494	G-16	0.038
495	G-17	0.049
496	G-18	0.14
497	G-19	0.27
498	G-20	0.024
499	G-21	3.96
500	G-22	0.034
501	G-23	0.076
502	G-24	0.36
503	G-25	0.33
504	G-26	3.23
505	G-27	0.042
506	G-28	0.022
507	G-29	0.047
508	G-30	0.11
509	G-31	0.081
510	G-32	0.032
511	G-33	0.017
512	G-34	0.016
515	G-35	0.15
517	G-36	1.07
523	H-1	0.069
524	H-2	0.038
530	H-3	0.026
531	H-4	0.094
535	H-7	0.014
536	H-8	0.018
537	H-9	0.065

[0977]

[表16]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
541	H-11	0.046
547	H-13	0.12
548	H-14	0.20
551	H-15	0.018
553	H-16	0.040
554	H-17	0.090
555	H-18	0.20
556	H-19	0.085
566	I-1	0.60
573	I-2	0.16
574	I-3	0.086
575	I-4	0.23
576	I-5	0.60
583	I-6	0.069
584	I-7	0.019
585	I-8	0.053
586	I-9	0.21
587	I-10	0.37

[0978]

[表17]

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC ₅₀ (μM)
52	A-1	0.049
595	FF-1	0.028
598	FF-2	0.031
599	FF-3	0.037
606	FF-4	0.46
615	FF-5	0.38
617	FF-6	0.16
620	FF-7	0.082
621	FF-8	0.069
623	FF-9	0.045
629	J-1	0.033
632	J-2	0.093
634	J-3	0.032
635	J-4	0.070
635	J-5	0.054
635	J-6	0.38
636	J-7	0.068
648	K-1	0.10
658	K-2	0.065
663	K-3	0.026
672	L-1	0.017
673	L-2	0.066
674	L-3	0.22
676	L-4	2.43
677	L-5	0.021
679	L-6	0.043
680	L-7	0.089
684	M-1	0.54
685	M-2	0.32
686	M-3	2.89
701	N-1	0.026
707	N-2	0.092

715	N-3	0.50
720	N-6	25.9
722	N-7	0.031
724	N-8	0.044
725	N-9	0.022
731	N-10	10.1
739	N-11	0.087
740	N-12	10.3
741	N-13	0.12
747	N-14	0.59

[0979] 3. 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ヌードマウス（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）を移植した担癌マウスを用いて行った。

[0980] 購入したヌードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ 1×10^7 個のMFE-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 $\times$ 短径²／2（mm³））。腫瘍体積がおよそ200mm³になった時点での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（TGI）＝（1－薬剤処理群の腫瘍体積増殖／対照群の腫瘍体積増殖） $\times$ 100（％）

[0981] 結果を表18および図1に示す。

[表18]

化合物番号	抗腫瘍効果	
	用量（mg/kg）	11日経過後のTGI（％）
F-1	200	61

[0982] 4. 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4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。

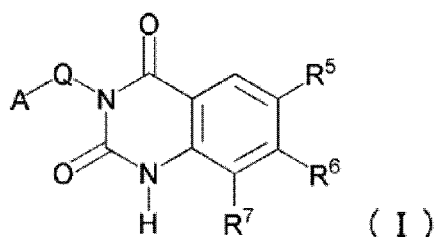
[0983] これらの結果より、本発明化合物の高いDDR1阻害活性と抗腫瘍効果を有することが認められた。

産業上の利用可能性

[0984] 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。

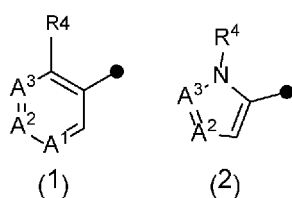
請求の範囲

[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、



Qは、CH₂またはNHを示し；

A¹は、N、またはCR¹を示し；

R¹は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルコキシ基、ハロゲン原子、またはシアノ基を示し、該C₁₋₃アルキル基、および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く、

A²および／またはA³がNの場合には、R¹は、水素原子であってもよく；

A²は、N、またはCR²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、N、またはCR³を示し；

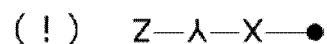
R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、またはハロゲン原子を示し；

R⁴は、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、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、C₃₋₈シクロアルキル

アルファニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールニル基、または C_{6-10} アリールスルファニル基を示し；

R^5 は、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、シアル基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 $4 \sim 10$ 員芳香族複素環、 $3 \sim 12$ 員複素環または C_{1-6} アルキルスルファニル基を示し、該 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、または C_{1-6} アルキルスルファニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} 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(1)で表わされる基を示し、該 C_{1-6} 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(1)中、

Xは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ を示し、
Yは $4 \sim 10$ 員芳香族複素環、 $3 \sim 12$ 員複素環、または $4 \sim 10$ 員芳香族複素環を示し、該 $4 \sim 10$ 員芳香族複素環、 $3 \sim 12$ 員複素環および $4 \sim 10$ 員芳香族複素環は1～5個のハロゲン原子、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_{3-8} シクロアルキル基、 $-(CH_2)_mNRaRb$ 、 $-NHCO(CH_2)_mRc$ 、 $-(CH_2)_mNHCO Rc$ 、 $-NH(CH_2)_mCORc$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)CORc$ 、 $-(CH_2)_mORD$ 、 $-(CH_2)_mCORe$ 、 $-(CH_2)_mCOORf$ 、 $-(CH_2)_mSO_2Rf$ 、 $-(CH_2)_mCONRgRh$ 、 $4 \sim 10$ 員芳香族複素環、 $4 \sim 10$ 員芳香族複素環、または $3 \sim 12$ 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、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、

m は 0、1、2、または 3 を示し、

R a、R b は同一又は異なつて、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 $3 \sim 12$ 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_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、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、または C_{2-6} アルキニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 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、

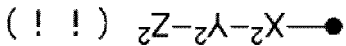
R e は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

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、

R g、R h は同一又は異なつて、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、

R i は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アル

ニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、または下記式(!!)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、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、 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_{3-7} シクロアルキル基、シアノ基、または $COOR$

!を示し、

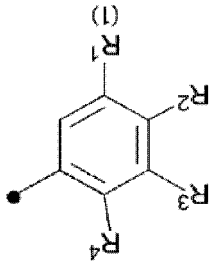
p は0、1、または2を示し、

R^1 は、 C_{1-6} アルキル基を示す。]

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(1)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] Qが CH_2 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。

R^2 が、水素原子、または C_{1-3} アルキル基である請求項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。

R^3 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子である

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。

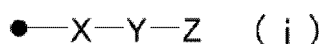
R^4 が C_{1-6} アルキルアルホニル基、または C_{1-6} アルキルアルフ

[請求項6]

ニル基である請求項 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] 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 ～ 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] 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 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、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、ピリジン、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、 $-(CH_2)_m NR_a R_b$ 、 $-NHCO(CH_2)_m R_c$ 、 $-(CH_2)_m NHCO R_c$ 、 $-NH(CH_2)_m CO R_c$ 、 $-(CH_2)_m N(CH_3)CO R_c$ 、 OR_d 、 $-COR_e$ 、 $-COOR_e$ 、 $-NH SO_2 R_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-(CH_2)_m CONR_g R_h$ 、またはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、もしくはオキセタンを示し、該ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、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／またはオキシ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、 $-SO_2 CH_3$ 、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C₁₋₃アルキル基は1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂アルキルアミノ基、および／またはジC₁₋₂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、C₁₋₂アルキル基またはC₂₋₃アルケニル基を示し、該C₁₋₂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、

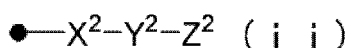
R^eは、水素原子、またはC₁₋₄アルキル基を示し、該C₁₋₄アルキル基はアミノ基で置換されていてもよく、

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1～7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9] R⁷はC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₁₋₆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C₁₋₆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、



X²は、 $\text{---CH}_2\text{---}$ を示し、

Y²は、ピペラジンを示し、

Z²は、水素原子、メチル基、またはCOORⁱを示し、

RⁱはC₁₋₆アルキル基を示す

請求項1～8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10] 請求項1～9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11] 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10記載の医薬。

- [請求項12] 線維症、および／または炎症の治療用である請求項10記載の医薬品。
- [請求項13] 請求項1～9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14] 請求項1～9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15] 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1～9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16] 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1～9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17] 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1～9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18] 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1～9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。