

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7641917号

(P7641917)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/538(2006.01)

A 6 1 K 31/538

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 8 (全179頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-570931(P2021-570931)

(86)(22)出願日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(65)公表番号 特表2022-534751(P2022-534751  
A)

(43)公表日 令和4年8月3日(2022.8.3)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/064914

(87)国際公開番号 WO2020/239952

(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)

審査請求日 令和5年5月26日(2023.5.26)

(31)優先権主張番号 19177604.6

(32)優先日 令和1年5月31日(2019.5.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 19201168.2

(32)優先日 令和1年10月2日(2019.10.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 591095465

キエシ・ファルマチエウテイ・ソチエ

タ・ペル・アチオニ

イタリア・バルマ・ピアパレルモ26 /  
エイ

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(74)代理人 100221578

弁理士 林 康次郎

(72)発明者 ブルーノ・バオロ

イタリア43122バルマ、ヴィア・パ  
レルモ26 / ア

(72)発明者 ピアジェッティ、マッテオ

最終頁に続く

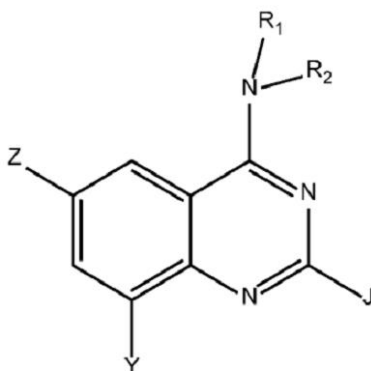
(54)【発明の名称】 P 2 X 3 阻害剤としてのアミノキナゾリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

〔式中、

Zは(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリールから選択され、ここで  
任意の前記ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリールは場合により、(C<sub>1</sub> -

C<sub>3</sub>)アルキル -、ハロ、CN、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)NC(O) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル -、R<sup>A</sup>O -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン -、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル -、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub> -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub> は H または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sub>2</sub> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、ヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - および R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - から成る群から選択され、

ここで任意の前記アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、ハロ、オキソ、R<sup>A</sup>O -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、ヘテロアリール、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - (C(O)R<sup>C</sup>、- C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)、- SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)、場合によりハロで置換されていてよいアリール、- OR<sup>C</sup>、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、- C(O)R<sup>A</sup> から選択される 1 以上の基で置換されていてよい；

R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> はそれぞれの場合において、独立して H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルから成る群から選択され、または

R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> はそれらが結合する窒素原子と一体となって、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルおよびオキソから選択される 1 以上の基で場合により置換されていてよい、窒素または酸素であるさらなるヘテロ原子を含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；R<sup>C</sup> は、それぞれの場合において、H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N -、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - から成る群から選択され；

Y は、- OR<sup>D</sup>、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub>、ハロ、- NH SO<sub>2</sub> R<sup>C</sup>、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

ここで任意の前記ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、- C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>) から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sup>D</sup> は、それぞれの場合において、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、R<sup>C</sup>O C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、R<sup>C</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - から成る群から選択され、

ここで任意の前記ヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

J は H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、- OR<sup>C</sup> およびハロから成る群から選択される J

の化合物であって、下記から成る群から選択される化合物：

6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エチル)ピリジン - 2 (1 H) - オン、

6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、

6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、

((R) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、

(R) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、

8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イ

10

20

30

40

50

ル)エチル]- 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル]- 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 -  
 イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナ  
 ンチオマー 1、  
 N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル]- 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 -  
 イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナ  
 ンチオマー 2、  
 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル] - 8  
 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミン、  
 N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)  
 - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン  
 - 3 - イル)エチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン -  
 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - (1 - (ピリダジン - 3 - イル)エチル)  
 - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - (2 - メトキシエトキシ) - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 6 - (5  
 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 2 - ((4 - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 6 - (5 - メチルチアゾ  
 ール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)エタン - 1 - オール、  
 N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)  
 - 8 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ)キナゾリン - 4 - アミン、  
 N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)  
 - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミ  
 ジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸、  
 2 - ((4 - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 6 - (5 - メチルピリミ  
 ジン - 2 - イル)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩、  
 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)ア  
 ミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸 塩酸塩、  
 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - (オ  
 キセタン - 3 - イルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン、  
 N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル]- 6 - (5 - メチ  
 ルチアゾール - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 -  
 アミン、  
 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - N - [(1 R) - 1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサ  
 ジアゾール - 3 - イル)エチル]- 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン  
 - 4 - アミン、  
 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール  
 - 2 - イル)エチル]- 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミ  
 ンの単一のエナンチオマー 1、  
 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール  
 - 2 - イル)エチル]- 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミ  
 ンの単一のエナンチオマー 2、  
 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - N - [1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾ  
 ール - 5 - イル)エチル]- 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 -  
 アミンの単一のエナンチオマー 1、  
 6 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (2 - (トリフ  
 ルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (3 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチル

10

20

30

40

50

ピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 6 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 6 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 6 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 6 - (3 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	10
(R) - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 8 - メトキシ - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(R) - 6 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
(8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)エチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	20
8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)エチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - [(3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	30
8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - [(3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
4 - (((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、	
8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - N - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、	40
N - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
N - ((3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
N - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー、	
8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - [6 - (トリフルオロメ	50



チル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー、  
 8 - メトキシ - N - [1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル  
 ] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマ  
 ー 1、  
 8 - メトキシ - N - [1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル  
 ] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマ  
 ー 2、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3  
 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマ  
 ー 1、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3  
 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマ  
 ー 2、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 -  
 チアジアゾール - 2 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル) - N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 -  
 チアジアゾール - 2 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2、  
 8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イ  
 ル)エチル] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエ  
 ナンチオマー 1、  
 8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イ  
 ル)エチル] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエ  
 ナンチオマー 2、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1, 2, 4  
 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((3 - メチル - 1, 2, 4  
 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1, 3, 4  
 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((3 - メチルイソキサゾー  
 ル - 5 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル) -  
 6 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルピ  
 リジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(5 - メチルイソキサゾール -  
 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - [(5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチル -  
 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 -  
 イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - [(1 - メチルピラゾール - 3 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチル - 2 -  
 ピリジル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] -  
 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - N - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] -  
 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [[3 - (トリフルオロメチル)  
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル]メチル]キナゾリン - 4 - アミン、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [[2 - (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

ピリミジン - 5 - イル]メチル]キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((2 - (トリフルオロメチル)	
ピリミジン - 5 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
4 - (((6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、	
4 - (((6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 (1 H) - オン、	
6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、	10
4 - (((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン、	
6 - (((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピリジン - 2 (1 H) - オン、	
8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン、	20
6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - [(1 R) - 1 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミン、	
6 - (4 - フルオロフェニル) - N - [(5 - フルオロ - 2 - ピリジル)メチル] - 8 - メトキシ - キナゾリン - 4 - アミン、	
8 - メトキシ - N - [1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1、	30
8 - メトキシ - N - [1 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチル - 2 - ピリジル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2、	
8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1、	
8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2、	
2 - ((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エタン - 1 - オールの単一のエナンチオマー 2、	40
6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1、	
6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2、	
N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1、	
N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチ	50

ルチアゾール - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 -  
 アミンの単一のエナンチオマー 2、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3  
 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3  
 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマ  
 ー 2、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - メチル - 1, 2  
 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオ  
 マー 1 の単一のエナンチオマー 1、  
 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - メチル - 1, 2  
 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオ  
 マー 2、  
 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - N - [(1 S) - 1 - [2 - (トリフルオロメチ  
 ル)ピリミジン - 5 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミン 塩酸塩、  
 6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エ  
 チル)ピリジン - 2 (1 H) - オン)の単一のエナンチオマー 1、  
 6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エ  
 チル)ピリジン - 2 (1 H) - オン)の単一のエナンチオマー 2、  
 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - (1 - (3 - (ピリジン - 4 -  
 イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)  
 - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 ((R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (モルホリノスルホニル) - N - (1 - (2 - (トリ  
 フルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R a c) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾ  
 ール - 2 - イル)エチル) - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 4 - ((1 - (6 - メチルピリダジ  
 ン - 3 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 6 - (4 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 4 - ((1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 -  
 チアジアゾール - 2 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 6 - (4 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 4 - ((1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 -  
 オキサジアゾール - 3 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4 - ((1 - (6 - メチルピリダジン - 3  
 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4 - ((1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 -  
 オキサジアゾール - 3 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 (6 - (4 - フルオロフェニル) - N - メチル - 4 - ((1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジ  
 アゾール - 2 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - スルホンアミド、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)  
 - 8 - (ピペラジン - 1 - イルスルホニル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾ  
 ール - 3 - イル)エチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イルスルホニル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - N - (1 - (2 - (トリ  
 フルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (ピリミジン - 5 - イル) - N - (1 - (2 - (トリ  
 フルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N -  
 (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン、  
 (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 -

10

20

30

40

50

イル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロ - メチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン  
- 4 - アミン、

4 - [(4 - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチルアミノ] - 6 - (5 - メチルピリ  
ミジン - 2 - イル)キナゾリン - 8 - イル]オキシメチル]テトラヒドロピラン - 4 - オール  
、

8 - (5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 8 - イルオキシ) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N  
- [(1 R) - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]エチル]キナゾリン - 4  
- アミン、

8 - ((2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イル)オキシ) - 6 - (4 - フルオロフェニ  
ル) - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリ  
ン - 4 - アミン、

10

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メトキシ] - N - [(  
6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、

3 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチルアミノ  
]キナゾリン - 8 - イル]オキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

2 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチルアミノ  
]キナゾリン - 8 - イル]オキシ - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アセトアミド、

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) - N - [(6 - メチル  
ピリダジン - 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、

2 - ((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミ  
ノ) - 1 - モルホリノエタン - 1 - オン、

20

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - (1 - (3 - (ピリジン - 4 -  
イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一  
のエナンチオマー 1、

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - (1 - (3 - (ピリジン - 4 -  
イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一  
のエナンチオマー 2、

6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピ  
リダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン、

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,  
2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチ  
オマー 1、および

30

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) - 1,  
2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチ  
オマー 2。

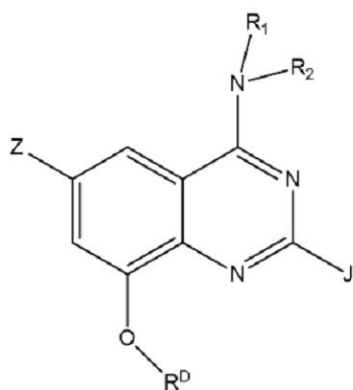
#### 【請求項 2】

Y が - O R<sup>D</sup> である式(Ia)

40

50

## 【化 2】



(Ia)

〔式中、

Zはアリールから成る群から選択され、

ここで任意の前記アリールは場合により、ハロから選択される1以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub>はHであり、R<sub>2</sub>はヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルから選択される1以上の基で置換されていてよく；R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>はそれぞれの場合において、独立してHであるか、または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - から成る群から選択され；R<sup>C</sup>は、それぞれの場合において、Hであるか、または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから成る群から選択され；R<sup>D</sup>はH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、R<sup>C</sup>OC(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>C</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルから選択される1以上の基で置換されていてよく；

JはHである〕

により表される請求項1に記載の化合物であって、下記から成る群から選択される化合物：

(R) - 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸、6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [(3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メトキシ] - N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン、3 - [6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチルアミノ]キナゾリン - 8 - イル]オキシ - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、6 - (4 - フルオロフェニル) - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - (オキセタン - 3 - イルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン、6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エチル)ピリジン - 2 (1H) - オンの単一のエナンチオマー1、および6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エチル)ピリジン - 2 (1H) - オンの単一のエナンチオマー2。

## 【請求項3】

請求項1または2で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でまたは

10

20

30

40

50

1以上の別の有効成分との組合せで、1以上の薬学的に許容される担体または賦形剤との混合物で含む、医薬組成物。

【請求項4】

経口投与のための、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

医薬として使用するための、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

P2X<sub>3</sub>受容体が関与するいずれかの疾患の処置に使用するための、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

咳嗽、亜急性または慢性咳嗽、治療抵抗性咳嗽、特発性慢性咳嗽、ウイルス感染後の咳嗽、医原性咳嗽、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)ならびにCOPD、喘息および気管支痙攣のような呼吸器疾患に関連する咳嗽を含む呼吸器疾患の予防および/または処置における使用のための、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

慢性咳嗽の処置における使用のための、請求項3または4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、P2Xプリン受容体3を阻害する化合物(以後、P2X<sub>3</sub>阻害剤と称する)に関し；特に、本発明は、アミノキナゾリン誘導体である化合物、このような化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物およびそれらの治療的使用に関する。

【0002】

本発明の化合物は、P2X<sub>3</sub>受容体メカニズムに関連する多くの障害、例えば、咳嗽、喘息、特発性肺線維症(IPF)および慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む呼吸器疾患の処置に有用であり得る。

【背景技術】

【0003】

P2X受容体は、細胞外アデノシン5-トリホスフェート(ATP)により活性化された細胞表面イオンチャネルである。P2X受容体ファミリーは、ホモマー性およびヘテロマー性チャネルとして集合する7種の異なるサブユニットサブタイプ(P2X<sub>1</sub>~7)から構成される三量体集合体である。全てのサブユニットは、細胞内末端を含む共通のトポロジー、イオンチャネルを形成する2つの膜貫通らせん体およびATP結合部位を含む大型の細胞外ドメインを含む共通のトポロジーを共有する。ホモマー性P2X<sub>1</sub>、P2X<sub>2</sub>、P2X<sub>3</sub>、P2X<sub>4</sub>、P2X<sub>5</sub>およびP2X<sub>7</sub>チャネルならびにヘテロマー性P2X<sub>2/3</sub>およびP2X<sub>1/5</sub>チャネルは、異種発現後に完全に特徴付けられている。P2X受容体は、多量に分布され、機能的応答はニューロン、膠細胞、上皮、内皮、骨、筋肉および造血組織において見られる。平滑筋において、P2X受容体は交感運動神経から(例えば、射出時に)放出されたATPに応答する。感覚神経において、それらはいくつかの臓器(例えば、膀胱、腸)における求心性シグナルの開始に関与し、組織損傷および炎症性刺激の感知において重要な役割を果たす。P2X受容体を介するATPシグナル伝達のための傍分泌の役割は、神経脳下垂体、道管腺、気道上皮、腎臓、骨および造血組織におけるものである可能性がある。(RA. North: Molecular Physiology of P2X Receptors; Physiol Rev, Vol 82, Oct 2002)。全てのP2X受容体は、Na<sup>+</sup>およびCa<sup>2+</sup>イオンに対して透過性である非選択的カチオンチャネルであり、ATPにより活性化される；しかしながら、受容体サブタイプの薬理学は、ATPおよび小分子アンタゴニストに対する感受性によって変化する(K Kaczmarek-Hajek et al: Molecular and functional properties of P2X receptors - recent progress and persisting challenges; Purinergic Signalling 8:375-417, 2012)。

【0004】

ヒトにおいて、P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受容体は、mRNAレベルで心臓および脊髄において、およびタンパク質レベルでDRG、腸(壁内神経叢ニューロン)、膀胱(尿路上皮および尿路内皮)および歯髄において報告されている(Garcia-Guzman M et al: Molecular characterization and pharmacological properties of the human P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> purinoceptor: Brain Res Mol Brain Res. 1997; 47(1-2):59-66)。

#### 【0005】

気道の感覚神経機能におけるP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受容体の神経生理学的役割は、体性侵害受容を媒介する役割と類似する(Undem BJ and Nassenstein C: Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease, Respir Physiol Neurobiol 167: 36-44, 2009)。この類似性は、咳嗽および気管支過敏性を含む気道機能不全の症状におけるP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受容体の関与に関する仮説を生じさせた(Ford AP: In pursuit of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization, Purinergic signal 8 (suppl 1):3-26, 2012; North RA, Jarvis MF P<sub>2</sub>X Receptors as Drug Targets; Mol Pharmacol, 83:759-769, 2013)。P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>サブユニットはまた、多くのニューロン、特にDRG、下神経節、孤束核および味蕾内に共存する(Cheung KK, Burnstock G: Localization of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> receptors and coexpression with P<sub>2</sub>X<sub>2</sub> receptors during rat embryonic neurogenesis. J Comp Neurol 443(4):368-382 2002)。

10

#### 【0006】

糖尿病性神経障害性疼痛の処置のために、P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>アンタゴニストが提案された(Guo J et al: Contributions of purinergic P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> receptors within the midbrain periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, J Physiol Sci Jan;65(1):99-104 2015)。

20

#### 【0007】

P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>およびP<sub>2</sub>X<sub>2/3</sub>チャネルは、関節炎の関節痛覚過敏の発生に重要な役割を果たす(Teixeira JM et al: P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> and P<sub>2</sub>X<sub>2/3</sub> Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, Mol Neurobiol Oct;54(8):6174-6186, 2017)。

#### 【0008】

P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>はまた、膀胱痛の治療的処置のための潜在的な標的である。それらはまた、尿管痙攣を処置するための、および尿管結石を通過しやすくするための鎮痛剤標的であるとも提案された(Canda AE et al: Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments, Urol Int. 78(4):289-98, 2007)。

30

#### 【0009】

P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>過剰発現は、肝細胞癌患者の無再発生存率の低下に関与し、P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>を潜在的な治療標的として同定する(Maynard JP et al: P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients Oncotarget Dec 1;6(38):41162-79, 2015)。

#### 【0010】

P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>アンタゴニストは、勃起機能の回復を改善する可能性があることが示唆された(Li CL et al: Effects of intracavernous injection of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> and NK1 receptor antagonists on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, Andrologia . Feb;47(1):25-9, 2015)。

40

#### 【0011】

ATPは前臨床モデルにおいてクエン酸誘発性およびヒスタミン誘発性の咳嗽を増強するが、この作用はP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>選択的アンタゴニストにより低減され得る(Kamei J and Takahashi Y: Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the 咳嗽 reflex sensitivity in guinea pigs, Oct 10;547(1-3):160-4, 2006)。ヒトにおいて、ATPの局所送達咳嗽および気管支痙攣を開始させる(Basoglu OK et al: Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmoker

50

s and patients with asthma, Chest. Oct;128(4):1905-9, 2005)。

【 0 0 1 2 】

慢性咳嗽の処置のための P 2 X <sub>3</sub> アンタゴニストの治療上の見込みは、FordおよびUndemにより初めて認識された(Ford AP, Undem BJ: The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders, Front Cell Neurosci, Dec 19;7:267, 2013)。P 2 X <sub>3</sub> は気道求心神経により発現され、咳嗽反射の過感受性を媒介し、これは経口 P 2 X <sub>3</sub> アンタゴニスト、AF - 2 1 9 により劇的に低減される(Abdulqawi et al: P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, Lancet 385, 1198-205, 2015)。

10

【 0 0 1 3 】

ATPは、P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> ヘテロ多量体受容体を介して主に作用する味覚系における重要な神経伝達物質である。結果的に、味覚機能の攪乱は、プリン作動性 P 2 X <sub>3</sub> アンタゴニストを用いた疼痛、慢性咳嗽および他の状態の治験の意図しない結果であり得る(Vandenbeuch A et al: Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 3;110(36):14789-94, 2013. Bo X et al: Localization of ATP-gated P2X2 and P2X3 receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, Neuroreport, 10(5):1107-11, 1999)。

【 0 0 1 4 】

P 2 X <sub>3</sub> および / または P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> 阻害剤として、多様な化合物が文献に記載されている。

20

【 0 0 1 5 】

国際公開第 2 0 1 7 0 5 8 6 4 5 号(Afferent Pharmaceuticals INC)には、有効量の開示された化合物を投与することによる、呼吸器疾患又は障害に関連する咳嗽を含む、咳嗽、慢性咳嗽および咳衝動を含む障害の処置のための、ジアミノピリミジン P 2 X <sub>3</sub> / P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> アンタゴニストの使用が開示されている。しかしながら、アミノキナゾリン誘導体は開示されていない。

【 0 0 1 6 】

国際公開第 2 0 1 7 0 1 1 7 2 9 号(Patara Pharma LLC)には、肺疾患および状態の処置のための、クロモリンまたはその薬学的に許容される塩および P 2 X <sub>3</sub> および / または P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> 受容体アンタゴニストの鎮咳剤としての使用が開示されている。

30

【 0 0 1 7 】

国際公開第 2 0 1 6 0 9 1 7 7 6 号(Evotec AG)には、P 2 X <sub>3</sub> 受容体を阻害する 1,3 - チアゾール - 2 - イル置換ベンズアミド化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物、および呼吸器疾患を含むいくつかの障害の処置のための化合物の使用が開示されている。

【 0 0 1 8 】

国際公開第 2 0 1 6 0 8 8 8 3 8 号(塩野義製薬)には、新規な P 2 X <sub>3</sub> および / または P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有するプリン誘導体化合物が開示されている。

【 0 0 1 9 】

国際公開第 2 0 1 6 0 8 4 9 2 2 号(塩野義製薬)には、新規な P 2 X <sub>3</sub> および / または P 2 X <sub>2</sub> / <sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有するトリアジン誘導体化合物が開示されている。

40

【 0 0 2 0 】

国際公開第 2 0 0 8 1 2 3 9 6 3 号(Renovis)は、テトラヒドロピリド[4,3 - d]ピリミジン類の縮合ヘテロ環式化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物に関する。開示された化合物を投与することによる、いくつかの障害、例えば、神経変性障害、疼痛、喘息、自己免疫性障害を予防および / または処置するための方法もまた、提供される。

【 0 0 2 1 】

国際公開第 2 0 0 8 1 3 0 4 8 1 号(Renovis)には、テトラヒドロピリド[4,3 - d]ピリミジン類の 2 - シアノフェニル縮合ヘテロ環式化合物およびこのような化合物を含む医

50



薬組成物が開示されている。

【 0 0 2 2 】

国際公開第 2 0 1 0 0 3 3 1 6 8 号(Renovis)には、P 2 X プリン作動性受容体に関連する疾患の処置に有用であると考えられるフェニルまたはピリジルで置換された一連のベンズアミド、およびより具体的には、P 2 X<sub>3</sub> 受容体および / または P 2 X<sub>2</sub> /<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストが開示されている。しかしながら、アミノキナゾリン誘導体は開示されていない。

【 0 0 2 3 】

国際公開第 2 0 0 9 1 1 0 9 8 5 号(Renovis)は、フェニルおよびピリジル置換されたベンズアミド化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物に関するが、本発明の化合物と異なる化合物であるチアゾール置換されたベンズアミドを除く。

10

【 0 0 2 4 】

国際公開第 2 0 0 8 0 0 0 6 4 5 号(Roche)には、泌尿生殖器、疼痛、消化器および呼吸器疾患、状態および障害の処置に有用な P 2 X<sub>3</sub> および / または P 2 X<sub>2</sub> /<sub>3</sub> 受容体テトラゾール置換アリアルアミド化合物アンタゴニストが開示されている。

【 0 0 2 5 】

上記で引用された先行技術にかかわらず、多くの治療分野、例えば、特に呼吸器疾患における P 2 X<sub>3</sub> 受容体に関連する疾患の処置のための、好ましくは P 2 X<sub>3</sub> 受容体に対する選択的作用を有する新規アミノキナゾリン化合物の必要性が未だ存在する。

【 0 0 2 6 】

注目すべきこととして、先行技術には前記の必要性の解決法を示す一般式 ( I ) の本発明のアミノキナゾリン誘導体化合物は記載または示唆されていない。

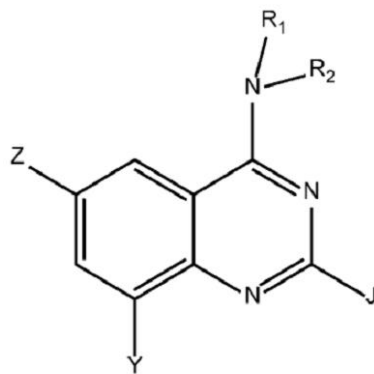
20

【発明の概要】

【 0 0 2 7 】

本発明とは、式 ( I )

【化 1 】



(I)

30

〔式中、

Z は (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(R<sup>A</sup> R<sup>B</sup>)N - 、ヘテロアリール、アリールから成る群から選択され、

ここで任意の前記アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル - 、ハロ、CN、(R<sup>A</sup> R<sup>B</sup>)NC(O) - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル - 、R<sup>A</sup>O - 、(R<sup>A</sup> R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル - 、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub> - 、(R<sup>A</sup> R<sup>B</sup>)N - から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub> は H または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sub>2</sub> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、ヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>

40

50

)アルキル -、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル -、( $R^A R^B$ )N( $C_1 - C_6$ )アルキレン -、( $R^A R^B$ )N(O)C( $C_1 - C_4$ )アルキレン -、 $R^A O(C_1 - C_4)$ アルキレン - から成る群から選択され、

ここで任意の前記アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキル、 $R^A O(C_1 - C_4)$ アルキレン -、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、ハロ、オキソ、 $R^A O -$ 、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル -、ヘテロアリール、( $R^A R^B$ )N - ( $C(O)R^C$ 、 $- C(O)N(R^A R^B)$ 、 $- SO_2 N(R^A R^B)$ 、 $- O(C_1 - C_4)$ アルキレン -  $N(R^A R^B)$ 、場合によりハロで置換されていてよいアリール、 $- OR^C$ 、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル -、 $- C(O)R^A$  から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

$R^A$  および  $R^B$  はそれぞれの場合において、独立して H であるか、または ( $C_1 - C_4$ )アルキル -、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキルから成る群から選択されるか、または

$R^A$  および  $R^B$  は、それらが結合する窒素原子と一体となって、( $C_1 - C_4$ )アルキルおよびオキソから選択される 1 以上の基で場合により置換されていてよい、窒素または酸素であるさらなるヘテロ原子を場合により含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；

$R^C$  は、それぞれの場合において H であるか、または ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $R^A R^B$ )N -、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル - から成る群から選択され；

Y は H、 $- OR^D$ 、 $R^C SO_2$ 、ハロ、 $- NH SO_2 R^C$ 、ヘテロアリール、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキルおよび  $- C(O)N(R^A R^B)$  から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

$R^D$  は H、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル -、 $R^C O C(O)(C_1 - C_4)$ アルキレン -、( $R^A R^B$ )N( $C_1 - C_6$ )アルキレン -、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル -、 $R^C O(C_1 - C_4)$ アルキレン -、( $R^A R^B$ )N(O)C( $C_1 - C_4$ )アルキレン - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロシクロアルキルは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

J は H であるか、または ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $R^A R^B$ )N -、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、 $- OR^C$  およびハロから成る群から選択される J

の化合物をいう。

#### 【0028】

第二の態様において、本発明とは、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でまたは 1 以上の別の有効成分との組合せで、1 以上の薬学的に許容される担体または賦形剤との混合物で含む、医薬組成物をいう。

#### 【0029】

第三の態様において、本発明は、医薬として使用するための式(I)の化合物を提供する。

#### 【0030】

さらなる態様において、本発明は、 $P_2 X_3$  受容体が関与するいずれかの疾患の処置における使用のための、式(I)の化合物の使用を提供する。

#### 【0031】

さらなる態様において、本発明とは、咳嗽、亜急性または慢性咳嗽、治療抵抗性咳嗽、特発性慢性咳嗽、ウイルス感染後の咳嗽、医原性咳嗽、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)ならびに COPD、喘息および気管支痙攣のような呼吸器疾患に関連する咳嗽の予防および/または処置における使用のための、式(I)の化合物をいう。

#### 【0032】

さらなる態様において、本発明とは、式Ib

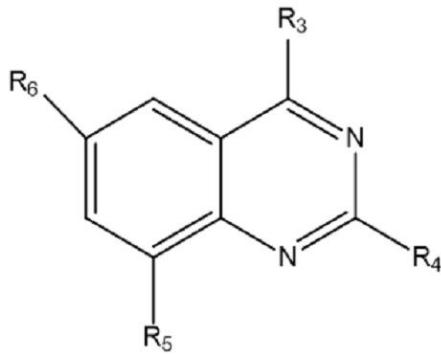
10

20

30

40

## 【化 2】



(Ib)

10

〔式中

R<sub>3</sub> はOHまたはハロであり、R<sub>4</sub> はHまたはOHであり、R<sub>5</sub> はハロまたは -OMeであり、R<sub>6</sub> はハロまたはZであり、

Zは上記で定義されるとおりである〕

20

の化合物をいう。

## 【0033】

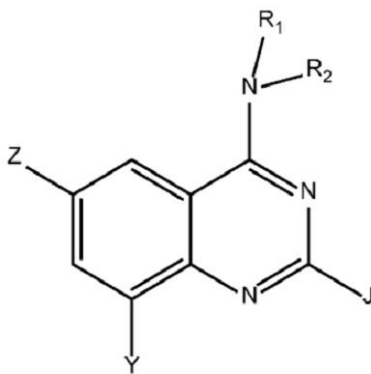
さらなる態様において、本発明とは、式(I)の化合物の製造における式(Ib)の化合物の、中間体としての使用をいう。

## 【0034】

発明の詳細な説明

本発明は式(I)

## 【化 3】



(I)

30

〔式中、

Zは(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N -、ヘテロアリール、アリールから成る群から選択され、ここで任意の前記アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル -、ハロ、CN、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)NC(O) -、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル -、R<sup>A</sup>O -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン -、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル -、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub> -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - から選択される1以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub> はHまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルであり；R<sub>2</sub> は(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、ヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテ

40

50

ロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - から成る群から選択され、ここで任意の前記アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、ハロ、オキソ、R<sup>A</sup>O - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、ヘテロアリール、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - (C(O)R<sup>C</sup>、 - C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>))、 - SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>))、 - O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>))、場合によりハロで置換されていてよいアリール、 - OR<sup>C</sup>、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - 、 - C(O)R<sup>A</sup>から選択される1以上の基で置換されていてよく；

10

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>はそれぞれの場合において、独立してHであるか、または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルから成るから選択されるか、または

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>はそれらが結合する窒素原子と一体となって、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルおよびオキソから選択される1以上の基で場合により置換されていてよい、窒素または酸素であるさらなるヘテロ原子を場合により含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；

R<sup>C</sup>は、それぞれの場合においてHであるか、または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - 、アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - から成る群から選択され；

20

YはH、 - OR<sup>D</sup>、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub>、ハロ、 - NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、 - C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)から選択される1以上の基で置換されていてよく；

R<sup>D</sup>はそれぞれの場合において、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、R<sup>C</sup>O(C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキレン - 、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - 、R<sup>C</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - 、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルから選択される1以上の基で置換されていてよく；

30

JはHであるか、または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N - 、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、 - OR<sup>C</sup>およびハロから成る群から選択されるJ

の化合物をいう。

#### 【0035】

#### 定義

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」とは、式(I)の化合物の誘導体をいい、ここで親化合物は、存在するならば、任意の遊離酸または塩基性基を任意の塩基または酸を用いて、薬学的に許容されると従来から意図されている、対応する付加塩に変換することにより適切に修飾される。

#### 【0036】

40

従って、前記塩の適切な例は、アミノ基のような塩基性残基の無機または有機酸付加塩、およびカルボキシル基のような酸性残基の無機または有機塩基付加塩を含む。

#### 【0037】

塩を製造するために適切に使用され得る無機塩基のカチオンは、カリウム、ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属のイオンを含む。

#### 【0038】

塩基として機能する主要な化合物を無機または有機酸と反応させて塩を形成することにより得られる化合物は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸およびクエン

50

酸の塩を含む。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」または「ハロゲン原子」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子、好ましくは、塩素またはフッ素を含む。

【 0 0 4 0 】

x および y が整数である用語「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)アルキル」とは、x 個から y 個までの炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。従って、x が 1 であり、y が 6 であるとき、例えば、前記用語はメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、n - ペンチルおよび n - ヘキシルを含む。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される、x および y が整数である用語「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)アルキレン」とは、二価のメチレンラジカルのような全体で 2 の非充足価数を有する C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub> アルキル基をいう。

【 0 0 4 2 】

x および y が整数である表現「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)ハロアルキル」とは、上記で定義された「C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub> アルキル」基をいい、ここで 1 以上の水素原子は同一でも異なってもよい 1 以上のハロゲン原子で置換されている。

【 0 0 4 3 】

従って、前記「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)ハロアルキル」基の例は、ハロゲン化された、多ハロゲン化されたおよび全ての水素原子がハロゲン原子で置換された全体がハロゲン化されたアルキル基、例えば、トリフルオロメチルまたはジフルオロメチル、トリフルオロエチル基を含み得る。

【 0 0 4 4 】

類義語として、用語「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ヒドロキシアアルキル」または「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アミノアルキル」とは、上記で定義された「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」基であって、1 以上の水素原子が 1 以上のヒドロキシ基(OH)またはアミノ基で置換されたものをそれぞれいう。これらの例は、ヒドロキシメチル、アミノメチル、ジメチルアミノプロピルなどをそれぞれ含む。

【 0 0 4 5 】

本明細書において、特に示されない限り、アミノアルキルは 1 以上のアミノ基(-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)で置換されたアルキル基(すなわち、「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」基)を含む。従って、アミノアルキルの例は、R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルのようなモノアミノアルキル基である。

【 0 0 4 6 】

上記および下記で定義される置換基 R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> について、R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> が、それらが結合する窒素原子と一体となって 5 ~ 6 員ヘテロ環式ラジカルを形成するとき、前記ヘテロ環式ラジカルにおける少なくとも 1 個のさらなる環炭素原子は、場合により、少なくとも 1 個のヘテロ原子(例えば、N、S または O)で置換されていてよく、および/または - オキシ(=O)置換基を有し得る。前記ヘテロ環式ラジカルは、環における任意の利用可能な位置で、すなわち、炭素原子上でまたは置換に利用可能な任意のヘテロ原子上で場合によりさらに置換されていてよいと理解される。炭素原子上の置換はスピロ二置換および 2 個の隣接炭素原子上の置換を含み、従って、いずれの場合もさらなる 5 ~ 6 員ヘテロ環式環を形成する。前記ヘテロ環ラジカルの例は、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、ピペラジン - 4 - イル - 2 - オン、4 - モルホリニル、モルホリニル - 3 - オン、1 - (ピペラジン - 1 - イル)エテノンである。

【 0 0 4 7 】

x および y が整数である用語「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)シクロアルキル」とは、示された数の環炭素原子を含む飽和環式炭化水素基をいう。その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを含む。

【 0 0 4 8 】

用語「アリール」とは、環が芳香族である、6 個の原子を有する単環式炭素環系をいう

10

20

30

40

50

。適切なアリアル単環式環系の例は、例えば、フェニルを含む。

【 0 0 4 9 】

用語「ヘテロアリアル」とは、S、NおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式芳香族ラジカルをいい、共有結合で縮合した、2個のこのような単環式環または1個のこのような単環式環および1個の単環式アリアル環を含む。適切な5、6員ヘテロアリアル環の例は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリルおよびトリアジニルである。

【 0 0 5 0 】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、S、NおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を含む飽和単環式、二環式または三環式非芳香族ラジカルに関する。二環式ヘテロ環式系の場合において、縮合、スピロおよび架橋二環式系が該用語の範囲内に含まれる。

【 0 0 5 1 】

xおよびyが整数である用語「(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)ヘテロシクロアルキル」とは、少なくとも1個の炭素原子が少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、N、SまたはO)に置換されるか、または - オキシ(= O)置換基を有する飽和または部分不飽和単環式(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)シクロアルキル基をいう。前記ヘテロシクロアルキル(すなわち、ヘテロ環式ラジカルまたは基)は環における利用可能な位置で、すなわち、炭素原子上でまたは置換に利用可能な任意のヘテロ原子上で場合によりさらに置換されていてよい。炭素原子上の置換はスピロ二置換および2個の隣接炭素原子上の置換を含み、従って、いずれの場合もさらなる5～6員ヘテロ環式環を形成する。(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)ヘテロシクロアルキルの例は、ピロリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロまたはテトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、2H - または4H - ピラニル、ジヒドロ - またはテトラヒドロフラニル、ジヒドロイソオキサゾリル、ピロリジン - 2 - オン - イル、ジヒドロピロリルラジカルなどにより表される。

【 0 0 5 2 】

前記ヘテロ環ラジカル具体的な例は、テトラヒドロチオフェン 1,1 - ジオキシド、3,3 - ジフルオロピロリジニル、1 - ピロリジニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - モルホリニルである。

【 0 0 5 3 】

表現「アリアルオキシル」および「アリアル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシル」、同様に「ヘテロアリアルオキシル」および「ヘテロアリアル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシル」とは、酸素架橋および結合したアリアル - アルコキシルまたはヘテロアリアル - アルコキシル基を介して結合したアリアルまたはヘテロアリアル基をいう。このような基の例は、それぞれ、フェニルオキシ、ベンジルオキシおよびピリジニルオキシである。

【 0 0 5 4 】

用語「アリアル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」とは、炭素原子の数が1～6個である直鎖または分岐アルキル基と結合したアリアル環、例えば、フェニルメチル(すなわち、ベンジル)、フェニルエチルまたはフェニルプロピル基をいう。

【 0 0 5 5 】

zおよびkが整数である用語(C<sub>z</sub> - C<sub>k</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)アルキルとは、x～y個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基と結合したヘテロ環式環をいう。

【 0 0 5 6 】

同様に、用語「ヘテロアリアル(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)アルキル」または「アリアル(C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>)アルキル」とは、x～y個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基と結合したヘテロアリアルまたはアリアル環をいう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

表現「環系」とは、飽和、部分不飽和または不飽和であり得る単環式または二環式または多環式環系、アリール、( $C_3 - C_{10}$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_6$ )ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールをいう。

## 【 0 0 5 8 】

用語「基」、「ラジカル」または「フラグメント」または「置換基」は、同義であり、結合または他のフラグメントまたは分子に結合可能な官能基または分子のフラグメントを示すことが意図される。従って、例として、本明細書における「ヘテロ環式ラジカル」は、単環式または二環式飽和または部分飽和ヘテロ環式部分(基、ラジカル)、好ましくは、4 ~ 11員単環式ラジカルをいい、前記ヘテロ環式ラジカルにおける少なくとも1個のさらなる環炭素原子は場合により、N、SまたはOから独立して選択される少なくとも1個のさらなるヘテロ原子で置換されていてよく、および/または - オキソ(=O)置換基を有し得て、前記ヘテロ環式ラジカルは場合により、スピロ二置換および2個の隣接するまたはビシナルな原子上での置換によりさらなる5 ~ 6員環式またはヘテロ環式、飽和、部分飽和または芳香環を形成することをさらに含む。前記ヘテロ環ラジカルの例は、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - モルホリニルなどである。

10

## 【 0 0 5 9 】

2つの文字または記号の間に存在しない線(「-」)は、置換基に対する結合点を表すことを意味する。図式的に表されるとき、環式官能基における結合点は、官能基が分子の結合または他のフラグメントに結合可能である場合、利用可能な環原子の一つに位置する点(「・」)で示される。

20

## 【 0 0 6 0 】

オキソ部分は、他の一般的な表示、例えば(=O)の代替として、(O)で表される。従って、一般式について、カルボニル基は本明細書において - C(O) - として表され、一般に、括弧付きの基は側部の基であり、鎖には含まれず、括弧は、有用であると考えられるとき、直鎖の化学式の曖昧さを回避するために使用され；例えば、スルホニル基 - SO<sub>2</sub> - は、例えばスルフィニル基 - S(O)O - に対する曖昧さを回避するために、- S(O)<sub>2</sub> - として表されてもよい。

## 【 0 0 6 1 】

式Iの化合物において塩基性アミノ基または四級アンモニウム基が存在するときは常に、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、トリフルオロアセテート、ホルメート、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレアート、アセテート、シトレート、フマレート、タートレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート、p - トルエンスルホネート、パモエートおよびナフタレンジスルホネートから選択される生理学的に許容されるアニオンが存在し得る。同様に、COOH基のような酸性基の存在下では、対応する生理学的カチオン塩もまた存在し、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンが含まれる。

30

## 【 0 0 6 2 】

1以上の立体中心を含むとき、式(I)の化合物は光学立体異性体として存在し得ることが明らかである。

40

## 【 0 0 6 3 】

本発明による化合物が少なくとも1つの立体中心を有する場合、その結果それらはエナンチオマーとして存在し得る。本発明による化合物が2つ以上の立体中心を有する場合、それらはジアステレオ異性体として存在し得る。全てのこのような単一のエナンチオマー、ジアステレオ異性体および任意の割合でのそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。立体中心を有する炭素についての絶対配置(R)または(S)は、基の優先順位に基づくカーン・インゴルド・プレローグ命名則に基づいて割り当てられる。

## 【 0 0 6 4 】

本発明はさらに、対応する式(I)の化合物の重水素化誘導体に関する。

## 【 0 0 6 5 】

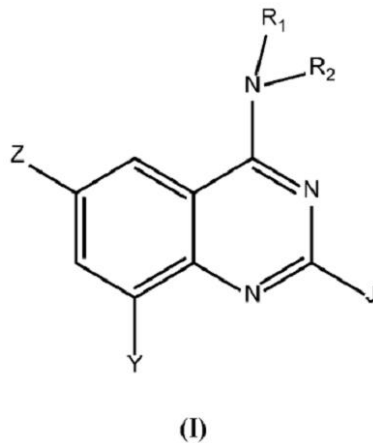
50

上記および以降に記載の式 I 化合物に対する全ての好ましい基または実施態様は、互いに組み合わせられ得て、また、必要な変更を加えて適用される。

【 0 0 6 6 】

好ましい実施態様において、本発明は、上記で定義される式 (I)

【化 4】



10

〔式中、

Z はヘテロアリール、アリール、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、ハロ、CN、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)NC(O) - から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

20

R<sub>1</sub> は H または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルであり；

R<sub>2</sub> はヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレン - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルから選択する 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sup>A</sup>および R<sup>B</sup>はそれぞれの場合において、独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル - および (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - であるか、または R<sup>A</sup>および R<sup>B</sup>は、それらが結合する窒素原子と一体となって、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルから選択される 1 以上の基で場合により置換されていてよい、酸素または窒素であるさらなるヘテロ原子を場合により含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；

30

Y は H であり；

J は H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N -、ハロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルから成る群から選択される]

の化合物をいう。

【 0 0 6 7 】

別の好ましい実施態様において、本発明は、

Z がヘテロアリールおよびアリールから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルおよびハロから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

40

R<sub>1</sub> が H であり；

R<sub>2</sub> が (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル -、好ましくは(ピペリジニル)メチル；ヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、好ましくは(ピリジニル)メチル、(ピリジニル)エチル、(ピリダジニル)メチル、(ピリダジニル)エチル(ピリミジニル)メチル、(ピリミジニル)エチル、(オキサジアゾリル)エチル、(チアジアゾリル)エチル([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリミジン - 3 - イル)メチルから成る群から選択され、ここで任意の前記アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルおよび - OH から選択される 1 以上の基

50



で置換されていてよく；

Y が H および - O R <sup>D</sup> から成る群から選択され

R <sup>D</sup> が、それぞれの場合において、

(C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル、好ましくはメチル、

(C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル - (C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキル - 、好ましくは(オキセタニル)

メチル、(モルホリニル)メチル、

R <sup>C</sup> O C (O) (C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub>) アルキレン - 、好ましくは - C H <sub>2</sub> C (O) O H ；

(C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、好ましくはテトラヒドロピラニル、ピロリジニル、および

R <sup>C</sup> O (C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub>) アルキレン - 、好ましくはメトキシエチル

10

から成る群から選択され；

J が、それぞれの場合において、H および - O R <sup>C</sup>、好ましくはH または - O H から成る群から選択され；

R <sup>C</sup> が、それぞれの場合において、H および (C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>) アルキルから成る群から選択される、

式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 6 8 】

好ましい実施態様によれば、本発明は、下記の表 1 に列挙された化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 つをいう。

表 1：式 (I) を有する好ましい化合物の一覧

20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施例番号	化学名
実施例 1	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 2	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 3	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 4	((R)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 5	(R)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 7	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 28	N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 29	N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 30	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン
実施例 31	N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン
実施例 32	(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン
実施例 33	(R)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン
実施例 35	8-(2-メトキシエトキシ)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例 3 6	2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)エタン-1-オール
実施例 3 7	N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-(オキセタン-3-イルメトキシ)キナゾリン-4-アミン
実施例 3 8	N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミン
実施例 4 4	(R)-2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸
実施例 5 5	2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩
実施例 5 7	2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 塩酸塩
実施例 7 4	6-(4-フルオロフェニル)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン
実施例 8 1	N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミン
実施例 8 2	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミン
実施例 8 3	6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 8 4	6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 8 5	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 9 5	6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 6	6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例 97	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 98	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 99	(R)-8-メトキシ-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 100	(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 101	(R)-6-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 102	(R)-8-メトキシ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 103	(R)-8-メトキシ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 104	(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 105	(8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 106	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 107	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 108	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 109	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 110	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例 1 1 1	8-メトキシ-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 2	8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 3	8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 4	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 5	4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 1 6	8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 7	N-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 8	N-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 1 9	N-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 2 0	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー
実施例 1 2 1	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー
実施例 1 2 2	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 3	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 2 4	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 5	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例 1 2 6	8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 7	8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 2 8	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 9	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 3 2	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 3	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 4	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 5	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 6	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 7	8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 8	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 9	8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 0	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 1	8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 2	8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 3	8-メトキシ-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例 1 4 4	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 5	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 6	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 7	4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 4 8	4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 4 9	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 0	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミンアミン
実施例 1 5 1	4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 5 2	6-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 5 3	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 4	8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 5	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミンアミン
実施例 1 5 6	8-メトキシ-N-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 7	6-(3-フルオロ-5-メチル-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 8	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例 1 5 9	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 6 1	6-(4-フルオロフェニル)-N-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-8-メトキシ-キナゾリン-4-アミン
実施例 1 6 2	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 6 3	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 6 4	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 6 5	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 6 6	2-((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-オールの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 6 9	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 7 0	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 7 1	N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 7 2	N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 7 3	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 7 4	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2

10

20

30

40

50



【表 1 - 8】

実施例 175	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 176	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 185	6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-[(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン 塩酸塩
実施例 190	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 1
実施例 191	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 2

10

## 【0069】

20

さらなる好ましい実施態様において、本発明は、  
Zは

ヘテロアリール、好ましくはピリミジニル、チアゾリル、ピリジニル、チオフェニル、  
アリール、好ましくはフェニル、

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がそれらが結合する窒素原子と一体となって、酸素または窒素であるさら  
なるヘテロ原子を含む5または6員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し、前記ヘテロ環式  
ラジカルが、次に、1以上のオキシ、メチルおよびフッ素でさらに置換されていてよい(R<sup>A</sup>  
R<sup>B</sup>)N-から成る群から選択され；任意の前記ヘテロアリールおよびアリールは場合によ  
り、

メチル、

30

フッ素、

R<sup>C</sup>がフッ素、-OHから成る群から選択されるR<sup>C</sup>SO<sub>2</sub>および

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がHである(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N-

CN、

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がHである(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)NC(O)-

から成る群から選択される1以上の基でさらに置換されていてよく、

R<sub>1</sub>がHまたはメチルであり；

R<sub>2</sub>が

ヘテロアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-、好ましくは(ピリジニル)メチル、(ピリダジル)メ  
チル、(ピリミジニル)エチル、(オキサジアゾリル)エチル

40

(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-、好ましくはR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>がH、シクロプロピル  
であるものから成る群から選択され；

任意の前記ヘテロアリールは場合により、メチル、フッ素およびトリフルオロメチルから  
選択される1以上の基で置換されていてよいものであり、

YがHであり；

JがHであるか、または

ハロ、好ましくは塩素、

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、好ましくはメチル、

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル好ましくはトリフルオロメチル、

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>がそれぞれの場合において、独立して、H、シクロプロピルおよびメチル

50

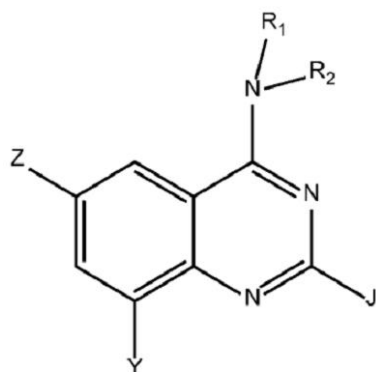
であるか、あるいは、 $R^A$ および $R^B$ がそれらが結合する窒素原子と一体となって、酸素であるさらなるヘテロ原子を含む6員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成するものである、( $R^A R^B$ )N -

から成る群から選択されるものである、式(I)の化合物をいう。

【0070】

好ましい実施態様において、本発明とは上記で定義される式(I)

【化5】



(I)

〔式中、

Zはヘテロアリールおよびアリールから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびアリールは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキル、ハロ、CN、( $R^A R^B$ )N(CO) -、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、 $R^A O$  -、( $R^A R^B$ )N( $C_1 - C_6$ )アルキレン -、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル -、 $R^C SO_2$  -、( $R^A R^B$ )N - から選択される1以上の基で置換されていてよく；

$R_1$ はHまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルであり；

$R_2$ は( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキル -、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヘテロアリール - ( $C_1 - C_6$ )ヒドロキシアルキル、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル -、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル、( $C_3 - C_8$ )シクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル -、( $R^A R^B$ )N( $C_1 - C_6$ )アルキレン -； $R^A O$ ( $C_1 - C_4$ )アルキレンから成る群から選択され、ここで任意の前記アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキル、 $R^A O$ ( $C_1 - C_4$ )アルキレン、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキル、オキソ、 $R^A O$  -、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヘテロアリール、場合によりハロで置換されていてよいアリール、 $R^C O$  -、( $R^A R^B$ )N -、-NH C(O) $R^C$ 、-C(O)N( $R^A R^B$ )、ハロ、-SO<sub>2</sub>N( $R^A R^B$ )、-O( $R^A O$ ( $C_1 - C_4$ )アルキレン - N( $R^A R^B$ ))、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル -、-C(O) $R^A$ から選択される1以上の基で置換されていてよく；

$R^A$ および $R^B$ はそれぞれの場合において、独立してHであるか、または( $C_1 - C_4$ )アルキル -、アリール、( $C_1 - C_6$ )ハロアルキルから成る群から選択されるか、または

$R^A$ および $R^B$ はそれらが結合する窒素原子と一体となって、場合により( $C_1 - C_4$ )アルキル - およびオキソで置換されていてよい、窒素または酸素であるさらなるヘテロ原子を場合により含んでよい6員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；

$R^C$ はHであるか、または( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $R^A R^B$ )N -、アリール - ( $C_1 - C_4$ )アルキル - から成る群から選択され、

Yは-O $R^D$ 、 $R^C SO_2$  -、ハロ、-NH SO<sub>2</sub> $R^C$ 、ヘテロアリール、( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

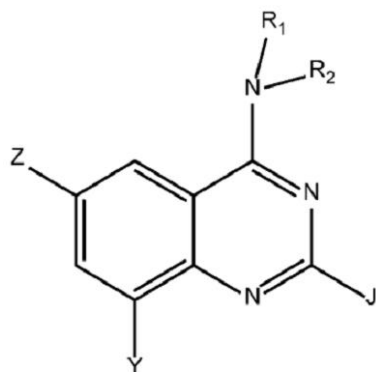
ここで、任意の前記ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキル、-C(O)N( $R^A R^B$ )から選択される1以上の基で置換されていてよく；

J は H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、-OR<sup>C</sup> から成る群から選択され、  
R<sup>D</sup> は H または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである }  
の化合物をいう。

【 0 0 7 1 】

さらに好ましい実施態様において、本発明とは、上記で定義される式 (I)

【 化 6 】



(I)

〔 式中、

Z はヘテロアリールおよびアリールから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、ハロ、CN、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)NC(O)-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、R<sup>A</sup>O-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン-、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル-、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub>-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N- から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub> は H であり；

R<sub>2</sub> は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル-、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリール- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキル、アリール- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル-、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン-；R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレンから成る群から選択され、

ここで任意の前記アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン-、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、オキソ、R<sup>A</sup>O-、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヘテロアリール、場合によりハロで置換されていてよいアリール、R<sup>C</sup>O-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N-、-NH C(O)R<sup>C</sup>、-C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)、ハロ、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)、-O(R<sup>A</sup>O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン-N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>))、アリール- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル-、-C(O)R<sup>A</sup> から選択される 1 以上の基で置換されていてよく、

R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> はそれぞれの場合において、独立して H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル-、アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキルから成る群から選択されるか、または R<sup>A</sup> および R<sup>B</sup> はそれらが結合する窒素原子と一体となって、場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル- およびオキソで置換されていてよい、窒素または酸素であるさらなるヘテロ原子を含んでよい 6 員飽和ヘテロ環式単環式環系を形成し得て；

R<sup>C</sup> は H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N-、アリール- (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル- から成る群から選択され、

Y は -OR<sup>D</sup>、R<sup>C</sup>SO<sub>2</sub>、ハロ、-NH SO<sub>2</sub>R<sup>C</sup>、ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、-C(O)N(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>) から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

J は H であるか、または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、OR<sup>C</sup> から成る群から選択され；

$R^D$  は H または  $(C_1 - C_6)$  アルキルである ]  
の化合物をいう。

【 0 0 7 2 】

さらなる好ましい実施態様において、本発明は、  
Z が H であるか、または

$(R^A R^B)N -$ 、

ヘテロアリール、好ましくはチアジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリダジル、  
オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、

アリール、好ましくはフェニル、

$R^A$  が H である  $R^A O -$

10

から成る群から選択され、

前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は場合により、

メチル、

ハロ、好ましくはフッ素および塩素、

CN、

$R^A$  および  $R^B$  がそれぞれの場合において、独立して H またはメチルである  $(R^A R^B)N$   
C(O) -、

$C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチルおよびジフルオロメチル、

$R^A$  が H であるか、またはメチル、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルから選  
択される  $R^A O -$ 、

20

$R^A$  および  $R^B$  がメチルである  $(R^A R^B)N(C_1 - C_6)$  アルキレン -、

シクロプロピル、

$R^C$  がメチルである  $R^C SO_2 -$ 、

$R^A$  および  $R^B$  が、独立して H およびメチルである  $(R^A R^B)N -$

から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

$R_1$  が H であり；

$R_2$  が

ヘテロアリール ( $C_1 - C_4$ ) アルキル -、好ましくは ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 -  
a] ピリミジン - 3 - イル) メチル、(トリアゾリル) メチル、(トリアゾリル) エチル、(イミ  
ダゾ [1, 2 - a] ピリミジニル) メチル、(ピリミジニル) エチル、(ピリミジニル) メチル、(  
ピラゾリル) メチル、(ピリダジニル) メチル、(ピリダジニル) エチル (オキサジアゾリル) メ  
チル、(オキサジアゾリル) プロピル、(ピリジニル) メチル、(ピリジニル) エチル、(オキサ  
ジアゾリル) エチル、

30

$(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、好ましくは (ピペリジニル)  
メチル、(テトラゾリル) メチル、(モルホリニル) エチル、

ヘテロアリール ( $C_1 - C_6$ ) ヒドロキシアルキル -、好ましくは (オキサジアゾリル) メタノ  
ール、

$(C_3 - C_8)$  シクロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル -、好ましくは (シクロプロピル) メチ  
ル、

アリール - ( $C_1 - C_4$ ) アルキル -、好ましくは (フェニル) メチル、

40

$(R^A R^B)N(C_1 - C_6)$  アルキレン -、好ましくはジメチルアミノプロピル、ジメチルア  
ミノプロピル

から成る群から選択され、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルの各々は場  
合により、

$(C_1 - C_3)$  アルキル、好ましくはメチルおよびエチル、

トリフルオロメチル、

オキソ、

塩素、

$R^A$  がトリフルオロエチル、ジフルオロエチル、メチルおよびエチルから成る群から選

50

択される  $R^A O -$ 、

( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル - ( $C_1 - C_6$ )アルキル -、好ましくは(ピペリジニル)メチル、

( $C_3 - C_8$ )ヘテロシクロアルキル、好ましくはメチルでさらに置換されていてよいピペラジニル、

ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、

$R^C$  がメチルである -  $NHC(O)R^C$ 、

$R^A$  および  $R^B$  がメチルである ( $R^A R^B$ )N -、

$R^C$  がメチルである  $R^C O -$ 、

$R^A$  が H であり、 $R^B$  がメチルである -  $C(O)N(R^A R^B)$

10

から成る群から選択される 1 以上の基でさらに置換されていてよく；

Y が -  $OR^D$ 、 $R^C SO_2$ 、ハロ、-  $NHSO_2 R^C$ 、ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、( $C_1 - C_3$ )アルキル、-  $C(O)N(R^A R^B)$  から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

$R^D$  が ( $C_1 - C_6$ )アルキル、好ましくはメチルであり；

J が

( $C_1 - C_6$ )アルキル、好ましくはメチル、

$R^C$  が H または ( $C_1 - C_6$ )アルキル、好ましくはメチルである -  $OR^C$

から成る群から選択される、

式(I)の化合物に関する。

20

【0073】

全ての上記の特定の実施態様によれば、本発明とは、下記の表 2 に列挙された化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 つをいう。

表 2：式(I)を有する好ましい化合物の一覧

30

40

50

【表 2 - 1】

実施例 番号	構造	化学名
1		6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン
2		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
3		6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
4		((R)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
5		(R)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
6		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
7		8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン

10

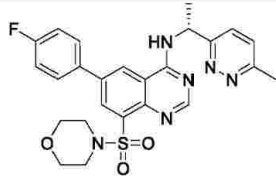
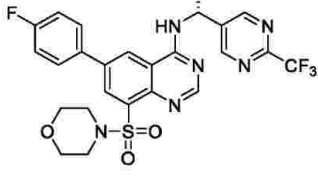
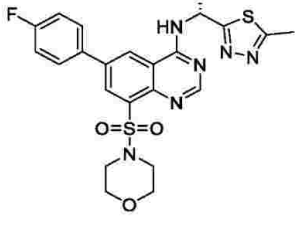
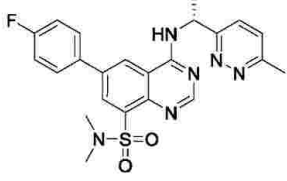
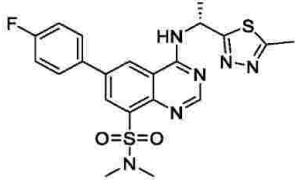
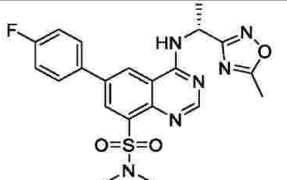
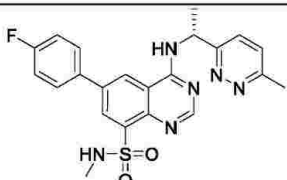
20

30

40

50

【表 2 - 2】

8		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-(モルホリノスルホニル)キナゾリン-4-アミン
9		((R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(モルホリノスルホニル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
10		(Rac)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-8-(モルホリノスルホニル)キナゾリン-4-アミン
11		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
12		6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
13		6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
19		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド

10

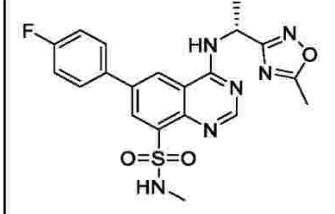
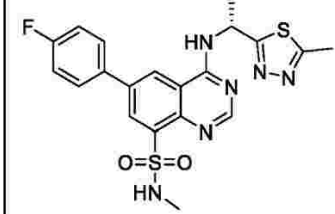
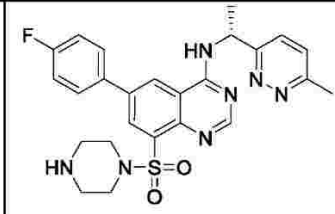
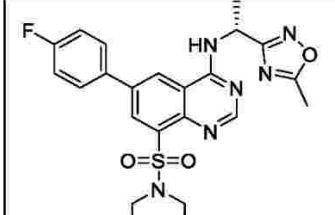
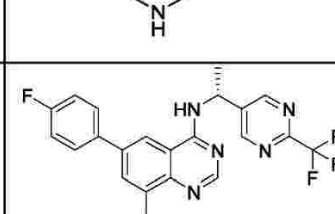
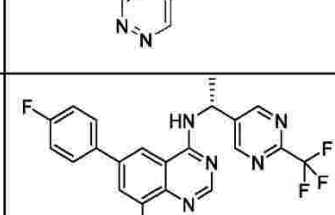
20

30

40

50

【表 2 - 3】

20		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
21		(6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
22		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-(ピペラジン-1-イルスルホニル)キナゾリン-4-アミン
23		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-8-(ピペラジン-1-イルスルホニル)キナゾリン-4-アミン
24		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリダジン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
25		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

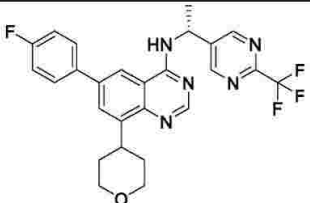
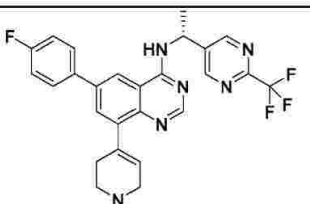
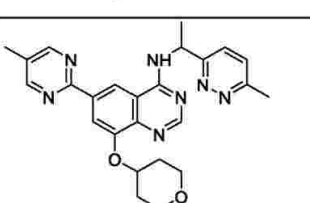
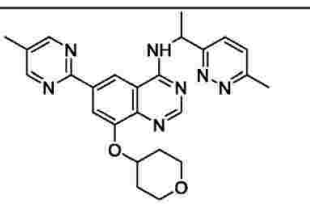
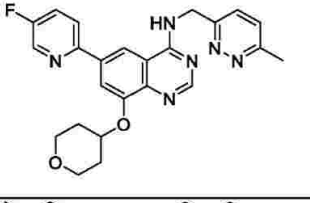
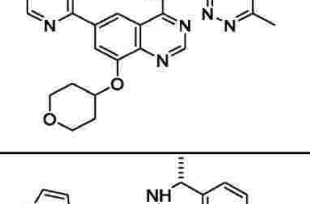
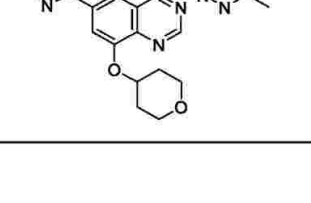
30

40

50



【表 2 - 4】

26		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
27		(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
28		N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-1
29		N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-2
30		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミン
31		N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミン
32		(R)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシキナゾリン-4-アミン

10

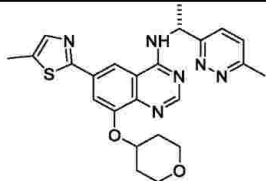
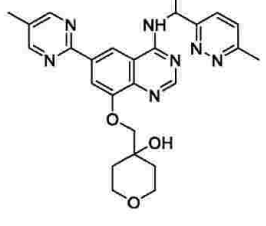
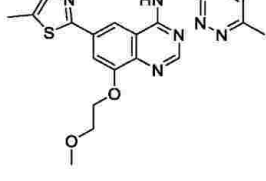
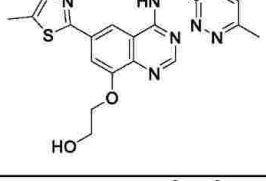
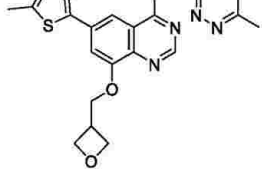
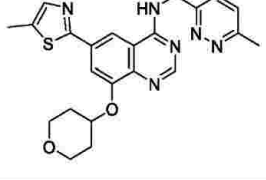
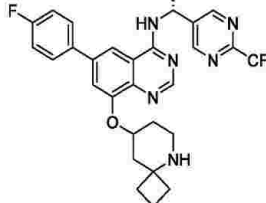
20

30

40

50

【表 2 - 5】

33		(R)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン
34		4-[[4-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチルアミノ]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル]オキシメチル]テトラヒドロピラン-4-オール
35		8-(2-メトキシエトキシ)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
36		2-((4-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)エタン-1-オール
37		N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-(オキセタン-3-イルメトキシ)キナゾリン-4-アミン
38		N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン
39		8-(5-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イルオキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

41		8-((2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)オキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-N-((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
44		(R)-2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸
55		2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩
57		2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 塩酸塩
61		6-(4-フルオロフェニル)-8-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
67		3-[6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチルアミノ]キナゾリン-8-イル]オキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

72		2-[6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチルアミノ]キナゾリン-8-イル]オキシ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アセトアミド
74		6-(4-フルオロフェニル)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン
81		N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン
82		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[(1 <i>R</i> )-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン
83		6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
84		6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
85		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

94		6-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチル ピラゾール-3-イル)-N-[(6-メチルピ リダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4- アミン
95		6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフル オロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キ ナゾリン-4-アミン
96		6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリ ダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-ア ミン
97		(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール -1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2- (トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エ チル)キナゾリン-4-アミン
98		(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール -1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メ チルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン -4-アミン
99		(R)-8-メトキシ-6-(4-メチル-1H- ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチ ルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン- 4-アミン
100		(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1 -イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチル ピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4 -アミン
101		(R)-6-(3-フルオロ-1H-ピラゾール -1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メ チルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン -4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

102		( <i>R</i> )-8-メトキシ-6-(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
103		( <i>R</i> )-8-メトキシ-6-(3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
104		( <i>R</i> )-6-(4-クロロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
105		(8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン
106		8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
107		8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
108		6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
109		6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ- <i>N</i> -(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

110		6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8- メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4- オキサジアゾール-2-イル)エチル)キナ ゾリン-4-アミン
111		8-メトキシ-N-[(3-メチルイソキサゾー ル-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチア ゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
112		8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2- イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)- 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチ ル]キナゾリン-4-アミン
113		8-メトキシ-N-[(3-メチル-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6- (5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン -4-アミン
114		8-メトキシ-N-((5-メチル-1,3,4- チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5- メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン- 4-アミン
115		4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾ ール-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミ ノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)- オン
116		8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2- イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)ピリ ジン-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミ ン
117		N-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル) -8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール- 2-イル)キナゾリン-4-アミン

10

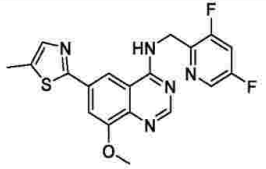
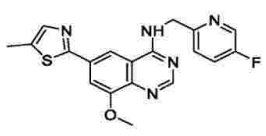
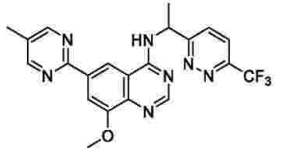
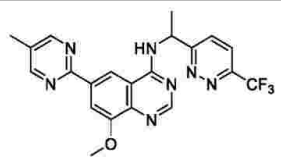
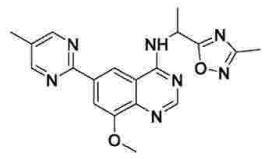
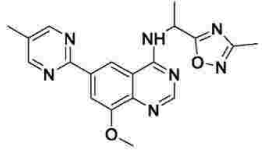
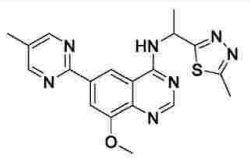
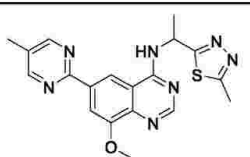
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

118		N-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
119		N-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
120		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー
121		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー
122		8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
123		8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
124		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
125		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2

10

20

30

40

50



【表 2 - 1 2】

126		8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
127		8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
128		8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
129		8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
132		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
133		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
134		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
135		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

136		8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
137		8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
138		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
139		8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
140		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
141		8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
142		8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
143		8-メトキシ-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

144		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
145		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
146		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
147		4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
148		4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
149		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
150		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
151		4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

10

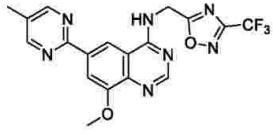

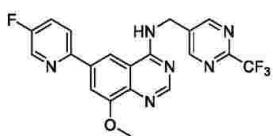
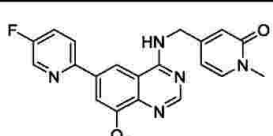
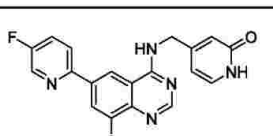
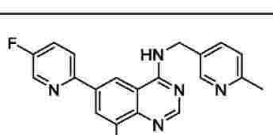
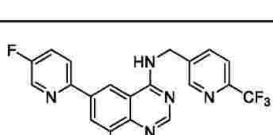
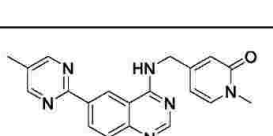
20

30

40

50

【表 2 - 15】

144		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
145		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
146		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
147		4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
148		4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
149		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
150		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
151		4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 16】

160		2-((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-1-モルホリノエタン-1-オン
161		6-(4-フルオロフェニル)-N-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-8-メトキシキナゾリン-4-アミン
162		8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
163		8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
164		8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
165		8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
166		2-((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-オールの単一のエナンチオマー2
167		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

168		8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
169		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
170		6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
171		N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
172		N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
173		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
174		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2

10

20

30

40

【表 2 - 18】

175		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
176		6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
185		6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-[(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン 塩酸塩
188		6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-メトキシ-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
190		6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー1
191		6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー2
192		6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
193		6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2

## 【0074】

さらなる好ましい実施態様において、本発明は  
 Z がアリールであり、ここで任意の前記アリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、ハロ、CNから選択される1以上の基で置換されていてよく、  
 R<sub>1</sub> がHであり；  
 R<sub>2</sub> がヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル -、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル - から成る群から選択され、ここで任意の前記アルキル、ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、オキソ、R<sup>A</sup>O -、ア

リアル、 $(R^A R^B)N$  - およびハロから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；  
 $R^A$  および  $R^B$  がそれぞれの場合において、独立して H であるか、または  $(C_1 - C_4)$  アルキル -、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルから成る群から選択され；  
 $Y$  が  $-OR^D$ 、 $R^C SO_2$ 、ハロおよび  $-NH SO_2 R^C$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、 $(C_1 - C_3)$  アルキル、 $-C(O)N(R^A R^B)$  から選択される 1 以上の基で置換されていてよく；  
 $J$  が H であるか、または  $OR^C$  から成る群から選択され；  
 $R^C$  が H であるか、または  $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(R^A R^B)N$  - から成る群から選択され；  
；  
 $R^D$  が H または  $(C_1 - C_6)$  アルキルである、  
式 (I) の化合物に関する。

10

【0075】

好ましい実施態様、本発明とは、次から選択される少なくとも 1 つの表 3 の化合物をいう。

表 3：式 (I) を有する好ましい化合物の一覧

20

30

40

50



【表 3】

実施例番号	化学名
実施例 1	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 1	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 1 2	6-(4-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 1 3	6-(4-フルオロフェニル)-N, N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 1 9	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 2 0	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 2 1	(6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド
実施例 2 4	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリダジン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 2 5	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 2 6	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 2 7	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 4	6-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピラゾール-3-イル)-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 9 0	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 9 1	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 2

10

20

30

40

## 【0076】

さらなる好ましい実施態様において、本発明は  
Z がヘテロアリールであり、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、ハロ、CN、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub> が H であり；

R<sub>2</sub> がヘテロアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル - から成る群から選択され、

ここで任意の前記アルキル、ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキルおよび - オキソから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

50

Y が - O R<sup>D</sup> であり ;  
 J が H であり ;  
 R<sup>D</sup> が (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである、  
 式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 7 7 】

好ましい実施態様によれば、本発明とは、次から選択される少なくとも 1 つの表 4 の化合物をいう。

表 4 : 式 (I) を有する好ましい化合物

【 表 4 - 1 】

実施例番号	化学名
実施例 2	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 3	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 4	((R)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 5	(R)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 7	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 5	6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 6	6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 7	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 8	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 9 9	(R)-8-メトキシ-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 0 0	(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 0 1	(R)-6-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 0 2	(R)-8-メトキシ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 0 3	(R)-8-メトキシ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 0 4	(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

実施例 105	(8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 106	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 107	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 108	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン	10
実施例 109	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 110	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 111	8-メトキシ-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 112	8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン	20
実施例 113	8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 114	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 115	4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	
実施例 116	8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン	30
実施例 117	N-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 118	N-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 119	N-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン	
実施例 120	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー	40

【表 4 - 3】

実施例 1 2 1	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー
実施例 1 2 2	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 3	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 2 4	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 5	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 2 6	8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 7	8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 2 8	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 2 9	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 3 2	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 3	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 4	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 5	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 6	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 7	8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 3 8	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

実施例 1 3 9	8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 0	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 1	8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 2	8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 3	8-メトキシ-N-[(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 4	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 5	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 6	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 4 7	4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 4 8	4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 4 9	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 0	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 1	4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 5 2	6-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン
実施例 1 5 3	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 4	8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 5	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

実施例 1 5 6	8-メトキシ-N-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 7	6-(3-フルオロ-5-メチル-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 8	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 1 5 9	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 6 1	6-(4-フルオロフェニル)-N-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-8-メトキシキナゾリン-4-アミン
実施例 1 6 2	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 6 3	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 6 4	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 6 5	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2
実施例 1 6 6	2-((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-オール
実施例 1 6 9	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 7 0	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

実施例 173	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
実施例 174	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
実施例 175	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1
実施例 176	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2
実施例 185	6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-[(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン ギ酸塩

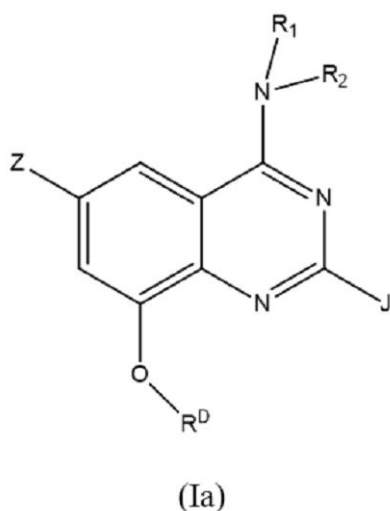
10

【0078】

20

さらなる好ましい実施態様において、本発明は、Yが-O R<sup>D</sup>である、式(Ia)

【化 7】



30

〔式中、

Zはアリールから成る群から選択され、ここで任意の前記アリールは場合により、ハロから選択される1以上の基で置換されていてよく；

R<sub>1</sub>はHであり；

40

R<sub>2</sub>はヘテロアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロアリールは場合により、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキルから選択される1以上の基で置換されていてよく；

R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>はそれぞれの場合において、独立してHであるか、または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-から成る群から選択され；

R<sup>C</sup>は、それぞれの場合においてHであるか、または(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから成る群から選択され；

R<sup>D</sup>はH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル-、R<sup>C</sup>O C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン-、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロシクロアルキル、R<sup>C</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン-、(R<sup>A</sup>R<sup>B</sup>)N(O)C(C

50

$C_1 - C_4$ )アルキレン -、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル -  $(C_1 - C_6)$ アルキル - から成る群から選択され、ここで任意の前記ヘテロシクロアルキルは場合により、 $(C_1 - C_3)$ アルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

J は H である]

により表される式(I)の化合物に関する。

【0079】

さらなる好ましい実施態様において、本発明は

Z が H であるか、または

アリール、好ましくはフェニル

から成る群から選択され、

前記アリールの各々は場合により、

ハロ、好ましくはフッ素

から選択される 1 以上の基で置換されていてよく、

$R_1$  が H であり；

$R_2$  が

ヘテロアリール( $C_1 - C_4$ )アルキル -、(ピリミジニル)エチル、(ピリダジニル)メチルから成る群から選択され、

前記ヘテロアリールの各々は場合により、

$(C_1 - C_3)$ アルキル、好ましくはメチル

トリフルオロメチル

から選択される 1 以上の基でさらに置換されていてよく、

$R^D$  が H であるか、または

$(C_1 - C_6)$ アルキル、好ましくはメチル、プロピル、

$(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル -  $(C_1 - C_6)$ アルキル -、好ましくは(アゼチジニル)メチル、(モルホリニル)メチル、(モルホリニル)エチル、(オキセタニル)メチル、

$R^C$  が H およびエチルから成る群から選択される  $R^C O C(O)(C_1 - C_4)$ アルキレン -

、

$(R^A R^B)N(C_1 - C_6)$ アルキレン -、好ましくはジメチルアミノプロピル、

$(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはテトラヒドロピラニル、

$R^C O(C_1 - C_4)$ アルキレン -、好ましくはメトキシエチル、プロパノリル、

$(R^A R^B)N(O)C(C_1 - C_4)$ アルキレン -、好ましくはジメチルアセチルアミド、テトラヒドロフラニル、

$(C_3 - C_8)$ シクロアルキル -  $(C_1 - C_6)$ アルキル -、好ましくは(シクロプロピル)メチル

から成る群から選択され、

前記ヘテロシクロアルキルの各々は場合により、メチル、エチルおよびプロピルから選択される 1 以上の基で置換されていてよく；

J が H である、

式(Ia)の化合物に関する。

【0080】

特定の実施態様によれば、本発明は、下記の表 5 に列挙された少なくとも 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

表 5：式(Ia)を有する好ましい化合物の一覧

10

20

30

40

50



【表 5】

実施例番号	化学名
実施例 4 4	(R)-2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸
実施例 6 1	6-(4-フルオロフェニル)-8-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン
実施例 6 7	3-[6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチルアミノ]キナゾリン-8-イル]オキシ-1-メチル-ピロリジン-2-オン
実施例 7 4	6-(4-フルオロフェニル)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン
実施例 1 9 0	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 1
実施例 1 9 1	6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー 2

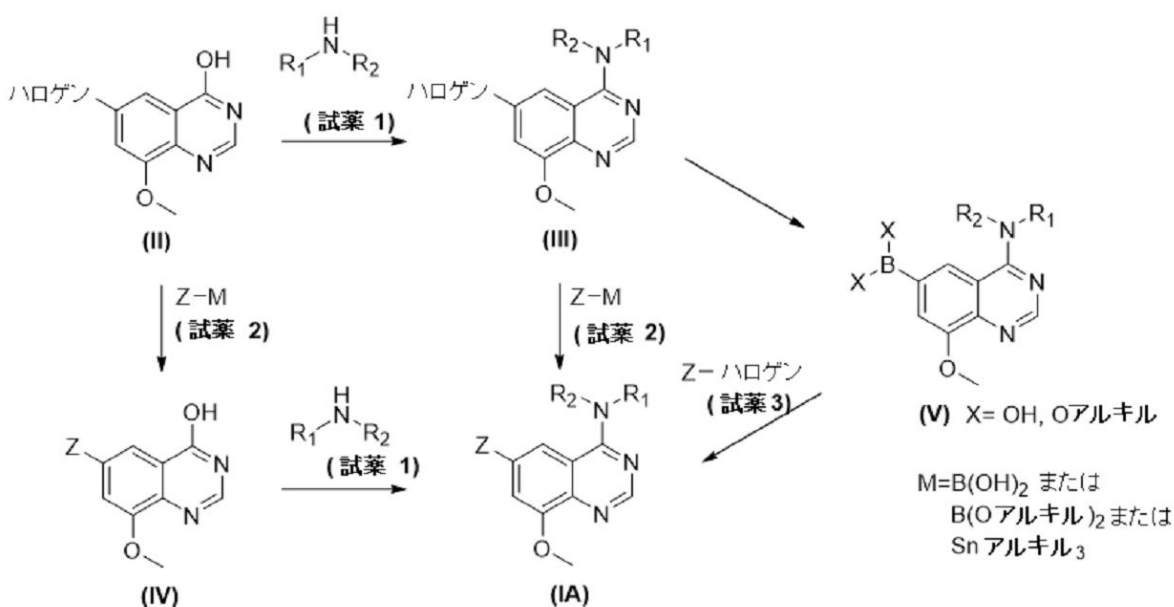
## 【0081】

上で列挙された全ての化合物またはこれらの化合物の少なくとも1つを含む式(I)の化合物は、一般に知られた方法を用いて、下記に示すスキームで詳細に示された方法に従って製造され得る。

## 【0082】

スキーム 1

## 【化 8】



本発明のある実施態様において、化合物(IA)はスキーム 1 に従って、化合物(II)から製造され得る。化合物(II)は、J. Med Chem., 2015, 58 (8), 3548-3571に記載の方法に従って製造した。

## 【0083】

化合物(III)は、適切なアミン(試薬1)を用いて、PyBOPのようなカップリング剤により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(II)から製造され得る。

【0084】

化合物(IA)は、(試薬2)のような適切な試薬を用いて、"Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004に記載のスティルまたは鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(III)から製造され得る。

【0085】

あるいは、化合物(V)は、金属触媒宮浦ホウ素化反応により化合物(III)から製造され得る。

【0086】

化合物(IA)は、(試薬3)のような適切な有機ハロゲン化合物を用いて、"Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004に記載のスティル、鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(V)から製造され得る。

【0087】

別の実施態様において、化合物(IV)は、(試薬2)のような適切な有機金属試薬を用いて、"Transition Metals for Organic Synthesis", 2nd Ed, 1, 2004に記載されるようなスティル、鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(II)から出発して製造された。

【0088】

化合物(IA)は、適切なアミン(試薬1)を用いて、PyBOPのような試薬または類似の試薬により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(V)から製造され得る。

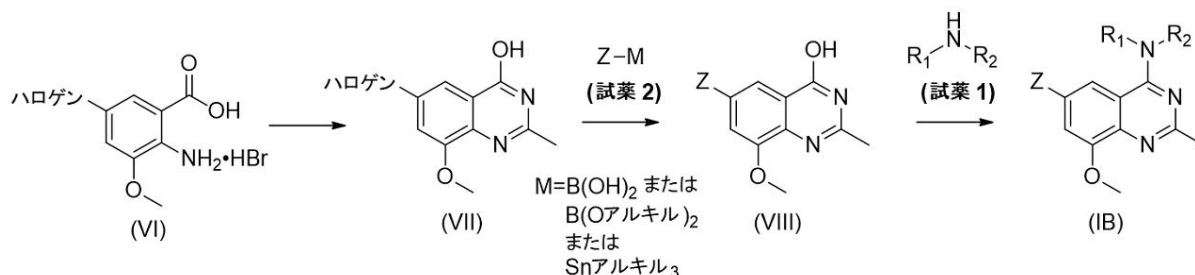
【0089】

いくつかの化合物(IA)は、保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらは既知の方法により、後に脱保護された。

【0090】

スキーム2

【化9】



本発明の別の態様において、化合物(II)B)は、スキーム2に従って、化合物(VI)から製造され得る。

【0091】

化合物(VII)は、オルト酢酸トリエチルのような試薬または類似の試薬により媒介されるキナゾリン環構築反応の方法により、化合物(VI)から製造され得る。

【0092】

化合物(VIII)は、例えば、有機ホウ素化合物のような適切な有機金属試薬(試薬2)を用いて、スティル、鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(VII)から製造され得る。

【0093】

化合物(II)B)は、適切なアミン(試薬1)の存在下、PyBOPのような試薬または類似の試薬により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(VIII)から製造され得る。

【0094】

10

20

30

40

50

【化 1 0】



30

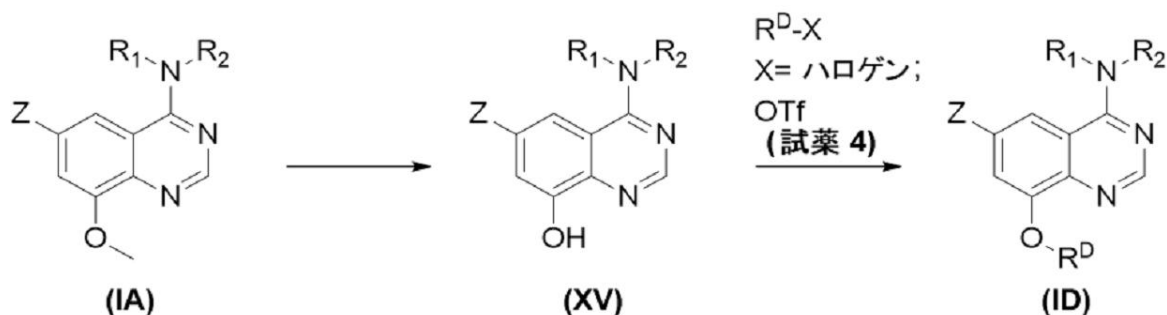
40

50

【 0 1 0 3 】

スキーム 4

【 化 1 1 】



10

化合物(XV)は、 $\text{BBr}_3$ のような強ルイス酸または類似の試薬により媒介される脱アルキル化反応の方法により、化合物(IA)から製造され得る。

【 0 1 0 4 】

化合物(ID)は、アルキルクロライド、ブロマイド、アイオダイド、メシレート、トシレートまたは類似の試薬のような適切なアルキル化剤(試薬 4)を用いて、アルキル化により、化合物(XV)から製造された。

【 0 1 0 5 】

あるいは、化合物(ID)は、 $\text{DEAD} / \text{PPh}_3$ 、 $\text{DIAD} / \text{PPh}_3$ または $\text{CMT}$ により媒介される光延型の反応により、化合物(XV)および適切なアルコールから製造され得る。

20

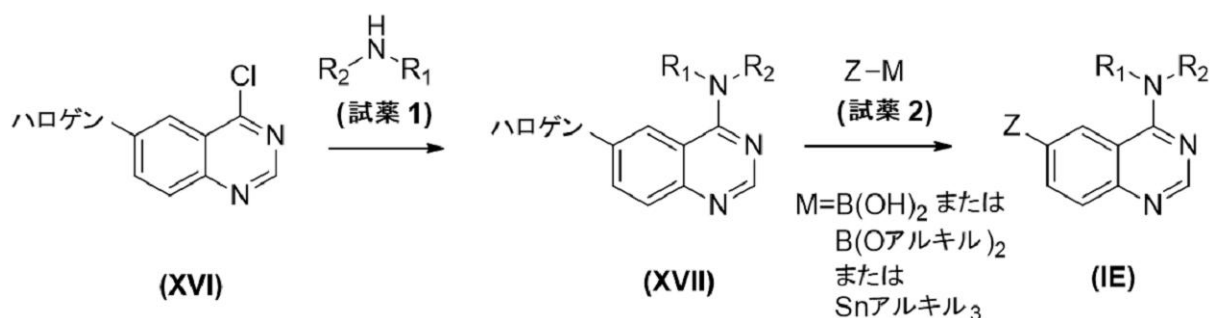
【 0 1 0 6 】

いくつかの化合物(ID)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

【 0 1 0 7 】

スキーム 5

【 化 1 2 】



30

本発明の別の態様において、化合物(IE)は、スキーム 5 に従って、化合物(XVI)から製造され得る。

40

【 0 1 0 8 】

化合物(XVII)は、適切なアミン(試薬 1)の存在下、 $\text{PyBOP}$ のような試薬または類似の試薬により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(XVI)から製造され得る。

【 0 1 0 9 】

化合物(IE)は、例えば、有機ホウ素化合物のような適切な有機金属試薬(試薬 2)を用いて、スティル、鈴木カップリングまたは類似の金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(XVII)から製造され得る。

【 0 1 1 0 】

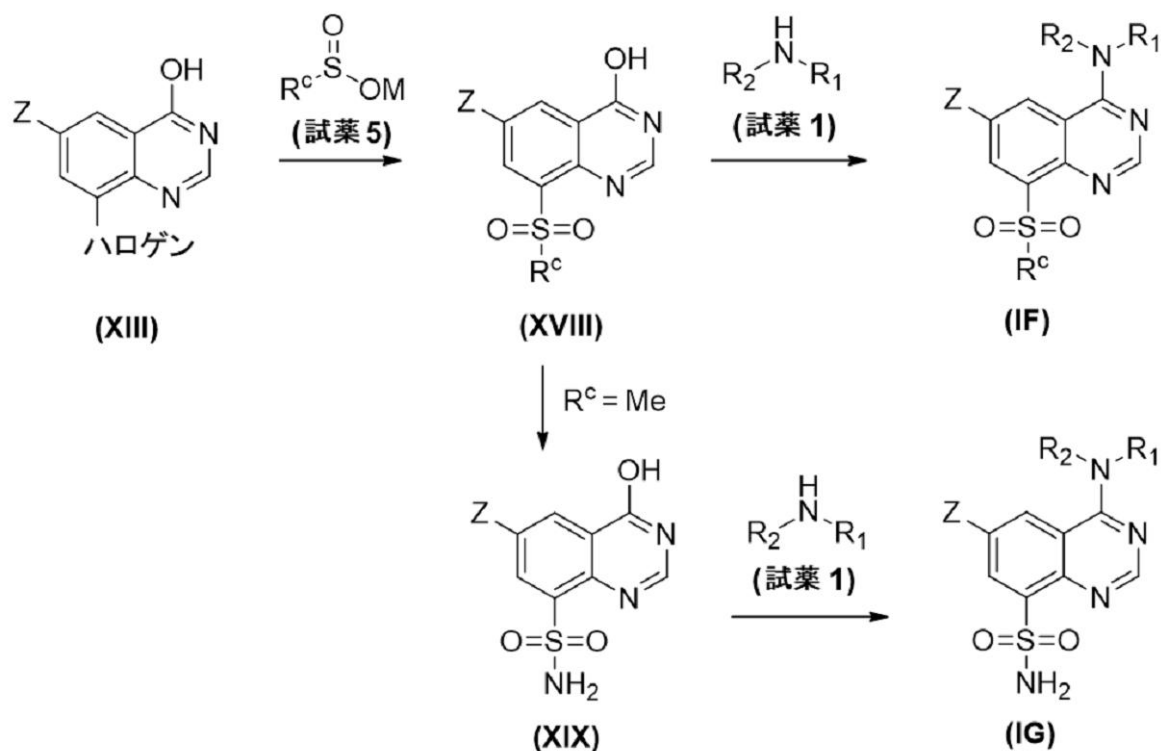
いくつかの化合物(IE)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

50

【 0 1 1 1 】

スキーム 6

【 化 1 3 】



10

20

本発明の別の態様において、化合物(IF)および(IG)は、スキーム 6 に従って、化合物(XI II)から製造され得る。

【 0 1 1 2 】

化合物(XVIII)は、例えば、メタンスルフィン酸ナトリウムのような適切なスルフィン酸塩(試薬 5)を用いて、金属触媒スルフェニル化により、化合物(XIII)から製造され得る。

【 0 1 1 3 】

化合物(IF)は、適切なアミン(試薬 1)の存在下、PyBOPのような試薬または類似の試薬により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(XVIII)から製造され得る。いくつかの化合物(IF)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

30

【 0 1 1 4 】

本発明の別の実施態様において、化合物(XIX)は、Tetr. Lett. 1994, 39, 7201に記載のトリブチルボレートおよび(アミノオキシ)スルホン酸を用いたアミノ化により、化合物(XVIII)から製造され得る。

【 0 1 1 5 】

化合物(IG)は、適切なアミン(試薬 1)の存在下、PyBOPのような試薬または類似の試薬により媒介される脱酸素アミノ化反応により、化合物(XIX)から製造され得る。

40

【 0 1 1 6 】

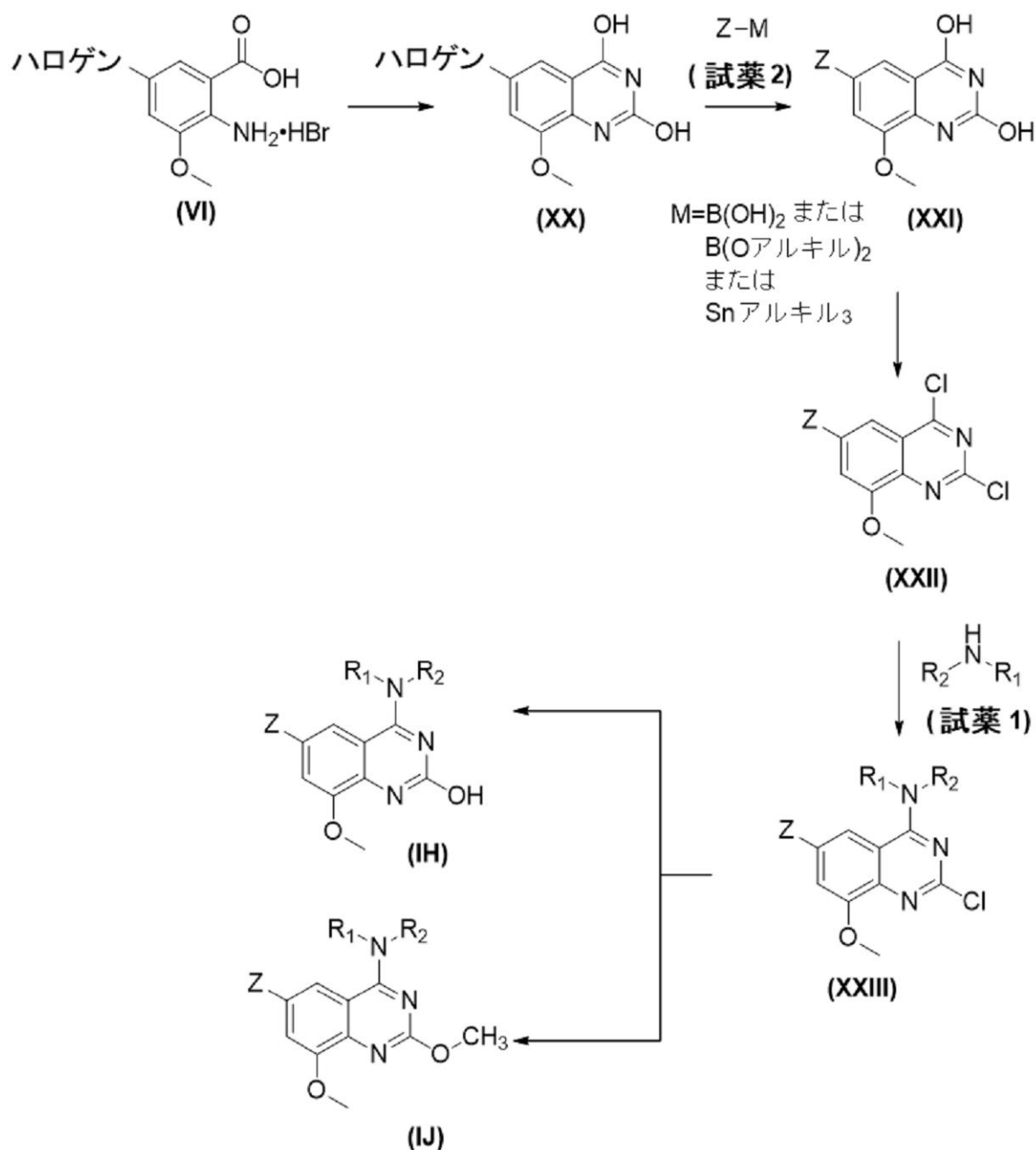
いくつかの化合物(IG)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

【 0 1 1 7 】

スキーム 7

50

## 【化 1 4】



本発明の別の態様において、化合物(IH)および(IJ)は、スキーム 7 に従って、化合物(VI)から製造され得る。

## 【0118】

化合物(XX)は、尿素または類似の試薬のような適切な試薬を用いたキナゾリン環構築反応により、化合物(VI)から製造され得る。

## 【0119】

化合物(XXI)は、例えば、有機ホウ素化合物適切な有機金属試薬(試薬 2)を用いて、スティール、鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により、化合物(XX)から製造され得る。

## 【0120】

化合物(XXII)は、オキシ塩化リンまたは類似の試薬のような適切な試薬を用いた塩素化反応により、化合物(XXI)から製造され得る。

## 【0121】

化合物(XXIII)は、適切なアミン(試薬 1)の存在下、アミノ化反応により、化合物(XXII)

から製造され得る。

【0122】

化合物(IH)は、例えば、酢酸のような適切な試薬を用いた加水分解により、化合物(XXI II)から製造され得る。

【0123】

いくつかの化合物(IH)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

【0124】

本発明の別の実施態様において、化合物(IJ)は、例えば、ナトリウムメトキシドとのアルコキシドを用いた反応により、化合物(XXIII)から製造され得る。

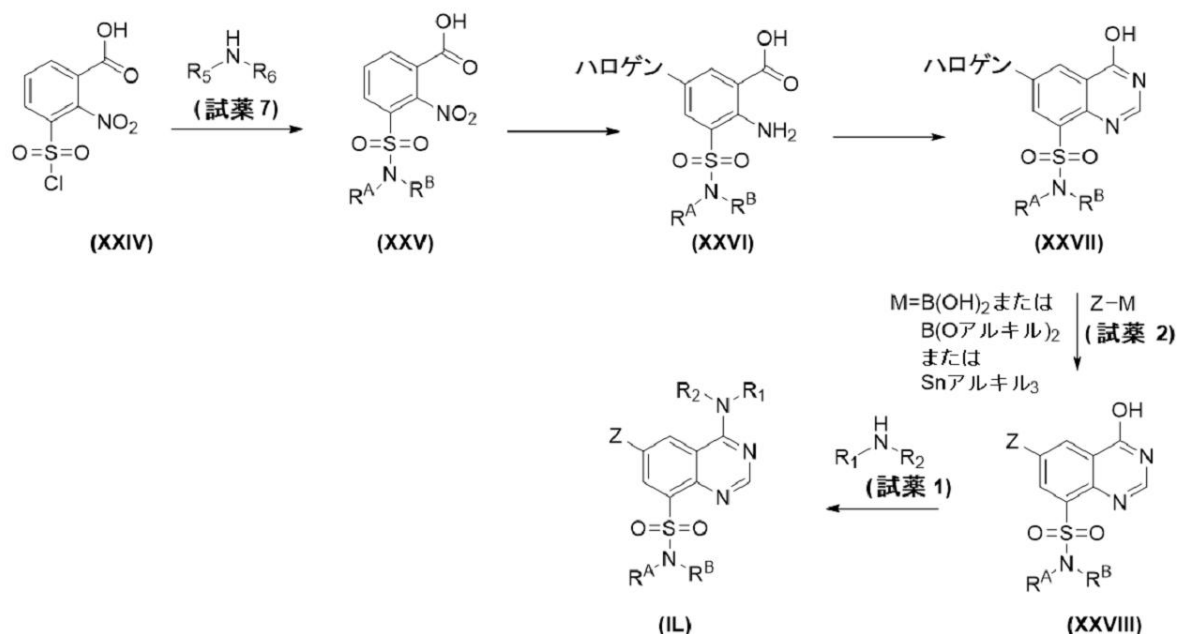
【0125】

いくつかの化合物(IJ)は保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得て、これらはその後既知の方法により除去された。

【0126】

スキーム 8

【化15】



本発明の別の態様において、化合物(IK)は、スキーム 8 に従って、化合物(XXIV)から製造され得る。

【0127】

化合物(XXV)は、適切なアミン(試薬6)の存在下、アミノ化反応により化合物(XXIV)から製造され得る。

【0128】

化合物(XXVI)は、臭素、NBS、NIS、ヨウ素、ヨードニウム塩のような適切な試薬または類似の試薬を用いたハロゲン化により、化合物(XXV)から製造され得る。

【0129】

化合物(XXVII)は、ホルムアミドのような適切な試薬または類似の試薬を用いたキノゾリン環構築反応により、化合物(XXVI)から製造され得る。

【0130】

化合物(XXVIII)は、例えば、有機ホウ素化合物のような適切な有機金属試薬(試薬2)を用いて、スティルまたは鈴木カップリングのような金属触媒クロスカップリング反応または類似の反応により化合物(XXVII)から製造され得る。

【0131】

10

20

30

40

50

化合物(XXIII)は、適切なアミン(試薬 1)の存在下、アミノ化反応により化合物(XXII)から製造され得る。

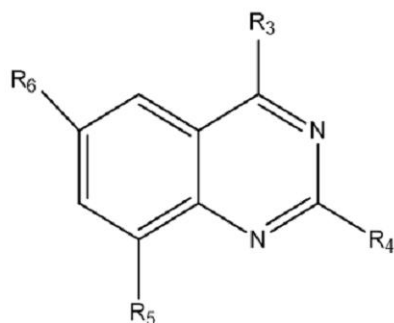
【 0 1 3 2 】

いくつかの化合物(II)は、後に既知の方法で除去される保護されたヒドロキシルまたはアミノ基を含み得る。

【 0 1 3 3 】

特定の態様において、本発明は、式(Ib)

【化 1 6 】



(Ib)

〔 式中、

R<sub>3</sub> は OH または H であり、

R<sub>4</sub> は H または OH であり；

R<sub>5</sub> は H または -OMe であり；

R<sub>6</sub> は H または Z であり；

Z は上記で定義されるとおりである〕

の化合物に関する。

【 0 1 3 4 】

さらなる態様において、本発明は、上記の式(I)の化合物の製造における中間体としての式(Ib)の化合物の使用に関する。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物は、驚くべきことに、P2X<sub>3</sub>受容体を効率的に阻害することが分かり、前記化合物は呼吸器疾患の処置に有効である。

【 0 1 3 6 】

ある実施態様において、代表的な式(I)の本発明の化合物は、驚くべきことに、P2X<sub>3</sub>受容体を効率的かつ選択的に阻害することが判明し、前記化合物は呼吸器疾患の処置に有用であり、味覚応答の喪失のような有害作用を回避する。

【 0 1 3 7 】

好ましい実施態様において、式(I)の化合物は選択的P2X<sub>3</sub>アンタゴニストであり、ここで前記選択的P2X<sub>3</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>2/3</sub>ヘテロマー受容体拮抗作用に対してP2X<sub>3</sub>ホモマー受容体拮抗作用について少なくとも10倍選択的である。

【 0 1 3 8 】

さらに好ましい実施態様において、前記選択的P2X<sub>3</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>2/3</sub>ヘテロマー受容体拮抗作用に対してP2X<sub>3</sub>ホモマー受容体拮抗作用について少なくとも30倍選択的である。

【 0 1 3 9 】

さらに好ましい実施態様において、前記選択的P2X<sub>3</sub>アンタゴニストは、P2X<sub>2/3</sub>ヘテロマー受容体拮抗作用に対してP2X<sub>3</sub>ホモマー受容体拮抗作用について少なくとも50倍選択的である。

【 0 1 4 0 】



本発明はまた、1以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と混合された式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を単独でまたは1以上のさらなる有効成分との組合せで含む医薬組成物を提供する。

【0141】

ある態様において、本発明とは、医薬としての使用のための本発明による式(I)の化合物をいう。

【0142】

さらなる態様において、本発明とは、 $P2X_3$ 受容体メカニズムに関連する障害の処置のための、好ましくは呼吸器疾患の処置のための医薬の製造における、式(I)の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用をいう。

10

【0143】

好ましくは、本発明とは、呼吸器疾患、好ましくは咳嗽、亜急性または慢性咳嗽、治療抵抗性咳嗽、特発性慢性咳嗽、ウイルス感染後の咳嗽、医原性咳嗽、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)ならびにCOPD、喘息および気管支痙攣のような呼吸器疾患に関連する咳嗽の予防および/または処置に使用するための式(I)の化合物をいう。

【0144】

より好ましくは、本発明とは、慢性咳嗽ならびにCOPD、喘息および気管支痙攣のような呼吸器疾患に関連する咳嗽の予防および/または処置に使用するための式(I)の化合物をいう。

20

【0145】

本発明はまた、処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む、 $P2X_3$ 受容体メカニズムに関連する障害の予防および/または処置方法を提供する。

【0146】

特に、本発明は、処置を必要とする患者に適切な量の式(I)の化合物を投与することを含む、障害が咳嗽、亜急性または慢性咳嗽、治療抵抗性咳嗽、特発性慢性咳嗽、ウイルス感染後の咳嗽、医原性咳嗽、喘息、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)ならびにCOPD、喘息および気管支痙攣のような呼吸器疾患に関連する咳嗽である予防および/または処置方法をいう。

30

【0147】

さらなる好ましい実施態様において、障害は慢性咳嗽である。

【0148】

本発明の処置方法は、処置を必要とする患者に安全かつ有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。本明細書で使用される、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩または他の薬学的に活性な物質への言及における「安全かつ有効量」は、患者の状態を処置するのに十分であるが、深刻な副作用を回避するのに十分低い量を意味するが、それに拘わらず、その量は当業者により規定どおり決定される。式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、一回または、様々な用量が所定の期間の間に異なる時間間隔で投与される投与レジメンに従って投与され得る。典型的な一日投与量は、選択された特定の投与経路により変化し得る。

40

【0149】

本発明は、1以上の薬学的に許容される担体または賦形剤との混合物での式(I)の化合物の医薬組成物、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.に記載のような医薬組成物を提供する。

【0150】

本発明の化合物およびこれらの医薬組成物の投与は、患者の求めに応じて、例えば、経口、経鼻、非経腸(皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内および注入)および吸入により達成され得る。

【0151】

50

好ましくは、本発明の化合物は、経口的にまたは吸入により投与され得る。

【0152】

多様な固体経口投与形態が本発明の化合物を投与するために使用され得て、それは錠剤、ゲルカプセル剤、カプセル剤、カプレット剤、顆粒剤、ロゼンジ剤および原薬粉末剤のような固体形態を含む。本発明の化合物は、単独でまたは多様な薬学的に許容される担体、希釈剤(例えば、スクロース、マンニトール、ラクトース、デンプン)および懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、着色剤、風味剤、滑沢剤などを含む既知の賦形剤との組合せで投与され得る。経時放出カプセル剤、錠剤およびゲル剤はまた、本発明の化合物の投与に有利である。

【0153】

好ましくは、本発明の化合物は、錠剤の形態で投与される。

【0154】

多様な液体経口投与形態もまた、本発明の化合物を投与するために使用され得て、それは水性および非水溶液剤、エマルジョン剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。このような投与形態はまた、水のような適切な既知の不活性な希釈剤および防腐剤、湿潤剤、甘味剤、風味剤のような適切な既知の賦形剤ならびに本発明の化合物を乳化させるおよび/または懸濁させるための物質を含む。本発明の化合物は、等張無菌溶液の形態で、例えば、静脈内投与され得る。

【0155】

呼吸管の疾患の処置のために、本発明による化合物は、好ましくは、吸入により投与される。

【0156】

吸入可能な製剤は、吸入可能な粉末剤、噴射剤を含む定量エアロゾル剤または噴射剤を含まない吸入可能な製剤を含む。

【0157】

乾燥粉末としての投与のために、当分野で既知の単回または複数回用量吸入器が利用され得る。その場合、粉末剤はゼラチン、可塑物または他のカプセル、カートリッジまたはプリスターパック中に充填され得るか、またはリザーバー内に存在し得る。

【0158】

本発明の化合物に対して化学的に不活性な希釈剤または担体、例えば、ラクトースまたは吸入画分を改善するために適切な他の何らかの添加剤が、粉末化された本発明の化合物に添加される。

【0159】

ヒドロフルオロアルカンのような噴射ガスを含む吸入エアロゾル剤は、本発明の化合物を溶液でまたは分散した形態で含む。噴射剤駆動型製剤はまた、共溶媒、安定化剤および場合により他の賦形剤のような他の成分を含み得る。

【0160】

本発明の化合物を含む、噴射剤を含まない吸入可能な製剤は、水性、アルコール性またはヒドロアルコール性媒体の溶液または懸濁液の形態であり得て、それらは当分野で既知のジェットもしくは超音波ネブライザーまたはソフトミストネブライザーにより送達され得る。

【0161】

好ましくは、本発明の化合物は経口投与される。

【0162】

本発明の化合物は、単一の活性物質としてまたは他の薬学的な有効成分と組み合わせて投与され得る。

【0163】

好ましくは、本発明の化合物は、 $P2X_3$ 受容体に関連するまたは $P2X_3$ 受容体により媒介される疾患の処置に有用な治療剤または有効成分と組み合わせられ得る。

【0164】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の投与量は、とりわけ、処置される特定の疾患、症状の重篤度、投与経路などを含む多様な因子に依存する。

【 0 1 6 5 】

本発明はまた、本発明による式(I)の化合物を含む医薬組成物を含む、単回または複数回用量乾燥粉末吸入器または計量用量吸入器の形態のデバイスに関する。

【 0 1 6 6 】

本発明はまた、本発明による式(I)の化合物を含む医薬組成物を含む、単回または複数回用量乾燥粉末吸入器または計量用量吸入器の形態のデバイスに関する。

【 0 1 6 7 】

本明細書に記載の実験を実施する例は、本発明を示すのに役立ち、本発明は示す実施例に限定されない。

【実施例】

【 0 1 6 8 】

中間体および実施例化合物の製造

Dotmatics社のソフトウェアを用いて化学名を付した。いくつかの場合において、Dotmatics社のソフトウェアにより付された名称に代えて、商業的に利用可能な試薬の一般に使用されている名称を使用した。

【 0 1 6 9 】

合成が実験の部に記載されていないものについての全ての試薬は、商業的に入手可能であるか、または既知の化合物であるか、または当業者に既知の方法で形成され得る。

【 0 1 7 0 】

国際公開第 2 0 1 6 / 0 9 1 7 7 6 に記載の方法に従って、(R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エタナミン HCl、(R) - 1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エタン - 1 - アミン HCl を製造した。

【 0 1 7 1 】

略語 - 意味

E t<sub>2</sub>O : ジエチルエーテル ;

E t<sub>3</sub>N : トリエチルアミン ;

T E A : トリエチルアミン ;

D C C : N,N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ;

P y B O P : (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート ;

D M F : ジメチルホルムアミド ;

E t O A c : 酢酸エチル ;

R T : 室温 ;

T H F : テトラヒドロフラン ;

D C M : ジクロロメタン ;

M e O H : メチルアルコール ;

E t O H : エチルアルコール ;

T F A : トリフルオロ酢酸 ;

L C - M S : 液体クロマトグラフィー / 質量分析 ;

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー ;

M P L C : 中速液体クロマトグラフィー ;

S F C : 超臨界流体クロマトグラフィー ;

d p p f : 1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン ;

D I E A または D I P E A : N,N - ジイソプロピルエチルアミン ;

M e C N : アセトニトリル ;

M T B E : t e r t - ブチルメチルエーテル ;

T B D M S C l : t e r t - ブチル(クロロ)ジメチルシラン ;

D M S O : ジメチルスルホキシド ;

10

20

30

40

50

B o c<sub>2</sub> O : 二炭酸ジ - t e r t - ブチル ;

U P L C : 超高速液体クロマトグラフィー

【 0 1 7 2 】

一般的な実験の詳細および方法

分析方法

液体クロマトグラフィー - 質量分析

方法 1

Waters SQD2シングル四重極質量スペクトロメーターを接続したWaters Diode Array Detectorを備えたWaters Acquity I-Classで、Waters HSS C18カラム(1.8 μm、100×2.1 mm)を用いてUPLC-MSを実施し、初めに5% アセトニトリル/水(各移動相に0.1% ギ酸を含む)で1.2分間保持し、その後3.5分以内での5~100%の線形勾配とし、その後100%で1.5分間維持した(F=0.5 mL/分)。

10

【 0 1 7 3 】

方法 2

Waters SQD2シングル四重極質量スペクトロメーターを接続したWaters Diode Array Detectorを備えたWaters Acquity I-Classで、Waters BEH Shield RP18カラム(1.7 μm、100×2.1 mm)を用いてUPLC-MSを実施し、初めに5% アセトニトリル/水(各移動相に10 mM 重炭酸アンモニウムを含む)で1.2分間保持し、その後3.5分以内での5~100%線形勾配とし、その後100%で1.5分間保持した(F=0.5 mL/分)。

20

【 0 1 7 4 】

方法 3

Waters DAD + Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MSスペクトロメーターで、Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μm 100×2.1 mm (Plus guard cartridge)を用いてUPLC-MSを実施し、カラム温度を維持し、5% アセトニトリル/水(各移動相に10 mM 重炭酸アンモニウムを含む)で0.4分間保持し、6.4分以内での5~95%の線形勾配とし、その後95%で1.2分間保持した(F=0.4 mL/分)。

【 0 1 7 5 】

方法 4

Waters DAD + Waters SQD2、シングル四重極 UPLC-MS スペクトロメーターで、カラム温度で維持したAcquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μm 100×2.1 mm (Plus guard cartridge)を用いてUPLC-MSを実施し、初めに0.1%(V/V) ギ酸を含む5% アセトニトリル(Far UVグレード)/0.1% ギ酸を含む水(Pure Lab Optionユニットにより高純度)で0.4分間保持し、その後6.4分以内での5~95%の線形勾配とし、その後95%で1.2分間維持した(F=0.4 mL/分)。

30

【 0 1 7 6 】

方法 5

40 で維持したC18-逆相カラム(1.7 μm粒子径の50×2.1 mm Acquity CSH)を用いたAcquity UPLC-QDa質量スペクトロメーター、A:95/5 水/アセトニトリル+0.05% ギ酸; B:95/5 アセトニトリル/水+0.05% ギ酸で溶出。

40

勾配:

【表 6】

時間[分]	流速(mL/分)	移動相A[%]	移動相B[%]
0.00	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

検出 - MS、UV PDA

MSイオン化法 - エレクトロスプレー(陽/陰イオン)

【0177】

#### 方法5A

40 で維持したC18 - 逆相カラム(1.7  $\mu$ m粒子径の50  $\times$  2.1 mm Acquity CSH)を用いたAcquity UPLC-QDa質量スペクトロメーター、A : 95 / 5 水 / アセトニトリル + 0.05 % ギ酸 ; B : 95 / 5 アセトニトリル / 水 + 0.05 % ギ酸で溶出。

勾配 :

【表7】

時間[分]	流速(mL/分)	移動相A[%]	移動相B[%]
0.00	1	99.0	1.0
3.50	1	0.1	99.9
3.90	1	0.1	99.9
4.00	1	99.0	1.0

10

検出 - MS、UV PDA

MSイオン化法 - エレクトロスプレー(陽/陰イオン)

【0178】

#### 方法6

40 で維持したC18逆相カラム(1.7  $\mu$ m粒子径の50  $\times$  2.1 mm Acquity BEH)を備えたAcquity UPLC-QDa質量スペクトロメーター、A : 95 / 5 水 / アセトニトリル + 0.05 % 濃アンモニア ; B : 95 / 5 アセトニトリル / 水 + 0.05 % 濃アンモニアで溶出。

勾配 :

【表8】

時間[分]	流速(mL/分)	移動相A[%]	移動相B[%]
0.00	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

20

30

検出 - MS、UV PDA

MSイオン化法 - エレクトロスプレー(陽/陰イオン)

【0179】

#### 方法7

Kinetex(登録商標) 2.6  $\mu$ m XB - C18(4.6  $\times$  50 mm)、110 Åを備えたDAD detector/Thermo Scientific MSQ Pluseを備えたDionex UHPLC Ultimate 3000で25 に維持し、A : ギ酸の0.1 % v / v 水溶液、B : ギ酸の0.1 % v / v アセトニトリル溶液で溶出。

勾配 :

40

50

【表 9】

時間[分]	流速(m L / 分)	移動相 A [%]	移動相 B [%]
0.0	1.0	95	5
1.0	1.0	95	5
4.75	1.0	20	80
5.25	1.0	20	80
6.0	1.0	95	5
7.0	1.0	95	5

10

検出 - MS、UV PDA

MSイオン化法 - エレクトロスプレー(陽 / 陰イオン)

【0180】

NMR

<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)分光法は、300または400MHzで作動するBrukerまたはVarian機器を用いて、特に断らない限り示された溶媒を用いて室温付近で実施した。全ての場合において、NMRデータは提示された構造と一致した。主要ピークの指定のための従来の略語、例えば、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；dd、二重線の二重線；dt、三重線の二重線；m、多重線；br、ブロードを用いて、特徴的な化学シフト( )が百万分率で与えられる。

20

【0181】

分取逆相HPLC条件

Waters Fractionlynx分取HPLC系(2525ポンプ、2996 / 2998 UV/VIS検出器、2767液体ハンドラ)またはそれと同等のHPLC系、例えばGilson Trilution UV directed系を用いて、逆相HPLCにより分取HPLC精製を実施した。Waters 2767液体ハンドラは、オートサンプラーおよびフラクションコレクターの両方として作動した。化合物の分取精製に使用されたカラムは、10 μm 19 × 150 mmのWaters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl HexylまたはWaters Xbridge Phenyl、19 × 150、5 μmカラムであった。酸性または塩基性条件下、アセトニトリルおよびメタノール溶媒系に基づいて、適切な所定の勾配を選択した。酸性 / 塩基性条件下で使用された調節剤は、それぞれ、ギ酸またはトリフルオロ酢酸(0.1 % V / V)および重炭酸アンモニウム(10 mM)であった。精製を210 ~ 400 nmでのモニタリングを介してWaters Fractionlynxソフトウェアにより制御し、260 nmで閾値収集値を引き起こし、そしてFractionlynxを使用するとき、API条件下で観測されるような標的分子イオンの存在を引き起こした。回収されたフラクションをLCMS(Waters SQDを備えたWaters Acuity系)により分析した。

30

【0182】

キラル超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)分離プロトコル

40

化合物のジアステレオマー分離は、Waters Thar Prep100分取SFC系(P200 CO<sub>2</sub>ポンプ、2545調節ポンプ、2998 UV/VIS検出器、Stacked Injection Moduleを備えた2767液体ハンドラ)を用いて、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)により達成した。Waters 2767液体ハンドラは、オートサンプラーおよびフラクションコレクターの両方として作動した。非修飾または塩基性条件下、メタノール、エタノールまたはイソプロパノール溶媒系に基づいて適切な定組成法を選択した。使用された標準的なSFC法は、調節剤、CO<sub>2</sub>、100 mL / 分、背圧120バール、カラム温度40 °であった。塩基性条件で使用された調節剤は、ジエチルアミン(0.1 % V / V)であった。酸性条件で使用された調節剤は、ギ酸(0.1 % V / V)またはトリフルオロ酢酸(0.1 % V / V)であった。SFC精製を210 ~ 400 nmでのモニタ

50

リングを介して Waters Fractionlynx ソフトウェアにより制御し、典型的には 260 nm の閾値収集値で作動させた。回収されたフラクションを SFC (Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系) により分析した。所望の生成物を含むフラクションを真空遠心分離により濃縮した。

【0183】

#### 超臨界流体クロマトグラフィー - 質量分析条件

##### 方法 8

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 3 カラムを用いて、15% メチルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

10

【0184】

##### 方法 9

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 3 カラムを用いて、20% メチルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

【0185】

##### 方法 10

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 4 カラムを用いて、55% エチルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

20

【0186】

##### 方法 11

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 4 カラムを用いて、20% イソプロピルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

【0187】

30

##### 方法 12

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 4 カラムを用いて、30% イソプロピルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

【0188】

##### 方法 13

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 4 カラムを用いて、50% イソプロピルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

40

【0189】

##### 方法 14

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Lux セルロース - 4 カラムを用いて、25% メチルアルコール / CO<sub>2</sub> (0.1% ジエチルアミンを含む) を用いて、5 mL / 分、背圧 120 バール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

【0190】

##### 方法 15

SFC - MS は、Waters SQD を備えた Waters / Thar SFC 系で Y

50

MC Amylose - Cカラムを用いて、15% エチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0191】

方法16

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC Amylose - Cカラムを用いて、25% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0192】

10

方法17

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC Amylose - Cカラムを用いて、35% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0193】

方法18

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC Amylose - Cカラムを用いて、55% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

20

【0194】

方法19

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC Amylose - Cカラムを用いて、15% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0195】

方法20

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC Amylose - Cカラムを用いて、20% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

30

【0196】

方法21

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC セルロース - Cカラムを用いて、15% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0197】

40

方法22

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC セルロース - Cカラムを用いて、15% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0198】

方法23

SFC - MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でY MC セルロース - Cカラムを用いて、25% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成

50



で実施した。

【0199】

方法24

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC セルロース-SCカラムを用いて、55% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0200】

方法25

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-3カラムを用いて、10% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0201】

方法26

SFC-MSは、SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-3カラムを用いて、25% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0202】

方法27

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-3カラムを用いて、30% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0203】

方法28

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-4カラムを用いて、40% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0204】

方法29

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-4カラムを用いて、40% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0205】

方法30

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-4カラムを用いて、50% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0206】

方法31

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-4カラムを用いて、55% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5mL/分、背圧120バール、カラム温度40で定組成で実施した。

【0207】

方法32

10

20

30

40

50

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でLux セルロース-4カラムを用いて、55% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0208】

方法3.3

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC Amylose-Cカラムを用いて、20% エチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

10

【0209】

方法3.4

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC Amylose-Cカラムを用いて、30% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0210】

方法3.5

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC Amylose-Cカラムを用いて、30% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

20

【0211】

方法3.6

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC Amylose-Cカラムを用いて、40% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0212】

方法3.7

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC Amylose-Cカラムを用いて、55% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

30

【0213】

方法3.8

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC セルロース-Cカラムを用いて、20% メチルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

40

【0214】

方法3.9

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC セルロース-SCカラムを用いて、35% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1% ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL/分、背圧120バール、カラム温度40 で定組成で実施した。

【0215】

方法4.0

SFC-MSは、Waters SQDを備えたWaters/Thar SFC系でYMC セルロース-SCカラムを用いて、45% イソプロピルアルコール/CO<sub>2</sub>(0.1%

50

ジエチルアミンを含む)を用いて、5 mL / 分、背圧 120 パール、カラム温度 40 で定組成で実施した。

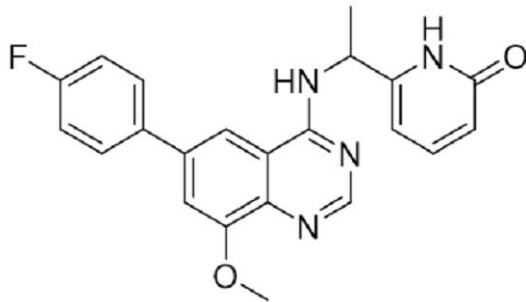
【0216】

中間体および実施例化合物の製造

実施例 1

6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エチル)ピリジン - 2 (1 H) - オン

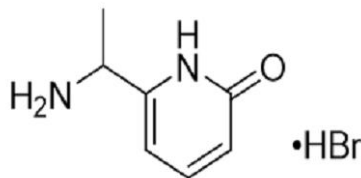
【化17】



10

工程 1 : 6 - (1 - アミノエチル)ピリジン - 2 (1 H) - オン 臭化水素酸塩の製造

【化18】



20

臭化水素(48重量% 水溶液、3.7 mL)中の1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)エタン - 1 - アミン(250 mg、1.64 mmol)を80 で24時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮し、表題化合物を褐色固体(360 mg、定量的収量)として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

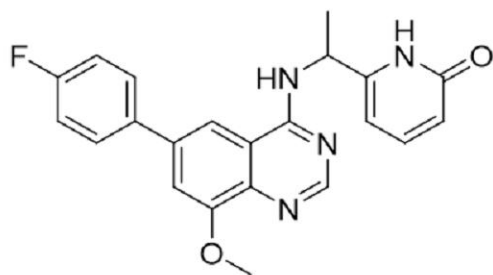
30

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO) : 8.39 (br s、3 H)、7.64 (dd、 $J = 8.9$ 、7.1 Hz、1 H)、6.64 (d、 $J = 6.9$  Hz、1 H)、6.54 (d、 $J = 8.8$  Hz、1 H)、4.38 - 4.30 (m、1 H)、1.52 (d、 $J = 6.8$  Hz、3 H)。1 NH / OH 観測されず。

【0217】

工程 2 : 6 - (1 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)アミノ)エチル)ピリジン - 2 (1 H) - オンの製造

【化19】



40

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(150 mg、0.56 mmol)、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(318 mg、0.61 mmol)およびN、N - ジイソプロピルエ

50

チルアミン(0.48 mL、2.78 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中で、40℃で1時間撹拌した。6-(1-アミノエチル)ピリジン-2(1H)-オン 臭化水素酸塩(146 mg、0.67 mmol)を添加し、反応混合物を40℃で24時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(10 mL)および水(10 mL)を添加した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(35 mg、16%)として得た。

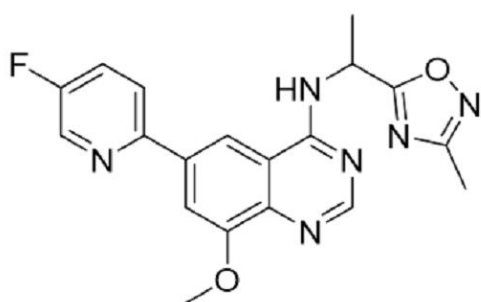
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO): 1.73(s, 1H)、8.47(s, 1H)、8.43(d, J = 7.6 Hz, 1H)、8.26(d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.02 - 7.97(m, 2H)、7.58(d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.47 - 7.38(m, 3H)、6.22(d, J = 9.1 Hz, 2H)、5.43 - 5.35(m, 1H)、4.06(s, 3H)、1.64(d, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>] = 391(3.01分)。

【0218】

#### 実施例 2

6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

【化20】



6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-オール(140 mg、0.42 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(294 mmol、0.56 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(332 mg、0.45 mL、2.57 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解した。反応混合物を40℃で2時間加熱し、その後、1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-アミン(101 mg、0.62 mmol)を添加した。反応混合物をさらに24時間撹拌し、その後、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を無色固体(12.1 mg、6%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 8.53(dd, J = 2.8、6.5 Hz, 1H)、8.42(s, 1H)、7.89(d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.79(m, 1H)、7.61(d, J = 10.1 Hz, 1H)、7.52(m, 1H)、7.16(b r s, 1H)、5.86(m, 1H)、4.14(s, 3H)、2.45(s, 3H)、1.81(d, J = 6.6 Hz, 1H)。LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>] = 381(3.76分)。

【0219】

6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン(実施例2)の製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を合成した:

10

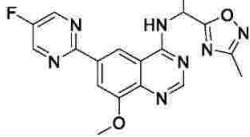
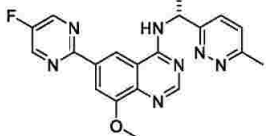
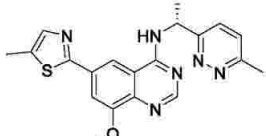
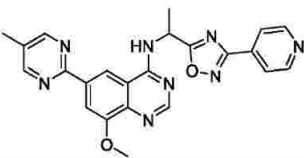
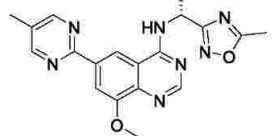
20

30

40

50

【表 10】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例3	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.66 (s, 2 H), 8.34 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 7.05 (br s, 1 H), 5.86 (m, 1H), 4.13 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.83 (d, J=7.3 Hz, 3 H). LC MS (方法 3): [MH <sup>+</sup> ] = 382 (2.81分)
実施例4	((R)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.72 (s, 1 H), 8.71 (s, 2 H), 8.59 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.79 (quin, J=6.9 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 1.76 (d, J=7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH <sup>+</sup> ] = 392 (2.51分)
実施例5	(R)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 2 H), 7.71 (d, J=18.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.5 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.76 (m, J=7.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.71 (d, J=7.4 Hz, 3H). LC MS (方法 3): [MH <sup>+</sup> ] = 393 (3.8分)
実施例6	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.31 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 9.04 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.90 (s, 2 H), 8.85-8.83 (m, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 8.29 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.99-7.97 (m, 2 H), 6.03-5.95 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.89 (d, J=7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH <sup>+</sup> ] = 441 (2.82分)
実施例7	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.5 (brs, 1 H), 9.17 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=0.8 Hz, 2 H), 8.76 (s, 1 H), 8.42 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 5.94 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.74 (d, J=6.8 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH <sup>+</sup> ] = 378 (3.46分)

【0220】

中間体 29

2-アミノ-3-(モルホリノスルホニル)安息香酸

10

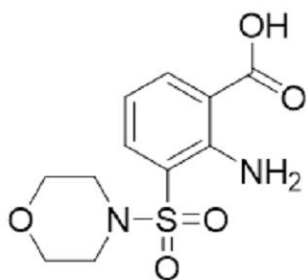
20

30

40

50

## 【化 2 1】



10

モルホリン(0.741 ml、8.47 mmol)の水(50 ml)溶液に、3-(クロロスルホニル)-2-ニトロ安息香酸(0.75 g、2.82 mmol)を10分間かけて添加し、30分間攪拌し、その後、Pd/C 10%(50%、湿潤)(2.82 mmol)および2 N 水性塩化水素水溶液(0.103 g、2.82 mmol)を添加し、水素雰囲気(風船)下、反応物を一晩攪拌した。触媒を濾別し、溶媒を減圧下で除去した。粗製物をC18 フラッシュクロマトグラフィー((H<sub>2</sub>O/ACN) 95:5 + 0.1% HCOOH):{(ACN/H<sub>2</sub>O) 95:5 + HCOOH 0.1%} 100:0 ~ 0:100により精製し、2-アミノ-3-(モルホリノスルホニル)安息香酸を褐色固体(0.80 g、2.79 mmol、収率99%)として得た。

LCMS(方法5): 0.75分、[M+H]<sup>+</sup> 287.75

20

## 【0221】

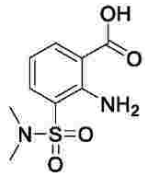
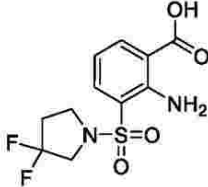
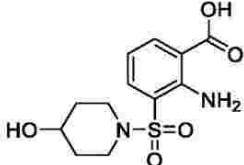
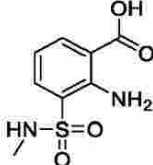
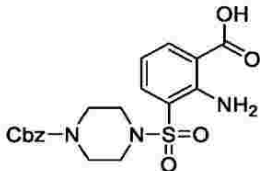
上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

30

40

50

【表 1 1】

中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS	試薬
中間体30	2-アミノ-5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)安息香酸 	LCMS(方法5): 0.98分, $[M+H]^+$ 322.76	ジメチルアミン 2M THF溶液
中間体31	2-アミノ-3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)安息香酸 	LCMS(方法5A): 1.55分, $[M+H]^+$ 306.75	3,3-ジフルオロピロリジン 塩酸塩
中間体32	2-アミノ-3-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル)安息香酸 	LCMS(方法5): 0.67分, $[M+H]^+$ 300.99	ピペリジン-4-オール
中間体32	2-アミノ-3-(N-メチルスルファモイル)安息香酸 	LCMS(方法5): 0.63分, $[M+H]^+$ 230.9	メチルアミン2M THF溶液
中間体34	2-アミノ-3-((4-((ベンジロキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)安息香酸 	LCMS(方法5): 1.07分, $[M+H]^+$ 419.72	ベンジル ピペラジン-1-カルボキシレート

【0 2 2 2】

中間体 3 5

2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - (モルホリノスルホニル)安息香酸

10

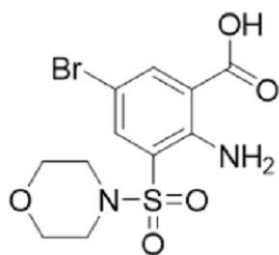
20

30

40

50

## 【化 2 2】



2 - アミノ - 3 - (モルホリノスルホニル)安息香酸(0.8 g、2.79 mmol)(中間体 29)のDMF溶液に、NBS(0.567 ml、2.79 mmol)を添加し、溶液を30分間攪拌した。その後、溶媒を除去し、粗製物をC18 フラッシュクロマトグラフィー((H<sub>2</sub>O/ACN))95:5+0.1% HCOOH}:{(ACN/H<sub>2</sub>O))95:5+HCOOH 0.1%} 100:0~0:100により精製し、2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - (モルホリノスルホニル)安息香酸を灰白色固体(0.85 g、2.328 mmol、収率83%)として得た。

LCMS(方法5): 0.98分、366.56[M+H]<sup>+</sup>

## 【0223】

上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

10

20


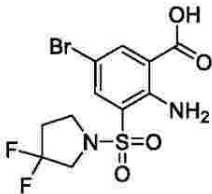



30

40

50



【表 1 2】

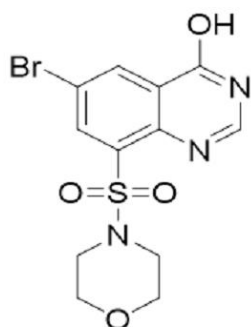
中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS	試薬
中間体36	2-アミノ-5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルスルファモイル)安息香酸 	LCMS(方法5): 0.98分, [M+H] <sup>+</sup> 322.76	中間体30
中間体37	2-アミノ-5-ブロモ-3-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)安息香酸 	LCMS(方法5): 1.11分, [M+H] <sup>+</sup> 384.56	中間体31
中間体38	6-ブロモ-8-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル)キナゾリン-4-オール 	LCMS(方法5): 0.86分, 378.96 [M+H] <sup>+</sup>	中間体32
中間体39	2-アミノ-5-ブロモ-3-(N-メチルスルファモイル)安息香酸 	LCMS(方法5): 0.84分, [M+H] <sup>+</sup> 308.61	中間体32
中間体40		LCMS(方法5): 1.07分, [M+H] <sup>+</sup> 497.77	中間体34

【0 2 2 4】

中間体 4 1

6 - ブロモ - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - オール

【化 2 3】



10

20

30

40

50






2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - (モルホリノスルホニル)安息香酸(600 mg、1.643 mmol)(中間体35)のホルムアミド(6 ml)溶液に、エタンスルホン酸(0.6 ml、1.643 mmol)を添加し、混合物を120 で48時間加熱した。反応物をC18カートリッジ上に直接充填し、逆相クロマトグラフィー((H<sub>2</sub>O / ACN))95 : 5 + 0.1 % HCOOH} : {(ACN / H<sub>2</sub>O)95 : 5 + HCOOH 0.1 %} 100 : 0 ~ 0 : 100により精製し、6 - ブロモ - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - オールを褐色固体(0.230 g、0.615 mmol、収率37.4%)として得た。

LCMS(方法5) : 0.72分 [M+H]<sup>+</sup> 375.56

【0225】

上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

【表13】

中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS	試薬
中間体42	6-ブロモ-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルキナゾリン-8-スルホンアミド 	LCMS(方法5): 0.74分, [M+H] <sup>+</sup> 331.71	中間体36
中間体43	6-ブロモ-8-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)キナゾリン-4-オール 	LCMS(方法5): 0.88分, [M+H] <sup>+</sup> 393.66	中間体37
中間体44	6-ブロモ-8-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル)キナゾリン-4-オール 	LCMS(方法5): 0.66分, 387.95 [M+H] <sup>+</sup>	中間体38
中間体45	6-ブロモ-4-ヒドロキシ-N-メチルキナゾリン-8-スルホンアミド 	LCMS(方法5): 0.69分, [M+H] <sup>+</sup> 317.81	中間体39
中間体46	ベンジル 4-((6-ブロモ-4-ヒドロキシキナゾリン-8-イル)スルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS(方法5A): 1.05分, 506.67 [M+H] <sup>+</sup>	中間体40

10

20

30

40

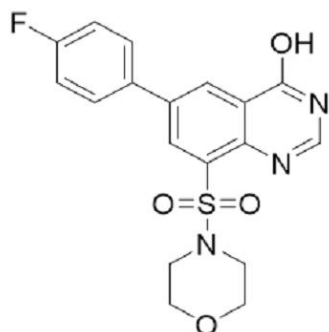
50

【 0 2 2 6 】

中間体 4 7

6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - ( モルホリノスルホニル ) キナゾリン - 4 - オール

【 化 2 4 】



10

6 - ブロモ - 8 - ( モルホリノスルホニル ) キナゾリン - 4 - オール ( 2 5 0 m g 、 0 . 6 6 8 m m o l ) のジオキサン ( 1 0 m l ) 、 水 ( 3 m l ) 懸濁液に、 4 - フルオロフェニルボロン酸 ( 1 8 7 m g 、 1 . 3 3 6 m m o l ) 、  $K_2CO_3$  ( 2 7 7 m g 、 2 . 0 0 4 m m o l )  $PdCl_2(dppf)$  ( 5 6 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) を添加し、反応物を一晩撹拌した。その後、溶媒を除去し、粗製物を C 1 8 フラッシュクロマトグラフィー ( (  $H_2O$  /  $ACN$  ) ) 9 5 : 5 + 0 . 1 %  $HCOOH$  } : { (  $ACN$  /  $H_2O$  ) 9 5 : 5 +  $HCOOH$  0 . 1 % } 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 により精製し、 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - ( モルホリノスルホニル ) キナゾリン - 4 - オールを褐色固体 ( 2 0 4 m g 、 0 . 5 2 4 m m o l 、 収率 7 8 % ) として得た。

20

LCMS ( 方法 5 ) : 0 . 8 7 分、 $[M + H]^+$  3 8 9 . 8 1

【 0 2 2 7 】

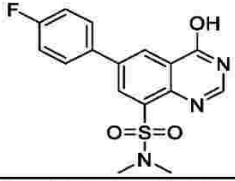
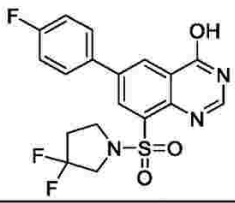
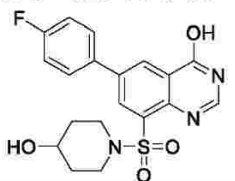

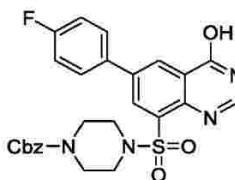
上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

30

40

50

【表 1 4】

中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS	試薬
中間体48	6-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルキナゾリン-8-スルホンアミド 	LCMS (方法5): 0.91分, [M+H] <sup>+</sup> 347.81	中間体42
中間体49	8-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-4-オール 	LCMS (方法5): 1.01分, 410.02[M+H] <sup>+</sup>	中間体43
中間体50	6-(4-フルオロフェニル)-8-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル)キナゾリン-4-オール 	LCMS (方法5): 0.80分, 404.32 [M+H] <sup>+</sup>	中間体44
中間体51	6-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルキナゾリン-8-スルホンアミド 	LCMS (方法5): 0.85分, [M+H] <sup>+</sup> 333.81	中間体45
中間体52	ベンジル 4-((6-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシキナゾリン-8-イル)スルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 	LCMS (方法5A): 1.13分, 522.52 [M+H] <sup>+</sup>	中間体46

【0228】

実施例 8

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-(モルホリノスルホニル)キナゾリン-4-アミン

10

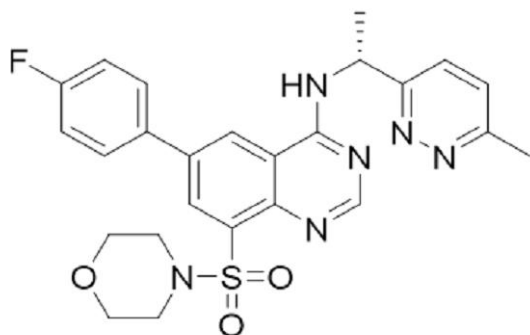
20

30

40

50

## 【化 2 5】



10

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - オール(60 mg、0.154 mmol)の乾燥DMF(4 ml)溶液に、PyBOP(96 mg、0.185 mmol)およびDIPEA(0.059 ml、0.339 mmol)を添加し、反応物を30分間撹拌した。その後、((R) - 1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エタン - 1 - アミン 二塩酸塩(32.4 mg、0.154 mmol)を添加し、反応物をさらに30分間撹拌した。その後、溶媒を除去し、粗製物をC18 フラッシュクロマトグラフィー((H<sub>2</sub>O / ACN))95 : 5 + 0.1 % HCOOH} : {(ACN / H<sub>2</sub>O)95 : 5 + HCOOH 0.1 %} 100 : 0 ~ 0 : 100により精製し、(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル) - 8 - (モルホリノスルホニル)キナゾリン - 4 - アミンを黄色固体(10 mg、0.020 mmol、収率12.76%)として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 9.20(s、2H)、9.01(brd、J = 6.58 Hz、1H)、8.95(s、1H)、8.56(s、1H)、8.54(s、1H)、7.92(brdd、J = 8.22、5.59 Hz、2H)、7.43(brt、J = 8.66 Hz、2H)、5.71(brquin、J = 6.80 Hz、1H)、4.33(brt、J = 4.82 Hz、2H)、3.52 - 3.61(m、4H)、3.39 - 3.50(m、2H)、1.75(brd、J = 7.02 Hz、3H)

LCMS(方法5) : 1.58分、509.13[M + H]<sup>+</sup>

## 【0229】

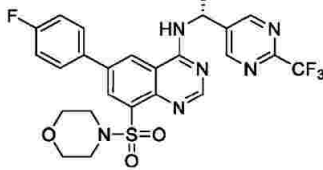
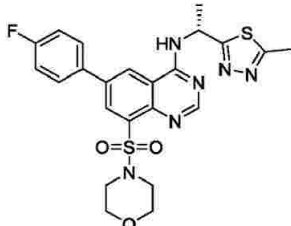

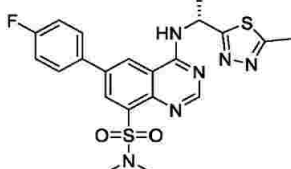
上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

30

40

50

【表 15 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR / LC-MS
実施例9	<p>((R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(モルホリノスルホニル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.20 (s, 2 H), 9.01 (br d, J=6.58 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.92 (br dd, J=8.22, 5.59 Hz, 2 H), 7.43 (br t, J=8.66 Hz, 2 H), 5.71 (br quin, J=6.80 Hz, 1 H), 4.33 (br t, J=4.82 Hz, 2 H), 3.52-3.61 (m, 4 H), 3.39-3.50 (m, 2 H), 1.75 (br d, J=7.02 Hz, 3 H)</p> <p>LCMS (方法5): [MH<sup>+</sup>] = 509.13 (1.58分)</p>
実施例10	<p>(Rac)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-8-(モルホリノスルホニル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.22 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=2.06 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.57 (d, J=1.92 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.80, 5.36 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=8.35 Hz, 2 H) 6.01 (quin, J=7.11 Hz, 1 H) 3.57-3.60 (m, 4 H) 2.66 (s, 3 H) 2.52-2.55 (m, 4 H) 1.82 (d, J=7.01 Hz, 3 H)</p> <p>LCMS (方法 5): [MH<sup>+</sup>] = 515.01(0.98分)</p>
実施例11	<p>(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (d, J=7.23 Hz, 1 H) 9.02 (d, J=1.97 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.97 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 7.93 (dd, J=8.77, 5.26 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.77 Hz, 2 H) 5.78 (quin, J=7.07 Hz, 1 H) 2.86 (s, 6 H) 2.58 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H).</p> <p>LCMS (方法 5): [MH<sup>+</sup>] = 466.62(0.92分)</p>
実施例12	<p>6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.16 (br d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.87 (dd, J=8.44, 5.59 Hz, 2 H) 7.39 (t, J=8.77 Hz, 2 H) 5.96 (quin, J=7.02 Hz, 1 H) 2.84 (s, 6 H) 2.62 (s, 3 H) 1.78 (d, J=7.02 Hz, 3 H)</p> <p>LCMS (方法 5): [MH<sup>+</sup>] = 472.7(1.0分)</p>

10

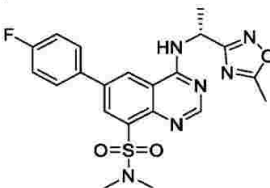
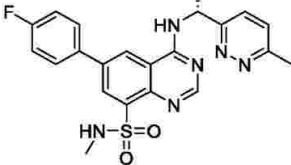
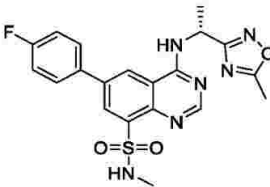
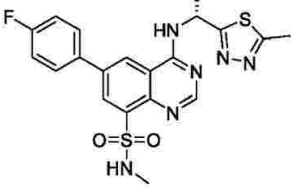
20

30

40

50

【表 15 - 2】

実施例13	6-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4-((1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.03 (d, J=7.13 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.55 (d, J=1.75 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=8.66, 5.37 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=8.77 Hz, 2 H) 5.77 (quin, J=7.18 Hz, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.57 (s, 3 H) 1.69 (d, J=7.02 Hz, 3 H).  LCMS (方法 5): [MH <sup>+</sup> ] = 457.6(1.02 分)
実施例19	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド 	<sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.13 (d, J=7.18 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.48 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.78, 5.32 Hz, 2 H) 7.65 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.85 Hz, 2 H) 6.98 (q, J=5.21 Hz, 1 H) 5.78 (quin, J=7.12 Hz, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.42 (d, J=5.15 Hz, 3 H) 1.73 (d, J=7.06 Hz, 3 H)  LCMS (方法 5A): [MH <sup>+</sup> ] = 452.92(1.61 分)
実施例20	(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド 	<sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.11 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.49 (d, J=2.05 Hz, 1 H), 7.92 (t, J=6.71 Hz, 2 H), 7.42 (t, J=8.41 Hz, 2 H), 7.01 (q, J=5.18 Hz, 1 H), 5.78 (quin, J=7.19 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (d, J=4.99 Hz, 3 H), 1.69 (d, J=7.04 Hz, 3 H)  LCMS (方法 5A): [MH <sup>+</sup> ]=442.81(1.81 分)
実施例21	(6-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-((1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-スルホンアミド 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.22 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.90 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.47 (d, J=1.75 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=8.66, 5.37 Hz, 2 H), 7.39 (t, J=8.88 Hz, 2 H), 6.99 (q, J=5.04 Hz, 1 H), 5.96 (t, J=7.13 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.39-2.43 (m, 3 H), 1.79 (d, J=7.02 Hz, 3 H)  LCMS (方法): [MH <sup>+</sup> ] = 458.02(1.02 分)

【0230】

実施例 22

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-(ピペラジン-1-イルスルホニル)キナゾリン-4-アミン

10

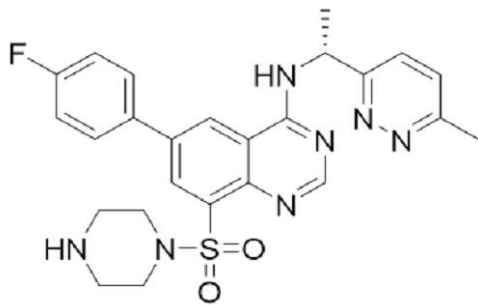
20

30

40

50

## 【化 2 6】



ベンジル 4 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシキナゾリン - 8 - イル)スルホニル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(100 mg、0.191 mmol)(中間体 52)の乾燥 DMF(5 ml)溶液に、PyBOP(129 mg、0.249 mmol)および DIPEA(0.100 ml、0.574 mmol)を添加し、反応物を 30 分間撹拌した。その後、(R) - 1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エタン - 1 - アミン 二塩酸塩(40.2 mg、0.191 mmol)を添加し、反応物をさらに 30 分間撹拌した。溶媒を除去し、粗製物を乾燥 DCM(5.00 ml)に再溶解し、三臭化ホウ素 1 M DCM 溶液(1.914 ml、1.914 mmol)を添加し、反応物を 1 時間撹拌した。EtOH(2 mL)を添加し、その後揮発性物質を除去し、粗製物を C18 フラッシュクロマトグラフィー((H<sub>2</sub>O / ACN)) 95 : 5 + 0.1 % HCOOH : {(ACN / H<sub>2</sub>O) 95 : 5 + HCOOH 0.1 %} 100 : 0 ~ 0 : 100 により精製し、(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イルスルホニル)キナゾリン - 4 - アミンを白色固体(7 mg、0.014 mmol、収率 7.21 %)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 9.25(brd、J = 6.58 Hz、1 H)、9.08(d、J = 1.75 Hz、1 H)、8.64(brs、2 H)、8.54(d、J = 1.75 Hz、1 H)、8.50(s、1 H)、7.88 - 7.98(m、3 H)、7.76(d、J = 8.77 Hz、1 H)、7.41(t、J = 8.77 Hz、2 H)、5.76(quin、J = 6.96 Hz、1 H)、3.46 - 3.58(m、4 H)、3.09(brs、4 H)、2.62(s、3 H)、1.71(d、J = 7.02 Hz、3 H)

UPLC PRECLI - WI - 0183 minuti 室温、4.29 分、508.18 m/z

## 【0231】

上記方法を適用し、下記の表に示された次の化合物を製造した。

【表 16】

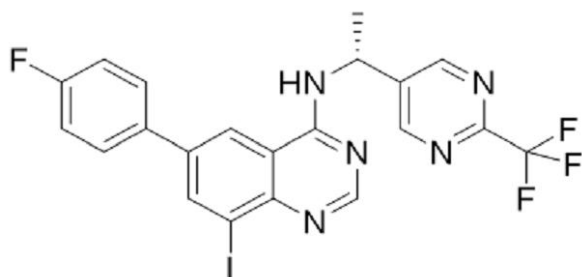
実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR / LC-MS
実施例23	(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)エチル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イルスルホニル)キナゾリン - 4 - アミン 	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.11 (d, J=7.56 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=2.30 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.58 (d, J=1.97 Hz, 1 H), 7.93 (t, J=6.62 Hz, 2 H), 7.44 (t, J=8.71 Hz, 1 H), 5.78-5.82 (m, 1 H), 3.36-3.50 (m, 4 H), 2.97-3.06 (m, 4 H), 2.59 (s, 3 H), 1.70 (d, J=6.91 Hz, 3 H)  LCMS (方法 5): [MH <sup>+</sup> ] = 458.02(1.02 分)



## 中間体 20

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヨード - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン

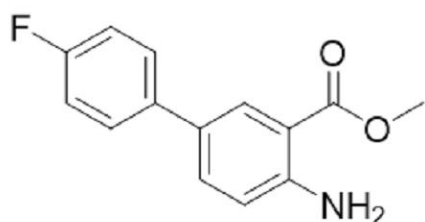
【化 27】



10

工程 1 : メチル 4 - アミノ - 4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレートの製造

【化 28】



20

メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモベンゾエート(2.00 g、8.69 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸、ピナコールエステル(2.90 g、12.04 mmol)、リン酸三カリウム(3.69 g、17.39 mmol)、水(3.5 mL)の混合物に窒素を5分間バブリングし、N, N - ジメチルホルムアミド(10.5 mL)、その後[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(710 mg、0.87 mmol)を添加した。得られた混合物を100 で1.25時間加熱した。室温に戻した後、反応物を水(100 mL)およびジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、有機相を分離した。水相をジエチルエーテル(100 mL)でさらに抽出し、その後酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機相を合わせ、水(100 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣をシクロヘキサン中5 ~ 35% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を灰白色固体(2.08 g、97%)として得た。

30

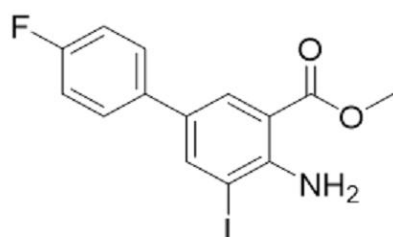
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 8.06(d、J = 2.3 Hz、1H)、7.50 - 7.44(m、3H)、7.08(dd、J = 8.7、8.7 Hz、2H)、6.74(d、J = 8.6 Hz、1H)、5.78(s、2H)、3.90(s、3H)。

【0232】

工程 2 : メチル 4 - アミノ - 4' - フルオロ - 5 - ヨード - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレートの製造

40

【化 29】



50

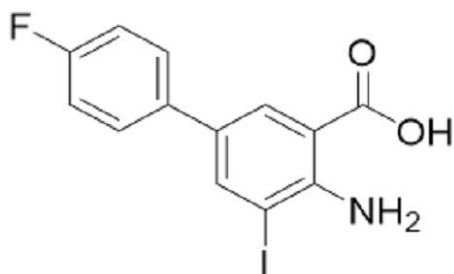
メチル 4 - アミノ - 4 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (2.08 g、8.48 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液にビス(ピリジン)ヨードニウムテトラフルオロボレート (4.73 g、12.72 mmol) および TFA (2.1 mL、27.42 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2日間撹拌した。HPLC 分析は、70% の変換を示し、さらにビス(ピリジン)ヨードニウムテトラフルオロボレート (1.25 g、3.36 mmol) を添加し、撹拌をさらに2.5時間維持した。反応物をジクロロメタン (25 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (7 g、83 mmol) の水 (100 mL) 溶液で注意深く処理した。水層を回収し、ジクロロメタン (2 × 25 mL) でさらに抽出した。有機相を合わせ、8% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、疎水性フリットでろ過し、溶媒を真空で除去した。残渣をシクロヘキサン中 0 ~ 25% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を灰白色固体 (2.71 g、86%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 8.10 - 8.07 (m、1H)、8.04 - 8.00 (m、1H)、7.46 - 7.41 (m、2H)、7.09 (dd、J = 8.6、8.6 Hz、2H)、6.48 - 6.37 (m、2H)、3.91 (s、3H)。

【0233】

工程3：4 - アミノ - 4 ' - フルオロ - 5 - ヨード - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸の製造

【化30】



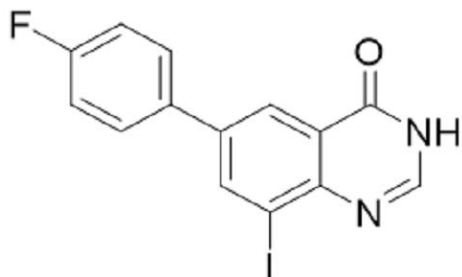
メチル 4 - アミノ - 4 ' - フルオロ - 5 - ヨード - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (2.59 g、6.98 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (25 mL) および水 (5 mL) 溶液に水酸化リチウム一水和物 (1.75 g、41.87 mmol) を添加した。混合物を室温で18時間撹拌した。反応物を水 (100 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、分離した。水相を 1 N HCl (45 mL) で pH = 1 まで酸性化し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、疎水性フリットでろ過し、溶媒を真空で除去し、表題化合物を灰白色固体 (2.39 g、96%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO): 13.17 (s、1H)、8.18 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.09 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.65 (dd、J = 5.4、8.5 Hz、2H)、7.27 (dd、J = 8.8、8.8 Hz、2H)、6.84 (s、2H)。

【0234】

工程4：6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヨードキナゾリン - 4(3H) - オンの製造

【化31】



10

20

30

40

50

4 - アミノ - 4' - フルオロ - 5 - ヨード - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (2.39 g、6.69 mmol) のホルムアミド (4 mL) 溶液を 130 で 16 時間加熱した。室温に戻した後、反応物を水 (20 mL) で希釈し、20 分間攪拌し、その後ろ過した。固体を水 (3 × 5 mL) で洗浄し、その後 10% MeOH - ジエチルエーテル溶液で (3 × 5 mL) で洗浄し、表題化合物を灰白色固体 (2.14 g、87%) として得た。

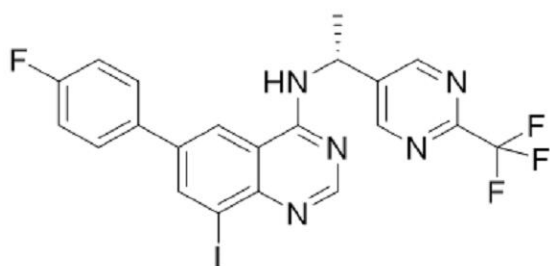
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO) : 12.57 (s、1H)、8.66 (s、1H)、8.36 (s、1H)、8.28 (s、1H)、7.89 (dd、 $J = 5.6$ 、7.8 Hz、2H)、7.38 (dd、 $J = 8.6$ 、8.6 Hz、2H)。

【0235】

工程 5 : (R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヨード - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミンの製造

10

【化 3 2】



20

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ヨードキナゾリン - 4 - (3H) - オン (1.14 g、3.11 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2.03 g、1.25 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.7 mL、15.57 mmol) を続けて添加した。得られた混合物を 45 で 1 時間加熱し、その後、(R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エタン - 1 - アミン 塩酸塩 (0.96 g、4.2 mmol) を添加し、加熱を 45 で 2 時間維持した。室温に戻した後、混合物を酢酸エチル (75 mL) および水 (175 mL) で希釈した。有機相を塩水 (2 × 20 mL) で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣をジクロロメタン中 0 ~ 15% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を灰白色固体 (1.27 g、75%) として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO) : 9.18 (s、2H)、8.88 (d、 $J = 6.9$  Hz、1H)、8.71 (d、 $J = 1.8$  Hz、1H)、8.67 (d、 $J = 1.8$  Hz、1H)、8.51 (s、1H)、7.95 - 7.90 (m、2H)、7.40 (dd、 $J = 8.9$ 、8.9 Hz、2H)、5.73 - 5.67 (m、1H)、1.75 (d、 $J = 7.2$  Hz、3H)。

【0236】

上記方法を適用し、適切なアミンを用いて、下記の表に示された次の化合物を製造した。

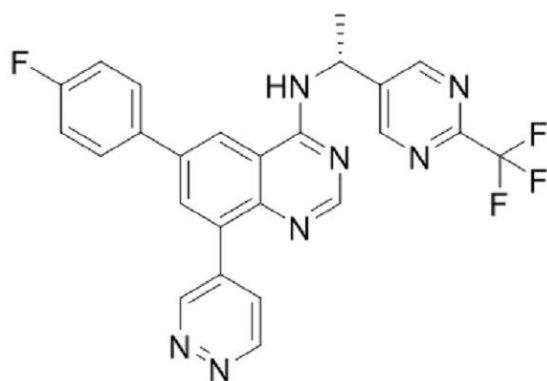
【0237】

実施例 2 4

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (ピリダジン - 4 - イル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン

40

## 【化 3 3】



10

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-ヨード-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン(50 mg、0.093 mmol)、4-(トリブチルスタンニル)ピリダジン(44 mg、0.12 mmol、1.3 eq.)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16 mg、0.014 mmol、0.15 当量)の1,4-ジオキサン(1 mL)懸濁液に窒素を10分間バブリングした。続けて、脱気された混合物を予め90℃に加熱したスターラーに移した。その後、混合物を90℃で17時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却した。得られた残渣を飽和水性フッ化カリウム溶液(10 mL)と1時間攪拌し、酢酸エチル(3 × 15 mL)で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットを通過させ、真空で濃縮した。残渣を、メタノール(10 mL)で洗浄した後10% v/v 7N アンモニア-メタノール溶液で溶出するSCXカートリッジにより精製した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(6.0 mg、13%)として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.65 - 9.63 (m、1 H)、9.35 (dd、 $J = 1.1$ 、5.3 Hz、1 H)、9.21 (s、2 H)、8.93 (d、 $J = 6.9$  Hz、1 H)、8.84 (d、 $J = 1.9$  Hz、1 H)、8.50 (s、1 H)、8.36 (d、 $J = 1.9$  Hz、1 H)、8.10 (dd、 $J = 2.3$ 、5.3 Hz、1 H)、8.07 - 8.02 (m、2 H)、7.44 (dd、 $J = 8.8$ 、8.8 Hz、2 H)、5.72 (dd、 $J = 7.0$ 、7.0 Hz、1 H)、1.78 (d、 $J = 7.0$  Hz、3 H)。LCMS(方法4):  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 492$  (4.49分)。

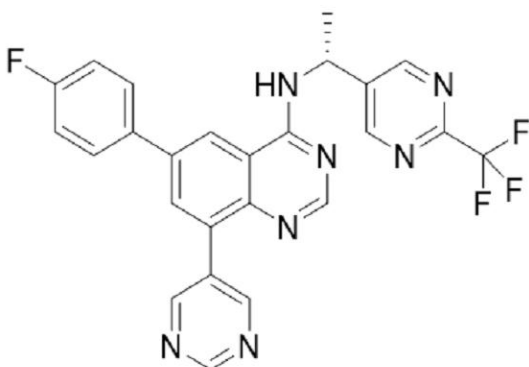
30

## 【0238】

## 実施例 25

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

## 【化 3 4】



40

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-ヨード-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン(100 mg、0.18 mmol)、ピリミジン-5-イルボロン酸(31 mg、0.25 mmol)、フッ化セシウム(85 mg、0.556 mmol)の水(0.5 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)懸濁液に

50

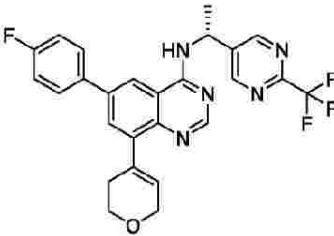
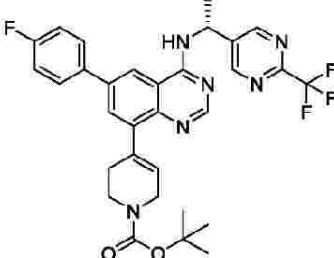
窒素を10分間バブリングし、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(21mg、0.018mmol)を添加した。得られた混合物を95℃で18時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過し、酢酸エチル(2×10mL)で洗浄した。合わせた有機物を水(15mL)に分配し、相分離カートリッジで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(49mg、55%)として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO): 9.22-9.18(m、5H)、8.90(d、J=6.9Hz、1H)、8.80(d、J=1.9Hz、1H)、8.49(s、1H)、8.34(d、J=1.9Hz、1H)、8.07-8.03(m、2H)、7.43(dd、J=8.9、8.9Hz、2H)、5.75-5.70(m、1H)、1.78(d、J=7.2Hz、3H)。LCMS(方法3): [MH<sup>+</sup>]=492(4.88分)。

【0239】

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(ピリミジン-5-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の中間体を製造した。

【表17】

中間体番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体53	(R)-8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	LCMS(方法4): [MH <sup>+</sup> ]=496.2(3.95分)
中間体54	tert-ブチル (R)-4-(6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート 	LCMS(方法3): [MH <sup>+</sup> ]=594.6(1.98分)

【0240】

実施例26

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

10

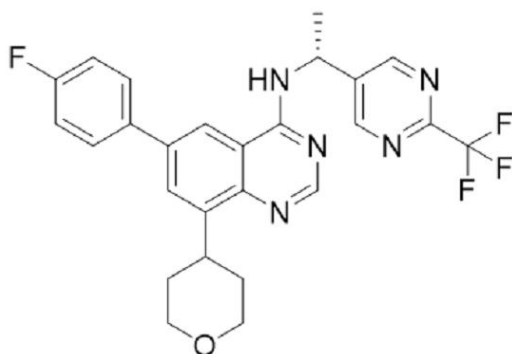
20

30

40

50

## 【化 3 5】



10

(R) - 8 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン(46 mg、0.093 mmol)および10% Pd/C(10 mg)の混合物のエタノール(15 mL)溶液を、水素雰囲気中に36時間供した。その後、混合物をセライトを通過させ、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(14.2 mg、30%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.18(s、2H)、8.71(d、 $J = 6.9$  Hz、1H)、8.54(d、 $J = 1.9$  Hz、1H)、8.51(s、1H)、7.97 - 7.92(m、3H)、7.40(dd、 $J = 8.9$ 、8.9 Hz、2H)、5.72 - 5.66(m、1H)、4.03 - 3.97(m、3H)、3.60 - 3.52(m、2H)、1.98 - 1.83(m、2H)、1.78 - 1.71(m、4H)、1.52 - 1.42(m、1H)。LCMS(方法4):  $[\text{M} + \text{H}] = 498$ (4.33分)。

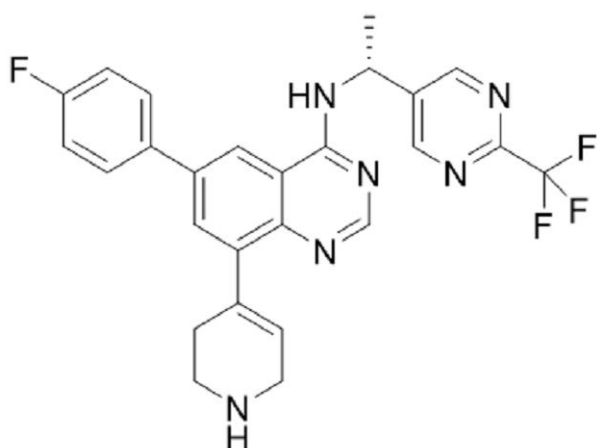
20

## 【0241】

## 実施例 27

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロ - メチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン

## 【化 3 6】



30

tert - ブチル(R) - 4 - (6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1(2H) - カルボキシレート(中間体54)(120 mg、0.20 mmol)のメタノール(10.0 mL)溶液に4N HCl - 1 , 4 - ジオキサン溶液(1 mL、4.04 mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。反応物をSCXカートリッジに直接充填した。カートリッジをメタノールで洗浄し、7M アンモニア - メタノール溶液で溶出し、ろ液を回収した。溶媒を真空で除去し、表題化合物を灰白色固体(12.5 mg、13%)として得た。

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 9.18 (s, 2H), 8.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J = 5.4, 8.8$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.9, 8.9$  Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 3.42 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 2.96 (dd,  $J = 5.5, 5.5$  Hz, 2H), 2.59 - 2.59 (m, 2H), 1.75 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^1\text{NH}$  観測されず。LCMS (方法4):  $[\text{MH}^+] = 495$  (3.1分)。

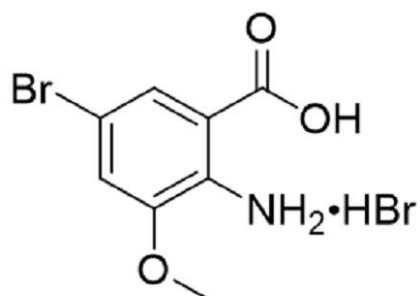
【0242】

中間体 11

2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メトキシ安息香酸 臭化水素酸塩

10

【化37】



20

0 で、2 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸 (6.0 g, 35.90 mmol) のクロロホルム (180 mL) 懸濁液に臭素 (6.0 g, 1.9 mL, 37.70 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液を1時間かけて滴下添加した。反応物をさらに5時間攪拌し、ゆっくりと室温まで昇温させた。溶媒を真空で除去し、残渣をジエチルエーテルで磨砕した。反応物をろ過し、表題化合物をベージュ色固体 (11.3 g, 96%) として得た。

LCMS (方法4):  $[\text{MH}^+] = 247$  (4.07分)。

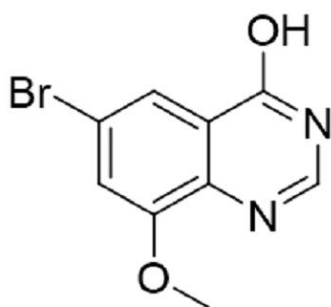
【0243】

中間体 10

6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール

30

【化38】



40

2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - メトキシ安息香酸 臭化水素酸塩 (中間体 11) (10.0 g, 30.60 mmol) のホルムアミド (40 mL) 溶液を165 で18時間加熱した。室温に戻した後、反応物を水 (100 mL) で希釈し、氷水 (400 mL) に注ぎ、ろ過した。固体を水 (200 mL) およびジエチルエーテル (200 mL) で洗浄し、表題化合物を明褐色固体 (5.9 g, 76%) として得た。

LCMS (方法4):  $[\text{MH}^+] = 255$  (3.07分)。

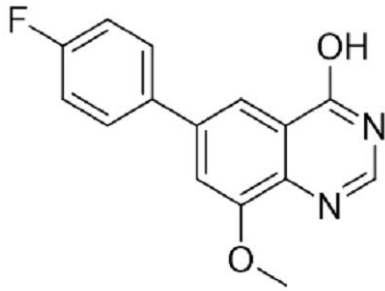
【0244】

中間体 16

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール

50

## 【化 3 9】



10

6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(中間体 1 0)(1.1 8 g、4.6 3 m m o l)、4 - フルオロフェニルボロン酸(7 1 0 m g、5.0 9 m m o l)および炭酸セシウム(5.7 3 g、1 7.5 8 m m o l)の 1 , 4 - ジオキサン(3 0 m L)および水(7.5 m L)溶液に窒素を 5 分間バブリングし、その後、[1 , 1 ' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(1 9 0 m g、0.2 3 m m o l)を添加し、反応物を 1 1 0 °C で 5 時間加熱した。室温に戻した後、反応物を水(2 0 m L)で希釈し、ろ過し、固体を 1 0 % メタノール - ジエチルエーテル溶液で洗浄し、表題化合物をベージュ色固体(1.0 g、8 0 %)として得た。

L C M S (方法 5) :  $[M H ^ + ] = 2 7 1 . 1$  (0.8 1 分)。

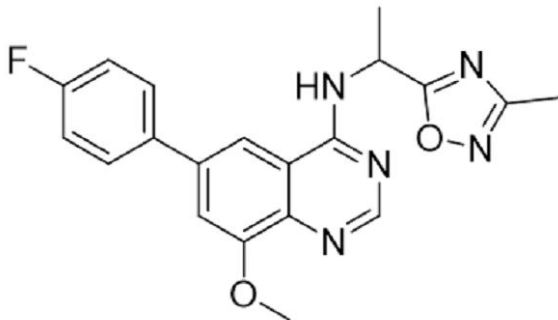
20

## 【 0 2 4 5】

中間体 1 7

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - N - (1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エチル)キナゾリン - 4 - アミン

## 【化 4 0】



30

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(中間体 1 6)(1 0 0 m g、0.3 7 m m o l)の N , N - ジメチルホルムアミド(2 m L)溶液に、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(2 1 2 m g、0.4 1 m m o l)およびジイソプロピルエチルアミン(0.3 2 m L、1.8 5 m m o l)を続けて添加した。得られた混合物を 4 0 °C に加熱し、2 0 分間攪拌し、その後、1 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)エタン - 1 - アミン(6 7 m g、0.4 1 m m o l)を添加し、加熱を 4 0 °C で 1 8 時間維持した。室温に戻した後、混合物を酢酸エチル(5 0 m L)および水(2 0 m L)で希釈した。有機相を塩水(2 × 2 0 m L)で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分取 H P L C により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

40

$^1 H$  N M R (4 0 0 M H z、D M S O) : 8.8 5 (d、 $J = 6.8$  H z、1 H)、8.4 9 (s、1 H)、8.2 4 (s、1 H)、7.9 9 (dd、 $J = 5.6$ 、8.6 H z、2 H)、7.6 1 (s、1 H)、7.4 4 (dd、 $J = 8.8$ 、8.8 H z、2 H)、5.8 8 - 5.8 2 (m、1 H)、4.0 8 (s、3 H)、2.3 7 (s、3 H)、1.7 8 (d、 $J = 7.1$  H z、3 H)。L C M S (方法 4) :  $[M H ^ + ] = 3 7 5$  (3.2 9 分)。


50



## 【 0 2 4 6 】

6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - メトキシ - N - ( 1 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) エチル ) キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を合成した。

【表 1 8】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体18	6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - メトキシ - N - [ ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メチル ] キナゾリン - 4 - アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.34 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94–7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 2.89 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.09–2.03 (m, 2 H), 1.76 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 3 H), 1.34–1.24 (m, 2 H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ] = 381 (2.27分)

10

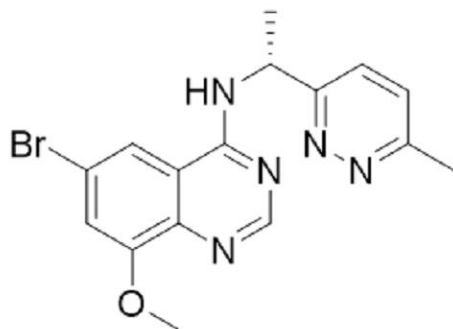
20

## 【 0 2 4 7 】

中間体 8

( R ) - 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - N - ( 1 - ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) エチル ) キナゾリン - 4 - アミン

## 【化 4 1】



30

6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(中間体 1 0 )( 6 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド( 1 . 5 m L ) 溶液に、(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート( 1 3 9 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン( 0 . 2 m L 、 0 . 8 1 m m o l ) を続けて添加した。得られた混合物を 6 0 で 1 時間加熱し、その後( R ) - 1 - ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) エタン - 1 - アミン( 6 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) を添加し、加熱を 6 0 で 1 8 時間維持した。室温に戻した後、反応混合物をシリカゲル上で直接濃縮し、酢酸エチル中 0 ~ 1 0 0 % ( 酢酸エチル 1 0 % M e O H ) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物をベージュ色固体( 1 0 0 m g 、 定量的収量 ) として得た。LCMS ( 方法 4 ) : [ M H <sup>+</sup> ] = 3 7 4 ( 2 . 4 2 分 ) 。

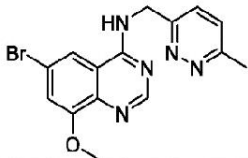
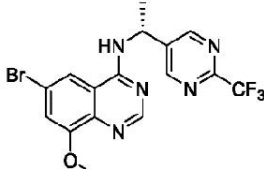
40

## 【 0 2 4 8 】

( R ) - 6 - ブロモ - 8 - メトキシ - N - ( 1 - ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) エチル ) キナゾリン - 4 - アミン( 中間体 8 ) について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の中間体を合成した。

50

【表 19】

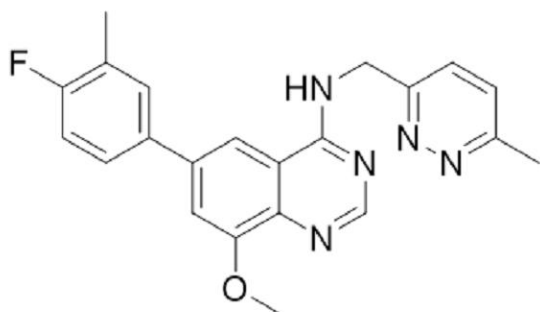
中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS
中間体9	6-ブロモ-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン 	LCMS (方法3): [MH <sup>+</sup> ] = 360 (3.06分)
中間体9a	6-ブロモ-8-メトキシ-N-[(1 <i>R</i> )-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン 	LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ] = 428 (3.19分)

## 【0249】

中間体5

6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン

## 【化42】



6-ブロモ-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン(中間体9)(70mg、0.19mmol)の1,4-ジオキサン(4.0mL)溶液に4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸(33mg、0.21mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20mg、0.02mmol)、炭酸カリウム(36mg、0.26mmol)および水(0.5mL)を添加した。得られた混合物を95で18時間加熱した。室温に戻した後、反応物をセライト(登録商標)でろ過した。セライト(登録商標)ケーキを酢酸エチル(2×20mL)で洗浄した。合わせた有機相を塩水(2×20mL)で洗浄し、疎水性フリットでろ過し、溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(18mg、24%)として得た。


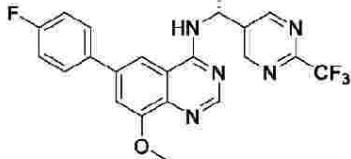

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO)d 9.03(dd、J = 5.8、5.8Hz、1H)、8.41(s、1H)、8.15(d、J = 1.8Hz、1H)、7.82(dd、J = 2.0、7.4Hz、1H)、7.77-7.72(m、1H)、7.57-7.49(m、3H)、7.31(dd、J = 9.1、9.1Hz、1H)、5.03(d、J = 5.8Hz、2H)、4.03(s、3H)、2.60(s、3H)、2.37(d、J = 1.8Hz、3H)。

LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>] = 390(3.12分)。

## 【 0 2 5 0 】

6 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) - 8 - メトキシ - N - ( ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ) キナゾリン - 4 - アミン ( 中間体 5 ) の製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

【表 2 0】

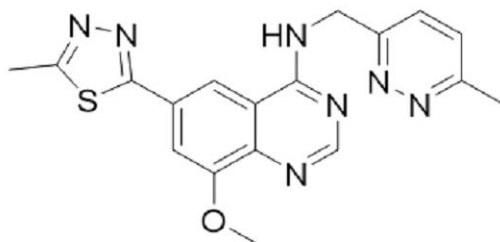
中間体番号	化学名 構造	分析データ LC-MS
中間体 7	6 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 8 - メトキシ - N - ( ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ) キナゾリン - 4 - アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.04 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (ddd, J = 2.3, 7.8, 12.5 Hz, 1 H), 7.79-7.75 (m, 1 H), 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (方法3): [MH <sup>+</sup> ] = 394 (3.79分)
中間体 7a PdCl <sub>2</sub> dppfを 触媒として使用した	(R) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - メトキシ - N - ( 1 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 5 - イル ) エチル ) キナゾリン - 4 - アミン 	LCMS (方法5): 0.79分, m/z 443.8 [M+2] <sup>+</sup> , <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.12 (s, 2 H), 8.55 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 2 H), 7.48 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.50 - 5.60 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3 H).
中間体 7b PdCl <sub>2</sub> dppfを 触媒として使用した	6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 8 - メトキシ - N - ( ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ) キナゾリン - 4 - アミン 	LCMS (方法6): 0.88分, 375.9 m/z [M+H] <sup>+</sup> , <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.66 - 7.84 (m, 3 H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H).

## 【 0 2 5 1 】

中間体 1 4

8 - メトキシ - 6 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - N - ( ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ) キナゾリン - 4 - アミン

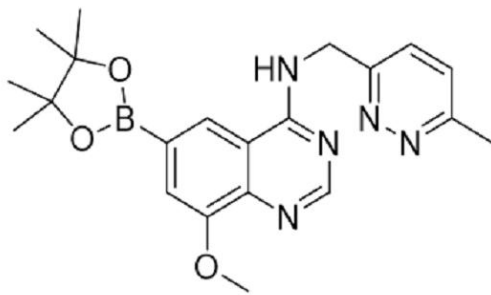
【化 4 3】



工程 1 : 8 - メトキシ - N - ( ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル ) メチル ) - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - アミ

# ンの製造

## 【化 4 4】



10

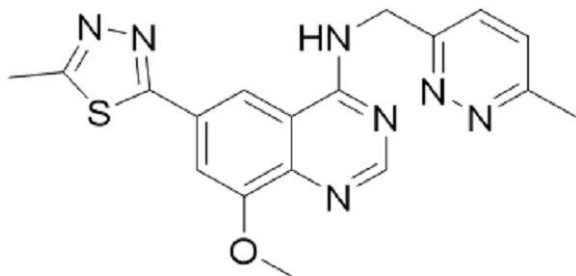
6 - ブロモ - 8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン(中間体 9)(250 mg、0.69 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(194 mg、0.76 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(25 mg、0.03 mmol)および酢酸カリウム(204 mg、2.08 mmol)の 1, 4 - ジオキサン(15.0 mL)溶液に窒素を 5 分間バブリングした。混合物を 90 で 18 時間加熱した。室温に戻した後、反応物をセライト(登録商標)でろ過し、溶媒を真空で除去した。残渣をさらに精製することなく次の工程で使用した。

## 【0252】

工程 2 : 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミンの製造

20

## 【化 4 5】



30

2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール(34 mg、0.19 mmol)、8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン(70 mg、0.17 mmol)、炭酸カリウム(36 mg、0.26 mmol)および水(0.5 mL)の 1, 4 - ジオキサン(4.0 mL)溶液に窒素を 5 分間バブリングし、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg、0.02 mmol)を添加した。得られた混合物を 95 で 16 時間加熱した。室温に戻した後、反応物をセライト(登録商標)でろ過し、酢酸エチル(20 mL)で洗浄した。有機相を合わせ、疎水性フリットを通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を灰白色固体(21.0 mg、32%)。

40

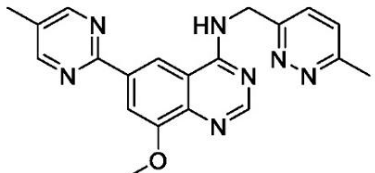
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO) : 9.31 (dd、 $J = 5.8$ 、 $5.8$  Hz、1 H)、8.47 (s、1 H)、8.44 (d、 $J = 1.7$  Hz、1 H)、7.80 (d、 $J = 1.4$  Hz、1 H)、7.58 (d、 $J = 8.7$  Hz、1 H)、7.51 (d、 $J = 8.7$  Hz、1 H)、5.03 (d、 $J = 5.8$  Hz、2 H)、4.03 (s、3 H)、2.84 (s、3 H)、2.60 (s、3 H)。LCMS(方法 3) :  $[\text{MH}^+] = 380$  (2.13 分)。

## 【0253】

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

50

【表 2 1】

中間体番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体15	8-メトキシ-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.29(dd, J=5.7, 5.7Hz, 1H), 8.93(d, J=1.5Hz, 1H), 8.84(s, 2H), 8.44(s, 1H), 8.22(d, J=1.5Hz, 1H), 7.54(d, J=8.7Hz, 1H), 7.49(d, J=8.7Hz, 1H), 5.01(d, J=5.8Hz, 2H), 4.02(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H)

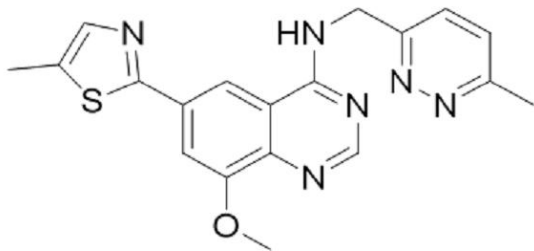
10

【0254】

中間体15a

8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン

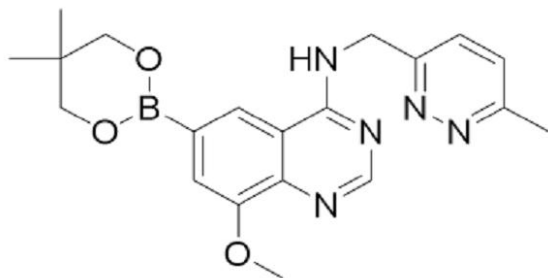
【化46】



20

工程1: 6-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミンの製造

【化47】



30

6-ブロモ-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン(中間体6)(100mg、0.28mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン(66mg、0.29mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(10mg、0.02mmol)および酢酸カリウム(54mg、0.55mmol)の1,4-ジオキサン(3.0mL)溶液に窒素を5分間バブリングした。混合物を100℃で3時間加熱した。室温に戻した後、混合物をさらに精製することなく1,4-ジオキサン溶液として次の工程で使用した。

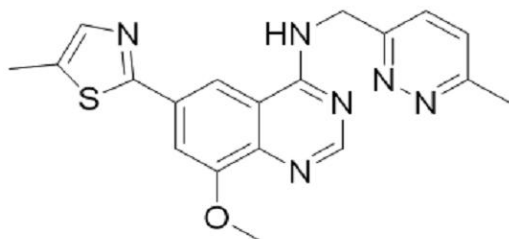
40

【0255】

工程2: 8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの製造

50

## 【化 4 8】



6 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 8 - メトキシ -  
N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン(100 mg、0.  
28 mmol)の上記溶液に水性炭酸セシウム(181 mg、0.56 mmol、0.4 mL)  
、2 - プロモ - 5 - メチルチアゾール(64 mg、0.28 mmol)およびテトラキス(トリ  
フェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg、0.02 mmol)を添加した。得られた混  
合物を95 で16時間加熱した。室温に戻した後、混合物をセライト(登録商標)でろ過  
し、ろ過ケーキを酢酸エチル(2 × 10 mL)で洗浄した。有機相を飽和水性塩化アンモニ  
ウム(10 mL)で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分  
取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(25 mg、24%)として得た。

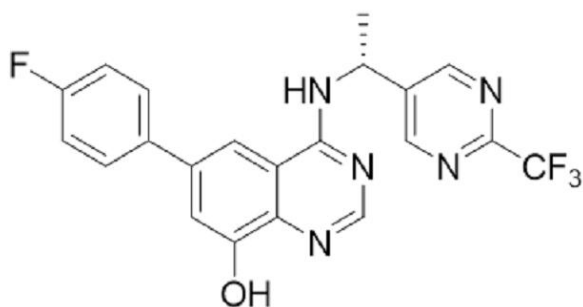
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) : 9.24 (dd、J = 5.7、5.7 Hz、1 H)  
、8.43 (s、1 H)、8.37 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、7.75 (d、J = 1.5 Hz、  
1 H)、7.68 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、7.57 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.50 (  
d、J = 8.7 Hz、1 H)、5.02 (d、J = 5.8 Hz、2 H)、4.00 (s、3 H)、2.  
60 (s、3 H)、2.50 (s、3 H)。LCMS(方法3) : [M<sup>+</sup>] = 379 (3.20分)。

## 【0256】

中間体1

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン -  
5 - イル)エチル)アミノ) - キナゾリン - 8 - オール

## 【化 4 9】



0 で、6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - メトキシ - N - [(1R) - 1 - [2 - (トリフ  
ルオロメチル) - ピリミジン - 5 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミン(中間体7a)(49  
0 mg、1.11 mmol)のクロロホルム(8 mL)溶液に三臭化ホウ素(0.32 mL、3.  
32 mmol)を滴下添加した。その後、反応物を室温まで昇温させ、65 で18時間加  
熱した。室温に戻した後、阪奈能物を氷浴中で冷却し、メタノール(2 mL)でクエンチし  
た。溶媒を真空で除去した。残渣を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>  
溶液(50 mL)で洗浄した。その後、水層を酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。有機  
相を合わせ、疎水性フリットを通過させ、溶媒を真空で除去し、表題化合物を灰色固体(4  
16 mg、8%)として得た。


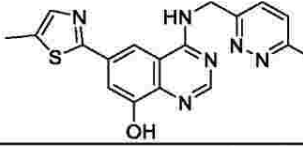
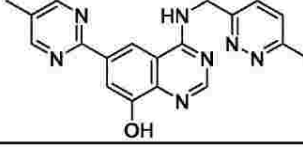

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) : 9.18 (s、2 H)、8.65 (d、J = 7.0 Hz、1 H)、8.46 (s、1 H)、8.09 (s、1 H)、7.86 (dd、J = 5.5、8.7 Hz、2 H)、7.45 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.37 (dd、J = 8.8、8.8 Hz、2 H)

), 5.71 - 5.67 (m, 1H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。OH 観測されず。

【0257】

表中に示された基質から出発して、上記方法を適用し、次の中間体を製造した。

【表22】

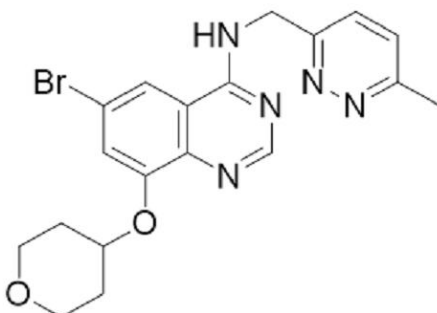
中間体番号	構造	分析データ LC-MS	基質
中間体4	6-(4-フルオロフェニル)-4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-オール 	LCMS: 0.51分, 362.1 [M+H] <sup>+</sup> , 方法5方法 2分	中間体7b
中間体56	(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-8-オール 	LCMS(方法4):[MH <sup>+</sup> ]=365 (2.39分)	中間体15a
中間体57	4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-オール 	LCMS(方法5):[MH <sup>+</sup> ]=360.4 (0.92)	中間体15
中間体58	6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-オール 	LCMS(方法5): [MH <sup>+</sup> ]=367.3 (0.44)	中間体18

【0258】

中間体59

6-プロモ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン

【化50】



10

20

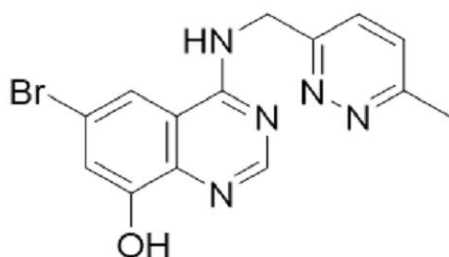
30

40

50

工程 1 : 6 - ブロモ - 4 - (((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ)キナゾリン - 8 - オールの製造

【化 5 1】



10

6 - ブロモ - 8 - メトキシ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン(500 mg、1.39 mmol)をクロロホルム(10 mL)に懸濁し、0 に冷却した。三臭化ホウ素(0.40 mL、4.16 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、その後 70 で 16 時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、メタノールでクエンチした。その後、溶媒を真空で除去した残渣を水で磨砕し、沈殿を減圧下で 16 時間乾燥させ、表題化合物を灰白色固体(480 mg、定量的収量)として得た。

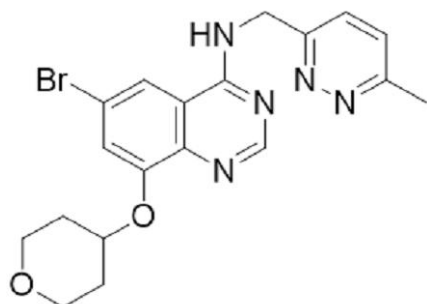
L C M S (方法 4) :  $[M H^+] = 346$  (2.07 分)。

【0259】

20

工程 2 : 6 - ブロモ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミンの製造

【化 5 2】



30

窒素下、6 - ブロモ - 4 - (((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ)キナゾリン - 8 - オール(400 mg、1.16 mmol)、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホネート(458 mg、2.54 mmol)および炭酸セシウム(1129 mg、3.47 mmol)の混合物の N, N - ジメチルホルムアミド(12 mL)溶液を 50 で 16 時間加熱した。さらなる分量のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホネート(458 mg、2.54 mmol)を添加し、反応混合物を窒素下で 50 でさらに 5 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、その後水および酢酸エチルに分配した。2つの相を分離し、水相を酢酸エチル(4 x 10 mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空で除去した。残渣を水(+0.1% 水酸化アンモニウム)中 0 ~ 95% アセトニトリル(+0.1% 水酸化アンモニウム)で溶出する C18 カラム上の逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を褐色固体(110 mg、22%)として得た。

40

L C M S (方法 4) :  $[M H^+] = 430$  (2.46 分)。

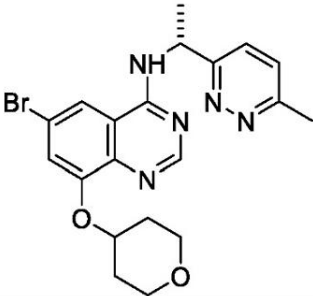
【0260】

6 - ブロモ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の中間体を製造した。

50



【表 2 3】

中間体番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体60	(R)-6-ブromo-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.73(s, 1H), 7.64(d, J=1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=8.2Hz, 1H), 7.37(d, J=9.9Hz, 1H), 7.24(d, J=1.6Hz, 1H), 5.70-5.63(m, 1H), 4.72-4.65(m, 1H), 4.13-4.07(m, 2H), 3.62-3.56(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.17-2.12(m, 2H), 2.03-1.99(m, 2H), 1.71(d, J=6.9Hz, 2H). LCMS(方法4): [MH <sup>+</sup> ]=444(2.61分)

【0261】

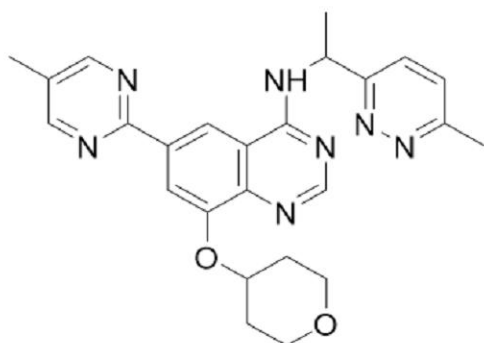
実施例 2 8

N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 1

実施例 2 9

N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー 2

【化 5 3】



4-((1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-オール(150mg、0.40mmol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホネート(159mg、0.88mmol)および炭酸セシウム(393mg、1.21mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解した。その後、反応混合物を50℃で16時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、水(40mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で分配した。相を分離し、水層を酢酸エチル(2×40mL)で2回抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を無色固体(50.6mg、27%)として、2種のエナンチオマーの混合物として得た。上記ラセミ混合物のキラル分取SFC精製により、単一の異性体を得た。

実施例 2 8

N-[1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-

イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1 (16.9 mg、66%) :

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 8.75 (s、1 H)、8.68 (s、2 H)、8.62 (d、 $J = 2.9$  Hz、1 H)、8.28 (d、 $J = 0.8$  Hz、1 H)、7.57 (d、 $J = 5.4$  Hz、1 H)、7.45 (d、 $J = 8.3$  Hz、1 H)、7.35 (d、 $J = 8.3$  Hz、1 H)、5.84 - 5.76 (m、1 H)、4.94 - 4.86 (m、1 H)、4.15 - 4.08 (m、2 H)、3.68 - 3.60 (m、2 H)、2.75 (s、3 H)、2.40 (s、3 H)、2.25 - 2.16 (m、2 H)、2.11 - 2.02 (m、2 H)、1.76 (d、 $J = 8.3$  Hz、3 H)。LCMS (方法4) :  $[\text{M}^+]$  = 394 (2.81分)。キラル分析(方法30) (2.93分)。

#### 実施例 29

N - [1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2 (8.7 mg、34%) :

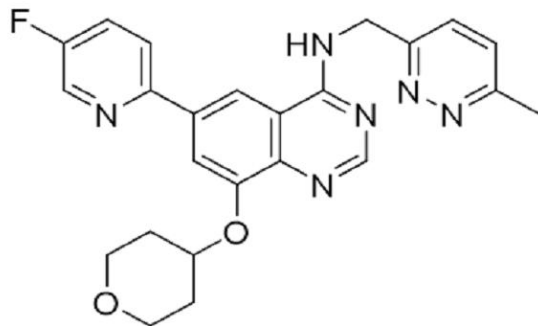
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 8.75 (s、1 H)、8.68 (s、2 H)、8.60 (d、 $J = 2.9$  Hz、1 H)、8.28 (d、 $J = 0.8$  Hz、1 H)、7.57 (d、 $J = 5.4$  Hz、1 H)、7.45 (d、 $J = 8.3$  Hz、1 H)、7.35 (d、 $J = 8.3$  Hz、1 H)、5.84 - 5.76 (m、1 H)、4.94 - 4.86 (m、1 H)、4.15 - 4.08 (m、2 H)、3.68 - 3.60 (m、2 H)、2.75 (s、3 H)、2.40 (s、3 H)、2.25 - 2.16 (m、2 H)、2.11 - 2.02 (m、2 H)、1.76 (d、 $J = 8.3$  Hz、3 H)。LCMS (方法3) :  $[\text{M}^+]$  = 394 (3.68分)。キラル分析(方法30) (3.7分)。

【0262】

#### 実施例 30

6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル] - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミン

【化54】



6 - ブロモ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミン (110 mg、0.26 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (18 mg、0.026 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (6 mL) 懸濁液に窒素を 5 分間バブリングした。5 - フルオロ - 2 - (トリブチルスチル)ピリジン (118 mg、0.31 mmol) を続けて添加し、マイクロ波バイアルを密封した。反応混合物を 150 で 15 分間加熱した。その後、反応物を酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)のパッドでろ過した。溶媒を真空で除去し、得られた残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を無色固体 (11.7 mg、10%) として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO) : 9.14 (t、 $J = 5.9$  Hz、1 H)、8.73 (d、 $J = 2.9$  Hz、1 H)、8.60 (d、 $J = 1.6$  Hz、1 H)、8.47 (s、1 H)、8.25 (dd、 $J = 4.3$ 、8.9 Hz、1 H)、8.06 (d、 $J = 1.5$  Hz、1 H)、7.96 (dt、 $J = 3.0$ 、8.7 Hz、1 H)、7.57 (d、 $J = 8.7$  Hz、1 H)、7.50 (d、 $J = 8.8$  Hz、1 H)、5.05 (d、 $J = 5.7$  Hz、2 H)、4.98 - 4.90 (m、1 H)、3.93 (td、 $J = 4.6$ 、11.4 Hz、2 H)、3.53 (ddd、 $J = 2.7$ 、9.1、11.1

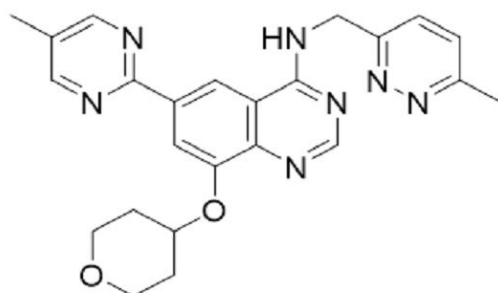
6 H z、2 H)、2.60 (s、3 H)、2.09 - 2.01 (m、2 H)、1.78 - 1.68 (m、2 H)。LCMS (方法4) : [MH<sup>+</sup>] = 447 (2.69分)。

【0263】

#### 実施例31

N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル] - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミン

【化55】



10

6 - ブロモ - N - ((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミン (100 mg、0.23 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (71 mg、0.28 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体 (9.5 mg、0.012 mmol)、酢酸カリウム (46 mg、0.47 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 懸濁液に窒素を 5 分間バブリングした。反応混合物を 100 ° で 4 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。残渣をジオキサン (3 mL) および水 (0.6 mL) に懸濁した。2 - ブロモ - 5 - メチルピリミジン (39 mg、0.22 mmol)、炭酸セシウム (139 mg、0.43 mmol) および [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体 (8.7 mg、0.011 mmol) を添加し、懸濁液に窒素を 5 分間バブリングした。その後、反応物を 100 ° で 16 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、メタノールで希釈し、溶媒を真空で除去した。得られた残渣を分取 HPLC により精製し、表題化合物を灰白色固体 (15.8 mg、15%) として得た。

20

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.31 (t、J = 5.9 Hz、1 H)、8.96 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、8.84 (d、J = 0.7 Hz、2 H)、8.47 (s、1 H)、8.28 (d、J = 1.5 Hz、1 H)、7.54 (d、J = 8.6 Hz、1 H)、7.49 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、5.01 (d、J = 5.7 Hz、2 H)、4.95 - 4.88 (m、1 H)、3.94 (td、J = 4.6、11.3 Hz、2 H)、3.54 (ddd、J = 2.7、9.0、11.6 Hz、2 H)、2.60 (s、3 H)、2.37 (s、3 H)、2.09 - 2.02 (m、2 H)、1.79 - 1.69 (m、2 H)。LCMS (方法4) : [MH<sup>+</sup>] = 444 (2.59分)。

【0264】

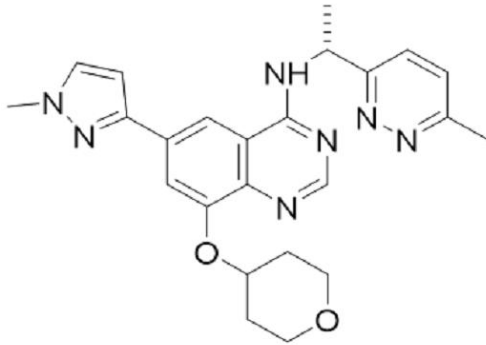
#### 実施例32

(R) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (1 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - アミン

40

50

## 【化 5 6】



10

混合物(R)-6-ブロモ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン(120mg、0.270mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(73mg、0.351mmol)および炭酸セシウム(176mg、0.54mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(0.75mL)溶液に窒素を10分間バブリングした。その後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(20mg、0.027mmol)を添加し、反応混合物を95℃で3時間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)でろ過した。混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL)で分配した。相を分離し、水層を酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物(48mg、39%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO): 8.64(d、J=8.4Hz、1H)、8.41(d、J=2.0Hz、1H)、8.36(s、1H)、7.83(d、J=2.7Hz、1H)、7.77(d、J=1.4Hz、1H)、7.62(d、J=8.2Hz、1H)、7.50(d、J=7.5Hz、1H)、6.91(d、J=2.7Hz、1H)、5.79-5.72(m、1H)、4.92-4.84(m、1H)、3.96(s、3H)、3.92-3.88(m、2H)、3.56-3.47(m、3H)、2.60(s、3H)、2.05-1.97(m、2H)、1.73(d、J=7.5Hz、3H)、1.69-1.65(m、2H)。LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>]=446(2.59分)。

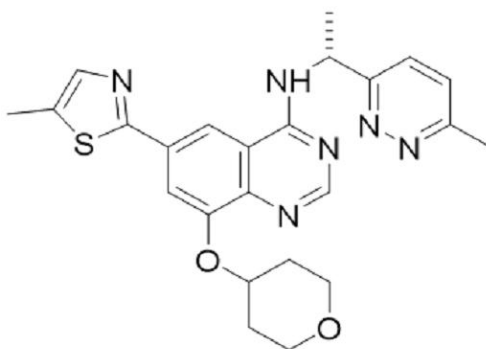
30

## 【0265】

## 実施例33

(R)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-(1-(ピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン

## 【化 5 7】

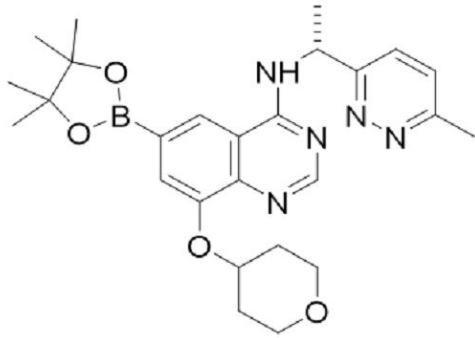


40

工程1:(R)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン

50

## 【化 5 8】



10

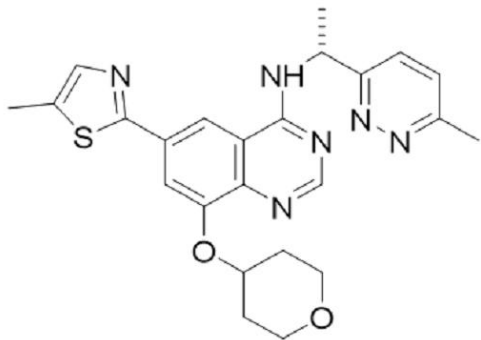
(R)-6-ブロモ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミン(200 mg、0.45 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(137 mg、0.54 mmol)および酢酸カリウム(88 mg、0.90 mmol)の混合物の1,4-ジオキサン(6 mL)溶液に窒素を10分間バブリングした。その後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(33 mg、0.05 mmol)を添加し、反応混合物を90℃で2時間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)でろ過した。定量的収量であると仮定し、表題化合物を1,4-ジオキサン溶液して直接使用した。

## 【0266】

20

工程2:(R)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-アミンの製造

## 【化 5 9】



30

(R)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン(6 mL ジオキサン溶液、0.45 mmol)に2-ブromo-5-メチルチアゾール(120 mg、0.68 mmol)、炭酸セシウム(291 mg、0.90 mmol)および水(0.5 mL)を添加した。反応混合物に窒素を10分間バブリングした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(52 mg、0.05 mmol)を添加した。その後、反応物を90℃で16時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)でろ過し、真空で濃縮した。残渣をシクロヘキサン中0~60% 酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を灰白色固体(52 mg、25%)として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.91(d、J = 7.4 Hz、1H)、8.53(d、J = 1.6 Hz、1H)、8.41(s、1H)、7.81(d、J = 1.6 Hz、1H)、7.69(d、J = 1.1 Hz、1H)、7.63(d、J = 8.7 Hz、1H)、7.51(d、J = 8.8 Hz、1H)、5.80-5.71(m、1H)、4.94-4.87(m、1H)、3.96-3.88(m、2H)、3.56-3.50(m、2H)、2.59(s、3H)、2.07-1.99(m、4H)、1.72(d、J = 7.2 Hz、6H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 463(2.86$

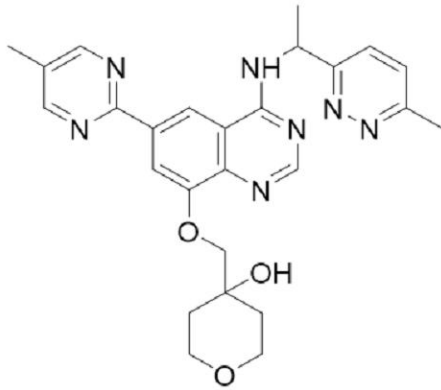
50

分)。

【 0 2 6 7 】

実施例 3 4

4 - [[ 4 - [ 1 - ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチルアミノ ] - 6 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 8 - イル]オキシメチル]テトラヒドロピラン - 4 - オール  
【 化 6 0 】



10

(R) - 4 - (( 1 - ( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル)エチル)アミノ) - 6 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 8 - オール( 3 5 m g、0.0 9 4 m m o l)、1 , 6 - ジオキサスピロ( 2 , 5)オクタン( 2 3.0 m g、0.2 0 m m o l)および炭酸セシウム( 3 1.0 m g、0.9 4 m m o l)をN , N - ジメチルホルムアミド( 0.6 m L)に懸濁した。その後、反応混合物を 1 2 0 で 2 時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られたる液を分取 H P L C により精製し、表題化合物を褐色固体( 6 m g、1 6 % )として得た。

20

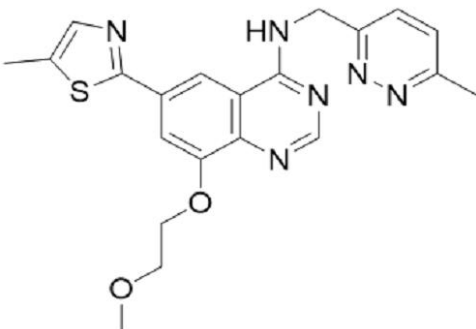
$^1\text{H}$  NMR( 4 0 0 M H z、DMSO ) : 9.0 8 - 9.0 0 ( m、2 H)、8.8 6 ( s、2 H)、8.4 5 ( s、1 H)、8.2 5 ( s、1 H)、7.6 3 ( d、J = 8.8 H z、1 H)、7.5 0 ( d、J = 8.7 H z、1 H)、5.8 2 - 5.7 6 ( m、1 H)、4.9 1 ( s、1 H)、4.0 1 ( s、2 H)、3.7 2 ( d、J = 7.0 H z、4 H)、2.6 0 ( s、3 H)、2.3 8 ( s、3 H)、1.9 7 - 1.8 7 ( m、2 H)、1.7 3 ( d、J = 7.0 H z、3 H)、1.5 7 - 1.5 0 ( m、2 H)。LCMS(方法 4) :  $[\text{MH}^+]$  = 4 8 8 ( 2.7 0 分)。

30

【 0 2 6 8 】

実施例 3 5

8 - ( 2 - メトキシエトキシ) - N - (( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル) - 6 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン  
【 化 6 1 】



40

4 - ((( 6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ) - 6 - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - オール( 1 0 0 m g、0.2 7 m m o l)のN , N - ジメチルホルムアミド( 2 m L)溶液に炭酸セシウム( 1 7 8 m g、0.5 5 m m o l)を添加し、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン( 5 5 m g、0.3 9 m m o l)を添加した。反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮し、残渣を分取 H P L C に

50

より精製し、表題化合物を無色固体(28.0 mg、24%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.24(dd、 $J = 5.9$ 、 $5.9$  Hz、1 H)、8.45(s、1 H)、8.38(d、 $J = 1.6$  Hz、1 H)、7.76(d、 $J = 1.5$  Hz、1 H)、7.67(d、 $J = 1.3$  Hz、1 H)、7.57(d、 $J = 8.6$  Hz、1 H)、7.51(d、 $J = 8.7$  Hz、1 H)、5.02(d、 $J = 5.7$  Hz、2 H)、4.35 - 4.32(m、2 H)、3.81 - 3.77(m、2 H)、3.38(s、3 H)、2.60(s、3 H)、2.55(d、 $J = 1.6$  Hz、3 H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 423$ (2.66分)。

【0269】

8-(2-メトキシエトキシ)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

10

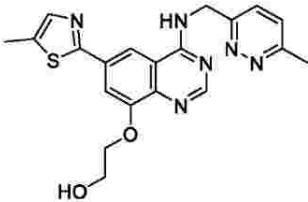
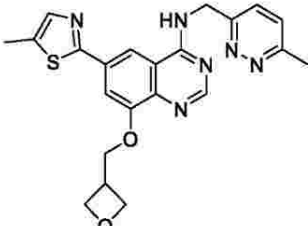
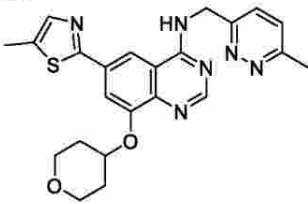
20

30

40

50

【表 2 4】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS	試薬
実施例36	2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)エタン-1-オール 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.26(dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.38(d, J=1.6Hz, 1H), 7.78(d, J=1.5Hz, 1H), 7.67(d, J=1.3Hz, 1H), 7.57(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.02(d, J=5.8Hz, 3H), 4.23(dd, J=5.0, 5.0Hz, 2H), 3.84(dd, J=5.0, 5.0Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.55(d, J=1.3Hz, 3 H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=409 (2.41分)	中間体56、2-ブロモエタン-1-オール、Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
実施例37	N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-(オキセタン-3-イルメトキシ)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.26(dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.39(d, J=1.5Hz, 1H), 7.81(d, J=1.6Hz, 1H), 7.68(d, J=1.1Hz, 1H), 7.56(d, J=8.5Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.02(d, J=5.8Hz, 2H), 4.77(dd, J=6.1, 7.8Hz, 2H), 4.55-4.44(m, 4H), 3.57-3.47(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.55(s, 3 H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=435 (2.59分)	中間体56、オキセタン-3-イルメチル-4-メチルベンゼンスルホネート、K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
実施例38	N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.28-9.26(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.45-8.39(m, 1H), 7.82(d, J=1.6Hz, 1H), 7.67(d, J=1.2Hz, 1H), 7.57-7.55(m, 1H), 7.51-7.49(m, 1H), 5.02-5.01(m, 2H), 4.94-4.88(m, 1H), 3.93-3.89(m, 2H), 3.56-3.51(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.06-2.01(m, 2H), 1.76-1.71(m, 2H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=449 (3.68分)	中間体56、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-4-メチルベンゼンスルホネート、Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>

【0270】

実施例39

8-(5-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イルオキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン

10

20

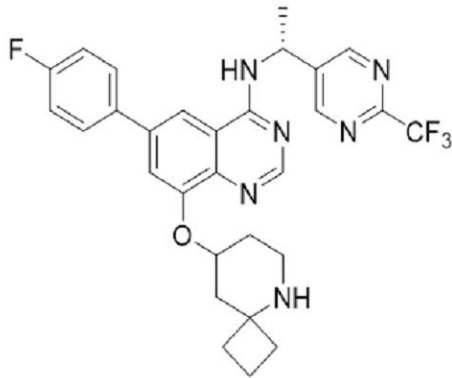
30

40

50



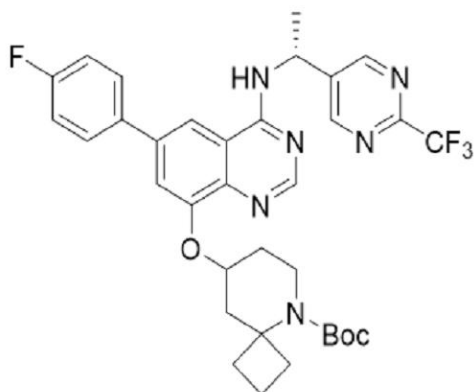
## 【化 6 2】



10

工程 1 : tert - ブチル 8 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ) - 5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 5 - カルボキシレート

## 【化 6 3】



20

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - オール(100 mg、0.233 mmol)、tert - ブチル 8 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 5 - カルボキシレート(62 mg、0.256 mmol)およびシアノメチルトリブチルホスホラン(84 mg、0.349 mmol)のトルエン(3.0 mL)溶液に窒素を5分間バブリングした。混合物を100で72時間加熱した。室温に戻した後、溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(41 mg、27%)として得た。

30

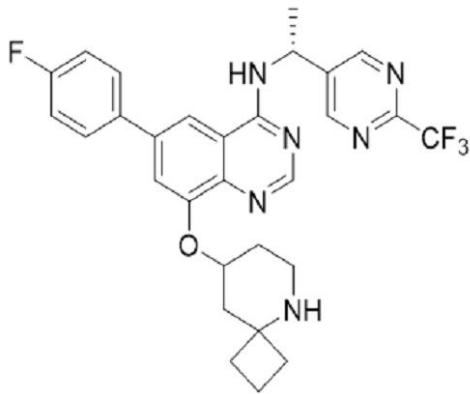
LCMS(方法3):  $[MH^+] = 653$  (6.17分)。

## 【0271】

工程 2 : 8 - (5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 8 - イルオキシ) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - [(1R) - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造

40

## 【化 6 4】



tert - ブチル 8 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ) - 5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 5 - カルボキシレート(41mg、0.063mmol)のメタノール(1mL)溶液に4N HCl - 1, 4 - ジオキサン溶液(1mL)を添加した。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。

反応物をSCXカートリッジに直接充填した。カートリッジをメタノールで洗浄し、7M アンモニア - メタノール溶液で溶出するとき、ろ液を回収した。溶媒を真空で除去し、残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物をベージュ色固体(11.0mg、31%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz、DMSO): 9.18(s、2H)、8.68(d、 $J = 6.8\text{ Hz}$ 、1H)、8.43(s、1H)、8.25(s、1H)、7.94 - 7.90(m、2H)、7.63 - 7.61(m、1H)、7.43 - 7.40(m、2H)、5.71 - 5.64(m、1H)、4.88 - 4.85(m、1H)、3.05 - 3.03(m、1H)、2.84 - 2.79(m、1H)、2.34 - 2.31(m、1H)、2.10 - 2.02(m、2H)、1.80 - 1.73(m、2H)、1.66 - 1.61(m、2H)、1.47 - 1.41(m、4H)、1.89(d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、3H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 553$ (3.09分)。

## 【0272】

8 - (5 - アザスピロ[3.5]ノナン - 8 - イルオキシ) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - N - [(1R) - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

## 【表 2 5】

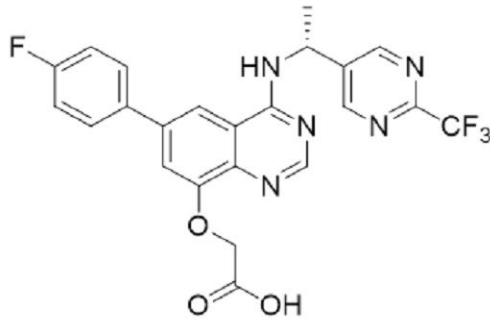
実施例番号	化学名 構造	分析データ $^1\text{H}$ NMR LC-MS
実施例41	8-((2-アザスピロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)オキシ)-6-(4-フルオロフェニル)-N-((R)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO): $\delta$ 9.20(s, 2H), 8.67(d, $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.48(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.42(dd, $J=8.1, 8.1\text{ Hz}$ , 2H), 5.70(dd, $J=5.8, 11.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.20(s, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 3.77-3.79(m, 2H), 2.89-2.99(m, 2H), 2.33-2.37(m, 1H), 1.76(m, 4H), 1.69-1.70(m, 4H); LCMS (方法4): $[\text{MH}^+] = 525$ (3.02分)。

## 【0273】

## 実施例 4 4

(R) - 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸

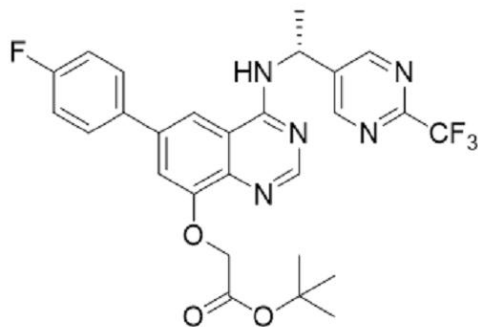
【化 6 5】



10

工程 1 : tert - ブチル(R) - 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)アセテート

【化 6 6】



20

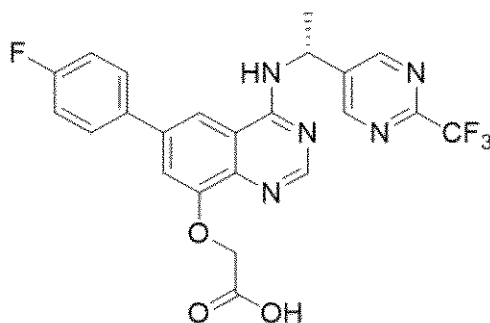
撹拌中の(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - オール(150 mg、0.349 mmol)(中間体 1)および炭酸カリウム(155 mg、1.122 mmol)の混合物のDMF(3 ml)溶液に、tert - ブチル 2 - プロモアセテート(0.057 ml、0.384 mmol)を添加した。室温で 1 時間撹拌し、その後、反応混合物をEtOAcで希釈し、塩水(2 x)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。クロマトグラフィー(Biotage Isolera、10 g KP-Silカートリッジ、15 CVで勾配溶出 ジクロロメタン中 0 ~ 50 % EtOAc)により精製し、tert - ブチル(R) - 2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ((1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)エチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)アセテートを白色粉末(149 mg、0.274 mmol、収率 78%)として得た。

30

LCMS(方法 5) : 0.97 分、m/z 544.2[M + H]<sup>+</sup>。

40

【化 6 7】



50

*tert*-ブチル(R)-2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)アセテート(149 mg、0.274 mmol)をTFA(2 mL)に溶解した。室温で16時間攪拌し、その後、揮発性物質を減圧下で除去した。ジエチルエーテル中で磨砕し、(R)-2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸を淡桃色粉末(134 mg、0.275 mmol、収率100%)として得た。

LCMS(方法5): 0.81分、 $m/z$  488.1[M+H]<sup>+</sup>、

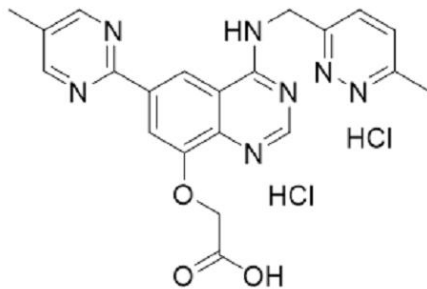
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.22(bs, 1H)、9.16(s, 2H)、8.55(s, 1H)、8.29(s, 1H)、7.87(dd, J = 8.66, 5.37 Hz, 2H)、7.65(brs, 1H)、7.38(t, J = 8.77 Hz, 2H)、5.75(q, J = 6.63 Hz, 1H)、5.07(s, 2H)、1.73(d, J = 7.02 Hz, 3H)。

【0274】

実施例55

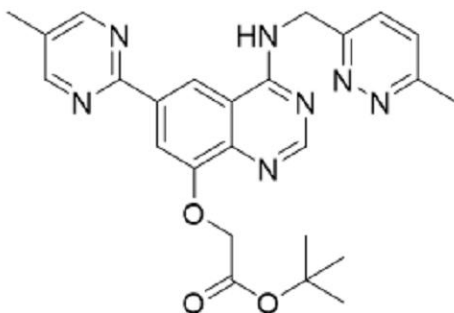
2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩

【化68】



工程1: *tert*-ブチル 2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)アセテート

【化69】



攪拌中の4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-オール(500 mg、1.391 mmol)(中間体57)および炭酸カリウム(456 mg、3.30 mmol)のDMF/THF 2:1(9 mL)溶液に、*tert*-ブチル 2-プロモアセテート(247 μL、1.669 mmol)を添加した。室温で16時間攪拌した。ギ酸(300 μL、7.95 mmol)を添加することにより反応物をクエンチし、揮発性物質を減圧下で除去した。RPクロマトグラフィー(Biotage Isolera、60 g C18カートリッジ、勾配溶出 A中0~30% B; A:水/アセトニトリル 95:5+0.1% HCOOH、B:アセトニトリル/水 95:5+0.1% HCOOH)により精製し、*tert*-ブチル 2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾ

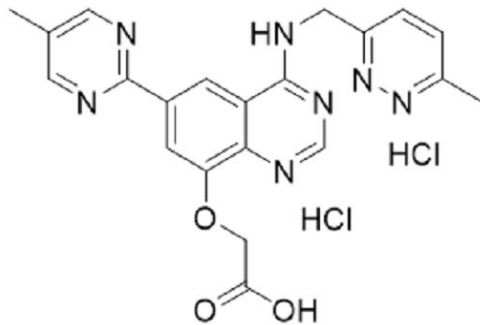
リン - 8 - イル)オキシ)アセテートを橙色蠟状物(451 mg、0.952 mmol、収率 68.5%)として得た。

LCMS(方法5): 0.66分、473.8[M+H]<sup>+</sup>

【0275】

工程2: 2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩

【化70】



10

tert-ブチル 2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)アセテートを4N HCl-1,4-ジオキサン溶液(20 ml、80 mmol)中、室温で16時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、2-((4-(((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 二塩酸塩を黄色粉末(552 mg、1.126 mmol、収率81%)として得た。

20

LCMS(方法5): 0.45分、418.0[M+H]<sup>+</sup>、

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.20(b r t、J = 5.48 Hz、1 H)、9.18(s、1 H)、8.88(s、2 H)、8.80(s、1 H)、8.41(s、1 H)、7.77(d、J = 8.55 Hz、1 H)、7.65(d、J = 8.55 Hz、1 H)、5.16-5.28(m、4 H)、2.63(s、3 H)、2.38(s、3 H)

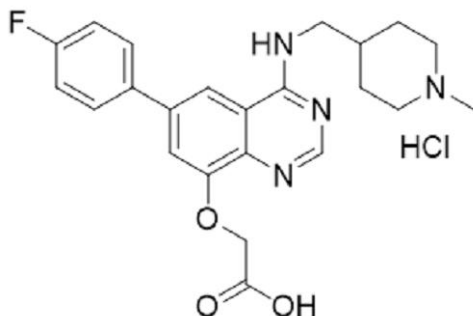
【0276】

実施例57

30

2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 塩酸塩

【化71】

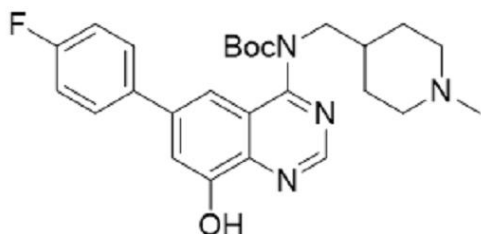


40

工程1: tert-ブチル(6-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート

50

## 【化 7 2】

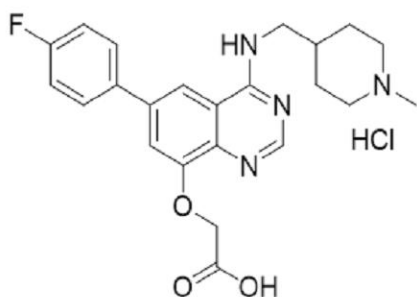


攪拌中の 6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-オール(1.19 g、3.25 mmol)(中間体 59)および DIEA(1.244 mL、7.14 mmol)の THF(20 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.641 mL、7.14 mmol)の THF(10 mL)溶液を添加した。その後、4-ジメチルアミノピリジン(0.079 g、0.649 mmol)を添加し、室温で 16 時間攪拌した。LCMS は tert-ブチル(8-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-6-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメートへの完全な変換を示した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を EtOAc/THF 1:1 および飽和水性塩化アンモニウムに分配した。層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮した。粗製の物質をジクロロメタン(20 mL)に再溶解し、2.0 M ジメチルアミン-THF(4 mL)溶液で処理した。室温で 4 時間攪拌し、その後、揮発性物質を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、55 g NH カートリッジ、勾配溶出 ジクロロメタン中 0~30%)により精製し、tert-ブチル(6-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメートを橙色粉末(398 mg、0.853 mmol、収率 26.3%)として得た。LCMS(方法 5): 1.32 分、467.4[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0277】

工程 2: 2-((6-(4-フルオロフェニル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)酢酸 塩酸塩

## 【化 7 3】



攪拌中の炭酸カリウム(147 mg、1.061 mmol)および tert-ブチル(6-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート(198 mg、0.424 mmol)の DMF(2 mL)懸濁液に、tert-ブチル 2-プロモアセテート(0.075 mL、0.509 mmol)を添加した。室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、塩水(3×)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、28 g NH カートリッジ、ジクロロメタン中、勾配溶出 0~20% AcOEt)により精製し、中間体 tert-ブチル 2-((6-((tert-ブトキシカルボニル)((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-6-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-8-イル)オキシ)アセテートを得た。この物質を室温で 1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解し、その後、4 N HCl で室温で 18 時間

処理した。揮発性物質を減圧下で除去し、2 - ((6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル)アミノ)キナゾリン - 8 - イル)オキシ)酢酸 塩酸塩を淡黄色粉末(88.1 mg、0.191 mmol、収率45.0%)として得た。

LCMS(方法5): 0.33分、425.2[M+H]<sup>+</sup>

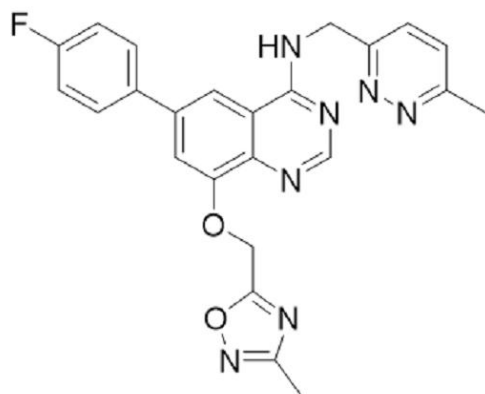
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.95 - 14.23(bs, 1H)、10.65 - 10.55(bs, 1H)、10.11 - 10.18(m, 1H)、8.72(s, 1H)、8.53(s, 1H)、7.95(brdd, J = 8.33, 5.48 Hz, 2H)、7.87(s, 1H)、7.38(t, J = 8.77 Hz, 2H)、5.19(s, 2H)、3.60 - 3.50(m, 2H)、3.17 - 3.34(brs, 3H)、2.74 - 2.90(m, 2H)、2.67(s, 3H)、2.50 - 2.53(m, 1H)、1.97 - 2.05(m, 1H)、1.90(brd, J = 13.37 Hz, 2H)、1.40 - 1.61(m, 2H)

10

【0278】

中間体2

6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メトキシ] - N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミン  
【化74】

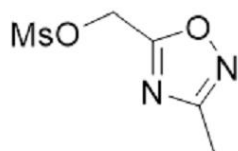


20

工程1: (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル メタンスルホネートの製造

30

【化75】



(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メタノール(300 mg、2.63 mmol)およびトリエチルアミン(1.1 mL、7.89 mmol)のDCM(6 mL)溶液を0 で5分間撹拌した。メタンスルホニルクロライド(0.41 mL、5.26 mmol)を添加し、反応混合物を0 で15分間撹拌した。その後、反応物を室温まで昇温させ、16時間撹拌した。反応物をDCMおよび水に分配し、2つの相を分離した。水相をDCMで抽出し、合わせた有機相を相分離紙を通過させた。溶媒を真空で除去し、表題化合物を橙色油状物(290 mg、収率57%)として得た。

40

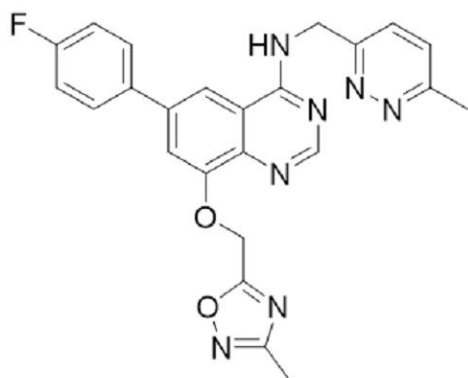
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 4.66(s, 2H)、3.49(s, 3H)、2.43(s, 3H)。

【0279】

工程2: 6 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [(3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メトキシ] - N - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造

50

## 【化 7 6】



10

(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル メタンスルホネート(176 mg、0.46 mmol)、6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (((6 - メチルピリダジン - 3 - イル)メチル)アミノ)キナゾリン - 8 - オール(150 mg、0.23 mmol)および炭酸セシウム(223 mg、0.69 mmol)をDMF(4 mL)に溶解した。反応混合物を55℃で16時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、その後DCMおよび水に分配した。2つの相を分離し、水相をDCM(×2)で抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、真空中で濃縮した。分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(78.1 mg、75%)として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO)： 9.13(t、 $J = 5.9\text{ Hz}$ 、1 H)、8.45(s、1 H)、8.30(d、 $J = 1.5\text{ Hz}$ 、1 H)、7.95 - 7.90(m、2 H)、7.75(d、 $J = 1.6\text{ Hz}$ 、1 H)、7.59 - 7.49(m、2 H)、7.43 - 7.38(m、2 H)、5.80(s、2 H)、5.04(d、 $J = 5.9\text{ Hz}$ 、2 H)、2.61 - 2.60(m、3 H)、2.39(s、3 H)。LCMS(方法3)：[MH<sup>+</sup>] = 458(4.29分)。

## 【0280】

表に示された基質から出発して、中間体2についての上記の方法を適用し、次の化合物を製造した。

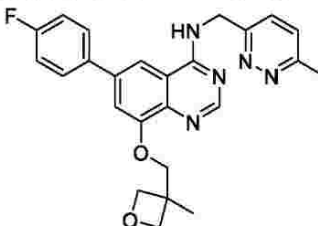
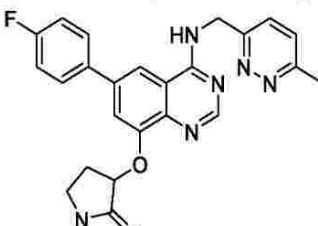
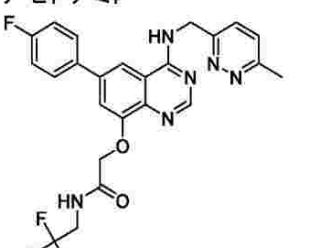
30

40

50



【表 2 6 - 1】

実施例番号	構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS	試薬
実施例61	<p>6-(4-フルオロフェニル)-8- -[(3-メチルオキセタン-3- -イル)メトキシ]-N-[(6-メ チルピリダジン-3-イル)メチ ル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.05(dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.22(d, J=1.6Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.6 5(d, J=1.5Hz, 1H), 7.55(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.8, 8.8Hz, 2H), 5.04(d, J=5.8Hz, 2H), 4.60(d, J=5.8Hz, 2H), 4.39-4.35(m, 4H), 2.60(s, 3H), 1.47(s, 3H). LCMS (方法 3):[MH<sup>+</sup>]=446 (3.9分)</p>	<p>中間体4、3- メチルー3-(p -トルエンスル ホニルオキシメ チル)オキセタ ン、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></p>
実施例67	<p>3-[6-(4-フルオロフェニ ル)-4-[(6-メチルピリダジ ン-3-イル)メチルアミノ]キナ ゾリン-8-イル]オキシ-1- メチルーピロリジン-2-オン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.07(dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.24(d, J=1.5Hz, 1H), 7.93-7.88(m, 2H), 7.82(d, J=1.5Hz, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.44(dd, J=7.3, 7.3Hz, 1H), 5.04(d, J=5.8Hz, 2H), 3.52-3.37(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.61-2.60(m, 3H), 2.15- 2.06(m, 2H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=459 (2.93分)。</p>	<p>中間体4、3- ブロモ-1-メ チルピロリジン -2-オン、 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></p>
実施例72	<p>2-[6-(4-フルオロフェニ ル)-4-[(6-メチルピリダジ ン-3-イル)メチルアミノ]キナ ゾリン-8-イル]オキシ-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アセトアミド</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.28-9.15(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.32(d, J=1.6Hz, 1H), 7.93- 7.88(m, 2H), 7.72(d, J=1.6Hz, 1H), 7.57(d, J=8.7Hz, 1H), 7.51(d, J=8.7Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.05(d, J=5.8Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 4.09-3.98(m, 2H), 2.60(s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=501 (3.22分)</p>	<p>中間体4、2- クロロ-N- (2, 2, 2-トリ フルオロエチ ル)アセトアミ ド、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></p>

10

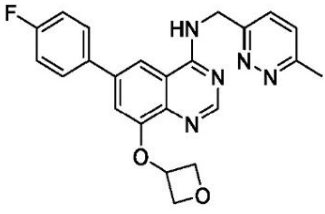
20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

<b>実施例 74</b>	6-(4-フルオロフェニル)-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)-8-(オキセタン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.29(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, J=1.6Hz, 1H), 7.80-7.75(m, 2H), 7.68(d, J=8.5Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.32(dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.07(s, 2H), 4.43-4.37(m, 2H), 4.02-3.95(m, 1H), 3.83-3.72(m, 2H), 2.61(s, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=418 (2.69分)	中間体4、3-ヨードオキセタン、Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
---------------	---	---	---

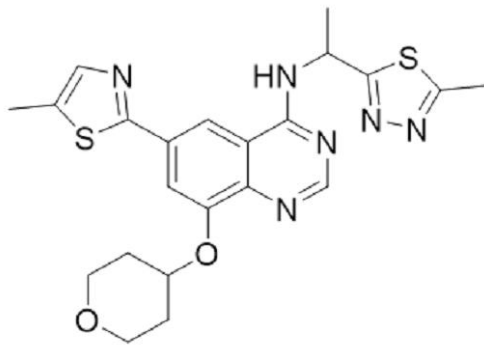
10

【0281】

実施例 8 1

N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン

【化 7 7】

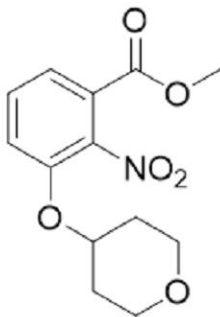


20

工程 1 : メチル 2 - ニトロ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエートの製造

30

【化 7 8】



40

窒素下、メチル 3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロベンゾエート(2000mg、10.14mmol)、テトラヒドロピラン-4-イル メタンスルホネート(3600mg、19.97mmol)および炭酸カリウム(6900mg、49.92mmol)をアセトニトリル(40mL)に懸濁し、反応混合物を 82 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、アセトニトリルに溶解し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シクロヘキサン中 45 % 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を透明無色油状物(1500mg、収率 52 %)として得た。

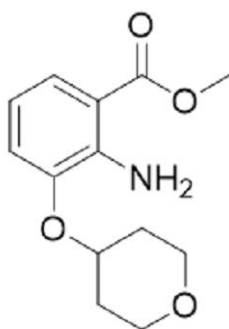
50

L C M S (方法 3) :  $[M + NH_4]^+ = 299 (4.04 \text{ 分})$ 。

【 0 2 8 2 】

工程 2 : メチル 2 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエートの製造

【 化 7 9 】



10

メチル 2 - ニトロ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエート (2200 mg、7.82 mmol) のエタノール (22 mL) およびメタノール (5 mL) 溶液に 1 - メチル - 1, 4 - シクロヘキサジエン (4.4 mL、39.11 mmol) を添加した。反応混合物を窒素で 20 分間脱気した。窒素下で、炭素上のパラジウム (10%、832 mg、0.782 mmol) を添加し、反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を真空で濃縮し、残渣をシクロヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を灰白色固体 (822 mg、42%) として得た。

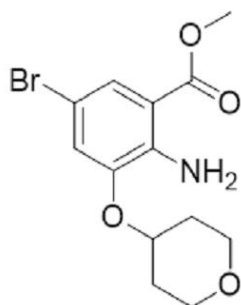
20

L C M S (方法 4) :  $[MH^+] = 252 (4.27 \text{ 分})$ 。

【 0 2 8 3 】

工程 3 : メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエートの製造

【 化 8 0 】



30

メチル 2 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエート (886 mg、3.53 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、5 で 5 分間撹拌した。臭素 (0.19 mL、3.70 mmol) のクロロホルム (6 mL) 溶液を滴下添加し、滴下の間に、色を消失させた。反応物を 5 で 1 時間撹拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム (3 mL) でクエンチし、混合物を 10 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、反応物を 5 分間撹拌した。2 つの相を分離し、水相を D C M (× 2) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、真空で濃縮し、表題化合物 (1106 mg、95%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 7.62 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、6.94 (d、J = 2.3 Hz、1 H)、6.03 - 5.99 (m、2 H)、4.51 - 4.43 (m、1 H)、4.01 - 3.95 (m、2 H)、3.87 (s、3 H)、3.63 - 3.56 (m、2 H)、2.10 - 2.02 (m、2 H)、1.86 - 1.77 (m、2 H)。

40

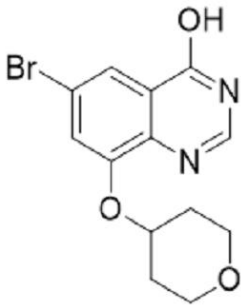
【 0 2 8 4 】

工程 4 : 6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン

50

## - 4 - オールの製造

## 【化 8 1】



10

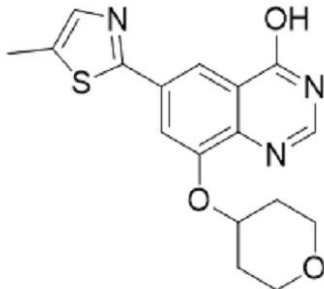
メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)ベンゾエート(1 1 0 6 m g、3.3 5 m m o l)を T H F (5 m L)、メタノール(5 m L)および水(5 m L)に溶解した。水酸化リチウム(1 7 6 m g、4.1 9 m m o l)を添加し、反応物を室温で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をホルムアミド(4 m L)中、1 4 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、その後、水で希釈し、ろ過した。その後、固体を水(× 2)で洗浄し、9 : 1 ジエチルエーテル/メタノール(× 2)で洗浄し、最後にエーテルで洗浄し、表題化合物(1 0 4 5 m g、9 6 %)を得た。  
L C M S (方法 4) :  $[M H^+] = 326$  (3.1 2 分)。

## 【 0 2 8 5】

20

工程 5 : 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - オールの製造

## 【化 8 2】



30

6 - ブロモ - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - オール キナゾリン(3 4 8 m g、1.0 7 m m o l)、酢酸カリウム(2 1 0 m g、2.1 4 m m o l)およびビス(ピナコラト)ジボロン(3 2 6 m g、1.2 9 m m o l)をジオキサン(1 3 m L)中で脱気した。 $[1, 1' - \text{ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}]$ ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン錯体(4 4 m g、0.0 5 4 m m o l)を添加し、反応混合物を 1 0 0 ° で 2 0 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、2 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール(2 5 8 m g、1.4 5 m m o l)、炭酸セシウム(6 9 8 m g、2.1 4 m m o l)および水(4 m L)を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3 7 m g、0.0 3 2 m m o l)を添加した。反応混合物を 1 0 0 ° で 2 3 時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、その後 E t O A c および水に分配した。2 つの相を分離し、水相を E t O A c (× 1)および D C M (× 1)で抽出した。有機相を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、合わせ、真空中で濃縮した。残渣をシクロヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / E t O H (比 3 : 1)で溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(1 7 6 m g、2 0 %)を得た。

40

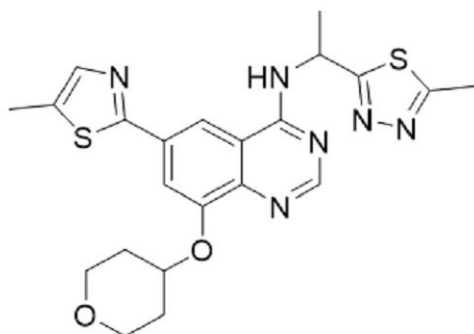
L C M S (方法 4) :  $[M H^+] = 344$  (3.2 1 分)。

## 【 0 2 8 6】

工程 6 : N - [1 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル] - 6 - (

50

5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン  
 シン - 4 - アミンの製造  
 【化 8 3】



10

窒素下、6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 8 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)オキシ)キナゾリン - 4 - オール(176 mg、0.513 mmol、40% pure)、オキシ塩化リン(V)(0.062 mL、0.67 mmol)、DIPEA(0.45 mL、2.56 mmol)の混合物のトルエン(5 mL)溶液を90 で2時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。残渣を水およびジクロロメタンに分配した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、真空で濃縮した。残渣(80 mg)をクロロホルム(0.5 mL)に溶解し、1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - 20  
 チアジアゾール - 2 - イル)エタン - 1 - アミン(37 mg、0.26 mmol)を添加した。窒素下、反応混合物を封管中、70 で18時間加熱した。その後、得られた混合物を室温まで冷却した。反応物を冷水で希釈し、10分間撹拌した。その後、混合物を酢酸エチルおよび水に分配した。2つの相を分離し、水相を酢酸エチル(×2)でさらに抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(27.5 mg、29%)として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO)： 9.09 - 9.08(m、1 H)、8.55(s、1 H)、8.44(d、J = 1.3 Hz、1 H)、7.84(s、1 H)、7.69(d、J = 1.1 Hz、1 H)、6.01 - 5.96(m、1 H)、4.97 - 4.90(m、1 H)、3.95 - 3.91(m、2 H)、3.58 - 3.51(m、2 H)、2.67(s、3 H)、2.55(s、3 H)、2.09 - 2.02(m、2 H)、1.81(d、J = 7.0 Hz、3 H)、1.78 - 1.67(m、2 H)。LCMS(方法4)：[MH<sup>+</sup>] = 469(2.94分)。

30

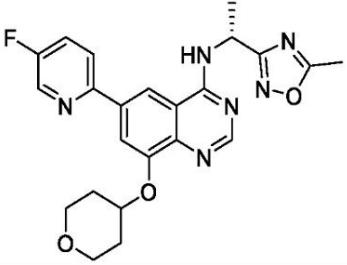
【0287】

N - [1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル)エチル] - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 8 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

40

50

【表 2 7】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例82	6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.78–8.73(m, 2H), 8.63(d, J=1.6Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.29(dd, J=4.3, 9.0Hz, 1H), 8.07(d, J=1.5Hz, 1H), 8.00–7.94(m, 1H), 5.80–5.75(m, 1H), 4.97–4.91(m, 1H), 3.97–3.90(m, 2H), 3.57–3.50(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.10–2.00(m, 2H), 1.70(d, J=7.2Hz, 5H). LCMS(方法 3):[MH <sup>+</sup> ]=451(3.79分).

10

## 【 0 2 8 8 】

下記の表に示された次の化合物は、N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って製造された、対応するラセミ混合物のキラル分取SFC精製により単一の異性体として得られた。

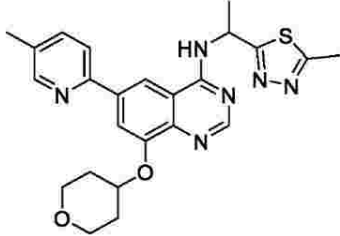
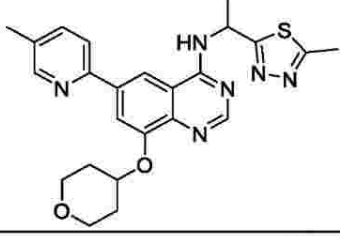
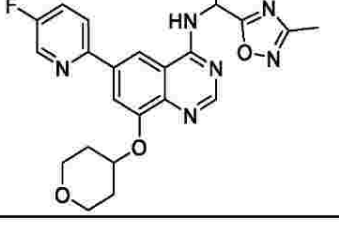
20

30

40

50

【表 28】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例83	<p>6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.94(d, J=7.4Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.58-8.57(m, 1H), 8.53(s, 1H), 8.10(d, J=5.3Hz, 2H), 7.82-7.79(m, 1H), 5.99(dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 4.98-4.92(m, 1H), 3.95-3.92(m, 2H), 3.57-3.51(m, 2H), 2.65(d, J=4.1Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 2.05(d, J=12.8Hz, 2H), 1.82(d, J=7.8Hz, 3H), 1.78-1.67(m, 2H), 1.25(s, 1H). LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>]=[MH<sup>+</sup>]=463(2.9分). キラル分析(方法8)(2.20分).</p>
実施例84	<p>6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.94(d, J=7.4Hz, 1H), 8.61(d, J=1.6Hz, 1H), 8.58(d, J=1.9Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.12-8.09(m, 2H), 7.81(dd, J=1.9, 8.2Hz, 1H), 6.01-5.96(m, 1H), 4.98-4.91(m, 1H), 3.96-3.91(m, 2H), 3.58-3.50(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.08-2.01(m, 2H), 1.82(d, J=7.2Hz, 3H), 1.79-1.68(m, 2H). LCMS(方法4):[MH<sup>+</sup>]=463(2.9分). キラル分析(方法8)(3.98分).</p>
実施例85	<p>6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-N-[1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92(d, J=7.3Hz, 1H), 8.75(d, J=3.0Hz, 1H), 8.62(d, J=1.6Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.28(dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.08(d, J=1.5Hz, 1H), 8.00-7.95(m, 1H), 5.84-5.79(m, 1H), 4.99-4.92(m, 1H), 3.97-3.90(m, 2H), 3.57-3.50(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.09-2.02(m, 2H), 1.77-1.73(m, 5H). LCMS(方法3):[MH<sup>+</sup>]=451(4.39分). キラル分析(方法40)(3.49分).</p>

【0289】

実施例94

6-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピラゾール-3-イル)-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン

10

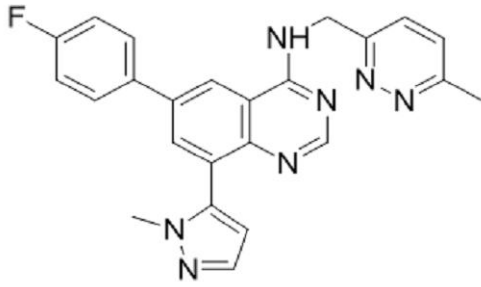
20

30

40

50

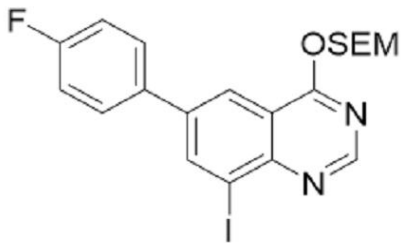
## 【化 8 4】



10

工程 1：6-(4-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-キナゾリンの製造

## 【化 8 5】



20

6-(4-フルオロフェニル)-8-ヨードキナゾリン-4-オール(2.0 g、5.46 mmol)をDMF(50 mL)に懸濁し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(鉱油中60%、262 mg、6.55 mmol)を分割して添加し、反応混合物を0℃で30分間撹拌した。0℃で2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド(1.5 mL、8.19 mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣をシクロヘキサン中0~100% DCMで溶出し、その後DCM中0~100% 酢酸エチルカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色固体(1.2 g、44%)として得た。

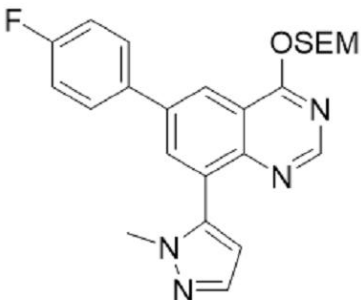
30

LCMS(方法3)：[MH<sup>+</sup>]=497(6.43分)。

## 【0290】

工程 2：6-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-キナゾリンの製造

## 【化 8 6】



40

6-(4-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン(500 mg、1.01 mmol)に1-(メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸 ピナコールエステル(210 mg、1.01 mmol)、炭酸セシウム(1313 mg、4.03 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(175 mg、0.15 mmol)、ジオキサン(4 mL)および水(2 mL)を添加した。反応混合物を1

50



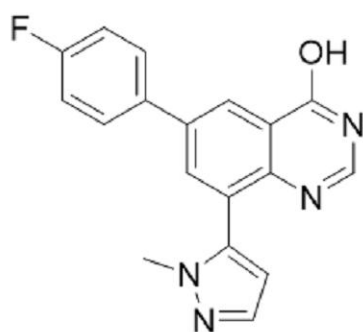
05 で20時間加熱した。さらなる分量の1-(メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸 ピナコールエステル(210 mg、1.01 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(175 mg、0.15 mmol)を添加し、反応混合物を105 で24時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、DCMおよび水に分配した。2つの相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、溶媒を真空で除去した。シクロヘキサン中0~50% 酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を黄色油状物(388 mg、85%)として得た。  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 8.60(d、J = 2.0 Hz、1H)、8.16(s、1H)、7.96(d、J = 2.0 Hz、1H)、7.70-7.61(m、3H)、7.18(t、J = 8.5 Hz、2H)、6.41(d、J = 1.8 Hz、1H)、5.46(s、2H)、3.78(s、3H)、3.70(t、J = 8.2 Hz、2H)、0.97(t、J = 8.3 Hz、2H)、0.00(s、9H)。

10

【0291】

工程3: 6-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)キナゾリン-4-オール

【化87】



20

6-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)-キナゾリン(388 mg、0.86 mmol)のDCM(7.5 mL)溶液をトリフルオロ酢酸(2.5 mL)で処理し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をNaHCO<sub>3</sub>および水の飽和溶液でクエンチした。得られた固体をろ過し、真空下で乾燥させ、表題化合物を桃色固体(185 mg、67%)として得た。

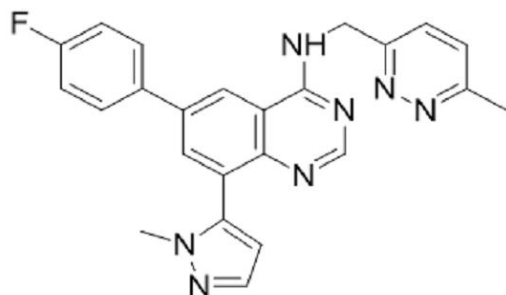
30

LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>] = 321(3.80分)。

【0292】

工程4: 6-(4-フルオロフェニル)-8-(2-メチルピラゾール-3-イル)-N-[(6-メチルピリダジン-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミンの製造

【化88】



40

6-(4-フルオロフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)キナゾリン-4-オール(100 mg、0.31 mmol)を塩化チオニル(0.46 mL、6.24 mmol)およびDMF(0.0002 mL、0.003 mmol)に懸濁した。反応混合物を95 で30分間加熱し、室温まで冷却した。溶媒を真空で除去した。得られた残渣をジオ

50

キサン(3.0 mL)に懸濁し、その後、DIPEA(272  $\mu$ L、1.56 mmol)および(6-メチルピリダジン-3-イル)メタンアミン 二塩酸塩(92 mg、0.47 mmol)を添加した。反応混合物を95 で20時間加熱し、その後室温まで冷却した。反応物を水およびDCMに分配した。2つの相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を褐色固体(12 mg、9%)として得た。

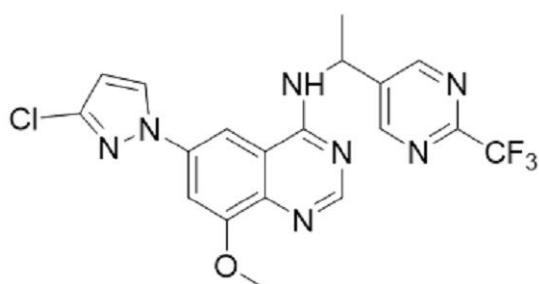
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.34(t、J = 5.7 Hz、1 H)、8.80(d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.47 - 8.46(m、1 H)、8.12(d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.00 - 7.95(m、2 H)、7.63 - 7.60(m、1 H)、7.52(dd、J = 3.4、5.3 Hz、2 H)、7.45 - 7.37(m、2 H)、6.46 - 6.45(m、1 H)、5.09 - 5.05(m、2 H)、3.66(s、3 H)、2.61(s、3 H)。LCMS(方法3):  $[\text{M}^+]$  = 426.5(4.3分)。

【0293】

実施例95

6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン

【化89】



6-ブromo-8-メトキシ-N-[(1R)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン(200 mg、0.47 mmol)、臭化銅(I)(3.3 mg、0.02 mmol)、3-クロロ-1H-ピラゾール(57 mg、0.56 mmol)および炭酸セシウム(304 mg、0.93 mmol)の混合物に窒素ガスをバブリングした。1-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-オン(6.3 mg、0.05 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を添加し、反応混合物を予め加熱したスターラーに移した。混合物を120 で16時間加熱した。反応物を冷却し、セライト(登録商標)でろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル(2 x 5 mL)で洗浄した。残渣をジクロロメタン0~7% メタノールで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、その後分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(30.0 mg、14%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.17(s、2 H)、8.93(s、1 H)、8.63(d、J = 7.0 Hz、1 H)、8.42(s、1 H)、8.33(d、J = 2.0 Hz、1 H)、8.01(s、1 H)、7.70(d、J = 2.1 Hz、1 H)、5.70 - 5.64(m、1 H)、4.02(s、3 H)、1.74(d、J = 7.2 Hz、3 H)。LCMS(方法4):  $[\text{M}^+]$  = 450.2(3.60分)。

【0294】

6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

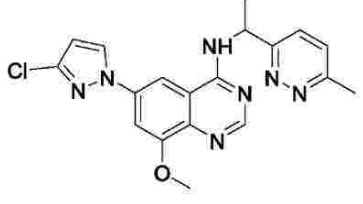
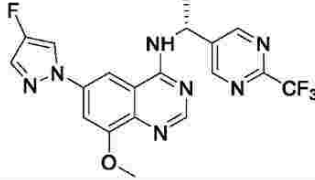
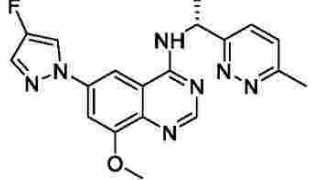
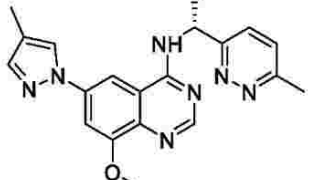
10

20

30

40

【表 29 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例96	6-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91(s, 1H), 8.61(d, J=7.4Hz, 1H), 8.41-8.37(m, 2H), 8.00(s, 1H), 7.71(d, J=2.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.77-5.72(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.71(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法4):[MH <sup>+</sup> ]=397(2.92分).
実施例97	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.17(s, 2H), 8.81(d, J=4.5Hz, 1H), 8.61(d, J=6.9Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.29(d, J=2.1Hz, 1H), 7.97(d, J=4.1Hz, 1H), 7.67(d, J=2.1Hz, 1H), 5.69-5.64(m, 1H), 4.02(s, 3H), 1.74(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法4):[MH <sup>+</sup> ]=434(3.38分).
実施例98	(R)-6-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.80(d, J=4.5Hz, 1H), 8.60(d, J=7.4Hz, 1H), 8.37-8.35(m, 2H), 7.96(d, J=3.9Hz, 1H), 7.69(d, J=2.1Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.77-5.72(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.60(s, 3H), 1.71(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法3): [MH <sup>+</sup> ]=380(3.70分).
実施例99	(R)-8-メトキシ-6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59(d, J=7.4Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.35-8.31(m, 2H), 7.73(d, J=2.1Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.79-5.71(m, 1H), 4.00(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.72(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法3):[MH <sup>+</sup> ]=376(3.73分).

10

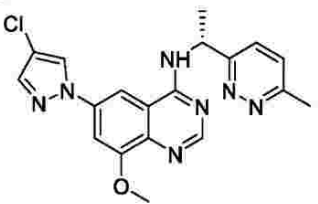
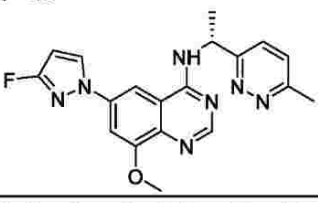
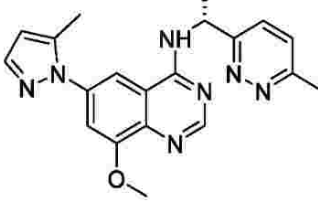

20

30

40

50

【表 29 - 2】

実施例100	<p>(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91(s, 1H), 8.62(d, J=7.4Hz, 1H), 8.40(d, J=2.1Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.71(d, J=2.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 5.79-5.70(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.60(s, 3H), 1.71(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法3): [MH<sup>+</sup>]=396(4.00分).</p>
実施例101	<p>(R)-6-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.66(d, J=7.4Hz, 1H), 8.61(dd, J=2.7, 2.7Hz, 1H), 8.36-8.33(m, 2H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 6.48(dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 5.77-5.72(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.71(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法3): [MH<sup>+</sup>]=379(3.73分).</p>
実施例102	<p>(R)-8-メトキシ-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.66(d, J=7.3Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17(d, J=1.8Hz, 1H), 7.65(d, J=1.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.7Hz, 1H), 7.49(d, J=8.7Hz, 1H), 7.38(d, J=1.7Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 5.78-5.69(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.68(d, J=7.1Hz, 3H). LCMS(方法3):[MH<sup>+</sup>]=376(2.41分).</p>
実施例103	<p>(R)-8-メトキシ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-(6-メチルピリダジン-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59(d, J=7.3Hz, 1H), 8.52(d, J=2.4Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.31(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70(d, J=1.8Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.50(d, J=8.7Hz, 1H), 6.46(d, J=2.4Hz, 1H), 5.79-5.71(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.59(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.72(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法3):[MH<sup>+</sup>]=376(2.60分).</p>

10

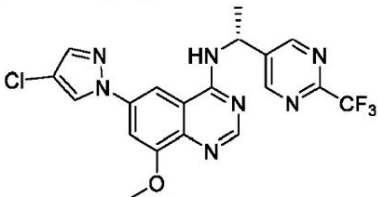
20

30

40

50

## 【表 29 - 3】

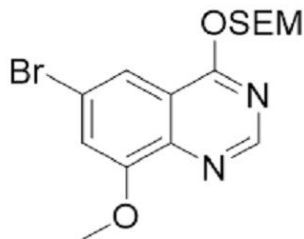
実施例104	<p>(R)-6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-8-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.17(s, 2H), 8.92(s, 1H), 8.61(d, J=7.0Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.33(d, J=2.1Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70(d, J=2.1Hz, 1H), 5.69-5.64(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.18(d, J=5.1Hz, 1H), 1.74(d, J=7.2Hz, 3H). LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>]=450(4.55分).</p>
--------	---	---

10

## 【0295】

中間体 23

6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン  
【化90】



20

6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(200mg、0.78mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、反応混合物を0℃に冷却した。水素化ナトリウム(鉱油中に60%分散、38mg、0.94mmol)を分割して添加し、反応混合物を30分間撹拌した。その後、(2-クロロメトキシエチル)トリメチルシラン(0.21mL、1.18mmol)を滴下添加した。その後、反応物を0℃で1時間撹拌し、室温まで昇温させた。反応混合物を水(5mL)でクエンチし、酢酸エチル(15mL)で分配した。相を分離紙、水層を酢酸エチル(2×10mL)で洗浄した。合わせた有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、ろ過し、真空で濃縮した。粗生成物をシクロヘキサン中0~40% 酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を無色固体(181mg、60%)として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 8.17(s、1H)、8.04(d、J=2.0Hz、1H)、7.3(d、J=2.0Hz、1H)、5.43(s、2H)、4.02(s、3H)、3.66(m、J=4.1Hz、2H)、0.95(m、J=4.1Hz、2H)、0.02(s、9H)。LCMS(方法3): [MH<sup>+</sup>]=385(5.24分)。

## 【0296】

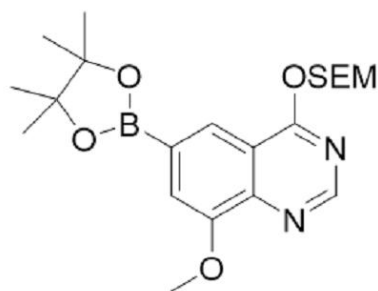
中間体 24

8 - メトキシ - 6 - (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン

40

50

## 【化 9 1】



10

6 - ブロモ - 8 - メトキシ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン(190 mg、0.49 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(150 mg、0.59 mmol)および酢酸カリウム(97 mg、0.99 mmol)の混合物の1, 4 - ジオキサン(5 mL)溶液に窒素を10分間バブリングし、その後[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(36 mg、0.05 mmol)を添加した。その後、反応混合物を95 °で2時間加熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)でろ過した。定量的収量と仮定して、表題化合物を1, 4 - ジオキサン溶液として直接使用した。

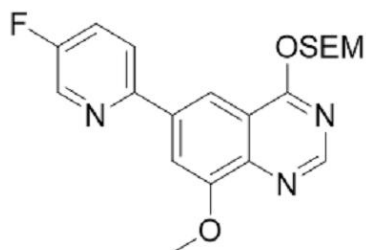
## 【0297】

中間体 25

20

6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ) - メトキシ) - キナゾリン

## 【化 9 2】



30

8 - メトキシ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン(330 mg、0.78 mmol)に、2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン(137 mg、0.78 mmol)、炭酸セシウム(508 mg、1.56 mmol)、1, 4 - ジオキサン(8 mL)および水(1 mL)を添加した。反応混合物に窒素を10分間バブリングし、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(90 mg、0.078 mmol)を添加した。その後、反応物を90 °で16時間加熱した。その後、反応混合物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)でろ過し、真空で濃縮した。残渣をシクロヘキサン中0 ~ 60 % 酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を淡黄色固体(226 mg、72 %)として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.76(d、 $J = 2.4$  Hz、1 H)、8.46(s、1 H)、8.42(d、 $J = 1.7$  Hz、1 H)、8.30(dd、 $J = 9.1$  Hz、4.4 Hz、1 H)、8.06(d、 $J = 1.7$  Hz、1 H)、7.91(dt、 $J = 2.4$ 、9.1 Hz、1 H)、5.44(s、2 H)、4.06(s、3 H)、3.64(t、 $J = 8.1$  Hz、2 H)、0.97(t、 $J = 8.1$  Hz、2 H)、0.01(s、9 H)。LCMS(方法3):  $[\text{M}^+]$  = 402(5.43分)。

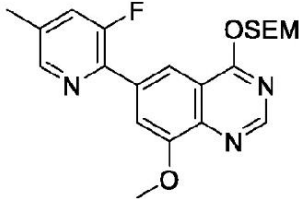
## 【0298】

6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - ((2 - (トリメチルシリル)

50

エトキシ) - メトキシ) - キナゾリンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の中間体を合成した。

【表 3 0】

中間体番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体22	6-(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)-8-メトキシ-4-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.52(dd, J=1.8, 1.8Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.97(d, J=1.8Hz, 1H), 7.37(qd, J=4.1, 1.8Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 4.13(s, 3H), 3.72-3.67(m, 2H), 2.44(s, 3H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.01(s, 9 H)

10

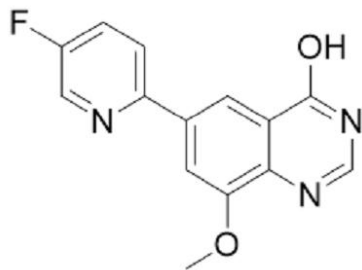
【 0 2 9 9 】

中間体 2 6

6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール

【化 9 3】

20



6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシ - 4 - (( 2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン(225 mg、0.56 mmol)をジクロロメタン(5 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.21 mL、2.81 mmol)に溶解した。反応混合物を16時間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、表題化合物を淡橙色固体(142 mg、93%)として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO): 8.76(d、J = 2.4 Hz、1H)、8.39(d、J = 1.7 Hz、1H)、8.29(dd、J = 9.0 Hz、4.6 Hz、1H)、8.13(s、1H)、8.05(d、J = 1.7 Hz、1H)、7.92(dt、J = 2.4、9.1 Hz、1H)、5.69(br s、1H)、4.06(s、3H)。LCMS(方法3): [MH<sup>+</sup>] = 272 (3.08分)。

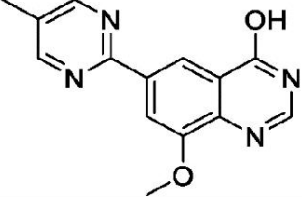
【 0 3 0 0 】

40

6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(中間体26)の製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の中間体を合成した。

50

【表 3 1】

中間体番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
中間体27	6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-オール 	LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=269(2.89分)

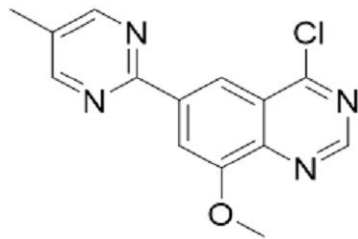
10

## 【0301】

中間体 6 1

4 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン

## 【化 9 4】



20

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - オール(526 mg、2.00 mmol)(中間体 27)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(760 mg、5.9 mmol)をトルエン(12 mL)に溶解し、120 で20分間加熱した。その後、オキシ塩化リン(331 mg、2.2 mmol)を添加し、反応混合物を2時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、反応混合物を真空で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルから磨砕し、表題化合物を灰白色固体(284 mg、50%)として得た。

30

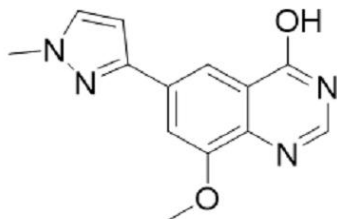
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 9.08(s、1H)、8.96(s、1H)、8.73(s、2H)、8.44(s、1H)、4.24(s、3H)、2.42(s、3H)。

## 【0302】

中間体 2 8

8 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)キナゾリン - 4 - オール

## 【化 9 5】



40

6 - ブロモ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - オール(613 mg、2.4 mmol)、1 - メチル - 3 - (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(500 mg、2.4 mmol)および炭酸セシウム(1570 mg、4.8 mmol)の混合物の1,4-ジオキサン(25 mL)および水(4 mL)溶液に窒素を10分間バブリングした。その後、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(36 mg、0.05 mmol)を添加し、反応混合物を95 で3時間加

50



熱した。その後、反応物を室温まで冷却し、真空で3分の1の体積まで濃縮した。その後水(40 mL)を添加し、形成された沈殿物をろ過し、表題化合物を無色固体(449 mg、73%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO) 12.28(s、1H)、8.06(s、1H)、8.02(s、1H)、7.80(s、1H)、7.73(s、1H)、6.86(s、1H)、3.99(s、3H)、3.92(s、3H)。LCMS(方法3):  $[\text{MH}^+] = 257$ (2.77分)。

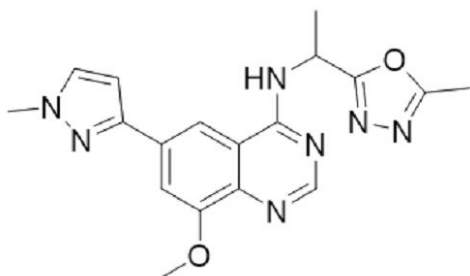
【0303】

実施例105

(8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン

10

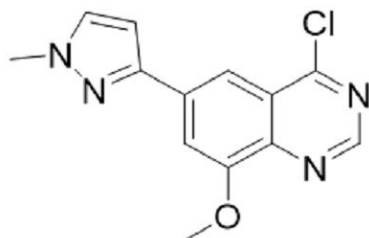
【化96】



20

工程1: 4-クロロ-8-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリンの製造

【化97】



30

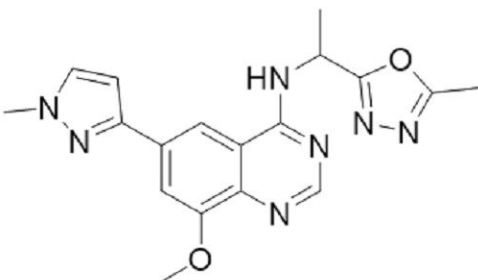
8-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-オール(250 mg、0.976 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(151.0 mg、1.17 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解し、120℃で20分間加熱した。その後、オキシ塩化リン(179 mg、0.11 mL、1.17 mmol)を添加し、反応混合物を4時間撹拌した。反応物を冷却し、混合物を真空で濃縮し、淡赤色固体(256 mg)を得た。粗製の残渣をさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

【0304】

工程2: (8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミンの製造

40

【化98】



50

4 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)キナゾリン(150 mg、0.546 mmol)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(352 mg、2.73 mmol)を1, 4 - ジオキサン(5 mL)に溶解した。1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)エタン - 1 - アミン(139 mg、1.09 mmol)を添加し、反応物を50 で5日間撹拌した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(11 mg、6.3%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.59(d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、1 H)、8.41(s、1 H)、8.29(d、 $J = 1.3\text{ Hz}$ 、1 H)、7.83(d、 $J = 2.3\text{ Hz}$ 、1 H)、7.69(d、 $J = 1.0\text{ Hz}$ 、1 H)、6.89(d、 $J = 2.3\text{ Hz}$ 、1 H)、5.78 - 5.73(m、1 H)、3.98(s、3 H)、3.95(s、3 H)、2.58(s、3 H)、1.68(d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、3 H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 366$ (2.64分)。

【0305】

8 - メトキシ - N - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)エチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

10

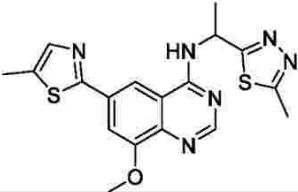
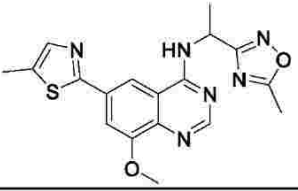
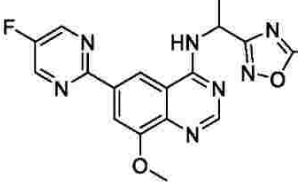
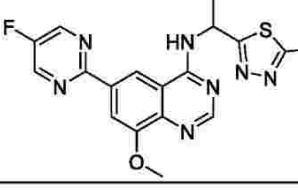
20

30

40

50

【表 3 2 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例106	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.81 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=399 (2.80分).
実施例107	8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.1Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=383 (3.37分).
実施例108	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.86 (dd, J=4.1, 8.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.6, 8.6, 2.8Hz, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 1.89 (d, J=7.5Hz, 3H), 8.33 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 1.80 (d, J=7.3Hz, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=382 (2.76分).
実施例109	6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.48 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.91 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=398 (2.64分).

10

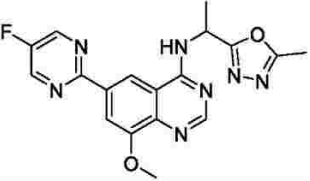

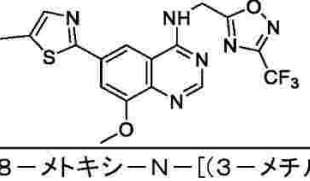
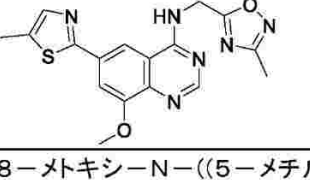
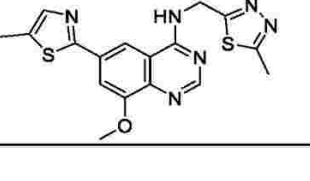
20

30

40

50

【表 3 2 - 2】

実施例110	<p>6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 3H), 8.48 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.83 (d, J=7.8Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=381 (3.37分).</p>
実施例111	<p>8-メトキシ-N-[(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.16-9.11 (m, 1H), 8.50-8.50 (m, 1H), 8.32 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.87 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.01-4.00 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=368 (2.95分).</p>
実施例112	<p>8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.50-9.45 (m, 1H), 8.50-8.49 (m, 1H), 8.40 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.20 (d, J=5.3Hz, 2H), 4.06-4.05 (m, 3H), 2.61 (d, J=1.1Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=424 (3.48分).</p>
実施例113	<p>8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.32 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.56 (d, J=1.1Hz, 3H), 2.32 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=369 (2.70分).</p>
実施例114	<p>8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.41 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.09 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=385 (3.66分).</p>

10

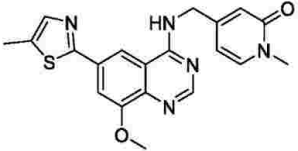
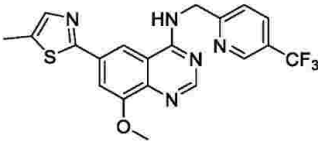
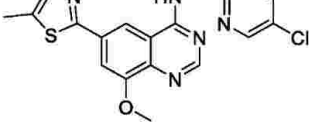
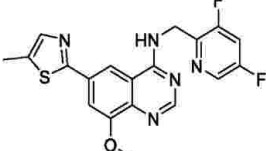
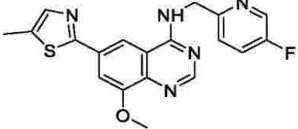
20

30

40

50

【表 3 2 - 3】

実施例 115	4-((8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.04 (dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.26-6.21 (m, 2H), 4.61 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.55 (d, J=1.3Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH <sup>+</sup> ]=394 (4.49分).
実施例 116	8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)-N-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.27 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.15 (dd, J=2.1, 8.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.56 (s, 3 H).LCMS (方法 4): [MH <sup>+</sup> ]=432 (3.40分).
実施例 117	N-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.20 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.87 (dd, J=2.6, 8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.87 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). LCMS (方法 4):[MH <sup>+</sup> ]=398 (3.20分).
実施例 118	N-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.09 (dd, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.74 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (d, J=1.2Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH <sup>+</sup> ]=400 (3.11分).
実施例 119	N-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-8-メトキシ-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.19 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.45 (dd, J=4.5, 8.7Hz, 1H), 4.88 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.55 (d, J=1.1Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH <sup>+</sup> ]=382 (2.99分).

10

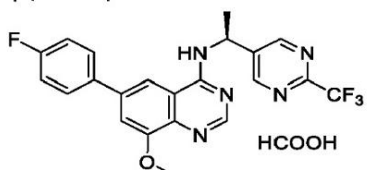
20

30

40

50

【表 3 2 - 4】

実施例 185	6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N- -[(1S)-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミ ジン-5-イル]エチル]キナゾリン-4-アミン ホルメート 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.89 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 3H), 7.55 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.73-7.40 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.70 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方 法3):[MH <sup>+</sup> ]=444 (5.04分).
---------	---	--

10

## 【 0 3 0 6 】

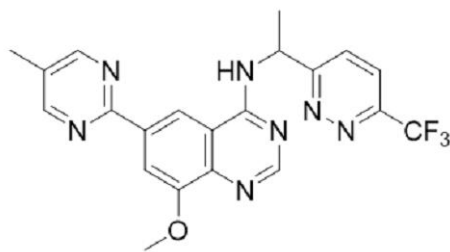
## 実施例 1 2 0

8 - メトキシ - 6 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) - N - [ 1 - [ 6 - ( トリフルオロメ  
 チル ) ピリダジン - 3 - イル ] エチル ] キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1

## 実施例 1 2 1

8 - メトキシ - 6 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) - N - [ 1 - [ 6 - ( トリフルオロメ  
 チル ) ピリダジン - 3 - イル ] エチル ] キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2

## 【化 9 9】



20

室素下、6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-オール(中間体 27)(74 mg、0.276 mmol)、オキシ塩化リン(V)(0.034 mL、0.36 mmol)および DIPEA(0.24 mL、1.38 mmol)の混合物のトルエン(4 mL)溶液を 90 で 2 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。残渣を水およびジクロロメタンに分配した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、疎水性フリットを通過させ、真空で濃縮した。残渣(88 mg、0.275 mmol)をクロロホルム(0.5 mL)に溶解し、1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)エタン-1-アミン(105 mg、0.55 mmol)を添加した。室素下、反応混合物を封管中で、70 で 18 時間加熱した。その後、得られた混合物を室温まで冷却した。反応物を水で希釈し、10 分間攪拌し、その後酢酸エチルおよび水を添加した。2 つの相を分離し、水相を酢酸エチル(2 × 50 mL)でさらに抽出した。合わせた有機相を相分離紙を通過させ、溶媒を真空で除去し、灰白色固体(69.2 mg、57%)を得た。残渣を分取キラル SFC により精製し、表題化合物を灰白色固体として得た。

30

40

## 実施例 1 2 0

8 - メトキシ - 6 - ( 5 - メチルピリミジン - 2 - イル ) - N - [ 1 - [ 6 - ( トリフルオロメ  
 チル ) ピリダジン - 3 - イル ] エチル ] キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 1 :  
 43.8 mg、63%

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO): 9.13 - 9.07(m、2H)、8.86(s、2H)、8.40(s、1H)、8.24 - 8.19(m、2H)、8.07(d、J = 8.9 Hz、1H)、5.93 - 5.88(m、1H)、4.02(s、3H)、2.39(s、3H)、1.80(d、J = 7.2 Hz、3H)。LCMS(方法 4):[MH<sup>+</sup>] = 442(3.95 分)。キラル分析(方法 36)(0.73 分)。

## 実施例 1 2 1

50

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの単一のエナンチオマー 2 : 8.0 mg、11%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO) : 9.13 - 9.07 (m、2 H)、8.87 (s、2 H)、8.40 (s、1 H)、8.24 - 8.19 (m、2 H)、8.07 (d、 $J = 8.8\text{ Hz}$ 、1 H)、5.93 - 5.88 (m、1 H)、4.02 (s、3 H)、2.39 (s、3 H)、1.80 (d、 $J = 7.2\text{ Hz}$ 、3 H)。LCMS (方法 4) :  $[\text{MH}^+] = 442$  (3.95 分)。キラル分析 (方法 3 6) (1.54 分)。

【0307】

8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - N - [1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]エチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を単一の異性体として得た。

10

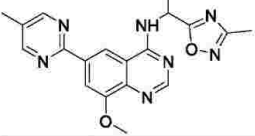
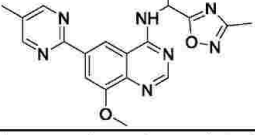

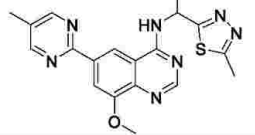
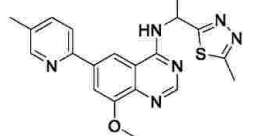
20

30

40

50

【表 3 3 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例122	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.75 (d, J=7.3Hz, 3H). LCMS (方法3): [MH <sup>+</sup> ]=378 (3.93分). キラル分析 (方法12) (2.72分).
実施例123	8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.18 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=378 (2.8分). キラル分析 (方法12) (3.73分).
実施例124	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.02-5.94 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法3): [MH <sup>+</sup> ]=394 (3.32分). キラル分析 (方法39) (1.56分).
実施例125	8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.21 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.81 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法3): [MH <sup>+</sup> ]=394 (3.32分). キラル分析 (方法39) (2.50分).
実施例126	8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 5.97-6.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.82 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4): [MH <sup>+</sup> ]=393 (2.76分). キラル分析 (方法9) (1.43分).

10

20

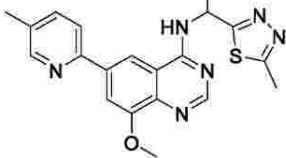
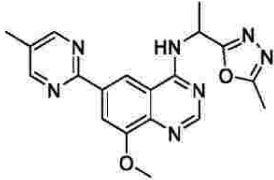
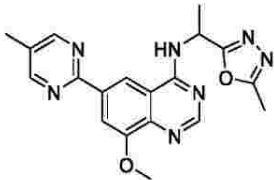
30

40

50



【表 3 3 - 2】

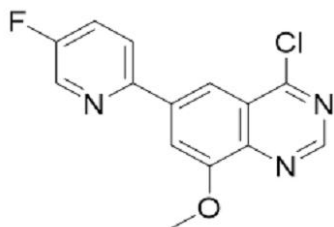
実施例 127	<p>8-メトキシ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-N-[1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 5.97-6.00 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.83 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=393 (2.76分). キラル分析 (方法12 (2.66分)).</p>
実施例 128	<p>8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.11 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.90-5.86 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=378 (2.53分). キラル分析 (方法13) (1.49分).</p>
実施例 129	<p>8-メトキシ-N-[(1R)-1-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.11 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.91-5.86 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=378 (2.53分). キラル分析 (方法13) (1.83分).</p>

## 【 0 3 0 8 】

中間体 2 1

4 - クロロ - 6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリンの製造

## 【 化 1 0 0 】



8 - メトキシ - 6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - オール ( 7 5 0 m g 、 2 . 8 1 m m o l ) 塩化チオニル ( 4 . 1 m L 、 5 6 . 1 2 m m o l ) に懸濁し、DMF ( 0 . 0 0 0 5 m L 、 0 . 0 0 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を 9 5 で 4 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空で除去し、4 - クロロ - 6 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 8 - メトキシキナゾリン ( 8 0 0 m g 、 9 8 % ) を得た。粗製の残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

## 【 0 3 0 9 】

実施例 1 3 2

10

20

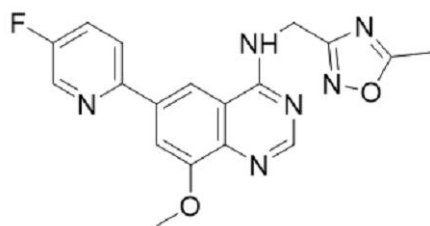
30

40

50

6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミン

【化 1 0 1】



10

4 - クロロ - 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシキナゾリン(150 mg、0.51 mmol)のジオキサン(5 ml)懸濁液にDIEA(0.45 ml、2.59 mmol)を添加し、(1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタンアミン塩酸塩(105 mg、0.77 mmol)を添加した。反応混合物を100 で20時間加熱し、その後室温まで冷却し、溶媒を真空で除去した。残渣をDCM(25 ml)に取り込み、30分間攪拌し、相分離カートリッジを通過させ、溶媒を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(17.9 mg、9%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.08(t、 $J = 5.6$  Hz、1 H)、8.59(d、 $J = 2.1$  Hz、1 H)、8.52(d、 $J = 1.5$  Hz、1 H)、8.49(s、1 H)、8.10(d、 $J = 8.1$  Hz、1 H)、8.04(d、 $J = 1.5$  Hz、1 H)、7.82(dd、 $J = 1.5$ 、8.2 Hz、1 H)、4.99(d、 $J = 5.5$  Hz、2 H)、4.03 - 4.02(m、3 H)、2.48(s、3 H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 367$ (2.67分)。

20

【0310】

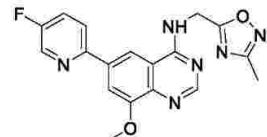
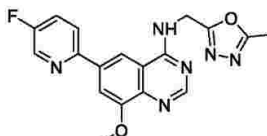
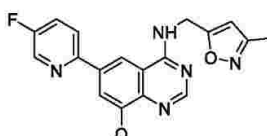
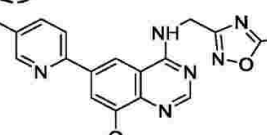
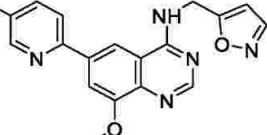
6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - N - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メチル)キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

30

40

50

【表 3 4 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例 133	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8- -メトキシ-N-((3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)メチル)キナゾ リン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.20 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 5.02 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.04-4.03 (m, 3H), 2.32 (s, 3H). LCMS (方法 4):[MH <sup>+</sup> ]=367 (2.71分).
実施例 134	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8- -メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4- オキサジアゾール-2-イル)メチル)キナゾ リン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.08 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.75 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.53-8.50 (m, 2H), 8.26 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=367 (2.49分).
実施例 135	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8- -メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミ ン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.01 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.74 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.52-8.50 (m, 2H), 8.32-8.24 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 6.27-6.26 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=366 (2.85分).
実施例 136	8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-3-イル)メチル)-6- (5-メチルピリジン-2-イル)キナゾリン -4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.01 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.56 (dd, J=1.9, 21.5Hz, 2H), 8.46-8.46 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 4.90-4.87 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40-2.39 (m, 3H). LCMS (方法 3):[MH <sup>+</sup> ]=363 (3.36分).
実施例 137	8-メトキシ-N-((3-メチルイソキサゾ ール-5-イル)メチル)-6-(5-メチルピリ ジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.00 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.03 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20-2.19 (m, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=362.4 (3.59分).

10

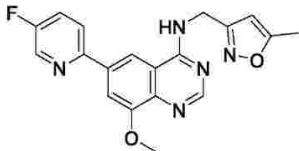
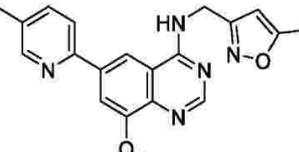
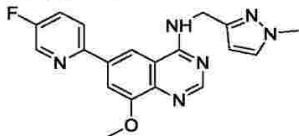
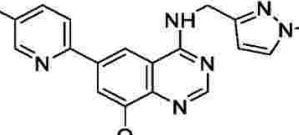
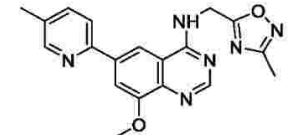
20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

実施例138	<p>6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.97-8.92 (m, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.51-8.49 (m, 2H), 8.26 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 6.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.81 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.36 (d, J=0.8Hz, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=366 (4.12分).</p>
実施例139	<p>8-メトキシ-N-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.94 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.51-8.49 (m, 2H), 8.10 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 6.21 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (d, J=0.8Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=362 (2.94分).</p>
実施例140	<p>6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.86-8.75 (m, 2H), 8.57-8.52 (m, 2H), 8.31 (dd, J=4.3, 8.8Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.64 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.79 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=365 (3.33分).</p>
実施例141	<p>8-メトキシ-N-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.80 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.58-8.47 (m, 3H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.74 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81-3.81 (m, 3H), 2.39-2.37 (m, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=361 (3.9分).</p>
実施例142	<p>8-メトキシ-N-[(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.19 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.55 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.04 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 5.02 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=363 (2.7分).</p>

10

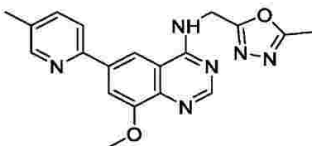

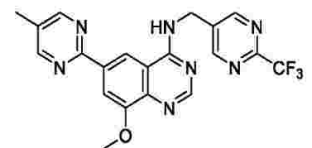
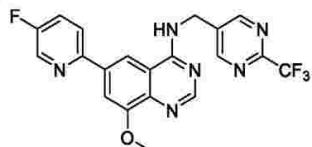
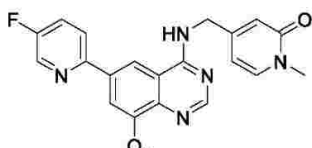
20

30

40

50

【表 3 4 - 3】

実施例143	<p>8-メトキシ-N-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.08 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.04 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 4.99 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.39 (m, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=363 (2.47分).</p>
実施例144	<p>8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.48 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.90 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.86 (d, J=1.4Hz, 2H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.15 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.39-2.38 (m, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=418 (3.19分).</p>
実施例145	<p>8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.19 (t, J=6.2Hz, 1H), 9.13-9.12 (m, 2H), 8.86-8.84 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.90 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.38-2.37 (m, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=429 (3.09分).</p>
実施例146	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.13 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.26 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=431 (4.42分).</p>
実施例147	<p>4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 8.74 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.3, 8.8Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.23 (dd, J=1.9, 7.0Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=392 (2.49分).</p>

10

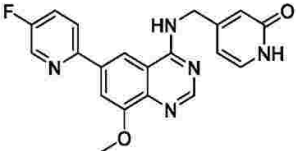
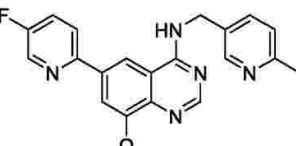
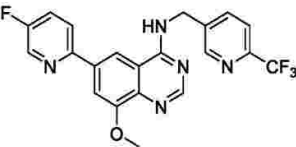
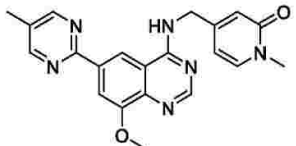
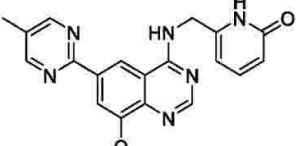
20

30

40

50

【表 3 4 - 4】

実施例148	4-(((6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.74 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.54 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (dd, J=4.3, 8.8Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.28-6.22 (m, 2H), 4.64 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H). NH 観測されず. LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=378 (2.47分).
実施例149	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.93 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.73 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.52-8.47 (m, 3H), 8.25 (dd, J=4.1, 9.0Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.69 (dd, J=2.3, 8.0Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.79 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.02-4.01 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=376 (3.56分).
実施例150	6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.07 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.85 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 2H), 8.26 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.08 (dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 3H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=430 (3.36分).
実施例151	4-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.12 (dd, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.24 (d, J=9.4Hz, 2H), 4.60 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=389 (3.21分).
実施例152	6-(((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)ピリジン-2(1H)-オン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.68-11.68 (m, 1H), 8.99 (dd, J=5.1, 5.1Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.61 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS (方法3):[MH <sup>+</sup> ]=375 (3.22分).

10


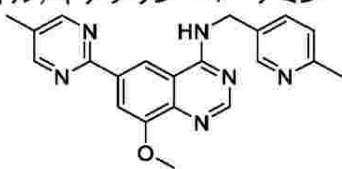
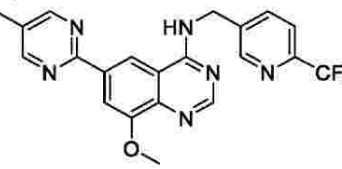
20

30

40

50

【表 3 4 - 5】

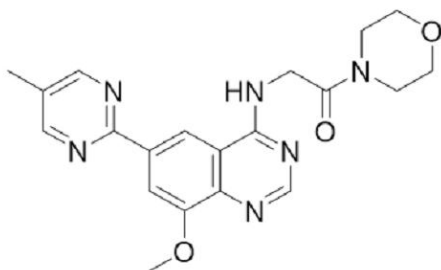
実施例 153	<p>8-メトキシ-N-((5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.47 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.86-8.84 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.08 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=380 (2.49分).</p>
実施例 154	<p>8-メトキシ-N-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.47 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.86-8.84 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.08 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=373 (1.99分).</p>
実施例 155	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.24 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.88 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.84 (s, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.90 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=427 (3.19分).</p>

【 0 3 1 1 】

実施例 1 6 0

2 - ((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 1 - モルホリノエタン - 1 - オン

【 化 1 0 2 】



工程 1 : メチル(8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシネート

10

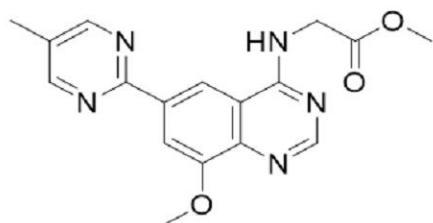
20

30

40

50

## 【化 1 0 3】



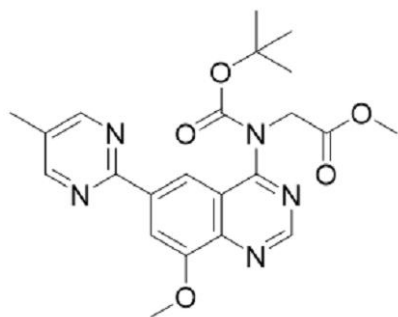
粗製の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン (500 mg、1.86 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に DIPEA (1.6 mL、9.32 mmol) およびグリシン メチルエステル (382 mg、4.29 mmol) を添加した。混合物を 95 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。得られた残渣をメタノール中 20 % 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を淡黄色固体 (552 mg、87 %) として得た。

LCMS (方法 3) :  $[MH^+] = 340$  (2.47 分)

## 【 0 3 1 2】

工程 2 : メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシネートの製造

## 【化 1 0 4】



メチル - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシネート (550 mg、1.62 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に DMA P (20 mg、0.16 mmol)、トリエチルアミン (0.56 mL、4.05 mmol) および二炭酸ジ - tert - ブチル (707 mg、3.24 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後、混合物を真空で濃縮し、残渣を 10 % メタノール / 酢酸エチルで溶出するカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を黄色固体 (689 mg、96 %) として得た。

LCMS (方法 3) :  $[MH^+] = 440$  (4.71 分)。

## 【 0 3 1 3】

工程 3 : N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシンの製造

10

20

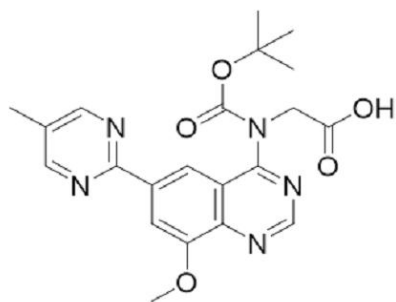
30

40

50



## 【化 1 0 5】



10

メチル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシネート(680 mg、1.55 mmol)のTHF(20 mL)およびメタノール(20 mL)混合物の懸濁液に、1 M 水酸化リチウム水溶液(3.9 mL、2.5 mmol)を添加した。混合物を室温で5時間撹拌した。その後、反応混合物を水(20 mL)で希釈した。その後、1 M 水性塩酸溶液を用いて混合物をpH 7に酸性化した。水性混合物を真空で濃縮し、残渣を、0 ~ 100 % ACN / 水(NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub> 調節剤)で溶出する逆相クロマトグラフィーを用いて精製し、表題化合物を灰白色固体(498 mg、75 %)として得た。

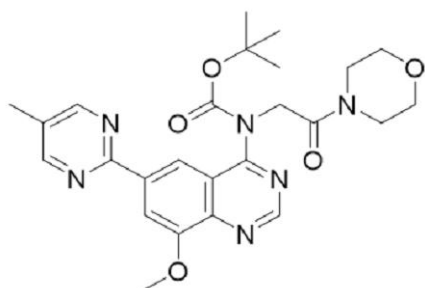
LCMS(方法4) : [MH<sup>+</sup>] = 426 (3.98分)。

## 【0314】

20

工程4 : tert - ブチル(8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)(2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル)カルバメートの製造

## 【化 1 0 6】



30

N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシン(50 mg、0.12 mmol)のDMF(2 mL)溶液にトリエチルアミン(0.033 mL、0.24 mmol)、HATU(58 mg、0.15 mmol)およびモルホリン(0.015 mL、0.18 mmol)を添加した。その後、混合物を室温で18時間撹拌した。その後、混合物を真空で濃縮し、残渣を0 ~ 100 % ACN / 水(NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub> 調節剤)で溶出する逆相クロマトグラフィーを用いて精製し、表題化合物を灰白色固体(38 mg、65 %)として得た。

LCMS(方法4) : [MH<sup>+</sup>] = 495 (3.97分)。

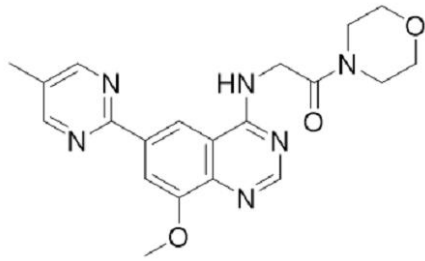
40

## 【0315】

工程5 : 2 - ((8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)アミノ) - 1 - モルホリノエタン - 1 - オンの精製

50

## 【化 1 0 7】



tert - ブチル(8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)((2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル)カルバメート(28 mg、0.057 mmol)のジオキサン(2 mL)溶液に4 M 塩化水素 - ジオキサン溶液(2 mL)を添加した。その後、混合物を室温で2時間撹拌した。その後、混合物を真空で濃縮した。残渣を分取逆相HPLCを用いて精製し、表題化合物を無色固体(13 mg、58%)として得た。

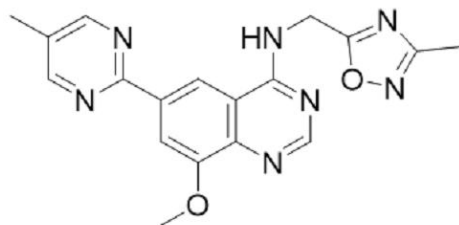
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.85(s、3H)、8.69(dd、 $J = 5.6$ 、5.6 Hz、1H)、8.46(s、1H)、8.21(d、 $J = 1.4$  Hz、1H)、4.41(d、 $J = 5.6$  Hz、2H)、4.02(s、3H)、3.69 - 3.64(m、2H)、3.63 - 3.57(m、4H)、3.49(dd、 $J = 4.6$ 、4.6 Hz、2H)、2.38(s、3H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 395$ (2.33分)。

## 【0316】

## 実施例 156

8 - メトキシ - N - ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル) - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - アミン

## 【化 1 0 8】



N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (8 - メトキシ - 6 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル)キナゾリン - 4 - イル)グリシン(100 mg、0.24 mmol)のDMF(3 mL)溶液に1 - エチル - 3 - ((3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(59 mg、0.31 mmol)を添加し、混合物を室温で10分間撹拌した。N - ヒドロキシアセトイミドアミド(26 mg、0.35 mmol)を添加し、混合物を120 で45分間加熱した。その後、混合物を真空で濃縮した。得られた残渣を1, 4 - ジオキサン(2 mL)に溶解し、4 M HCl - 1, 4 - ジオキサン(5 mL)溶液で処理した。得られた混合物を室温でさらに1時間撹拌し、その後真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を明褐色固体(18.5 mg、2工程で12%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.36(t、 $J = 5.6$  Hz、1H)、8.90 - 8.85(m、3H)、8.48 - 8.47(m、1H)、8.24(d、 $J = 1.4$  Hz、1H)、4.98(d、 $J = 5.6$  Hz、2H)、4.04 - 4.03(m、3H)、2.38(s、3H)、2.31(s、3H)。LCMS(方法4):  $[\text{MH}^+] = 364$ (2.63分)。

## 【0317】

## 実施例 157

6 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1R) - 1 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミン

10

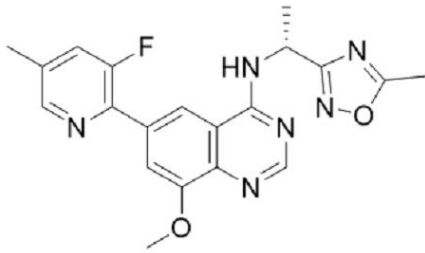
20

30

40

50

## 【化 1 0 9】



6-(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)-8-メトキシ-4-((2-(トリ  
メチルシリル)エトキシ)メトキシ)キナゾリン(700 mg、1.68 mmol)のDCM(2  
0 mL)をトリフルオロ酢酸(2.6 mL)で処理し、反応混合物を室温で19時間撹拌した。  
溶媒を減圧下で除去し、残渣をNaHCO<sub>3</sub>および水の飽和溶液でクエンチした。得られ  
た固体をろ過し、真空で乾燥させ、6-(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)  
-8-メトキシキナゾリン-4-オールを灰白色固体(470 mg)として得た。残渣の一  
部(100 mg、0.35 mmol)を塩化チオニル(0.51 mL、7.01 mmol)および  
DMF(0.005 mL)に懸濁した。反応混合物を90℃で3時間加熱し、室温まで冷却し  
た。溶媒を真空下で除去した。残渣をDCMに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水で洗浄  
し、その後乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。その後、残渣をジオキサン(2.0 mL)に  
懸濁し、DIPEA(0.30 mL、1.75 mmol)および[(R)-1-(5-メチル-1,  
2,4-オキサジアゾール-3-イル)エタン-1-アミン 塩酸塩(79 mg、0.525  
mmol)]を添加した。反応混合物を55℃で4日間加熱し、その後室温まで冷却した。反  
応混合物を酢酸エチルおよび水に分配した。2つの相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出  
した。合わせた有機相を真空で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を  
白色固体(38.1 mg、27%)として得た。

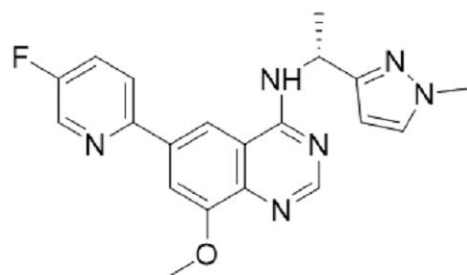
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO): 8.80(d、J = 7.5 Hz、1 H)、8.48(d、J = 3.4 Hz、2 H)、8.43(s、1 H)、7.79(qd、J = 2.5、7.0 Hz、1 H)、7.70(s、1 H)、5.77-5.73(m、1 H)、3.98(s、3 H)、2.57(s、3 H)、2.44(s、3 H)、1.66(d、J = 7.2 Hz、3 H); LCMS(方法4): [M H<sup>+</sup>] = 395(3.03分)。キラル分析(方法35)(1.75分)。

## 【0318】

## 実施例 158

6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]キナゾリン-4-アミン

## 【化 1 1 0】



工程 1: (R)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの製造

10

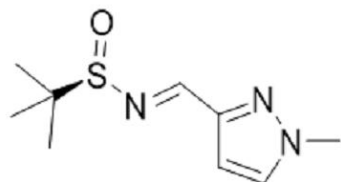
20

30

40

50

## 【化 1 1 1】



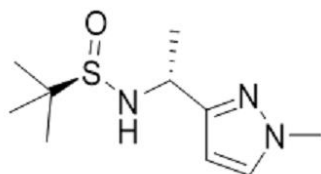
1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド(500 mg、4.54 mmol)のDCM(5.0 mL)溶液に硫酸銅(1667 mg、10.4 mmol)および(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド(605 mg、4.99 mmol)を添加した。窒素下、反応混合物を室温で72時間撹拌した。反応物をセライト(登録商標)のパッドでろ過し、固体をDCMで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮し、アセトニトリルに溶解し、ろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、シクロヘキサン中0～50% 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色固体(955 mg、99%)として得た。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ): 8.63(s、1H)、7.40(d、 $J = 2.3$  Hz、1H)、6.77(d、 $J = 2.5$  Hz、1H)、3.99(s、3H)、1.25 - 1.25(m、9H)。

## 【0319】

工程2：(R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド

## 【化 1 1 2】



(R) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチレン)プロパン - 2 - スルフィンアミド(500 mg、2.34 mmol)のDCM(10.0 mL)溶液を - 60 に冷却した。臭化メチルマグネシウム - ジエチルエーテル溶液(3.0 M、1.0 mL、2.93 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を - 60 で1時間添加し、その後、ゆっくりと室温まで昇温させた。その後、反応混合物を - 60 に冷却し、別分量の臭化メチルマグネシウム - ジエチルエーテル溶液(3.0 M、0.5 mL、1.47 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を一晩、室温まで昇温させた。反応物を飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液でクエンチし、2つの相を分離した。水相をDCM(2 × 50 mL)で抽出し、合わせた有機相を相分離紙を通過させた。溶媒を真空中で除去した残渣をDCM中0～10% メタノールで溶出するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を無色油状物(206 mg、38%)として得た。

LCMS(方法3)： $[\text{MH}^+] = 230$ (3.41分)。

## 【0320】

工程3：(R) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)エタン - 1 - アミン 塩酸塩

10

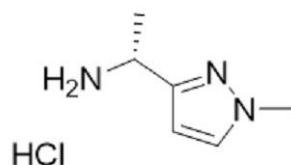
20

30

40

50

## 【化 1 1 3】



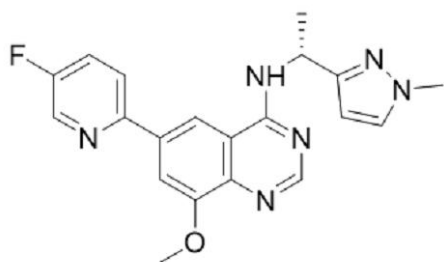
(R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)エチル)プロパン - 2 - スルフィンアミド(206 mg、0.90 mmol)のジオキサン(2.2 mL)溶液に塩化水素 - ジオキサン溶液(4.0 M、2.2 mL、8.98 mmol)を添加した。反応混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒を真空で除去した。残渣を酢酸エチルで磨砕し、表題化合物を白色固体(160 mg、定量的)として得た。

LCMS(方法3):  $[MH^+] = 126$  (1.88分)。

## 【0321】

工程4: 6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1R) - 1 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造

## 【化 1 1 4】



4 - クロロ - 6 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 8 - メトキシキナゾリン(106 mg、0.37 mmol)のジオキサン(3.0 mL)懸濁液にDIEA(0.32 mL、1.84 mmol)を添加し、(R) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)エタン - 1 - アミン塩酸塩(89 mg、0.55 mmol)を添加した。反応混合物を95℃で20時間化へ津市、その後室温まで冷却した。反応物をDCMおよび水に分配し、2つの相を分離した。水相をDCM(2 x 50 mL)で洗浄し、その後水を真空で除去した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(5.25 mg、4%)として得た。

$^1H$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.72(d、 $J = 3.0$  Hz、1H)、8.56(d、 $J = 1.6$  Hz、1H)、8.51(d、 $J = 8.3$  Hz、1H)、8.46(s、1H)、8.31(dd、 $J = 4.3$ 、9.2 Hz、1H)、7.99(d、 $J = 1.5$  Hz、1H)、7.98 - 7.92(m、1H)、7.60(d、 $J = 2.1$  Hz、1H)、6.20(d、 $J = 2.1$  Hz、1H)、5.79 - 5.71(m、1H)、4.00(s、3H)、3.81 - 3.81(m、3H)、1.62(d、 $J = 6.9$  Hz、3H)。LCMS(方法4):  $[MH^+] = 379$  (3.00分)。キラル分析(方法29)(2.4分)。

## 【0322】

6 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 8 - メトキシ - N - [(1R) - 1 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル)エチル]キナゾリン - 4 - アミンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

10

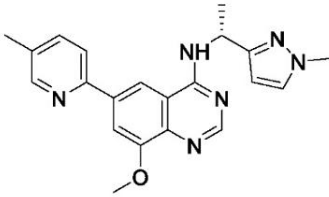
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例 159	8-メトキシ-N-[(1R)-1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミン 	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58–8.55 (m, 2H), 8.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 7.60–7.59 (m, 1H), 6.20 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.80–5.72 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81–3.81 (m, 3H), 2.39–2.38 (m, 3H), 1.62 (d, J=6.9Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH <sup>+</sup> ]=375 (2.84分). キラル分析 (方法29) (3.1分)

10

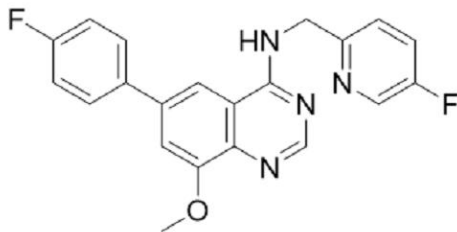
【 0 3 2 3 】

実施例 1 6 1

6-(4-フルオロフェニル)-N-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-8-メトキシ-キナゾリン-4-アミン

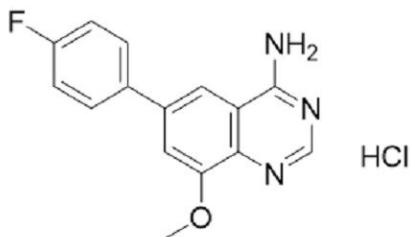
【化 1 1 5】

20



工程 1 : 6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩の製造  
【化 1 1 6】

30



封管中で、4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(100 mg、0.346 mmol)の7M アンモニア-メタノール溶液(5 mL、35.0 mmol)の溶液を室温で18時間撹拌した。反応物を濃縮乾固させ、表題化合物をベージュ色固体(105 mg、定量的収量)として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

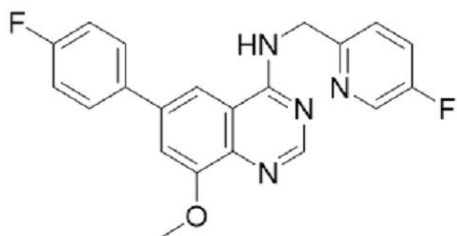
40

【 0 3 2 4 】

工程 2 : 6-(4-フルオロフェニル)-N-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-8-メトキシ-キナゾリン-4-アミンの製造

50

## 【化 1 1 7】



マイクロ波チューブに 6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩(40 mg、0.132 mmol)、5-フルオロピコリンアルデヒド(19.0 mg、0.149 mmol)、エタノール(1 mL)、酢酸(0.05 mL)および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(47 mg、0.223 mmol)を添加した。得られた混合物をマイクロ波照射下で、170℃で30分間撹拌した。室温に戻した後、反応物を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を灰白色固体(1.5 mg、3%)として得た。

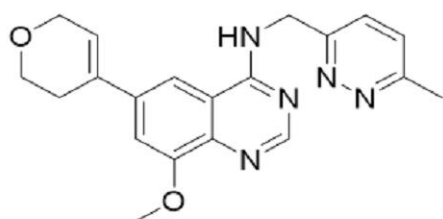
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 9.04 - 9.01(m、1H)、8.57(d、 $J$  = 3.2 Hz、1H)、8.45(s、1H)、8.22(d、 $J$  = 1.6 Hz、1H)、8.01 - 7.95(m、2H)、7.72 - 7.68(m、1H)、7.58(d、 $J$  = 1.6 Hz、1H)、7.49 - 7.47(m、1H)、7.45 - 7.39(m、2H)、4.92(d、 $J$  = 5.6 Hz、2H)、4.06(s、3H)。LCMS(方法3):  $[\text{MH}^+]$  = 379(4.5分)。

## 【0325】

## 実施例 188

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン

## 【化 1 1 8】



6-ブロモ-8-メトキシ-N-((6-メチルピリダジン-3-イル)メチル)キナゾリン-4-アミン(中間体9)(150 mg、0.41 mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸 ピナコールエステル(175 mg、0.834 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド(15 mg、0.02 mmol)の混合物の1,2-ジメトキシエタン(5 mL)溶液に、炭酸セシウム(271 mg、0.83 mmol)の水(0.5 mL)溶液を添加した。窒素雰囲気下、反応混合物を100℃で16時間撹拌した。その後、反応混合物をセライト(登録商標)パッドでろ過し、酢酸エチル(10 mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を分取HPLCにより精製し、表題化合物を無色固体(38 mg、22%)として得た。

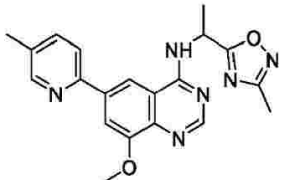
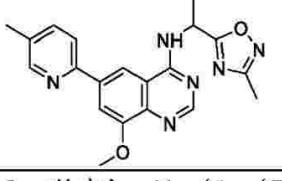
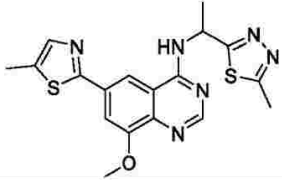
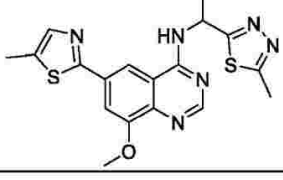
$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、DMSO): 8.96(dd、 $J$  = 5.8、5.8 Hz、1H)、8.38(s、1H)、7.86(d、 $J$  = 1.3 Hz、1H)、7.55 - 7.48(m、2H)、7.39(d、 $J$  = 1.4 Hz、1H)、6.51(s、1H)、5.01(d、 $J$  = 5.9 Hz、2H)、4.32 - 4.30(m、2H)、3.96(s、3H)、3.90(dd、 $J$  = 5.5、5.5 Hz、2H)、2.65 - 2.59(m、5H)。LCMS(方法3):  $[\text{MH}^+]$  = 364(3.27分)。

## 【0326】

適切な上記ラセミ混合物のキラル分取SFC精製により、下記の表に示された次の化合

物を単一の異性体として得た。

【表 3 6 - 1】

実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
実施例 162	<p>8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.89 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (d, J=7.1Hz, 3H). LCMS (方法 3):[MH<sup>+</sup>]=377 (4.17分). キラル分析 (方法28) (2.01分).</p>
実施例 163	<p>8-メトキシ-N-[1-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6-(5-メチル-2-ピリジル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.89 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.5, 8.2Hz, 1H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=377 (4.2分). キラル分析 (方法28) (2.83分).</p>
実施例 164	<p>8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.04 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.75 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=399 (2.80分). キラル分析 (方法20) (1.10分).</p>
実施例 165	<p>8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)エチル)-6-(5-メチルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.41 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 3H), 1.81 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=399 (2.80分). キラル分析 (方法20) (3.16分).</p>

10

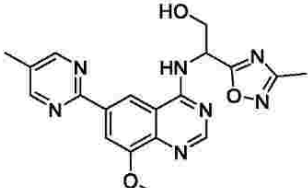
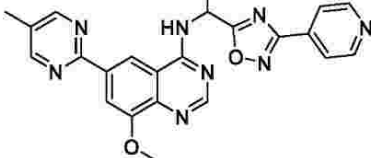
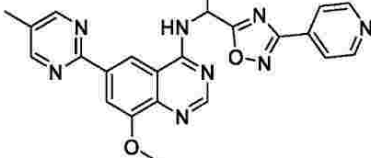
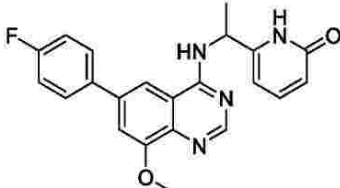
20

30

40



【表 3 6 - 2】

実施例166	<p>2-((8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エタン-1-オール</p> <p>の単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.02-8.97 (m, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.75 (q, J=6.6Hz, 1H), 5.40 (dd, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=394 (2.61分). キラル分析 (方法28) (4.13分).</p>
実施例167	<p>8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> <p>の単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 5.97-5.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.85 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=441 (2.78分). キラル分析 (方法13) (2.23分).</p>
実施例168	<p>8-メトキシ-6-(5-メチルピリミジン-2-イル)-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミン</p> <p>の単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 5.97-5.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.85 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=441 (2.81分). キラル分析 (方法13) (2.84分).</p>
実施例190	<p>6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.73-11.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=3.2, 5.4, 12.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 6.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.40 (dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.1Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=391 (2.95分). キラル分析 (方法34) (2.99分).</p>

10

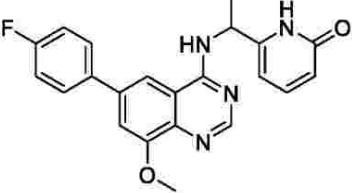
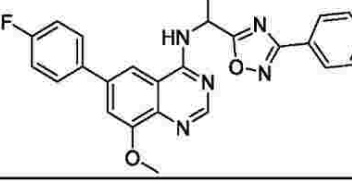
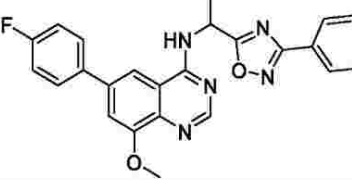
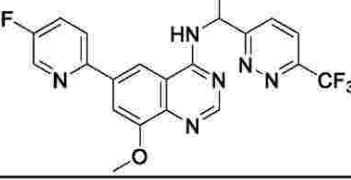
20

30

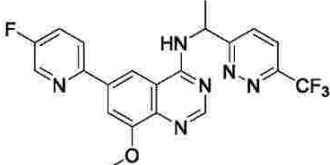
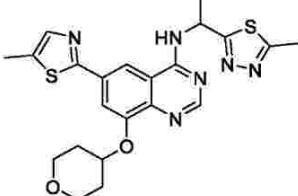
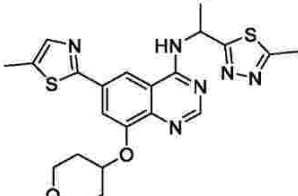
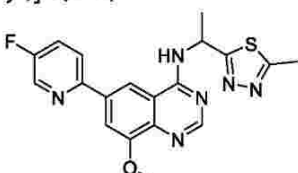
40

50

【表 3 6 - 3】

実施例191	<p>6-(1-((6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ピリジン-2(1H)-オンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.73-11.72 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.00 (ddd, J=3.2, 5.4, 12.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 6.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.40 (dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.1Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=391 (2.94分). キラル分析 (方法34) (4.43分).</p>	10
実施例192	<p>6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 4H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=443 (3.28分). キラル分析 (方法17) (2.24分).</p>	20
実施例193	<p>6-(4-フルオロフェニル)-8-メトキシ-N-(1-(3-(ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.81-8.79 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 4H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.84 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=443 (3.29分). キラル分析 (方法17) (3.41分).</p>	30
実施例169	<p>6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.76 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 5.91-5.86 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=445 (3.42分). キラル分析 (方法35) (1.35分).</p>	40

【表 3 6 - 4】

実施例170	<p>6-(5-フルオロ-2-ピリジル)-8-メトキシ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]エチル]キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.4, 8.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 5.91-5.86 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.80 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=445 (3.43分). キラル分析 (方法35) (2.10分).</p>
実施例171	<p>N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.07 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.81 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.78-1.68 (m, 2H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=469 (3.69分). キラル分析 (方法9) (1.51分).</p>
実施例172	<p>N-[1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]-6-(5-メチルチアジアゾール-2-イル)-8-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.07 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.81 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H). LCMS (方法3):[MH<sup>+</sup>]=469 (3.7分). キラル分析 (方法9) (3.52分).</p>
実施例173	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー-1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.58-8.52 (m, 2H), 8.29 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 6.03-5.94 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.82 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法4):[MH<sup>+</sup>]=397 (2.75分). キラル分析 (方法32) (1.36分).</p>

10

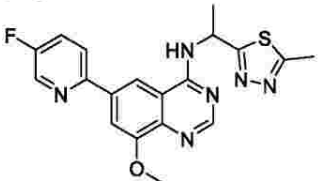
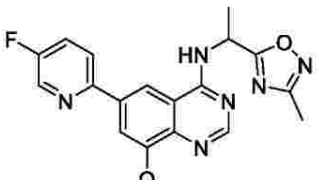

20

30

40

50

【表 3 6 - 5】

実施例 174	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.58-8.52 (m, 2H), 8.29 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 6.03-5.94 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.82 (d, J=7.0Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=397 (2.75分). キラル分析 (方法32) (2分).</p>
実施例 175	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー1</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.93 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.80-8.78 (m, 1H), 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.51-8.51 (m, 1H), 8.33 (dd, J=4.2, 9.0Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 5.91-5.82 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.38-2.37 (m, 3H), 1.80 (d, J=7.3Hz, 3H). LCMS (方法 4):[MH<sup>+</sup>]=382 (2.86分). キラル分析 (方法28) (1.51分).</p>
実施例 176	<p>6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-8-メトキシ-N-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)キナゾリン-4-アミンの単一のエナンチオマー2</p> 	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.75 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (dd, J=4.3, 8.9Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 5.86-5.78 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.76 (d, J=7.2Hz, 3H). LCMS (方法 3):[MH<sup>+</sup>]=381 (2.90分). キラル分析 (方法28) (2.07分).</p>

## 【 0 3 2 7 】

本発明の化合物の薬理的活性。

P 2 X<sub>3</sub> のインビトロ電気生理学アッセイ

標準的な方法に従って P 2 X<sub>3</sub> 受容体を発現する細胞を増殖させ、5 % 湿潤 CO<sub>2</sub> 雰囲気下、37 °C で維持した。アッセイの日の2日前に細胞を T 1 7 5 フラスコに播種し、80 ~ 90 % のコンフルエンスまで増殖したとき、TrypLE を用いてフラスコから分離した。分離した細胞を無血清培地中で、細胞密度 3 × 10<sup>6</sup> 細胞 / ml で再懸濁し、Sophion Qube 自動化パッチ-クランプ系に充填した。細胞外アッセイ緩衝液は、pH 7.4 で、145 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES および 10 mM グルコースを含むものであった。細胞内アッセイ溶液は、pH 7.2 で、140 mM CsF、10 mM NaCl、10 mM EGTA、10 mM HEPES を含むものであった。アゴニスト原液を H<sub>2</sub>O 中で調製し、使用前にバス溶液で希釈した。全てのアンタゴニストを DMSO 中 10 mM 原液として調製し、使用前にバス溶液で希釈した。全ての実験は、室温で全細胞パッチクランプ配置下で実施し、384 個の個々の細胞は、Sophion Qube 機器上で -60 mV で同時に電圧クランプされた。、-MeATP (800 nM) を適用し、その後アゴニスト適用して2つのベースライン応答を確立し、0.5 U / ml アピラーゼを含有する細胞外アッセイ緩衝液を用いて洗浄した。第二のアゴニスト適用の後、、-MeATP の非存

在下でアンタゴニストを 10 分間インキュベートした。アンタゴニスト前培養後、800 nM  $\text{MeATP}$  およびアンタゴニストを共投与し、アンタゴニストの阻害効果を決定した。ある濃度のアンタゴニストを単一の細胞に対して評価し、異なる濃度のアンタゴニストを 384 の記録した基質上の他の細胞に適用した。対照  $\text{P2X}_3$  電流振幅は、アンタゴニストとの前培養前に、第二のアゴニスト応答からのピーク電流振幅から得た。アンタゴニスト存在下でのピーク  $\text{P2X}_3$  電流振幅を、次の式に従って、アンタゴニストの各濃度での各濃度での阻害効果を計算するために使用した：

$\text{P2X}_3$  の阻害割合 =  $(\text{P2X}_3 \text{ 対照ピーク振幅} - \text{P2X}_3 \text{ アンタゴニストピーク振幅} / \text{P2X}_3 \text{ 対照ピーク振幅}) * 100$ 。

【0328】

10

少なくとも 2 種の個々の細胞で試験されたアンタゴニストの各濃度とともに 10 の異なる濃度から濃度 - 応答曲線を作成した。次の式とデータを一致させることにより、 $\text{P2X}_3$  電流を 50 % まで阻害するアンタゴニストの濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を計算した。

$$Y = a + [(b - a) / (1 + 10^{((\log c - x) / d))}]$$

式中、「a」は最小応答であり、「b」は最大応答であり、「c」は  $\text{IC}_{50}$  であり、「d」はヒル勾配である。

【0329】

個々の化合物についての結果を下記の表 6 に提供し、活性の範囲として示す。

20

30

40

50

【表 3 7 - 1】

表 6

実施例番号	$h \quad P \ 2 \ X_3$
1	+++
2	+++
3	++
4	++
5	+++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
19	+++
20	+++
21	++
22	++
23	++
24	+++
25	+++
26	++
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	++
32	++
33	+++
34	++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++
40	++

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 2】

4 1	+++
4 4	+++
5 5	+++
5 7	++
6 1	+++
6 7	++
7 2	++
7 4	+
8 1	++
8 2	+++
8 3	++
8 4	+++
8 5	+++
9 4	++
9 5	+++
9 6	++
9 7	++
9 8	++
9 9	+++
1 0 0	+++
1 0 1	++
1 0 2	+
1 0 3	++
1 0 4	+++
1 0 5	++
1 0 6	+++
1 0 7	+++
1 0 8	++
1 0 9	++
1 1 0	++
1 1 1	+++
1 1 2	+++
1 1 3	+++
1 1 4	+++
1 1 5	+++
1 1 6	+++
1 1 7	+++
1 1 8	+++
1 1 9	+++
1 2 0	+++

10

20

30

40

50

【表 3 7 - 3】

1 2 1	++
1 2 2	+
1 2 3	+++
1 2 4	++
1 2 5	+++
1 2 6	+
1 2 7	+++
1 2 8	+
1 2 9	+++
1 3 2	++
1 3 3	++
1 3 4	++
1 3 5	++
1 3 6	++
1 3 7	+++
1 3 8	++
1 3 9	+++
1 4 0	++
1 4 1	++
1 4 2	+++
1 4 3	+++
1 4 4	+++
1 4 5	+++
1 4 6	+++
1 4 7	++
1 4 8	++
1 4 9	+++
1 5 0	+++
1 5 1	+++
1 5 2	+++
1 5 3	+++
1 5 4	+++
1 5 5	+++
1 6 0	+
1 5 6	++
1 5 7	+++
1 5 8	++
1 5 9	+++
1 6 1	++
1 6 2	++
1 6 3	+++
1 6 4	++
1 6 5	+++

10

20

30

40

50



【表 3 7 - 4】

1 6 6	+++
1 6 7	++
1 6 8	++
1 6 9	+++
1 7 0	++
1 7 1	++
1 7 2	+++
1 7 3	++
1 7 4	+++
1 7 5	++
1 7 6	+++
1 8 5	+++
1 8 8	+
1 9 0	++
1 9 1	+++
1 9 2	+
1 9 3	+++
次の分類基準に従って、化合物をそれらの P 2 X <sub>3</sub> に対する阻害活性に関する効能の点から分類した。 +++ : $pIC_{50} \text{ h P 2 X}_3 > 6.5$ ++ : $6.5 < pIC_{50} \text{ h P 2 X}_3 > 5.5$ + : $5.5 < pIC_{50} \text{ h P 2 X}_3 > 4.5$	

## 【 0 3 3 0 】

P 2 X<sub>2/3</sub> のインビトロ電気生理学アッセイ

本発明の代表的な化合物を P 2 X<sub>2/3</sub> 受容体について試験した。

2 つの点を変更 : 1) 10 μm ATP をアゴニストとして使用した ; および 2) アゴニスト適用 7 秒後に後平均電流振幅を測定した P 2 X<sub>3</sub> アッセイとして、P 2 X<sub>2/3</sub> アッセイのために同様のアッセイプロトコルを使用した。

## 【 0 3 3 1 】

表 7 の結果は、本発明の化合物が選択的 P 2 X<sub>3</sub> アンタゴニストであることを表す。

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 1】

表 7

実施例番号	h P 2 X <sub>3</sub>	h P 2 X <sub>2/3</sub>
2	+++	+
5	+++	++
7	++	+
1 3	+++	++
1 9	+++	++
2 0	+++	++
2 4	+++	+
2 8	+++	++
3 0	++	+
9 9	+++	++
1 0 7	+++	++
1 0 8	++	+
1 0 9	++	+
1 1 1	+++	++
1 1 2	+++	++
1 1 3	+++	++
1 1 6	+++	++
1 1 7	+++	++
1 2 1	+++	++
1 2 3	+++	+
1 2 7	+++	+
1 2 9	+++	+
1 3 6	++	+
1 3 7	+++	+
1 4 2	+++	+
1 4 3	+++	+
1 4 4	+++	+
1 4 5	+++	++
1 4 6	+++	+
1 4 9	+++	+
1 5 0	+++	+

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 2】

1 5 1	+++	++
1 5 2	+++	+
1 5 3	+++	+
1 5 4	+++	++
1 5 5	+++	++
1 5 7	+++	+
1 5 9	+++	+
1 6 3	+++	+
1 6 6	+++	+
1 9 0	++	+
1 9 1	+++	++
1 9 3	+++	++
1 6 9	+++	+
1 7 3	++	+
1 7 4	+++	+
1 7 6	+++	+

10

次の分類基準に従って、化合物を  $P2X_3$  または  $P2X_{2/3}$  アイソフォームの阻害活性に関する効能の点から分類した。

20

+++ :  $pIC_{50} \text{ h } P2X_3$  または  $h \text{ } P2X_{2/3} > 6.5$

++ :  $6.5 < pIC_{50} \text{ h } P2X_3$  または  $h \text{ } P2X_{2/3} > 5.5$

+:  $5.5 < pIC_{50} \text{ h } P2X_3$  または  $h \text{ } P2X_{2/3} > 4.5$

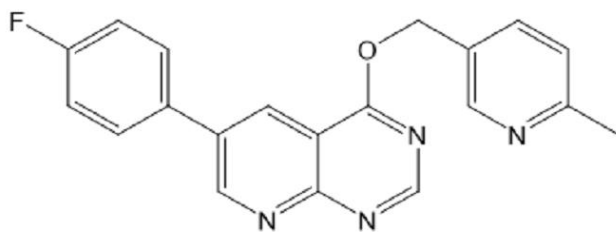
## 【0 3 3 2】

比較実施例 A

6 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(6 - メチル - 3 - ピリジル)メトキシ]ピリド[2, 3 - d]ピリミジン

30

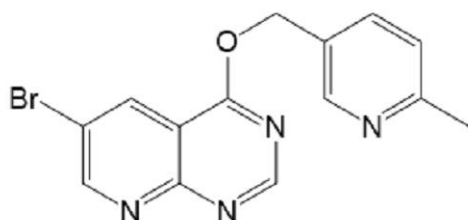
## 【化 1 1 9】



工程 1 : 6 - ブロモ - 4 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル)メトキシ)ピリド[2, 3 - d]ピリミジンの合成

40

## 【化 1 2 0】



6 - ブロモピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 4(3H) - オン(202 mg、0.89 mmol)

50

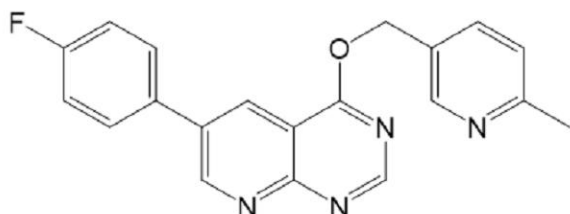
1)(中間体1)、5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジン(110mg、0.89mmol)およびトリフェニルホスフィン(328mg、1.25mmol)を乾燥THF(7mL)中で攪拌し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(229μL、1.16mmol)のTHF(3mL)溶液を滴下添加し、室温で6時間攪拌した。反応物をろ過し、沈殿を(2:1)DCM/MeOH(20mL)で洗浄した。ろ液を合わせ、溶媒を真空で除去した。残渣をDCM中0~100% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、6-ブロモ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(164mg、55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO): 9.08(d、J = 2.6 Hz、1H)、8.89(s、1H)、8.67(d、J = 2.6 Hz、1H)、8.55(d、J = 2.1 Hz、1H)、7.72(dd、J = 2.4、8.0 Hz、1H)、7.24(d、J = 8.0 Hz、1H)、5.20(s、2H)、2.44(s、3H)。

【0333】

工程2: 6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチル-3-ピリジル)メトキシ]ピリド[2,3-d]ピリミジンの合成

【化121】



6-ブロモ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン(84mg、0.254mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸、ピナコールエステル(76mg、0.342mmol)およびフッ化セシウム(116mg、0.761mmol)のDMF(1mL)および水(0.3mL)溶液に窒素ガスをバブリングした。5分後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(29mg、0.025mmol)を添加し、得られた混合物を95 で16時間攪拌した。反応物を水(6mL)およびEtOAc(3mL)で希釈した。水層をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットを通過させ、合わせ、溶媒を真空で除去した。逆相分取HPLCにより精製し、6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチル-3-ピリジル)メトキシ]ピリド[2,3-d]ピリミジン(52mg、59%)を0.5当量のギ酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO): 9.35(d、J = 2.8 Hz、1H)、8.92(s、1H)、8.73(d、J = 2.5 Hz、1H)、8.61(d、J = 1.5 Hz、1H)、8.32(s、0.5H)、7.97(dd、J = 5.3、8.6 Hz、2H)、7.77(dd、J = 2.1、8.0 Hz、1H)、7.42(dd、J = 8.8、8.8 Hz、2H)、7.29(d、J = 8.1 Hz、1H)、5.27(s、2H)、2.49(s、3H)。

LCMS(方法4): [MH<sup>+</sup>] = 347(2.82分)。

【0334】

6-(4-フルオロフェニル)-4-[(6-メチル-3-ピリジル)メトキシ]ピリド[2,3-d]ピリミジンの製造について記載されたものと同様の方法に従って、下記の表に示された次の化合物を製造した。

10

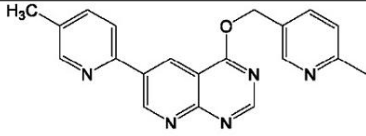
20

30

40

50

【表 3 9】

比較実施例番号	化学名 構造	分析データ <sup>1</sup> H NMR LC-MS
比較実施例 B	 <p>6-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-((6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリド[2,3-d]ピリミジン</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta$ 9.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66–8.60 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH <sup>+</sup> ] = 344 (3.31 分)

10

【0 3 3 5】

比較実施例 A および B の化合物の活性を、上記の P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> についてのインビトロ電気生理学アッセイで試験した

【0 3 3 6】

個々の化合物についての結果を下記の表 8 に提供し、活性の範囲として示した。

【表 4 0】

表 8

比較実施例番号	h P <sub>2</sub> X <sub>3</sub>
A	活性なし
B	活性なし

活性なし: p I C<sub>50</sub> h P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> < 4.5。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	239/86	(2006.01)	C 0 7 D	239/86	
C 0 7 D	239/88	(2006.01)	C 0 7 D	239/88	
C 0 7 D	239/94	(2006.01)	C 0 7 D	239/94	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	

## (33)優先権主張国・地域又は機関

## 欧州特許庁(EP)

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

## (72)発明者 フィオレッリ, クラウディオ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

## (72)発明者 ビッツィラーニ, ダニエラ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

## (72)発明者 パーラ, ダニエーレ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

## (72)発明者 ロンキ, パウロ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

## (72)発明者 バーカー - グレン, チャールズ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチ  
エタ・ペル・アツィオーニ内

## (72)発明者 ファン デ プール, エルヴェ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチ  
エタ・ペル・アツィオーニ内

## (72)発明者 ハースト, キム ルイーゼ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチ  
エタ・ペル・アツィオーニ内

## (72)発明者 グアリエント, サーラ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア

審査官 藤代 亮

## (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 5 0 6 1 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 3 7 9 4 ( W O , A 1 )

特表 2 0 2 2 - 5 3 4 3 0 3 ( J P , A )

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters , 2016年, 26 , Pages 3905-3912

Journal of Chemical Information and Modeling , 2013年, 53(4) , Pages 938-947

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 1 / 1 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 2 3 9 / 8 6

C 0 7 D 2 3 9 / 8 8

C 0 7 D 2 3 9 / 9 4

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )