(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7381485号
(P7381485)

(45)発行日　令和5年11月15日(2023.11.15)

(24)登録日　令和5年11月7日(2023.11.7)

(51)国際特許分類

C07D 239/88 (2006.01)		C07D	239/88
C07D 405/12 (2006.01)		C07D	405/12
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	401/12
C07D 403/12 (2006.01)		C07D	403/12
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14

FI

請求項の数　56　（全263頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-554054(P2020-554054)
(86)(22)出願日　平成30年12月20日(2018.12.20)
(65)公表番号　特表2021-508733(P2021-508733A)
(43)公表日　令和3年3月11日(2021.3.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/066700
(87)国際公開番号　WO2019/126443
(87)国際公開日　令和1年6月27日(2019.6.27)
審査請求日　令和3年12月17日(2021.12.17)
(31)優先権主張番号　62/608,747
(32)優先日　平成29年12月21日(2017.12.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/691,025
(32)優先日　平成30年6月28日(2018.6.28)
最終頁に続く

(73)特許権者　520223354
ライボン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
Ｒｉｂｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国０２１４０マサチューセッツ州ケンブリッジ、ケンブリッジパーク・ドライブ３５番、スウィート３００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ローリー・ビー・シェンケル
アメリカ合衆国０２１４３マサチューセッツ州サマービル、ハモンド・ストリー
最終頁に続く

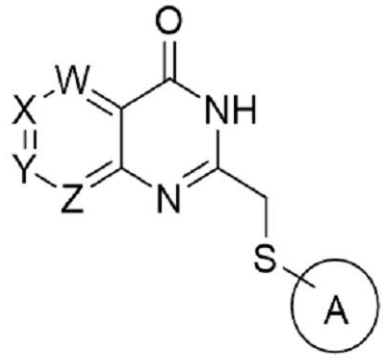
(54)【発明の名称】　ＰＡＲＰ１４阻害剤としてのキナゾリノン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式II：

【化１】



II

〔式中、
ＷはＣＲ^{W}またはＮであり；
ＸはＣＲ^{X}またはＮであり；
ＹはＣＲ^{Y}またはＮであり；

ＺはＣＲ^{Z}またはＮであり；
ここで、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺのうち２以上が同時にＮであることはなく；
環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよい単環式または多環式４～１８員ヘテロシクロアルキルであり、ここで環Ａが多環式であるとき、Ａは非芳香環により式IIのＳ原子に結合し；
各Ｒ^{A}は独立して、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{a1}、ＳＲ^{a1}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})Ｒ^{b1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b1}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}から選択され；ここで前記Ｒ^{A}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルはそれぞれ、場合により、Ｃｙ^{1}、Ｃｙ^{1}－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{a1}、ＳＲ^{a1}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b1}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；
Ｒ^{W}、Ｒ^{X}、Ｒ^{Y}およびＲ^{Z}はそれぞれ、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{a2}、ＳＲ^{a2}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(＝ＮＲ^{e2})Ｒ^{b2}、Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b2}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b2}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}から選択され；ここで前記Ｒ^{W}、Ｒ^{X}、Ｒ^{Y}またはＲ^{Z}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルはそれぞれ、場合により、Ｃｙ^{2}、Ｃｙ^{2}－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{a2}、ＳＲ^{a2}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b2}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b2}および

$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；
ここで、WがCR^{W}であり、XがCR^{X}であり、YがCR^{Y}であり、ZがCR^{Z}であるとき、R^W、R^X、R^{Y}およびR^{Z}の少なくとも１つはH以外であり；
各Cy^{1}は独立して、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々は場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；
各Cy^{2}は独立して、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々は場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；
各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}およびR^{d2}は独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}またはR^{d2}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルは場合により、Cy^3、Cy^3－C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$および$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；
各Cy^{3}はC_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールまたは４～１０員ヘテロシクロアルキルであり、これらの各々は場合により、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、OC(

O)$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$および$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；

R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}およびR^{d3}は独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、OH、CN、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキルおよびC_{1-6}ハロアルコキシから独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていてよく；

またはR^{c1}およびR^{d1}はそれらが結合するN原子と一体となって、場合により、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$および$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$から独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていてよ４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

またはR^{c2}およびR^{d2}はそれらが結合するN原子と一体となって、場合により、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$C(O)OR^{a3}$、$OC(O)R^{b3}$、$OC(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)R^{b3}$、$NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(O)OR^{a3}$、$C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)R^{b3}$、$S(O)NR^{c3}R^{d3}$、$S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$、$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$および$S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$から独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていてよい４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

各R^{e1}、R^{e2}およびR^{e3}は独立して、H、C_{1-4}アルキルおよびCNから選択され；

ここで、任意の前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基はO、NおよびSから独立して選択される１個、２個、３個または４個の環形成ヘテロ原子を含み；

ここで、任意の前記ヘテロシクロアルキル基の１以上の環形成CまたはN原子は、場合により、オキソ(＝O)基で置換されていてよく；

ここで、任意の前記ヘテロシクロアルキル基の１以上の環形成S原子は、場合により、１個または２個のオキソ(＝O)基で置換されていてよい〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

WがCH、CR^Wであり；XがCH、CR^Xであり；YがCH、CR^Yであり；ZがCH、CR^Zである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

WがNであり；XがCH、CR^Xであり；YがCH、CR^Yであり；ZがCH、CR^Zである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

WがCH、CR^Wであり；XがNであり；YがCH、CR^Yであり；ZがCH、CR^Zである、請求項１に記

載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
WがCR^{W}であり；XがCR^{X}であり；YがNであり；ZがCR^{Z}である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
WがCR^{W}であり；XがCR^{X}であり；YがCR^{Y}であり；ZがNである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよい単環式４～７員ヘテロシクロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニルまたはテトラヒドロチオピラニルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼパニルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいピペリジニルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいピペリジン－４－イルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいテトラヒドロピラニルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
環Aが、場合により１個、２個、３個または４個のR^{A}で置換されていてよいテトラヒドロピラン－４－イルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
各R^{A}が独立して、C$_{1-6}$アルキル、ハロ、C$_{1-6}$ハロアルキル、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、S(O)$_2$R^{b1}、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルおよび５～１０員ヘテロアリール－C$_{1-4}$アルキルから選択され；ここで前記C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルおよび５～１０員ヘテロアリール－C$_{1-4}$アルキルがそれぞれ、場合により、Cy^{1}、Cy^{1}－C$_{1-4}$アルキル、ハロ、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、C$_{2-6}$アルキニル、C$_{1-6}$ハロアルキル、CN、NO$_2$、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)$_2$R^{b}

^{1}、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

各R^{A}が独立して、C_{1-6}アルキル、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$および$S(O)_2R^{b1}$から選択され；ここで前記C_{1-6}アルキルが場合により、Cy^{1}、$Cy^{1}-C_{1-4}$アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

各R^{A}が独立して、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、CN、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$C(O)R^{b1}$、$C(O)OR^{a1}$および$S(O)_2R^{b1}$から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルがそれぞれ、場合により、ハロ、CN、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)R^{b1}$および$NR^{c1}C(O)R^{b1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

各R^{A}が独立して、ハロ、C_{1-6}ハロアルキル、OR^{a1}、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$および$C(O)OR^{a1}$から選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

R^{A}がOR^{a1}である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

R^{a1}がH、C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}ハロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

各R^{W}、R^{X}、R^{Y}およびR^{Z}が独立して、H、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、CN、OR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択され；ここで前記$R^{W}$、$R^{X}$、$R^{Y}$および$R^{Z}$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルおよびC_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、Cy^{2}、$Cy^{2}-C_{1-4}$アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c}$

$^{2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

各R^{W}、R^{X}、R^{Y}およびR^{Z}が独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、ＣＮ、OR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$および$NR^{c2}C(O)R^{b2}$から選択され；ここで前記R^{W}、R^{X}、R^{Y}およびR^{Z}のC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルおよびC_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、Cy^{2}、$Cy^{2}-C_{1-4}$アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

ＷがCR^{W}であり、R^{W}がＨ以外である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

ＷがCR^{W}であり、R^{W}がＨである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

R^{W}がC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロおよびOR^{a2}から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ、場合によりOR^{a2}で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

R^{W}がC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、ハロおよびOR^{a2}から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ、場合によりOR^{a2}で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

R^{W}がハロである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

R^{W}がＦである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

ＸがCR^{X}であり、R^{X}はＨ以外である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

ＸがCR^{X}であり、R^{X}がＨである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】
R^XがC_{1-6}アルキル、ハロおよびOR^{a2}から選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
ＹがCR^Yであり、R^YはＨ以外である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
ＹがCR^Yであり、R^YがＨである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
ＹがCR^Yであり、R^Yが独立して、C_{1-6}アルキル、OR^{a2}、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
ＹがCR^Yであり、R^Yが独立して、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択され、ここで前記$R^Y$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル－$C_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、$NR^{c2}R^{d2}$および$S(O)_2R^{b2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
ＹがCR^Yであり、R^Yが独立して、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
ＹがCR^Yであり、R^Yが独立して、C_{1-6}アルキルおよびOR^{a2}から選択されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
R^{a2}がＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)OR^{a3}$および$S(O)_2R^{b3}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】

ＹがＣＲ^{Y}であり、Ｒ^{Y}が独立して、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}およびＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}から選択されるものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

Ｒ^{c2}およびＲ^{d2}がそれぞれ、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、ここで前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルはそれぞれ、場合により、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}およびＳ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいものである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４０】

ＺがＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}がＨ以外である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

ＺがＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}がＨである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４２】

ＺがＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}がＣ$_{1-6}$アルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

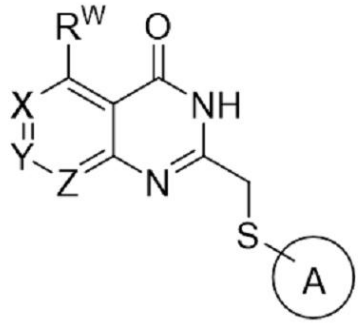
【請求項４３】

ＺがＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}がＣ$_{1-6}$アルキル、ハロまたはＣＮである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

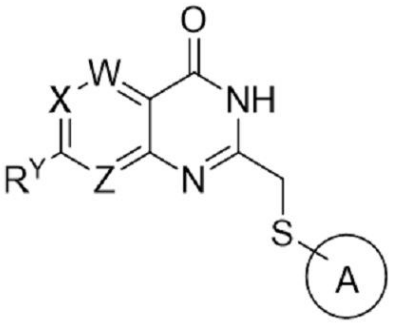
【請求項４４】

式ＩＶＡまたは式ＩＶＢ：

【化２】



IVA



IVB

を有する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４５】

４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボニトリル；

８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

６－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

６－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－

４(３Ｈ)－オン；
８－クロロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(１－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)エチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－ベンジル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－ベンジル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート；
８－メチル－２－(((１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((ピロリジン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－メチルピロリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－(ピリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)スルホニル)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((アゼパン－４－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((４－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((アゼチジン－３－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((((ｔｒａｎｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((((ｃｉｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－カルボニトリル；
７－フェノキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

７－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－メチルピペリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－フルオロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－クロロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((オキセタン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[４，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
６－クロロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７，８－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((ピペリジン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－８－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－アミノ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
Ｎ－(４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アセトアミド；
Ｎ－(４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)ベンズアミド；
Ｎ－メチル－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド；
４－オキソ－Ｎ－フェニル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド；
７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピリジン－２－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((４－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((３－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

７－((２－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピラジン－２－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピリジン－４－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピリミジン－５－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(チアゾール－２－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((４－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((５－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(イソキサゾール－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ベンジルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ジメチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(メチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－モルホリノ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－メチルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(イソプロピルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((ピリジン－４－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((ピリジン－２－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ベンジルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

７－((１－フェニルエチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((ピリジン－３－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロヘキシル(メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－[(１－ベンジル－３－ピペリジル)アミノ]－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３Ｈ－キナゾリン－４－オン；
７－(３－ピペリジルアミノ)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３Ｈ－キナゾリン－４－オン；
７－((１－ベンジルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピペリジン－４－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(ピロリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－メチルピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
７－((１－アセチルピロリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－７－フェノキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
Ｎ－(４－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェニル)アセトアミド；
２－(((１－(４－(ジメチルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
４－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾニトリル；
２－(((１－((１Ｈ－ピラゾール－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－((１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((６－メチルピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((３－メチルピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

８－メチル－２－(((１－フェネチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
Ｎ－(３－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェニル)アセトアミド；
２－(((１－((１Ｈ－ピロロ[３，２－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(イミダゾ[１，２－ａ]ピリジン－３－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－((１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－((１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(２－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェノキシ)アセトニトリル；
８－メチル－２－(((１－((２－オキソインドリン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－((５－メトキシピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－((４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１，４]オキサジン－７－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－２－(((１－(２，３－ジヒドロキシプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－２－(((１－(２，３－ジヒドロキシプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－８－メチル－２－(((１－(ピロリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(２－ヒドロキシエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(２－アミノエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
Ｎ－(２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)エチル)ピコリンアミド；
２－(((１－(３－アミノプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－グリシルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(３－アミノプロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(３－(ジメチルアミノ)プロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－１－(４－アミノ－５－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－５－オキソペンチル)グアニジン；
(Ｓ)－１－(４－アミノ－５－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－５－オキソペンチル)グアニジン；
２－(((１－(Ｌ－リシル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４

(３Ｈ)－オン；
２－(((１－(Ｄ－リシル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－(３－(ピリジン－２－イル)プロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－(((１－(ピリジン－２－イルスルホニル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；および
７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((１Ｒ，４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[４，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
２－((アゼパン－４－イルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((３－メチルイソキサゾール－５－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－(メチルスルホニル)アゼチジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
８－メチル－２－((オキセパン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；および
(Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン
から選択される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
７－イソブチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

5－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
メチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート；
7－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｓ，４Ｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｒ，４Ｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｓ，４Ｒ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
7－(シクロプロピルメトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド；
２－(((Ｃｉｓ－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－４－フルオロピロリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－(フルオロメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－メトキシ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２，２－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((ｔｒａｎｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

５－フルオロ－７－((ｃｉｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルメトキシ)－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－６－フルオロアゼパン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－６－フルオロアゼパン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－((((ｃｉｓ)－６－(アミノメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
６－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロヘキシルアミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロヘキシルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－５－フルオロ－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２－シクロペンチルエチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(２，２，２－トリフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(３，３，３－トリフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(((ｃｉｓ－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；

７－(((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２，２，２－トリフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(２，２－ジフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((３，３－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－２－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(１，１－ジオキシドチエタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((２－モルホリノエチル)アミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(ピリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－メチルアセトアミド；
７－(((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
２－(４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)アセトニトリル；
５－フルオロ－７－((２－モルホリノエチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(２，２，２－トリフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロヘキシルアミノ)－６－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－

イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－６－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(３，３，３－トリフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－(２，２－ジフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルメトキシ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((ｔｒａｎｓ－２－フルオロシクロペンチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－イソブトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロブチルメトキシ)－２－(((２，２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((３，３－ジフルオロシクロブチル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；および
５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テト

ラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
から選択される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
(Ｒ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｓ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((３Ｓ，４Ｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(((ｃｉｓ)－３－エトキシシクロブチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((シクロブチルメチル)アミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(オキセタン－３－イルメトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１，４－ジオキサン－２－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((２，２－ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(Ｒ)－５，６－ジフルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(

３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－クロロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－(((４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－２－ヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
(ｔｒａｎｓ)－４－((５，６－ジフルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アミノ)シクロヘキサン－１－カルボニトリル；
(ｃｉｓ)－４－((５，６－ジフルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アミノ)シクロヘキサン－１－カルボニトリル；
５，６－ジフルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－メチル－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピロリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(２－シクロヘキシルエチル)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)チオ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
Ｎ－(４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－メチルシクロヘキシル)アセトアミド；
４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－カルボニトリル；
５，６－ジフルオロ－７－(ネオペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

；
７－(１－シクロペンチルエトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－イソブチリルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－プロピオニルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(ピペリジン－４－イルメトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－((１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピペリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((ｃｉｓ)－３－(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－アミノ－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－((２－メトキシ－２－メチルプロピル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－((((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
メチル　４－(((５－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((４－メチルモルホリン－２－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－(ネオペンチルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－(メチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(３，３，３－トリフルオロ－２，２－ジメチルプロポキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－クロロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５－フルオロ－７－((１－(２－メトキシアセチル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；
５，６－ジフルオロ－７－((((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン；および

７－((３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
から選択される請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４８】
７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項５０】
ＰＡＲＰ１４の活性を阻害するための、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
細胞におけるＩＬ－１０を低減するための、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
癌を処置するための、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
癌が多発性骨髄腫、ＤＬＢＣＬ、肝細胞癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌、直腸癌、胃癌、甲状腺癌、子宮癌、乳癌、神経膠腫、濾胞性リンパ腫、膵癌、肺癌、結腸癌または黒色腫である、請求項５２に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
炎症性疾患を処置するための、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５５】
炎症性疾患が炎症性腸疾患、炎症性関節炎、炎症性脱髄疾患、乾癬、アレルギーおよび喘息、敗血症、アレルギー性気道疾患または狼瘡である、請求項５４に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
炎症性疾患が喘息である、請求項５４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ＰＡＲＰ１４の阻害剤であり、癌の処置に有用なキナゾリノンおよび関連化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ポリ(ＡＤＰ－リボース)ポリメラーゼ(ＰＡＲＰ)は遺伝子発現、タンパク質分解および複数の細胞ストレス応答を含む基本的な細胞プロセスを調節する１７種の酵素ファミリーのメンバーである(Vyas S, et al. Nat Rev Cancer. 2014 Jun 5; 14(7): 502-509)。ストレス下で生存する癌細胞の能力は、基本的な癌メカニズムであり、新規の治療法のための新たなアプローチである。ＰＡＲＰファミリーのメンバーの１つであるＰＡＲＰ１は、遺伝的変異または細胞毒性化学療法により誘発されるＤＮＡ損傷により誘発される細胞ストレスに関して有効な癌標的であることが示されており、臨床で承認された３つの薬物および後期開発段階にあるいくつかの他の薬物がある(Ohmoto A, et al. OncoTargets and Therapy. 2017; Volume 10: 5195)。
【０００３】
ＰＡＲＰファミリーの１７種のメンバーは、それらの触媒ドメイン内の相同性に基づいて、ヒトゲノムにおいて同定された(Vyas S, et al. Nat Commun. 2013 Aug 7; 4: 2240)。しかしながら、それらの触媒活性は３つの異なるカテゴリーに分類される。ＰＡＲＰファミリーメンバーの大部分はそれらの基質(モノＰＡＲＰ)へのモノＡＤＰ－リボース単位の転移を触媒するが、その他(ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、ＴＮＫＳ、ＴＮＫＳ２)は基

質(ポリＰＡＲＰ)へのポリ－ＡＤＰ－リボース単位の転移を触媒する。最後に、ＰＡＲＰ１３はこれまでのところ、インビトロでもインビボでも触媒活性を証明することができなかった唯一のＰＡＲＰである。

【０００４】

ＰＡＲＰ１４は細胞質ならびに核のモノＰＡＲＰである。それは当初、２種の他のモノＰＡＲＰ(ＰＡＲＰ９またはＢＡＬ１およびＰＡＲＰ１５またはＢＡＬ３)とともに、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)の予後不良に関連する遺伝子であるＢＡＬ２(Ｂ細胞進行性リンパ腫２)として同定された(Aguiar RC, et al. Blood. 2000 Dec 9;96(13):4328-4334およびJuszczynski P, et al. Mol Cell Biol. 2006 Jul 1;26(14):5348-5359)。ＰＡＲＰ１４、ＰＡＲＰ９およびＰＡＲＰ１５はまた、それらのＮ末端にマクロドメインが存在するため、マクロＰＡＲＰとも称される。３種のマクロＰＡＲＰについての遺伝子は、共調節を示唆する同一のゲノム遺伝子座に位置する。実際に、ＰＡＲＰ１４およびＰＡＲＰ９の遺伝子発現は正常組織および癌タイプにわたって高度に相関する。ＰＡＲＰ１４は、正常対応物と比較した確立された癌細胞株を含めて、正常組織と比較して腫瘍で過剰発現されている。ＰＡＲＰ１４発現を有する癌の文献例はＤＬＢＣＬ(Aguiar RCT, et al. J Biol Chem. 2005 Aug 1;280(40):33756-33765)、多発性骨髄腫(ＭＭ)(Barbarulo A, et al. Oncogene. 2012 Oct 8;32(36):4231-4242)および肝細胞癌(ＨＣＣ)(Iansante V, et al. Nat Commun. 2015 Aug 10;6:7882)である。ＭＭおよびＨＣＣ細胞株において、ＲＮＡ干渉(ＲＮＡｉ)介在性ＰＡＲＰ１４ノックダウンは細胞増殖および生存を阻害する。他の研究は、ＰＡＲＰ１４の酵素活性は前立腺癌細胞株の生存に必要であることをインビトロで示した(Bachmann SB, et al. Mol Cancer. 2014 May 27;13:125)。

【０００５】

ＰＡＲＰ１４は、ＳＴＡＴ１(ＩＦＮ－γの場合)(Iwata H, et al. Nat Commun. 2016 Oct 31;7:12849)またはＳＴＡＴ６(ＩＬ－４の場合)(Goenka S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Mar 6; 103(11): 4210-4215; Goenka S, et al. J Biol Chem. 2007 May 3; 282(26): 18732-18739;およびMehrotra P, et al. J Biol Chem. 2010 Nov 16; 286(3): 1767-1776)の下流転写に影響を与えるＩＦＮ－γおよびＩＬ－４シグナル伝達の下流制御因子として同定された。Ｐａｒｐ１４－／－ノックアウト(ＫＯ)マウスは、辺縁帯Ｂ細胞が減少し、インビトロでＢ細胞を生存させるためのＩＬ－４の能力は、ＫＯの設定においても同様に減少した(Cho SH, et al. Blood. 2009 Jan 15; 113(11): 2416-2425)。この生存シグナル伝達の減少は、代謝適合を維持するおよびＭｃｌ－１発現を増加させるＰａｒｐ１４　ＫＯ　Ｂ細胞の能力の低下と機構的に関連した。Ｐａｒｐ１４　ＫＯは生存期間を延長することができ、これはＭｙｃ駆動リンパ腫発生におけるＰＡＲＰ１４の役割を示唆する(Cho SH, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Sep 12; 108(38): 15972-15977)。遺伝子発現データは、ヒトＢ細胞リンパ腫におけるＰＡＲＰ１４の役割もまた示す。ＰＡＲＰ１４を含むＢＡＬタンパク質は、Ｔ細胞および樹状細胞の活発な炎症性浸潤およびＩＦＮ－γ遺伝子サインの存在により特徴付けられるゲノム的に定義されたＢ細胞リンパ腫サブタイプである宿主応答(ＨＲ)ＤＬＢＣＬにおいて多く発現される(Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. Monti S, et al. Blood. 2005; 105(5): 1851)。実際に、ＰＡＲＰ１４は全てのタイプのインターフェロン(Ｉ、IIおよびIII；ｗｗｗ．ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｍｅ．ｏｒｇ)での様々な細胞系の刺激により増加するｍＲＮＡを有するインターフェロン刺激遺伝子であると考えられている。

【０００６】

ＩＬ－４およびＩＦＮ－γシグナル伝達経路の下流での役割により、ＰＡＲＰ１４はヘルパーＴ細胞およびマクロファージ分化と関連づけられている。マクロファージにおける遺伝子的ＰＡＲＰ１４不活性化は抗腫瘍免疫に関連する炎症誘発Ｍ１表現型に傾き、一方で腫瘍誘発Ｍ２表現型を減少させる。ヒトおよびマウスマクロファージモデルにおいて、

ＰＡＲＰ１４ノックアウトまたはノックダウンに伴ってＩＦＮ－γの下流のＭ１遺伝子発現が増加し、一方でＩＬ－４の下流のＭ２遺伝子発現が減少することが発見された。同様に、遺伝的ＰＡＲＰ１４ノックアウトはＩＬ－４シグナル伝達におけるＰＡＲＰ１４の調節的役割にさらに関係する皮膚および気道炎症の状況においてＴｈ２　Ｔヘルパー細胞表現型を低減することが示されている(Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25; 131(2): 521およびKrishnamurthy P, et al. Immunology. 2017 Jul 27;152(3):451-461)。

【０００７】

ＰＡＲＰ１４は、アレルギー性気道疾患(喘息状態)を促進することが知られているＳＴＡＴ６(転写アクティベーター６)の転写を調節し、Ｔ細胞およびＢ細胞におけるT_H2応答を促進することが示された。アレルギー性気道疾患モデルにおけるＰＡＲＰ１４およびその酵素活性の遺伝子的枯渇は、このモデルにおける喘息の過程に重要な読み出しである肺炎症およびＩｇＥレベルの低減をもたらした。さらに、ＰＡＲＰ１４酵素活性は、ＳＴＡＴ６依存的な方法においてT_H2表現型の分化を促進した。(Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul 25;131(2):521)。従って、ＰＡＲＰ１４触媒活性の阻害はアレルギー性気道疾患の可能性がある新たな治療法であり得る。

【０００８】

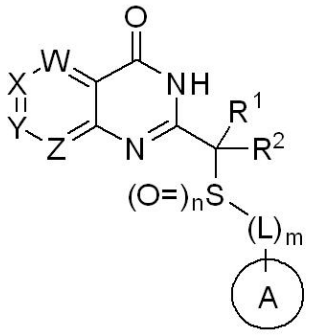
ＰＡＲＰ１４の異常発現または活性により特徴付けられる特定の癌および炎症性状態のような疾患を処置し得る新たな薬物治療に対する継続する需要が存在する。本明細書に記載の化合物、組成物および方法は、これらおよび他の需要を充足する。

【発明の概要】

【０００９】

本発明は、式Ｉ：

【化１】



I

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、構成部分は下記で定義される。

【００１０】

本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【００１１】

本発明はさらに、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩をＰＡＲＰ１４と接触させることを含む、ＰＡＲＰ１４活性を阻害する方法に関する。

【００１２】

本発明はさらに、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を細胞と接触させることを含む、細胞におけるＩＬ－１０を低減する方法に関する。

【００１３】

本発明はさらに、処置を必要とする患者に治療有効量の式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、前記患者における疾患または障害を処置する方法

であって、前記疾患または障害がＰＡＲＰ１４の過剰発現または活性の増加により特徴付けられるものである、方法に関する。

【００１４】

本発明はさらに、処置を必要とする患者に治療有効量の式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、前記患者における癌を処置する方法に関する。

【００１５】

本発明はさらに、処置を必要とする患者に治療有効量の式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、前記患者における炎症性疾患を処置する方法に関する。

【００１６】

本発明はさらに、治療に使用するための医薬の製造のための、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する

【００１７】

本発明はさらに、癌の処置のような治療のための、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】対応する正常組織と比較した様々な癌タイプにおけるＰＡＲＰ１４のｍＲＮＡ発現レベルを示す。

【図２】図２Ａおよび２Ｂは、様々なＰＡＲＰ１４阻害剤でのインビトロ処置がＩＬ－４刺激性Ｍ２様マクロファージにおけるＩＬ－１０産生を低減することを示す。

【図３】図３Ａは、ＰＡＲＰ１４阻害剤が４Ｔ１マウスシンジェニックモデルにおける腫瘍増殖を低減することを示す。図３Ｂは、試験エンドポイントでの最終投与後のＰＡＲＰ１４阻害剤の血漿濃度を示す。

【図４】図４Ａは、ＰＡＲＰ１４阻害剤がＬＬ／２マウスシンジェニックモデルにおける腫瘍増殖を低減することを示す。図４Ｂは、ＬＬ／２シンジェニックモデルにおけるＰＡＲＰ１４阻害剤の投与の延命効果を示す。図４Ｃは、試験エンドポイントでの最終投与後のＰＡＲＰ１４阻害剤の血漿濃度を示す。

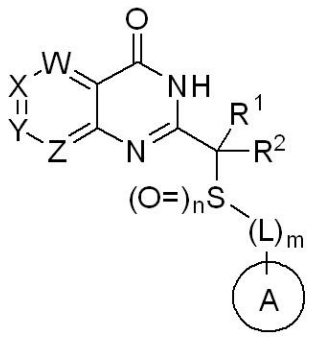
【発明を実施するための形態】

【００１９】

詳細な説明

本発明は式Ｉ：

【化２】



Ｉ

〔式中、

ＷはＣＲ^{W}またはＮであり；

ＸはＣＲ^{X}またはＮであり；

ＹはＣＲ^{Y}またはＮであり；

ＺはＣＲ^{Z}またはＮであり；
ここで、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺのうち２以上が同時にＮであることはなく；
環Ａは単環式または多環式Ｃ$_{3-14}$シクロアルキルであり、または環Ａは単環式または多環式４～１８員ヘテロシクロアルキルであり、ここで環Ａは、場合により、１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよく、環Ａが多環式であるとき、環Ａは非芳香環により式Ｉの－(Ｌ)$_{m}$－部分に結合し；
Ｌは－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{t}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－Ｏ－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－Ｓ－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－ＮＲ^{3}－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－ＣＯ－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{r}$－Ｃ(Ｏ)Ｏ－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{s}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{r}$－ＣＯＮＲ^{3}－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{s}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－ＳＯ－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{p}$－ＳＯ$_{2}$－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{q}$－、－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{r}$－ＳＯＮＲ^{3}－(ＣＲ^{5}Ｒ^{6})$_{s}$－または－ＮＲ^{3}ＣＯＮＲ^{4}－であり；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ、独立して、Ｈおよびメチルから選択され；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}はそれぞれ、独立して、Ｈおよびメチルから選択され；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}はそれぞれ、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、アミノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアミノおよびＣ$_{2-8}$ジアルキルアミノから選択され；
各Ｒ^{A}は独立して、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{a1}、ＳＲ^{a1}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})Ｒ^{b1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{b1}およびＳ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}から選択され；ここで前記Ｒ^{A}のＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルはそれぞれ、場合により、Ｃｙ^{1}、Ｃｙ^{1}－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{a1}、ＳＲ^{a1}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(＝ＮＲ^{e1})ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a1}、ＮＲ^{c1}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{b1}、ＮＲ^{c1}Ｓ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b1}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}、Ｓ(Ｏ)$_{2}$Ｒ^{b1}およびＳ(Ｏ)$_{2}$ＮＲ^{c1}Ｒ^{d1}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；

【００２０】

Ｒ^{W}、Ｒ^{X}、Ｒ^{Y}およびＲ^{Z}はそれぞれ、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＲ^{a2}、ＳＲ^{a2}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ(＝ＮＲ^{e2})Ｒ^{b2}、Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ(＝ＮＲ^{e2})ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ(

$O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択され；ここで前記$R^W$、$R^X$、$R^Y$または$R^Z$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{2-6}$アルケニル、$C_{2-6}$アルキニル、$C_{1-6}$ハロアルキル、$C_{6-10}$アリール、$C_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、Cy^2、Cy^2－C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；

ここで、WがCHR^Wであり、XがCHR^Xであり、YがCHR^Yであり、ZがCHR^Zであるとき、R^W、R^X、R^YおよびR^Zの少なくとも１つはH以外であり；

各Cy^1は独立して、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々は場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、CN、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；

【００２１】

各Cy^2は独立して、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルから選択され、これらの各々は場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}およびR^{d2}は独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで、前記R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}またはR^{d2}のC_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～

１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルは、場合により、Ｃｙ^{3}、Ｃｙ^{3}－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、ＳＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよく；

各Ｃｙ^{3}はＣ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリールまたは４～１０員ヘテロシクロアルキルであり、これらの各々は場合により、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、ＳＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}から独立して選択される１個、２個、３個または４個の置換基で置換されていてよく；

【００２２】

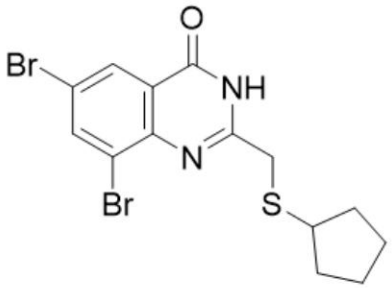
Ｒ^{a3}、Ｒ^{b3}、Ｒ^{c3}およびＲ^{d3}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、ここで前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルはそれぞれ、場合により、ＯＨ、ＣＮ、アミノ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルおよびＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていてよく；

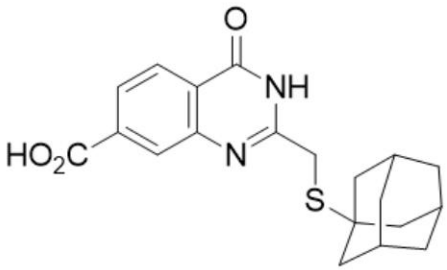
または、Ｒ^{c1}およびＲ^{d1}はそれらが結合するＮ原子と一体となって、場合により、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、ＳＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}から独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置換されていてよい４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

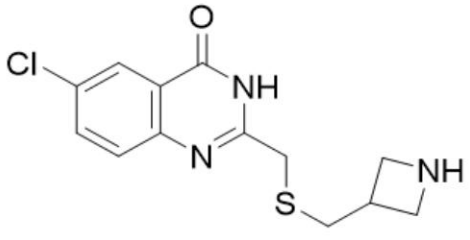
【００２３】

またはＲ^{c2}およびＲ^{d2}はそれらが結合するＮ原子と一体となって、場合により、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、ＳＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｓ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}およびＳ(Ｏ)$_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}から独立して選択される１個、２個または３個の置換基で置

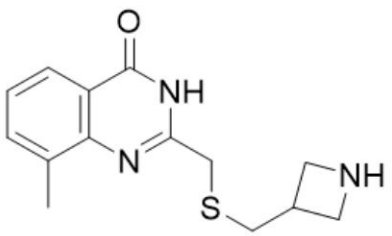
換されていてよい４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
各R^{e1}、R^{e2}およびR^{e3}は独立して、Ｈ、C_{1-4}アルキルおよびＣＮから選択され；
ｍは０または１であり、
ｎは０、１または２であり；
ｐは０、１または２であり；
ｑは０、１または２であり、ｐ＋ｑは０、１または２であり；
ｒは０または１であり；
ｓは０または１であり、ここでｒ＋ｓは０または１であり；そして
ｔは１、２または３であり；
ここで、任意の前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基はＯ、ＮおよびＳから独立して選択される１個、２個、３個または４個の環形成ヘテロ原子を含み；
ここで、任意の前記ヘテロシクロアルキル基の１以上の環形成ＣまたはＮ原子は、場合により、オキソ(＝Ｏ)基で置換されていてよく；
ここで、任意の前記ヘテロシクロアルキル基の１以上の環形成Ｓ原子は、場合により、１個または２個のオキソ(＝Ｏ)基で置換されていてよく；
ここで、ＷがＣR^{W}であり、ＸがＣR^{X}であり、ＹがＣR^{Y}であり、ＺがＣR^{Z}であり、ｍが１または２であるとき、R^{X}およびR^{Y}は両方がメトキシではない〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、ここで、化合物は：
【化３】







および



以外である。

【００２４】
いくつかの実施態様において、ＷはＣＲ^{W}であり；ＸはＣＲ^{X}であり；ＹはＣＲ^{Y}であり；ＺはＣＲ^{Z}である。
【００２５】
いくつかの実施態様において、ＷはＮであり；ＸはＣＲ^{X}であり；ＹはＣＲ^{Y}であり；ＺはＣＲ^{Z}である。
【００２６】
いくつかの実施態様において、ＷはＣＲ^{W}であり；ＸはＮであり；ＹはＣＲ^{Y}であり；ＺはＣＲ^{Z}である。
【００２７】
いくつかの実施態様において、ＷはＣＲ^{W}であり；ＸはＣＲ^{X}であり；ＹはＮであり；ＺはＣＲ^{Z}である。
【００２８】
いくつかの実施態様において、ＷはＣＲ^{W}であり；ＸはＣＲ^{X}であり；ＹはＣＲ^{Y}であり；ＺはＮである。
【００２９】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよい単環式または多環式Ｃ$_{3-14}$シクロアルキルであり、ここで環Ａが多環式であるとき、環Ａは非芳香環式Ｉの－(Ｌ)$_{m}$－部分に結合する。
【００３０】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよい単環式Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルである。
【００３１】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよいシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。
【００３２】
いくつかの実施態様において、環Ａはシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。
【００３３】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよいシクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。
【００３４】
いくつかの実施態様において、環Ａはシクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。
【００３５】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよいシクロヘキシルである。
【００３６】
いくつかの実施態様において、環Ａはシクロヘキシルである。
【００３７】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよい単環式または多環式４～１８員ヘテロシクロアルキルであり、ここで環Ａが多環式であるとき、環Ａは非芳香環により式Ｉの－(Ｌ)$_{m}$－部分に結合する。
【００３８】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}で置換されていてよい単環式４～７員ヘテロシクロアルキルである。
【００３９】
いくつかの実施態様において、環Ａは単環式４～７員ヘテロシクロアルキルである。
【００４０】
いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のＲ^{A}

で置換されていてよいオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼパニルである。

【００４１】

いくつかの実施態様において、環Ａはオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはアゼパニルである。

【００４２】

いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のR^Aで置換されていてよいオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニルまたはテトラヒドロチオピラニルである。

【００４３】

いくつかの実施態様において、環Ａはオキセタニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニルまたはであるテトラヒドロチオピラニルである。

【００４４】

いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のR^Aで置換されていてよいピペリジニルである。

【００４５】

いくつかの実施態様において、環Ａはピペリジニルである。

【００４６】

いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のR^Aで置換されていてよいピペリジン－４－イルである。

【００４７】

いくつかの実施態様において、環Ａはピペリジン－４－イルである。

【００４８】

いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のR^Aで置換されていてよいテトラヒドロピラニルである。

【００４９】

いくつかの実施態様において、環Ａはテトラヒドロピラニルである。

【００５０】

いくつかの実施態様において、環Ａは、場合により１個、２個、３個または４個のR^Aで置換されていてよいテトラヒドロピラン－４－イルである。

【００５１】

いくつかの実施態様において、環Ａはテトラヒドロピラン－４－イルである。

【００５２】

いくつかの実施態様において、Ｌは－$(CR^5R^6)_t$－である。

【００５３】

いくつかの実施態様において、Ｌは－$(CR^5R^6)_t$－であり、ｔは１である。

【００５４】

いくつかの実施態様において、Ｌは－$(CR^5R^6)_t$－であり、ｔは２である。

【００５５】

いくつかの実施態様において、Ｌは－$(CR^5R^6)_t$－であり、ｔは３である。

【００５６】

いくつかの実施態様において、Ｌは－CH_2－である。

【００５７】

いくつかの実施態様において、ｍは０である。

【００５８】

いくつかの実施態様において、ｍは１である。

【００５９】

いくつかの実施態様において、ｎは０である。

【００６０】

いくつかの実施態様において、ｎは１である。
【００６１】
いくつかの実施態様において、ｎは２である。
【００６２】
いくつかの実施態様において、R^1およびR^2は両方ともＨである。
【００６３】
いくつかの実施態様において、R^1およびR^2の一方はＨであり、他方はメチルである。
【００６４】
いくつかの実施態様において、各R^Aは独立して、C_{1-6}アルキル、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}R^{d1}$および$S(O)_2R^{b1}$から選択され；ここで前記C_{1-6}アルキルは場合により、Cy^1、Cy^1－C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００６５】
いくつかの実施態様において、各R^Aは独立して、C_{1-6}アルキル、ハロ、C_{1-6}ハロアルキル、OR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され；ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、Cy^1、Cy^1－C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(O)R^{b1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)OR^{a1}$、$OC(O)R^{b1}$、$OC(O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$、$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$、$NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)R^{b1}$、$S(O)NR^{c1}R^{d1}$、$S(O)_2R^{b1}$および$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００６６】
いくつかの実施態様において、各R^Aは独立して、ハロ、C_{1-6}ハロアルキル、OR^{a1}、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$および$C(O)OR^{a1}$から選択される。
【００６７】
いくつかの実施態様において、R^AはOR^{a1}である。
【００６８】
いくつかの実施態様において、各R^Aは独立して、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、ＣＮ、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(O)R^{b1}$、$C(O)R^{b1}$、$C(O)OR^{a1}$および$S(O)_2R^{b1}$から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合によりハロ、ＣＮ、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(O)R^{b1}$および$NR^{c1}C(O)R^{b1}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００６９】

いくつかの実施態様において、各R^W、R^X、R^YおよびR^Zは独立して、H、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、CN、OR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択され；ここで前記$R^W$、$R^X$、$R^Y$および$R^Z$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルおよびC_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキルは場合により、Cy^2、Cy^2-C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。

【００７０】

いくつかの実施態様において、各R^W、R^X、R^YおよびR^Zは独立して、H、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、CN、OR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$および$NR^{c2}C(O)R^{b2}$から選択され；ここで前記R^W、R^X、R^YおよびR^ZのC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキルおよびC_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、Cy^2、Cy^2-C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、NO_2、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)R^{b2}$、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(O)OR^{a2}$、$OC(O)R^{b2}$、$OC(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)R^{b2}$、$S(O)NR^{c2}R^{d2}$、$S(O)_2R^{b2}$および$S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。

【００７１】

いくつかの実施態様において、WはCR^Wであり、R^WはH以外である。

【００７２】

いくつかの実施態様において、WはCR^Wであり、R^WはHである。

【００７３】

いくつかの実施態様において、R^Wはハロである。

【００７４】

いくつかの実施態様において、R^WはFである。

【００７５】

いくつかの実施態様において、R^WはC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ハロおよびOR^{a2}から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ、場合により、OR^{a2}で置換されていてよい。

【００７６】

いくつかの実施態様において、R^WはC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、CN、ハロおよびOR^{a2}から選択され、ここで前記C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルはそれぞれ、場合によりOR^{a2}で置換されていてよい。

【００７７】

いくつかの実施態様において、R^XおよびR^Zは両方がハロゲンではない。

【００７８】
いくつかの実施態様において、R^ZはＨである。
【００７９】
いくつかの実施態様において、ＷがＣR^Wであり、ＸがＣR^Xであり、ＹがＣR^Yであり、ＺがＣR^Zであり、かつｍが１または２であるとき、R^XおよびR^Yは両方がC_{1-6}アルコキシではない。
【００８０】
いくつかの実施態様において、ＷがＣR^Wであり、ＸがＣR^Xであり、ＹがＣR^Yであり、ＺがＣR^Zであり、かつｍが１または２であるとき、R^XおよびR^Yは同一ではない。
【００８１】
いくつかの実施態様において、ＸはＣR^Xであり、R^XはＨ以外である。
【００８２】
いくつかの実施態様において、ＸはＣR^Xであり、R^XはＨである。
【００８３】
いくつかの実施態様において、R^XはC_{1-6}アルキル、ハロおよびOR^{a2}から選択される。
【００８４】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^YはＨ以外である。
【００８５】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^YはＨである。
【００８６】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^Yは独立して、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択される。
【００８７】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^Yは独立して、C_{1-6}アルキル、OR^{a2}、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択される。
【００８８】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^Yは独立して、$NR^{c2}R^{d2}$および$NR^{c2}C(O)R^{b2}$から選択される。
【００８９】
いくつかの実施態様において、R^Yは独立して、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a2}、SR^{a2}、$C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(O)R^{b2}$、$NR^{c2}C(O)OR^{a2}$、$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$、$C(=NR^{e2})R^{b2}$、$C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}S(O)R^{b2}$、$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$および$NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$から選択され、ここで前記$R^Y$の$C_{1-6}$アルキル、$C_{3-7}$シクロアルキル－$C_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリールおよび４～１０員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、場合により、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ＣＮ、NO_2、OR^{a2}、$NR^{c2}R^{d2}$および$S(O)_2R^{b2}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００９０】
いくつかの実施態様において、ＹはＣR^Yであり、R^Yは独立して、C_{1-6}アルキルおよびOR^{a2}から選択される。

【００９１】
いくつかの実施態様において、ＹはＣＲ^{Y}であり、Ｒ^{Y}はＯＲ^{a2}である。
【００９２】
いくつかの実施態様において、ＺはＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}はＨ以外である。
【００９３】
いくつかの実施態様において、ＺはＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}はＨである。
【００９４】
いくつかの実施態様において、ＺはＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}はC_{1-6}アルキルである。
【００９５】
いくつかの実施態様において、ＺはＣＲ^{Z}であり、Ｒ^{Z}はC_{1-6}アルキル、ハロまたはＣＮである。
【００９６】
いくつかの実施態様において、各Ｒ^{a1}、Ｒ^{b1}、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{c2}およびＲ^{d2}は独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキルは場合により、Ｃｙ^{3}、Ｃｙ^{3}－C_{1-4}アルキル、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、ＳＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、ＯＣ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＯＣ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}、Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、ＮＲ^{c3}Ｃ(＝ＮＲ^{e3})ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｓ(Ｏ)ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}、$S(O)_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}$S(O)_2$Ｒ^{b3}、ＮＲ^{c3}$S(O)_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}および$S(O)_2$ＮＲ^{c3}Ｒ^{d3}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００９７】
いくつかの実施態様において、各Ｒ^{a1}、Ｒ^{b1}、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{c2}およびＲ^{d2}は独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキルおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択される。
【００９８】
いくつかの実施態様において、各Ｒ^{a1}、Ｒ^{b1}、Ｒ^{c1}、Ｒ^{d1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{c2}およびＲ^{d2}は独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}および$S(O)_2$Ｒ^{b3}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。
【００９９】
いくつかの実施態様において、Ｒ^{a2}はＨ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＲ^{a3}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{b3}、Ｃ(Ｏ)ＯＲ^{a3}および$S(O)_2$Ｒ^{b3}から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。

【０１００】
いくつかの実施態様において、R^{c2}およびR^{d2}はそれぞれ、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、ここで前記C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{6-10}アリール、C_{3-7}シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、C_{6-10}アリール－C_{1-4}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルおよび４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキルはそれぞれ、場合により、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)OR^{a3}$および$S(O)_2R^{b3}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい。

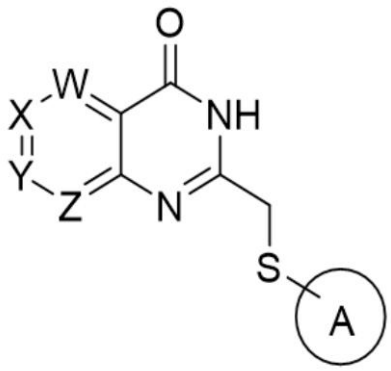
【０１０１】
いくつかの実施態様において、Cy^3は、場合により、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、ハロ、ＣＮ、OR^{a3}、$C(O)R^{b3}$、$C(O)OR^{a3}$および$S(O)_2R^{b3}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい４～１０員ヘテロシクロアルキルである。

【０１０２】
いくつかの実施態様において、Cy^3は、場合により、$C(O)R^{b3}$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよい４～１０員ヘテロシクロアルキルである。

【０１０３】
いくつかの実施態様において、Cy^3は、場合により、ハロおよび$C(O)CH_3$から独立して選択される１個、２個、３個、４個または５個の置換基で置換されていてよいピペリジニルである。

【０１０４】
いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IIを有する。

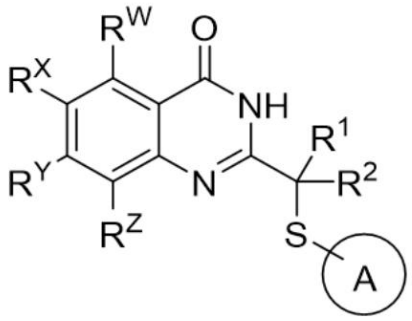
【化４】



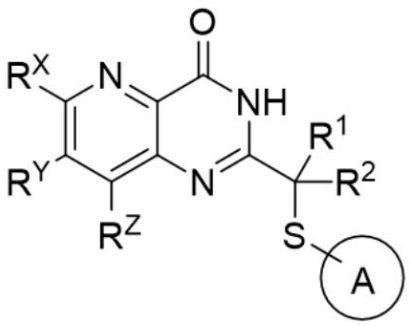
II

【０１０５】
いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IIIA、式IIIB、式IIIC、式IIIDまたは式IIIEを有する。

【化５】

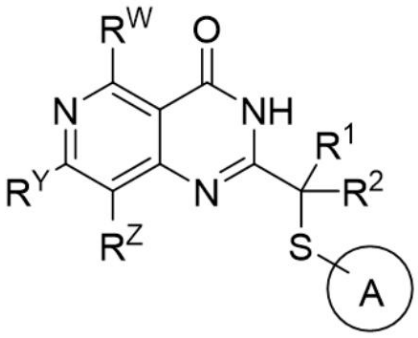


IIIA

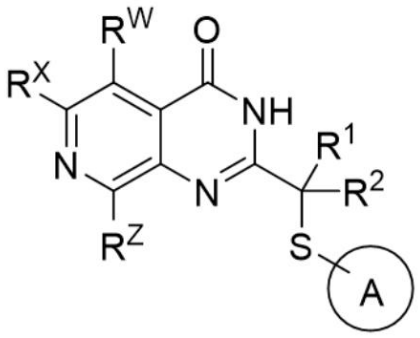


IIIB

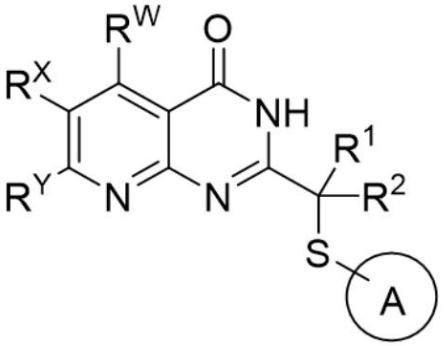
【化６】



IIIC



IIID

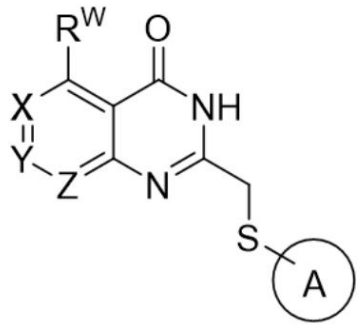


IIIE

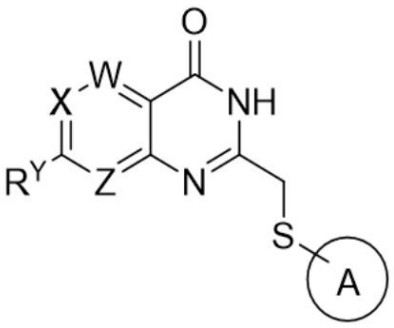
【０１０６】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IVAまたはIVBを有する。

【化７】



IVA



IVB

【０１０７】
別の実施態様の内容に記載された本発明の特定の特徴はまた、明確にするために、単一の実施態様と組み合わせて提供され得ることがさらに理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施態様の内容に記載された本発明の様々な特徴はまた、別々にまたは任意の適切な部分的な組み合わせで提供され得る。

【０１０８】
本明細書の様々な箇所で、本発明の化合物の置換基は群または範囲で開示される。それは、本発明がそのような群または範囲のメンバーの各々および全ての個別の部分的組合せを含むことが、具体的に意図される。例えば、用語「C_{1-6}アルキル」は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキルおよびC_6アルキルを個別に開示することが具体的に意図される。

【０１０９】
本願明細書の様々な箇所で、様々なアリール、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環が開示される。特に断らない限り、これらの環は任意の環員で価数により可能な残りの分子に結合する。例えば、用語「ピリジニル」、「ピリジル」または「ピリジン環」は、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イルまたはピリジン－４－イル環を示し得る。

【０１１０】
用語「ｎ員」(「ｎ」は整数である)は典型的に、環形成原子数が「ｎ」である部分中の環形成原子数を表す。例えば、ピペリジニルは６員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは５員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは６員ヘテロアリール環の例であり、１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフタレンは１０員シクロアルキル基の例である。

【０１１１】
可変部が１を超えると考えられる本発明の化合物について、各々の可変部は、可変部を定義する基から独立して選択される異なる部分であり得る。例えば、ある構造が同一の化合物に同時に存在する２個のＲ基を有すると記載された場合、その２個のＲ基は、Ｒについて定義された基から独立して選択される異なる部分を表し得る。

【０１１２】
本明細書で使用される語句「場合により置換されていてよい」は、非置換であるか、置換されていることを意味する。

【０１１３】
本明細書で使用される用語「置換された」は、水素原子が水素以外の基で置換されることを意味する。所定の原子での置換は、価数により制限されると理解される。

【０１１４】
本明細書で使用される、化学基と組み合わせて使用される用語「C_{i-j}」（ｉおよびｊは整数である）は、範囲を定義するｉ－ｊを用いて化学基中の炭素原子数の範囲を示す。例えば、C_{1-6}アルキルとは、１個、２個、３個、４個、５個または６個の炭素原子を有するアルキル基をいう。

【０１１５】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルキル」は、直鎖または分岐差であり得る飽和炭化水素基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル基は１～７個、１～６個、１～４個または１～３個の炭素原子を含む。アルキル部分の例は、限定されないが、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、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、２－メチル－１－ブチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１，２，２－トリメチルプロピル、ｎ－ヘプチルなどのような化学基を含む。いくつかの実施態様において、アルキル基はメチル、エチルまたはプロピルである。
【０１１６】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルケニル」とは、１以上の炭素－炭素二重結合を有するアルキル基をいう。いくつかの実施態様において、アルケニル部分は２～６個または２～４個の炭素原子を含む。アルケニル基の例は、限定されないが、エテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、ｓｅｃ－ブテニルなどを含む。
【０１１７】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルキニル」とは、１以上の炭素－炭素三重結合を有するアルキル基をいう。アルキニル基の例は、限定されないが、エチニル、プロピン－１－イル、プロピン－２－イルなどを含む。いくつかの実施態様において、アルキニル部分は２～６個または２～４個の炭素原子を含む。
【０１１８】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。いくつかの実施態様において、ハロはＦまたはＣｌである。
【０１１９】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ハロアルキル」とは、全原子価まで、同一でも異なってもよいハロゲン原子置換基を有するアルキル基をいう。いくつかの実施態様において、ハロゲン原子はフッ素原子である。いくつかの実施態様において、アルキル基は１～６個または１～４個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例は、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5などを含む。
【０１２０】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルコキシ」とは、式－Ｏ－アルキルの基をいう。アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ)、ｔ－ブトキシなどを含む。いくつかの実施態様において、アルキル基は１～６個または１～４個の炭素原子を有する。
【０１２１】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ハロアルコキシ」式－Ｏ－(ハロアルキル)の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル基は１～６個または１～４個の炭素原子を有する。ハロアルコキシ基の例は、－OCF_3である。
【０１２２】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アミノ」とは、NH_2をいう。
【０１２３】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルキルアミノ」とは、式－ＮＨ(アルキル)の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキルアミノ基は１～６個または１～４個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ(例えば、ｎ－プロピルアミノおよびイソプロピルアミノ)などを含む。

【０１２４】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ジアルキルアミノ」とは、式－Ｎ(アルキル)$_2$の基をいう。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ(例えば、ジ(ｎ－プロピル)アミノおよびジ(イソプロピル)アミノ)などを含む。いくつかの実施態様において、各々のアルキル基は独立して、１～６個または１～４個の炭素原子を有する。
【０１２５】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「シクロアルキル」とは、環化したアルキルおよびアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素をいう。シクロアルキル基は、単環式または多環式(例えば、２個、３個または４個の縮合環、架橋した環またはスピロ環を有する)環系を含み得る。シクロアルキル環と縮合した(すなわち、共通の結合を有する)１以上の芳香環(例えば、アリールまたはヘテロアリール環)、例えば、シクロペンタン、シクロヘキセン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体またはシクロペンタンもしくはシクロヘキサンのピリド誘導体を有する部分もまた、シクロアルキルの定義に含まれる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、場合により置換され得る。シクロアルキル基はまた、シクロアルキリデンを含む。用語「シクロアルキル」はまた、橋頭シクロアルキル基(例えば、少なくとも１つの橋頭炭素を含む非芳香族環式炭化水素部分、例えばアダマンタン－１－イル)およびスピロシクロアルキル基(例えば、単一の炭素原子で縮合した少なくとも２つの環を含む非芳香族炭化水素部分、例えばスピロ[２.５]オクタンなど)を含む。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は３～１０個の環員または３～７個の環員を有する。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は単環式である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基はC_{3-7}単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の例は、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボロニル、ノルピニル、ノルカルニル、テトラヒドロナフタレニル、オクタヒドロナフタレニル、インダニルなどを含む。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。
【０１２６】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「シクロアルキルアルキル」とは、式シクロアルキル－アルキル－の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル部分は１～４個、１～３個、１～２個または１個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施態様において、シクロアルキル部分は３～１０個の環員または３～７個の環員を有する。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基は単環式または二環式である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル部分は単環式である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル部分はC_{3-7}単環式シクロアルキル基である。
【０１２７】
本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ヘテロシクロアルキル」とは、窒素、硫黄、酸素およびリンから独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子環員を有する環構造の一部として１以上のアルケニレンまたはアルキニレン基を場合により含んでよい非芳香環または環系をいう。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式(例えば、２個、３個または４個の縮合環、架橋環またはスピロ環を有する)環系を含み得る。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基は窒素、硫黄および酸素から独立して選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。非芳香族ヘテロシクロアルキル環と縮合した(すなわち、共通の結合を有する)１以上の芳香環(例えば、アリールまたはヘテロアリール環)、例えば、１，２，３，４－テトラヒドロ－キノリンなどを有する部分もまた、ヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、橋頭のヘテロシクロアルキル基(例

えば、少なくとも１つの橋頭原子を含むヘテロシクロアルキル部分、例えばアザアダマンタン－１－イルなど)およびスピロヘテロシクロアルキル基(例えば、単一の原子で縮合した少なくとも２つの環を含むヘテロシクロアルキル部分、例えば[１，４－ジオキサ－８－アザ－スピロ[４.５]デカン－Ｎ－イル]など)を含み得る。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基は３～１０個の環形成原子、４～１０個の環形成原子または約３～８個の環形成原子を有する。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基は２～２０個の炭素原子、２～１５個の炭素原子、２～１０個の炭素原子または約２～８個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基は１～５個のヘテロ原子、１～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子または１～２個のヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の環中の炭素原子またはヘテロ原子は、酸化されてカルボニル、Ｎ－オキシドまたはスルホニル基(または他の酸化された結合)を形成し得るか、窒素原子は四級化され得る。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル部分はC_{2-7}単環式ヘテロシクロアルキル基。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基はモルホリン環、ピロリジン環、ピペラジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロピリジン、アゼチジン環またはテトラヒドロフラン環である。

【０１２８】

本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ヘテロシクロアルキルアルキル」とは、式ヘテロシクロアルキル－アルキル－の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル部分は１～４個、１～３個、１～２個または１個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル部分は３～１０個の環員、４～１０個の環員または３～７個の環員を有する。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル基は単環式または二環式基である。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル部分は単環式である。いくつかの実施態様において、ヘテロシクロアルキル部分はC_{2-7}単環式ヘテロシクロアルキル基である。

【０１２９】

本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アリール」とは、単環式または多環式(例えば、縮合環系)芳香族炭化水素部分、例えば、限定されないが、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチルなどをいう。いくつかの実施態様において、アリール基は６～１０個の炭素原子または６個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、アリール基は単環式または二環式基である。いくつかの実施態様において、アリール基はフェニルまたはナフチルである。

【０１３０】

本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アリールアルキル」とは、式アリール－アルキル－の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル部分は１～４個、１～３個、１～２個または１個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施態様において、アリール部分はフェニルである。いくつかの実施態様において、アリール基は単環式または二環式基である。いくつかの実施態様において、アリールアルキル基はベンジルである。

【０１３１】

本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ヘテロアリール」とは、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される１以上のヘテロ原子環員を有する単環式または多環式(例えば、縮合環系)芳香族炭化水素部分をいう。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。ヘテロアリール基は、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ピロリ

ル、アゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾ[１，２－ｂ]チアゾリルなどを含む。ヘテロアリール基の環における炭素原子またはヘテロ原子は酸化されてカルボニル、Ｎ－オキシドまたはスルホニル基(または他の酸化された結合)を形成し得る、または窒素原子は四級化され得るが、但し、環の芳香族性は保存される。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は３～１０個の炭素原子、３～８個の炭素原子、３～５個の炭素原子、１～５個の炭素原子または５～１０個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は３～１４個、４～１２個、４～８個、９～１０個または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は１～４個、１～３個または１～２個のヘテロ原子を有する。

【０１３２】

本明細書で使用される、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ヘテロアリールアルキル」とは、式ヘテロアリール－アルキル－の基をいう。いくつかの実施態様において、アルキル部分は１～４個、１～３個、１～２個、または１個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、アルキル部分はメチレンである。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール部分は、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する単環式または二環式基である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール部分は５～１０個の炭素原子を有する。

【０１３３】

本明細書に記載の化合物は、非対称であり得る(例えば、１以上の立体中心を有する)。特に断らない限り、エナンチオマーおよびジアステレオマーのような全ての立体異性体が意図される。非対称に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離される。光学敵に不活性な出発物質から光学活性形態を製造する方法は、ラセミ混合物の分割によるものまたは立体選択的合成によるもののように、当分野で知られている。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの幾何異性体は本明細書に記載の化合物中に存在し、全てのこのような安定な異性体が本発明において企図される。本発明の化合物のｃｉｓおよびｔｒａｎｓ幾何異性体は、異性体混合物または別々の異性体形態として単離され得る。

【０１３４】

本発明の化合物はまた、互変異性形態を含む。互変異性形態は、プロトンの付随的な移動を伴う単結合と隣接する二重結合の交換に由来する。互変異性形態は、同一の実験式および総電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体を含む。プロトトロピー互変異性体の例は、ケトン－エノール対、アミド－イミド酸対、ラクタム－ラクチム対、エナミン－イミン対およびプロトンがヘテロ環式系、例えば、１Ｈ－および３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－および２Ｈ－イソインドールならびに１Ｈ－および２Ｈ－ピラゾールの２以上の位置を占有し得る環形態を含む。互変異性形態は平衡状態であり得るか、適切な置換により１種の形態に立体的に固定され得る。

【０１３５】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物において存在する原子の全ての同位体を含む。同位体は同一の原子番号を有するが、異なる質量数を有するそれらの原子を含む。例えば、水素の同位体はトリチウムおよび重水素を含む。いくつかの実施態様において、本発明の化合物は少なくとも１つの重水素原子を含む。

【０１３６】

本明細書で使用される用語「化合物」は、特に断らない限り、示された構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体を含むことを意味する。

【０１３７】

全ての化合物およびその薬学的に許容される塩は、水および溶媒のような他の物質とともに(例えば、水和物および溶媒和物の形態で)見られ得るか、単離され得る。

【０１３８】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離される。

「実質的に単離される」とは、その化合物が形成または検出された環境から少なくとも一部または実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物に富化した組成物を含み得る。実質的な分離は、少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９７重量％、または少なくとも約９９重量％の本発明の化合物またはその塩を含む組成物を含む。化合物およびその塩を単離する方法は、当分野において慣用されているものである。

【０１３９】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題または合併症を伴わずにヒトまたは動物組織との接触における使用に適切な、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、物質、組成物および／または投与形態をいうために、本明細書で使用される。

【０１４０】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を含む。本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することにより修飾される、開示された化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、限定されないが、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩；などを含む。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法により合成され得る。一般的に、このような塩は、水もしくは有機溶媒中または２つの混合物中、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることにより製造され得る。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見られ、これらの各々はその全体を参照することにより本明細書に包含させる。

【０１４１】

合成

本発明の化合物(その塩を含む)は、既知の有機合成技術を用いて製造され得て、可能性がある多くの合成経路のいずれかに従って合成され得る。

【０１４２】

本発明の化合物の製造は、有機合成の当業者により容易に選択され得る適切な溶媒中で実施され得る。適切な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の凝固点から溶媒の沸点までの温度で、出発物質(反応材)、中間体または生成物と実質的に反応しないものであり得る。所定の反応は１つの溶媒または１以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適切な溶媒が当業者により選択され得る。

【０１４３】

本発明の化合物の製造は、多様な化学基の保護および脱保護を含む。保護および脱保護の必要性ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、その全体を参照することにより本明細書に包含させるT.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)において見ることができる。

【０１４４】

反応は、当分野において知られる任意の適切な方法によってモニタリングされ得る。例えば、生成物の形成はスペクトル法、例えば核磁気共鳴分光法(例えば、^{1}Hまたは^{13}C)、赤外分光法、分光測色法(例えば、ＵＶ可視分光法)または質量分析により、またはクロマトグラフィー、例えば高速液体クロマトグラフィー(ＨＰＬＣ)または薄層クロマトグラフィーによりモニタリングされ得る。

【０１４５】

本明細書で使用される表現「環境温度」、「室温」および「ｒ.ｔ.」は、当分野におい

て理解され、一般的には、ある温度、例えば、反応が実施される部屋の温度である反応温度、、例えば、約２０℃～約３０℃の温度をいう。

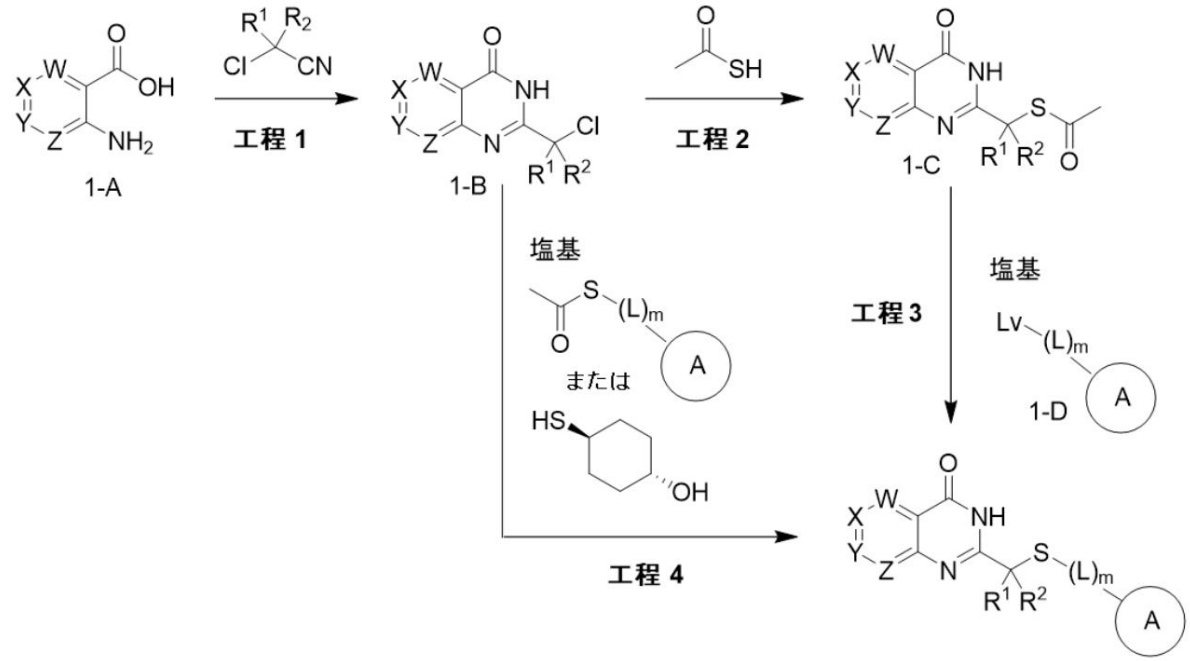
【０１４６】

本発明の化合物は、文献で知られる数多くの製造経路に従って製造され得る。本発明の化合物を製造するための合成方法の例を、下記のスキームに示す。

【０１４７】

スキーム１

【化８】

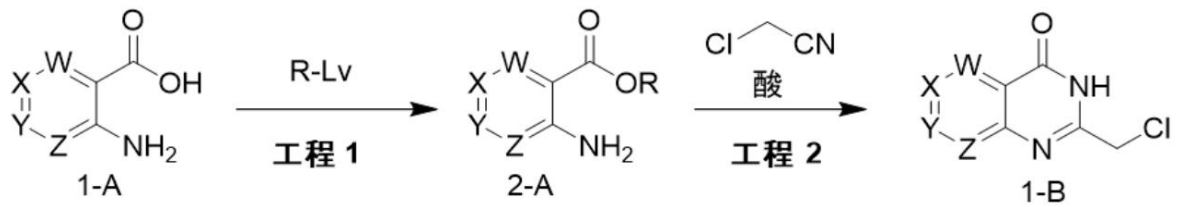


スキーム１は、本発明のキナゾリノン化合物の一般的な合成を示す。多くが商業的に入手可能であるかまたは当業者に既知の経路により製造できる置換アミノ安息香酸(１－Ａ)は、室温で、予め調製したメタノールのようなプロトン性溶媒中のナトリウムのような金属の溶液の存在下、クロロアセトニトリルで処理することにより、クロロメチルキナゾリノン(１－Ｂ)に変換され得る(工程１)。１－Ｂのクロロ基は、室温で、ＤＭＦのような極性溶媒中、チオ酢酸で処理することにより、チオアセテート(１－Ｃ)に変換され得る(工程２)。ヘテロ環(環Ａ)の導入は、高温、例えば９０℃で、ＤＭＦのような極性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液のような塩基の存在下、ＬｖがＢｒ、Ｉ、メタンスルホネートまたはパラトルエンスルホネートのような適切な脱離基である適切な親電子物質と処理することにより実施される(工程３)。あるいは、本発明のキナゾリノンは、室温で、ＤＭＦのような極性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液のような塩基の存在下、クロロメチルキナゾリノン(１－Ｂ)をチオアセテート置換されたヘテロ環またはｔｒａｎｓ－４－メルカプトシクロヘキサノールと処理することにより製造され得る(工程４)。

【０１４８】

スキーム２

【化９】

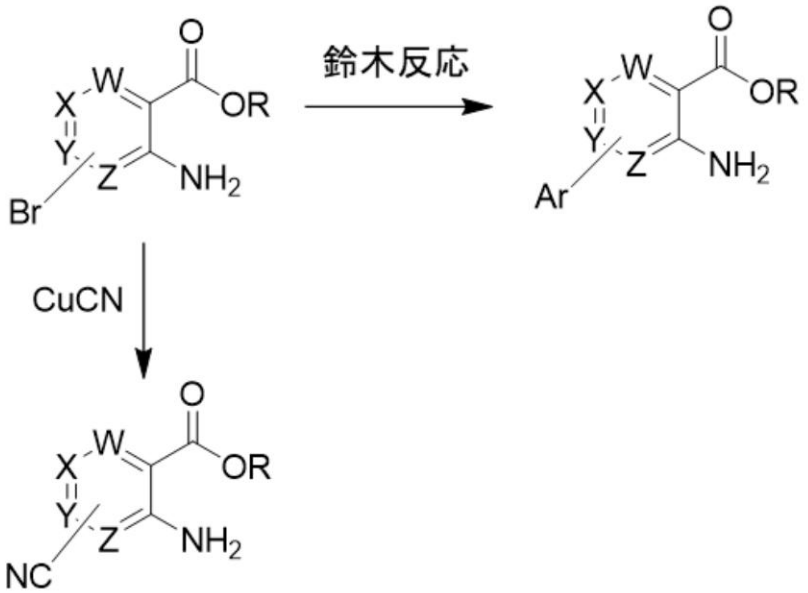


スキーム２は、置換クロロメチルキナゾリノン中間体(１－Ｂ)はまた、適切な温度、例えば０℃で、ＤＭＦのような極性溶媒中、炭酸カリウムのような塩基の存在下、Ｌｖがヨウ化物のような脱離基であるＲ－Ｌｖと処理することで、初めにＲがメチルのようなＣ$_{1-6}$アルキルであるエステル(２－Ａ)に変換することにより、置換アミノ安息香酸(１－Ａ)から製造され得る(工程１)ことを示す。多くのエステル(２－Ａ)はまた、商業的に購入され得る。適切な温度、例えば５０℃で、ジオキサンのような溶媒中、塩酸のような酸の存在下、エステルをクロロアセトニトリルと処理することにより(工程２)、その後スキーム１に示す本発明の化合物にさらに変換され得るクロロメチルキナゾリノン(１－Ｂ)を得る。

【０１４９】

スキーム３

【化１０】

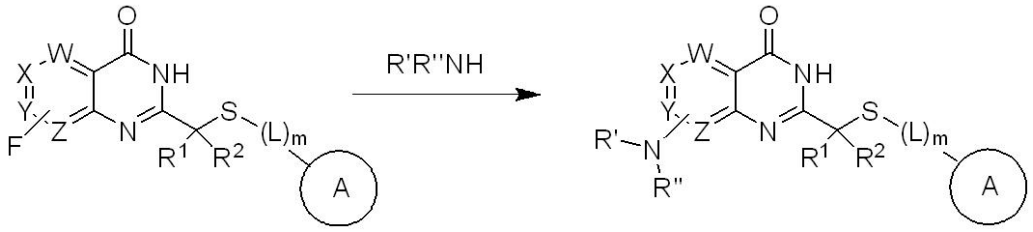


スキーム３は、出発物質の臭素化されたエステル(例えば、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺの１つがＣ－Ｂｒである)の官能基化が、鈴木反応のようなパラジウム介在カップリングにより達成され、芳香環で置換された誘導体(Ａｒとは、さらに誘導化された、または誘導化され得る芳香環をいう)が製造され得ることを示す。あるいは、ニトリル置換基は、高温、例えば１８０℃で、ＮＭＰのような極性溶媒中、臭素化されたエステルをＣｕＣＮで処理することにより導入され得る。官能基化されたエステルは、その後、スキーム２に示すとおり、クロロメチルキナゾリノンに変換され得る。

【０１５０】

スキーム４

【化１１】

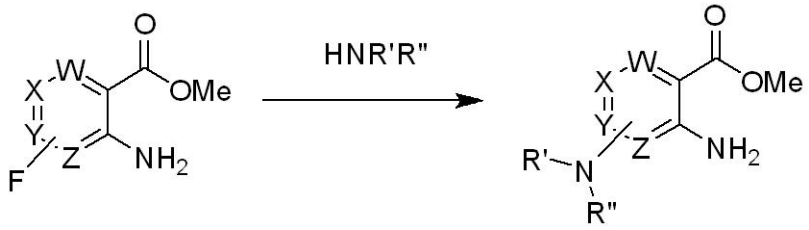


スキーム４は、アミノ基は適切な高温、例えば１２０℃で、フッ素化誘導体(例えば、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺの１つはＣ－Ｆである)を過剰のアミン(Ｒ’およびＲ’’が、例えばそれぞれＨおよびＲ^{d2}により定義される様々な基であり得るＲ’Ｒ’’ＮＨ)と処理することにより導入され得ることを示す。

【０１５１】

スキーム５

【化１２】

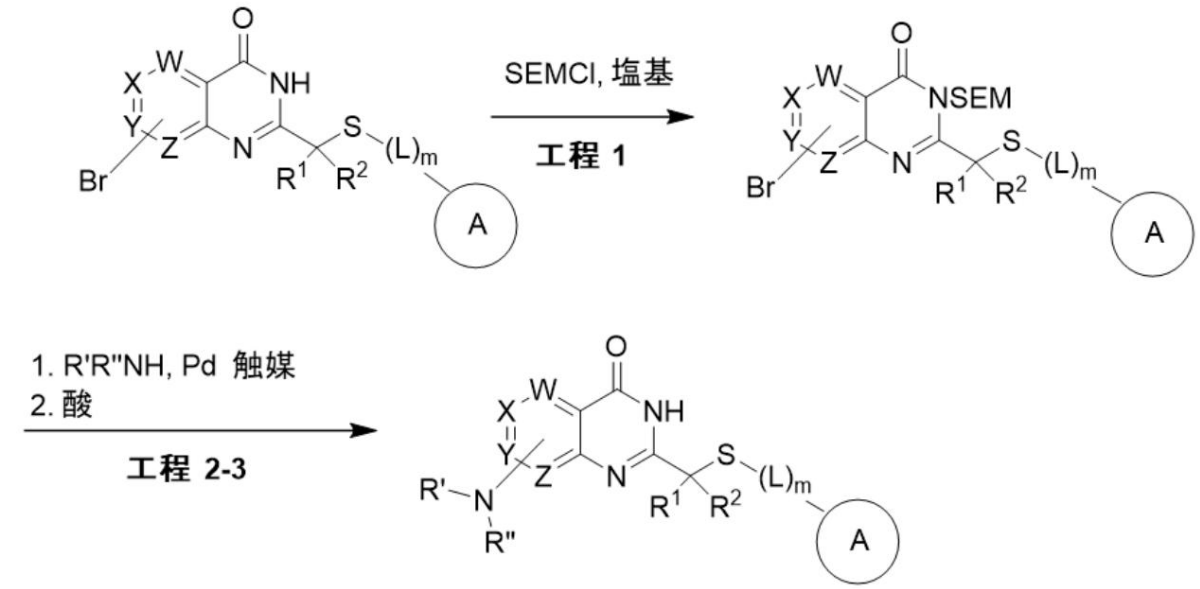


スキーム５は、アミノ置換基は高温、例えば８０℃で、ＤＭＳＯのような極性溶媒中、２－アミノ－４－フルオロベンゾエート(例えば、Ｗ、Ｘ、ＹおよびＺの１つはＣ－Ｆである)をアミンと処理することにより導入され得ることを示す。

【０１５２】

スキーム６

【化１３】

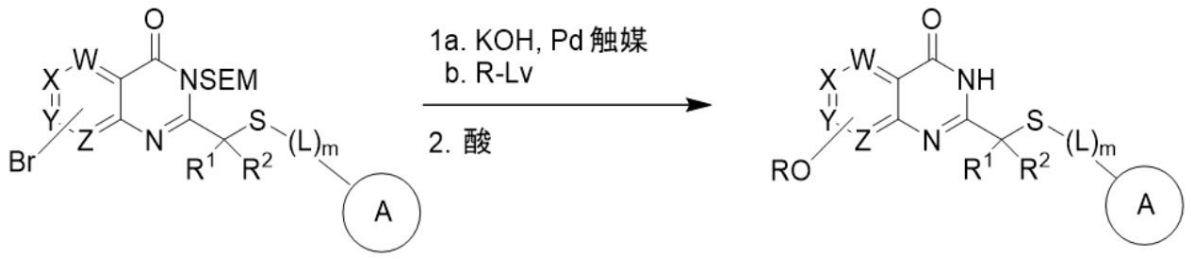


スキーム６は、アミノ置換基は適切な温度、例えば０℃で、ＴＨＦのようなエーテル系溶媒中、臭素化された出発物質をＬｉＨＭＤＳのような塩基およびＳＥＭＣｌで処理することにより導入されることを示す(工程１)。この反応は、例えば、$Pd_2(dba)_3$のようなパラジウム触媒、ＢＩＮＡＰのようなホスフィンリガンド、ｔ－ＢｕＯＮａのような塩基の存在下、トルエンのような非極性溶媒中、高温、例えば１１０℃で、アミン(Ｒ’Ｒ”ＮＨ)とカップリングさせることにより実施され得る(工程２)。その後、ＳＥＭ保護基は若干高い温度、例えば４０℃で、ジオキサンのような極性溶媒中、ＨＣｌのような酸で処理することにより除去され得る(工程３)。

【０１５３】

スキーム７

【化１４】

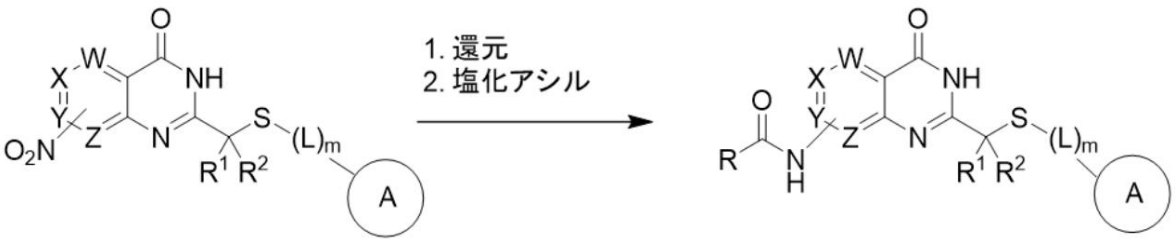


スキーム７は、アルコール官能基は、高温、例えば９０℃で、$Pd_2(dba)_3$のようなパラジウム触媒およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓのようなホスフィンリガンドの存在下、ジオキサンおよび水の混合物のような溶媒中、ＳＥＭ保護された臭素化されたキナゾリノンを初めに水酸化カリウムで処理し、臭化アルキルのような親電子物質を臭化テトラブチルアンモニウムとともに添加し、室温で撹拌することにより得られることを示す(工程１、Ｌｖは脱離基であり、Ｒはアルキル基であるか、R^{a2}から選択される他の基である)。ＳＥＭの除去は、ＨＣｌのような酸で処理することにより達成され得る(工程２)。

【０１５４】

スキーム８

【化１５】

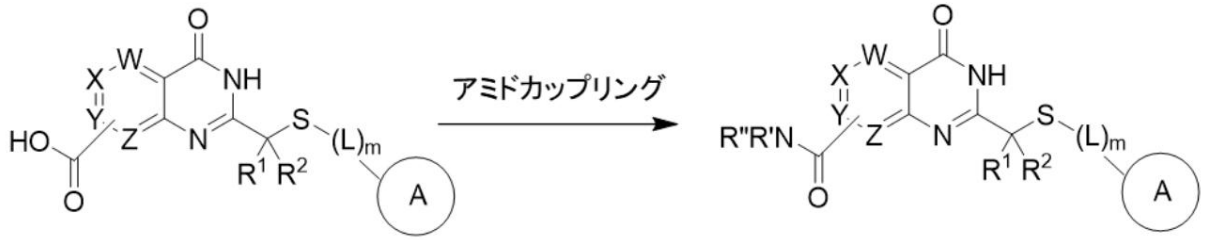


スキーム８は、アミド化合物(Ｒは、例えば、場合により置換されていてよいアルキルまたは場合により置換されていてよい環構造である)の製造を示す。ニトロ誘導体は、高温、例えば８０℃で、塩化アンモニウムの存在下、水とプロトン性溶媒、例えばエタノールとの混合物中、還元剤で処理することによりアミン誘導体に還元され得る。その後、得られたアミンは、室温で、トリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下、ＤＣＭのような非極性溶媒中、塩化アシル(適切なＲ基を有する)と処理することによりアミドに変換され得る。

【０１５５】

スキーム９

【化１６】

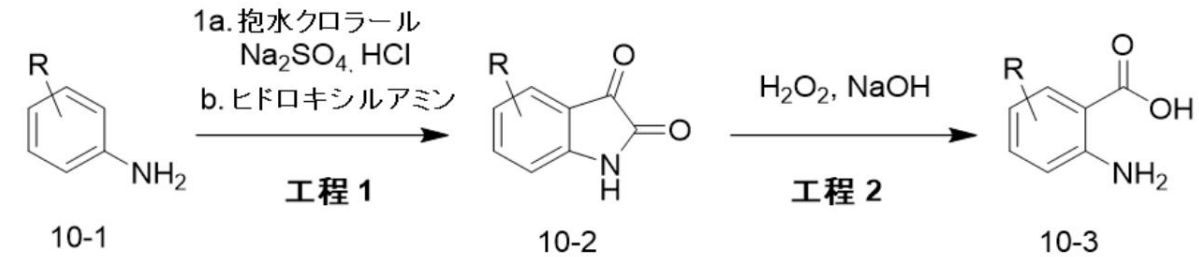


スキーム９は、室温で、ＥＤＣＩとＨＯＢｔのようなアミドカップリング剤の存在下、ＤＭＦのような極性溶媒中、カルボン酸誘導体をアミンと処理することによるカルボキサミドの製造を示す。

【０１５６】

スキーム１０

【化１７】



水素ではないＲ置換基は、スキーム１０の二段階の方法により導入され得る。適切に置換された２－メチルアニリン(１０－１)を抱水クロラール、硫酸ナトリウムおよびＨＣｌ

水溶液で処理し、ヒドロキシルアミンを添加して７０℃で加熱することにより、メチルインドリン－２，３－ジオン中間体(１０－２、工程１)が得られ得る。アミノ安息香酸(１０－３)への変換は、５０℃で、過酸化水素およびＮａＯＨ水溶液で処理することにより達成され得る(工程２)。その後、得られたアミノ安息香酸は、上記の方法を用いてクロロメチルキナゾリノンに変換され得る。

【０１５７】

スキーム１１

【化１８】

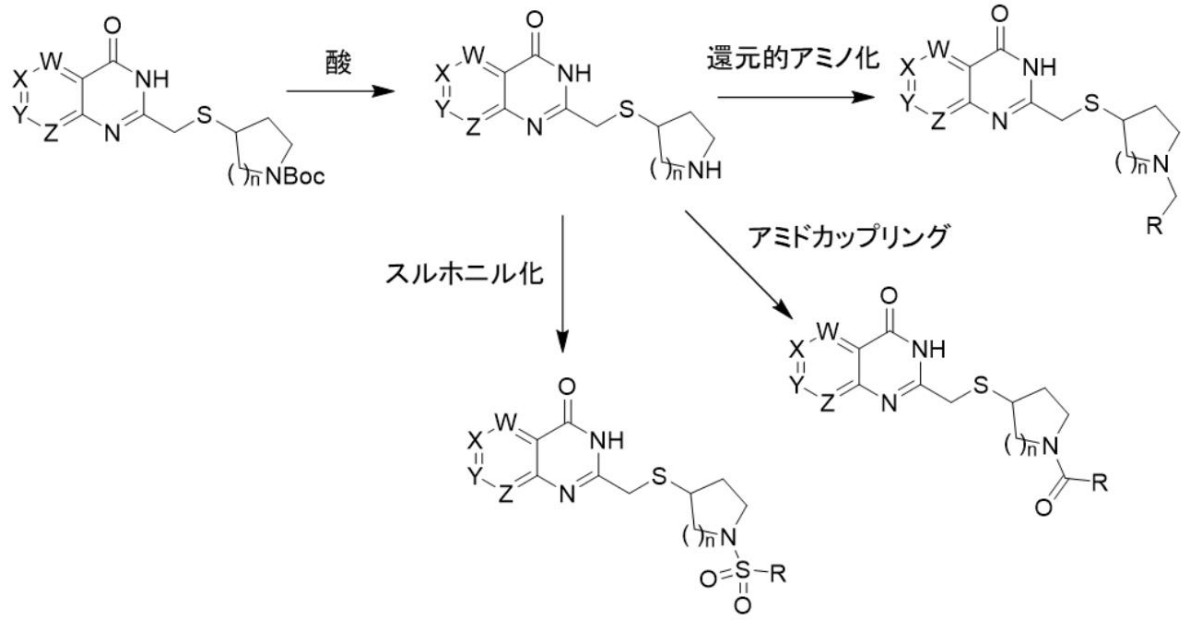


スキーム１１は、スキーム１、工程４のチオアセテート中間体が、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネートまたはパラトルエンスルホネートのような適切な親電子物質から、ＤＭＦのような極性溶媒中、室温で、チオ酢酸カリウムと処理することにより製造され得ることを示す。Ｌｖ＝メタンスルホネートまたはパラトルエンスルホネートである場合、スルホネート基は対応するアルコールから、ジクロロメタン中、アルコールを適切なスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンのようなアミン塩基で、０℃から環境温度に昇温させながら処理することにより導入され得る。

【０１５８】

スキーム１２

【化１９】

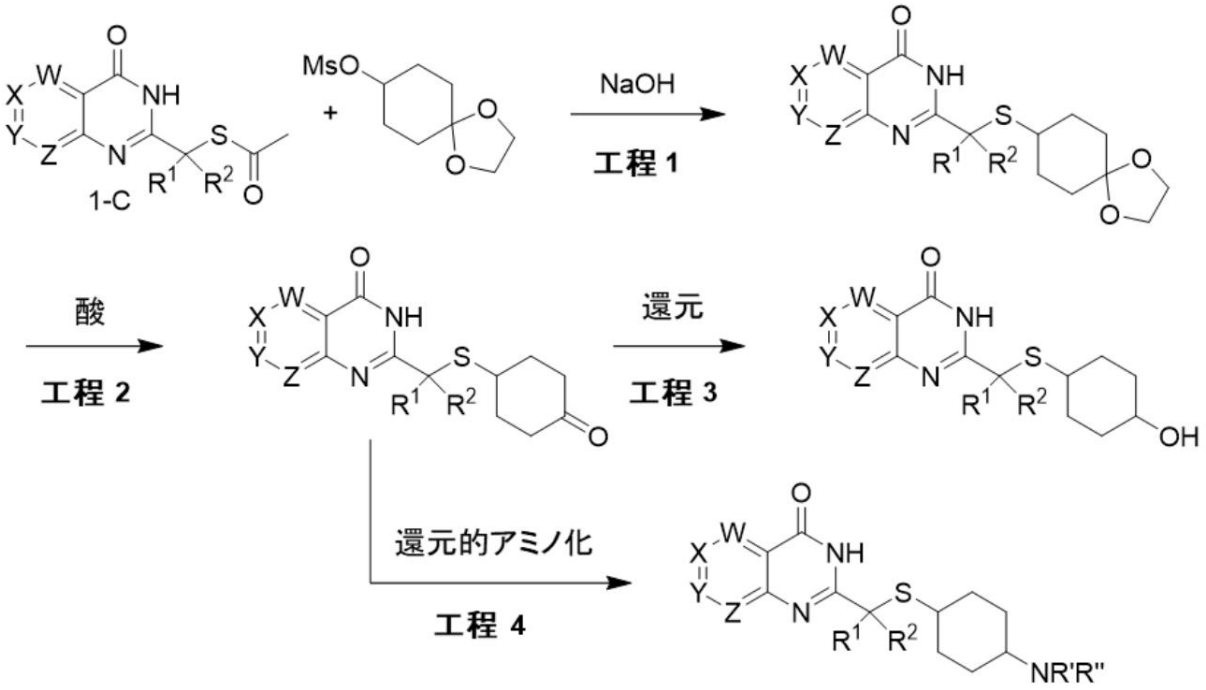


スキーム１２は、環ＡがＢｏｃ保護された環状アミンを含むとき、初めに酸で処理することにより脱保護されて遊離アミンを形成し得て、その後さらに官能基化され得ることを示す。還元的アミノ化反応、アミドカップリング反応およびスルホニル化反応を含むこのような修飾の代表的な例が示される。

【０１５９】

スキーム１３

【化２０】

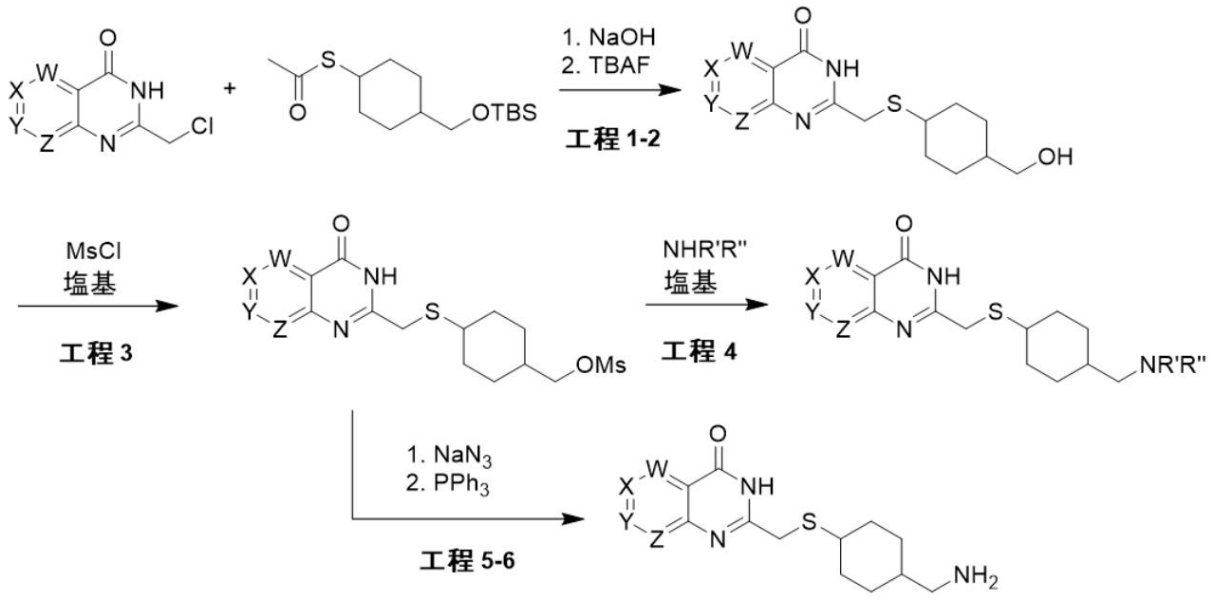


スキーム１３は、置換シクロヘキシルチオエーテルの製造方法を示す。スキーム１由来のチオアセテート１－Ｃは、水酸化ナトリウムのような塩基の存在下、１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル　メタンスルホネートと結合され得る(工程１)。アセタールは、ＴＨＦのような極性溶媒中、室温で、ＨＣｌのような酸で処理することにより除去され得る(工程２)。得られたケトンはその後、メタノールのようなプロトン性溶媒中、室温で、水素化ホウ素ナトリウムのようなヒドリド源での還元によりさらに官能基化される(工程３)。あるいは、ケトンは、例えば、ＴＨＦのような極性溶媒中、室温で、水素化シアノホウ素ナトリウムのようなヒドリド源の存在下、アミンと処理することにより、還元的アミノ化によりアミンに変換され得る(工程４)。

【０１６０】

スキーム１４

【化２１】



スキーム１４は、置換シクロヘキシルチオエーテルの製造方法を示す。クロロメチルキ

ナゾリノン(スキーム１)は、水酸化ナトリウムの存在下、Ｓ－(４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)エタンチオエートと結合して所望のチオエーテルを与え得る(工程１)。高温、例えば５０℃で、ＴＨＦのような極性溶媒中、ＴＢＡＦのようなフッ化物源を用いたＴＢＳ基の除去により、一級アルコールを得る(工程２)。アルコールは、室温で、ＤＣＭのような非極性溶媒中、トリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下、メタンスルホニルクロライドで処理することにより、メタンスルホネートに変換され得る(工程３)。その後、メタンスルホネートは、高温、例えば１００℃で、ＴＨＦのような極性溶媒中、トリエチルアミンのような三級アミン塩基の存在下、二級アミンに置換され得る(工程４)。あるいは、メシレートは、初めにＤＭＦのような極性溶媒中、５０℃で、アジ化ナトリウムで処理し、その後ＴＨＦ／水混合物中、室温で、トリフェニルホスフィンで処理することにより一級アミンに変換され得る(工程５および６)。

【０１６１】

使用方法

本発明の化合物は、ＰＡＲＰ１４活性を阻害し得る。例えば、本発明の化合物は、酵素の阻害を必要とする細胞、個体または患者に阻害量の本発明の化合物を投与することにより前記細胞、個体または患者におけるＰＡＲＰ１４活性を阻害するために使用され得る。

【０１６２】

本発明の化合物は、細胞におけるＩＬ－１０の産生をさらに阻害し得る。例えば、本発明は、本発明のＰＡＲＰ１４阻害剤を細胞に接触させることにより、細胞におけるＩＬ－１０の産生を阻害するまたは低減する方法に関する。

【０１６３】

ＰＡＲＰ１４阻害剤として、本発明の化合物は、ＰＡＲＰ１４の異常発現または活性に関連する様々な疾患の処置に有用である。例えば、本発明の化合物は、癌の処置に有用である。いくつかの実施態様において、本発明により処置可能な癌は、白血病およびリンパ腫のような造血器悪性腫瘍を含む。リンパ腫の例は、ホジキンまたは非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、Ｂ細胞リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ))、慢性リンパ性リンパ腫(ＣＬＬ)、Ｔ細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫を含む。白血病の例は、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)および慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)を含む。

【０１６４】

本発明の化合物の投与により処置可能な他の癌は、肝癌(例えば、肝細胞癌)、膀胱癌、骨癌、神経膠腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫、膵癌、胆嚢癌、胃癌、消化器腫瘍、頭頸部癌、腸癌、カポジ肉腫、腎癌、咽頭癌、肝癌(例えば、肝細胞癌)、肺癌、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌および子宮癌を含む。

【０１６５】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物の投与により処置可能な癌は、多発性骨髄腫、ＤＬＢＣＬ、肝細胞癌、膀胱癌、食道癌、頭頸部癌、腎癌、前立腺癌、直腸癌、胃癌、甲状腺癌、子宮癌、乳癌、神経膠腫、濾胞性リンパ腫、膵癌、肺癌、結腸癌または黒色腫である。

【０１６６】

本発明のＰＡＲＰ１４阻害剤はまた、特に疾患がＰＡＲＰ１４の過剰発現または活性増加により特徴付けられるときの、心臓学、ウイルス学、神経変性、炎症および疼痛のような疾患領域でのＰＡＲＰ１４関連障害における治療有用性を有し得る。

【０１６７】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、炎症性疾患の処置に有用である。いくつかの実施態様において、本発明により処置可能な炎症性疾患は、炎症性腸疾患(例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎)、炎症性関節炎、炎症性脱髄性疾患、乾癬、アレルギーおよび喘息、敗血症、アレルギー性気道疾患(例えば、喘息)および狼瘡を含む。

【０１６８】

本明細書で使用される用語「細胞」は、インビトロ、エクスビボまたはインビボの細胞をいうことを意味する。いくつかの実施態様において、エクスビボ細胞は、哺乳動物のような生物から切除された組織サンプルの一部であり得る。いくつかの実施態様において、インビトロ細胞は細胞培養物中の細胞であり得る。いくつかの実施態様において、インビボ細胞は、哺乳動物のような生物体内の生細胞であり得る。

【０１６９】

本明細書で使用される用語「接触させる」とは、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を接合することをいう。例えば、本発明の化合物とＰＡＲＰ１４を「接触させる」または細胞を「接触させる」ことは、ＰＡＲＰ１４を有する個体または患者、例えばヒトへの本発明の化合物の投与、ならびに、例えば、細胞を含むサンプルまたはＰＡＲＰ１４を含む精製された調製物に本発明の化合物を導入することを含む。

【０１７０】

本明細書で使用される用語「個体」または「患者」は相互変換可能に使用され、哺乳動物、特にヒトをいう。

【０１７１】

本明細書で使用される語句「治療有効量」とは、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められる組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬物質の量をいう。

【０１７２】

本明細書で使用される用語「処置する」または「処置」とは、疾患の病状または症状を経験しているまたは示している個体における疾患を阻害すること(すなわち、病状および／または症状のさらなる進行を阻止すること)、または２)疾患の病状または症状を経験しているまたは示している個体における疾患を改善すること(すなわち、病状および／または症状を逆転させること)をいう。

【０１７３】

本明細書で使用される用語「予防する」または「予防」とは、疾患にかかりやすい可能性があるが、疾患の病状または症状を未だ経験していない、または示していない個体における疾患を予防することをいう。

【０１７４】

併用療法

１以上のさらなる医薬物質または処置法、例えば、化学療法または他の抗癌剤、免疫強化剤、免疫抑制剤、免疫療法、放射線、抗腫瘍および抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法(例えば、ＩＬ２、ＧＭ－ＣＳＦなど)および／またはキナーゼ(チロシンまたはセリン／スレオニン)、エピジェネティックまたはシグナル伝達阻害剤のような医薬物質または処置法が、本発明の化合物と組み合わせて使用され得る。薬剤は単一投与形態で本発明の化合物と組み合わせられ得る、または薬剤は別々の投与形態として同時にまたは逐次的に投与され得る。

【０１７５】

癌の処置のために本発明の化合物と組み合わせて使用するための適切な因子は、化学療法、標的化癌治療、免疫療法または放射線療法を含む。本発明の化合物は、乳癌および他の腫瘍の処置のための抗ホルモン剤との組合せで有効であり得る。適切な例は、限定されないが、タモキシフェンおよびトレミフェンを含む抗エストロゲン剤、限定されないが、レトロゾール、アナストロゾールおよびエキセメスタンを含むアロマターゼ阻害剤、副腎皮質ステロイド(例えば、プレドニゾン)、黄体ホルモン(例えば、酢酸メゲストロール)ならびにエストロゲン受容体アンタゴニスト(例えば、フルベストラント)である。前立腺癌および他の癌の処置に使用される適切な抗ホルモン剤はまた、本発明の化合物と組み合わせてよい。これらは、フルタミド、ビカルタミドおよびニルタミドを含む抗アンドロゲン、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリンおよびヒストレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン(ＬＨＲＨ)アナログ、ＬＨＲＨアンタゴニスト(例えば、デガレリクス)、アンドロゲン受容体ブロッカー(例えば、エンザルタミド)およびアンドロゲン産生を阻

害する薬剤(例えば、アビラテロン)を含む。

【０１７６】

血管形成阻害剤は、ＦＧＦＲ阻害剤との組合せでいくつかの腫瘍に有用であり得る。これらはＶＥＧＦもしくはＶＥＧＦＲ抗体に対する抗体またはＶＥＧＦＲのキナーゼ阻害剤を含む。ＶＥＧＦに対する抗体または他の治療タンパク質は、ベバシズマブおよびアフリベルセプトを含む。ＶＥＧＦＲキナーゼの阻害剤および他の抗血管形成阻害剤は、限定されないが、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブ、セディラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ブリバニブおよびバンデタニブを含む。

【０１７７】

適切な化学療法剤または他の抗癌剤は、例えば、アルキル化剤(限定されないが、窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレアおよびトリアゼン)、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド(Ｃｙｔｏｘａｎ™)、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレン－メラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジンおよびテモゾロミドを含む。

【０１７８】

他の抗癌剤は、ＣＴＬＡ－４、４－１ＢＢ、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１のような共刺激分子に対する抗体療法またはサイトカイン(ＩＬ－１０、ＴＧＦ－βなど)に対する抗体を含む。典型的な癌免疫療法抗体はアレムツズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブおよびリツキシマブ。

【０１７９】

これらの化学療法剤の大部分の安全かつ有効な投与のための方法は、当業者に既知である。さらに、これらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、その全体を説明するようにその開示を参照により本明細書に包含させる「Physicians' Desk Reference」(PDR、例えば1996年版Medical Economics Company, Montvale, NJ)に記載されている。

【０１８０】

医薬製剤および投与形態

医薬として使用されるとき、本発明の化合物は医薬組成物の形態で投与され得る。医薬組成物とは、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも１つの薬学的に許容される担体の組合せをいう。これらの組成物は医薬分野において既知の方法で製造され得て、局所または全身処置が望ましいかどうかに応じて、かつ処置される領域に応じて、様々な経路により投与され得る。投与は経口、局所(眼ならびに鼻腔内、膣および直腸送達を含む粘膜)、肺(例えば、ネブライザーによるものを含む、粉末剤またはエアロゾル剤の吸入または吹き入れ；気管内、鼻腔内、上皮および経皮)、眼または非経腸のものであり得る。

【０１８１】

本発明は、有効成分としての１以上の上記の本発明の化合物を１以上の薬学的に許容される担体との組合せで含む医薬組成物を含む。本発明の組成物の製造において、有効成分は典型的に、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈されるか、例えば、カプセル、サシェ、紙または他の容器の形態でこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働くとき、それは有効成分に対するビークル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体物質であり得る。組成物は錠剤、ピル剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体中で)、例えば、最大１０重量％の活性化合物を含む軟膏剤、軟ゼラチンおよび硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、無菌注射溶液および無菌包装粉末剤の形態であり得る。

【０１８２】

組成物は単位投与形態に製剤され得る。用語「単位投与形態」とは、ヒト対象および他の哺乳動物に対する単位投与量として適切な物理的不連続単位であって、各々が適切な医

薬賦形剤を伴う、所望の治療効果を生み出すために計算された予め決定された量の活性物質を含む単位をいう。

【０１８３】

活性化合物は幅広い投与量の範囲にわたって有効であり得て、一般に、薬学的に有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度などを含む関連する状況に応じて、医師により決定されると理解される。

【０１８４】

錠剤のような固体組成物の製造のために、主有効成分は医薬賦形剤と混合され、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体の予備製剤組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均質と称するとき、組成物は、錠剤、ピル剤およびカプセル剤のような等しく有効な単位投与形態に容易に細分され得るために、有効成分は典型的に、組成物全体に均等に分散される。この固体予備製剤はその後、例えば、０.１～約５００ｍｇの本発明の有効成分を含む上記のタイプの単位投与形態に細分される。

【０１８５】

本発明の錠剤またはピル剤はコーティングされるかまたは別の方法で調合されて長期作用の利点を与える投与形態を提供し得る。例えば、錠剤またはピル剤は内部投与量および外部投与量成分を含み得て、後者は前者を包む形態である。２つの成分は、胃での崩壊に耐える働きをし、内部成分がそのまま十二指腸に到達する、または放出の遅延を可能にする腸溶層により分離され得る。様々な物質がこのような腸溶層またはコーティングに使用され得て、このような物質は多くのポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質の混合物を含む。

【０１８６】

本発明の化合物および組成物が経口または注射による投与のために取り込まれ得る液体形態は、水溶液、適度に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液および綿実油、ゴマ油、ココナッツ油またはピーナツ油のような食用油を有する風味付けされたエマルジョンならびにエリキシルおよび類似の医薬ビークルを含む。

【０１８７】

吸入または吹き入れのための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒またはそれらの混合物の溶液および懸濁液ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、上記の適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施態様において、組成物は局所または全身効果のために経口または経鼻呼吸器経路により投与される。組成物は、不活性ガスを使用して噴霧され得る。噴霧された溶液は噴霧デバイスから直接的に吸い込まれ得るか、噴霧デバイスフェイスマスクテントまたは断続的陽圧呼吸装置に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液または粉末組成物は適切な方法で製剤を送達するデバイスから経口的または経鼻的に投与され得る。

【０１８８】

患者に投与される化合物または組成物は、何を投与するか、予防か治療かなどの投与の目的、患者の状態、投与方法などにより変化する。治療的適用において、組成物は、疾患の症状および合併症を治癒または少なくとも一部停止させるために十分な量で、既に疾患を有する患者に投与され得る。有効量は、処置される疾患状態ならびに疾患の重篤度、患者の年齢、体重および一般的な健康状態などのような因子に応じた主治医の判断による。

【０１８９】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は従来の滅菌技術により滅菌され得るか、無菌ろ過され得る。水溶液はそのまま使用するために包装され得るか、凍結乾燥され得て、投与前に無菌水性担体と共に組み合わせられる。

【０１９０】

本発明の化合物の治療的用量は、例えば、処置が施される特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康および状態ならびに処方する医師の判断により変化し得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、化学的特性(例えば、疎水性)および投与経路を含

む多くの因子により変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経腸投与のために約０.１～約１０％ｗ／ｖの化合物を含む生理学的緩衝水溶液で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、一日あたり約１μｇ／ｋｇ体重～約１ｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施態様において、用量範囲は一日あたり約０.０１ｍｇ／体重ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。投与量は疾患または障害のタイプおよび進行程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の処方ならびに投与経路のような変数に依存する可能性がある。有効用量はインビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量－応答曲線から推定され得る。

【０１９１】

本発明の化合物はまた抗ウイルス剤、抗癌剤、ワクチン、抗体、免疫強化剤、免疫抑制剤、抗炎症剤などのような任意の医薬物質を含み得る１以上のさらなる有効成分と組み合わせて製剤され得る。

【実施例】

【０１９２】

設備：^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　４００ＭＨｚスペクトロメーターを使用して４００ＭＨｚで記録した。ＮＭＲ解析はＭｅｓｔＲｅＣまたはＭｅｓｔＲｅＮｏｖａソフトウェアを用いて実施し、化学シフトおよび多重度を指定した。同等または同等でない高さの２つの隣接ピークが観測された場合、これら２つのピークは多重項または二重項として標識され得る。二重項の場合、このソフトウェアを使用したカップリング定数が与えられる。いかなる例においても、１以上のプロトンは、水および／または溶媒ピークによる不明瞭さのため、観測されない可能性がある。ＬＣＭＳ設備および条件は次のとおりである：

ＬＣ：Agilent Technologies 1290シリーズ、バイナリーポンプ、ダイオードアレイ検出器。Agilent Poroshell 120 EC-C18、２.７μｍ、４.６×５０ｍｍカラム。移動相：Ａ：０.０５％　ギ酸水溶液(ｖ／ｖ)、Ｂ：０.０５％　ギ酸　ＡＣＮ溶液(ｖ／ｖ)。流速：１ｍＬ／分、２５℃。検出器：２１４ｎｍ、２５４ｎｍ。勾配停止時間、１０分。タイムテーブル：

【表１】

T(分)	A(%)	B(%)
０.０	９０	１０
０.５	９０	１０
８.０	１０	９０
１０.０	０	１００

ＭＳ：Ｇ６１２０Ａ、四重極ＬＣ／ＭＳ、イオン源：ＥＳ－ＡＰＩ、ＴＩＣ：７０～１０００ｍ／ｚ、フラグメンタ：６０、乾燥ガス流量：１０Ｌ／分、ネブライザー圧力：３５ｐｓｉ、乾燥ガス温度：３５０℃、Ｖｃａｐ：３０００Ｖ。

サンプル調製：サンプルをＡＣＮまたはメタノール中に１～１０ｍｇ／ｍＬで溶解し、その後０.２２μｍフィルター膜を通してろ過した。注入体積：１～１０μＬ。

【０１９３】

定義：ＡｃＣｌ(アセチルクロライド)；ＡＣＮ(アセトニトリル)；Ac_2O(無水酢酸)；ＡｃＯＨ(酢酸)；ＡｃＳＨ(チオ酢酸)；ａｔｍ(雰囲気)；ＢＩＮＡＰ(２，２’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－１，１’－ビナフチル)；ＢＯＰ((ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)；ＢｎＢｒ(臭化ベンジル)；Ｂｏｃ(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)；Boc_2O(二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)；$CDCl_3$(重水素化クロロホルム)；CD_3OD(重水素化メタノール)；ｃｏｎｃ.(濃)；ＣＯ(一酸化炭素)；ｄｂａ(ジベンジリデンアセトン)；ＤＣＭ(ジクロロメタン)；ＤＩＰＥＡ(Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン)；ＤＭＡＰ(４－ジメチルアミノピリジン)；

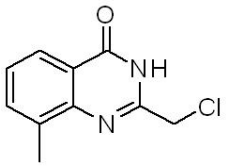
ＤＭＥ(１，２－ジメトキシエタン)；ＤＭＦ(Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド)；ＤＭＳＯ(ジメチルスルホキシド)；ＤＭＳＯ－d_6(重水素化ジメチルスルホキシド)；ＥＤＣＩ(１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)；ｅｑ(当量)；ＥＳ－ＡＰＩ(エレクトロスプレー大気圧イオン化)；Et_3N(トリエチルアミン)；Et_2O(ジエチルエーテル)；ＥｔＯＡｃ(酢酸エチル)；ＥｔＯＨ(エタノール)；ｇ(グラム)；ｈ(時間)；ＨＡＴＵ(１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジニウム　３－オキシド　ヘキサフルオロホスフェート)；ＨＯＢｔ(ヒドロキシベンゾトリアゾール)；^1H　ＮＭＲ(プロトン核磁気共鳴)；Ｈｚ(ヘルツ)；ＫＳＡｃ(チオ酢酸カリウム)；Ｌ(リットル)；ＬＣＭＳ(液体クロマトグラフィー－質量分析)；ＬｉＨＭＤＳ(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)；Ｍ(モル濃度)；ＭｅＯＨ(メタノール)；ｍｇ(ミリグラム)；ＭＨｚ(メガヘルツ)；ｍｉｎ(分)；ｍＬ(ミリリットル)、ｍｍｏｌ(ミリモル)；ＭｓＣｌ(メタンスルホニルクロライド)；ｎ－ＢｕＬｉ(ｎ－ブチルリチウム)；ＮＭＰ(Ｎ－メチル－２－ピロリドン)；ＰｈＯＨ(フェノール)；分取ＨＰＬＣ(分取高速液体クロマトグラフィー)；分取ＴＬＣ(分取薄層クロマトグラフィー)；ｐｐｍ(百万分率)；ｐｓｉ(重量ポンド毎平方インチ)；ｐ－ＴＳＡ(ｐ－トルエンスルホン酸)；ｐｙＢＯＰ((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)；ＲＴ(室温)；ＳＥＭ(２－(トリメチルシリル)エトキシメチル)；ＳＥＭＣｌ(２－(トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド)；ＴＢＡＦ(フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム)；ｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ(２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル；ＴＦＡ(トリフルオロ酢酸)；ＴＨＦ(テトラヒドロフラン)；ＴＬＣ(薄層クロマトグラフィー)；ｖ／ｖ(体積／体積)。

【０１９４】

中間体の合成

Ｉｎｔ－Ａ１：２－(クロロメチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２２】



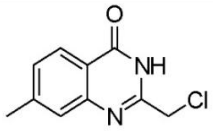
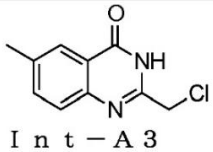
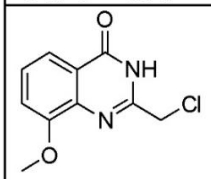
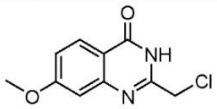
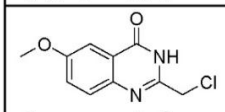
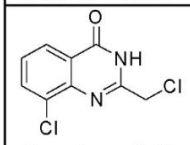
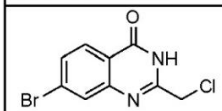
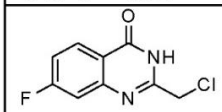
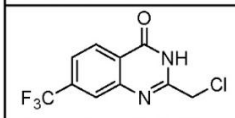
窒素雰囲気下、ＲＴで、予め調製したナトリウム(１.５２ｇ、６.６ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)のメタノール(２００ｍＬ)溶液に、クロロアセトニトリル(７５ｇ、０.９９ｍｏｌ、３ｅｑ)を１０分間かけて滴下した。１時間撹拌後、２－アミノ－３－メチル安息香酸(５０ｇ、０.３３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のメタノール(７００ｍＬ)溶液を添加し、混合物をＲＴでさらに２時間撹拌した。得られた沈殿をろ過により回収し、水、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で乾燥させて表題化合物(４６.９ｇ、６８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２０９.０。

【０１９５】

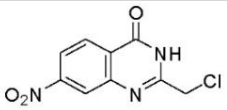
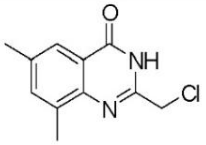
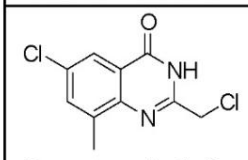
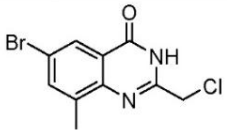
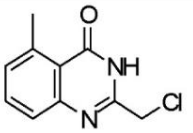
次の表１の中間体は、Ｉｎｔ－Ａ１に記載の方法に従って、適切なアミノ酸出発物質から同様に製造した。

【表２－１】

表１

中間体	名称	アミノ酸	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$
 Ｉｎｔ－Ａ２	２－(クロロメチル)－７－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－メチル安息香酸	２０９．０
 Ｉｎｔ－Ａ３	２－(クロロメチル)－６－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－５－メチル安息香酸	２０９．０
 Ｉｎｔ－Ａ４	２－(クロロメチル)－８－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－３－メトキシ安息香酸	２２５．０
 Ｉｎｔ－Ａ５	２－(クロロメチル)－７－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－メトキシ安息香酸	２２５．０
 Ｉｎｔ－Ａ６	２－(クロロメチル)－６－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－５－メトキシ安息香酸	２２５．０
 Ｉｎｔ－Ａ７	８－クロロ－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－３－クロロ安息香酸	２２９．０
 Ｉｎｔ－Ａ８	７－ブロモ－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－ブロモ安息香酸	２７２．９
 Ｉｎｔ－Ａ９	２－(クロロメチル)－７－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－フルオロ安息香酸	２１３．０
 Ｉｎｔ－Ａ１０	２－(クロロメチル)－７－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－(トリフルオロメチル)安息香酸	２６３．０

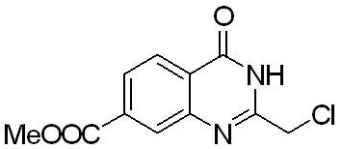
【表２－２】

 Ｉｎｔ－Ａ１１	２－(クロロメチル)－７－ニトロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－４－ニトロ安息香酸	２４０．０
 Ｉｎｔ－Ａ１２	２－(クロロメチル)－６，８－ジメチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－３，５－ジメチル安息香酸	２２３．１
 Ｉｎｔ－Ａ１３	６－クロロ－２－(クロロメチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－５－クロロ－３－メチル安息香酸	２４３．０
 Ｉｎｔ－Ａ１４	６－ブロモ－２－(クロロメチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－５－ブロモ－３－メチル安息香酸	２８７．０
 Ｉｎｔ－Ａ１５	２－(クロロメチル)－５－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－アミノ－６－メチル安息香酸	２０９．０

【０１９６】

Ｉｎｔ－Ａ１６：メチル　２－(クロロメチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキシレート

【化２３】

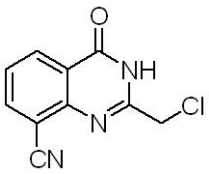


Ｎ$_2$雰囲気下、クロロアセトニトリル(９ｇ、１２０ｍｍｏｌ、５ｅｑ)およびジメチル２－アミノテレフタレート(５ｇ、２３．９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)を４．５Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン溶液(８０ｍＬ)に溶解し、混合物を５０℃で３時間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、沈殿をろ過により回収し、ジオキサン(１０ｍＬ)で洗浄し、真空下で乾燥させて表題化合物(６ｇ、９８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２５３．０

【０１９７】

Ｉｎｔ－Ａ１７：２－(クロロメチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－カルボニトリル

【化２４】



工程１：エチル　２－アミノ－３－ブロモベンゾエート

０℃で、２－アミノ－３－ブロモ安息香酸(１.１ｇ、５.１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびCs_2CO_3(３.３ｇ、１０.２ｍｍｏｌ、２ｅｑ)のＤＭＦ(１０ｍＬ)懸濁液にＥｔＩ(０.９５ｇ、６.１ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を滴下添加した。その後、混合物をＲＴまで昇温させ、１６時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(８２０ｍｇ、６８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４４.１。

【０１９８】

工程２：エチル　２－アミノ－３－シアノベンゾエート

エチル　２－アミノ－３－ブロモベンゾエート(３４０ｍｇ、１.４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＮＭＰ(４ｍＬ)溶液にＣｕＣＮ(２５１ｇ、２.８ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物を１８０℃で４時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、水(２０ｍＬ)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１７０ｍｇ、６４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　１９１.３。

【０１９９】

工程３：２－(クロロメチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－カルボニトリル

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、エチル　２－アミノ－３－シアノベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２２０.２。

【０２００】

Ｉｎｔ－Ａ１８：２－(クロロメチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボニトリル

【化２５】

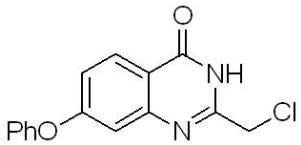


Ｉｎｔ－Ａ１７に記載の方法に従って、２－アミノ－４－ブロモ安息香酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２２０.１。

【０２０１】

Ｉｎｔ－Ａ１９：２－(クロロメチル)－７－フェノキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２６】

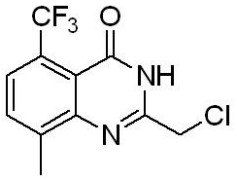


工程１：メチル　２－ニトロ－４－フェノキシベンゾエート

メチル　４－フルオロ－２－ニトロベンゾエート(１.０ｇ、５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＰｈＯＨ(０.７９ｇ、７.５ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)のＤＭＳＯ(１０ｍＬ)溶液にK_2CO_3(１.３８ｇ、１０ｍｍｏｌ、２ｅｑ)を添加し、混合物を９０℃で２時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、水(５０ｍＬ)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(６０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１.２ｇ、８８％)を白色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

【０２０２】

工程２：メチル　２－アミノ－４－フェノキシベンゾエート
　メチル　２－ニトロ－４－フェノキシベンゾエート(１.２ｇ、４.４ｍｍｏｌ)のＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ)溶液にＰｄ(ＯＨ)$_2$／Ｃ(１.２ｇ、５％、湿潤)を添加し、Ｈ$_2$雰囲気下(１ａｔｍ)、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物(１.１５ｇ、１００％)を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２４４.１。
【０２０３】
工程３：２－(クロロメチル)－７－フェノキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－フェノキシベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８７.１。
【０２０４】
Ｉｎｔ－Ａ２０：２－(クロロメチル)－８－メチル－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化２７】



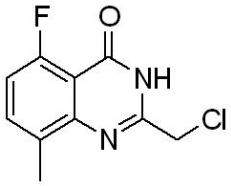
工程１：７－メチル－４－(トリフルオロメチル)インドリン－２，３－ジオン
　抱水クロラール(４.４ｇ、２６.４ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)およびＮａ$_2$ＳＯ$_4$(１３.６ｇ)の水(２０ｍＬ)溶液に、２－メチル－５－(トリフルオロメチル)アニリン(４.２ｇ、２４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)の濃ＨＣｌ(２.５ｍＬ)を滴下添加し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(５.４６ｇ)の水(２０ｍＬ)水溶液を添加した。その後、混合物を７０℃で６時間加熱し、ＲＴまで冷却し、ろ過した。ろ過ケークを水(２０ｍＬ×３)で洗浄し、乾燥させて表題化合物(２ｇ、３６％)を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２４７.３。
【０２０５】
工程２：２－アミノ－３－メチル－６－(トリフルオロメチル)安息香酸
　７－メチル－４－(トリフルオロメチル)インドリン－２，３－ジオン(５００ｍｇ、２.２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)の２Ｍ　ＮａＯＨ(２.５ｍＬ、２.３ｅｑ)溶液にＨ$_2$Ｏ$_2$(３０％、０.６ｍＬ)を添加し、混合物を５０℃で一晩撹拌した。混合物をＲＴまで冷却し、水(５ｍＬ)で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ６～７に調製した。得られた固体をろ過により回収し、水(１０ｍＬ×２)で洗浄し、乾燥させて表題化合物(４５０ｍｇ、８６％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２０.１。
【０２０６】
工程３：メチル　２－アミノ－３－メチル－６－(トリフルオロメチル)ベンゾエート
　０℃で、２－アミノ－３－メチル－６－(トリフルオロメチル)安息香酸(１.０ｇ、４.４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(１.２ｇ、８.８ｍｍｏｌ、２ｅｑ)のＤＭＦ(２０ｍＬ)懸濁液にＭｅＩ(０.９ｇ、６.１ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、１６時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(７４０ｍｇ、６９％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２３４.２。
【０２０７】
工程４：２－(クロロメチル)－８－メチル－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－３－メチル－６－(トリフ

ルオロメチル)ベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２７７.１。

【０２０８】

Ｉｎｔ－Ａ２１：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２８】

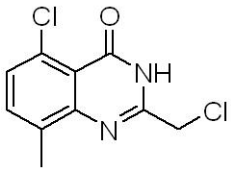


Ｉｎｔ－Ａ２０、工程２、３および４に記載の方法に従って、４－フルオロ－７－メチルインドリン－２，３－ジオンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２７.１。

【０２０９】

Ｉｎｔ－Ａ２２：５－クロロ－２－(クロロメチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２９】

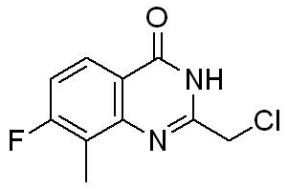


Ｉｎｔ－Ａ２０に記載の方法に従って、５－クロロ－２－メチルアニリンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２４３.０。

【０２１０】

Ｉｎｔ－Ａ２３：２－(クロロメチル)－７－フルオロ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化３０】



工程１：メチル　２－アミノ－４－フルオロ－３－メチルベンゾエート

Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、２－アミノ－４－フルオロ－３－メチル安息香酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１８４.１。

【０２１１】

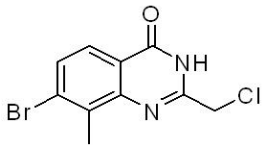
工程２：２－(クロロメチル)－７－フルオロ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－フルオロ－３－メチルベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２７.１。

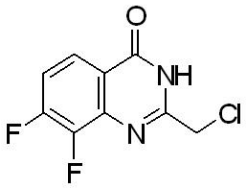
【０２１２】

Ｉｎｔ－Ａ２４：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

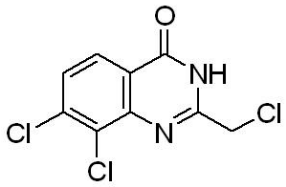
【化３１】



工程１：メチル　２－アミノ－４－ブロモ－３－メチルベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、２－アミノ－４－ブロモ－３－メチル安息香酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２９.９。
【０２１３】
工程２：２－(クロロメチル)－７－ブロモ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－ブロモ－３－メチルベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８６.９。
【０２１４】
Ｉｎｔ－Ａ２５：２－(クロロメチル)－７，８－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化３２】

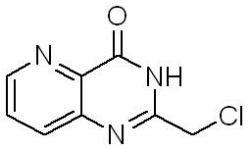


工程１：メチル　２－アミノ－３，４－ジフルオロベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、２－アミノ－３，４－ジフルオロ安息香酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１８８.１。
【０２１５】
工程２：２－(クロロメチル)－７，８－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－３，４－ジフルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２３１.０。
【０２１６】
Ｉｎｔ－Ａ２６：７，８－ジクロロ－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化３３】



工程１：メチル　２－アミノ－３，４－ジクロロベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、２－アミノ－３，４－ジクロロ安息香酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２０.０。
【０２１７】
工程２：７，８－ジクロロ－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、２－アミノ－３，４－ジクロロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２６３.０。
【０２１８】
Ｉｎｔ－Ａ２７：２－(クロロメチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

【化３４】

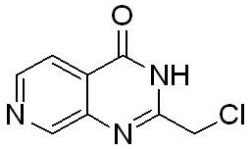


マイクロ波中で１時間、１２０℃以外Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル３－アミノピコリネートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９６.０。

【０２１９】

Ｉｎｔ－Ａ２８：２－(クロロメチル)ピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

【化３５】

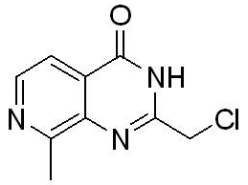


マイクロ波中１時間、１２０℃以外Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　３－アミノイソニコチネートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９６.０。

【０２２０】

Ｉｎｔ－Ａ２９：２－(クロロメチル)－８－メチルピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

【化３６】



工程１：メチル　３－アミノ－２－メチルイソニコチネート

N_2雰囲気下、メチル　３－アミノ－２－クロロイソニコチネート(２.０ｇ、１０.７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン(４.０ｇ、３２.２ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)の１，４－ジオキサン(４０ｍＬ)溶液に$Pd(dppf)Cl_2$(１.６ｇ、２.１ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)およびK_2CO_3(３.０ｇ、２１.４ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物をマイクロ波中、１００℃で１時間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(４０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１～３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１.９ｇ、１００％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１６７.１。

【０２２１】

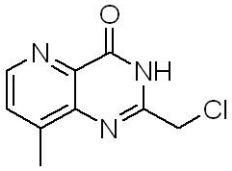
工程２：２－(クロロメチル)－８－メチルピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

封管中で３日間、１２０℃で加熱する以外Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　３－アミノ－２－メチルイソニコチネートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２１０.１。

【０２２２】

Ｉｎｔ－Ａ３０：２－(クロロメチル)－８－メチルピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

【化３７】



工程１：メチル　３－アミノ－４－メチルピコリネート

２－ブロモ－４－メチルピリジン－３－アミン(１.０ｇ、５.３ｍｍｏｌ)のメタノール(２０ｍＬ)溶液にＰｄＣｌ$_2$(ｄｐｐｆ)(３９０ｍｇ、５％、湿潤)を添加し、ＣＯ雰囲気下(３０ａｔｍ)、混合物を７０℃で一晩加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３７０ｍｇ、４１％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１６７.１。

【０２２３】

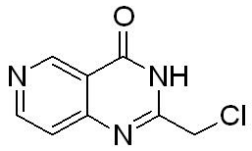
工程２：２－(クロロメチル)－８－メチルピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

封管中、２日間、１００℃以外Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　３－アミノ－４－メチルピコリネートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２１０.０。

【０２２４】

Ｉｎｔ－Ａ３１：２－(クロロメチル)ピリド[４，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

【化３８】

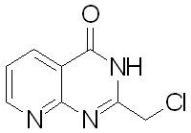


４－アミノピリジン－３－カルボキサミド(５０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)、ＤＭＡＰ(２ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)およびＤＩＰＥＡ(１４１ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ)の混合物に２－クロロアセチルクロライド(８２ｍｇ、０.７ｍｍｏｌ、２ｅｑ)を添加し、混合物をマイクロ波中で１０分間、１００℃で加熱した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、固体をろ過により回収して表題化合物(６６ｍｇ、９３％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９６.０。

【０２２５】

Ｉｎｔ－Ａ３２：２－(クロロメチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン

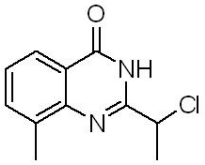
【化３９】



工程１：２－[(２－クロロアセチル)アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド。

０℃で、２－アミノピリジン－３－カルボキサミド(４００ｍｇ、２.９ｍｍｏｌ)およびピリジン(０.７ｍＬ、８.８ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２０ｍＬ)溶液に２－クロロアセチルクロライド(３６２ｍｇ、３.２ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)を滴下添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、その後ＲＴに昇温させ、一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)に注ぎ、ＤＣＭ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１８０ｍｇ、２９％)を黒色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２１４.１。

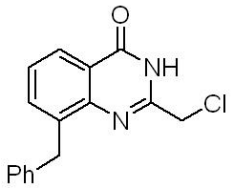
【０２２６】
工程２：２－(クロロメチル)－３Ｈ－ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４－オン。
２－[(２－クロロアセチル)アミノ]ピリジン－３－カルボキサミド(１００ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)のトルエン(１０ｍＬ)溶液にｐ－ＴＳＡ(１６１ｍｇ、０.９ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を還流温度で４時間加熱した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、Ｃ１８カラム、水中に３０～８０％　ＡＣＮ)により精製して表題化合物(２５ｍｇ、２７％)を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９６.０。
【０２２７】
Ｉｎｔ－Ａ３３：２－(１－クロロエチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化４０】



Ｉｎｔ－Ａ１に記載の方法に従って、２－アミノ－３－メチル安息香酸および２－クロロプロパンニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２３.１。
【０２２８】
Ｉｎｔ－Ａ３４：２－(２－クロロエチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化４１】



Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－３－メチルベンゾエートおよび３－クロロプロパンニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２３.１。
【０２２９】
Ｉｎｔ－Ａ３５：８－ベンジル－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化４２】



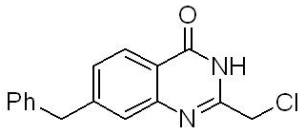
工程１：エチル　２－アミノ－３－ベンジルベンゾエート
N_2雰囲気下、エチル　２－アミノ－３－ブロモベンゾエート(４８８ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ／水(２４ｍＬ、５：１)溶液に、カリウム　ベンジルトリフルオロボレート(４００ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)(８０ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ、０.０５ｅｑ)およびCs_2CO_3(２.０ｇ、６.１ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)を添加し、混合物を８０℃で３日間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(４０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１９０ｍｇ、２８％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２５６.１。
【０２３０】
工程２：８－ベンジル－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、エチル　２－アミノ－４－ブロモベンゾエート

およびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８５．２。

【０２３１】

Ｉｎｔ－Ａ３６：７－ベンジル－２－(クロロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化４３】

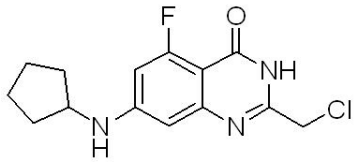


Ｉｎｔ－Ａ３５に記載の方法に従って、エチル　２－アミノ－４－ブロモベンゾエートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８５．１。

【０２３２】

Ｉｎｔ－Ａ３７：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化４４】



工程１：メチル　２－アミノ－４，６－ジフルオロベンゾエート

Ｉｎｔ－Ａ２０、工程２および３に記載の方法に従って、４，６－ジフルオロインドリン－２，３－ジオンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１８８．０。

【０２３３】

工程２：メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエート

メチル　２－アミノ－４，６－ジフルオロベンゾエート(３ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)のＤＭＳＯ(５ｍＬ)溶液にシクロペンタンアミン(２．７３ｇ、３２．０ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ)を添加し、混合物を８０℃で一晩加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(５ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(４０ｍＬ×２)で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＤＣＭ、４０：１、ｖ／ｖから石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３０：１～２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(８６３ｍｇ、２１％)を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２５３．１。

【０２３４】

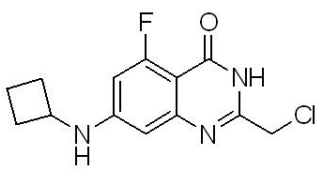
工程３：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９６．１。

【０２３５】

Ｉｎｔ－Ａ３８：２－(クロロメチル)－７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化４５】



工程１：メチル　２－アミノ－４－(シクロブチルアミノ)－６－フルオロベンゾエート

Ｉｎｔ－Ａ３７、工程２に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４，６－ジフル

オロベンゾエートおよびシクロブタンアミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２３９.１。

【０２３６】

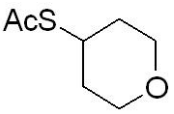
工程２：２－(クロロメチル)－７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロブチルアミノ)－６－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８２.１。

【０２３７】

Ｉｎｔ－Ｂ１：Ｓ－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)　エタンチオエート

【化４６】



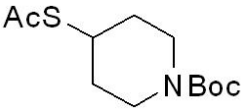
　Ｎ$_2$雰囲気下、４－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(５０.０ｇ、３０３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(３００ｍＬ)溶液にＫＳＡｃ(４１.５ｇ、３６４ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一夜撹拌した。混合物を水(７００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(４１.５ｇ、６８％)を褐色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　３.９１－３.８７(ｍ、２Ｈ)、３.７１－３.６４(ｍ、１Ｈ)、３.５７－３.５１(ｍ、２Ｈ)、２.３１(ｓ、３Ｈ)、１.９２－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.７１－１.６２(ｍ、２Ｈ)。

【０２３８】

Ｉｎｔ－Ｂ２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(アセチルチオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

【化４７】



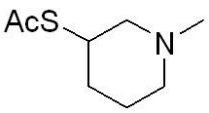
　Ｉｎｔ－Ｂ１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ブロモピペリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　３.８７－３.８４(ｍ、２Ｈ)、３.６４－３.５７(ｍ、１Ｈ)、３.０８－３.０２(ｍ、２Ｈ)、２.３１(ｓ、３Ｈ)、１.９２－１.８７(ｍ、２Ｈ)、１.５８－１.４５(ｍ、２Ｈ)、１.４５(ｓ、９Ｈ)。

【０２３９】

Ｉｎｔ－Ｂ３：Ｓ－(１－メチルピペリジン－３－イル)　エタンチオエート

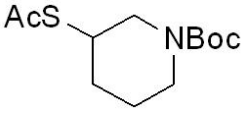
【化４８】



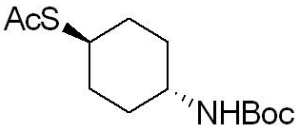
工程１：１－メチルピペリジン－３－イル　メタンスルホネート

　０℃で、１－メチルピペリジン－３－オール(２.０ｇ、１７.４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびトリエチルアミン(３.５ｇ、３４.８ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)のＤＣＭ(２０ｍＬ)溶液にメタンスルホニルクロライド(２.４ｇ、２１ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、３時間撹拌した。混合物をＤＣＭ(１２０ｍＬ)で希釈し、０.５Ｍ　ＨＣｌ(４０ｍＬ)および水(４０ｍＬ)で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(３.３ｇ、９９％)を明黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用したＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９４.１。

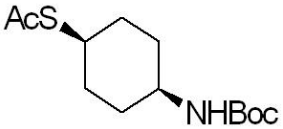
【０２４０】
工程２：Ｓ－(１－メチルピペリジン－３－イル) エタンチオエート
　N_2雰囲気下、１－メチルピペリジン－３－イル　メタンスルホネート(１.６ｇ、８.１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(５０ｍＬ)溶液にＫＳＡｃ(１.１ｇ、９.７ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１ｇ、７１％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ １７４.１。
【０２４１】
Ｉｎｔ－Ｂ４：ｔｅｒｔ－ブチル　３－(アセチルチオ)ピペリジン－１－カルボキシレート
【化４９】



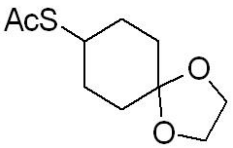
　Ｉｎｔ－Ｂ３に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H-56]^+$　２０３.１。
【０２４２】
Ｉｎｔ－Ｂ５－ｔｒａｎｓ：Ｓ－(ｔｒａｎｓ－４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル) エタンチオエート
【化５０】



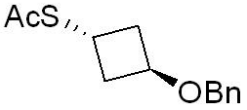
および
Ｉｎｔ－Ｂ５－ｃｉｓ：Ｓ－(ｃｉｓ－４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル) エタンチオエート
【化５１】



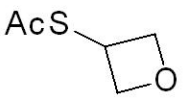
　Ｉｎｔ－Ｂ３に記載の方法に従って、ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル (４－ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメートから表題化合物を製造した。カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１、ｖ／ｖ)により精製して２つの分離された異性体を得た。Ｉｎｔ－Ｂ５－ｔｒａｎｓ：ＬＣＭＳ：$[M+H-100]^+$　１７４.１；Ｉｎｔ－Ｂ５－ｃｉｓ：ＬＣＭＳ：$[M+H-100]^+$　１７４.１。
【０２４３】
Ｉｎｔ－Ｂ６：Ｓ－１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル　エタンチオエート
【化５２】



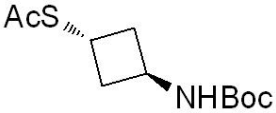
Ｉｎｔ－Ｂ３に記載の方法に従って、１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－オールから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　３.９３(ｓ、４Ｈ)、３.５６－３.５１(ｍ、１Ｈ)、２.３２(ｓ、３Ｈ)、２.００－１.９６(ｍ、２Ｈ)、１.７７－１.６５(ｍ、６Ｈ)。
【０２４４】
Ｉｎｔ－Ｂ７：Ｓ－((ｔｒａｎｓ)－３－(ベンジルオキシ)シクロブチル)　エタンチオエート
【化５３】



工程１：ｃｉｓ－３－(ベンジルオキシ)シクロブタノール
Ｂｉｏｏｒｇ. Ｍｅｄ. Ｃｈｅｍ. 2013, 21, 643に記載の方法に従って、３－(ベンジルオキシ)シクロブタノン(５.０ｇ、２８.４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)から表題化合物(５.２ｇ、１００％)を無色油状物として製造し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　７.３６－７.２８(ｍ、５Ｈ)、４.４２(ｓ、２Ｈ)、３.９５－３.８８(ｍ、１Ｈ)、３.６６－３.６０(ｍ、１Ｈ)、２.７５－２.６９(ｍ、２Ｈ)、１.９８－１.９０(ｍ、２Ｈ)。
【０２４５】
工程２：(ｃｉｓ)－３－(ベンジルオキシ)シクロブチル　メタンスルホネート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｃｉｓ－３－(ベンジルオキシ)シクロブタノールから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　７.３７－７.２８(ｍ、５Ｈ)、４.６９－４.６１(ｍ、１Ｈ)、４.４３(ｓ、２Ｈ)、３.７７－３.７０(ｍ、１Ｈ)、２.９８(ｓ、３Ｈ)、２.８６－２.８１(ｍ、２Ｈ)、２.３７－２.３０(ｍ、２Ｈ)。
【０２４６】
工程３：Ｓ－(ｔｒａｎｓ－３－(ベンジルオキシ)シクロブチル)　エタンチオエート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、(ｃｉｓ)－３－(ベンジルオキシ)シクロブチル　メタンスルホネートから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　７.３７－７.２７(ｍ、５Ｈ)、４.４０(ｓ、２Ｈ)、４.２９－４.２３(ｍ、１Ｈ)、４.０１－３.９５(ｍ、１Ｈ)、２.６４－２.５７(ｍ、２Ｈ)、２.２９(ｓ、３Ｈ)、２.２８－２.２３(ｍ、２Ｈ)。
【０２４７】
Ｉｎｔ－Ｂ８：Ｓ－オキセタン－３－イル　エタンチオエート
【化５４】



Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、商業的に入手可能なオキセタン－３－イル　４－メチルベンゼンスルホネートから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　５.０５(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、４.６９－４.６２(ｍ、１Ｈ)、４.５８(ｔ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、２.３３(ｓ、３Ｈ)。
【０２４８】
Ｉｎｔ－Ｂ９：Ｓ－(ｔｒａｎｓ－３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)　エタンチオエート
【化５５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル （ｃｉｓ－３－ヒドロキシシクロブチル)カルバメート
０℃で、ｃｉｓ－３－アミノシクロブタノール塩酸塩(９００ｍｇ、７.３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のエタノール(５ｍＬ)およびＥｔ$_3$Ｎ(５ｍＬ)溶液にＢｏｃ$_2$Ｏ(８００ｍｇ、３.７ｍｍｏｌ、０.５ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(１.２ｇ、８８％)を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１８８.２。

【０２４９】

工程２：(ｃｉｓ)－３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル　メタンスルホネート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル （ｃｉｓ－３－ヒドロキシシクロブチル)カルバメートから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　７.２１(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.７０－４.６３(ｍ、１Ｈ)、３.６５－３.５８(ｍ、１Ｈ)、３.１２(ｓ、３Ｈ)、２.６９－２.６３(ｍ、２Ｈ)、２.１６－２.０９(ｍ、２Ｈ)、１.３７(ｓ、９Ｈ)。

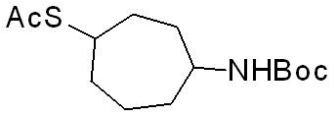
【０２５０】

工程３：Ｓ－(ｔｒａｎｓ－３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)エタンチオエート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、ｃｉｓ－３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル　メタンスルホネートから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　７.２９(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.１１－４.０４(ｍ、１Ｈ)、３.８４－３.７９(ｍ、１Ｈ)、２.４６－２.３９(ｍ、２Ｈ)、２.２９(ｓ、３Ｈ)、２.１８－２.１２(ｍ、２Ｈ)、１.３７(ｓ、９Ｈ)。

【０２５１】

Ｉｎｔ－Ｂ１０：Ｓ－(４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘプチル)　エタンチオエート

【化５６】

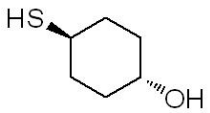


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル （４－オキソシクロヘプチル)カルバメート
Liu, H.; et al, Chem. Eur. J. 2012, 18, 11889に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル （４－オキソシクロヘキシル)カルバメートから表題化合物を製造した：Ｎ$_2$雰囲気雰囲気下、－７８℃で、ｎ－ＢｕＬｉ(２Ｍ　ヘキサン溶液、９.７６ｍＬ、２４.４ｍｍｏｌ、１.３ｅｑ)のＥｔ$_2$Ｏ(５０ｍＬ)溶液にＴＭＳＣＨ$_2$Ｎ$_2$(１２ｍＬ、２４.４ｍｍｏｌ、１.３ｅｑ)を滴下添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル （４－オキソシクロヘキシル)カルバメート(４.０ｇ、１８.８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＥｔ$_2$Ｏ(５０ｍＬ)溶液を滴下添加し、溶液を－７８℃でさらに３０分間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ(１.６ｍＬ)でクエンチし、ＲＴまで昇温させ、水(５０ｍＬ)で希釈し、Ｅｔ$_2$Ｏ(５０ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、８：１～６：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物を２：１の異性体混合物(１.８ｇ、４２％)を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　２.５９－２.４６(ｍ、１Ｈ)、２.３３－２.１２(ｍ、４Ｈ)、２.０１－１.６８(ｍ、４Ｈ)、１.４３(ｓ、９Ｈ)、１.２５－１.０６(ｍ、２Ｈ)。

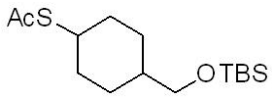
【０２５２】

工程２：Ｓ－(４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘプチル)　エタンチオ

エート
Ｉｎｔ－Ｂ７に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル (４－オキソシクロヘプチル)カルバメートから表題化合物を製造し、２：１の異性体混合物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$) δ ３.６９－３.５２(ｍ、２Ｈ)、２.３２(ｓ、１Ｈ)、２.０４(ｓ、２Ｈ)、２.１２－１.８５(ｍ、４Ｈ)、１.８５－１.５４(ｍ、６Ｈ)、１.４３(ｓ、９Ｈ)。
【０２５３】
Ｉｎｔ－Ｂ１１：ｔｒａｎｓ－４－メルカプトシクロヘキサノール
【化５７】

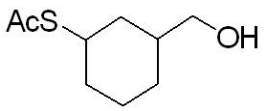


７－オキサビシクロ[２.２.１]ヘプタン(１ｇ、１０.２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のエタノール(１０ｍＬ)溶液にｐ－ＴＳＡ(２.９１ｇ、１５.３ｍｍｏｌ)およびチオ尿素(１.２ｇ、１５.８ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物を還流温度で２１時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、ＮａＯＨ(１.３ｇ)および水(３ｍＬ)を添加し、溶液を還流温度でさらに２時間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、ＮａＯＨ(１.３ｇ)および水(３ｍＬ)を添加し、溶液を還流温度でさらに２時間加熱し、その後ＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(１５ｍＬ)で希釈し、１Ｍ ＨＣｌでｐＨ３～４に調製し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５００ｍｇ、３７％)を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ ６.１８(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.５１(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.４１－３.３６(ｍ、１Ｈ)、２.７３－２.６４(ｍ、１Ｈ)、１.９６－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.７２－１.８１(ｍ、２Ｈ)、１.３６－１.２６(ｍ、２Ｈ)、１.２３－１.１７(ｍ、２Ｈ)。
【０２５４】
Ｉｎｔ－Ｂ１２：Ｓ－(４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル) エタンチオエート
【化５８】

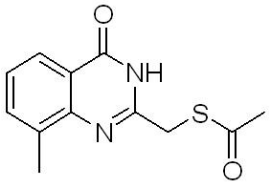


工程１：４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル メタンスルホネート
米国特許出願公開第２００５／００５４６５８号に記載の方法に従って、エチル ４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート(５４.３ｇ、３００ｍｍｏｌ)から表題化合物を製造し、１：１のｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体混合物(９１.０ｇ、９４％)を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$) δ ５.０４－４.９４(ｍ、１Ｈ)、４.６４－４.５２(ｍ、１Ｈ)、３.４４(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.４０(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０１(ｓ、３Ｈ)、３.００(ｓ、３Ｈ)、２.２１－２.１５(ｍ、２Ｈ)、２.１０－２.０６(ｍ、２Ｈ)、１.９０－１.８３(ｍ、２Ｈ)、１.６９－１.５０(ｍ、６Ｈ)、１.４０－１.３３(ｍ、４Ｈ)、１.１２－１.０１(ｍ、２Ｈ)、０.８９(ｓ、９Ｈ)、０.８８(ｓ、９Ｈ)、０.０４(ｓ、６Ｈ)、０.０３(ｓ、６Ｈ)。
【０２５５】
工程２：Ｓ－(４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル) エタンチオエート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル　メタンスルホネートから表題化合物を製造した。
ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体比＝１：２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　３.４９－３.４５(ｍ、１Ｈ)、３.４２－３.３８(ｍ、２Ｈ)、２.３０(ｓ、２Ｈ)、２.２９(ｓ、１Ｈ)、２.１２－１.１１(ｍ、９Ｈ)、０.８９(ｓ、６Ｈ)、０.８８(ｓ、３Ｈ)、０.０４(ｓ、４Ｈ)、０.０３(ｓ、２Ｈ)。
【０２５６】
Ｉｎｔ－Ｂ１３：Ｓ－(３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)　エタンチオエート
【化５９】



工程１：エチル　３－((メチルスルホニル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、エチル　３－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートから表題化合物を製造した。
Ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体比＝２：３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　５.０５(ｍ、０.４Ｈ)、４.６６－４.５９(ｍ、０.６Ｈ)、４.１４(ｑ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.０１(ｓ、３Ｈ)、２.３９－２.３７(ｍ、１Ｈ)、２.１６－２.１４(ｍ、１Ｈ)、１.９４－１.８７(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.３２(ｍ、５Ｈ)、１.２５(ｔ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、３Ｈ)。
【０２５７】
工程２：３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル　メタンスルホネート
エチル　３－((メチルスルホニル)オキシ)シクロヘキサンカルボキシレート(７.２ｇ、２８.８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＥ(２０ｍＬ)溶液に、ＬｉＢＨ$_4$のＴＨＦ(１４.４ｍＬ、２Ｍ、２８.８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)溶液を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水(８０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(４.７ｇ、７８％)を無色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。
Ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体比＝３：７
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　５.０５(ｍ、０.３Ｈ)、４.６４－４.５９(ｍ、０.７Ｈ)、３.５２－３.４４(ｍ、２Ｈ)、２.９９(ｓ、３Ｈ)、２.２３－１.８５(ｍ、４Ｈ)、１.７８－１.２１(ｍ、５Ｈ)。
【０２５８】
工程３：Ｓ－(３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)　エタンチオエート
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルメタンスルホネートから表題化合物を製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　３.９８－３.９５(ｍ、１Ｈ)、３.５３－３.４５(ｍ、２Ｈ)、２.３０(ｓ、３Ｈ)、１.８６－１.４６(ｍ、９Ｈ)。
【０２５９】
中間体Ｃ１：((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)エタンチオエート
【化６０】



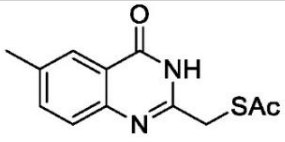
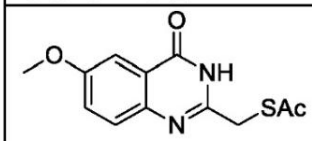
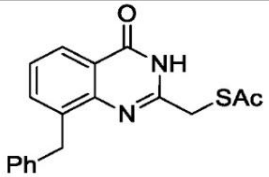
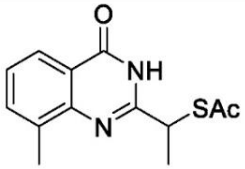
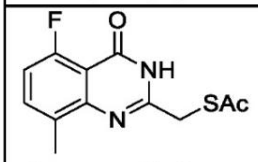
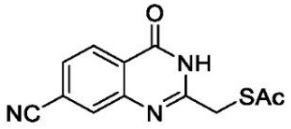
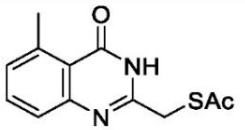
Ｎ$_2$雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ａ１(５.０ｇ、２４ｍｍｏｌ、１ｅｑ)のＤＭＦ(５０ｍＬ)溶液にＡｃＳＨ(３.７ｇ、４８ｍｍｏｌ、２ｅｑ)を添加し、混合物を８０℃で１６時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を石油エーテルで希釈し、得られた沈殿をろ過により回収し、乾燥させて表題生成物(６ｇ、１００％)を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく後の工程で使用した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４９.１。

【０２６０】

中間体Ｃ１に記載の方法に従って、適切な中間体Ａ前駆体およびＡｃＳＨから次の表２の中間体を同様に製造した。

【表３】

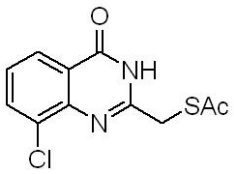
表２

中間体	名称	中間体Ａ前駆体	ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$
 Ｉｎｔ－Ｃ２	Ｓ－((６－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ３	２４９.１
 Ｉｎｔ－Ｃ３	Ｓ－((６－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ６	２６５.１
 Ｉｎｔ－Ｃ４	Ｓ－((８－ベンジル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ３５	３２５.１
 Ｉｎｔ－Ｃ５	Ｓ－(１－(８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)エチル)　エタンチオエート	Ａ３３	２６３.１
 Ｉｎｔ－Ｃ６	Ｓ－((５－フルオロ－８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ２１	２６７.１
 Ｉｎｔ－Ｃ７	Ｓ－((７－シアノ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ１８	２６０.０
 Ｉｎｔ－Ｃ８	Ｓ－((５－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート	Ａ１５	２４９.１

【０２６１】

Ｉｎｔ－Ｃ９：Ｓ－((８－クロロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート

【化６１】



N_2雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ａ７(５３０ｍｇ、２.３ｍｍｏｌ、１ｅｑ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)およびＥｔＯＨ(５ｍＬ)溶液にＡｃＳＨ(２６６ｍｇ、３.５ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物を７０℃で３時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３００ｍｇ、４８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ２６９.０。

【０２６２】

Ｉｎｔ－Ｃ１０：Ｓ－((８－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル) エタンチオエート

【化６２】

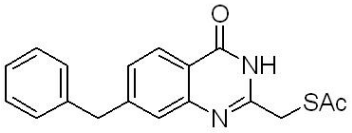


Ｉｎｔ－Ｃ９に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ２６５.１。

【０２６３】

Ｉｎｔ－Ｃ１１：Ｓ－((７－ベンジル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル) エタンチオエート

【化６３】



N_2雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ａ３６(２７ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ、１ｅｑ)および$NaHCO_3$(１０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)のＤＭＦ(３ｍＬ)懸濁液にＡｃＳＨ(８ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(４ｍＬ)で希釈し、得られた沈殿をろ過により回収し、乾燥させて表題生成物(２０ｍｇ、７０％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３２５.１。

【０２６４】

<u>実施例化合物</u>

実施例１：４－オキソ－２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボニトリル

【化６４】



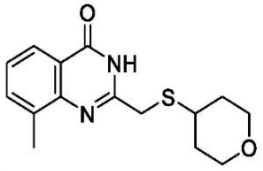
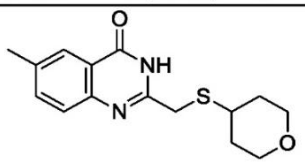
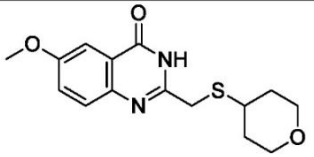
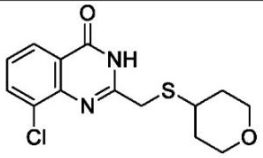
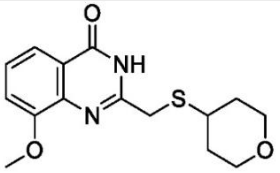
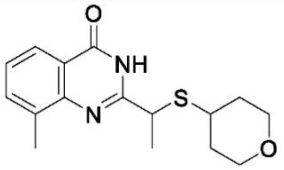
Ｎ$_2$雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ｃ7(６０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１ｅｑ)および４－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン(３８ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(０.５ｍＬ)を添加し、混合物を９０℃で１６時間加熱した。混合物を水(５ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１５ｍｇ、２２％)を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０２.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.３２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０３(ｓ、１Ｈ)、７.７８(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.４３(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.３Ｈｚ、２Ｈ)、３.０９－３.０１(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.９０(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５３(ｍ、２Ｈ)。

【０２６５】

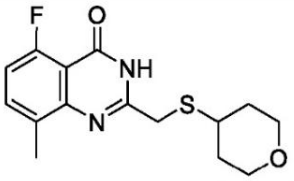
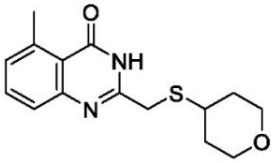
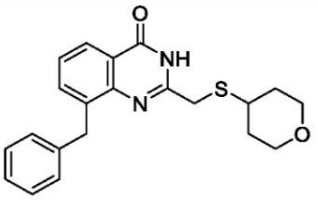
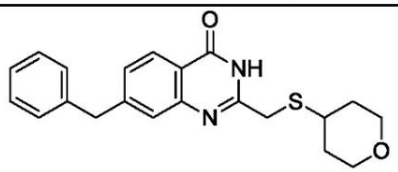
実施例１に記載の方法に従って、適切な中間体Ｃおよび４－ブロモテトラヒドロ－２Ｈ－ピランから表３中の実施例化合物を製造した。

【表４－１】

表３

実施例	名称および構造	中間体
実施例２	 ８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ１
実施例３	 ６－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ２
実施例４	 ６－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ３
実施例５	 ８－クロロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ９
実施例６	 ８－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ１０
実施例７	 ８－メチル－２－(１－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)エチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ５

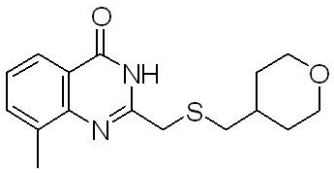
【表４－２】

実施例８	 ５－フルオロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ６
実施例９	 ５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ８
実施例１０	 ８－ベンジル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ４
実施例１１	 ７－ベンジル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｃ１１

【０２６６】

実施例１２：８－メチル－２－((((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化６５】

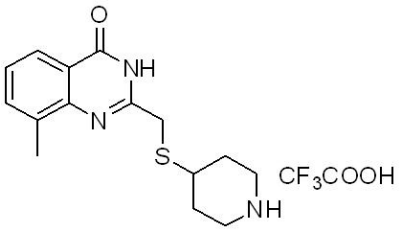


実施例１に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１および４－(ブロモメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピランから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３０５.１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０.２(ｓ、１Ｈ)、８.１３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６２(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.００－３.９０(ｍ、２Ｈ)、３.７４(ｄ、Ｊ＝２.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.３３(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.０Ｈｚ、２Ｈ)、２.６０(ｄ、Ｊ＝２.８Ｈｚ、３Ｈ)、２.４８(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.７８－１.６９(ｍ、３Ｈ)、１.３５－１.２４(ｍ、２Ｈ)。

【０２６７】

実施例１３：８－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化６６】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

N_2雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ｃ１(６.６ｇ、２６.６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびｔｅｒｔ－ブチル　４－ブロモピペリジン－１－カルボキシレート(７.０ｇ、２６.６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(１３０ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(５０ｍＬ)を添加し、混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を水(５０ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、４：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(７.２ｇ、７０％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３９０.２。

【０２６８】

工程２：８－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

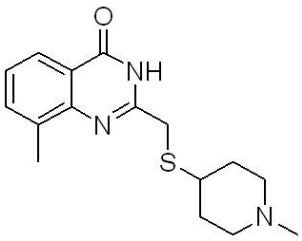
ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(３０ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)をＴＦＡ(５ｍＬ)に溶解し、混合物をＲＴで５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して表題生成物(２０ｍｇ、４５％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２９０.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７５－７.６０(ｍ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０(ｓ、２Ｈ)、３.４２－３.３６(ｍ、２Ｈ)、３.２６－３.１２(ｍ、１Ｈ)、３.０９－２.９７(ｍ、２Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.３２－２.２８(ｍ、２Ｈ)、１.８３－１.７４(ｍ、２Ｈ)。

【０２６９】

実施例１４：８－メチル－２－(((１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化６７】



実施例１３の化合物(１６０ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびホルムアルデヒド(３０％　水溶液、０.３４ｍＬ、３.７ｍｍｏｌ、１０.０ｅｑ)のＭｅＯＨ(１０ｍＬ)溶液にＡｃＯＨ(６７ｍｇ、１.１ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)および$NaCNBH_3$(９３ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ、４.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５０ｍｇ、３０％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３０４.２；

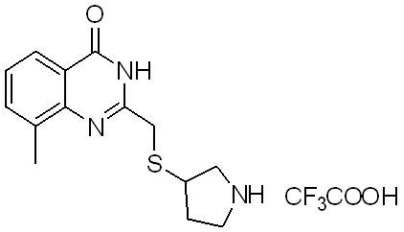
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.９４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.５８(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７４(ｓ、２Ｈ)、

３.２８－３.２５(ｍ、２Ｈ)、３.０２(ｂｒｓ、１Ｈ)、２.７９(ｔ、Ｊ＝１１.８Ｈｚ、２Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、２.２５－２.２１(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.７２(ｍ、２Ｈ)。

【０２７０】

実施例１５：８－メチル－２－((ピロリジン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化６８】



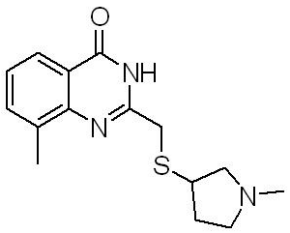
実施例１３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１およびｔｅｒｔ－ブチル　３－ブロモピロリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２７６.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、９.００(ｓ、２Ｈ)、７.９４(ｄ、Ｊ＝７.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.６５(ｄｔ、Ｊ＝１２.８、６.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.５９－３.４９(ｍ、１Ｈ)、３.３１－３.１５(ｍ、２Ｈ)、３.１４－３.０４(ｍ、１Ｈ)、２.５２(ｓ、３Ｈ)、２.３６－２.３５(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.７８(ｍ、１Ｈ)。

【０２７１】

実施例１６：８－メチル－２－(((１－メチルピロリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化６９】



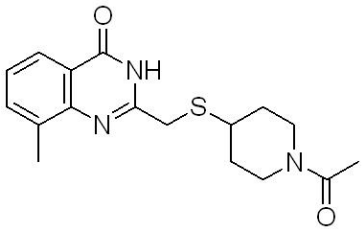
実施例１４に記載の方法に従って、実施例１５の化合物から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２９０.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.３(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.４８－３.３８(ｍ、１Ｈ)、２.８７－２.７７(ｍ、１Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、２.４３(ｄｄ、Ｊ＝１３.２、６.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.２８(ｄｄ、Ｊ＝９.６、５.６Ｈｚ、１Ｈ)、２.２２－２.１１(ｍ、４Ｈ)、１.５６(ｔｄ、Ｊ＝１３.２、６.４Ｈｚ、１Ｈ)。

【０２７２】

実施例１７：２－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７０】



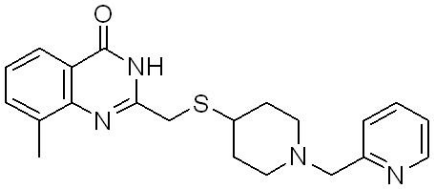
０℃で、実施例１３の化合物(２０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＥｔ$_3$Ｎ(１４ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＡｃ$_2$Ｏ(８ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、一晩撹拌した。混合物をＤＣＭ(３０ｍＬ)で希釈し、水(３０ｍＬ)で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、４３％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３２.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.２８(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８６(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７８(ｓ、２Ｈ)、３.２３－３.０６(ｍ、２Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.８７(ｔ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、１Ｈ)、２.１２－２.０４(ｍ、５Ｈ)、１.６２－１.４１(ｍ、２Ｈ)。

【０２７３】

実施例１８：８－メチル－２－(((１－(ピリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７１】



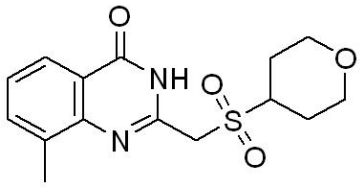
実施例１４に記載の方法に従って、実施例１３の化合物およびピコリンアルデヒドから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８１.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.６９(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、８.０５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.９１(ｔｄ、Ｊ＝７.６、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６９(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５１－７.３８(ｍ、３Ｈ)、４.４７(ｓ、２Ｈ)、３.８３(ｓ、２Ｈ)、３.６２－３.５３(ｍ、２Ｈ)、３.２１(ｔ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、３Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.４３－２.３１(ｍ、２Ｈ)、２.０８－１.９１(ｍ、２Ｈ)。

【０２７４】

実施例１９：８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)スルホニル)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７２】



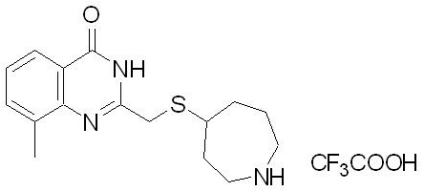
０℃で、実施例２の化合物(５０ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＡｃＯＨ(２ｍＬ)溶液にＨ$_2$Ｏ$_2$(３０％　水溶液、１９５ｍｇ、１.７ｍｍｏｌ、１０.０ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、一晩撹拌した。混合物をＭｅＯＨ(２ｍＬ)で希釈し、カラ

ムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(６ｍｇ、１１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２３.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７２(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４４(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.５５(ｓ、２Ｈ)、４.０２(ｄｄ、Ｊ＝１１.２、４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.９５－３.８６(ｍ、１Ｈ)、３.３７(ｔ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.５４(ｓ、３Ｈ)、２.１３－２.０５(ｍ、２Ｈ)、１.７６－１.６５(ｍ、２Ｈ)。

【０２７５】

実施例２０：２－((アゼパン－４－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化７３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－((メチルスルホニル)オキシ)アゼパン－１－カルボキシレート

　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ－５６]$^+$　２３８.１。

【０２７６】

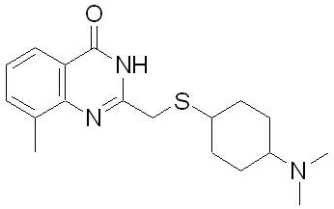
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)アゼパン－１－カルボキシレート

　Ｎ$_2$雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ｃ１(６１５ｍｇ、２.５ｍｍｏｌ、１ｅｑ)およびｔｅｒｔ－ブチル　４－((メチルスルホニル)オキシ)アゼパン－１－カルボキシレート(８００ｍｇ、２.７ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)のＤＭＦ(２０ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(５ｍＬ)を添加し、混合物を８０℃で６時間加熱した。混合物を水(５ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１４０ｍｇ、１４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０４.２。

【０２７７】

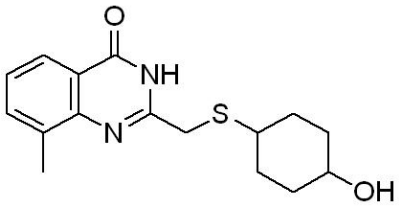
工程３：２－((アゼパン－４－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オントリフルオロアセテート

　Ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)アゼパン－１－カルボキシレート(１４０ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)を３Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン溶液(３ｍＬ)に溶解し、混合物をＲＴで３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水(１０ｍＬ)で希釈し、飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液でｐＨ９～１０に調製し、その後ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８逆相クロマトグラフィー(Ｂｉｏｔａｇｅ、３０％～７０％　ＡＣＮ水溶液、０.１％　ＴＦＡ)により精製して表題化合物(５０ｍｇ、３５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０４.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.４１－３.３４(ｍ、１Ｈ)、３.２４－３.１１(ｍ、４Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.４１－２.３０(ｍ、１Ｈ)、２.２７－２.１７(ｍ、１Ｈ)、２.０６－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.８７－１.７０(ｍ、２Ｈ)。

【０２７８】
実施例２１：２－(((４－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化７４】


工程１：１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル　メタンスルホネート
　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－オールから表題化合物を製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$)　δ　４.８５－４.８０(ｍ、１Ｈ)、３.９７－３.９０(ｍ、４Ｈ)、３.００(ｓ、３Ｈ)、２.０１－１.９６(ｍ、４Ｈ)、１.８７－１.７８(ｍ、２Ｈ)、１.６６－１.６０(ｍ、２Ｈ)。
【０２７９】
工程２：２－(((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例２０、工程２に記載の方法に従って、１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル　メタンスルホネートおよびＩｎｔ－Ｃ１から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４７.１。
【０２８０】
工程３：８－メチル－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　２－(((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン(５００ｍｇ、１.４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＨＣｌ(２０ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(２０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(５１０ｍｇ、１００％)を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３０３.１。
【０２８１】
工程４：２－(((４－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　８－メチル－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(６８ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液にMe_2NH(２Ｍ　ＴＨＦ溶液、２.２ｍＬ、２０.０ｅｑ)および$NaBH(OAc)_3$(９５０ｍｇ、４.５ｍｍｏｌ、２０.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で洗浄し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４０ｍｇ、５５％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３２.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.３６(ｓ、１Ｈ)、３.０８－２.９８(ｍ、１Ｈ)、２.７４(ｓ、３Ｈ)、２.７０(ｓ、３Ｈ)、２.５９(ｄ、Ｊ＝９.５Ｈｚ、３Ｈ)、２.３２－２.２５(ｍ、１Ｈ)、２.１１－２.０５(ｍ、２Ｈ)、１.９０－１.８４(ｍ、３Ｈ)、１.５３－１.３７(ｍ、２Ｈ)。
【０２８２】
実施例２２：２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７５】



８－メチル－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(実施例２１、工程４で製造)(１００ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＭｅＯＨ(１０ｍＬ)溶液にＮａＢＨ$_4$(２５ｍｇ、０.６６ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して３：２のｔｒａｎｓ／ｃｉｓ異性体混合物として、表題化合物(５０ｍｇ、５０％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３０５.１。

【０２８３】

実施例２３：２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび

実施例２４：２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７６】



実施例 23



実施例 24

実施例２２の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ １０ ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。

実施例２３：ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３０５.１；

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.５２(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.７５(ｔ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、１Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.１１(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.９５(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.４４－１.１５(ｍ、４Ｈ)。

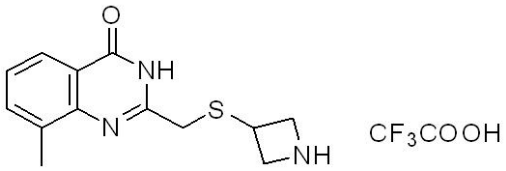
実施例２４：ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３０５.１；

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ８.０２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７２(ｓ、３Ｈ)、２.９９(ｔ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、１.８２－１.７０(ｍ、６Ｈ)、１.６４－１.４９(ｍ、２Ｈ)。

【０２８４】

実施例２５：２－((アゼチジン－３－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン トリフルオロアセテート

【化７７】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)アゼチジン－１－カルボキシレート

実施例１３、工程１に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１およびｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３６２.２。

【０２８５】

工程２：２－((アゼチジン－３－イルチオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

Ｔｅｒｔ－ブチル　３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)アゼチジン－１－カルボキシレート(４０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)を１.５Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ溶液(３ｍＬ)に溶解し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、飽和$Ｎａ_{2}ＣＯ_{3}$水溶液でｐＨ９～１０に調製し、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物(１.８ｍｇ、６％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２６２.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$ＣＤ_{3}ＯＤ$)　δ　８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６８(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４１(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.３５(ｔ、Ｊ＝９.６Ｈｚ、２Ｈ)、４.２７－４.２１(ｍ、１Ｈ)、３.８９(ｔ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、２Ｈ)、２.６２(ｓ、３Ｈ)；^{19}Ｆ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$ＣＤ_{3}ＯＤ$)　δ　－７８.２。

【０２８６】

実施例２６：２－((((ｔｒａｎｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

および

実施例２７：２－((((ｃｉｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化７８】



実施例 26



実施例 27

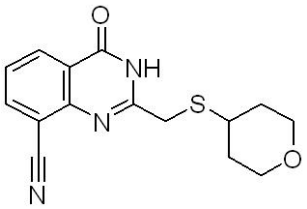
工程１：４－メトキシシクロヘキシル　メタンスルホネート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、４－メトキシシクロヘキサノールから表題化合物を製造した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$ＣＤＣｌ_{3}$)　δ　４.８０－４.７０(ｍ、１Ｈ)、３.３２(ｓ、３Ｈ)、３.３０－３.２５(ｍ、１Ｈ)、３.０１(ｓ、３Ｈ)、２.１２－２.０５(ｍ、１Ｈ)、２.０４－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.８６－１.６５(ｍ、４Ｈ)、１.５５－１.４５(ｍ、１Ｈ)。

【０２８７】

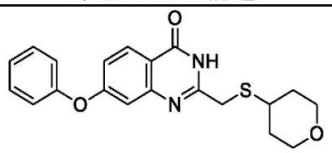
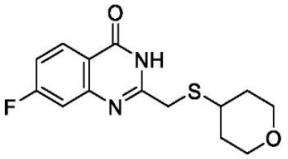
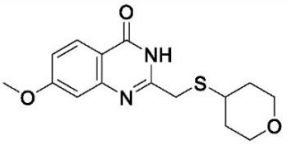
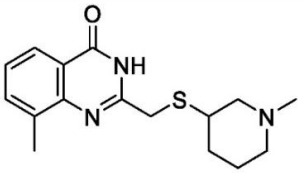
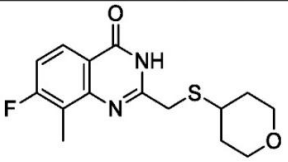
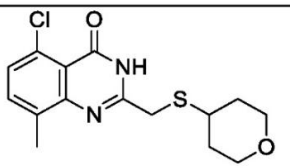
工程２：２－(((４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例２０、工程２に記載の方法に従って、４－メトキシシクロヘキシル　メタンスルホネートおよびＩｎｔ－Ｃ１から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９．１。
【０２８８】
工程３：２－(((ｔｒａｎｓ－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび２－(((ｃｉｓ－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
２－(((４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１．２ｍｍカラム、０．１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。
実施例２６：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９．１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　８．１３(ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ)、７．６１(ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ)、７．３７(ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ)、３．７９(ｓ、２Ｈ)、３．３１(ｓ、３Ｈ)、３．１７－３．１０(ｍ、１Ｈ)、２．６４－２．７１(ｍ、１Ｈ)、２．５９(ｓ、３Ｈ)、２．１４－１．９９(ｍ、４Ｈ)、１．４４－１．３０(ｍ、２Ｈ)、１．２７－１．１７(ｍ、２Ｈ)。
実施例２７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９．１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　８．０６(ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ)、７．５５(ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ)、７．３１(ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ)、３．７８(ｓ、２Ｈ)、３．２９－３．２３(ｍ、１Ｈ)、３．２２(ｓ、３Ｈ)、２．７２－２．６６(ｍ、１Ｈ)、２．５５(ｓ、３Ｈ)、１．８８－１．７６(ｍ、２Ｈ)、１．７２－１．６４(ｍ、４Ｈ)、１．４６－１．３６(ｍ、２Ｈ)。
【０２８９】
実施例２８：４－オキソ－２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－カルボニトリル
【化７９】



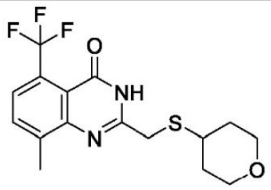
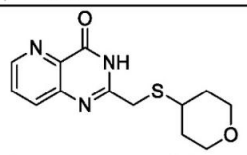
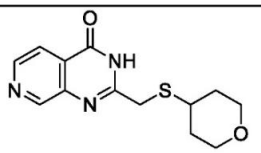
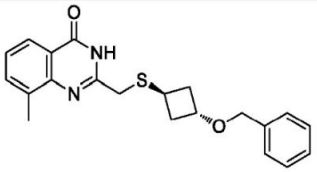
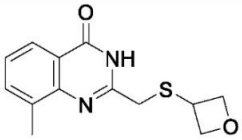
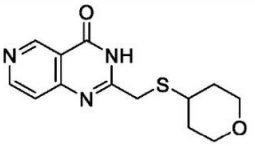
Ｉｎｔ－Ａ１７(３６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)およびＩｎｔ－Ｂ１(２６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(２ｍＬ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１２ｍｇ、２４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０２．１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０．４(ｓ、１Ｈ)、８．４８(ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ)、８．１０(ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ)、７．５６(ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ)、３．９７(ｄｄ、Ｊ＝１２．０、３．６Ｈｚ、２Ｈ)、３．８７(ｓ、２Ｈ)、３．４２(ｔ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ)、２．９９(ｔｄ、Ｊ＝１０．８、５．２Ｈｚ、１Ｈ)、１．９６(ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ)、１．７２－１．６２(ｍ、２Ｈ)。
【０２９０】
実施例２８に記載の方法に従って、適切な中間体Ａおよび中間体Ｂから表４中の実施例化合物を同様に製造した。

【表５－１】

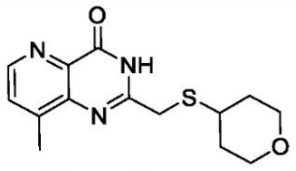
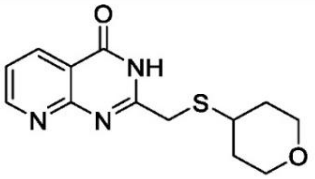
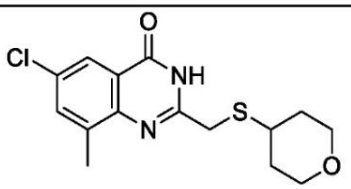
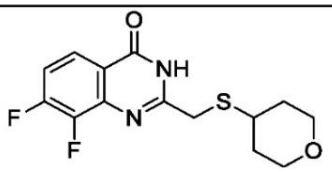
表４

実施例	名称および構造	中間体
実施例２９	 ７－フェノキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ１９、Ｂ１
実施例３０	 ７－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ９、Ｂ１
実施例３１	 ７－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ５、Ｂ１
実施例３２	 ８－メチル－２－(((１－メチルピペリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ１、Ｂ３
実施例３３	 ７－フルオロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２３、Ｂ１
実施例３４	 ５－クロロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２２、Ｂ１

【表５－２】

実施例３５	 ８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２０、Ｂ１
実施例３６	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２７、Ｂ１
実施例３７	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２８、Ｂ１
実施例３８	 ２－((((ｔｒａｎｓ)－３－(ベンジルオキシ)シクロブチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ１、Ｂ７
実施例３９	 ８－メチル－２－((オキセタン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ１、Ｂ８
実施例４０	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[４，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ３１、Ｂ１

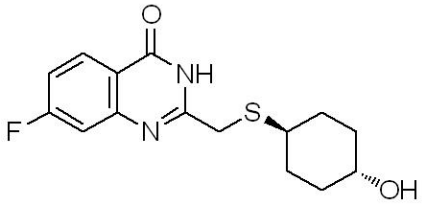
【表５－３】

実施例４１	 ８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ３０、Ｂ１
実施例４２	 ８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，４－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２９、Ｂ１
実施例４３	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	Ａ３２、Ｂ１
実施例４４	 ６－クロロ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ１３、Ｂ１
実施例４５	 ７，８－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ａ２５、Ｂ１

【０２９１】

実施例４６：７－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化８０】



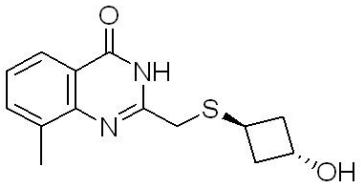
Ｉｎｔ－Ａ９(２００ｍｇ、０.９４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＩｎｔ－Ｂ１１(２４９ｍｇ、１.１３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(３ｍＬ)を添加し、$Ｎ_2$雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(１００ｍＬ)、塩水(１００ｍＬ)で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(１００％　ＥｔＯＡｃ)により精製して表題化合物(２６０ｍｇ、９０％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[Ｍ＋Ｈ]^+$ ３０９.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、８.１５(ｄｄ、Ｊ＝６.４、８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４２－７.３４(ｍ、２Ｈ)、４.５２(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.４１－３.３２(ｍ、１Ｈ)、２.７８－２.６８(ｍ、１Ｈ)、２.０１－１.９２(ｍ、２Ｈ)、１.８５－１.７６(ｍ、２Ｈ)、１.２９－１.１０(ｍ、４Ｈ)。

【０２９２】

実施例４７：２－(((ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシシクロブチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

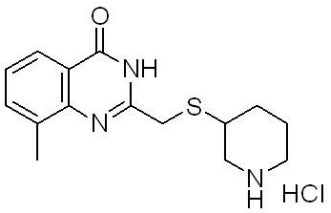
【化８１】



【０２９３】

実施例４８：８－メチル－２－((ピペリジン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化８２】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ４から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[Ｍ＋Ｈ]^+$　３６２.２。

【０２９４】

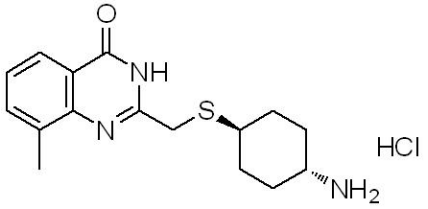
工程２：８－メチル－２－((ピペリジン－３－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

Ｔｅｒｔ－ブチル　３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(１２０ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)を１.５Ｍ　ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ溶液(１０ｍＬ)に溶解し、混合物をＲＴで３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して表題化合物(７０ｍｇ、７９％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２９０.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.４(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.２７－９.１４(ｍ、２Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８７－３.７２(ｍ、２Ｈ)、３.５２－３.４５(ｍ、１Ｈ)、３.２９－３.１８(ｍ、１Ｈ)、３.１８－３.０９(ｍ、１Ｈ)、２.８９－２.７８(ｍ、２Ｈ)、２.５５(ｓ、３Ｈ)、２.０４(ｄｄ、Ｊ＝１８.４、７.６Ｈｚ、１Ｈ)、１.８５－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.５６－１.４１(ｍ、１Ｈ)。

【０２９５】

実施例４９：２－(((ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化８３】

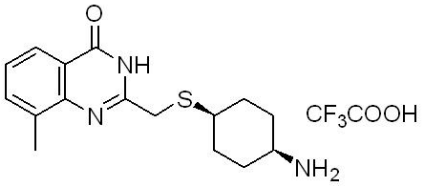


実施例４８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ５－ｔｒａｎｓから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３０４.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７６(ｂｒｓ、３Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.２９－３.２５(ｍ、１Ｈ)、３.０５(ｂｒｓ、１Ｈ)、２.５(ｓ、３Ｈ)、１.９０－１.５７(ｍ、８Ｈ)。

【０２９６】

実施例５０：２－(((ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロ酢酸

【化８４】

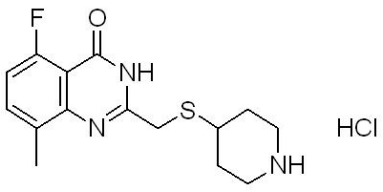


実施例４８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ５－ｃｉｓから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３０４.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７５(ｓ、３Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.２９－３.２５(ｍ、１Ｈ)、３.０５(ｂｒｓ、１Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、１.９０－１.５７(ｍ、８Ｈ)。

【０２９７】

実施例５１：５－フルオロ－８－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化８５】

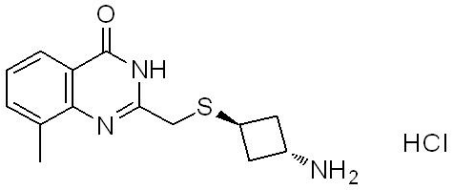


実施例４８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ２１およびＩｎｔ－Ｂ２から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０８.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、９.１１－８.８３(ｍ、２Ｈ)、７.６４(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.１３(ｔ、Ｊ＝９.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.２５－３.１１(ｍ、３Ｈ)、２.８８(ｑ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.４３(ｓ、３Ｈ)、２.１５(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.７３－１.６４(ｍ、２Ｈ)。

【０２９８】

実施例５２：２－(((ｔｒａｎｓ－３－アミノシクロブチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化８６】

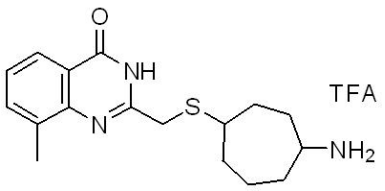


実施例４８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ９から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２７６.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.３(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.３８(ｂｒｓ、３Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.１Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８２－３.７１(ｍ、２Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、２.５３(ｓ、５Ｈ)、２.２１－２.１１(ｍ、２Ｈ)。

【０２９９】

実施例５３：２－(((４－アミノシクロヘプチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化８７】



実施例４８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ１０から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１８.２。

【０３００】

実施例５４：２－(((ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘプチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテートおよび実施例５５：２－(((ｃｉｓ－４－アミノシクロヘプチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化８８】



実施例54



実施例55

実施例５３の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２mmカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例５４：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１８.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、～３.３０(２Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.２９－３.２２(ｍ、１Ｈ)、３.０９－３.０１(ｍ、１Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.２６－２.１６(ｍ、１Ｈ)、２.１１－２.００(ｍ、３Ｈ)、１.７６－１.４９(ｍ、６Ｈ)。

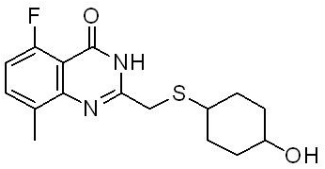
実施例５５：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１８.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、～３.３０(２Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.２８－３.２０(ｍ、１Ｈ)、３.１７－３.０９(ｍ、１Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.２５－２.１５(ｍ、１Ｈ)、２.１２－２.０６(ｍ、１Ｈ)、２.０－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.８０(ｍ、３Ｈ)、１.５７－１.４２(ｍ、３Ｈ)。

【０３０１】

実施例５６：５－フルオロ－２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化８９】



工程１：２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－５－フルオロ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ２１およびＩｎｔ－Ｂ６から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３６５.１。

【０３０２】

工程２：５－フルオロ－８－メチル－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２１、工程３に記載の方法に従って、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－５－フルオロ－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２１.１。

【０３０３】

工程３：５－フルオロ－２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２２に記載の方法に従って、５－フルオロ－８－メチル－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２３.１；

【０３０４】

実施例５７：５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メ

チル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例５８：５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化９０】



実施例 57



実施例 58

実施例５６の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２mmカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例５７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３２３.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.６２(ｄｄ、Ｊ＝８.４、５.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.０６(ｄｄ、Ｊ＝１１.２、８.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.５６－３.４９(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.７３(ｍ、１Ｈ)、２.５２(ｓ、３Ｈ)、２.１６－２.０８(ｍ、２Ｈ)、２.００－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.４２－１.３３(ｍ、２Ｈ)、１.３０－１.２０(ｍ、２Ｈ)。

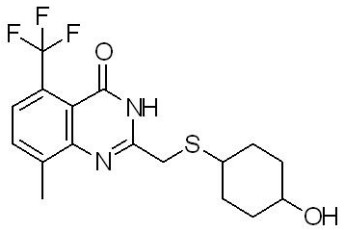
実施例５８：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３２３.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.６１(ｄｄ、Ｊ＝８.４、５.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.０６(ｄｄ、Ｊ＝１１.２、８.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.７７－３.７２(ｍ、１Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.００(ｍ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、１.８３－１.６９(ｍ、６Ｈ)、１.６３－１.５６(ｍ、２Ｈ)。

【０３０５】

実施例５９：２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチル－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化９１】



実施例５６に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ２０およびＩｎｔ－Ｂ６から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.１。

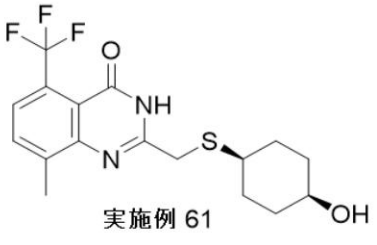
【０３０６】

実施例６０：２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチル－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例６１：２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチル－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化９２】



実施例 60



実施例 61

実施例５９の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２mmカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例６０：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.７８－７.７３(ｍ、２Ｈ)、３.７１(ｓ、２Ｈ)、３.５８－３.４６(ｍ、１Ｈ)、２.８１－２.７３(ｍ、１Ｈ)、２.６４(ｓ、３Ｈ)、２.１２(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.９６(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.４３－１.１８(ｍ、４Ｈ)。

実施例６１：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.８９－７.５８(ｍ、２Ｈ)、３.７７－３.７３(ｍ、１Ｈ)、３.７１(ｓ、２Ｈ)、３.０４－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.６２(ｓ、３Ｈ)、１.８４－１.７９(ｍ、４Ｈ)、１.７７－１.６９(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.５３(ｍ、２Ｈ)。

【０３０７】

実施例６２：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例６３：２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化９３】



実施例 62



実施例 63

工程１：２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチル－キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

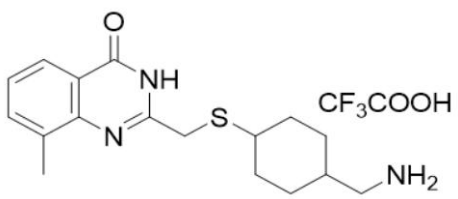
実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ１２から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４３３.２。

【０３０８】

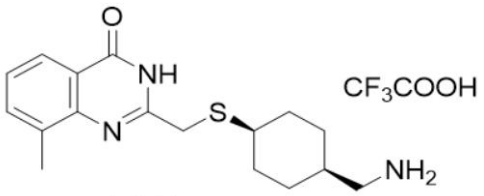
工程２：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１.２ｇ、２.７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液にＴＢＡＦ(９１３ｍｇ、３.５ｍｍｏｌ、１.３ｅｑ)を添加し、混合物を５０℃で６時間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０：１～１５：１、ｖ／ｖ)により精製して実施例６２の化合物(１００ｍｇ、１２％)および実施例６３の化合物(１５０ｍｇ、１７％)を白色固体として得た。実施例６２／実施例６３の化合物が１：３の比で混合したフラクション(４００ｍｇ、４７％)もまた、得られた。

実施例６２：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３１９.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$)　δ　８.１５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４４(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.１４(ｓ、２Ｈ)、３.４２(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、２.７１(ｓ、３Ｈ)、２.７０－２.５９(ｍ、１Ｈ)、２.１１(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.８５(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.５６－１.４３(ｍ、１Ｈ)、１.４１－１.２５(ｍ、２Ｈ)、１.０６－０.９２(ｍ、２Ｈ)。
実施例６３：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３１９.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$)　δ　８.１３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４２(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.０６(ｓ、２Ｈ)、３.５１(ｄ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.２２－３.１１(ｍ、１Ｈ)、２.７０(ｓ、３Ｈ)、１.９１－１.８０(ｍ、２Ｈ)、１.７９－１.６９(ｍ、２Ｈ)、１.６１－１.５４(ｍ、３Ｈ)、１.４７(ｔ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)。
【０３０９】
実施例６４：２－(((４－(アミノメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテートおよび実施例６５：２－(((ｃｉｓ－４－(アミノメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート
【化９４】



実施例 64



実施例 65

工程１：(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネート
　Ｎ$_{2}$雰囲気下、０℃で、実施例６２／実施例６３の化合物の(１：３の混合物、４００ｍｇ、１.３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＥｔ$_{3}$Ｎ(３８１ｍｇ、３.８ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＣＭ(１２ｍＬ)溶液にＭｓＣｌ(２８８ｍｇ、２.６ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、３時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(４９８ｍｇ、１００％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９７.１
【０３１０】
工程２：２－(((４－(アジドメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｎ$_{2}$雰囲気下、(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネート(３５０ｍｇ、０.８８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(８ｍＬ)溶液にＮａＮ$_{3}$(１７２ｍｇ、２.６ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)を添加し、混合物を５０℃で５時間撹拌した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１～５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２００ｍｇ、７５％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４４.２。
【０３１１】
工程３：２－(((４－(アミノメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテートおよび２－(((ｃｉｓ－４－(アミノメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート
　Ｎ$_{2}$雰囲気下、２－(((４－(アジドメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキ

ナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１９０ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(８ｍＬ)および水(０.１ｍＬ)溶液にＰＰｈ$_3$(２１７ｍｇ、０.８４ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで２４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ １０ ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して実施例６４の化合物(４５.８ｍｇ、２６％)および実施例６５の化合物(４５.１ｍｇ、２６％)を白色固体として得た。

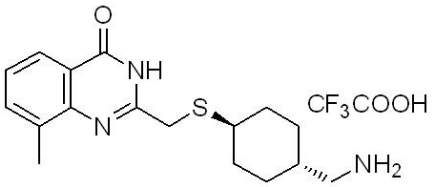
実施例６４：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３１８.２；

実施例６５：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３１８.２；^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １２.３(ｓ、１Ｈ)、７.９４(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、４Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６４(ｓ、２Ｈ)、３.２８－３.２４(ｍ、１Ｈ)、２.７１(ｔ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、１.８２－１.６７(ｍ、４Ｈ)、１.６５－１.６０(ｍ、１Ｈ)、１.５５－１.５０(ｍ、２Ｈ)、１.３９－１.３０(ｍ、２Ｈ)。

【０３１２】

実施例６６：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(アミノメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン トリフルオロアセテート

【化９５】



実施例６４の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ １０ ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速１５ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３１８.２。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ) δ ８.０３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、２.７８－２.７０(ｍ、３Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.２５－２.０８(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.７８(ｍ、２Ｈ)、１.６６－１.５５(ｍ、１Ｈ)、１.３４(ｑｄ、Ｊ＝１２.８、３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.０５(ｑｄ、Ｊ＝１２.８、３.２Ｈｚ、２Ｈ)。

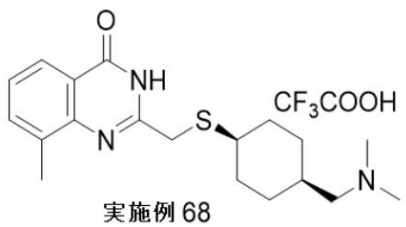
【０３１３】

実施例６７：２－(((４－((ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン トリフルオロアセテートおよび実施例６８：２－(((ｃｉｓ－４－((ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチル－キナゾリン－４(３Ｈ)－オン トリフルオロアセテート

【化９６】



実施例 67



実施例 68

(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル メタンスルホネート(２００ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、Ｅｔ$_3$Ｎ(１０１ｍｇ、１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびジメチルアミン(２Ｍ ＴＨＦ溶液、５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ、２０.０ｅｑ)の混合物を１００℃で２４時間加熱した。混合物を

ＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して実施例６７の化合物(６５ｍｇ、３７％)および実施例６８の化合物(４９.３ｍｇ、２８％)を白色固体として得た。

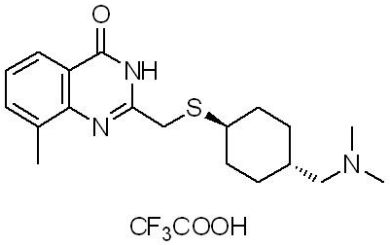
実施例６７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４６.２；

実施例６８：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４６.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、９.０５(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.２９－３.２２(ｍ、１Ｈ)、２.９７(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.７４(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、６Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、１.８６－１.７８(ｍ、１Ｈ)、１.７８－１.７０(ｍ、４Ｈ)、１.５７－１.４４(ｍ、２Ｈ)、１.３８－１.２９(ｍ、２Ｈ)。

【０３１４】

実施例６９：２－(((ｔｒａｎｓ－４－((ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化９７】



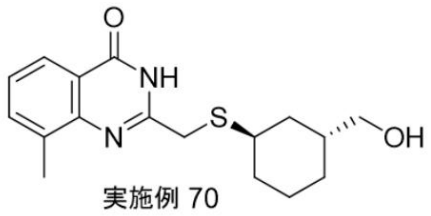
実施例６７の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速１５ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４６.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、９.１２(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６６(ｓ、２Ｈ)、２.９０(ｓ、２Ｈ)、２.８０－２.７７(ｍ、１Ｈ)、２.７４(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、６Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、２.０８(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.８２－１.６４(ｍ、３Ｈ)、１.２６(ｍ、２Ｈ)、０.９６(ｍ、２Ｈ)。

【０３１５】

実施例７０：２－(((ｔｒａｎｓ－３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例７１：２－(((ｃｉｓ－３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化９８】



実施例 70



実施例 71

工程１：２－(((３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ｂ１３(３１６ｍｇ、１.７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液に１ＭＮａＯＨ(４ｍＬ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物をＲＴで１０分間撹拌した。その後、Ｉｎｔ－Ａ１(３５０ｍｇ、１.７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出し

た。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物を５：１のｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体混合物(２００ｍｇ、３８％)として、白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９.１。

【０３１６】

工程２：２－(((ｔｒａｎｓ－３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび
２－(((ｃｉｓ－３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

２－(((３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１００ｍｇ)を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して実施例７０の化合物(２.５ｍｇ)および実施例７１の化合物(２０ｍｇ)を得た。

実施例７０：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　８.１３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３(ｓ、２Ｈ)、３.４５(ｔ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.７４－２.６４(ｍ、１Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.１０(ｍ、２Ｈ)、１.８８－１.６９(ｍ、２Ｈ)、１.５１－１.４５(ｍ、１Ｈ)、１.３５－１.２０(ｍ、３Ｈ)、０.９８－０.８４(ｍ、１Ｈ)。

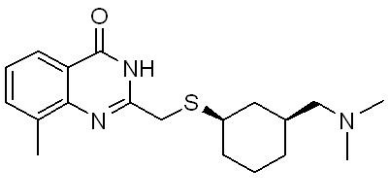
実施例７１：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１９.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　８.１２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６０(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８６－３.７０(ｍ、２Ｈ)、３.５５－３.３２(ｍ、２Ｈ)、３.２４－３.１１(ｍ、１Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.０２－１.９１(ｍ、１Ｈ)、１.８９－１.８１(ｍ、１Ｈ)、１.８０－１.６０(ｍ、５Ｈ)、１.６０－１.４８(ｍ、２Ｈ)。

【０３１７】

実施例７２：２－((((ｃｉｓ)－３－((ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化９９】



CF_3COOH

工程１：(３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネート

実施例６４、工程１に記載の方法に従って、２－(((３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９７.１。

【０３１８】

工程２：２－((((ｃｉｓ)－３－((ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

実施例６７および実施例６８に記載の方法に従って、(３－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネートから表題化合物を製造した。少量のｔｒａｎｓ異性体は単離しなかった。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３４６.２；

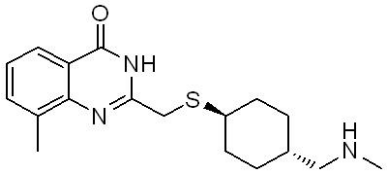
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ

)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５－３.７１(ｍ、２Ｈ)、３.４６－３.４０(ｍ、１Ｈ)、３.０５－２.８８(ｍ、２Ｈ)、２.８４(ｄ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、６Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.２５－２.１６(ｍ、１Ｈ)、１.９３－１.８２(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.６９(ｍ、３Ｈ)、１.６５－１.５０(ｍ、２Ｈ)、１.１８－１.０６(ｍ、１Ｈ)。

【０３１９】

実施例７３：８－メチル－２－(((ｔｒａｎｓ－４－((メチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１００】



工程１：(ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネート

　実施例６４、工程１に記載の方法に従って、実施例６２の化合物から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９７.１。

【０３２０】

工程２：８－メチル－２－(((ｔｒａｎｓ－４－((メチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

　(ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル　メタンスルホネート(８０ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、Et_3N(４０ｍｇ、０.２ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびメチルアミン(２Ｍ　ＴＨＦ溶液、５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ、５０.０ｅｑ)の混合物を９０℃で２日間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：　ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、１５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３２.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、２.８３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.７７－２.７０(ｍ、１Ｈ)、２.６７(ｓ、３Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.２３－２.１５(ｍ、２Ｈ)、１.８８－１.８１(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.６２(ｍ、１Ｈ)、１.４０－１.２９(ｍ、２Ｈ)、１.１３－１.０１(ｍ、２Ｈ)。

【０３２１】

実施例７４：７－アミノ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１０１】



工程１：７－ニトロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

　実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１１およびＩｎｔ－Ｂ１から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３２２.０。

【０３２２】

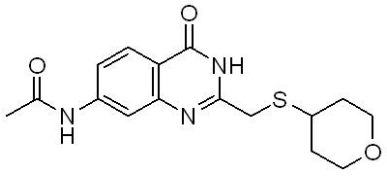
工程２：７－アミノ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾ

リン－４(３Ｈ)－オン
７－ニトロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１００ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＮＨ$_4$Ｃｌ(１００ｍｇ、１.８８ｍｍｏｌ、６.０ｅｑ)のＥｔＯＨ(３ｍＬ)および水(２ｍＬ)溶液にＦｅ(１０４ｍｇ、１.８８ｍｍｏｌ、６.０ｅｑ)を添加し、混合物を８０℃で２時間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ： ＭｅＯＨ、６０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４０ｍｇ、４４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ２９２.１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.６８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.５６(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.０５(ｓ、２Ｈ)、３.８１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.５７(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.２７(ｍ、２Ｈ)、３.０４(ｔ、Ｊ＝１０.８Ｈｚ、１Ｈ)、１.９３－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)。

【０３２３】

実施例７５：Ｎ－(４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アセトアミド

【化１０２】

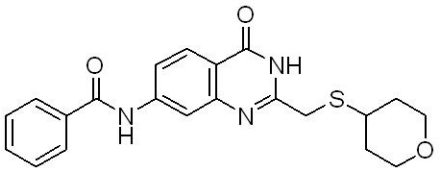


０℃で、実施例７４の化合物(６０ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＥｔ$_3$Ｎ(４２ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＡｃＣｌ(３２ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、１時間撹拌した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(２０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１３ｍｇ、１９％)を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３３４.１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ) δ ８.１３－８.０９(ｍ、２Ｈ)、７.５９(ｄｄ、Ｊ＝８.８、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９７－３.８２(ｍ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.５１－３.３７(ｍ、２Ｈ)、３.０９－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.１９(ｓ、３Ｈ)、２.００－１.８９(ｍ、２Ｈ)、１.６６－１.５０(ｍ、２Ｈ)。

【０３２４】

実施例７６：Ｎ－(４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)ベンズアミド

【化１０３】



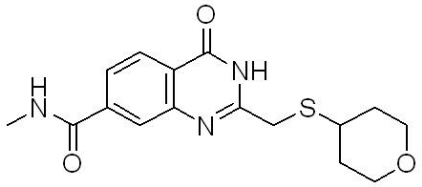
実施例７５に記載の方法に従って、実施例７４の化合物および塩化ベンゾイルから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３９６.１。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １０.７(ｓ、１Ｈ)、８.２５(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、８.０８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.０４－７.９６(ｍ、２Ｈ)、７.９０(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７－７.６０(ｍ、１Ｈ)、７.６０－７.５２(ｍ、２Ｈ)、３.８５－３.７９(ｍ、２Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.３６－３.２９(ｍ、２

Ｈ)、３.１５－３.０７(ｍ、１Ｈ)、１.９９－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.５３－１.３８(ｍ、２Ｈ)。

【０３２５】

実施例７７：Ｎ－メチル－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド

【化１０４】



工程１：４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボン酸

実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１６およびＩｎｔ－Ｂ１から表題化合物を製造した。このカップリング反応は、メチルエステルの加水分解とともに進行して、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２１.１。

【０３２６】

工程２：Ｎ－メチル－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド

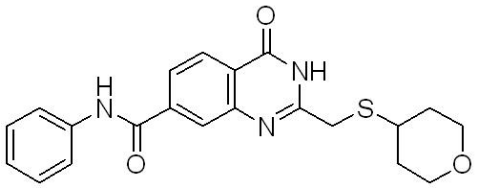
$Ｎ_2$雰囲気下、ＲＴで、４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボン酸(１５０ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)でＤＭＦ(５ｍＬ)溶液に$ＭｅＮＨ_2$(２Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.９４ｍＬ、１.８８ｍｍｏｌ、４.０ｅｑ)、ＥＤＣＩ(１８０ｍｇ、０.９４ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびＨＯＢｔ(１２７ｍｇ、０.９４ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１００ｍｇ、６４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３４.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、８.７２(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、８.１５(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０５(ｓ、１Ｈ)、７.９３－７.８２(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.３２－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.１０－３.０４(ｍ、１Ｈ)、２.８２(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、３Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝１２.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.５０－１.４１(ｍ、２Ｈ)。

【０３２７】

実施例７８：４－オキソ－Ｎ－フェニル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボキサミド

【化１０５】



実施例７７、工程２に記載の方法に従って、４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－カルボン酸および$ＰｈＮＨ_2$から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９６.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$)　δ　１２.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、１０.５(ｓ、１Ｈ)、８.２２－８.２０(ｍ、２Ｈ)、７.９８(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.８１(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.１３(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１

Ｈ)、３.８３－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.３２－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.１０－３.０４(ｍ、１Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝１２.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.５０－１.４１(ｍ、２Ｈ)。

【０３２８】

実施例７９：７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１０６】



工程１：７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ８およびＩｎｔ－Ｂ１から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３５５.０。

【０３２９】

工程２：７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

N_2雰囲気下、０℃で７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(７.５ｇ、２１.１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)の無水ＴＨＦ(１００ｍＬ)溶液に、ＬｉＨＭＤＳ(１Ｍ　ＴＨＦ溶液、４２.２ｍＬ、４２.２ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を滴下添加し、混合物をで０℃で１時間撹拌した。ＳＥＭＣｌ(５.３ｇ、３１.７ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物をさらに１.５時間撹拌した。反応物を水(３０ｍＬ)でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(７.８ｇ、７６％)を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４８５.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.１２(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.８０(ｄ、Ｊ＝１.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５８(ｄｄ、Ｊ＝８.４、１.２Ｈｚ、１Ｈ)、５.７３(ｓ、２Ｈ)、３.９８－３.９４(ｍ、４Ｈ)、３.６６(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.４５－３.３９(ｍ、２Ｈ)、３.０９－３.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９３(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.７０－１.６２(ｍ、２Ｈ)、０.９３(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、０.０２(ｓ、９Ｈ)。

【０３３０】

工程３：７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

N_2雰囲気下、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(６０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および$PhNH_2$(１４ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)のトルエン(５ｍＬ)溶液にｔ－ＢｕＯＮａ(３５ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)、ＢＩＮＡＰ(１５ｍｇ、０.０２４ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)および$Pd_2(dba)_3$(１１ｍｇ、０.０１２ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、混合物を還流温度で３時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４０ｍｇ、６０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４９８.３。

【０３３１】

工程４：７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

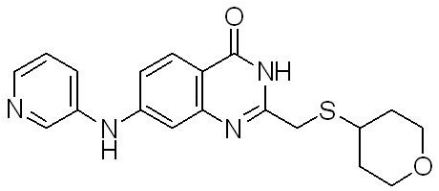
７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(６０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のジオキサン(３ｍＬ)溶液に３Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン溶液(１ｍＬ)を添加し、混合物を４０℃で一晩加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物(１３ｍｇ、２９％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３６８.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.９８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９－７.３３(ｍ、２Ｈ)、７.２６(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.１７－７.０５(ｍ、３Ｈ)、３.８９(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.４２(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０５－２.９８(ｍ、１Ｈ)、１.９３(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.６２－１.５２(ｍ、２Ｈ)。

【０３３２】

実施例８０：７－(ピリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１０７】



工程１：７－(ピリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例７９、工程３に記載の方法に従って、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびピリジン－３－アミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４９９.２。

【０３３３】

工程２：７－(ピリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

７－(ピリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(３０ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(１ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＨＣｌ(１ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を用いて混合物をｐＨ８～９に調製し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、４５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３６９.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＨＭｚ、$DMSO-d_6$)　δ　１２.０(ｓ、１Ｈ)、９.０１(ｓ、１Ｈ)、８.４６(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.２２(ｄｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.９２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８－７.３５(ｍ、１Ｈ)、７.１３(ｄｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.０４(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８５－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３１－３.２６(ｍ、２Ｈ)、３.１０－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.９２－１.８４(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.３７(ｍ、２Ｈ)。

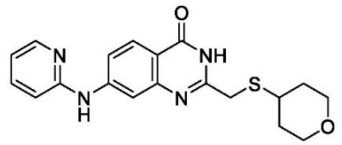
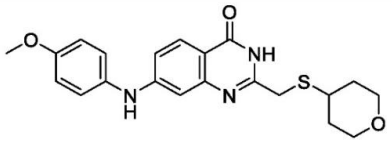
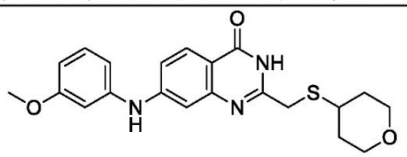
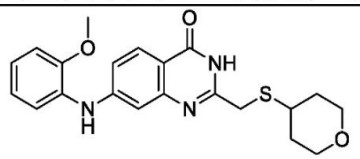
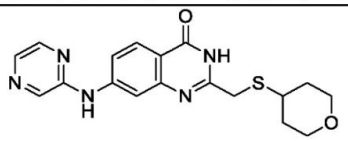
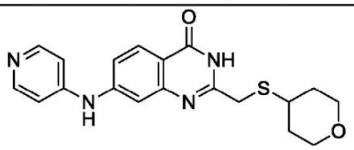
【０３３４】

７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび適切なアミンから出発して、実施例８０の２つの工程を使用して、次の表５中の実施例化合物を同様に製造

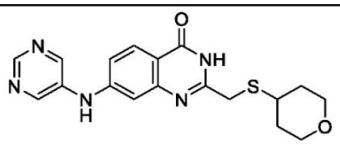
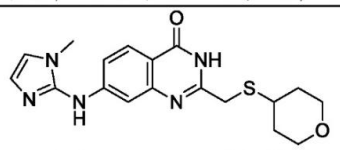
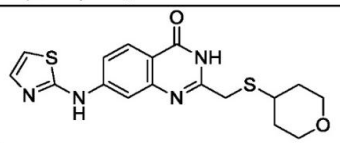
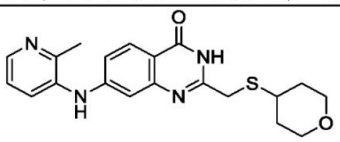
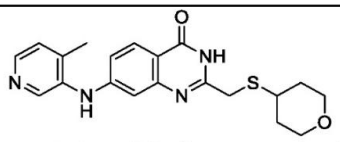
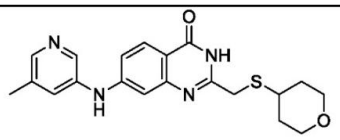
した。

【表６－１】

表５

実施例	名称および構造	アミン
実施例８１	 ７－(ピリジン－２－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリジン－２－アミン
実施例８２	 ７－((４－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４－メトキシアニリン
実施例８３	 ７－((３－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３－メトキシアニリン
実施例８４	 ７－((２－メトキシフェニル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－メトキシアニリン
実施例８５	 ７－(ピラジン－２－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピラジン－２－アミン
実施例８６	 ７－(ピリジン－４－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリジン－４－アミン

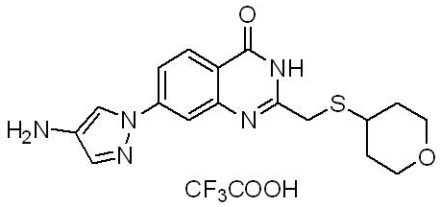
【表６－２】

実施例８７	 ７－(ピリミジン－５－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリミジン－５－アミン
実施例８８	 ７－((１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－アミン
実施例８９	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(チアゾール－２－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	チアゾール－２－アミン
実施例９０	 ７－((２－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２－メチルピリジン－３－アミン
実施例９１	 ７－((４－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４－メチルピリジン－３－アミン
実施例９２	 ７－((５－メチルピリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	５－メチルピリジン－３－アミン

【０３３５】

実施例９３：７－(４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化１０８】



工程１：７－(４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｎ$_2$雰囲気下、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(５０ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および１Ｈ－ピラゾール－４－アミン(１０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)のトルエン(５ｍＬ)溶液にｔ－ＢｕＯＮａ(２０ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)、ｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ(１８ｍｇ、０.０４ｍｍｏｌ、０.４ｅｑ)およびＰｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(９ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、混合物を還流温度で２４時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１９ｍｇ、４０％)を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ４８８.２。

【０３３６】

工程２：７－(４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

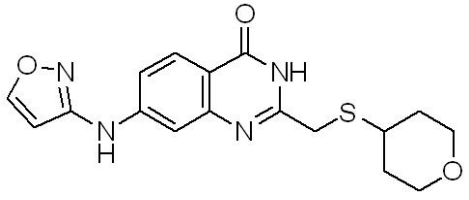
実施例８０、工程２に記載の方法に従って、７－(４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３５８.１。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １２.４(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.５７(ｓ、１Ｈ)、８.１８(ｄ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.９９－７.９７(ｍ、２Ｈ)、７.７８(ｓ、１Ｈ)、３.８６－３.７８(ｍ、２Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.３６－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.１２－３.０１(ｍ、１Ｈ)、１.８９(ｄ、Ｊ＝１１.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.５１－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０３３７】

実施例９４：７－(イソキサゾール－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１０９】

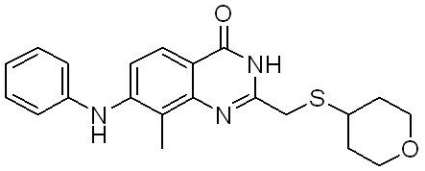


工程１：７－(イソキサゾール－３－イルアミノ)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３－(２－トリメチルシリル　エトキシメチル)キナゾリン－４－オン

実施例７９、工程３に記載の方法に従って、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびイソキサゾール－３－アミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ４８９.２

【０３３８】
工程２：７－(イソキサゾール－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
７－(イソキサゾール－３－イルアミノ)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３－(２－トリメチルシリルエトキシメチル)キナゾリン－４－オン(２５ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)とギ酸(１.０ｍＬ)の混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物をＭｅＯＨ(１ｍＬ)で希釈し、分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物(４ｍｇ、２２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$３５９.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.０(ｓ、１Ｈ)、９.８０(ｓ、１Ｈ)、８.７０(ｄ、Ｊ＝１.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.９８(ｄ、Ｊ＝８.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.７８(ｄ、Ｊ＝２.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.３０(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８１(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.４０－３.２８(２Ｈ　水ピークにより不明瞭)、３.０６(ｔｄ、Ｊ＝１０.８、５.２Ｈｚ、１Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.６１－１.３８(ｍ、２Ｈ)。

【０３３９】
実施例９５：８－メチル－７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１０】



工程１：７－ブロモ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ２４およびＩｎｔ－Ｂ１から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３６９.０。

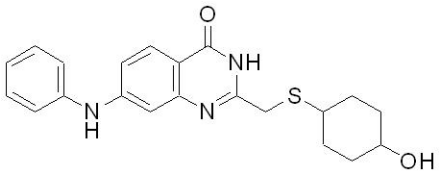
【０３４０】
工程２：８－メチル－７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、７－ブロモ－８－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５１２.１。

【０３４１】
工程３：８－メチル－７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例８０、工程２に記載の方法に従って、８－メチル－７－(フェニルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８２.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.７７(ｓ、１Ｈ)、８.０２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０－７.３５(ｍ、２Ｈ)、７.３２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.１８(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.１４－７.０９(ｍ、１Ｈ)、５.９０(ｓ、１Ｈ)、４.００－３.９２(ｍ、２Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.４１－３.３３(ｍ、２Ｈ)、２.９９－２.８５(ｍ、１Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、１.９４(ｄ、Ｊ＝１４.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.７６－１.６１(ｍ、２Ｈ)。

【０３４２】
実施例９６：７－(ベンジルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１１】



工程１：７－(ベンジルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　N_2雰囲気下、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(８０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＫＯＨ(２８ｍｇ、０.４９ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のジオキサン(１ｍＬ)および水(１ｍＬ)溶液に$Pd_2(dba)_3$(１５ｍｇ、０.０１６ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)およびｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ(２５ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ、０.４ｅｑ)を添加し、混合物を９０℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、ＢｎＢｒ(１３６ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)および$n-Bu_4NBr$(２５７ｍｇ、０.８ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで６時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１～１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２８ｍｇ、３４％)を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　５１３.２。
【０３４３】
工程２：７－(ベンジルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　７－(ベンジルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(４５ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(１ｍＬ)溶液にＴＦＡ(１ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＣ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、４５％～５５％　ＡＣＮ水溶液)により精製して表題化合物(６ｍｇ、１８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３８３.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ　８.２０(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４６－７.３６(ｍ、５Ｈ)、７.１９－７.１５(ｍ、２Ｈ)、５.１９(ｓ、２Ｈ)、３.９６－３.９２(ｍ、２Ｈ)、３.８２(ｓ、２Ｈ)、３.３７(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９１－２.８４(ｍ、１Ｈ)、１.９２－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.７１－１.６２(ｍ、２Ｈ)。
【０３４４】
実施例９７：２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１２】



工程１：２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－ブロモキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ８およびＩｎｔ－Ｂ６から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４１１.０。

【０３４５】
工程２：２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－ブロモキナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５４１.１。
【０３４６】
工程３：２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１００ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＨＣｌ(５ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ８～９に調整し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２８ｍｇ、４１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４５０.２。
【０３４７】
工程４：２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例２２に記載の方法に従って、２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８２.２。
【０３４８】
実施例９８：２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例９９：２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１３】



実施例98



実施例99

実施例９７の化合物を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。
実施例９８：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８２.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.９８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.２６(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.１６(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.１４－７.０４(ｍ、２Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.５２－２.４６(ｍ、１Ｈ)、２.７３－２.６５(ｍ、１Ｈ)、２.０５(ｄ、Ｊ＝１６.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.９４(ｄ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.３８－１.３２(ｍ、２Ｈ)、１.２６－１.２２(ｍ、２Ｈ)。
実施例９９：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８２.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.９７(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.２６(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.１６(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.１４－７.０４(ｍ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、１Ｈ)、３.６４(ｓ、２Ｈ)、２.９７－２.８９(ｍ、１Ｈ)、１.８１－１.７２(ｍ、４Ｈ)、１.７２－１.５５(ｍ、４Ｈ)。
【０３４９】
実施例１００：２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリ

ジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例１０１：２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１１４】



実施例 100



実施例 101

工程１：２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、ピリジン－３－アミンを用いて、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－ブロモキナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４２５.２。

【０３５０】

工程２：２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例９７、工程３に記載の方法に従って、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３８１.２。

【０３５１】

工程３：２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２２に記載の方法に従って、２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３８３.２。

【０３５２】

工程４：２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
および２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例１００：ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３８３.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.４５(ｄ、Ｊ＝２.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.１８(ｄｄ、Ｊ＝４.８、１.２Ｈｚ、１Ｈ)、８.０４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.８２－７.７５(ｍ、１Ｈ)、７.４１(ｄｄ、Ｊ＝８.４、４.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.２１(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.１６(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.７２(ｄ、Ｊ＝３.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.３５(ｓ、２Ｈ)、２.９５(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、１.９７－１.４５(ｍ、８Ｈ)。

実施例１０１：ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３８３.２。

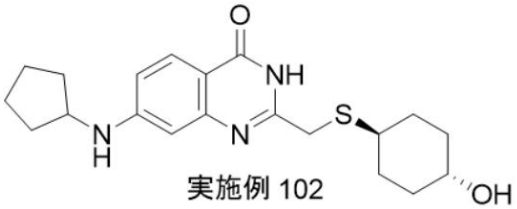
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.４５(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、８.２２－８.１７(ｍ、１Ｈ)、８.０５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.８１－７.７５(ｍ、１Ｈ)、７.４２(ｄｄ、Ｊ＝８.４、４.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.２２(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.

１７(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.５２(ｔｄ、Ｊ＝１０.４、５.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.３５(ｓ、２Ｈ)、２.７０(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、３.６Ｈｚ、１Ｈ)、２.０６(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.９３(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.４０－１.２２(ｍ、４Ｈ)。

【０３５３】

実施例１０２：７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例１０３：７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１１５】



実施例 102



実施例 103

工程１：２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－ブロモキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびシクロペンタンアミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４４６.３。

【０３５４】

工程２：７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例９７、工程３に記載の方法に従って、２－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７２.２。

【０３５５】

工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２２に記載の方法に従って、７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((４－オキソシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７４.２。

【０３５６】

工程４：７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、ＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例１０２：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７４.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　ｐｐｍ：１１.６(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.７０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６９(ｄｄ、Ｊ＝８.０、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.５０(ｍ、１Ｈ)、６.４５(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.５２(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.７４－３.８２(ｍ、１Ｈ)、３.５２(ｓ、２Ｈ)、３.３９－３.３５(ｍ、１Ｈ)、２.７６－２.６４(ｍ、１Ｈ)、２.０３－１.９０(ｍ、４Ｈ)、１.８２－１.７６(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６２－１.５３(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.４２(ｍ、２Ｈ)、１.２４－１.１３(ｍ、４Ｈ)

。
実施例１０３：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７４.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　ｐｐｍ：１１.６(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.７０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６９(ｄ、Ｊ＝８.０、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.５０(ｍ、１Ｈ)、６.４５(ｓ、１Ｈ)、４.４１(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.８０－３.７５(ｍ、１Ｈ)、３.５９－３.５６(ｍ、１Ｈ)、３.５１(ｓ、２Ｈ)、２.９７－２.９０(ｍ、１Ｈ)、１.９７－１.９０(ｍ、２Ｈ)、１.７２－１.６１(ｍ、６Ｈ)、１.６２－１.４２(ｍ、８Ｈ)。
【０３５７】
実施例１０４：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例１０５：２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１６】



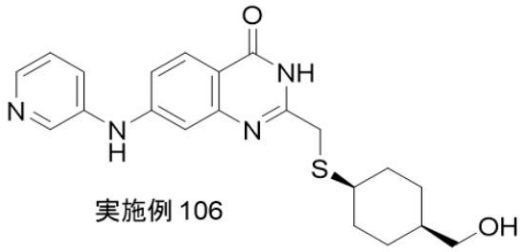
実施例 104



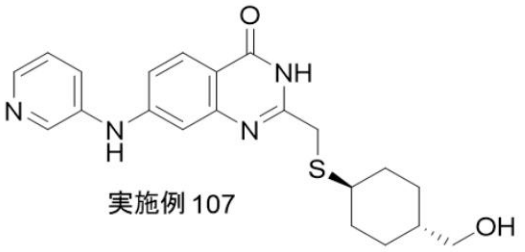
実施例 105

工程１：７－ブロモ－２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例７０および実施例７１、工程１に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ８およびＩｎｔ－Ｂ１２から表題化合物を１：１のｃｉｓ／ｔｒａｎｓ異性体混合物として製造し、これを次の工程で直接使用した。
【０３５８】
工程２：２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、７－ブロモ－２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　６４０.３。
【０３５９】
工程３：２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(６００ｍｇ、０.９４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(４ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＨＣｌ(４ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液でｐＨ８～９に調整し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出する。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(９０ｍｇ、ｔｒａｎｓ／ｃｉｓ＝３：１、２４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９６.２。
【０３６０】
工程４：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(フェニルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１

０μｍ、２５０×２１.２mmカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。
実施例１０４：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９６.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$)　δ　１１.９(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.８７(ｓ、１Ｈ)、７.８８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３５(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.２２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.１０－６.９９(ｍ、３Ｈ)、３.５１(ｓ、２Ｈ)、３.３０(１Ｈ(ＯＨ)は水ピークにより不明瞭なことがある)、３.１７(ｄ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.６７(ｔ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、２.００(ｄ、Ｊ＝１０.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.７３(ｄ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.３５－１.３１(ｍ、１Ｈ)、１.２１－１.１１(ｍ、２Ｈ)、０.９４－０.８５(ｍ、２Ｈ)。
実施例１０５：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９６.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_6$)　δ　１２.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.８９(ｓ、１Ｈ)、７.８９(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.２３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.１０－７.００(ｍ、３Ｈ)、３.５５(ｔ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.３０(１Ｈ(ＯＨ)は水ピークにより不明瞭なことがある)、３.２２－３.１７(ｍ、３Ｈ)、１.７５－１.６５(ｍ、４Ｈ)、１.４８－１.３７(ｍ、３Ｈ)、１.３２－１.２３(ｍ、２Ｈ)。
【０３６１】
実施例１０６：２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例１０７：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１１７】



実施例 106



実施例 107

工程１：２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例７９、工程２および３に記載の方法に従って、７－ブロモ－２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびピリジン－３－アミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　６４１.３。
【０３６２】
工程２：２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例１０４および実施例１０５、工程３に記載の方法に従って、２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９７.２。
【０３６３】
工程３：２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(ピリジン－３－イルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ １０ ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。

実施例１０６：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ３９７.２。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ８.４５(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.２０(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７８(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.４４－７.４０(ｍ、１Ｈ)、７.２１(ｓ、１Ｈ)、７.１７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.３７(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.２０－３.１６(ｍ、１Ｈ)、２.０５－２.００(ｍ、１Ｈ)、１.８４－１.７０(ｍ、４Ｈ)、１.４５－１.２９(ｍ、４Ｈ)。

実施例１０７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ３９７.２。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ８.４６(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、８.２１(ｄｄ、Ｊ＝４.８、１.２Ｈｚ、１Ｈ)、８.０５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.７９(ｄ、Ｊ＝１０.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.４２(ｍ、１Ｈ)、７.２２(ｓ、１Ｈ)、７.１８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.３２(ｍ、２Ｈ)、２.６６(ｍ、１Ｈ)、２.０７(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.８２(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.５９(ｍ、１Ｈ)、１.３３－１.２４(ｍ、２Ｈ)、１.０６－０.９４(ｍ、２Ｈ)。

【０３６４】

実施例１０８：７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１１８】



封管中、実施例３０の化合物(１００ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)とびシクロヘキサンアミン(２ｍＬ)の混合物を１２０℃で２日間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１～１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３５ｍｇ、２８％)を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ３７４.２。

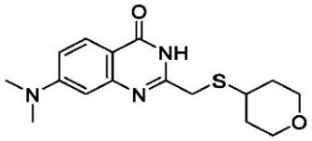
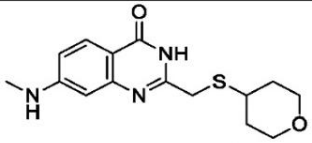
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$DMSO-d_6$) δ １１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.４９(ｓ、１Ｈ)、６.４６(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３－３.７９(ｍ、２Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.３４－３.２９(ｍ、３Ｈ)、３.０８－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.９５－１.８６(ｍ、４Ｈ)、１.７６－１.７１(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５９(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.３３(ｍ、４Ｈ)、１.２３－１.１４(ｍ、３Ｈ)。

【０３６５】

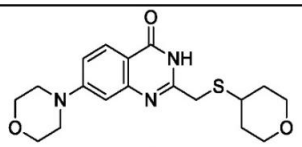
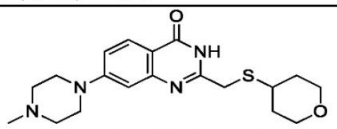
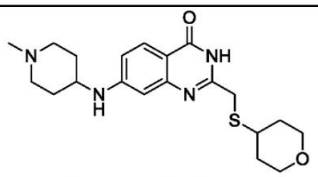
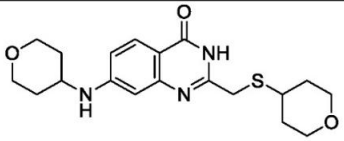
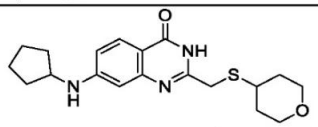
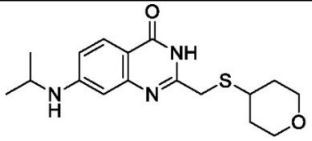
実施例１０８に記載の方法に従って、実施例３０の化合物および適切なアミンから次の表６中の実施例化合物を同様に製造した。

【表７－１】

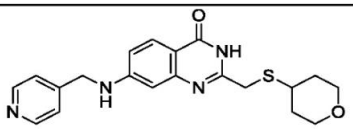
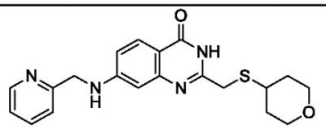
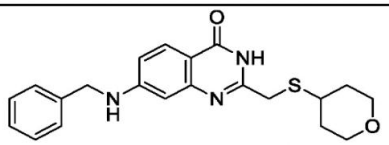
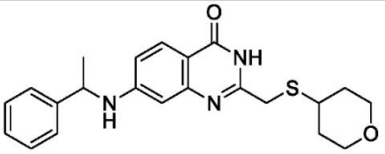
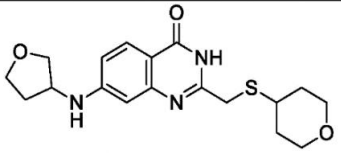
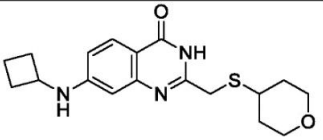
表６

実施例	名称および構造	アミン
実施例１０９	 ７－(ジメチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ジメチルアミン
実施例１１０	 ７－(メチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	メチルアミン

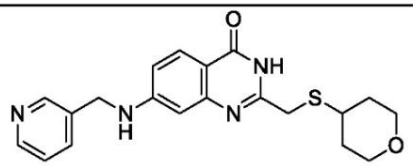
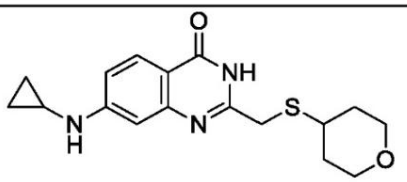
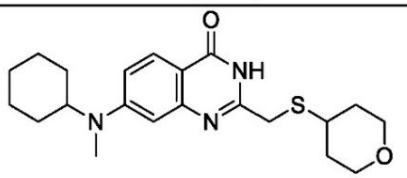
【表７－２】

実施例１１１	 ７－モルホリノ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	モルホリン
実施例１１２	 ７－(４－メチルピペラジン－１－イル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	１－メチルピペラジン
実施例１１３	 ７－((１－メチルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	１－メチルピペリジン－４－アミン
実施例１１４	 ７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン
実施例１１５	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	シクロペンタンアミン
実施例１１６	 ７－(イソプロピルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	プロパン－２－アミン

【表７－３】

実施例１１７	 ７－((ピリジン－４－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリジン－４－イルメタンアミン
実施例１１８	 ７－((ピリジン－２－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリジン－３－イルメタンアミン
実施例１１９	 ７－(ベンジルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	フェニルメタンアミン
実施例１２０	 ７－((１－フェニルエチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	１－フェニルエタン－１－アミン
実施例１２１	 ２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	テトラヒドロフラン－３－アミン
実施例１２２	 ７－(シクロブチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	シクロブタンアミン

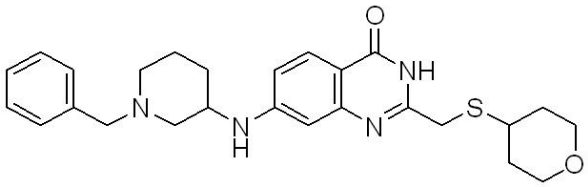
【表７－４】

実施例１２３	 ７－((ピリジン－３－イルメチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	ピリジン－３－イルメタンアミン
実施例１２４	 ７－(シクロプロピルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	シクロプロパンアミン
実施例１２５	 ７－(シクロヘキシル(メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	Ｎ－メチルシクロヘキサンアミン

【０３６６】

実施例１２６：７－[(１－ベンジル－３－ピペリジル)アミノ]－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３Ｈ－キナゾリン－４－オン

【化１１９】



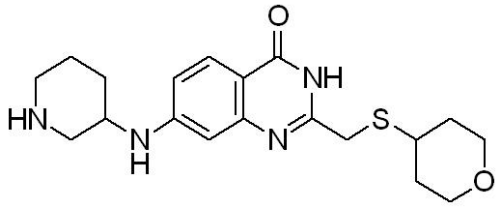
封管中、実施例３０の化合物(１５０ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)と１－ベンジルピペリジン－３－アミン(１ｍＬ)の混合物を１２０℃で２日間加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(７０ｍｇ、３０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ４６５.２。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ７.８５(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０－７.２３(ｍ、５Ｈ)、６.８６(ｄｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、９.２Ｈｚ、１Ｈ)、６.３２(ｓ、１Ｈ)、３.９４－３.８５(ｍ、２Ｈ)、３.６７(ｓ、２Ｈ)、３.６６－３.５４(ｍ、３Ｈ)、３.４６－３.３７(ｍ、２Ｈ)、３.０９－２.９６(ｍ、２Ｈ)、２.８４－２.７４(ｍ、１Ｈ)、２.２７－２.１７(ｍ、１Ｈ)、２.１６－２.０６(ｍ、１Ｈ)、２.０５－１.９７(ｍ、１Ｈ)、１.９７－１.９０(ｍ、２Ｈ)、１.８５－１.７６(ｍ、１Ｈ)、１.７５－１.６５(ｍ、１Ｈ)、１.６３－１.５１(ｍ、２Ｈ)、１.４５－１.３３(ｍ、１Ｈ)。

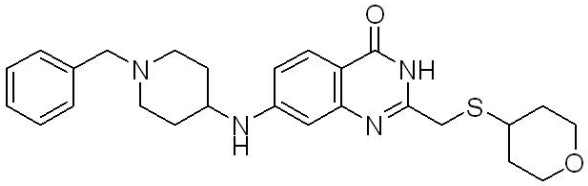
【０３６７】

実施例１２７：７－(３－ピペリジルアミノ)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルフ

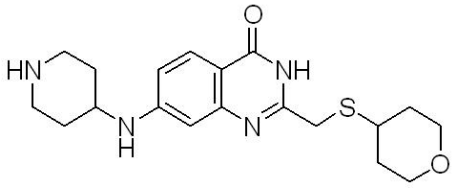
ァニルメチル)－３Ｈ－キナゾリン－４－オン
【化１２０】



実施例１２６の化合物(６５ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＥ(３ｍＬ)溶液にクロロギ酸１－クロロエチル(８０ｍｇ、０.５６ｍｍｏｌ、４.０ｅｑ)およびＤＩＰＥＡ(０.１ｍＬ、０.５６ｍｍｏｌ、４.０ｅｑ)を添加した。混合物を２５℃で４８時間撹拌し、その後減圧下で濃縮した。メタノール(５ｍＬ)を添加し、混合物を還流温度で２時間加熱し、その後ＲＴまで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、１９％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７５.２。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ：(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.７(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.７８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７８(ｄｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６２(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８６－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.７５－３.６７(ｍ、１Ｈ)、３.６０(ｓ、２Ｈ)、３.１９－３.１１(ｍ、２Ｈ)、３.０７－２.９８(ｍ、２Ｈ)、２.８５－２.７６(ｍ、２Ｈ)、２.６８－２.５７(ｍ、２Ｈ)、２.０１－１.９２(ｍ、１Ｈ)、１.８７(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、３Ｈ)、１.７７－１.６４(ｍ、１Ｈ)、１.５７－１.３８(ｍ、３Ｈ)。
【０３６８】
実施例１２８：７－((１－ベンジルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１２１】



実施例１２６に記載の方法に従って、実施例３０の化合物および１－ベンジルピペリジン－４－アミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４６５.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ)　δ　７.８８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４９－７.３５(ｍ、５Ｈ)、６.８２(ｄｄ、Ｊ＝８.９、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６５(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９９－３.８６(ｍ、４Ｈ)、３.６８(ｓ、２Ｈ)、３.６５－３.５４(ｍ、１Ｈ)、３.４７－３.３７(ｍ、２Ｈ)、３.２７－３.１６(ｍ、２Ｈ)、３.０７－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.８１－２.６４(ｍ、２Ｈ)、２.２３－２.１０(ｍ、２Ｈ)、１.９９－１.８９(ｍ、２Ｈ)、１.７９－１.６４(ｍ、２Ｈ)、１.６６－１.５０(ｍ、２Ｈ)。
【０３６９】
実施例１２９：７－(ピペリジン－４－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１２２】

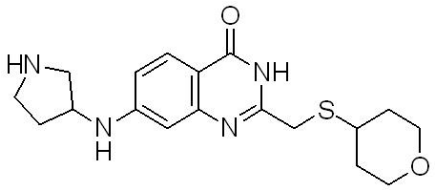


実施例１２７に記載の方法に従って、実施例１２８の化合物から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３７５.１。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.９１(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.８７－６.８５(ｍ、１Ｈ)、６.７１－６.６８(ｍ、１Ｈ)、３.９３－３.８６(ｍ、２Ｈ)、３.８３－３.７４(ｍ、１Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.５６－３.３９(ｍ、４Ｈ)、３.２４－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.０８－２.９５(ｍ、１Ｈ)、２.３０－２.２６(ｍ、２Ｈ)、１.９３(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.７９－１.６９(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５５(ｍ、２Ｈ)。

【０３７０】

実施例１３０：７－(ピロリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１２３】



工程１：７－((１－ベンジルピロリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例１２６に記載の方法に従って、実施例３０の化合物および１－ベンジルピロリジン－３－アミンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４５１.２。

【０３７１】

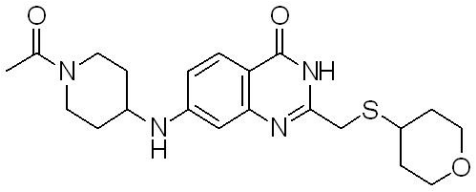
工程２：７－(ピロリジン－３－イルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例１２７に記載の方法に従って、７－((１－ベンジルピロリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３６１.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　７.９８－７.９１(ｍ、１Ｈ)、６.９１－６.８５(ｍ、１Ｈ)、６.６９(ｄ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、１Ｈ)、４.３９－４.３２(ｍ、１Ｈ)、３.９３－３.８６(ｍ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.６０－３.５４(ｍ、１Ｈ)、３.４５－３.３１(ｍ、４Ｈ)、３.３１－３.２２(ｍ、１Ｈ)、３.０７－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.３９－２.２５(ｍ、１Ｈ)、２.２１－２.０９(ｍ、１Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝６.４、２Ｈ)、１.６４－１.５２(ｍ、２Ｈ)。

【０３７２】

実施例１３１：７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１２４】



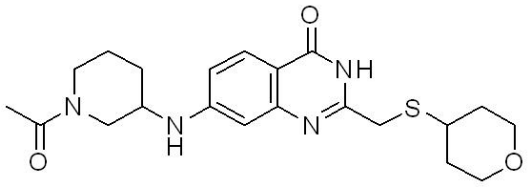
封管中、実施例３０の化合物(１１０ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および１－(４－アミノピペリジン－１－イル)エタノン(５３ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液を１２０℃で２日間撹拌した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２０ｍｇ、１２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１７.２。

^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6) δ 11.9(s、1H)、7.93－7.72(m、2H)、7.13(dd、J＝9.2、2.4Hz、1H)、6.90－6.85(m、1H)、3.95－3.85(m、2H)、3.85－3.75(m、3H)、3.61(s、2H)、3.36－3.34(m、1H)、3.31－3.27(m、1H)、3.10－2.95(m、3H)、1.94－1.84(m、2H)、1.84－1.81(m、2H)、1.79(s、3H)、1.35－1.51(m、4H)。

【0373】

実施例132：7－((1－アセチルピペリジン－3－イル)アミノ)－2－(((テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)チオ)メチル)キナゾリン－4(3H)－オン

【化125】

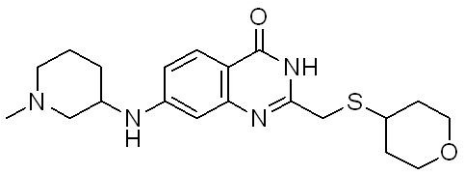


実施例131に記載の方法に従って、実施例30の化合物および1－(3－アミノピペリジン－1－イル)エタノンから表題化合物を製造した。LCMS：[M＋H]$^+$ 417.2。^{1}H NMR(400MHz、DMSO－d_6) δ 11.8(s、1H)、7.90(d、J＝7.2Hz、1H)、7.84(d、J＝9.2Hz、1H)、7.09(dd、J＝9.2、2.4Hz、1H)、6.86(d、J＝2.4Hz、1H)、3.86－3.72(m、4H)、3.72－3.65(m、1H)、3.60(s、2H)、3.34－3.27(m、2H)、3.09－2.96(m、2H)、2.86－2.76(m、1H)、1.93－1.81(m、3H)、1.87(s、3H)、1.79－1.72(m、1H)、1.56－1.38(m、4H)。

【0374】

実施例133：7－((1－メチルピペリジン－3－イル)アミノ)－2－(((テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)チオ)メチル)キナゾリン－4(3H)－オン

【化126】

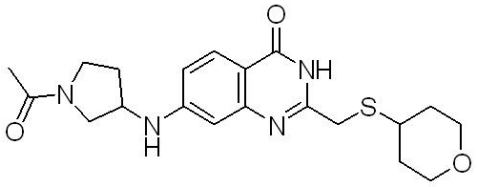


実施例14に記載の方法に従って、実施例127の化合物およびホルムアルデヒドから表題化合物を製造した。LCMS：[M＋H]$^+$ 389.2。^{1}H NMR(400MHz、CDCl$_3$) δ 9.85(s、1H)、7.59(d、J＝8.8Hz、1H)、6.68(d、J＝7.6Hz、1H)、6.64(s、1H)、3.92(d、J＝10.4Hz、2H)、3.85－3.78(m、1H)、3.75(s、2H)、3.36(t、J＝10.8Hz、2H)、2.93－2.83(m、2H)、2.80－2.63(m、2H)、2.44－2.25(m、4H)、1.97－1.85(m、4H)、1.66－1.54(m、4H)。

【0375】

実施例134：7－((1－アセチルピロリジン－3－イル)アミノ)－2－(((テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)チオ)メチル)キナゾリン－4(3H)－オン

【化127】



実施例１７に記載の方法に従って、実施例１３０の化合物から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０３.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.９７－７.８７(ｍ、１Ｈ)、６.９０－６.８１(ｍ、１Ｈ)、６.６８(ｓ、１Ｈ)、４.５８(ｓ、２Ｈ)、４.２３(ｍ、１Ｈ)、３.９１(ｍ、２Ｈ)、３.６９(ｓ、３Ｈ)、３.５８(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.４４(ｍ、３Ｈ)、３.０７－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.３１(ｍ、１Ｈ)、２.１５－１.９８(ｍ、３Ｈ)、１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.５８(ｍ、２Ｈ)。

【０３７６】

実施例１３５：８－メチル－７－フェノキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１２８】



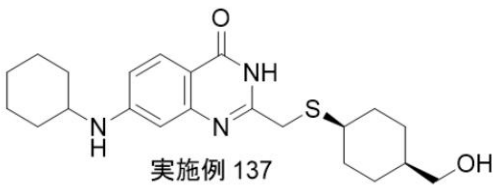
Ｎ$_2$雰囲気下、実施例３３の化合物(１０８ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＰｈＯＨ(７０ｍｇ、０.７４ｍｍｏｌ、２.１ｅｑ)のＤＭＳＯ(１ｍＬ)溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$(９９ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物を１２０℃で一晩加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１、ｖ／ｖ)により精製し、その後分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、ＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物(１ｍｇ、１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８３.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０１(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４３－７.３６(ｍ，２Ｈ)、７.１７(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.０３－６.９６(ｍ，３Ｈ)、３.９７－３.８９(ｍ、２Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.５１－３.３８(ｍ、２Ｈ)、３.１５－３.１３(ｍ、１Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、２.０１(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.６８－１.５５(ｍ、２Ｈ)。

【０３７７】

実施例１３６：７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび実施例１３７：７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１２９】


実施例 136


実施例 137

工程１：２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２８に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ９およびＩｎｔ－Ｂ１２から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４３７.２。

【０３７８】

工程２：７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例１０８に記載の方法に従って、２－(((４－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－７－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびシクロヘキサンアミンから表題化合物を製造した。この反応において、ＴＢＳ保護基の脱保護が起こった。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４３７.２。

【０３７９】

工程３：７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((ｔｒａｎｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((ｃｉｓ－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

７－(シクロヘキシルアミノ)－２－(((４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。

実施例１３６：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$４０２.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.８４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６０(ｓ、１Ｈ)、３.６６(ｓ、２Ｈ)、３.３９－３.３２(ｍ、３Ｈ)、２.７１－２.６１(ｍ、１Ｈ)、２.１２－２.０１(ｍ、４Ｈ)、１.８７－１.７７(ｍ、４Ｈ)、１.７４－１.６６(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.３７(ｍ、３Ｈ)、１.３１－１.２１(ｍ、５Ｈ)、１.０５－０.９６(ｍ、２Ｈ)。

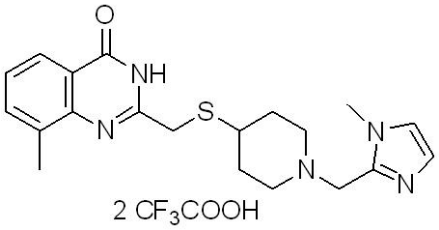
実施例１３７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$４０２.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.８４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６０(ｓ、１Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３８(ｍ、３Ｈ)、３.２１－３.１５(ｍ、１Ｈ)、２.１０－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.８８－１.６３(ｍ、７Ｈ)、１.６１－１.３８(ｍ、７Ｈ)、１.２６－１.２１(ｍ、３Ｈ)。

【０３８０】

実施例１３８：８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート

【化１３０】



N_2雰囲気下、実施例１３の化合物(５３ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボアルデヒド(２８ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)のＴＨＦ(２ｍＬ)溶液にＮａＢＨ(ＯＡｃ)３(７２ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物をＣ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、３０％～７０％　ＡＣＮ水溶液、０.１％　ＴＦＡ)により精製して表題化合物(２２ｍｇ、３４％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８４.２。

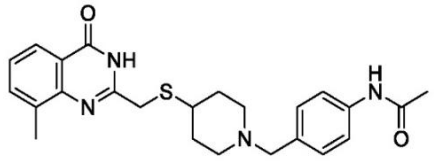
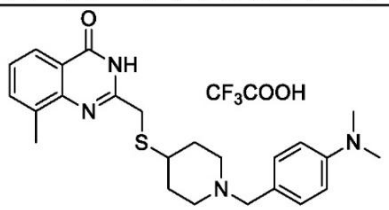
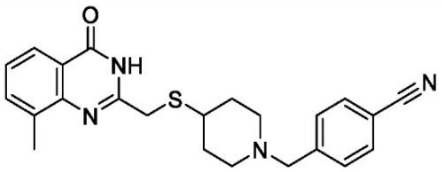
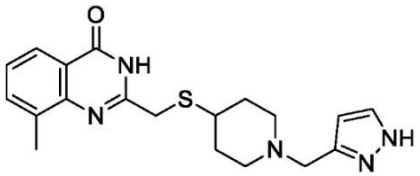
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　８.１０(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４１(ｓ、２Ｈ)、７.２０(ｓ、１Ｈ)、４.７８(ｓ、２Ｈ)、３.９８(ｓ、３Ｈ)、３.８０(ｓ、２Ｈ)、３.４０(ｍ、２Ｈ)、３.１７－３.００(ｍ、３Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.２４(ｍ、２Ｈ)、１.９５(ｍ、２Ｈ)。

【０３８１】

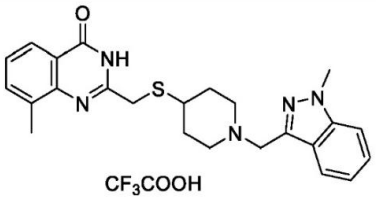
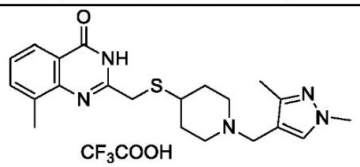
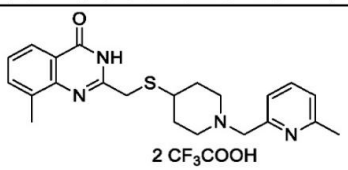
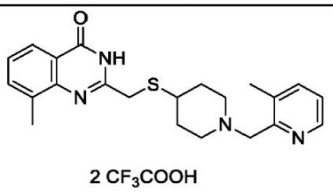
実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３および適切なアルデヒドから次の表７中の化合物を同様に製造した。

【表８－１】

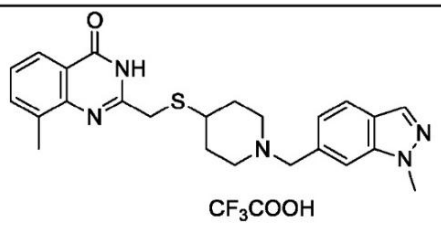
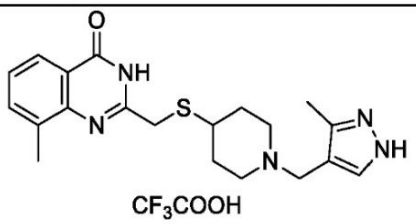
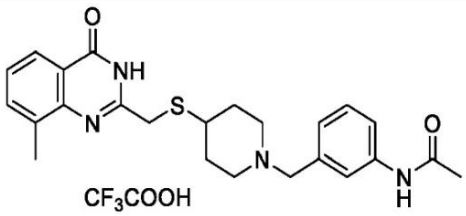
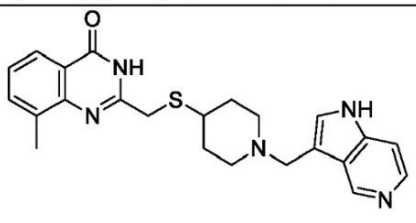
表７

実施例	名称および構造	アルデヒド
実施例１３９	 CF_3COOH Ｎ－(４－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェニル)アセトアミド　トリフルオロアセテート	Ｎ－(４－ホルミルフェニル)アセトアミド
実施例１４０	 CF_3COOH ２－(((１－(４－(ジメチルアミノ)ベンジル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	４－(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド
実施例１４１	 CF_3COOH ４－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)ベンゾニトリル　トリフルオロアセテート	４－ホルミルベンゾニトリル
実施例１４２	 CF_3COOH ２－(((１－((１Ｈ－ピラゾール－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１Ｈ－ピラゾール－３－カルボアルデヒド

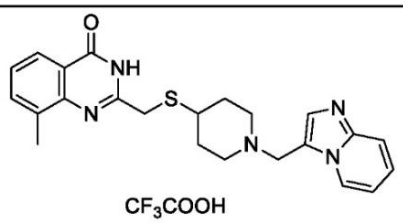
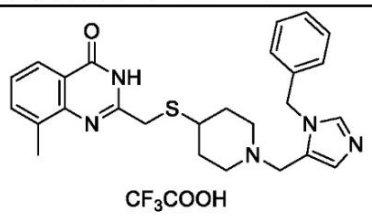
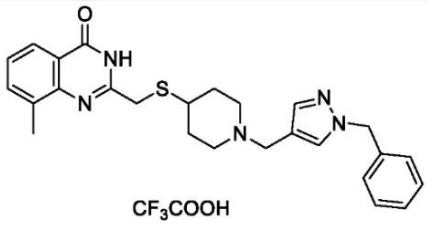
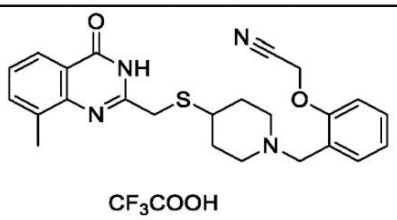
【表８－２】

実施例１４３	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボアルデヒド
実施例１４４	 CF_3COOH ２－(((１－((１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
実施例１４５	 $2\ CF_3COOH$ ８－メチル－２－(((１－((６－メチルピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート	６－メチルピコリンアルデヒド
実施例１４６	 $2\ CF_3COOH$ ８－メチル－２－(((１－((３－メチルピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート	３－メチルピコリンアルデヒド
実施例１４７	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－フェネチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	２－フェニルアセトアルデヒド

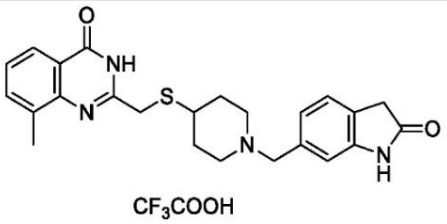
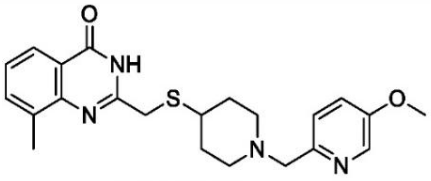
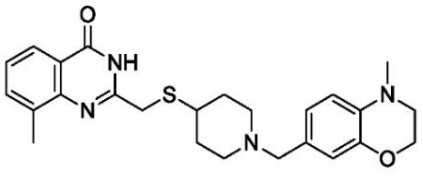
【表８－３】

実施例１４８	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－((１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－カルボアルデヒド
実施例１４９	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－((３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
実施例１５０	 CF_3COOH Ｎ－(３－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェニル)アセトアミド　トリフルオロアセテート	Ｎ－(３－ホルミルフェニル)アセトアミド
実施例１５１	 $2\ CF_3COOH$ ２－(((１－((１Ｈ－ピロロ[３，２－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート	１Ｈ－ピロロ[３，２－ｃ]ピリジン－３－カルボアルデヒド

【表８－４】

実施例１５２	 CF_3COOH ２－(((１－(イミダゾ[１，２－ａ]ピリジン－３－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	イミダゾ[１，２－ａ]ピリジン－３－カルボアルデヒド
実施例１５３	 CF_3COOH ２－(((１－((１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボアルデヒド
実施例１５４	 CF_3COOH ２－(((１－((１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド
実施例１５５	 CF_3COOH ２－(２－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)フェノキシ)アセトニトリル　トリフルオロアセテート	２－(２－ホルミルフェノキシ)アセトニトリル

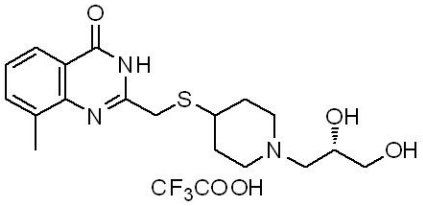
【表８－５】

実施例１５６	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－((２－オキソインドリン－６－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	２－オキソインドリン－６－カルボアルデヒド
実施例１５７	 $2\ CF_3COOH$ ２－(((１－((５－メトキシピリジン－２－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート	５－メトキシピコリンアルデヒド
実施例１５８	 CF_3COOH ８－メチル－２－(((１－((４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１，４]オキサジン－７－イル)メチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート	４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１，４]オキサジン－７－カルボアルデヒド

【０３８２】

実施例１５９：(Ｓ)－２－(((１－(２，３－ジヒドロキシプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化１３１】



CF_3COOH

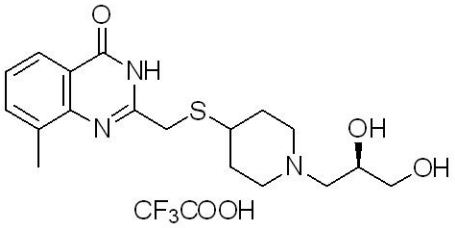
実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｒ)－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－カルボアルデヒドから表題化合物を製造した。Ｃ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、４０％～６０％　ＡＣＮ水溶液、０.１％　ＴＦＡ)による精製は保護基の脱保護をもたらし、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３６４.２。^1H　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.０６－３.９７(ｍ、１Ｈ)、３.８５－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.７４－３.６１(ｍ、２Ｈ)、３.５９－３.３８(ｍ

、３Ｈ)、３.２２－２.９４(ｍ、４Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.４５－１.９９(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.７５(ｍ、２Ｈ)。

【０３８３】

実施例１６０：(Ｒ)－２－(((１－(２，３－ジヒドロキシプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化１３２】

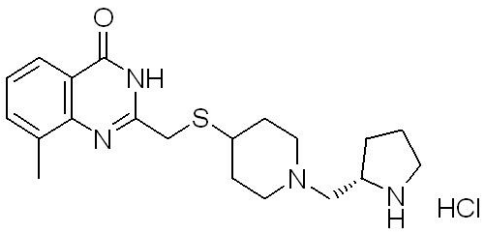


実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｓ)－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－カルボアルデヒドから表題化合物を製造した。Ｃ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、４０％～６０％　ＡＣＮ水溶液、０.１％　ＴＦＡ)による精製は保護基の脱保護をもたらし、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３６４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.０６－３.９７(ｍ、１Ｈ)、３.８５－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.７４－３.６１(ｍ、２Ｈ)、３.５９－３.３８(ｍ、３Ｈ)、３.２２－２.９４(ｍ、４Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.４５－１.９９(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.７５(ｍ、２Ｈ)。

【０３８４】

実施例１６１：(Ｓ)－８－メチル－２－(((１－(ピロリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１３３】



工程１：(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル　２－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)ピロリジン－１－カルボキシレート

実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル２－ホルミルピロリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ－５６]$^{+}$　４１７.３。

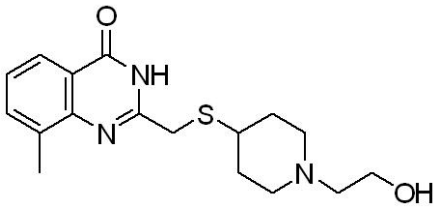
【０３８５】

工程２：(Ｓ)－８－メチル－２－(((１－(ピロリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

実施例４８、工程２に記載の方法に従って、(Ｓ)－ｔｅｒｔ－ブチル　２－((４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)メチル)ピロリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０９(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.７５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５０(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、４.１６(ｍ、１Ｈ)、３.８３(ｍ、１Ｈ)、３.６８(ｔ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.６３(ｍ、２Ｈ)、３.５６(ｔ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.４２(ｍ、２Ｈ)、３.２０(ｍ、２Ｈ)、２.６５(ｓ、３Ｈ)、２.４

０(ｍ、３Ｈ)、２.１４－１.９０(ｍ、４Ｈ)、１.８２(ｍ、１Ｈ)。
【０３８６】
実施例１６２：２－(((１－(２－ヒドロキシエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１３４】

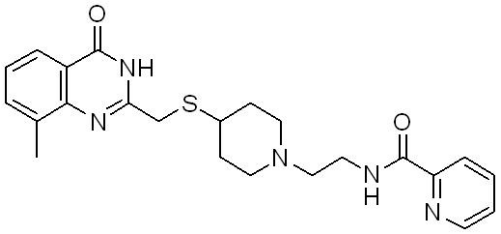


実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および２－((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒドから表題化合物を製造した。分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)による精製は保護基の脱保護をもたらし、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３４.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.７１(ｔ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.１０(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.００－２.８９(ｍ、１Ｈ)、２.７０(ｔ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、２Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.４９－２.３６(ｍ、２Ｈ)、２.１８－２.０８(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.６３(ｍ、２Ｈ)。
【０３８７】
実施例１６３：２－(((１－(２－アミノエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩
【化１３５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　(２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)エチル)カルバメート
実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物およびｔｅｒｔ－ブチル　(２－オキソエチル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４３３.２
【０３８８】
工程２：２－(((１－(２－アミノエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　(２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)エチル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３３.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.１１(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.７７(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.５３(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７１(ｄ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.５８－３.４２(ｍ、６Ｈ)、３.２７－３.０８(ｍ、３Ｈ)、２.６５(ｓ、３Ｈ)、２.４７－２.３４(ｍ、２Ｈ)、２.１２－１.９２(ｍ、２Ｈ)。
【０３８９】
実施例１６４：Ｎ－(２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)エチル)ピコリンアミド

【化１３６】



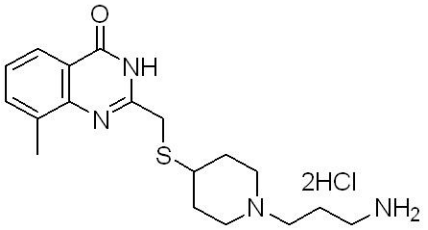
Ｎ$_2$雰囲気下、ＲＴで、実施例１６３の化合物(４０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、ピコリン酸(１６ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)およびＤＩＰＥＡ(４７ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＣＭ(３ｍＬ)溶液にＥＤＣＩ(２５ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)およびＨＯＢｔ(１８ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)を添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物を水(４０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(１５ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、１７％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４３８.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.６２(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０８(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、８.０３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.９８－７.９２(ｍ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５７－７.５１(ｍ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.５８(ｔ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１０－３.００(ｍ、２Ｈ)、２.９６－２.８５(ｍ、１Ｈ)、２.６９(ｔ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.２９(ｍ、２Ｈ)、２.１１(ｍ、２Ｈ)、１.７２－１.６０(ｍ、２Ｈ)。

【０３９０】

実施例１６５：２－(((１－(３－アミノプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩

【化１３７】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　(３－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)プロピル)カルバメート

実施例１３８に記載の方法に従って、実施例１３の化合物およびｔｅｒｔ－ブチル　(３－オキソプロピル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４７.２。

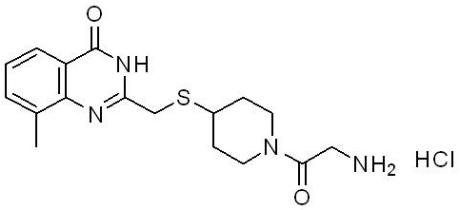
【０３９１】

工程２：２－(((１－(３－アミノプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩

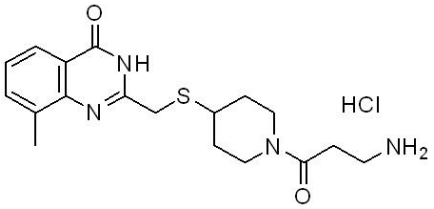
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　(３－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)プロピル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３４７.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０１(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７３(ｓ、２Ｈ)、２.９７－２.６９(ｍ、５Ｈ)、２.５６(ｓ、３Ｈ)、２.３９(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、２.１２－１.９９(ｍ、４Ｈ)、１.７６－１.５２(ｍ、４Ｈ)。

【０３９２】
実施例１６６：２－(((１－グリシルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
【化１３８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル （２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－２－オキソエチル)カルバメート
Ｎ$_2$雰囲気下、ＲＴで、２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸(３６ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)およびＤＩＰＥＡ(７２ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＮＭＰ(５ｍＬ)溶液にＨＡＴＵ(１０５ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物を１時間撹拌した後、実施例１３(６０ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)を添加した。混合物をＲＴで一晩撹拌し、水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５０ｍｇ、６１％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４７.２。
【０３９３】
工程２：２－(((１－グリシルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル （２－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－２－オキソエチル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３４７.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.１１(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７７(ｓ、１Ｈ)、７.５６－７.４８(ｍ、１Ｈ)、４.２９(ｍ、１Ｈ)、４.０４－３.８５(ｍ、３Ｈ)、３.７１(ｍ、１Ｈ)、３.３６－３.３４(ｍ、１Ｈ)、３.２６－３.１６(ｍ、２Ｈ)、３.０２(ｔ、Ｊ＝１２.１Ｈｚ、１Ｈ)、２.６５(ｓ、３Ｈ)、２.１８－２.１６(ｍ、２Ｈ)、１.６９－１.４６(ｍ、２Ｈ)。
【０３９４】
実施例１６７：２－(((１－(３－アミノプロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
【化１３９】



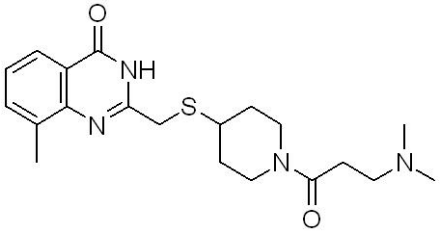
実施例１６６に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および３－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３６１.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.３４－４.２６(ｍ

、１Ｈ)、３.８７－３.７５(m、３Ｈ)、３.２２－３.１０(m、４Ｈ)、２.９７－２.８８(m、１Ｈ)、２.７４(ｔ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.１６－２.０５(m、２Ｈ)、１.６１－１.４４(m、２Ｈ)。

【０３９５】

実施例１６８：２－(((１－(３－(ジメチルアミノ)プロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１４０】



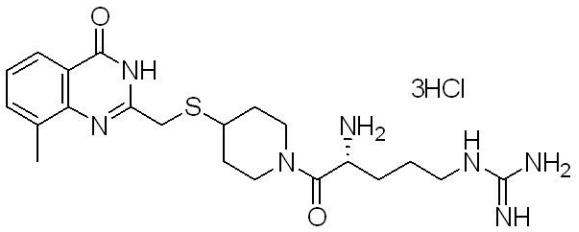
実施例１４に記載の方法に従って、実施例１６７の化合物およびホルムアルデヒドから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３８９.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$)　δ　８.１２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６４(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.２６(m、１Ｈ)、３.８２(ｓ、２Ｈ)、３.７７(m、１Ｈ)、３.２２－３.０５(m、２Ｈ)、３.０４－２.９０(m、５Ｈ)、２.８８(ｓ、６Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.１４－１.９５(m、２Ｈ)、１.６９－１.４７(m、２Ｈ)。

【０３９６】

実施例１６９：(Ｒ)－１－(４－アミノ－５－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－５－オキソペンチル)グアニジン三塩酸塩

【化１４１】



工程１：(Ｒ)－ｔｅｒｔ－ブチル　(５－グアニジノ－１－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－１－オキソペンタン－２－イル)カルバメート

Ｎ$_{2}$雰囲気下、ＲＴで、実施例１３の化合物(１００ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、(Ｒ)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－５－グアニジノペンタン酸(９３ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＤＩＰＥＡ(２１３ｍｇ、１.６５ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)のＤＭＦ(４ｍＬ)溶液にＢＯＰ(１４６ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)を添加し、混合物を５時間撹拌した。混合物を水(４０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(８５ｍｇ、５２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５４６.３。

【０３９７】

工程２：(Ｒ)－１－(４－アミノ－５－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－５－オキソペンチル)グアニジン三塩酸塩

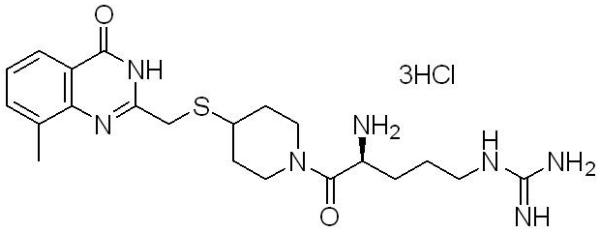
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、(Ｒ)－ｔｅｒｔ－ブチル　(５－グアニジノ－１－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)

チオ)ピペリジン－１－イル)－１－オキソペンタン－２－イル)カルバメートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４６.３；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.１２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.８１－７.７６(ｍ、１Ｈ)、７.５８－７.５０(ｍ、１Ｈ)、４.５５－４.４５(ｍ、１Ｈ)、４.４２－４.１７(ｍ、１Ｈ)、３.９２(ｍ、１Ｈ)、３.３４－３.１８(ｍ、６Ｈ)、３.２３－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.６６(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、３Ｈ)、２.２５－２.１１(ｍ、２Ｈ)、１.８９(ｍ、２Ｈ)、１.７７－１.４６(ｍ、４Ｈ)。

【０３９８】

実施例１７０：(Ｓ)－１－(４－アミノ－５－(４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－５－オキソペンチル)グアニジン三塩酸塩

【化１４２】

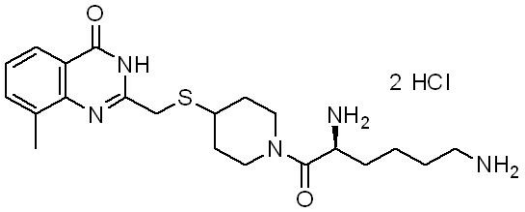


実施例１６９に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｓ)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－５－グアニジノペンタン酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４６.３。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.１２－８.０４(ｍ、１Ｈ)、７.７８－７.７０(ｍ、１Ｈ)、７.５４－７.４３(ｍ、１Ｈ)、４.５５－４.４５(ｍ、１Ｈ)、４.４２－４.１７(ｍ、１Ｈ)、３.９２(ｍ、１Ｈ)、３.３４－３.１８(ｍ、６Ｈ)、３.２３－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.６６(ｂｒｓ、３Ｈ)、２.２６－２.０７(ｍ、２Ｈ)、１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.７５－１.４５(ｍ、４Ｈ)。

【０３９９】

実施例１７１：２－(((１－(Ｌ－リシル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩

【化１４３】

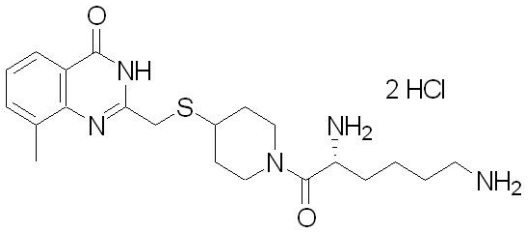


実施例１６６に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｓ)－２，６－ビス((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１８.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.３０(ｓ、３Ｈ)、８.１７(ｓ、３Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.４１－４.２７(ｍ、１Ｈ))、４.２７－４.０５(ｍ、１Ｈ)、３.９１－３.７８(ｍ、１Ｈ)、３.７６(ｓ、２Ｈ)、３.２５－３.１１(ｍ、２Ｈ)、３.０３－２.７７(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.６６(ｍ、２Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、２.１３－１.９９(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.６１(ｍ、２Ｈ)、１.５７－１.２７(ｍ、６Ｈ)。

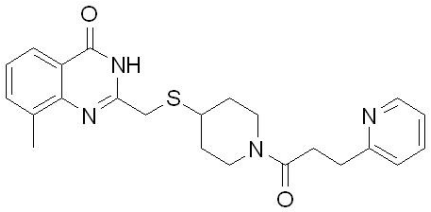
【０４００】

実施例１７２：２－(((１－(Ｄ－リシル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－８－メチル

キナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩
【化１４４】



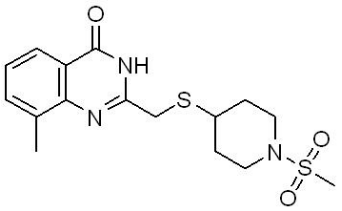
実施例１６６に記載の方法に従って、実施例１３の化合物および(Ｒ)－２，６－ビス((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１８.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.１４(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.８３(ｄｄ、Ｊ＝３.２、１.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６－７.５３(ｍ、１Ｈ)、４.５７－４.１１(ｍ、３Ｈ)、４.０３－３.８２(ｍ、１Ｈ)、３.３５(ｓ、２Ｈ)、３.２２－２.９０(ｍ、３Ｈ)、２.７０(ｓ、３Ｈ)、２.３２－２.０９(ｍ、２Ｈ)、１.９６－１.４２(ｍ、９Ｈ)；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.３０(ｓ、３Ｈ)、８.１７(ｓ、３Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.４１－４.２７(ｍ、１Ｈ))、４.２７－４.０５(ｍ、１Ｈ)、３.９１－３.７８(１Ｈ、水ピークにより不明瞭)、３.７６(２Ｈ、水ピークにより不明瞭)、３.２５－３.１１(ｍ、２Ｈ)、３.０３－２.７７(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.６６(ｍ、２Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、２.１３－１.９９(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.６１(ｍ、２Ｈ)、１.５７－１.２７(ｍ、６Ｈ)。
【０４０１】
実施例１７３：８－メチル－２－(((１－(３－(ピリジン－２－イル)プロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１４５】



N_2雰囲気下、ＲＴで、実施例１３の化合物(５０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、３－(ピリジン－２－イル)プロパン酸(２３ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびEt_3N(４６ｍｇ、０.４６ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＭＦ(３ｍＬ)溶液にＰｙＢＯＰ(９６ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物を４時間撹拌した。混合物を水(４０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１６ｍｇ、２５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４２３.２。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　１０.２(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.５２(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.１２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７１－７.６３(ｍ、１Ｈ)、７.６１(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.１８(ｄｄ、Ｊ＝７.６、５.２Ｈｚ、１Ｈ)、４.３３(ｍ、１Ｈ)、３.８５(ｍ、１Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.２０－３.１３(ｍ、２Ｈ)、３.０７(ｍ、１Ｈ)、２.９６－２.７７(ｍ、４Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.０３－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.５６－１.４３(ｍ、２Ｈ)。
【０４０２】

実施例１７４：８－メチル－２－(((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１４６】



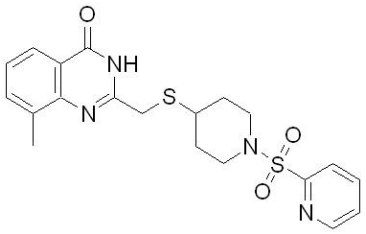
N_2雰囲気下、ＲＴで、実施例１３の化合物(１００ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびEt_3N(９４ｍｇ、０.９３ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＣＭ(５ｍＬ)溶液にＭｓＣｌ(４２ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物を２時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１２ｍｇ、１１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３６８.２；

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ８.１４(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.４２(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.９８(ｓ、２Ｈ)、３.６５(ｄ、Ｊ＝１１.８Ｈｚ、２Ｈ)、２.９９－２.７９(ｍ、３Ｈ)、２.７６(ｓ、３Ｈ)、２.６５(ｓ、３Ｈ)、２.１８－２.０６(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.７０(ｍ、２Ｈ)。

【０４０３】

実施例１７５：８－メチル－２－(((１－(ピリジン－２－イルスルホニル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１４７】



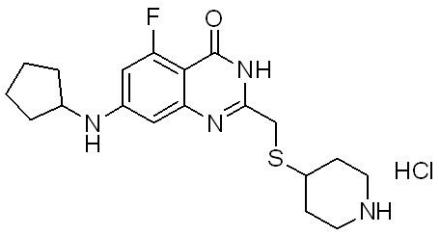
N_2雰囲気下、ＲＴで、実施例１３の化合物(５０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびEt_3N(４７ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＭＦ(３ｍＬ)溶液にピリジン－２－スルホニルクロライド塩酸塩(４１ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、混合物を３時間撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１２ｍｇ、１８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ４３１.１。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ８.６９(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.０８－７.９９(ｍ、２Ｈ)、７.９４(ｄ、Ｊ＝７.９Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７－７.５９(ｍ、２Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７９－３.６９(ｍ、４Ｈ)、２.９８－２.８３(ｍ、３Ｈ)、２.５３(ｓ、３Ｈ)、２.１２－２.０３(ｍ、２Ｈ)、１.６８－１.５５(ｍ、２Ｈ)。

【０４０４】

実施例１７６：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１４８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

　Ｉｎｔ－Ｂ２(４４ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＩｎｔ－Ａ３７(５０ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(４ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(２ｍＬ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２５ｍｇ、３１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$４７７.２。

【０４０５】

工程２：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

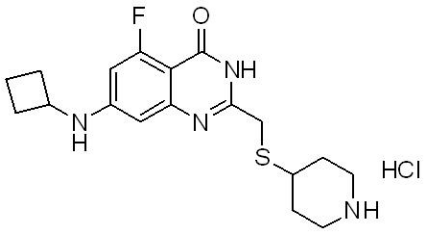
　実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３７７.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　８.９０(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.７７(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.５３(ｓ、１Ｈ)、６.５１(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０－３.７７(ｍ、１Ｈ)、３.７３(ｓ、２Ｈ)、３.２５－３.２２(ｍ、２Ｈ)、３.１７－３.１１(ｍ、１Ｈ)、２.９４－２.８６(ｍ、２Ｈ)、２.１６－２.１３(ｍ、２Ｈ)、２.０２－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.６６(ｍ、４Ｈ)、１.６３－１.５２(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０４０６】

実施例１７７：７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１４９】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

　実施例１７６、工程１に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ３８およびＩｎｔ－Ｂ２から表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$４６３.２。

【０４０７】

工程２：７－(シクロブチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

　実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロブチ

ルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから表題化合物を製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３６３.２。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　９.０１(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.８８(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.５２(ｓ、１Ｈ)、６.４７(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９６－３.８８(ｍ、１Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.２４－３.１５(ｍ、３Ｈ)、２.９３－２.８５(ｍ、２Ｈ)、２.３８－２.３３(ｍ、２Ｈ)、２.１９－２.１４(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.６１(ｍ、４Ｈ)。

【０４０８】

実施例化合物についての分析データを表８に列挙する。

【表９－１】

表８

実施例	分析データ
実施例２	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９１.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０.１(ｓ、１Ｈ)、８.１３(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６２(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９５(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、２Ｈ)、３.３７(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.９２(ｔｔ、Ｊ＝１０.８、４.０Ｈｚ、１Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、１.９８－１.８１(ｍ、２Ｈ)、１.７５－１.６０(ｍ、２Ｈ)
実施例３	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９１.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.８８(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.０８(ｓ、１Ｈ)、７.５９(ｓ、２Ｈ)、３.９３(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、２Ｈ)、３.３６(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９３－２.７８(ｍ、１Ｈ)、２.５０(ｓ、３Ｈ)、１.９４－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.６７(ｄｄ、Ｊ＝１８.４、８.０Ｈｚ、２Ｈ)
実施例４	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.８０(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.６５(ｓ、１Ｈ)、７.６１(ｄ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｄ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９３－３.８９(ｍ、５Ｈ)、３.８０(ｓ、２Ｈ)、３.３６(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９２－２.７９(ｍ、１Ｈ)、１.９５－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６０(ｍ、２Ｈ)
実施例５	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１１.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.６(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.０５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.９５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.４６(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８８－３.７８(ｍ、２Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.２０－３.１２(ｍ、１Ｈ)、２.００－１.９０(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.４０(ｍ、２Ｈ)
実施例６	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３０７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.３(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.６４(ｄ、Ｊ＝７.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４１(ｔ、Ｊ＝７.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３４(ｄ、Ｊ＝７.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.８９(ｓ、３Ｈ)、３.８８－３.７８(ｍ、２Ｈ)、３.６８(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.１６－３.０３(ｍ、１Ｈ)、１.９４－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.４０(ｍ、２Ｈ)

【表９－２】

実施例７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０５.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.２(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.００(ｑ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.３２－３.２３(ｍ、２Ｈ)、３.１２－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、１.９０－１.８２(ｍ、１Ｈ)、１.７９－１.６９(ｍ、１Ｈ)、１.６３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、３Ｈ)、１.４３(ｍ、２Ｈ)
実施例８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.６２(ｄｄ、Ｊ＝８.０、５.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.０６(ｄｄ、Ｊ＝１０.８、８.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.４１(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.１３－３.０５(ｍ、１Ｈ)、２.５１(ｓ、３Ｈ)、２.０５－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.７１－１.６１(ｍ、２Ｈ)
実施例９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２９１.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０.１(ｓ、１Ｈ)、７.６０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.５０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.２４(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.９３(ｄｔ、Ｊ＝１２.０、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７６(ｓ、２Ｈ)、３.３７(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９３－２.８９(ｍ、４Ｈ)、１.９１(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.７１－１.６１(ｍ、２Ｈ)
実施例１０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.８０(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.１７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.５８(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４４－７.３７(ｍ、１Ｈ)、７.２５－７.１２(ｍ、５Ｈ)、４.４０(ｓ、２Ｈ)、３.９４－３.８４(ｍ、２Ｈ)、３.７８(ｓ、２Ｈ)、３.２８(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.８９－２.７７(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８０(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６０(ｍ、２Ｈ)
実施例１１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.７５(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.１９(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.４７(ｓ、１Ｈ)、７.３０－７.１４(ｍ、６Ｈ)、４.１１(ｓ、２Ｈ)、３.９３(ｄｔ、Ｊ＝１１.８、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.３６(ｔ、Ｊ＝１１.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.８０(ｍ、１Ｈ)、１.８３(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.７４－１.６０(ｍ、２Ｈ)
実施例２９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、８.０８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.５３－７.４５(ｍ、２Ｈ)、７.２９(ｔｄ、Ｊ＝７.３、１.１Ｈｚ、１Ｈ)、７.２２－７.１６(ｍ、２Ｈ)、７.１３(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.９１(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.７９(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.２８(ｄｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０８－２.９６(ｍ、１Ｈ)、１.８６(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.４７－１.３７(ｍ、２Ｈ)

【表９－３】

実施例３０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２９５.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、８.１４(ｄｄ、Ｊ＝８.８、６.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.４７－７.３０(ｍ、２Ｈ)、３.８０(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.６７(ｓ、２Ｈ)、３.３７－３.２６(ｍ、２Ｈ)、３.０６(ｔｔ、Ｊ＝１０.８、４.０Ｈｚ、１Ｈ)、１.８８(ｄｄ、Ｊ＝１３.２、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.５１－１.４０(ｍ、２Ｈ)
実施例３１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、７.９８(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.０６(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８８(ｓ、３Ｈ)、３.８３－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.３０－３.００(ｍ、２Ｈ)、３.０５(ｔｄ、Ｊ＝１０.８、５.２Ｈｚ、１Ｈ)、１.９３－１.８４(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.３８(ｍ、２Ｈ)
実施例３２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０４.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１４.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.１０(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５５(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３１(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.０７(ｄ、Ｊ＝１５.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.８２－３.７３(ｍ、１Ｈ)、３.４３(ｄ、Ｊ＝１５.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.０５(ｄｄ、Ｊ＝１５.２、３.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.９２(ｄｄ、Ｊ＝１５.２、３.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.７６－２.６８(ｍ、１Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.４３(ｓ、３Ｈ)、２.３５(ｄｄ、Ｊ＝１６.４、９.２Ｈｚ、１Ｈ)、１.９９－１.７６(ｍ、４Ｈ)
実施例３３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０.５(ｓ、１Ｈ)、８.１４(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.１８(ｔ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.９６(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、２Ｈ)、３.３８(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.００－２.８２(ｍ、１Ｈ)、２.４９(ｓ、３Ｈ)、１.９４(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.７２－１.６２(ｍ、２Ｈ)
実施例３４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３２５.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　９.７７(ｓ、１Ｈ)、７.４７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.９５(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.７６(ｓ、２Ｈ)、３.３７(ｔ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９５－２.８３(ｍ、１Ｈ)、２.５２(ｓ、３Ｈ)、１.９４－１.９０(ｍ、２Ｈ)、１.７４－１.６０(ｍ、２Ｈ)
実施例３５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３５９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　１０.８(ｓ、１Ｈ)、７.７７－７.６７(ｍ、２Ｈ)、３.９８－３.９５(ｍ、２Ｈ)、３.８０(ｓ、２Ｈ)、３.５７－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.０１－２.９４(ｍ、１Ｈ)、２.６３(ｓ、３Ｈ)、１.９７－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６７(ｍ、２Ｈ)
実施例３６	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２７８.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.６(ｓ、１Ｈ)、８.７６(ｓ、１Ｈ)、８.０３(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.７８(ｄｄ、Ｊ＝８.４、４.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７０(ｓ、２Ｈ)、３.３１－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.０７(ｔ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.４５(ｑ、Ｊ＝１２.０、１１.０Ｈｚ、２Ｈ)

【表９－４】

実施例３７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２７８.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.９９(ｓ、１Ｈ)、８.６２(ｄ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、１Ｈ)、８.０５(ｄ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.９１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.４３(ｄｔ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０９－３.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９７(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.６３－１.５４(ｍ、２Ｈ)
実施例３８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　８.１３(ｄ、Ｊ＝７.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.６２(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３５－７.２６(ｍ、５Ｈ)、４.３７(ｓ、２Ｈ)、４.３５－４.２７(ｍ、１Ｈ)、３.８４(ｓ、２Ｈ)、３.５８－３.５２(ｍ、１Ｈ)、２.６２(ｓ、３Ｈ)、２.４７－２.４０(ｍ、２Ｈ)、２.３１－２.１７(ｍ、２Ｈ)
実施例３９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２６３.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.８９(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、４.４２(ｔ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、４.３６－４.３０(ｍ、１Ｈ)、３.７３(ｓ、２Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)
実施例４０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２７８.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.８３(ｓ、１Ｈ)、８.６７(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.１９(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.００－３.９０(ｍ、２Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.４６(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１７－３.０４(ｍ、１Ｈ)、２.０７－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.６９－１.５５(ｍ、２Ｈ)
実施例４１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２９２.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.５６(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.６９(ｄ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２(ｄｔ、Ｊ＝１１.８、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７８(ｓ、２Ｈ)、３.４１(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１３－３.０６(ｍ、１Ｈ)、２.６４(ｓ、３Ｈ)、２.０６－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.６４－１.５５(ｍ、２Ｈ)
実施例４２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２９２.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.４４(ｄ、Ｊ＝５.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.９０(ｄ、Ｊ＝５.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２(ｄｔ、Ｊ＝１１.８、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.４２(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１３－３.０６(ｍ、１Ｈ)、２.８２(ｓ、３Ｈ)、２.０６－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.５５(ｍ、２Ｈ)
実施例４３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　２７８.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.９５(ｓ、１Ｈ)、８.７１(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６４(ｄｄ、Ｊ＝８.０、４.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.９１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.４３(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１６－３.０９(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５４(ｍ、２Ｈ)
実施例４４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３２５.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.９８－７.９５(ｍ、１Ｈ)、７.６７－７.６２(ｍ、１Ｈ)、３.９５－３.８８(ｍ、２Ｈ)、３.７４(ｓ、２Ｈ)、３.４５－３.３６(ｍ、２Ｈ)、３.１５－３.０１(ｍ、１Ｈ)、２.５６(ｓ、３Ｈ)、２.０３－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.５４(ｍ、２Ｈ)

【表９－５】

実施例４５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３１３.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.６(ｓ、１Ｈ)、８.０２－７.８４(ｍ、１Ｈ)、７.６４－７.４２(ｍ、１Ｈ)、３.８７－３.７８(ｍ、２Ｈ)、３.７１(ｓ、２Ｈ)、３.３４－３.２５(ｍ、２Ｈ)、３.１５－３.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９５－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.５３－１.３８(ｍ、２Ｈ)
実施例８１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　９.７６(ｓ、１Ｈ)、８.３４－８.２０(ｍ、２Ｈ)、７.９６(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.７４－７.５６(ｍ、２Ｈ)、７.０４－６.８５(ｍ、２Ｈ)、３.８１(ｄ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.６９(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.３３(ｑ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.０８(ｔ、Ｊ＝１０.８Ｈｚ、１Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.４６(ｑ、Ｊ＝１１.６、１０.０Ｈｚ、２Ｈ)
実施例８２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９８.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.９５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.２０(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、２Ｈ)、７.０３－６.９１(ｍ、４Ｈ)、３.８９(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、３Ｈ)、３.７０(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.４２(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０５－２.９８(ｍ、１Ｈ)、１.９３(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.６１－１.５２(ｍ、２Ｈ)
実施例８３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９８.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、８.８８(ｓ、１Ｈ)、７.８９(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.２５(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.１５－７.０４(ｍ、２Ｈ)、６.８５－６.７７(ｍ、１Ｈ)、６.７４(ｔ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６０(ｄｄ、Ｊ＝８.０、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.７５(ｓ、３Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３０－３.２７(ｍ、２Ｈ)、３.０９－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.４９－１.３８(ｍ、２Ｈ)
実施例８４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９８.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　８.６１(ｓ、１Ｈ)、７.８７(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３０(ｄｄ、Ｊ＝７.６、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.２１－７.１３(ｍ、２Ｈ)、７.０５(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.９９(ｔｄ、Ｊ＝７.６、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.８５(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.８５－３.７５(ｍ、７Ｈ)、３.３１(ｍ、２Ｈ)、３.１３－３.０７(ｍ、１Ｈ)、１.９３－１.８４(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.３６(ｍ、２Ｈ)
実施例８５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７０.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.１(ｓ、１Ｈ)、１０.０(ｓ、１Ｈ)、８.３４(ｓ、１Ｈ)、８.２７(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.１９(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０６(ｄ、Ｊ＝２.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.９９(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.６１(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６６(ｓ、２Ｈ)、３.３７－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.０９－３.０４(ｍ、１Ｈ)、１.９０(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.５０－１.４１(ｍ、２Ｈ)
実施例８６	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.３２－８.２５(ｍ、２Ｈ)、８.１４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.４５(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.２４－７.１６(ｍ、２Ｈ)、３.９０(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.７３(ｓ、２Ｈ)、３.４３(ｔｄ、Ｊ＝１１.２、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０８－２.９９(ｍ、１Ｈ)、１.９６(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.５９(ｍ、２Ｈ)

【表９－６】

実施例８７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７０.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.０(ｓ、１Ｈ)、９.１５(ｓ、１Ｈ)、８.８２(ｓ、１Ｈ)、８.７３(ｓ、２Ｈ)、７.９７(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.１９(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.１０(ｓ、１Ｈ)、３.８２－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.３２－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.０８－３.０３(ｍ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.４９－１.４２(ｍ、２Ｈ)
実施例８８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７２.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０１(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.１０－７.０５(ｍ、１Ｈ)、７.０４－６.９９(ｍ、２Ｈ)、６.８９(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２－３.８６(ｍ、２Ｈ)、３.６８(ｓ、２Ｈ)、３.７０(ｓ、３Ｈ)、３.４５－３.３７(ｍ、２Ｈ)、３.０６－２.９５(ｍ、１Ｈ)、１.９７－１.８９(ｍ、２Ｈ)、１.６２－１.５０(ｍ、２Ｈ)
実施例８９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７５.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.２３(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.０９(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.５１(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｄ、Ｊ＝３.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.９６(ｄ、Ｊ＝３.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９３－３.８８(ｍ、２Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、３.４７－３.４１(ｍ、２Ｈ)、３.０９－３.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９８－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.６４－１.５４(ｍ、２Ｈ)
実施例９０	ＬＣＭＳ：[M+H]+　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、８.４０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、８.２６(ｄ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.８８(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.２８－７.２５(ｍ、１Ｈ)、６.９５(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６９(ｓ、１Ｈ)、３.８２－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.３０－３.２６(ｍ、２Ｈ)、３.０６－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.４２(ｓ、３Ｈ)、１.８７(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.４９－１.３８(ｍ、２Ｈ)
実施例９１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、８.４５(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、８.２９(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.８７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３５(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.９１(ｄｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.５９(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.２８(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.０６－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.２１(ｓ、３Ｈ)、１.８７(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.４９－１.３７(ｍ、２Ｈ)
実施例９２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.０(ｓ、１Ｈ)、８.９８(ｓ、１Ｈ)、８.２８(ｓ、１Ｈ)、８.０８(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.５０(ｓ、１Ｈ)、７.１３(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.０９－７.０１(ｍ、１Ｈ)、３.８６－３.７５(ｍ、２Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.３０－３.２４(ｍ、２Ｈ)、３.１２－３.０１(ｍ、１Ｈ)、２.３１(ｓ、３Ｈ)、１.８９(ｄ、Ｊ＝１１.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.５０－１.３６(ｍ、２Ｈ)

【表９－７】

実施例１０９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３２０.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.８(ｓ、１Ｈ)、７.８４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.９０(ｄｄ、Ｊ＝８.８、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.６３(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.６０(ｓ、２Ｈ)、３.３７－３.３２(ｍ、１Ｈ)、３.３１－３.２６(ｍ、１Ｈ)、３.０３(ｓ、６Ｈ)、３.０２－２.９９(ｍ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.５２－１.３７(ｍ、２Ｈ)
実施例１１０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３０６.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７４(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７１(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６５(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.４５(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８７－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.３７－３.３３(ｍ、１Ｈ)、３.２９(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.１１－２.９９(ｍ、１Ｈ)、２.７６(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、３Ｈ)、１.９４－１.８３(ｍ、２Ｈ)、１.５１－１.３９(ｍ、２Ｈ)
実施例１１１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６２.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.８８(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.１５(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.９３－６.８８(ｍ、１Ｈ)、３.８７－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.７８－３.７１(ｍ、４Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.１１－２.９９(ｍ、１Ｈ)、２.０７－１.９４(ｍ、１Ｈ)、１.９３－１.８４(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.３８(ｍ、２Ｈ)、１.３５－１.１４(ｍ、５Ｈ)
実施例１１２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.８６(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.１４(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.８８(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.８１(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３７－３.３２(ｍ、５Ｈ)、３.３２－３.２７(ｍ、１Ｈ)、３.１０－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.４４(ｔ、Ｊ＝５.０Ｈｚ、４Ｈ)、２.２２(ｓ、３Ｈ)、１.８９(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.５２－１.３９(ｍ、２Ｈ)
実施例１１３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８９.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７６(ｄｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.５７(ｓ、１Ｈ)、３.８１(ｄ、Ｊ＝１１.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.５６－３.４７(ｍ、１Ｈ)、３.３０－２.９９(ｍ、１０Ｈ)、２.０７－１.９８(ｍ、２Ｈ)、１.９２－１.８４(ｍ、２Ｈ)、１.６７－１.５５(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.４０(ｍ、２Ｈ)
実施例１１４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７６.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７３(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７７－６.７４(ｍ、１Ｈ)、６.５６－６.５４(ｍ、２Ｈ)、３.８８－３.７９(ｍ、４Ｈ)、３.５８(ｓ、３Ｈ)、３.４５(ｔ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.３２－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.０７－２.９９(ｍ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、４Ｈ)、１.４９－１.３６(ｍ、４Ｈ)
実施例１１５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７２(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.７４－６.７１(ｍ、１Ｈ)、６.６０(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.４８(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８２－３.７６(ｍ、３Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.３２－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.００－３.０７(ｍ、１Ｈ)、１.９８－１.８７(ｍ、４Ｈ)、１.６９－１.５５(ｍ、４Ｈ)、１.５１－１.４９(ｍ、４Ｈ)

【表９－８】

実施例１１６	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３３４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７６－７.７１(ｍ、１Ｈ)、６.７１(ｄｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、８.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.５０－６.４３(ｍ、２Ｈ)、３.８５－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.７０－３.６１(ｍ、１Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.３６－３.２６(ｍ、２Ｈ)、３.０９－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.９３－１.８３(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.３８(ｍ、２Ｈ)、１.１７(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、６Ｈ)
実施例１１７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、８.５１(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.７６(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｄ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.３２(ｔ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.８１(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.４０(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.４５(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.７９(ｄｔ、Ｊ＝１１.６、３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.２５(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０２－２.９５(ｍ、１Ｈ)、１.８５(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.４７－１.３５(ｍ、２Ｈ)
実施例１１８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、８.５４(ｄ、Ｊ＝４.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.７２－７.７８(ｍ、２Ｈ)、７.３６－７.２５(ｍ、３Ｈ)、６.８３(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４４(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.４７(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.７６－３.８３(ｍ、２Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.２２－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.０３－２.９５(ｍ、１Ｈ)、１.８５(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.４６－１.３６(ｍ、２Ｈ)
実施例１１９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８２.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３１－７.３７(ｍ、４Ｈ)、７.２１－７.２６(ｍ、２Ｈ)、６.７９(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４５(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、４.３７(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.７６－３.８１(ｍ、２Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.２６(ｔ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.９５－３.０５(ｍ、１Ｈ)、１.８５(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.３５－１.４７(ｍ、２Ｈ)
実施例１２０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９６.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.６９(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.３０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.１９(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.１４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.７８(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.３２(ｓ、１Ｈ)、４.５５－４.６３(ｍ、１Ｈ)、３.７５－３.８１(ｍ、２Ｈ)、３.５２(ｓ、２Ｈ)、３.２０－３.２７(ｍ、２Ｈ)、２.９３－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.７８－１.８７(ｍ、２Ｈ)、１.４５(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、３Ｈ)、１.３４－１.４０(ｍ、２Ｈ)

【表９－９】

実施例１２１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３６２.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.８１(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.７６(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.５１(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.１０(ｓ、１Ｈ)、３.９１－３.８６(ｍ、１Ｈ)、３.８１(ｄｔ、Ｊ＝７.６、５.６Ｈｚ、３Ｈ)、３.７４(ｔｄ、Ｊ＝８.０、５.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６２－３.５６(ｍ、３Ｈ)、３.３０(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.０９－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.２２(ｄｑ、Ｊ＝１４.９、７.５Ｈｚ、１Ｈ)、１.８８(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.８０(ｄｄ、Ｊ＝１６.０、１２.６Ｈｚ、１Ｈ)、１.４４(ｑｄ、Ｊ＝１０.９、４.２Ｈｚ、２Ｈ)
実施例１２２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３４６.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７３(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.８７(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４０(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.９３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.８０(ｄｄ、Ｊ＝１３.２、９.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.３５(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.２８(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.０８－２.９８(ｍ、１Ｈ)、２.４１－２.３１(ｍ、２Ｈ)、１.９５－１.８１(ｍ、４Ｈ)、１.７９－１.７１(ｍ、２Ｈ)、１.５１－１.３８(ｍ、２Ｈ)
実施例１２３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.７(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.６０(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、８.４６(ｄｄ、Ｊ＝４.４、０.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.７５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、２Ｈ)、７.３６(ｍ、１Ｈ)、７.２４(ｔ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.８１(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４９(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.４３(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８２－３.７６(ｍ、２Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.２４－３.３１(ｍ、２Ｈ)、３.０３－２.９６(ｍ、１Ｈ)、１.８６(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.４６－１.３６(ｍ、２Ｈ)
実施例１２４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３３２.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、７.７６(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.９８(ｓ、１Ｈ)、６.７８(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.７２(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８５－３.７９(ｍ、２Ｈ)、３.６０(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.０７－３.０２(ｍ、１Ｈ)、２.４３(ｂｒｓ、１Ｈ)、１.９１－１.８７(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.４１(ｍ、２Ｈ)、０.７８－０.７４(ｍ、２Ｈ)、０.４４－０.４０(ｍ、２Ｈ)
実施例１２５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８８.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.９６(ｄ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.０３(ｄｄ、Ｊ＝９.２、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.７８(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９２－３.８７(ｍ、２Ｈ)、３.８５－３.７８(ｍ、１Ｈ)、３.６９(ｓ、２Ｈ)、３.４３(ｔｄ、Ｊ＝１１.６、２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.０７－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.９３(ｓ、３Ｈ)、１.９６－１.８８(ｍ、４Ｈ)、１.８１－１.７２(ｍ、３Ｈ)、１.６７－１.４４(ｍ、６Ｈ)、１.２７－１.２１(ｍ、１Ｈ)

【表９－１０】

実施例１３９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３７.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、３Ｈ)、７.４１(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、３Ｈ)、４.２４(ｓ、２Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.５１(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.３３(ｍ、１Ｈ)、２.９９(ｔ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、２Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.３８(ｄ、Ｊ＝１４.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.１４(ｓ、３Ｈ)、１.７３(ｍ、２Ｈ)
実施例１４０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４２３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.８８(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.５２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３０(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、２Ｈ)、７.２５(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.００(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、４.０１(ｓ、２Ｈ)、３.３８(ｓ、２Ｈ)、３.１８－３.１３(ｍ、３Ｈ)、２.９６(ｓ、６Ｈ)、２.９１－２.８０(ｍ、２Ｈ)、２.４４(ｓ、３Ｈ)、２.２７－２.１４(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.５５(ｍ、２Ｈ)
実施例１４１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４０５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　８.１０(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７２(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５６(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.４３(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.２４(ｓ、２Ｈ)、３.８４(ｍ、２Ｈ)、３.６２(ｍ、１Ｈ)、３.４２(ｓ、２Ｈ)、３.１１(ｓ、１Ｈ)、２.８１(ｍ、１Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.４１－２.２３(ｍ、２Ｈ)、２.０９－２.０１(ｍ、２Ｈ)
実施例１４２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３７０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.４(ｓ、１Ｈ)、９.９３(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.８１(ｓ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.４１(ｓ、１Ｈ)、４.２９(ｓ、２Ｈ)、３.７１(ｓ、２Ｈ)、３.４５(ｄ、Ｊ＝１３.１Ｈｚ、２Ｈ)、３.３１－３.１１(ｍ、１Ｈ)、２.９８(ｍ、２Ｈ)、２.５０(３Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、２.２４(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.７０－１.６４(ｍ、２Ｈ)
実施例１４３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.８４(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.６４(ｄｄ、Ｊ＝１４.０、８.０Ｈｚ、２Ｈ)、７.５０(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.２９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.６６(ｓ、２Ｈ)、４.１２(ｓ、３Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.６９(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１９－２.９７(ｍ、３Ｈ)、２.５５(ｓ、３Ｈ)、２.４１－２.３６(ｍ、２Ｈ)、１.７５(ｍ、２Ｈ)
実施例１４４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９８.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、９.４３(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７６－７.５６(ｍ、２Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.０８(ｓ、２Ｈ)、３.７６(ｓ、３Ｈ)、３.７１(ｓ、２Ｈ)、３.４２(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.２６－３.０５(ｍ、１Ｈ)、２.９８－２.８５(ｍ、２Ｈ)、２.５０(３Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、２.２５(ｍ、２Ｈ)、２.１５(ｓ、３Ｈ)、１.６７－１.５７(ｍ、２Ｈ)

【表９－１１】

実施例１４５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７７(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.２７(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.３９(ｓ、２Ｈ)、３.８１(ｓ、２Ｈ)、３.５５(ｄ、Ｊ＝１２.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.１９(ｍ、３Ｈ)、２.５８(ｓ、６Ｈ)、２.３８－２.３４(ｍ、２Ｈ)、１.９７－１.９１(ｍ、２Ｈ)
実施例１４６	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.４８(ｓ、１Ｈ)、８.０４(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６８(ｔ、Ｊ＝９.２Ｈｚ、２Ｈ)、７.４１(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３３(ｓ、１Ｈ)、４.４９(ｓ、２Ｈ)、３.８３(ｓ、２Ｈ)、３.６３(ｄ、Ｊ＝１２.８Ｈｚ、２Ｈ)、３.２４(ｍ、３Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.４１－２.３７(ｍ、２Ｈ)、２.３２(ｓ、３Ｈ)、２.０６－２.００(ｍ、２Ｈ)
実施例１４７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３９４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６－７.３１(ｍ、２Ｈ)、７.２９－７.２４(ｍ、３Ｈ)、３.８３(ｓ、２Ｈ)、３.６９(ｄ、Ｊ＝１２.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.４９(ｍ、１Ｈ)、３.４２－３.３３(ｍ、２Ｈ)、３.１０－２.９９(ｍ、４Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.４３－２.３９(ｍ、２Ｈ)、１.８４－１.７４(ｍ、２Ｈ)
実施例１４８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０５(ｓ、１Ｈ)、８.０２(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.８６(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.７１(ｓ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.２４(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、４.４５(ｓ、２Ｈ)、４.０９(ｓ、３Ｈ)、３.５６(ｍ、２Ｈ)、３.３７(ｓ、２Ｈ)、３.０６(ｍ、３Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.３８－２.３５(ｍ、２Ｈ)、１.８２－１.７２(ｍ、２Ｈ)
実施例１４９	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　３８４.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝９.６Ｈｚ、２Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.１８(ｓ、２Ｈ)、３.６３－３.５０(ｍ、２Ｈ)、３.４９－３.２３(ｍ、２Ｈ)、３.０４－２.８９(ｍ、３Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.３８(ｄ、Ｊ＝１４.２Ｈｚ、２Ｈ)、２.３２(ｓ、３Ｈ)、１.８１－１.６９(ｍ、２Ｈ)
実施例１５０	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３７.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.９２(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７８(ｓ、１Ｈ)、７.５６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６－７.２８(ｍ、３Ｈ)、７.０９(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、４.２１(ｓ、２Ｈ)、３.４４－３.４１(ｍ、２Ｈ)、３.２５(ｓ、２Ｈ)、２.９５－２.８９(ｍ、３Ｈ)、２.４６(ｓ、３Ｈ)、２.２７(ｄ、Ｊ＝１４.４Ｈｚ、２Ｈ)、２.０４(ｓ、３Ｈ)、１.６９－１.６３(ｍ、２Ｈ)

【表９－１２】

実施例１５１	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４２０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　９.３８(ｓ、１Ｈ)、８.４４(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.１１(ｓ、１Ｈ)、８.０３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.６５(ｓ、２Ｈ)、３.７９(ｓ、２Ｈ)、３.７２－３.３６(ｍ、３Ｈ)、３.０５(ｍ、２Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.３７(ｍ、２Ｈ)、１.７８(ｍ、２Ｈ)
実施例１５２	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４２０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.９６(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、８.２９(ｓ、１Ｈ)、８.０６－７.９７(ｍ、３Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５７(ｔ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.４０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.６２－３.５９(ｍ、２Ｈ)、３.３１(４Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.１８(ｍ、３Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.３１(ｄ、Ｊ＝１６.４Ｈｚ、２Ｈ)、１.９２－１.８８(ｍ、２Ｈ)
実施例１５３	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４６０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.９４(ｓ、１Ｈ)、８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.９１(ｓ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４６－７.３３(ｍ、６Ｈ)、５.５５(ｓ、２Ｈ)、４.４６(ｓ、２Ｈ)、３.４７(ｍ、２Ｈ)、３.３１(２Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.１３－３.０４(ｍ、３Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.３１(ｍ、２Ｈ)、１.９４－１.８７(ｍ、２Ｈ)
実施例１５４	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４６０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.８７(ｄ、Ｊ＝４.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.７０－７.６１(ｍ、２Ｈ)、７.４３－７.２３(ｍ、６Ｈ)、５.３６(ｓ、２Ｈ)、４.２２(ｓ、２Ｈ)、３.５１－３.４８(ｍ、２Ｈ)、３.３１(２Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.０５－２.９０(ｍ、３Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.３８(ｍ、２Ｈ)、１.７０(ｍ、２Ｈ)
実施例１５５	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.５６(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.４９(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.２６(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.２０(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、５.１２(ｓ、２Ｈ)、４.３７(ｓ、２Ｈ)、３.５４(ｍ、２Ｈ)、３.３５(ｓ、２Ｈ)、３.０７－３.０４(ｍ、３Ｈ)、２.５９(ｓ、３Ｈ)、２.３８(ｍ、２Ｈ)、１.７７－１.７４(ｍ、２Ｈ)
実施例１５６	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４３５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６７(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４３－７.３０(ｍ、２Ｈ)、７.１０(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.０２(ｓ、１Ｈ)、４.２９(ｓ、２Ｈ)、３.６１－３.４６(ｍ、３Ｈ)、３.０１(ｍ、３Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.３７(ｍ、２Ｈ)、１.７７(ｍ、２Ｈ)。注：３Ｈは水および／または溶媒ピークにより不明瞭

【表９－１３】

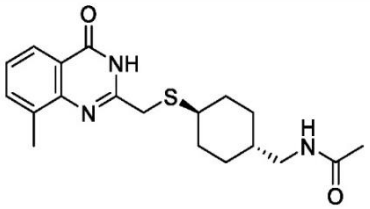
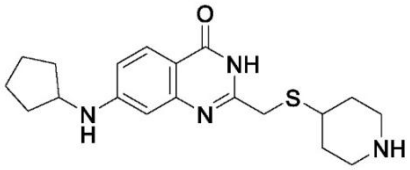
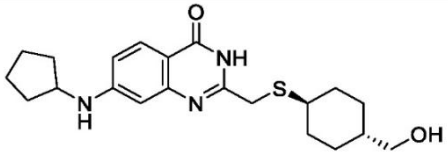
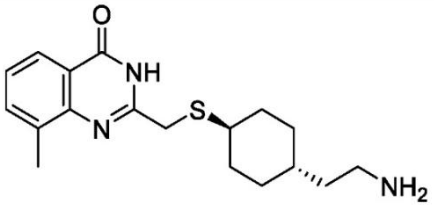
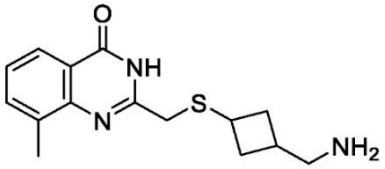
実施例１５７	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４１１.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.２７(ｄ、Ｊ＝2.4Ｈｚ、１Ｈ)、８.０３(ｄｄ、Ｊ＝８.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.４６－７.３６(ｍ、３Ｈ)、４.０４(ｍ、２Ｈ)、３.８８(ｓ、３Ｈ)、３.７７(ｓ、２Ｈ)、３.２４(ｍ、２Ｈ)、３.０５(ｍ、１Ｈ)、２.７５(ｍ、２Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.２２(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、２Ｈ)、１.８０(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)
実施例１５８	ＬＣＭＳ：[M+H]$^+$　４５１.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.８２(ｄｄ、Ｊ＝８.０、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.７５(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６９(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.５８－４.５６(ｍ、１Ｈ)、４.２５(ｔ、Ｊ＝４.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.８７(ｓ、１Ｈ)、３.８１－３.７５(ｍ、２Ｈ)、３.２８－３.２２(ｍ、４Ｈ)、３.０４(ｑ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.８９(ｓ、３Ｈ)、２.７２－２.６７(ｍ、２Ｈ)、２.５７(ｓ、３Ｈ)、２.２４－２.２０(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.７５(ｍ、２Ｈ)

【０４０９】

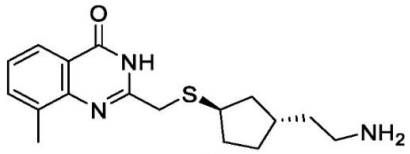
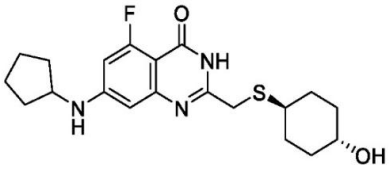
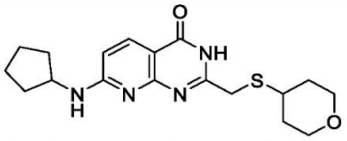
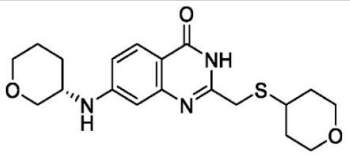
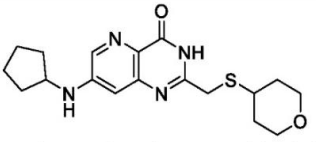
本明細書に記載の方法により製造された本発明の化合物のさらなる例が、表９に提供される。

【表１０－１】

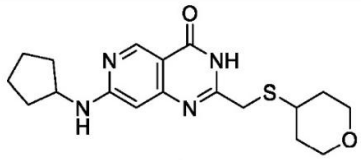
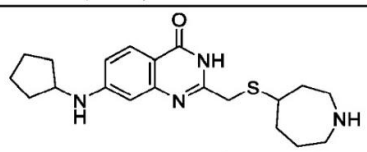
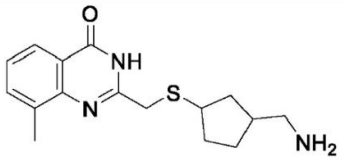
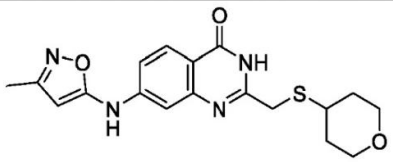
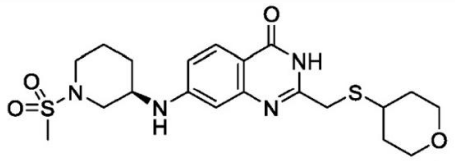
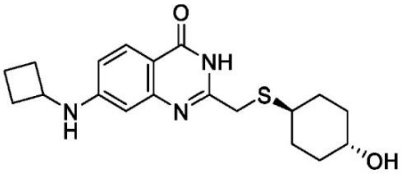
表９

実施例	名称および構造	ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$
実施例１７８	 Ｎ－(((ｔｒａｎｓ)－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)メチル)アセトアミド	３６０．２
実施例１７９	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３５９．２
実施例１８０	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－((((１Ｒ，４Ｒ)－４－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３８８．２
実施例１８１	 ２－((((ｔｒａｎｓ)－４－(２－アミノエチル)シクロヘキシル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３３２．２
実施例１８２	 ２－(((３－(アミノメチル)シクロブチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	２９０．１

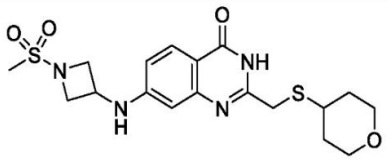
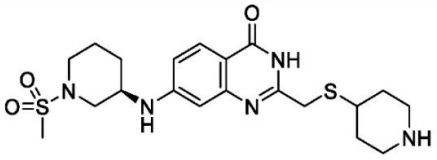
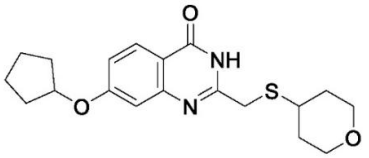
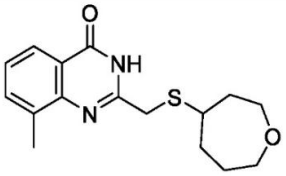
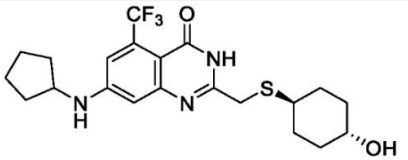
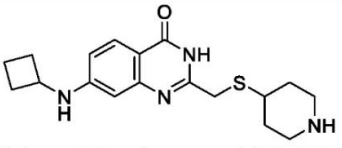
【表１０－２】

実施例１８３	 ２－((((ｔｒａｎｓ)－３－(２－アミノエチル)シクロペンチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３１８．１
実施例１８４	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７８．２
実施例１８５	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((１Ｒ，４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９２．２
実施例１８６	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	３６１．２
実施例１８７	 (Ｓ)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７６．２
実施例１８８	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[３，２－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	３６１．２

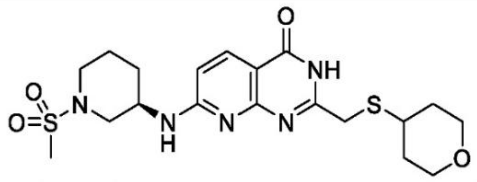
【表１０－３】

実施例１８９	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[４，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	３６１．２
実施例１９０	 ２－((アゼパン－４－イルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７３．２
実施例１９１	 ２－(((３－(アミノメチル)シクロペンチル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３０４．１
実施例１９２	 ７－((３－メチルイソキサゾール－５－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７３．２
実施例１９３	 (Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５３．２
実施例１９４	 ７－(シクロブチルアミノ)－２－((((１Ｒ，４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６０．２

【表１０－４】

実施例１９５	 ７－((１－(メチルスルホニル)アゼチジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２５．１
実施例１９６	 (Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５２．２
実施例１９７	 ７－(シクロペンチルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６１．１
実施例１９８	 ８－メチル－２－((オキセパン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３０５．１
実施例１９９	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－((((１Ｒ，４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－５－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４２．１
実施例２００	 ７－(シクロブチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３４５．２

【表１０－５】

実施例２０１	 (Ｒ)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン	４５４．１

【０４１０】

Ｉｎｔ－Ａ３９：２－(クロロメチル)－７－イソブチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５０】



工程１：２－アミノ－４－(２－メチルプロプ－１－エン－１－イル)安息香酸

Ｎ$_2$雰囲気下、２－アミノ－４－ブロモ－安息香酸(５００ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)の１，４－ジオキサン／水(４：１、２０ｍＬ)溶液に４，４，５，５－テトラメチル－２－(２－メチルプロプ－１－エニル)－１，３，２－ジオキサボロラン(５４８ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、１．３ｅｑ)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$(１６９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、０．１ｅｑ)および炭酸カリウム(６４０ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ、２．０ｅｑ)を添加し、混合物を１００℃で６時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(４０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(４００ｍｇ、９０％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　１９２．２。

【０４１１】

工程２：メチル　２－アミノ－４－(２－メチルプロプ－１－エン－１－イル)ベンゾエート

Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、２－アミノ－４－(２－メチルプロプ－１－エン－１－イル)安息香酸から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２０６．２。

【０４１２】

工程３：メチル　２－アミノ－４－イソブチルベンゾエート

Ｈ$_2$雰囲気下、メチル　２－アミノ－４－(２－メチルプロプ－１－エニル)ベンゾエート(２００ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ)およびＰｔ／Ｃ(１０％　湿潤、２０ｍｇ)のＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ)溶液をＲＴで一晩撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物(２００ｍｇ、９９％)を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２０８．２。

【０４１３】

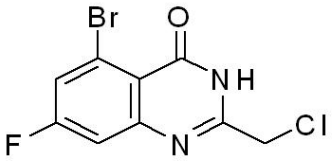
工程４：２－(クロロメチル)－７－イソブチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－イソブチルベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２５１．１。

【０４１４】

Ｉｎｔ－Ａ４０：５－ブロモ－２－(クロロメチル)－７－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５１】

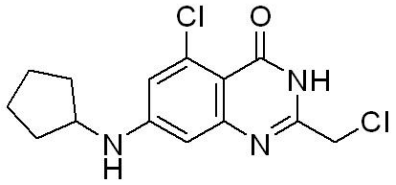


Ｉｎｔ－Ａ２０に記載の方法に従って、３－ブロモ－５－フルオロアニリンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９０.９；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　７.７６(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.５１(ｄｄ、Ｊ＝９.２、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、４.５２(ｓ、２Ｈ)。

【０４１５】

Ｉｎｔ－Ａ４１：５－クロロ－２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５２】



工程１：メチル　４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾエート
Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロ安息香酸から製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　７.４１(ｓ、１Ｈ)、７.２６－７.２４(ｍ、１Ｈ)、３.９６(ｓ、３Ｈ)。

【０４１６】

工程２：メチル　２－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエート
Ｎ$_2$雰囲気下、メチル　４－ブロモ－２－クロロ－６－フルオロベンゾエート(２.０ｇ、７.４８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびシクロペンタンアミン(０.７６ｇ、８.９７ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)のトルエン(５ｍＬ)溶液にＣｓ$_2$ＣＯ$_3$(４.８７ｇ、１５.０ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)、ＢＩＮＡＰ(９３１ｍｇ、１.５ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)およびＰｄ(ＯＡｃ)$_2$(１６８ｍｇ、０.７５ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、混合物を還流温度で３０分間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２.０ｇ、９８％)を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２７２.１。

【０４１７】

工程３：メチル　２－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)ベンゾエート
Ｎ$_2$雰囲気下、メチル　２－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエート(２.０ｇ、７.３６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および(２，４－ジメトキシフェニル)メタンアミン(３.６９ｇ、２２.１ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＮＭＰ(３０ｍＬ)溶液にＫ$_2$ＣＯ$_3$(２.０３ｇ、１４.７ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物を１００℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(９０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、８：１～５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１.６ｇ、５６％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１９.１。

【０４１８】

工程４：メチル　２－アミノ－６－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)ベンゾエート
メチル　２－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)ベンゾエート(１.６ｇ、３.８２ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＴ

ＦＡ(５ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和Na_2CO_3水溶液(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(６１０ｍｇ、５９％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２６９.１。

【０４１９】

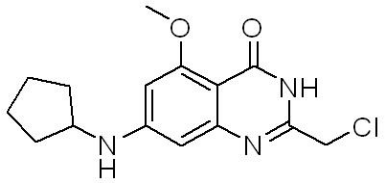
工程５：５－クロロ－２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－６－クロロ－４－(シクロペンチルアミノ)ベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３１２.１。

【０４２０】

Ｉｎｔ－Ａ４２：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５３】



工程１：メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート

Ｉｎｔ－Ａ４１、工程３に記載の方法に従って、メチル　４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンゾエートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３９８.０。

【０４２１】

工程２：４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシ安息香酸

メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(３.９８ｇ、９.９９ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のメタノール(２０ｍＬ)およびＮＭＰ(２０ｍＬ)溶液にＮａＨ(６０％ｗ／ｗ　油懸濁物、２.０ｇ、５０.０ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を添加し、混合物を１２０℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、６Ｍ　ＨＣｌで混合物をｐＨ４に調整し、得られた沈殿をろ過により回収して表題化合物(１.４ｇ、３５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３９６.０。

【０４２２】

工程３：メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシベンゾエート

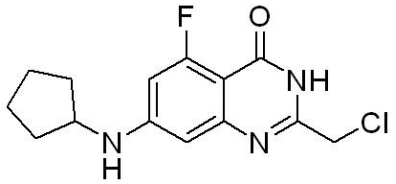
Ｉｎｔ－Ａ２０　工程３に記載の方法に従って、４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシ安息香酸から製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４１０.１。

【０４２３】

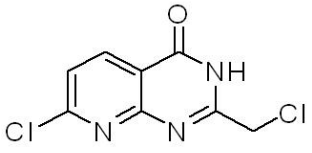
工程４：メチル　４－(シクロペンチルアミノ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシベンゾエート

N_2雰囲気下、メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシベンゾエート(８２０ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびシクロペンタンアミン(２５５ｍｇ、３.０ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)のトルエン(１５ｍＬ)溶液に、Cs_2CO_3(１.９５ｇ、６.０ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)、Ｘａｎｔｐｈｏｓ(２３１ｍｇ、０.４ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)および$Pd(OAc)_2$(４５ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、還流温度で８時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、７：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(６８０ｍｇ、８２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４

１５.２。
【０４２４】
工程５：メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－メトキシ－ベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４１、工程４に記載の方法に従って、メチル　４－(シクロペンチルアミノ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メトキシベンゾエートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２６５.２。
【０４２５】
工程６：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－メトキシ－ベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３０８.１。
【０４２６】
Ｉｎｔ－Ａ４３：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１５４】

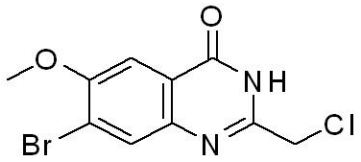


工程１：メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエート
　Ｉｎｔ－３９、工程２、３および４に記載の方法に従って、メチル　４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンゾエートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２５３.１。
【０４２７】
工程２：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２９６.１。
【０４２８】
Ｉｎｔ－Ａ４４：７－クロロ－２－(クロロメチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン
【化１５５】



　N_2雰囲気下、２－アミノ－６－クロロ－ピリジン－３－カルボキサミド(５００ｍｇ、２.９１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)の２－クロロ－１，１，１－トリメトキシ－エタン(５ｍＬ)を１２０℃で３時間加熱した。その後、混合物をろ過し、ろ過ケークをＥｔＯＡｃ／石油エーテル(１：３、２０ｍＬ)で洗浄し、その後減圧下で乾燥させて表題化合物(４５０ｍｇ、純度約５０％、３３％)を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２３０.０。
【０４２９】
Ｉｎｔ－Ａ４５：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－６－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５６】



工程１：エチル　２－アミノ－４－ブロモ－５－メトキシベンゾエート
　国際公開第２０１４１２８６５５号に記載の方法に従って、４－ブロモ－５－フルオロ－２－ニトロ安息香酸から製造した。

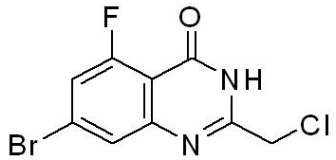
【０４３０】

工程２：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－６－メトキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、エチル　２－アミノ－４－ブロモ－５－メトキシベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３０３.０。

【０４３１】

Ｉｎｔ－Ａ４６：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５７】



工程１：メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４１、工程３に記載の方法に従って、メチル　４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンゾエートおよび(２，４－ジメトキシフェニル)メタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９８.０。

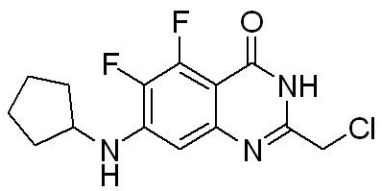
【０４３２】

工程２：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　メチル　４－ブロモ－２－[(２，４－ジメトキシフェニル)メチルアミノ]－６－フルオロ－ベンゾエート(１００ｇ、２５１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、２－クロロアセトニトリル(４７.７ｍＬ、７５３ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)および４Ｍ　ＨＣｌ　ジオキサン溶液(３００ｍＬ)の混合物を１００℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、回収した固体カラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、５０：１～１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(８４ｇ、＞１００％)を明黄色固体として得て、これをさらに精製することなく後の工程に使用した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２９０.９。

【０４３３】

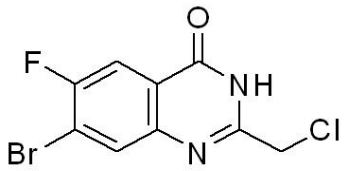
Ｉｎｔ－Ａ４７：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１５８】



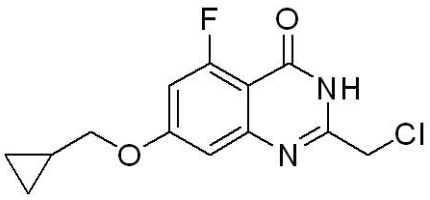
工程１：メチル　６－アミノ－２，３，４－トリフルオロベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程１、２および３に記載の方法に従って、３，４，５－トリフルオロアニリンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　２０６.０。

【０４３４】
工程２：メチル　６－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－２，３－ジフルオロベンゾエート
　メチル　６－アミノ－２，３，４－トリフルオロ－ベンゾエート(２．０５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)、シクロペンタンアミン(１．１８ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(１．３８ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)溶液中の混合物を５５℃で１６時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ)で希釈し、塩水(２０ｍＬ×３)で洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、４０％～８０％　ＡＣＮ水溶液)により精製して表題化合物(１．１ｇ、４１％)を淡緑色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２７１．１。
【０４３５】
工程３：２－(クロロメチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　６－アミノ－４－(シクロペンチルアミノ)－２，３－ジフルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３１４．１。
【０４３６】
Ｉｎｔ－Ａ４８：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－６－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１５９】



工程１：メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－ニトロベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、４－ブロモ－５－フルオロ－２－ニトロ安息香酸から製造した。
^1H　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　８．２０(ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ)、７．４７(ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ)、３．９４(ｓ、３Ｈ)。
【０４３７】
工程２：メチル　２－アミノ－４－ブロモ－５－フルオロベンゾエート
　メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－ニトロベンゾエート(２．０ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、１．０ｅｑ)のエタノール(２０ｍＬ)および水(１０ｍＬ)溶液にNH_4Cl(１．１５ｇ、２１．６ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ)および亜鉛(１．４１ｇ、２１．６ｍｍｏｌ、３．０ｅｑ)を添加し、混合物を４０℃で２時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を水(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３９０ｍｇ、２２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４８．０。
【０４３８】
工程３：７－ブロモ－２－(クロロメチル)－６－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－ブロモ－５－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２９１．０。
【０４３９】
Ｉｎｔ－Ａ４９：２－(クロロメチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１６０】



工程１：メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート

メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(５０ｇ、１２６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ；Ｉｎｔ－Ａ４２、工程１を参照)の１，４－ジオキサン(１５０ｍＬ)および水(１５０ｍＬ)溶液にＮａＯＨ(１２.６ｇ、３１４ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)、$Pd_2(dba)3$(２.３ｇ、２.５１ｍｍｏｌ、０.０１ｅｑ)およびｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ(１.０６ｇ、２.５１ｍｍｏｌ、０.０１ｅｑ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物を９０℃で３時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、０.５Ｍ　ＨＣｌでろ液をｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ(３００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２５ｇ、４８％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３３６.１。

【０４４０】

工程２：メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート

メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート(３.２ｇ、８.１１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(２０ｍＬ)溶液にブロモメチルシクロプロパン(１.３１ｇ、９.７３ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)およびK_2CO_3(２.２４ｇ、１６.２ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物を８０℃で３時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(１００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２.４ｇ、７６％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３９０.２。

【０４４１】

工程３：メチル　２－アミノ－４－(シクロプロピルメトキシ)－６－フルオロベンゾエート

メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(１.６ｇ、４.１１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(８.０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(４.０ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(０.９ｇ、９１％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４０.１。

【０４４２】

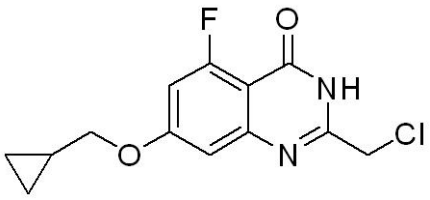
工程４：２－(クロロメチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロプロピルメトキシ)－６－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２８３.１。

【０４４３】

Ｉｎｔ－Ａ４９の別の合成法：２－(クロロメチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１６１】



工程１：メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２，６－ジフルオロベンゾエート

実施例３３３、工程４に記載のとおり製造したメチル　２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート(１８０ｇ、９５７ｍｍｏｌ)、(ブロモメチル)シクロプロパン(１０２ｍＬ、１.０５ｍｏｌ)およびK_2CO_3(３３０ｇ、２.３９ｍｏｌ)の混合物のＤＭＳＯ(１Ｌ)溶液を８０℃で一晩撹拌した。混合物を水(５Ｌ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１Ｌ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(８００ｍＬ)、塩水(８００ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(２１４ｇ、９２％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４３.１。

【０４４４】

工程２：メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート

メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２，６－ジフルオロベンゾエート(２１４ｇ、８８１ｍｍｏｌ)、(２，４－ジメトキシフェニル)メタンアミン(１３９ｍＬ、９２６ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(２４３ｇ、１.７６ｍｏｌ)の混合物のＮＭＰ(１Ｌ)溶液を８０℃で一晩加熱した。混合物を水(５Ｌ)に注ぎ、得られた沈殿をろ過により回収し、水(８００ｍＬ)で洗浄した。ろ過ケークをＤＣＭ(２.５Ｌ)に溶解し、塩水(８００ｍＬ)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(３４３ｇ、９９％)を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+Na]^+$　４１２.１。

【０４４５】

工程３：メチル　２－アミノ－４－(シクロプロピルメトキシ)－６－フルオロベンゾエート

メチル　４－(シクロプロピルメトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(１.６ｇ、４.１１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(８.０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(４.０ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(０.９ｇ、９１％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４０.１。

【０４４６】

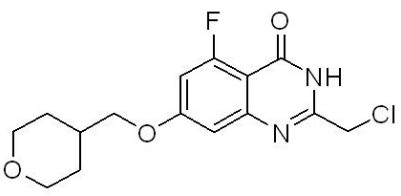
工程４：２－(クロロメチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロプロピルメトキシ)－６－フルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２８３.１。

【０４４７】

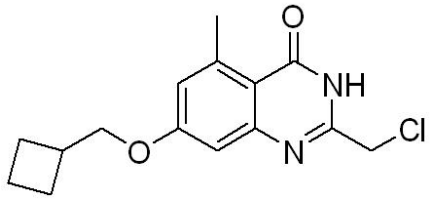
Ｉｎｔ－Ａ５０：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１６２】

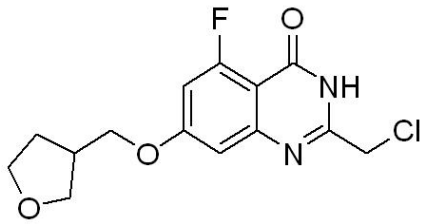


工程１：メチル　２－アミノ－６－フルオロ－４－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イ

ル)メトキシ)ベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４９、工程２および３に記載の方法に従って、メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエートおよび４－(ブロモメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピランから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２８４.１。
【０４４８】
工程２：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－６－フルオロ－４－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)ベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２７.１。
【０４４９】
Ｉｎｔ－Ａ５１：２－(クロロメチル)－７－(シクロブチルメトキシ)－５－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１６３】



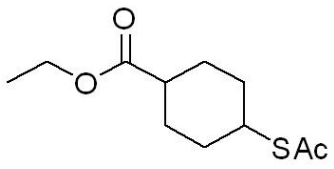
工程１：メチル　４－ブロモ－２－フルオロ－６－メチルベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ２０、工程３に記載の方法に従って、４－ブロモ－２－フルオロ－６－メチル安息香酸から製造した。
【０４５０】
工程２：メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メチルベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４１、工程３に記載の方法に従って、メチル　４－ブロモ－２－フルオロ－６－メチルベンゾエートおよび(２，４－ジメトキシフェニル)メタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９４.１。
【０４５１】
工程３：メチル　２－アミノ－４－(シクロブチルメトキシ)－６－メチルベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４９、工程１、２および３に記載の方法に従って、メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－メチルベンゾエートおよび(ブロモメチル)シクロブタンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２５０.１。
【０４５２】
工程４：２－(クロロメチル)－７－(シクロブチルメトキシ)－５－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－４－(シクロブチルメトキシ)－６－メチルベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９３.１。
【０４５３】
Ｉｎｔ－Ａ５２：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１６４】



工程１：(テトラヒドロフラン－３－イル)メチル　メタンスルホネート
　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、(テトラヒドロフラン－３－イル)メタノールから製造し、次の工程で直接使用した。
【０４５４】
工程２：メチル　２－アミノ－６－フルオロ－４－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)　ベンゾエート
　Ｉｎｔ－Ａ４７、工程２および３に記載の方法に従って、メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエートおよび(テトラヒドロフラン－３－イル)メチルメタンスルホネートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２７０.１。
【０４５５】
工程３：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)　キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－アミノ－６－フルオロ－４－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)ベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３１３.０。
【０４５６】
Ｉｎｔ－Ａ５３：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－ヒドロキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１６５】

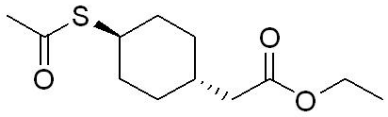


工程１：メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート
　メチル　４－ブロモ－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(５０.０ｇ、１２５ｍｍｏｌ)の１，４－ジオキサン(１５０ｍＬ)および水(１５０ｍＬ)溶液にＫＯＨ(１４.１ｇ、２５１.１ｍｍｏｌ)、$Pd_2(dba)_3$(１.１５ｇ、１.２６ｍｍｏｌ)およびｔ－ＢｕＸｐｈｏｓ(１.０６ｇ、２.５１ｍｍｏｌ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物を９０℃で３時間撹拌した。ＲＴまで冷却した後、混合物をＥｔＯＡｃ(３００ｍＬ)で抽出した。有機層を塩水(１００ｍＬ×３)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２９.０ｇ、５５％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３６.０。
【０４５７】
工程２：２－(クロロメチル)－５－フルオロ－７－ヒドロキシキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２２９.０。
【０４５８】
Ｉｎｔ－Ｂ１４：エチル　４－(アセチルチオ)シクロヘキサン－１－カルボキシレート
【化１６６】

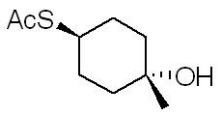


　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１および２に記載の方法に従って、エチル　４－ヒドロキシシクロ

ヘキサン－１－カルボキシレートから製造し、２：１のｃｉｓおよびｔｒａｎｓ異性体混合物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)4.１０－4.０２(m、２Ｈ)、３.７０(m、０.６７Ｈ)、３.３１(m、０.３３Ｈ)、２.５１－２.４４(m、１Ｈ)、２.２４(ｓ、２Ｈ)、２.２３(ｓ、１Ｈ)、２.１９－２.１７(m、２Ｈ)、２.０４－１.９１(m、４Ｈ)、１.６６－１.４６(m、２Ｈ)、１.２０－１.１７(m、３Ｈ)。
【０４５９】
Ｉｎｔ－Ｂ１５：エチル　２－(ｔｒａｎｓ－４－(アセチルチオ)シクロヘキシル)アセテート
【化１６７】

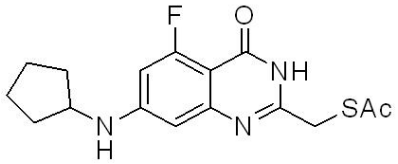


工程１：エチル　２－(ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート
　国際公開第２００６／０４４５２４号に記載の方法に従って、エチル　２－(４－ヒドロキシフェニル)アセテートから製造した。
【０４６０】
工程２：エチル　２－(ｔｒａｎｓ－４－(アセチルチオ)シクロヘキシル)アセテート
　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１および２に記載の方法に従って、エチル　２－(ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)アセテートから製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$) δ　4.０６(q、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.２６(m、１Ｈ)、２.２９(ｓ、３Ｈ)、２.１８(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、２Ｈ)、１.９９－１.９６(m、２Ｈ)、１.８３－１.７９(m、３Ｈ)、１.４３－１.３３(m、２Ｈ)、１.１８(ｔ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、３Ｈ)、１.１３－１.０３(m、２Ｈ)
【０４６１】
Ｉｎｔ－Ｂ１６：Ｓ－((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)　エタンチオエート
【化１６８】



工程１：(ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル　メタンスルホネート
　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、(ｃｉｓ)－１－メチルシクロヘキサン－１，４－ジオールから製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ　4.６０－4.４９(m、１Ｈ)、３.１５(ｓ、３Ｈ)、１.８６－１.７０(m、４Ｈ)、１.６３－１.５１(m、２Ｈ)、１.４５－１.３２(m、２Ｈ)、１.０９(ｓ、３Ｈ)。１シグナル(ＯＨ)観測されず。
【０４６２】
工程２：Ｓ－((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)　エタンチオエート
　Ｉｎｔ－Ｂ３、工程２に記載の方法に従って、(ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル　メタンスルホネートから製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ　３.６０－３.５０(m、１Ｈ)、２.２９(ｓ、３Ｈ)、２.０２－１.８９(m、２Ｈ)、１.４９－１.３７(m、６Ｈ)、１.０８(ｓ、３Ｈ)。１シグナル(ＯＨ)観測されず。
【０４６３】
Ｉｎｔ－Ｃ１２：Ｓ－((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)　エタンチオエート

【化１６９】

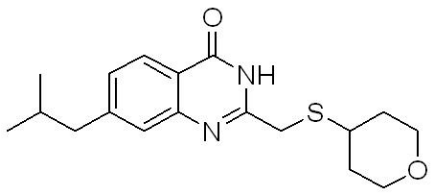


Ｉｎｔ－Ｃ１に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４１およびＫＳＡｃから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３６.１。

【０４６４】

実施例２０２：７－イソブチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１７０】

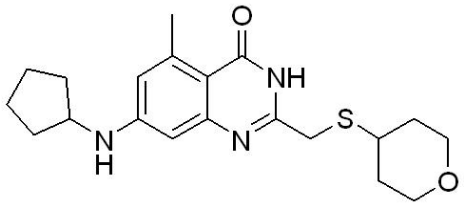


Ｉｎｔ－Ａ３９(１００ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＩｎｔ－Ｂ１(６４ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(２ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＮａＯＨ(０.８ｍＬ)を添加し、N_2雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４５ｍｇ、３４％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３３３.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、７.９９(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｓ、１Ｈ)、７.３１(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.８１(ｍ、２Ｈ)、３.６６(ｓ、２Ｈ)、３.３４－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.０６(ｍ、１Ｈ)、２.６０(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、１.９１(ｍ、３Ｈ)、１.４５(ｍ、２Ｈ)、０.８８(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、６Ｈ)。

【０４６５】

実施例２０３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１７１】



工程１：５－ブロモ－７－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４０およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.０。

【０４６６】

工程２：７－フルオロ－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

N_2雰囲気下、５－ブロモ－７－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(３７３ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン(３７６

ｍｇ、３.０ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のジオキサン／水(１０：１、２２ｍＬ)溶液にK_2CO_3(２７６ｍｇ、２.０ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)および$PdCl_2$(ｄｐｐｆ)(８２ｍｇ、０.１ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、混合物を１００℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１００：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２３０ｍｇ、７５％)を淡紅色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３０９.１。

【０４６７】

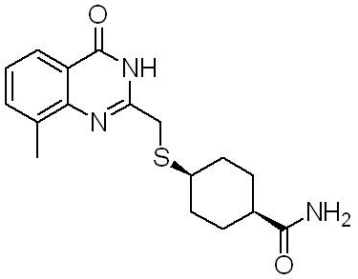
工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例１２６に記載の方法に従って、７－フルオロ－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびシクロペンタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３７４.２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD) δ ６.５４(ｓ、１Ｈ)、６.４９(ｓ、１Ｈ)、３.９５－３.８０(ｍ、３Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.４２(ｔ、Ｊ＝１０.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.０６－２.９５(ｍ、１Ｈ)、２.６９(ｓ、３Ｈ)、２.０９－１.９８(ｍ、２Ｈ)、１.９５－１.８９(ｍ、２Ｈ)、１.８１－１.７５(ｍ、２Ｈ)、１.７２－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５０(ｍ、４Ｈ)。

【０４６８】

実施例２０４：ｃｉｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１７２】



工程１：４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ１４から製造した。このカップリング反応はエステルの加水分解とともに進行し、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３３３.１。

【０４６９】

工程２：ｃｉｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸およびｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸

４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ １０ ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製してｔｒａｎｓ異性体を最初に溶出した異性体、ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３３３.１として得て、ｃｉｓ異性体を二番目に溶出した異性体、ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３３３.１として得た。

【０４７０】

工程３：ｃｉｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボキサミド

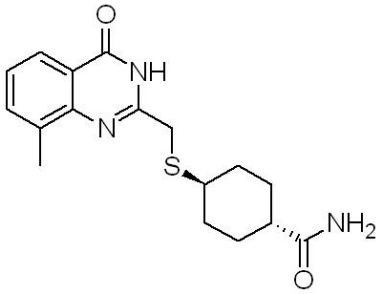
実施例７７、工程２に記載の方法に従って、ｃｉｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－

３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸およびNH_4Clから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３２.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３９(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.２６－３.２２(ｍ、１Ｈ)、２.５８(ｓ、３Ｈ)、２.３１－２.２３(ｍ、１Ｈ)、１.９５－１.７６(ｍ、６Ｈ)、１.６６－１.５６(ｍ、２Ｈ)。

【０４７１】

実施例２０５：ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１７３】

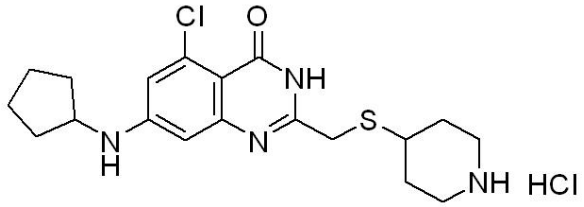


実施例７７、工程２に記載の方法に従って、ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸およびNH_4Clから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３２.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　８.０３(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３８(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７５(ｓ、２Ｈ)、２.７４－２.８１(ｍ、１Ｈ)、２.６０(ｓ、３Ｈ)、２.２５－２.１４(ｍ、３Ｈ)、１.９０－１.８７(ｍ、２Ｈ)、１.５３－１.４３(ｍ、２Ｈ)、１.３８－１.２９(ｍ、２Ｈ)。

【０４７２】

実施例２０６：５－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１７４】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((５－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４１およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４９３.２。

【０４７３】

工程２：５－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

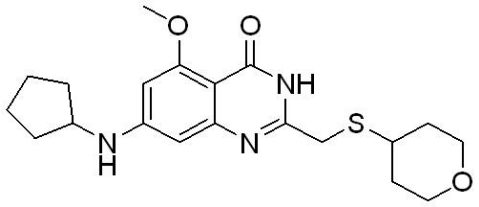
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((５－クロロ－７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９３.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.９１(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.７

３(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.００－３.９６(ｍ、２Ｈ)、３.９０－３.８４(ｍ、１Ｈ)、３.４６－３.３７(ｍ、２Ｈ)、３.３５－３.２６(ｍ、１Ｈ)、３.１６－３.１０(ｍ、２Ｈ)、２.３７－２.２８(ｍ、２Ｈ)、２.１２－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.８４－１.６４(ｍ、６Ｈ)、１.６２－１.５３(ｍ、２Ｈ)。

【０４７４】

実施例２０７：７－(シクロペンチルアミノ)－５－メトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１７５】



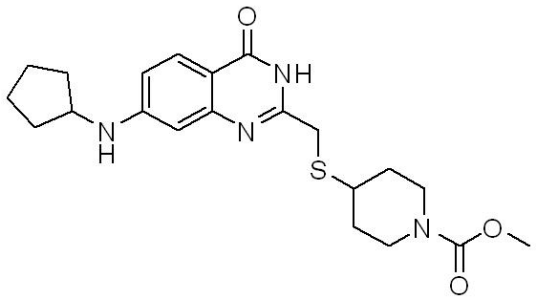
実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４２およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９０.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.３(ｓ、１Ｈ)、６.５２(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.１９(ｓ、１Ｈ)、６.１２(ｓ、１Ｈ)、３.８７－３.７６(ｍ、３Ｈ)、３.７３(ｓ、３Ｈ)、３.５１(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.２７(ｍ、２Ｈ)、３.１０－２.９７(ｍ、１Ｈ)、２.０１－１.８２(ｍ、４Ｈ)、１.７６－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６０－１.５２(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.３６(ｍ、４Ｈ)。

【０４７５】

実施例２０８：メチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１７６】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ９およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９４.１。

【０４７６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

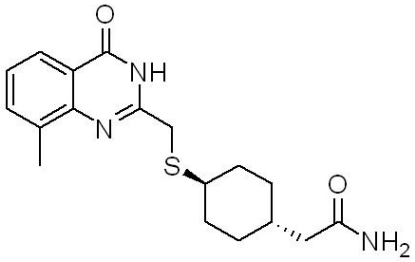
実施例１２６に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートおよびシクロペンタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４５９.２。

【０４７７】

工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

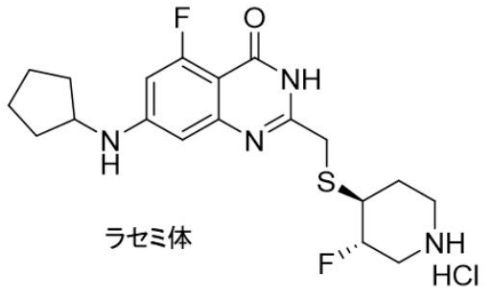
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３５９.２。

【０４７８】
工程４：メチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート
　７－(シクロペンチルアミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩(１１０ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)ＮＭＰ(４ｍＬ)溶液にK_2CO_3(８５ｍｇ、０.６１ｍｍｏｌ、２.２ｅｑ)を添加し、クロロギ酸メチル(３２ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を滴下添加し、混合物を４０℃で一晩加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を水(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５ｍｇ、４％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４１７.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　７.８５(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.８０(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６２(ｓ、１Ｈ)、４.００－３.９０(ｍ、２Ｈ)、３.９１－３.８２(ｍ、１Ｈ)、３.６８(ｓ、２Ｈ)、３.６６(ｓ、３Ｈ)、３.０５－２.９４(ｍ、３Ｈ)、２.１１－１.９３(ｍ、４Ｈ)、１.８４－１.７３(ｍ、２Ｈ)、１.７３－１.６４(ｍ、２Ｈ)、１.６４－１.５４(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.３９(ｍ、２Ｈ)。
【０４７９】
実施例２０９：２－((ｔｒａｎｓ)－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド
【化１７７】



工程１：２－(ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)酢酸
　実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ１およびＩｎｔ－Ｂ１５から製造した。このカップリング反応は、表題化合物を直接与えるエステルの加水分解とともに進行した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３４７.１。
【０４８０】
工程２：２－((ｔｒａｎｓ)－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド
　実施例７７、工程２に記載の方法に従って、２－(ｔｒａｎｓ－４－(((８－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)酢酸およびNH_4Clから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３４６.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.３(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６６(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.３７(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.２０(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.８９(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、２.７２－２.８０(ｍ、１Ｈ)、２.５０(３Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、２.００－２.０９(ｍ、２Ｈ)、１.８９(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、１.７０－１.７３(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.５９(ｍ、１Ｈ)、１.２６－１.１８(ｍ、２Ｈ)、０.９８－０.８８(ｍ、２Ｈ)。
【０４８１】
実施例２１０：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１７８】



ラセミ体

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート

文献、国際公開第２０１１０３６５７６号に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。

【０４８２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－フルオロ－４－((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン－１－カルボキシレート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９８.１。

【０４８３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

N_2雰囲気下、ＲＴで、Ｉｎｔ－Ｃ１２(１００ｍｇ、０.３０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－フルオロ－４－((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン－１－カルボキシレート(１７７ｍｇ、０.９０ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液に２Ｍ　ＮａＯＨ(０.６ｍＬ)を添加し、混合物を１００℃で３時間加熱した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(１０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：２、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３０ｍｇ、２０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４９５.２。

【０４８４】

工程４：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

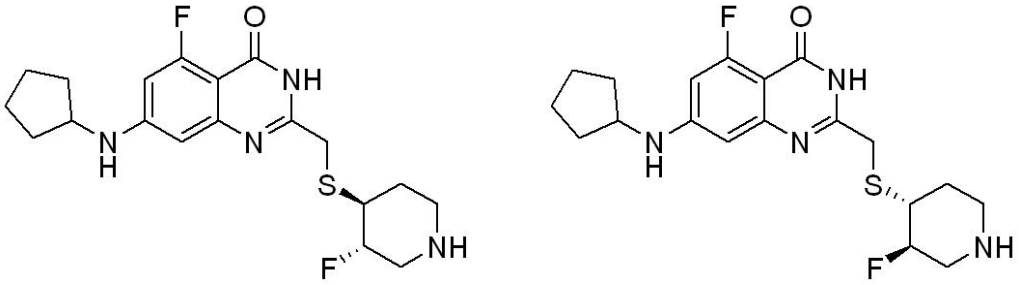
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９５.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.０(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.３７(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.０９(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.５０－６.４６(ｍ、２Ｈ)、４.９６－４.８４(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.７４(ｍ、３Ｈ)、３.５３－３.３４(ｍ、２Ｈ)、３.２８－３.１８(ｍ、１Ｈ)、３.１２－２.９７(ｍ、２Ｈ)、２.３４－２.２２(ｍ、１Ｈ)、１.９９－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.８５－１.７７(ｍ、１Ｈ)、１.４２－１.７３(ｍ、６Ｈ)。

【０４８５】

実施例２１１：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｓ，４Ｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１７９】



実施例２１０の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、ＭＴＢＥ(0.1％　ＤＥＡ)：ＩＰＡ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間１.９９分(２１１ａ)および２.７２分(２１１ｂ)で得た。

実施例２１１ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９５.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.４８－６.４３(ｍ、２Ｈ)、４.８４－４.８０(ｍ、１Ｈ)、３.８６－３.７０(ｍ、３Ｈ)、３.４５－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.１５－２.９６(ｍ、３Ｈ)、２.４０－２.２８(ｍ、１Ｈ)、２.０７－２.０２(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.５２(ｍ、７Ｈ)。

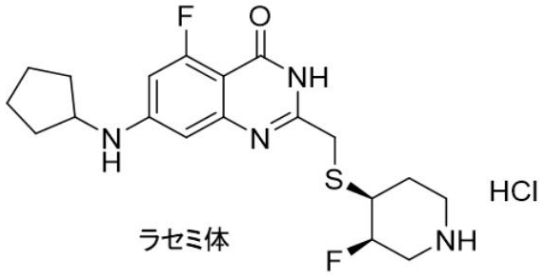
実施例２１１ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９５.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.４８－６.４２(ｍ、２Ｈ)、４.８４－４.８０(ｍ、１Ｈ)、３.８６－３.７２(ｍ、３Ｈ)、３.３１－３.２０(ｍ、２Ｈ)、２.９６－２.７４(ｍ、３Ｈ)、２.２０－２.１７(ｍ、１Ｈ)、２.０７－２.００(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.５２(ｍ、７Ｈ)。

【０４８６】

実施例２１２：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１８０】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート

文献、国際公開第２０１１０３６５７６号に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。

【０４８７】

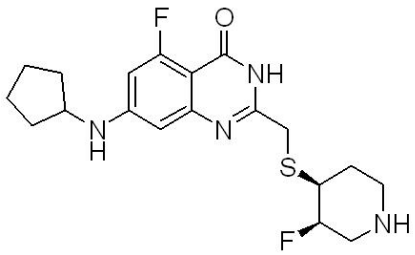
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－３－フルオロ－４－((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン－１－カルボキシレート

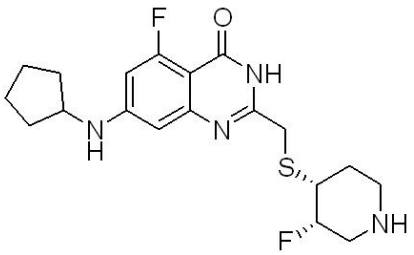
Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２９８.１。

【０４８８】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロピペ

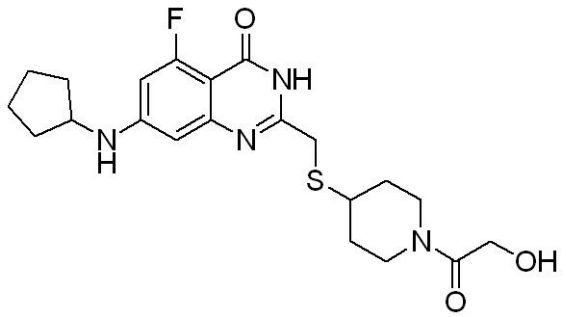
リジン－１－カルボキシレート
実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｅｒｔ－ブチル ｔｒａｎｓ－３－フルオロ－４－((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ４９５.２。
【０４８９】
工程４：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３９５.２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １１.９(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.２８(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.６７(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.００(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４８－６.４２(ｍ、２Ｈ)、５.０９(ｄ、Ｊ＝４４.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.８４－３.６５(ｍ、３Ｈ)、３.５７(ｍ、１Ｈ)、３.４３－３.１６(ｍ、３Ｈ)、２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.０９－１.８２(ｍ、４Ｈ)、１.７２－１.６４(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５２(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.４１(ｍ、２Ｈ)。
【０４９０】
実施例２１３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｒ，４Ｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン および
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((３Ｓ，４Ｒ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化１８１】





実施例２１２をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＧ－３、３μｍ、０.４６×１０ｃｍカラム、ＭＴＢＥ(０.１％ ＤＥＡ)：ＥｔＯＨ ７０：３０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間３.７９分(２１３ａ)および４.８７分(２１３ｂ)で得た。
実施例２１３ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３９５.２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １１.６６(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.８４－６.８３(ｍ、１Ｈ)、６.４３－６.３６(ｍ、２Ｈ)、４.６９－４.５７(ｍ、１Ｈ)、３.８１－３.７７(ｍ、１Ｈ)、３.６０－３.５１(ｍ、２Ｈ)、３.３７－３.０２(ｍ、２Ｈ)、２.８７－２.８３(ｍ、１Ｈ)、２.７０－２.５１(ｍ、２Ｈ)、２.５０－２.４３(ｍ、１Ｈ)、１.９７－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.４８(ｍ、８Ｈ)。
実施例２１３ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３９５.２；
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$) δ １１.６６(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.８４－６.８３(ｍ、１Ｈ)、６.４３－６.３６(ｍ、２Ｈ)、４.６９－４.５７(ｍ、１Ｈ)、３.８１－３.７７(ｍ、１Ｈ)、３.６０－３.５１(ｍ、２Ｈ)、３.３７－３.０２(ｍ、２Ｈ)、２.８７－２.８３(ｍ、１Ｈ)、２.７０－２.５１(ｍ、２Ｈ)、２.５０－２.４３(ｍ、１Ｈ)、１.９７－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.４８(ｍ、８Ｈ)。
【０４９１】
実施例２１４：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１８２】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４３およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４７７.１。

【０４９２】

工程２：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７７.１。

【０４９３】

工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

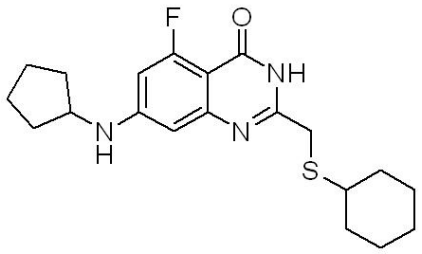
７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩(１００ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびＥｔ$_{3}$Ｎ(７５ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＭＦ(３ｍＬ)溶液に２－ヒドロキシ酢酸(３７ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)、ＥＤＣＩ(９８ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ、２.１ｅｑ)およびＨＯＢｔ(６８ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ、２.１ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(１０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３５ｍｇ、３３％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４３５.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、６.８２(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.４１(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.３６(ｓ、１Ｈ)、４.４７(ｔ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.１１－４.０３(ｍ、３Ｈ)、３.７８(ｍ、１Ｈ)、３.６２－３.５８(ｍ、１Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.０５－３.０３(ｍ、２Ｈ)、２.９０－２.８０(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.８６(ｍ、４Ｈ)、１.６７－１.６５(ｍ、２Ｈ)、１.５７－１.５６(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.２９(ｍ、４Ｈ)。

【０４９４】

実施例２１５：２－((シクロヘキシルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１８３】

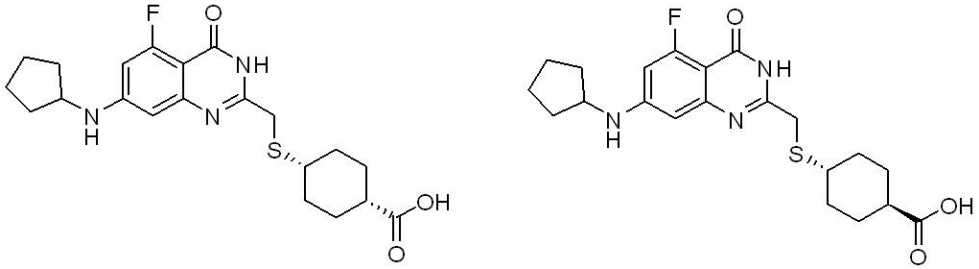


実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４３およびシクロヘキサンチオールから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７６.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.６(ｓ、１Ｈ)、６.８１(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.４１(ｄｄ、Ｊ＝１３.６、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.３５(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３－３.７５(ｍ、１Ｈ)、３.５１(ｓ、２Ｈ)、２.８７－２.７４(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.８７(ｍ、４Ｈ)、１.７５－１.６０(ｍ、４Ｈ)、１.６０－１.３９(ｍ、５Ｈ)、１.３０－１.１５(ｍ、５Ｈ)。

【０４９５】

実施例２１６：ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸および
実施例２１７：ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸

【化１８４】



工程１：４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸
実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４３およびＩｎｔ－Ｂ１４から製造した。このカップリング反応はエステルの加水分解とともに進行し、表題化合物を直接得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４２０.１。

【０４９６】

工程２：ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸およびｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸
４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。
実施例２１６：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４２０.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.０(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.９０(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４３(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.３７(ｓ、１Ｈ)、３.８２－３.７６(

m、１Ｈ)、3.52(s、２Ｈ)、3.09(m、１Ｈ)、2.36－2.33(m、１Ｈ)、1.99－1.91(m、２Ｈ)、1.79－1.76(m、４Ｈ)、1.67－1.66(m、２Ｈ)、1.59－1.49(m、６Ｈ)、1.48－1.43(m、２Ｈ)。

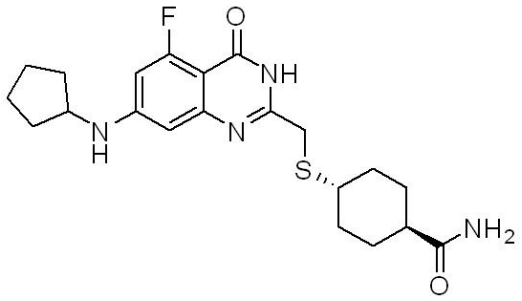
実施例２１７：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４２０.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.０(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.０７(ｂｒｓ、１Ｈ)、6.45(ｄｄ、Ｊ＝１３.６、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、6.39(ｄ、Ｊ＝１.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.９６(ｓ、１Ｈ)、３.８２－３.７６(ｍ、１Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、２.７９－２.７３(ｍ、１Ｈ)、２.２３－２.２２(ｍ、１Ｈ)、２.０３－１.８９(ｍ、６Ｈ)、１.７０－１.６６(ｍ、２Ｈ)、１.５９－１.５０(ｍ、２Ｈ)、１.４８－１.４２(ｍ、２Ｈ)、１.３８－１.２０(ｍ、４Ｈ)。

【０４９７】

実施例２１８：ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボキサミド

【化１８５】



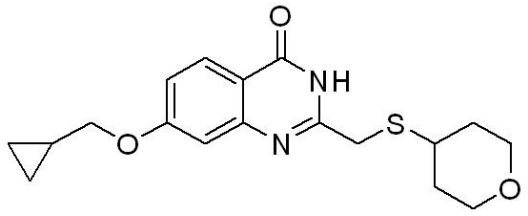
実施例７７、工程２に記載の方法に従って、ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボン酸およびNH_4Clから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１９.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.６(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.１７(ｓ、１Ｈ)、６.８３(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.６６(ｓ、１Ｈ)、６.４１(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.３６(ｓ、１Ｈ)、３.８１－３.７６(ｍ、１Ｈ)、３.５３(ｓ、２Ｈ)、３.１７(ｄ、Ｊ＝５.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.７５－２.６８(ｍ、１Ｈ)、２.０８－２.０２(ｍ、２Ｈ)、１.９７－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.７５(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６１－１.６４(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.４３(ｍ、２Ｈ)、１.３９－１.２９(ｍ、２Ｈ)、１.２３－１.１４(ｍ、２Ｈ)。

【０４９８】

実施例２１９：７－(シクロプロピルメトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１８６】



N_2雰囲気下、７－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(２００ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)の１，４－ジオキサン(２ｍＬ)および水(２ｍＬ)溶液にｔ－ＢｕＸＰｈｏｓ(７０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ、０.４ｅｑ)、$Pd_2(dba)_3$(３８ｍ

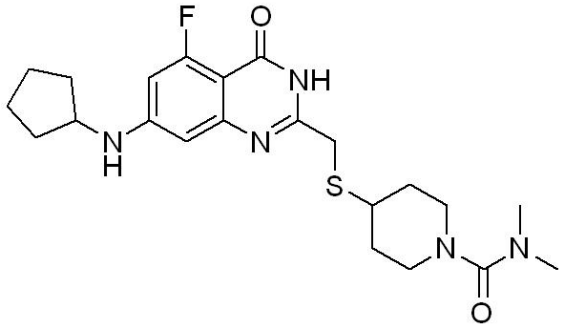
ｇ、０.０４ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)および水酸化ナトリウム(４９ｍｇ、１.２４ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。ＲＴまで冷却した後、ｔ－Ｂｕ$_4$ＮＢｒ(３２２ｍｇ、１ｍｍｏｌ、２.５ｅｑ)およびブロモメチルシクロプロパン(６９６ｍｇ、５.１６ｍｍｏｌ、１２.０ｅｑ)を添加し、混合物を４０℃で一晩加熱した。この反応で既にＳＥＭ保護基の脱保護が起こり、直接的に表題化合物を得た。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、１０％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３４７.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９７(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、７.０６(ｄｄ、Ｊ＝８.８、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、７.００(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.８５－３.７８(ｍ、２Ｈ)、３.６４(ｓ、２Ｈ)、３.３１－３.２７(ｍ、２Ｈ)、３.１０－３.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９２－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.４０(ｍ、２Ｈ)、１.３３－１.２１(ｍ、１Ｈ)、０.６５－０.５５(ｍ、２Ｈ)、０.４０－０.３１(ｍ、２Ｈ)。

【０４９９】

実施例２２０：４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１８７】



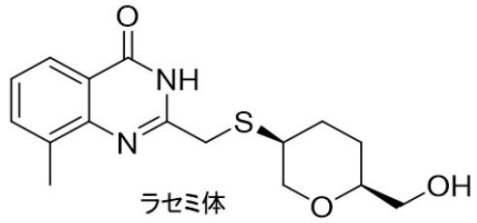
N_2雰囲気下、７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩(１００ｍｇ、０.２４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびEt_3N(７４ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)のＤＣＭ(４.０ｍＬ)溶液にＮ，Ｎ－ジメチルカルバモイルクロライド(３１ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(４０ｍＬ×２)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５０ｍｇ、４６％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４８.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、６.８２(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.４１(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.３６(ｓ、１Ｈ)、３.８２－３.７５(ｍ、１Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.４６－３.４２(ｍ、２Ｈ)、３.０１－２.９４(ｍ、１Ｈ)、２.７８－２.７５(ｍ、２Ｈ)、２.７０(ｓ、６Ｈ)、１.９８－１.９０(ｍ、４Ｈ)、１.７２－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６１－１.５２(ｍ、２Ｈ)、１.５０－１.３５(ｍ、４Ｈ)。

【０５００】

実施例２２１：２－(((ｃｉｓ－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１８８】



工程１：６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール

文献、Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953に従って、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボアルデヒドから製造した。生成物を７：３のｔｒａｎｓ／ｃｉｓ異性体混合物として得た。

【０５０１】

工程２：ｔｒａｎｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル　メタンスルホネートおよびｃｉｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル　メタンスルホネート

N_2雰囲気下、６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール(１.１ｇ、２.９７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびEt_3N(４５０ｍｇ、４.４５ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)のＤＣＭ(２５ｍＬ)溶液にメタンスルホニルクロライド(４０８ｍｇ、３.５６ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を水(５０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(２０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１、ｖ／ｖ)により精製してｔｒａｎｓ異性体(７３０ｍｇ、５５％)およびｃｉｓ異性体(３３０ｍｇ、２５％)を白色固体として得た。

Ｔｒａｎｓ異性体：^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　７.６６－７.３６(ｍ、１０Ｈ)、４.６４－４.５８(ｍ、１Ｈ)、４.１４－４.１１(ｍ、１Ｈ)、３.７２－３.７１(ｍ、１Ｈ)、３.６９－３.３１(ｍ、３Ｈ)、３.０５(ｓ、３Ｈ)、２.３３－２.３０(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８７(ｍ、１Ｈ)、１.７３－１.７０(ｍ、１Ｈ)、１.４８－１.４５(ｍ、１Ｈ)、１.０９(ｓ、９Ｈ)。

Ｃｉｓ異性体：^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　７.６１－７.３１(ｍ、１０Ｈ)、４.１０－４.０７(ｍ、１Ｈ)、３.７０－３.６７(ｍ、１Ｈ)、３.６６－３.４０(ｍ、４Ｈ)、３.０２(ｓ、３Ｈ)、２.１８－２.１４(ｍ、１Ｈ)、１.８０－１.５６(ｍ、３Ｈ)、０.９９(ｓ、９Ｈ)。

【０５０２】

工程３：２－(((ｃｉｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１およびｔｒａｎｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル　メタンスルホネートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　５５９.２。

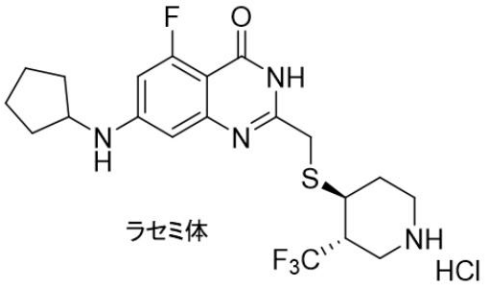
【０５０３】

工程４：２－(((ｃｉｓ－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

２－(((ｃｉｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１２０ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液にＴＢＡＦ(０.６４ｍＬ、０.６４ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで１６時間撹拌した。混合物をＤＣＭ(１０ｍＬ)で希釈し、水(５ｍＬ)および塩水(５ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、

減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製し、その後Ｃ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、０％～４０％　ＭｅＣＮ水溶液)により精製して表題化合物(１２ｍｇ、１７％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２１.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、７.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、７.６５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、７.３６(ｔ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、４.６０(ｔ、Ｊ＝５.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.６８(ｄｄ、Ｊ＝１２.０、２.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.６３(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.２９－３.２２(ｍ、３Ｈ)、３.１９(ｍ、１Ｈ)、２.４９(３Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、１.９３－１.８５(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.３８(ｍ、２Ｈ)。

【０５０４】
実施例２２２：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
【化１８９】



ラセミ体

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(アセチルチオ)－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
　Ｉｎｔ－Ｂ３に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　５.２３(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.４１(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.９４－３.８９(ｍ、２Ｈ)、２.３４(ｓ、３Ｈ)、１.６２－１.５８(ｍ、２Ｈ)、１.４２(ｓ、９Ｈ)。

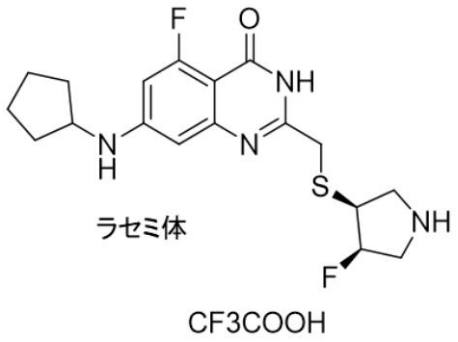
【０５０５】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
　実施例２０２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(アセチルチオ)－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートおよびＩｎｔ－Ａ４３から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５４５.２。

【０５０６】
工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
　実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４５.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　９.５２－９.１８(ｍ、２Ｈ)、７.０８(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４９－６.４８(ｍ、２Ｈ)、３.７９－３.７６(ｍ、１Ｈ)、３.７５－３.６９(ｍ、２Ｈ)、３.５１－３.４２(ｍ、１Ｈ)、３.３９－３.２３(ｍ、２Ｈ)、３.１４－２.９１(ｍ、３Ｈ)、２.３７－２.２８(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.９２(ｍ、３Ｈ)、１.７４－１.４３(ｍ、６Ｈ)。

【０５０７】

実施例２２３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－４－フルオロピロリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化１９０】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－(ベンゾイルチオ)－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボキシレート(５００ｍｇ、２.４４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、ベンゼンカルボチオ　Ｓ－酸(６７３ｍｇ、４.８７ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびＰＰｈ$_3$(１.２８ｇ、４.８７ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)溶液にＤＥＡＤ(８４９ｍｇ、４.８７ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、Ｎ$_2$雰囲気下、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(８０ｍＬ)で希釈し、ＤＣＭ(８０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、８：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５５０ｍｇ、２４％)を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　８.１６－７.９１(ｍ、５Ｈ)、５.３３(ｄ、Ｊ＝５２.８Ｈｚ、１Ｈ)、４.４０－４.２３(ｍ、１Ｈ)、３.９２－３.５４(ｍ、３Ｈ)、３.２６－３.１８(ｍ、１Ｈ)、１.４２(ｓ、９Ｈ)。

【０５０８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４３およびｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－(ベンゾイルチオ)－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４８１.２。

【０５０９】

工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－４－フルオロピロリジン－３－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

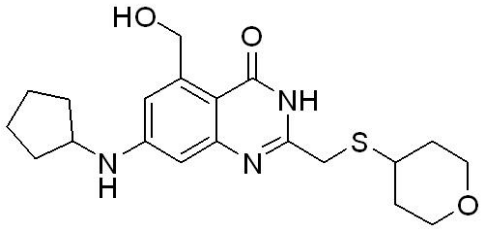
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－３－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレートから製造した。分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３８１.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.８(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.４７(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.２７(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.９７(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４３(ｄｄ、Ｊ＝１４.０、１.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.３８(ｄ、Ｊ＝１.２Ｈｚ、１Ｈ)、５.３４(ｄ、Ｊ＝５４.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.７９－３.６７(ｍ、５Ｈ)、３.６４－３.３６(ｍ、２Ｈ)、３.０９－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.００－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.７４－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.６３－１.５１(ｍ、２Ｈ)、１.５１－１.４０(ｍ、２Ｈ)。

【０５１０】

実施例２２４：７－(シクロペンチルアミノ)－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１９１】



工程１：メチル　７－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－カルボキシレート

５－ブロモ－７－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(３００ｍｇ、０.８０ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のメタノール(５ｍＬ)懸濁液にＥｔ$_3$Ｎ(１６３ｍｇ、１.６１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびＰｄＣｌ$_2$(ｄｐｐｆ)(５９ｍｇ、０.０８ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、一酸化炭素雰囲気下(５０ｐｓｉ)、混合物を１００℃で１５時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をろ過し、ろ液をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(２３０ｍｇ、８１％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３５３.１。

【０５１１】

工程２：７－フルオロ－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

メチル　７－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－カルボキシレート(３０ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(１０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ、３.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を水(５ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１０ｍｇ、３６％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２５.１。

【０５１２】

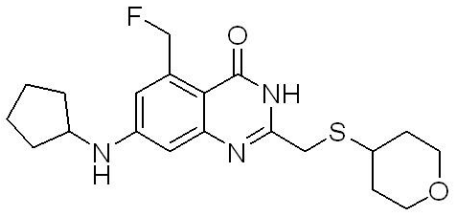
工程３：７－(シクロペンチルアミノ)－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例１２６に記載の方法に従って、７－フルオロ－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびシクロペンタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９０.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　６.７８(ｄ、Ｊ＝２.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.４５(ｓ、１Ｈ)、４.８１(ｓ、２Ｈ)、３.８２－３.７６(ｍ、３Ｈ)、３.５６－３.５４(ｍ、２Ｈ)、３.３６－３.２９(ｍ、２Ｈ)、２.９５－２.８７(ｍ、１Ｈ)、１.９８－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.８６－１.８０(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６５(ｍ、２Ｈ)、１.６１－１.５５(ｍ、２Ｈ)、１.５２－１.４５(ｍ、４Ｈ)。

【０５１３】

実施例２２５：７－(シクロペンチルアミノ)－５－(フルオロメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１９２】



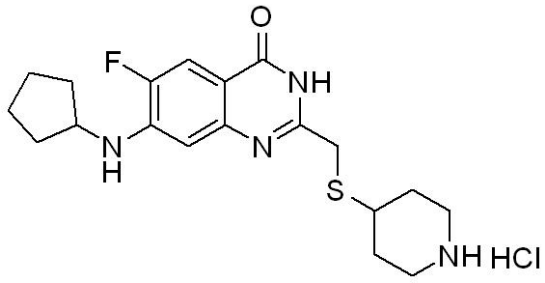
Ｎ$_2$雰囲気下、－７８℃で、７－(シクロペンチルアミノ)－５－(ヒドロキシメチル)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１００ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(５ｍＬ)溶液にＥｔ$_3$Ｎ(５２ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびＤＡＳＴ(２０７ｍｇ、１.２８ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を添加し、混合物を－７８℃で２時間撹拌した。ＲＴまで昇温した後、反応物を水(５ｍＬ)でクエンチし、混合物をＤＣＭ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物(３.５ｍｇ、３％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９２.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ)　δ　７.０３(ｓ、１Ｈ)、６.５８(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、５.９２(ｄ、Ｊ＝４８.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.９６－３.９０(ｍ、３Ｈ)、３.４９－３.４３(ｍ、２Ｈ)、３.３３(２Ｈ、溶媒ピークにより不明瞭)、３.１２－３.０６(ｍ、１Ｈ)、２.１０－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.９８－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.５８(ｍ、８Ｈ)。

【０５１４】

実施例２２６：７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１９３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４８およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４７２.１。

【０５１５】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－３－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

Ｎ$_2$雰囲気下、８０℃で、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(７９０ｍｇ、１.６７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＦ(１２ｍＬ)溶液にクロロメチル２，２－ジメチルプロパノエート(３０２ｍｇ、２.０１ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)およびＫ$_2$ＣＯ$_3$(３４７ｍｇ、２.５１ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、Ｎ$_2$雰囲気下、混合物を８０℃で２時間加熱した。混合物を水(６０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出

した。合わせた有機層を水(２０ｍＬ×３)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１５：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５５０ｍｇ、５６％)を褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５８６.１。

【０５１６】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((３－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

N_2雰囲気下、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－３－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(２００ｍｇ、０.３４ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)およびシクロペンタンアミン(３５ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)のトルエン(５ｍＬ)溶液にCs_2CO_3(１６７ｍｇ、０.５１ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)、ＢＩＮＡＰ(４２ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ、０.２ｅｑ)および$Pd_2(dba)_3$(３１ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)を添加し、混合物を１００℃で２時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(９０ｍｇ、４５％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５９１.３。

【０５１７】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((３－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(９０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のメタノール(２ｍＬ)溶液に１Ｍ　ＮａＯＨ(０.５ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで０.５時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×２)で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(６６ｍｇ、９１％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４７７.２。

【０５１８】

工程５：７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

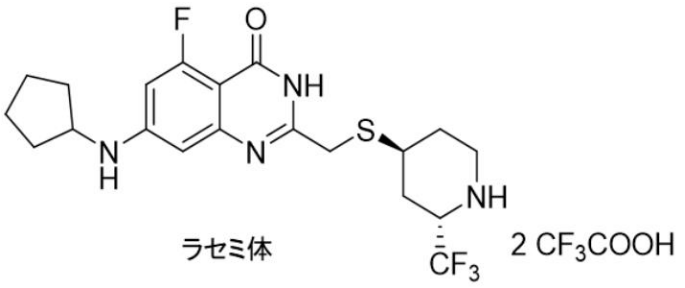
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３７７.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　９.０４－８.９０(ｍ、２Ｈ)、７.５８(ｄ、Ｊ＝１１.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.９２(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、６.６８(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.８５－３.７８(ｍ、３Ｈ)、３.２４－３.１４(ｍ、３Ｈ)、２.９４－２.８６(ｍ、２Ｈ)、２.１７－２.１３(ｍ、２Ｈ)、２.０３－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.７１－１.５３(ｍ、８Ｈ)。

【０５１９】

実施例２２７：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート

【化１９４】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

国際公開第２０１３９１７７３号に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－オキソ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。

【０５２０】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－((メチルスルホニル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４８.１。

【０５２１】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－((メチルスルホニル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５４５.２。

【０５２２】

工程４：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビストリフルオロアセテート

実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４４５.１；

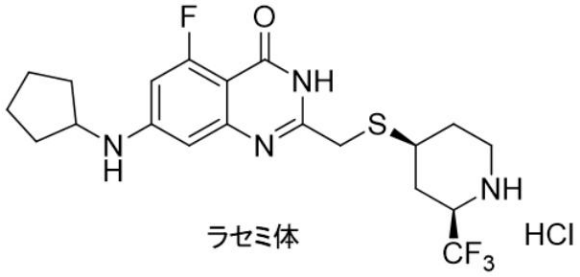
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.４９－６.４３(ｍ、２Ｈ)、４.５２－４.４３(ｍ、１Ｈ)、３.８７－３.８１(ｍ、１Ｈ)、３.６９－３.６５(ｍ、１Ｈ)、３.４９－３.４０(ｍ、２Ｈ)、２.７１(ｓ、２Ｈ)、２.４１－２.３３(ｍ、１Ｈ)、２.２７－２.１６(ｍ、２Ｈ)、２.１５－２.００(ｍ、３Ｈ)、１.８２－１.５３(ｍ、６Ｈ)。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　－７５.９、－７６.３、－７７.３、－１１３.１。

【０５２３】

実施例２２８：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１９５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－((４－ニトロベンゾイル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

N_2雰囲気下、０℃で、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(５００ｍｇ、１.８６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)、４－ニトロ安息香酸(６２１ｍｇ、３.７１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)およびトリフェニルホスフィン(９７４ｍｇ、３.７１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)溶液にＤＥＡＤ(６４７ｍｇ、３.７１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(２０ｍＬ)、塩水(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４３０ｍｇ、５５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４１９.１。

【０５２４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－(４－ニトロベンゾイル)オキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(４００ｍｇ、０.９６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および２Ｍ　ＮａＯＨ(８.０ｍＬ)の混合物のメタノール(１６ｍＬ)溶液を２０℃で２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(２００ｍｇ、７８％)を灰白色固体として得た。

^1H　ＮＭＲ　(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　４.９６(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.９３－４.７３(ｍ、１Ｈ)、４.１０－３.９６(ｍ、１Ｈ)、３.７７－３.６５(ｍ、１Ｈ)、２.９４－２.６９(ｍ、１Ｈ)、２.０６－１.９８(ｍ、１Ｈ)、１.８８－１.７８(ｍ、１Ｈ)、１.５８－１.４４(ｍ、１Ｈ)、１.４０(ｓ、９Ｈ)、１.２４－１.６５(ｍ、１Ｈ)。

【０５２５】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－((メチルスルホニル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３４８.１。

【０５２６】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－４－((メチルスルホニル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　５４５.２。

【０５２７】

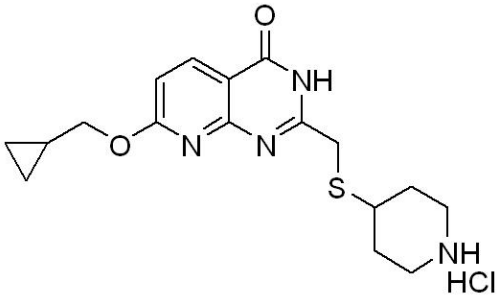
工程５：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－２－(トリフルオロメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４４５.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、１０.０(ｂｒｓ、２Ｈ)、７.０７(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.５３－６.４０(ｍ、２Ｈ)、４.４０－４.３１(ｍ、１Ｈ)、３.７８－３.６９(ｍ、３Ｈ)、３.４３－３.３６(ｍ、１Ｈ)、３.１８－３.０４(ｍ、２Ｈ)、２.５４－２.５２(ｍ、１Ｈ)、２.２１－２.１３(ｍ、１Ｈ)、１.９９－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.７２－１.５４(ｍ、６Ｈ)、１.５１－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０５２８】

実施例２２９：７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１９６】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－クロロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４４およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４１１.１。

【０５２９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

０℃で、シクロプロピルメタノール（５３ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ、５.５ｅｑ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液にＮａＨ(油中６０％ｗ／ｗ分散、５８ｍｇ、１.４６ｍｍｏｌ、１０ｅｑ)を分割して添加し、混合物を３０分間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－クロロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート(６０ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(０.５ｍＬ)溶液を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、１時間撹拌した。混合物を０℃まで冷却し、水(１０ｍＬ)で洗浄し、ＥｔＯＡｃ(１５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(２０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、６０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３０ｍｇ、４６％)を明黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４４７.１。

【０５３０】

工程３：７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)ピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

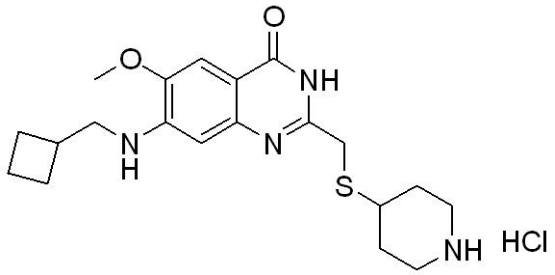
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリド[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３４７.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.６０(ｂｒｓ、２Ｈ)、８.２９(ｄ、Ｊ＝８.８Ｈｚ、１Ｈ)、６.９３(ｄ、Ｊ＝８.４Ｈｚ、１Ｈ)、４.２１(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.７２(ｓ、２Ｈ)、３.２７－３.２０(ｍ、２Ｈ)、３.１

３－３.０５(ｍ、１Ｈ)、２.９６－２.８７(ｍ、２Ｈ)、２.１７－２.０７(ｍ、２Ｈ)、１.６９－１.５９(ｍ、２Ｈ)、１.３２－１.２３(ｍ、１Ｈ)、０.６０－０.５５(ｍ、２Ｈ)、０.４０－０.３２(ｍ、２Ｈ)。

【０５３１】

実施例２３０：７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－メトキシ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

【化１９７】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－６－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４５およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４８４.１。

【０５３２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート

実施例２２６、工程２、３および４に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－ブロモ－６－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートおよびシクロブチルメタンアミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４８９.２。

【０５３３】

工程３：７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－メトキシ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

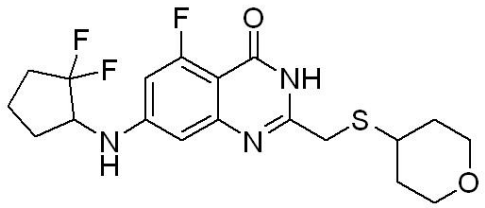
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－メトキシ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３８９.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１３.５(ｂｒｓ、１Ｈ)、９.１１－８.８８(ｍ、２Ｈ)、７.２５(ｓ、１Ｈ)、６.８８(ｓ、１Ｈ)、６.６４(ｂｒｓ、１Ｈ)、３.９６(ｓ、２Ｈ)、３.９３(ｓ、３Ｈ)、３.２８－３.１８(ｍ、５Ｈ)、２.９４－２.８５(ｍ、２Ｈ)、２.６９－２.６０(ｍ、１Ｈ)、２.２２－２.１２(ｍ、２Ｈ)、２.０７－１.９５(ｍ、２Ｈ)、１.９０－１.８０(ｍ、２Ｈ)、１.７７－１.６０(ｍ、４Ｈ)。

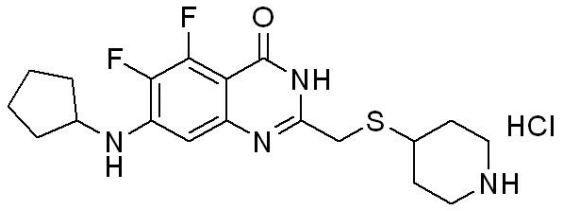
【０５３４】

実施例２３１：７－((２，２－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化１９８】

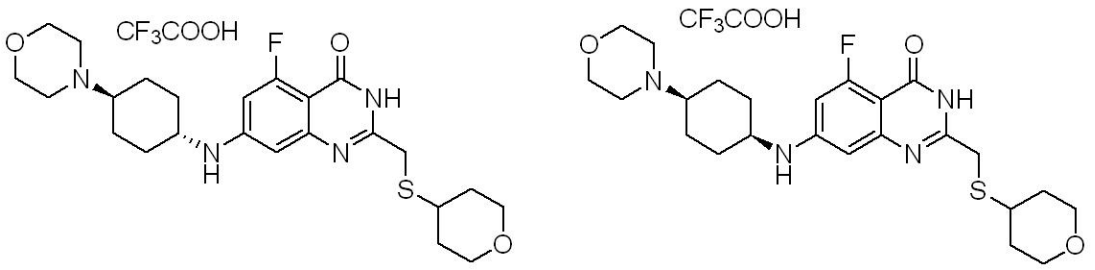


工程１：７－ブロモ－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４６およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７３.０。
【０５３５】
工程２：７－((２，２－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例２２６、工程２、３および４に記載の方法に従って、７－ブロモ－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび２，２－ジフルオロシクロペンタン－１－アミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４１４.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、６.９３(ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.５７－６.５４(ｍ、２Ｈ)、４.２２－４.１５(ｍ、１Ｈ)、３.８２－３.７９(ｍ、２Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.３６－３.２７(ｍ、２Ｈ)、３.０６－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.２５－２.０３(ｍ、３Ｈ)、１.８９－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.７２(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.６０(ｍ、１Ｈ)、１.４８－１.３８(ｍ、２Ｈ)。
【０５３６】
実施例２３２：７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
【化１９９】



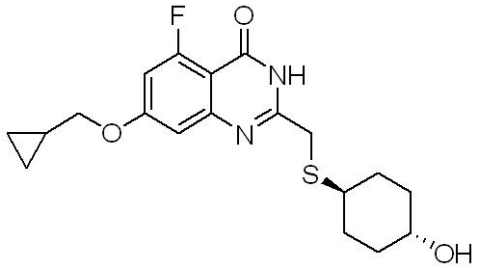
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレート
　実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４７およびＩｎｔ－Ｂ２から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４９５.２。
【０５３７】
工程２：７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
　実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９５.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.２(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.９５(ｂｒｓ、１Ｈ)、８.８３(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.８１(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.６３(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.９１－３.８２(ｍ、１Ｈ)、３.６７(ｓ、２Ｈ)、３.２１－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.１６－３.０４(ｍ、１Ｈ)、２.９５－２.８５(ｍ、２Ｈ)、２.１９－２.０６(ｍ、２Ｈ)、２.０４－１.９１(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.５３(ｍ、８Ｈ)。
【０５３８】
実施例２３３：５－フルオロ－７－((ｔｒａｎｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテートおよび
実施例２３４：５－フルオロ－７－((ｃｉｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

トリフルオロアセテート
【化２００】

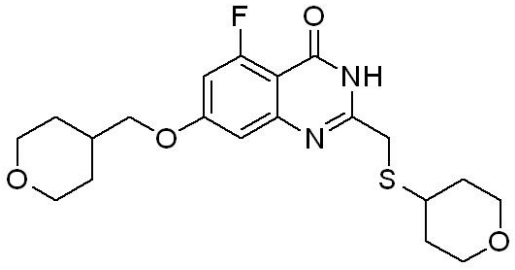


工程１：７－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例２２６、工程２、３および４に記載の方法に従って、７－ブロモ－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－アミンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４５０.２。
【０５３９】
工程２：５－フルオロ－７－((４－オキソシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
実施例２１、工程３に記載の方法に従って、７－((１，４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４０６.１。
【０５４０】
工程３：５－フルオロ－７－((４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
５－フルオロ－７－((４－オキソシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(３０ｍｇ、０.０７ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のメタノール(２ｍＬ)溶液にモルホリン(３２ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで３０分間撹拌した。その後、$NaCNBH_3$(２４ｍｇ、０.３８ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液(２０ｍＬ)でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×２)で抽出した。合わせた有機層を塩水(４０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(１０ｍｇ、２８％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４７７.２。
【０５４１】
工程４：５－フルオロ－７－((ｔｒａｎｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテートおよび５－フルオロ－７－((ｃｉｓ－４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート
５－フルオロ－７－((４－モルホリノシクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＡＣＮ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を得た。
実施例２３３：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４７７.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.６３－６.５８(ｍ、２Ｈ)、４.１０(ｄ、Ｊ＝１２.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.９３－３.８９(ｍ、２Ｈ)、３.８２－３.７３(ｍ、２Ｈ)、３.５１－３.４１(ｍ、５Ｈ)、３.３５－３.３１(ｍ、２Ｈ)、３.２６－３.２０(ｍ、３Ｈ)、３.０９－３.０４(ｍ、１Ｈ)、２.２８－２.２５(ｍ、４Ｈ)、１.９８－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.

７８－１.６９(m、２Ｈ)、１.６３－１.５４(m、２Ｈ)、１.４９－１.３７(m、２Ｈ)。
実施例２３４：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４７７.２；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.６３－６.５８(m、２Ｈ)、４.１０(d、Ｊ＝１３.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.９３－３.９０(m、２Ｈ)、３.８３－３.７７(m、３Ｈ)、３.５１－３.４１(m、４Ｈ)、３.３５－３.３１(m、２Ｈ)、３.２７－３.２２(m、３Ｈ)、３.１０－３.０３(m、１Ｈ)、２.１５－２.１２(m、２Ｈ)、２.０５－２.０２(m、２Ｈ)、１.９７－１.９４(m、２Ｈ)、１.８８－１.７７(m、４Ｈ)、１.６３－１.５３(m、２Ｈ)。
【０５４２】
実施例２３５：７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化２０１】



N_2雰囲気下、Ｉｎｔ－Ａ４９(３００ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液にＩｎｔ－Ｂ１１(１６８ｍｇ、１.２７ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)および２Ｍ　ＮａＯＨ(２ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(３０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、４０％ＡＣＮ水溶液)により精製して表題化合物(１３０ｍｇ、３２％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３７９.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.１(ｓ、１Ｈ)、６.８９－６.８６(m、２Ｈ)、４.５２(d、Ｊ＝４.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.９６(d、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.５７(ｓ、２Ｈ)、３.４０－３.３８(m、１Ｈ)、２.７４－２.６７(m、１Ｈ)、１.９７－１.９４(m、２Ｈ)、１.８２－１.８０(m、２Ｈ)、１.２８－１.１１(m、５Ｈ)、０.６０－０.５８(m、２Ｈ)、０.３７－０.３３(m、２Ｈ)。
【０５４３】
実施例２３６：５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化２０２】



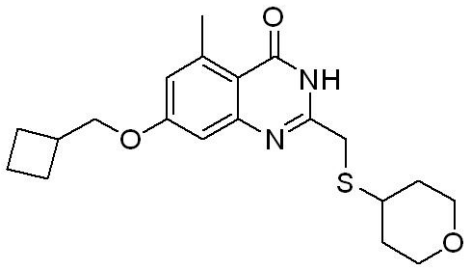
実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５０およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０９.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.９５－６.８４(m、２Ｈ)、３.９９(d、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.９２－３.７７(m、４Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３８－３.３２(m、２Ｈ)、３.３１－３.２７(m、２Ｈ)、３.１０－３.００(m、１Ｈ)、２.０８－１.９７(m、１Ｈ)、１.９３－１.８４(m、２Ｈ)、１.７２－１.６３(m

、２Ｈ)、１.５１－１.２７(m、４Ｈ)。

【０５４４】

実施例２３７：７－(シクロブチルメトキシ)－５－メチル－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２０３】



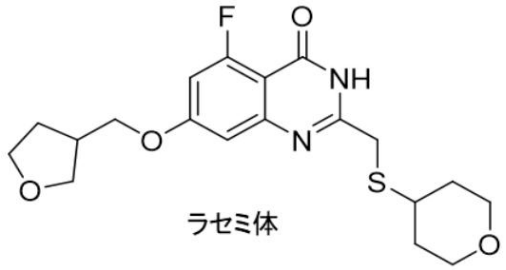
実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５１およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３７５.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、６.８５(ｓ、１Ｈ)、６.８２(ｓ、１Ｈ)、４.０５(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.８３－３.８０(m、２Ｈ)、３.６０(ｓ、２Ｈ)、３.３５－３.３２(m、２Ｈ)、３.０８－３.０１(m、１Ｈ)、２.７７－２.７０(m、１Ｈ)、２.７０(ｓ、３Ｈ)、２.１１－２.０４(m、２Ｈ)、１.９５－１.７９(m、６Ｈ)、１.４９－１.４０(m、２Ｈ)。

【０５４５】

実施例２３８：５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２０４】



実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５２およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９５.０；

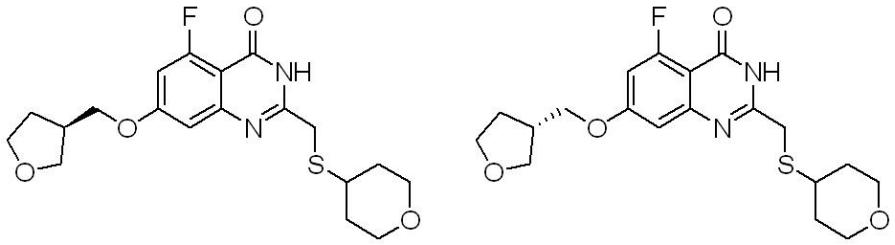
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.９４－６.８４(m、２Ｈ)、４.１０－４.００(m、２Ｈ)、３.８４－３.７２(m、４Ｈ)、３.６９－３.６２(m、１Ｈ)、３.６０(ｓ、２Ｈ)、３.５５－３.４８(m、１Ｈ)、３.３７－３.３４(m、１Ｈ)、３.３０－３.２７(m、１Ｈ)、３.０８－２.９９(m、１Ｈ)、２.７０－２.６３(m、１Ｈ)、２.０７－１.９６(m、１Ｈ)，１.９２－１.８３(m、２Ｈ)、１.７０－１.６２(m、１Ｈ)、１.４８－１.３７(m、２Ｈ)。

【０５４６】

実施例２３９：(Ｒ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび

(Ｓ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２０５】



実施例２３８をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、ヘキサン：ＤＣＭ(０.１％　ＤＥＡ)：ＭｅＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間２.０９分(２３９ａ)および３.３５分(２３９ｂ)で得た。

実施例２３９ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９５.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８７(ｍ、２Ｈ)、４.１１－４.０１(ｍ、２Ｈ)、３.８４－３.７５(ｍ、４Ｈ)、３.６９－３.６３(ｍ、１Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.５６－３.５２(ｍ、１Ｈ)、３.３４－３.３３(ｍ、１Ｈ)、３.３０－３.２７(ｍ、１Ｈ)、３.０６－２.９９(ｍ、１Ｈ)、２.６８－２.６３(ｍ、１Ｈ)、２.０４－１.９６(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６５(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.４０(ｍ、２Ｈ)。

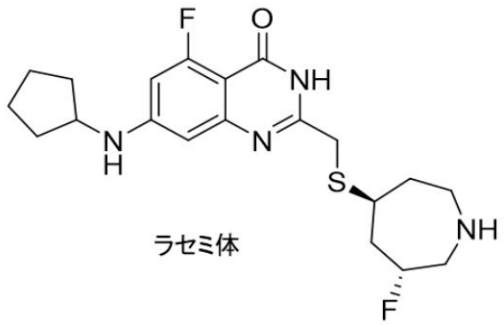
実施例２３９ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３９５.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.８８－６.８２(ｍ、２Ｈ)、４.１０－４.０２(ｍ、２Ｈ)、３.８４－３.７５(ｍ、４Ｈ)、３.６９－３.６３(ｍ、１Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.５６－３.５２(ｍ、１Ｈ)、３.３４－３.３３(ｍ、１Ｈ)、３.３０－３.２７(ｍ、１Ｈ)、３.０９－３.０３(ｍ、１Ｈ)、２.６８－２.６３(ｍ、１Ｈ)、２.０４－１.９６(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.７０－１.６５(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０５４７】

実施例２４０：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－６－フルオロアゼパン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２０６】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－５－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシレート

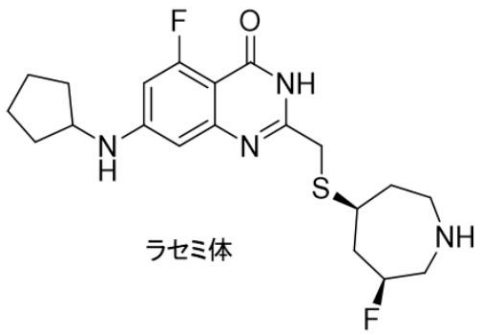
米国特許出願公開第２０１５１９７４９３号に記載の方法に従って、１，３－ジクロロプロパン－２－オンから製造した。

【０５４８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－５－((メチルスルホニル)オキシ)アゼパン－１－カルボキシレート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－５－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３１２.１。

【０５４９】
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル　５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレート
　実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－５－((メチルスルホニル)オキシ)アゼパン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５０９.２。
【０５５０】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレート
ｔｅｒｔ－ブチル　５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレートを分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題のｔｒａｎｓ異性体、ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５０９.２およびｃｉｓ異性体、ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５０９.２を得た。(ｃｉｓおよびｔｒａｎｓの決定は任意に行った)。
【０５５１】
工程５：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－６－フルオロアゼパン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｔｒａｎｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレートから製造した。粗生成物を飽和Na_2CO_3水溶液(１０ｍＬ)およびＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ)に分配した。層を分離し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４０９.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、６.８５(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４２(ｄ、Ｊ＝１３.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.３６(ｓ、１Ｈ)、４.９６(ｄ、Ｊ＝４３.６Ｈｚ、１Ｈ)、３.７８－３.７５(ｍ、１Ｈ)、３.５７(ｓ、２Ｈ)、３.１７－２.８５(ｍ、４Ｈ)、２.４０－２.３０(ｍ、１Ｈ)、２.１７－２.０８(ｍ、２Ｈ)、２.００－１.８７(ｍ、３Ｈ)、１.７６－１.６８(ｍ、３Ｈ)、１.５８－１.５４(ｍ、２Ｈ)、１.４７－１.４２(ｍ、２Ｈ)。
【０５５２】
実施例２４１：７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－６－フルオロアゼパン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
【化２０７】



ラセミ体

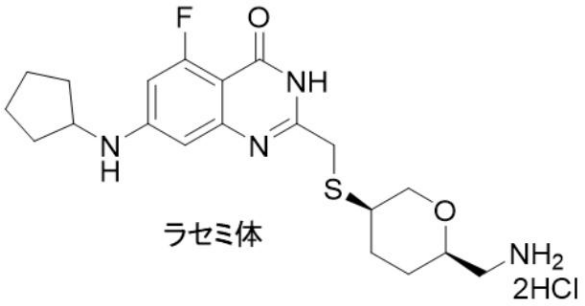
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　ｃｉｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－３－フルオロアゼパン－１－カルボキシレートから製造した。粗生成物を飽和Na_2CO_3水溶液(１０ｍＬ)およびＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ)に分配した。層を分離し、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４０９.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１１.７(ｓ、１Ｈ)、６.８６(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４２(ｄ、Ｊ＝１４.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.３６(ｓ、１Ｈ)、４.９６(ｄ、Ｊ＝４８.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７８－３.７５(ｍ、１Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.１１－３.０１(ｍ、４Ｈ)、２.７６－２.７０(ｍ、１Ｈ)、２.４３－２.３４(ｍ、１Ｈ)、２.０５－１.９３(ｍ、４Ｈ)、１.７３－１.６２(ｍ、３Ｈ)、１.５８－１.５４(ｍ、２Ｈ)、１.４７－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０５５３】

実施例２４２：２－((((ｃｉｓ)－６－(アミノメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　ビス塩酸塩

【化２０８】



工程１：(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メタノール

文献、Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953に記載の方法に従って、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボアルデヒドから製造した。

【０５５４】

工程２：(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル　メタンスルホネート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メタノールから製造した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　６.３６(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.８０－４.７２(ｍ、１Ｈ)、４.３２－４.２９(ｍ、２Ｈ)、４.１４－４.０６(ｍ、１Ｈ)、３.０７(ｓ、３Ｈ)、２.１８－２.０８(ｍ、１Ｈ)、２.０８－２.０３(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８４(ｍ、１Ｈ)、１.７８－１.６７(ｍ、１Ｈ)。

【０５５５】

工程３：２－((３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)イソインドリン－１，３－ジオン

３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル　メタンスルホネート(５００ｍｇ、２.６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＳＯ(３ｍＬ)溶液中の混合物にカリウムフタルイミド(５７８ｍｇ、３.１２ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し、混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(２０ｍＬ)に注ぎ、ＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３５０ｍｇ、５５％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　２４４.０。

【０５５６】

工程４：(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メタンアミン
０℃で、２－(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルメチル)イソインドリン－１，３－ジオン(５００ｍｇ、２.０６ｍｍｏｌ)の混合物のメタノール(５ｍＬ)溶液にヒドラジン水和物(０.２５ｍＬ、４.１１ｍｍｏｌ、２.０ｅｑ)を添加し、混合物を５０℃で１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ(２０ｍＬ)で磨砕し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物(２３０ｍｇ、９９％)を明黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

【０５５７】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル ((３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメート
ＲＴで、(３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メタンアミン(２３０ｍｇ、２.０３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(４ｍＬ)溶液にＥｔ$_3$Ｎ(０.３４ｍＬ、２.４４ｍｍｏｌ、２.２ｅｑ)、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(５３２ｍｇ、２.４４ｍｍｏｌ、２.２ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴで５時間撹拌した。混合物をＤＣＭ(１０ｍＬ)で希釈し、水(５ｍＬ)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２００ｍｇ、４６％)を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ６.３４(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.８９(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.７３－４.６５(ｍ、１Ｈ)、３.９１－３.８１(ｍ、１Ｈ)、３.４７－３.３８(ｍ、１Ｈ)、３.２５－３.１１(ｍ、１Ｈ)、２.１６－２.０３(ｍ、１Ｈ)、２.０１－１.９２(ｍ、１Ｈ)、１.８７－１.７７(ｍ、１Ｈ)、１.６８－１.５９(ｍ、１Ｈ)、１.４５(ｓ、９Ｈ)。

【０５５８】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル ((５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメート
０℃で、ｔｅｒｔ－ブチル((３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメート(８００ｍｇ、３.７５ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(３ｍＬ)溶液に１Ｍ BH_3／ＴＨＦ溶液(１８.８ｍＬ、１８.８ｍｍｏｌ、５.０ｅｑ)を滴下添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、１６時間撹拌した。その後、３Ｍ ＮａＯＨ(６ｍＬ)およびH_2O_2(３０％水溶液、８ｍＬ)を滴下添加し、混合物を５５℃で１時間加熱した。０℃に冷却した後、反応物を水(１５ｍＬ)でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(７００ｍｇ、８０％)を無色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０５５９】

工程７：ｔｒａｎｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル メタンスルホネートおよびｃｉｓ－６－(((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル メタンスルホネート
ｔｅｒｔ－ブチル ((５－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメート(７００ｍｇ、３.０３ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＥｔ$_3$Ｎ(０.６３ｍＬ、４.５４ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、メタンスルホニルクロライド(０.２８ｍＬ、３.６３ｍｍｏｌ、１.２ｅｑ)を添加し混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を水(３０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、５：１～１：１、ｖ／ｖ)により精製して表題のｔｒａｎｓ異性体(１５０ｍｇ、１６％)およびｃｉｓ異性体(２００ｍｇ、２１％)を白色固体として得た。
Ｔｒａｎｓ異性体：^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ４.８６(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.６６－４.５９(ｍ、１Ｈ)、４.１８－４.０５(ｍ、１Ｈ)、３.４０－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.０２(ｓ、３Ｈ)、３.０２－２.９３(ｍ、１Ｈ)、２.３２－２.０８(ｍ、１Ｈ)、１.８４－１.６６(ｍ、２Ｈ)、１.４８－１.３８(ｍ、１０Ｈ)、１.３１－１.１５(ｍ、１Ｈ)。
Ｃｉｓ異性体：^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ４.７７(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.

２０－４.０７(ｍ、１Ｈ)、３.６５－３.６０(ｍ、１Ｈ)、３.４８－３.３２(ｍ、２Ｈ)、３.０７(ｓ、３Ｈ)、３.０６－２.９８(ｍ、１Ｈ)、２.２５－２.１８(ｍ、１Ｈ)、１.８９－１.６３(ｍ、４Ｈ)、１.４４(ｓ、９Ｈ)。

【０５６０】

工程８：ｔｅｒｔ－ブチル ((ｃｉｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメート

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｒａｎｓ－６－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イルメタンスルホネートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ５０７.１。

【０５６１】

工程９：２－((((ｃｉｓ)－６－(アミノメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン ビス塩酸塩

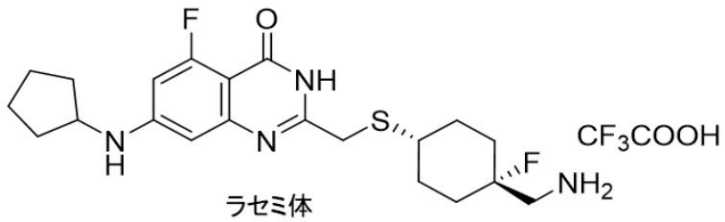
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル ((ｃｉｓ－５－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)メチル)カルバメートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$ ４０７.１；

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$) δ １２.０(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.８９(ｂｒｓ、４Ｈ)、７.０９(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.５４－６.３８(ｍ、２Ｈ)、３.８７－３.８４(ｍ、１Ｈ)、３.８０－３.７１(ｍ、３Ｈ)、３.２２(ｓ、１Ｈ)、２.９１(ｍ、２Ｈ)、２.７６(ｍ、２Ｈ)、１.９７－１.８５(ｍ、３Ｈ)、１.７３－１.３５(ｍ、９Ｈ)。

【０５６２】

実施例２４３：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン トリフルオロアセテート

【化２０９】



ラセミ体

工程１：(((４－メチレンシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン

Ｎ$_{2}$下、－１０℃で、メチル(トリフェニル)ホスホニウムブロマイド(１０.５ｇ、２９.４ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)の無水ＴＨＦ(７０ｍＬ)溶液中の混合物にｎ－ＢｕＬｉ(２.５Ｍヘキサン溶液、１１.０ｍＬ、２７.４ｍｍｏｌ、１.４ｅｑ)を添加し、混合物を－１０℃で１時間撹拌した。その後、４－ベンジルオキシシクロヘキサノン(４.０ｇ、１９.６ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、３時間撹拌した。反応物を水(１００ｍＬ)でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ(８０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、１：０～２０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(３.４ｇ、８６％)を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$) δ ７.２９－７.１７(ｍ、５Ｈ)、４.５６(ｓ、２Ｈ)、４.４９(ｓ、２Ｈ)、３.４９－３.４５(ｍ、１Ｈ)、２.３３－２.２７(ｍ、２Ｈ)、２.００－１.９４(ｍ、２Ｈ)、１.８５－１.８２(ｍ、２Ｈ)、１.５８－１.４９(ｍ、２Ｈ)。

【０５６３】

工程２：(((４－(ブロモメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン

０℃で、(((４－メチレンシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン(２.４ｇ、１１.９ｍｍ

ｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＣＭ(２４ｍＬ)溶液にトリエチルアミン三フッ化水素酸塩(２.９ｍＬ、１７.８ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)およびＮＢＳ(２.３２ｇ、１３.１ｍｍｏｌ、１.１ｅｑ)を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、５時間撹拌した。混合物をＤＣＭ(８０ｍＬ)で希釈し、０.５Ｍ　ＨＣｌ(２０ｍＬ)および塩水(２０ｍＬ)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(３.５５ｇ、９９％)を明黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した

【０５６４】

工程３：(((ｃｉｓ－４－(アジドメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼンおよび(((ｔｒａｎｓ－４－(アジドメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン

(((４－(ブロモメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン(３.５５ｇ、１１.８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)のＤＭＳＯ(２０ｍＬ)溶液にＫＩ(２.９４ｇ、１７.７ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)およびNaN_3(１.１５ｇ、１７.７ｍｍｏｌ、１.５ｅｑ)を添加し、１２０℃で１６時間加熱した。混合物を氷水(２０ｍＬ)に注ぎ、ＤＣＭ(１００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(５０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油：ＥｔＯＡｃ、１：０～１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題のｔｒａｎｓ異性体(１.５ｇ、４８％)およびｃｉｓ異性体(７００ｍｇ、２３％)を明黄色固体として得た。(ｃｉｓおよびｔｒａｎｓの決定は任意に行った)。

Ｃｉｓ異性体 ^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ７.３５－７.３３(ｍ、５Ｈ)、４.６２－４.５４(ｍ、１Ｈ)、４.５１(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.２８(ｍ、２Ｈ)、２.２０－１.７６(ｍ、８Ｈ)。

Ｔｒａｎｓ異性体 ^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$) δ ７.３５－７.３４(ｍ、５Ｈ)、４.５８(ｓ、２Ｈ)、３.４１－３.２７(ｍ、３Ｈ)、２.１０－２.０７(ｍ、２Ｈ)、２.０６－２.０５(ｍ、２Ｈ)、２.０４－２.０２(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.４８(ｍ、２Ｈ)。

【０５６５】

工程４：ｃｉｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキサン－１－オール

H_2雰囲気(１００ａｔｍ)下、(((ｃｉｓ－４－(アジドメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼン(１ｇ、３.８ｍｍｏｌ、１.０ｅｑ)および１０％ $Pd(OH)_2$／Ｃ(２００ｍｇ)の混合物のメタノール(１０ｍＬ)溶液を５０℃で２４時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物(５００ｇ、９０％)を明黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

【０５６６】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル (((ｔｒａｎｓ)－１－フルオロ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート

実施例２４２、工程５に記載の方法に従って、ｃｉｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキサン－１－オールから製造し、次の工程で直接使用した。

【０５６７】

工程６：ｃｉｓ－４－(((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)－４－フルオロシクロヘキシル　メタンスルホネート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル (((ｔｒａｎｓ)－１－フルオロ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)カルバメートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ３２６.１。

【０５６８】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル (((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－フルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｃｉｓ－４－(((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)－４－フルオロシクロヘキシル　メタンスル

ホネートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　５２３.１。

【０５６９】

工程８：２－(((ｔｒａｎｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

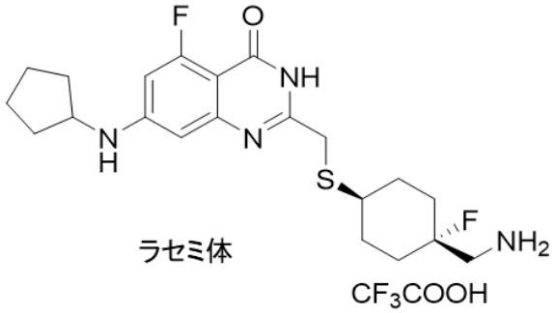
実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　(((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－フルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートから製造した。分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４２３.１；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$)　δ　１１.７(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９６(ｂｒｓ、３Ｈ)、６.８６(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４２(ｄｄ、Ｊ＝１３.８、２.２Ｈｚ、１Ｈ)、６.３５(ｄ、Ｊ＝２.１Ｈｚ、１Ｈ)、３.７９(ｍ、１Ｈ)、３.５３(ｓ、２Ｈ)、３.２４－３.０５(ｍ、３Ｈ)、２.０１－１.８７(ｍ、４Ｈ)、１.８６－１.５４(ｍ、９Ｈ)、１.４９－１.４３(ｍ、３Ｈ)。

【０５７０】

実施例２４４：２－(((ｃｉｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

【化２１０】



工程１：ｔｒａｎｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキサン－１－オール

実施例２４３、工程４に記載の方法に従って、(((ｔｒａｎｓ－４－(アジドメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)オキシ)メチル)ベンゼンから製造し、次の工程で直接使用した。

【０５７１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　((ｃｉｓ－１－フルオロ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート

実施例２４２、工程５に記載の方法に従って、ｔｒａｎｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキサン－１－オールから製造した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$)　δ　４.８１(ｂｒｓ、１Ｈ)、４.０５－３.９８(ｍ、１Ｈ)、３.３６－３.２９(ｍ、２Ｈ)、１.８７－１.７８(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.５８(ｍ、２Ｈ)、１.５５－１.４９(ｍ、２Ｈ)、１.４７(ｓ、９Ｈ)。

【０５７２】

工程３：ｔｒａｎｓ－４－(((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)－４－フルオロシクロヘキシル　メタンスルホネート

Ｉｎｔ－Ｂ３、工程１に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　((ｃｉｓ－１－フルオロ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)カルバメートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３２６.１。

【０５７３】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル　(((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フ

ルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－フルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

実施例２１０、工程３に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ｃ１２およびｔｒａｎｓ－４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)－４－フルオロシクロヘキシル　メタンスルホネートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５２３.１。

【０５７４】

工程５：２－(((ｃｉｓ－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロアセテート

実施例４８、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　(((ｔｒａｎｓ)－４－((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－フルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートから製造した。分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４２３.１；

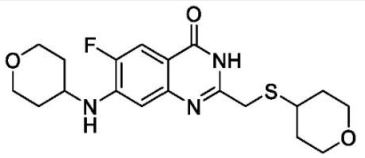
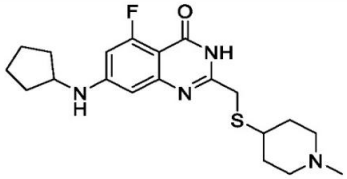
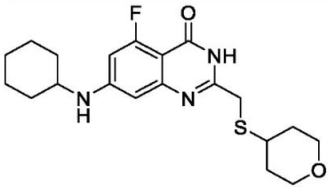
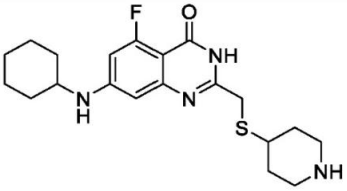
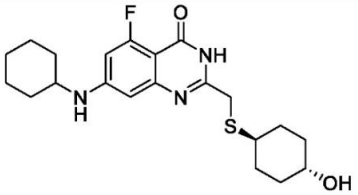
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.６(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.９９(ｂｒｓ、３Ｈ)、６.８６(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.４２(ｄｄ、Ｊ＝１３.８、２.１Ｈｚ、１Ｈ)、６.３５(ｄ、Ｊ＝２.１Ｈｚ、１Ｈ)、３.８２－３.７４(ｍ、１Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.１０－３.００(ｍ、２Ｈ)、２.７７(ｍ、１Ｈ)、２.０５－１.８２(ｍ、６Ｈ)、１.７５－１.３６(ｍ、１０Ｈ)。

【０５７５】

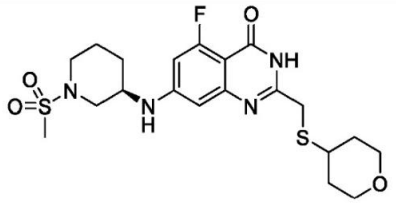
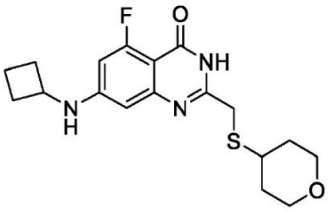
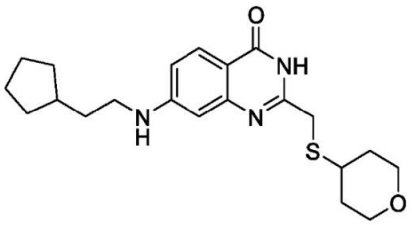
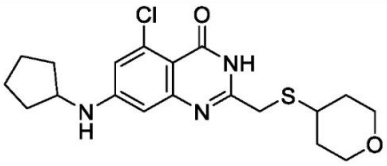
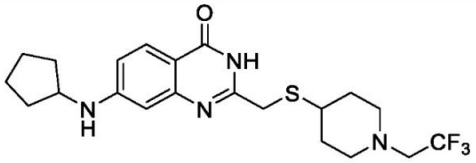
本明細書に記載の方法により製造される本発明の化合物のさらなる例が、表１０に提供される。

【表１１－１】

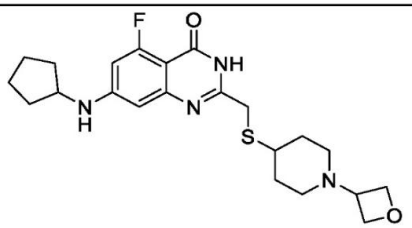
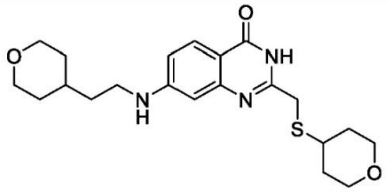
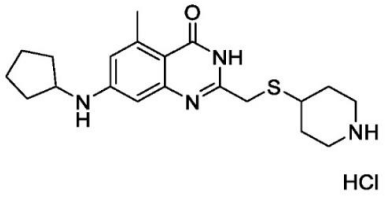
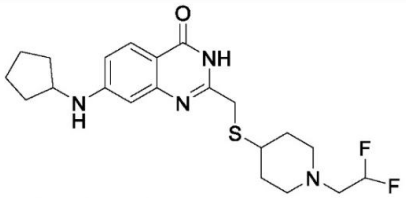
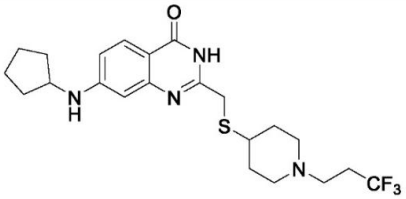
表１０

実施例	構造／名称	ＭＳ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
実施例２４５	 ６－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９４．２
実施例２４６	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９１．２
実施例２４７	 ７－(シクロヘキシアミノ)－５－フルオロ－２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９２．２
実施例２４８	 ７－(シクロヘキシルアミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９１．１
実施例２４９	 ７－(シクロヘキシルアミノ)－５－フルオロ－２－((((１ｒ，４ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０６．１

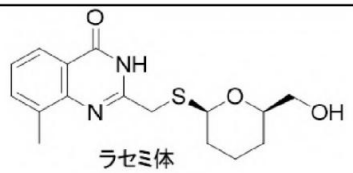
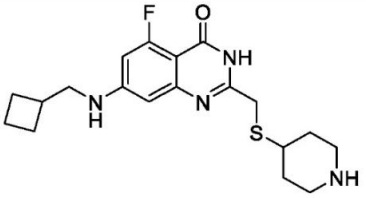
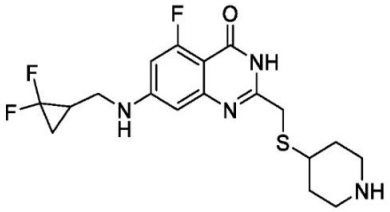
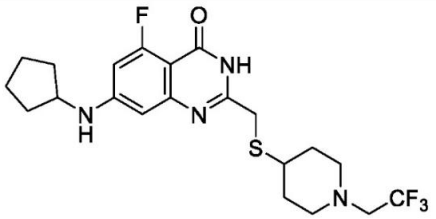
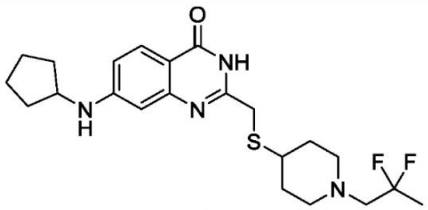
【表１１－２】

実施例２５０	 （Ｒ）－５－フルオロ－７－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チオ）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン	４７１．２
実施例２５１	 ７－（シクロブチルアミノ）－５－フルオロ－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チオ）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン	３６４．１
実施例２５２	 ７－（（２－シクロペンチルエチル）アミノ）－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チオ）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン	３８８．２
実施例２５３	 ５－クロロ－７－（シクロペンチルアミノ）－２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）チオ）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン	３９４．１
実施例２５４	 ７－（シクロペンチルアミノ）－２－（（（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル）チオ）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン	４４１．２

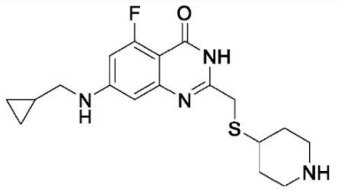
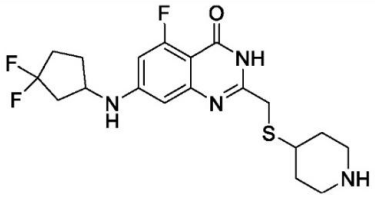
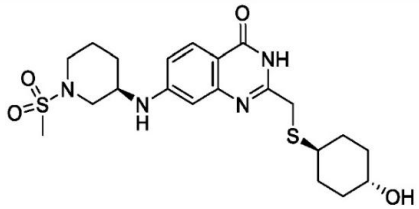
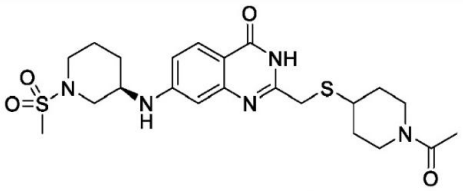
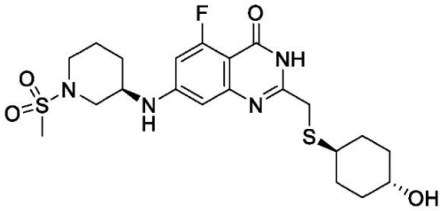
【表１１－３】

実施例２５５	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３３．２
実施例２５６	 ７－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０４．１
実施例２５７	 HCl ７－(シクロペンチルアミノ)－５－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３７３．２
実施例２５８	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例２５９	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(３，３，３－トリフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５５．２

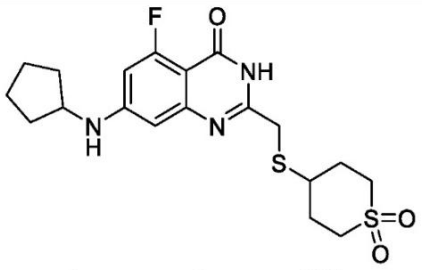
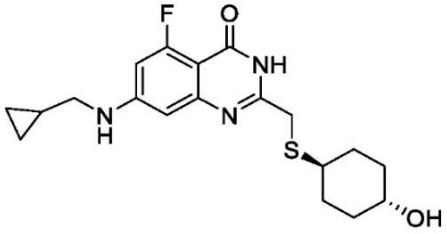
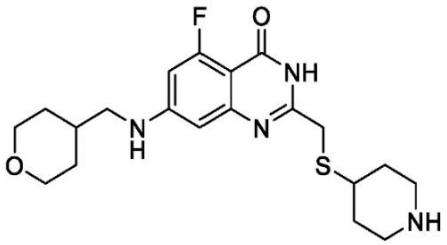
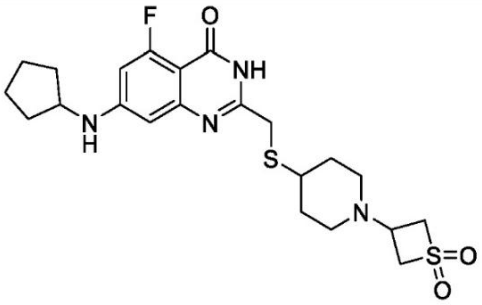
【表１１－４】

実施例２６０	 ラセミ体 ２－(((ｃｉｓ－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)チオ)メチル)－８－メチルキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３２１．１
実施例２６１	 ７－((シクロブチルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７７．２
実施例２６２	 ７－(((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９９．１
実施例２６３	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２，２，２－トリフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５９．２
実施例２６４	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(２，２－ジフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３７．２

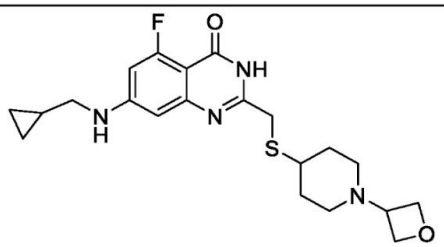
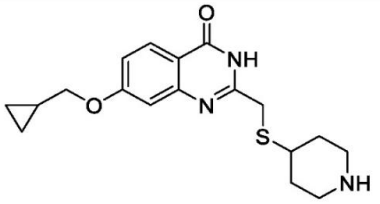
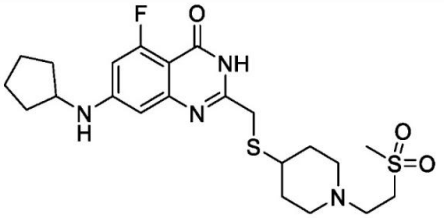
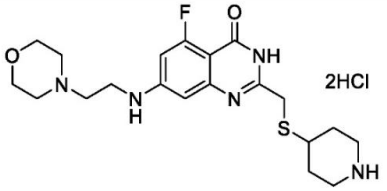
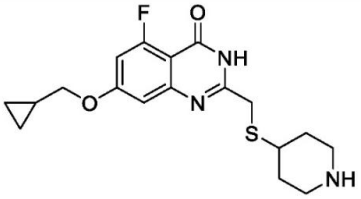
【表１１－５】

実施例２６５	 ７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６３．１
実施例２６６	 ７－((３，３－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１３．１
実施例２６７	 ２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((Ｒ)－１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６７．１
実施例２６８	 (Ｒ)－２－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４９４．１
実施例２６９	 ５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((Ｒ)－１－(メチルスルホニル)ピペリジン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８５．１

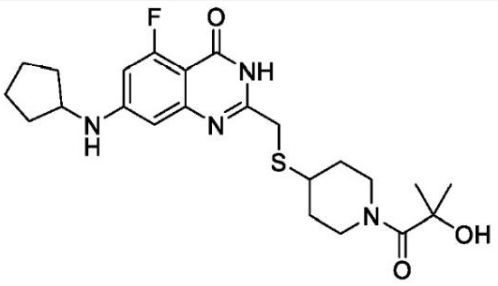
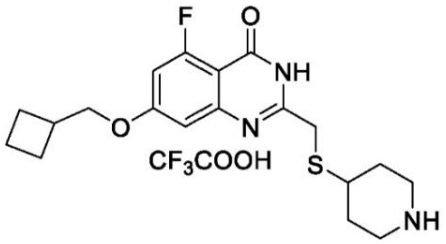
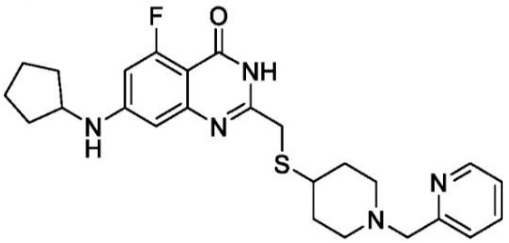
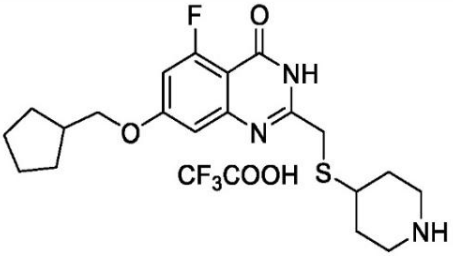
【表１１－６】

実施例２７０	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．０
実施例２７１	 ７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７８．１
実施例２７２	 ５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０７．１
実施例２７３	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１－(１，１－ジオキシドチエタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８１．１

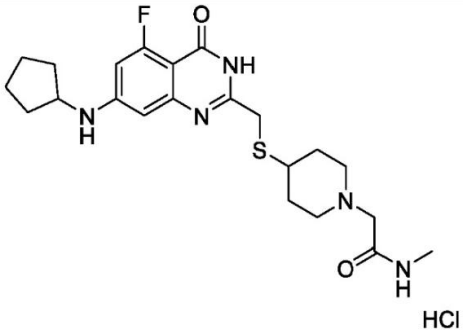
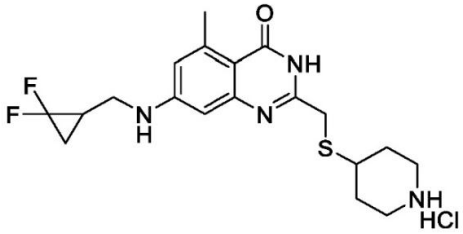
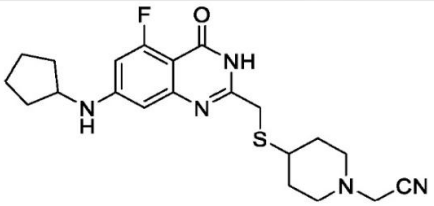
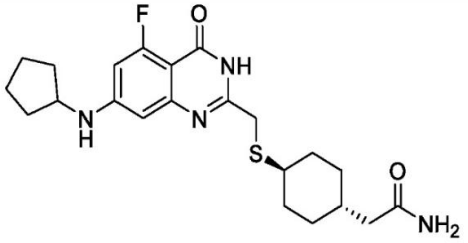
【表１１－７】

実施例２７４	 ７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１９．１
実施例２７５	 ７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３４６．１
実施例２７６	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８３．１
実施例２７７	 ５－フルオロ－７－((２－モルホリノエチル)アミノ)－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン二塩酸塩	４２２．１
実施例２７８	 ７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６４．０

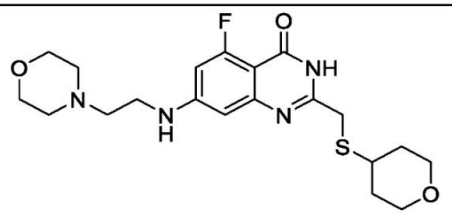
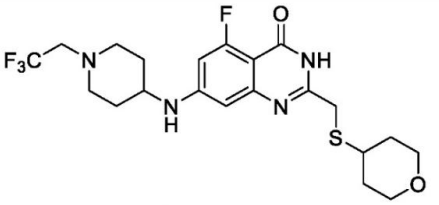
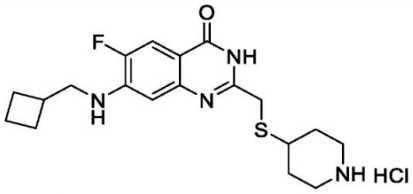
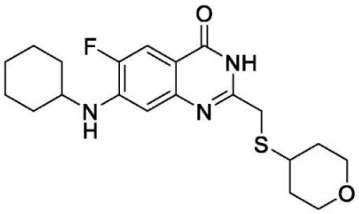
【表１１－８】

実施例２７９	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシ－２－メチルプロパノイル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６３．１
実施例２８０	 ７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　２，２，２－トリフルオロアセテート	３７８．１
実施例２８１	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－(((１－(ピリジン－２－イルメチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６８．１
実施例２８２	 ７－(シクロペンチルメトキシ)－５－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　２，２，２－トリフルオロアセテート	３９２．１

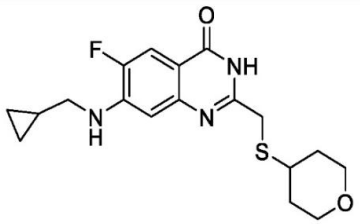
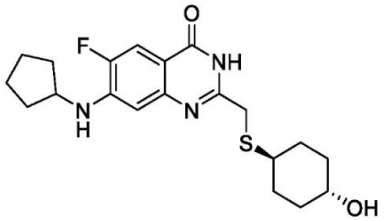
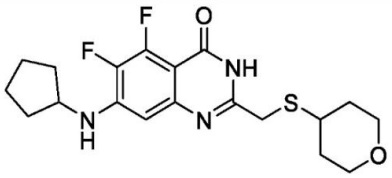
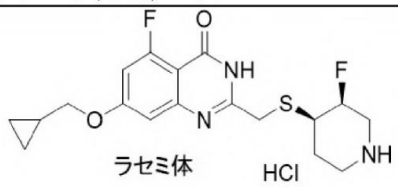
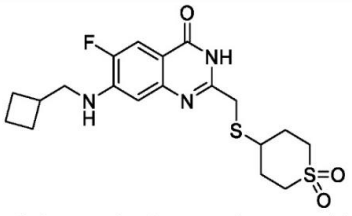
【表１１－９】

実施例２８３	 ２－(４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)－Ｎ－メチルアセトアミド塩酸塩	４４８．１
実施例２８４	 ７－(((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)－５－メチル－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３９５．１
実施例２８５	 ２－(４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)ピペリジン－１－イル)アセトニトリル	４１６．１
実施例２８６	 ２－(ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド	４３３．１

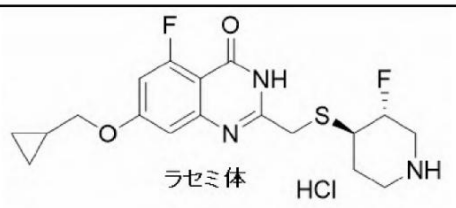
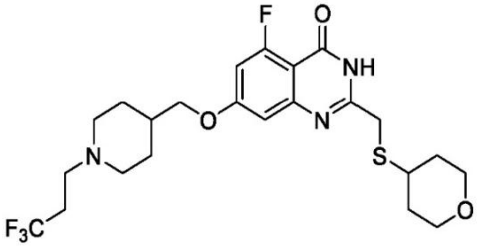
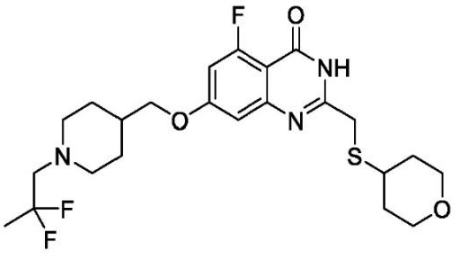
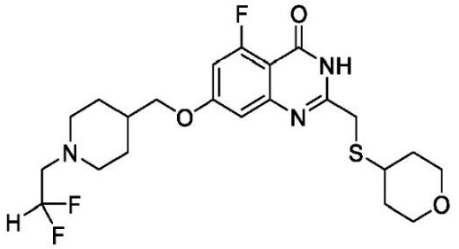
【表１１－１０】

実施例２８７	 ５－フルオロ－７－((２－モルホリノエチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例２８８	 ５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(２，２，２－トリフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７５．１
実施例２８９	 ７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－((ピペリジン－４－イルチオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３７７．１
実施例２９０	 ７－(シクロヘキシルアミノ)－６－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９２．１
実施例２９１	 ７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６５．０

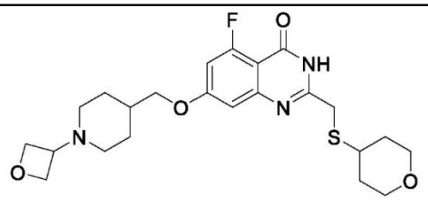
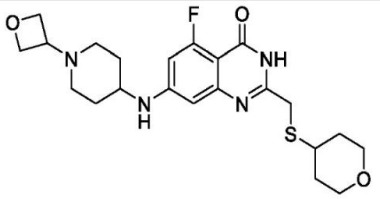
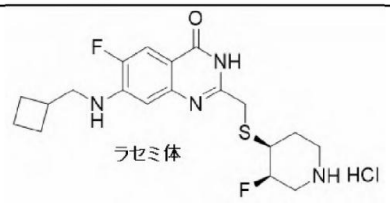
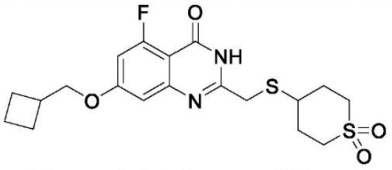
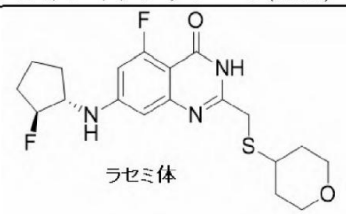
【表１１－１１】

実施例２９２	 ７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６４．０
実施例２９３	 ７－(シクロペンチルアミノ)－６－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９２．１
実施例２９４	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９６．１
実施例２９５	 ラセミ体 HCl ７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３８２．０
実施例２９６	 ７－((シクロブチルメチル)アミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－６－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．０

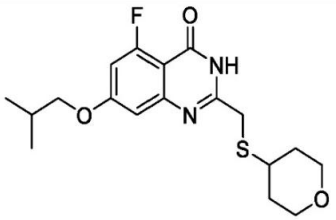
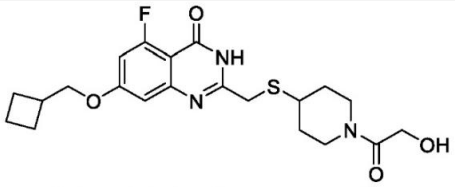
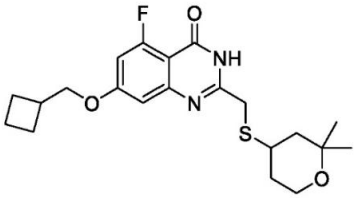
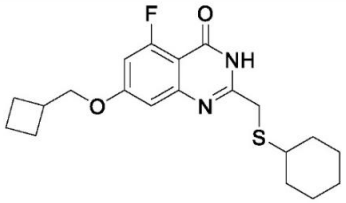
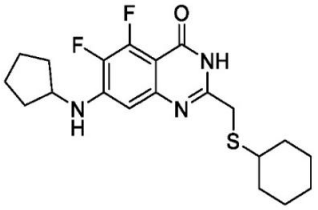
【表１１－１２】

実施例２９７	 ラセミ体 HCl ７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３８２．０
実施例２９８	 ５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((１－(３，３，３－トリフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	５０４．１
実施例２９９	 ７－((１－(２，２－ジフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８６．１
実施例３００	 ７－((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７２．１

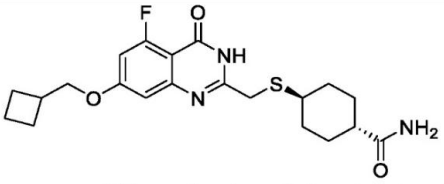
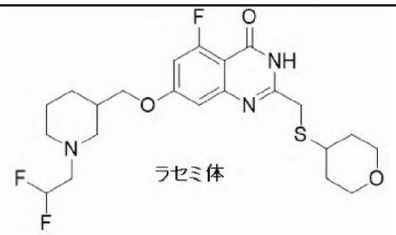
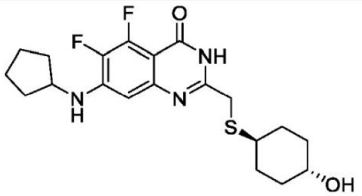
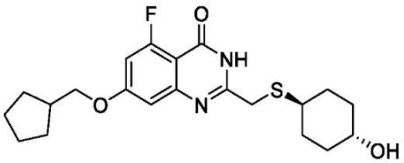
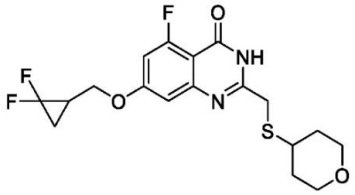
【表１１－１３】

実施例３０１	 ５－フルオロ－７－((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６４．１
実施例３０２	 ５－フルオロ－７－((１－(オキセタン－３－イル)ピペリジン－４－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４９．１
実施例３０３	 ラセミ体 ７－((シクロブチルメチル)アミノ)－６－フルオロ－２－(((ｃｉｓ－３－フルオロピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩	３９５．１
実施例３０４	 ７－(シクロブチルメトキシ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２７．０
実施例３０５	 ラセミ体 ５－フルオロ－７－((ｔｒａｎｓ－２－フルオロシクロペンチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９６．１

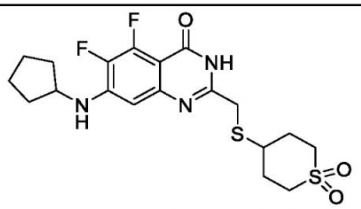
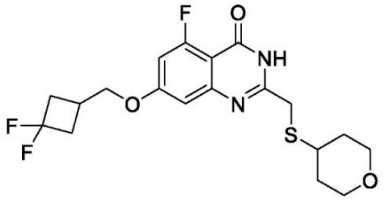
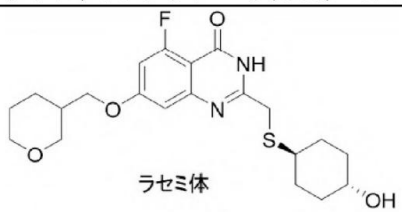
【表１１－１４】

実施例３０６	 ５－フルオロ－７－イソブトキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３６７．１
実施例３０７	 ７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((１－(２－ヒドロキシアセチル)ピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３６．１
実施例３０８	 ７－(シクロブチルメトキシ)－２－(((２，２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０７．１
実施例３０９	 ７－(シクロブチルメトキシ)－２－((シクロヘキシルチオ)メチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３７７．１
実施例３１０	 ２－((シクロヘキシルチオ)メチル)－７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９４．１

【表１１－１５】

実施例３１１	 Ｔｒａｎｓ－４－(((７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキサン－１－カルボキサミド	４２０．０
実施例３１２	 ラセミ体 ７－((１－(２，２－ジフルオロエチル)ピペリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７２．１
実施例３１３	 ７－(シクロペンチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１０．１
実施例３１４	 ７－(シクロペンチルメトキシ)－５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０７．１
実施例３１５	 ７－((２，２－ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０１．０

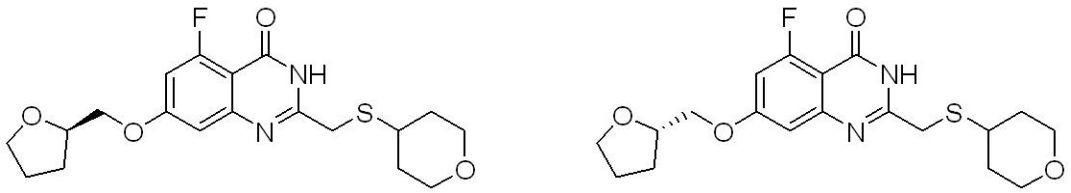
【表１１－１６】

実施例３１６	 ７－(シクロペンチルアミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４４．０
実施例３１７	 ７－((３，３－ジフルオロシクロブチル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１５．０
実施例３１８	 ５－フルオロ－２－(((ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例３１９	 ５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．１
実施例３２０	 ５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９５．１

【０５７６】

実施例３２１：(Ｒ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび(Ｓ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－２－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１１】



実施例３２０の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、(ヘキサン：ＤＣＭ　１：１)(０.１％　ジエチルアミン)：ＥｔＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間２.５０分および３.７０分で得た。

実施例３２１ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１２.１８(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.９０－６.８７(ｍ、２Ｈ)、４.１９－４.１６(ｍ、２Ｈ)、４.１５－４.０６(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.７６(ｍ、３Ｈ)、３.７１－３.６５(ｍ、１Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３２－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.０８－３.０３(ｍ、１Ｈ)、２.０１－１.９９(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８２(ｍ、４Ｈ)、１.７１－１.６７(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)。

実施例３２１ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３９５.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１２.１８(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(ｍ、２Ｈ)、４.１７－４.１５(ｍ、２Ｈ)、４.１５－４.０５(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.７８(ｍ、３Ｈ)、３.７０－３.６５(ｍ、１Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.０８－３.０３(ｍ、１Ｈ)、２.０１－１.９９(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８２(ｍ、４Ｈ)、１.７２－１.６７(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)。

【０５７７】

実施例３２２：５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１２】



(ラセミ体)

工程１：２－(クロロメチル)－５，６，７－トリフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｉｎｔ－Ａ１６に記載の方法に従って、メチル　６－アミノ－２，３，４－トリフルオロベンゾエートおよびクロロアセトニトリルから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　２４９.０。

【０５７８】

工程２：５，６，７－トリフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２８に記載の方法に従って、２－(クロロメチル)－５，６，７－トリフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　３３１.０。

【０５７９】

工程３：５，６，７－トリフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

Ｎ$_2$雰囲気下、０℃で、５，６，７－トリフルオロ－２－(テトラヒドロピラン－４－イ

ルスルファニルメチル)－３Ｈ－キナゾリン－４－オン(５２.０ｇ、１５７ｍｍｏｌ)の無水ＴＨＦ(６５０ｍＬ)溶液にＫＨＭＤＳ(１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２３６ｍＬ、２３６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。その後、２－(クロロメトキシ)エチル－トリメチルシラン(４１.８ｍＬ、２３６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をさらに１.５時間撹拌した。反応物を水(１００ｍＬ)でクエンチし、ＥｔＯＡｃ(５００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、１０：１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５８.０ｇ、８０％)を褐色油状物として得た。^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ　７.５９－７.５５(ｍ、１Ｈ)、５.５７(ｓ、２Ｈ)、３.９９(ｓ、２Ｈ)、３.８７－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.６３(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.３２－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.１５－３.０４(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.５４－１.４０(ｍ、２Ｈ)、０.９０(ｔ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、２Ｈ)、０.０４(ｓ、９Ｈ)。

【０５８０】

工程４：５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

５，６，７－トリフルオロ－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３－(２－トリメチルシリルエトキシ－メチル)キナゾリン－４－オン(１.５ｇ、３.３ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(１５ｍＬ)溶液にK_2CO_3(０.９９ｇ、７.２ｍｍｏｌ)およびテトラヒドロフラン－３－イルメタンアミン(０.４０ｇ、３.９ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を５０℃で一晩加熱した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出し、合わせた有機層を水(４０ｍＬ)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(５６０ｍｇ、３２％)を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　５４２.１。

【０５８１】

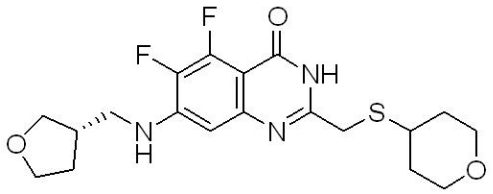
工程５：５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

５，６－ジフルオロ－７－(テトラヒドロフラン－３－イルメチルアミノ)－２－(テトラヒドロピラン－４－イルスルファニルメチル)－３－(２－トリメチルシリルエトキシメチル)キナゾリン－４－オン(５６０ｍｇ、１.０３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１０ｍＬ)溶液にＴＦＡ(５ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、２０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(２２０ｍｇ、５０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４１２.１。^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.００－６.９８(ｍ、１Ｈ)、６.５８(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、３.８３－３.６８(ｍ、４Ｈ)、３.６４－３.６１(ｍ、１Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.５０－３.４７(ｍ、１Ｈ)、３.３１－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.１９－３.１６(ｍ、２Ｈ)、３.０６－２.９９(ｍ、１Ｈ)、２.５９－２.５０(ｍ、１Ｈ)、２.０２－１.９４(ｍ、１Ｈ)、１.８８－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.６５－１.５７(ｍ、１Ｈ)、１.４８－１.３９(ｍ、２Ｈ)。

【０５８２】

実施例３２３：(Ｓ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび(Ｒ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((テトラヒドロフラン－３－イル)メチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１３】





実施例３２２の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、(ヘキサン：ＤＣＭ　３：１)(０.１％　ジエチルアミン)：ＥｔＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間２.７９分および４.８３分で得た。

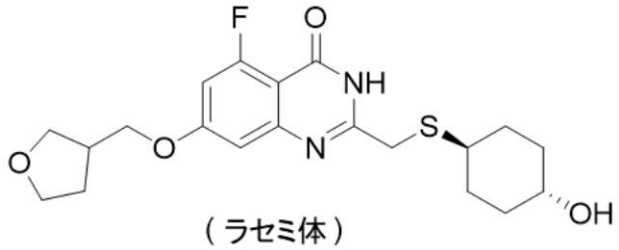
実施例３２３ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１２.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.０１－７.００(ｍ、１Ｈ)、６.６０－６.５８(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.６９(ｍ、４Ｈ)、３.６５－３.６０(ｍ、１Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.５１－３.４６(ｍ、１Ｈ)、３.３０－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.２０－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.０７－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.５９－２.５１(ｍ、１Ｈ)、２.００－１.９６(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.６４－１.６３(ｍ、１Ｈ)、１.４９－１.４３(ｍ、２Ｈ)。

実施例３２３ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４１２.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.０１－７.００(ｍ、１Ｈ)、６.６０－６.５８(ｍ、１Ｈ)、３.８４－３.６９(ｍ、４Ｈ)、３.６５－３.５９(ｍ、１Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.５１－３.４７(ｍ、１Ｈ)、３.３２－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.２０－３.１７(ｍ、２Ｈ)、３.０７－２.９９(ｍ、１Ｈ)、２.６０－２.５１(ｍ、１Ｈ)、２.００－１.９６(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.６４－１.６３(ｍ、１Ｈ)、１.４７－１.４２(ｍ、２Ｈ)。

【０５８３】

実施例３２４：５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１４】

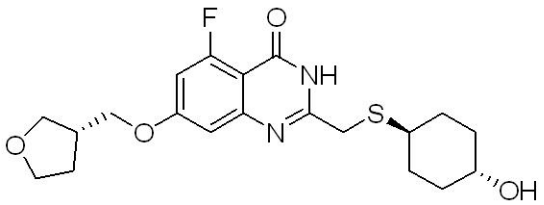


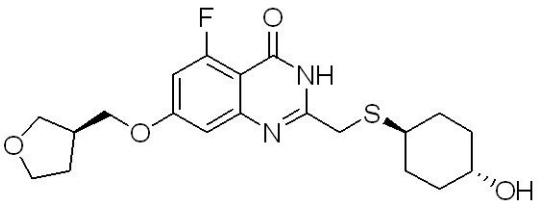
実施例２３５に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５２およびＩｎｔ－Ｂ１１から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０９.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.９４(ｓ、１Ｈ)、６.８３(ｄｄ、Ｊ＝１２.６、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.１３－４.０２(ｍ、２Ｈ)、３.９３－３.８８(ｍ、２Ｈ)、３.８１－３.７７(ｍ、１Ｈ)、３.７２－３.６６(ｍ、１Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.５５－３.４９(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.６７(ｍ、２Ｈ)、２.２０－２.１８(ｍ、１Ｈ)、２.０８－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.９６－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.７５(ｍ、１Ｈ)、１.４２－１.２３(ｍ、４Ｈ)。

【０５８４】

実施例３２５：５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１５】





実施例３２４の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、ＭＴＢＥ(０.１％　ジエチルアミン)：ＭｅＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間２.２２分および３.１分で得た。

実施例３２５ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０９.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.９３(ｓ、１Ｈ)、６.８２(ｄｄ、Ｊ＝１２.６、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.１２－４.０２(ｍ、２Ｈ)、３.９３－３.８８(ｍ、２Ｈ)、３.８１－３.７７(ｍ、１Ｈ)、３.７２－３.６６(ｍ、１Ｈ)、３.６３(ｓ、２Ｈ)、３.５３－３.５０(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.７１(ｍ、２Ｈ)、２.１８－２.０９(ｍ、１Ｈ)、２.０８－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.９６－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.７８－１.７７(ｍ、１Ｈ)、１.３７－１.２６(ｍ、４Ｈ)。

実施例３２５ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４０９.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、CD_3OD)　δ　６.９３(ｓ、１Ｈ)、６.８２(ｄｄ、Ｊ＝１２.６、２.０Ｈｚ、１Ｈ)、４.１３－４.０２(ｍ、２Ｈ)、３.９３－３.８８(ｍ、２Ｈ)、３.８１－３.７６(ｍ、１Ｈ)、３.７２－３.６５(ｍ、１Ｈ)、３.６４(ｓ、２Ｈ)、３.５３－３.５０(ｍ、１Ｈ)、２.８０－２.７０(ｍ、２Ｈ)、２.１８－２.０８(ｍ、１Ｈ)、２.０７－２.０４(ｍ、２Ｈ)、１.９６－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.８１－１.７７(ｍ、１Ｈ)、１.３７－１.２６(ｍ、４Ｈ)。

【０５８５】

実施例３２６：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１６】



工程１：ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

Ｅｕｒ. Ｊ. Ｍｅｄ. Ｃｈｅｍ. ２０１２, ５３, ４０８に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレートから二段階で、総収率８％で表題化合物を製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、$CDCl_3$)　δ　４.４６－４.２７(ｍ、２Ｈ)、４.０８－４.０２(ｍ、１Ｈ)、３.８０(ｄｄ、Ｊ＝１０.８、４.０Ｈｚ、１Ｈ)、３.７０(ｄｄ、Ｊ＝１０.８、５.２Ｈｚ、１Ｈ)、２.７８－２.６８(ｍ、２Ｈ)、１.８２－１.７８(ｍ、２Ｈ)、１.４５(ｓ、９Ｈ)、１.３８－１.３２(ｍ、１Ｈ)。

【０５８６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　(ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－４－(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

０℃で、ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル　３－フルオロ－４－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(８００ｍｇ、３.４３ｍｍｏｌ)およびEt_3N(５２０ｍｇ、５.１４ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５ｍＬ)溶液にＭｓＣｌ(４７１ｍｇ、４.１２ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。水(２０ｍＬ)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(３０ｍ

Ｌ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(１.０ｇ、９４％)を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$) δ ４.４４－４.２５(ｍ、４Ｈ)、４.１０－４.０７(ｍ、１Ｈ)、３.０３(ｓ、３Ｈ)、２.８２－２.６６(ｍ、２Ｈ)、２.０２－１.９５(ｍ、１Ｈ)、１.８８－１.８４(ｍ、１Ｈ)、１.５２－１.４５(ｍ、１０Ｈ)。

【０５８７】

工程３：５－フルオロ－７－ヒドロキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５３およびＩｎｔ－Ｂ１から製造した。^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ １２.０(ｓ、１Ｈ)、１０.９(ｓ、１Ｈ)、６.７０(ｄ、Ｊ＝２.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.６６－６.６２(ｍ、１Ｈ)、３.８３－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.５９(ｓ、２Ｈ)、３.３１－３.２８(ｍ、２Ｈ)、３.０７－３.００(ｍ、１Ｈ)、１.９０－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)。

【０５８８】

工程４：ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル ３－フルオロ－４－(((５－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル (ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－４－(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(８００ｍｇ、２.５７ｍｍｏｌ)、K_2CO_3(５４０ｍｇ、３.８７ｍｍｏｌ)および５－フルオロ－７－ヒドロキシ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン(９５７ｍｇ、３.０８ｍｍｏｌ)の混合物のＤＭＳＯ(３０ｍＬ)溶液を６０℃で一晩加熱した。混合物をＲＴまで冷却し、水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層を塩水(１０ｍＬ×３)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラム(Ｂｉｏｔａｇｅ、Ｃ１８カラム、０％～６０％ ＡＣＮ水溶液、０.１％ ＴＦＡ)により精製して表題化合物(３８０ｍｇ、２８％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$ ５２６.２。

【０５８９】

工程５：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩

ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル ３－フルオロ－４－(((５－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート(３８０ｍｇ、０.７２０ｍｍｏｌ)のＥｔＯＡｃ(５ｍＬ)溶液中の混合物にＨＣｌの２Ｍ ＥｔＯＡｃ溶液(５ｍＬ)を添加し、混合物をＲＴで２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して表題化合物(３２０ｍｇ、９５％)を褐色固体として得た。^1H ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ ９.３９(ｓ、１Ｈ)、６.９８(ｓ、１Ｈ)、６.９４－６.９１(ｍ、１Ｈ)、４.９６－４.８４(ｍ、１Ｈ)、４.２８－４.２１(ｍ、２Ｈ)、３.８４－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６５(ｓ、２Ｈ)、３.４９－３.４７(ｍ、１Ｈ)、３.３５－３.３０(ｍ、２Ｈ)、３.２６－３.１８(ｍ、１Ｈ)、３.１７－３.０３(ｍ、２Ｈ)、３.０３－２.９２(ｍ、１Ｈ)、２.４７－２.３５(ｍ、１Ｈ)、２.１２－２.０２(ｍ、１Ｈ)、１.９１－１.８８(ｍ、２Ｈ)、１.８０－１.６９(ｍ、１Ｈ)。１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)。２個のプロトン(Ｃ－NH_2^+－Ｃ)は観測されなかった。

【０５９０】

工程６：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

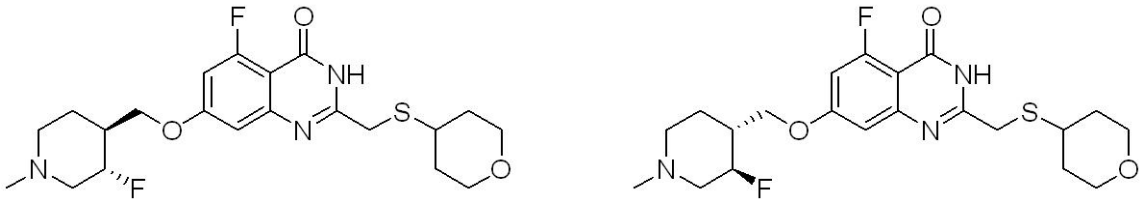
５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩(３２０ｍｇ、０.６９０ｍｍｏｌ)のメタノール(２０ｍＬ)溶液に、３０％ ホルムア

ルデヒド水溶液(０.２ｍＬ)およびＮａＣＮＢＨ$_3$(４３５ｍｇ、６.９３ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をＲＴで１時間撹拌した。その後、水(５ｍＬ)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３５／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(８０ｍｇ、２５％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４０.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(ｍ、２Ｈ)、４.６４－４.４６(ｍ、１Ｈ)、４.２５－４.１１(ｍ、２Ｈ)、３.８３－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.３５－３.３４(ｍ、１Ｈ)、３.２９－３.２８(ｍ、１Ｈ)、３.１２－３.０３(ｍ、２Ｈ)、２.７５－２.６７(ｍ、１Ｈ)、２.２３(ｓ、３Ｈ)、２.０２－１.８７(ｍ、６Ｈ)、１.５５－１.３８(ｍ、３Ｈ)。

【０５９１】

実施例３２７：５－フルオロ－７－(((３Ｓ，４Ｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび５－フルオロ－７－(((３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１７】



実施例３２６の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Chiralpak　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、(ヘキサン：ＤＣＭ　１：１)：ＭｅＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間２.０５分および３.４８分で得た。

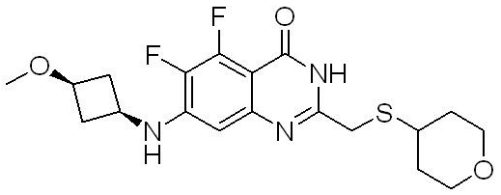
実施例３２７ａ：キラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、[ヘキサン：ＤＣＭ　１：１]：ＭｅＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)　保持時間：２.０５分；ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１２.１８(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(ｍ、２Ｈ)、４.６８－４.５４(ｍ、１Ｈ)、４.２４－４.１５(ｍ、２Ｈ)、３.８４－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.３５－３.３４(ｍ、１Ｈ)、３.２９－３.２８、(ｍ、１Ｈ)、３.１１－３.０４(ｍ、２Ｈ)、２.７２－２.６８(ｍ、１Ｈ)、２.２３(ｓ、３Ｈ)、２.０８－１.８３(ｍ、６Ｈ)、１.５２－１.４１(ｍ、３Ｈ)；[α]$_D$＝２５.６°(ｃ　０.０８２ｇ／１００ｍＬ、ＭｅＯＨ)。

実施例３２７ｂ：キラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×５ｃｍカラム、[ヘキサン：ＤＣＭ　１：１]：ＭｅＯＨ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)　保持時間：３.４８分；ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$　４４０.２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ)　δ　１２.１８(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(ｍ、２Ｈ)、４.６２－４.５４(ｍ、１Ｈ)、４.２４－４.１５(ｍ、２Ｈ)、３.８４－３.８０(ｍ、２Ｈ)、３.６２(ｓ、２Ｈ)、３.３６－３.３５(ｍ、１Ｈ)、３.３２－３.２９、(ｍ、１　Ｈ)、３.１１－３.０４(ｍ、２Ｈ)、２.７２－２.７０(ｍ、１Ｈ)、２.２３(ｓ、３Ｈ)、２.０８－１.８３(ｍ、６Ｈ)、１.５２－１.４１(ｍ、３Ｈ)；[α]$_D$＝－２７.４°(ｃ　０.０８４ｇ／１００ｍＬ、ＭｅＯＨ)。

【０５９２】

実施例３２８：５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２１８】



工程１：５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例３２２、工程４に記載の方法に従って、５，６，７－トリフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)－メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびｃｉｓ－３－メトキシシクロブタンアミン塩酸塩から製造した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　７.２２(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４９(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、１Ｈ)、５.５６(ｓ、２Ｈ)、３.９６(ｓ、２Ｈ)、３.９０－３.８５(ｍ、２Ｈ)、３.７５－３.５９(ｍ、４Ｈ)、３.３４－３.２０(ｍ、２Ｈ)、３.１９(ｓ、３Ｈ)、３.１２－３.０８(ｍ、１Ｈ)、２.７８－２.６６(ｍ、２Ｈ)、２.００－１.９８(ｍ、４Ｈ)、１.５７－１.４５(ｍ、２Ｈ)、０.９８－０.８４(ｍ、２Ｈ)、０.００(ｓ、９Ｈ)。

【０５９３】

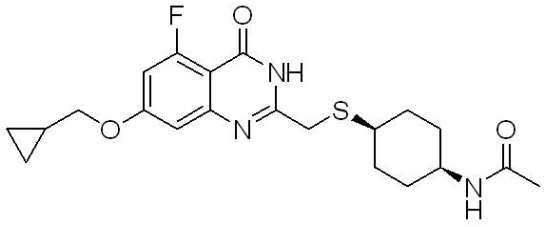
工程２：５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例３２２、工程５に記載の方法に従って、５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４１２.１；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.０３(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、１Ｈ)、６.４４(ｄ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、１Ｈ)、３.８１－３.７９(ｍ、２Ｈ)、３.６８－３.５７(ｍ、４Ｈ)、３.３７－３.３４(ｍ、１Ｈ)、３.２８－３.２７(ｍ、１Ｈ)、３.１４(ｓ、３Ｈ)、３.０７－３.００(ｍ、１Ｈ)、２.７７－２.６５(ｍ、２Ｈ)、１.９５－１.８５(ｍ、４Ｈ)、１.４７－１.３７(ｍ、２Ｈ)。

【０５９４】

実施例３２９：Ｎ－((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド

【化２１９】

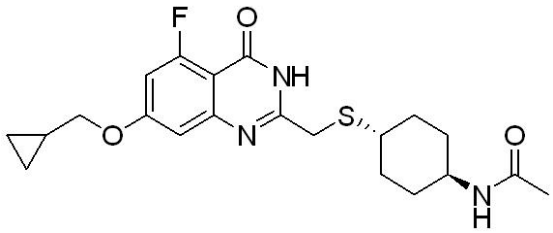


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル　((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)カルバメート

実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４９およびＩｎｔ－Ｂ５－ｃｉｓから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４７８.１。

【０５９５】

工程２：２－((((ｃｉｓ)－４－アミノシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロプロピ

ルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
　ｔｅｒｔ－ブチル ((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)カルバメート(１５０ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ)およびＨＣｌの２Ｍ ＥｔＯＡｃ溶液(１０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ)の混合物をＲＴで一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して表題化合物(８０ｍｇ、６７％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３７８.１。
【０５９６】
工程３：Ｎ－((ｃｉｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド
　２－((((ｃｉｓ)－４－アミノシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩(８０ｍｇ、０.２１ｍｍｏｌ)およびEt_3N(９６ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(２ｍＬ)溶液に無水酢酸(４８ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をＲＴで１時間撹拌した。水(５ｍＬ)を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(５０ｍｇ、５７％)を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ４２０.１；
^{1}Ｈ ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6) δ １２.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.７５(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.９０－６.８５(ｍ、２Ｈ)、３.９６(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、２Ｈ)、３.６３－３.５７(ｍ、１Ｈ)、３.５６(ｓ、２Ｈ)、３.１２－３.０５(ｍ、１Ｈ)、１.７７(ｓ、３Ｈ)、１.７１－１.６９(ｍ、４Ｈ)、１.５１－１.５０(ｍ、４Ｈ)、１.２５－１.２０(ｍ、１Ｈ)、０.５９－０.５６(ｍ、２Ｈ)、０.３５－０.３４(ｍ、２Ｈ)。
【０５９７】
実施例３３０：Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド
【化２２０】


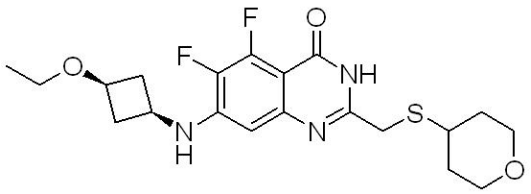
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル ((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)カルバメート
　実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ４９およびＩｎｔ－Ｂ５－ｔｒａｎｓから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ４７８.１
【０５９８】
工程２：２－((((ｔｒａｎｓ)－４－アミノシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
　実施例３２９、工程２に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル ((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)カルバメートから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^+$ ３７８.１。
【０５９９】
工程３：Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド
　実施例３２９、工程３に記載の方法に従って、２－((((ｔｒａｎｓ)－４－アミノシクロ

ヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４２０.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.１(ｂｒｓ、１Ｈ)、７.６９(ｄ、Ｊ＝７.６Ｈｚ、１Ｈ)、６.９７－６.７３(ｍ、２Ｈ)、３.９５(ｄ、Ｊ＝７.２Ｈｚ、２Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.５３－３.４１(ｍ、１Ｈ)、２.７３－２.６７(ｍ、１Ｈ)、２.０３－１.９３(ｍ、２Ｈ)、１.７９－１.７５(ｍ、２Ｈ)、１.７５(ｓ、３Ｈ)、１.３４－１.１０(ｍ、５Ｈ)、０.６３－０.５５(ｍ、２Ｈ)、０.３７－０.３２(ｍ、２Ｈ)。

【０６００】

実施例３３１：７－(((ｃｉｓ)－３－エトキシシクロブチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２２１】



工程１：７－(((ｃｉｓ)－３－エトキシシクロブチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

実施例３２２、工程４に記載の方法に従って、５，６，７－トリフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)－メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびｃｉｓ－３－エトキシシクロブタンアミン塩酸塩から製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　５５６.３。

【０６０１】

工程２：７－(((ｃｉｓ)－３－エトキシシクロブチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

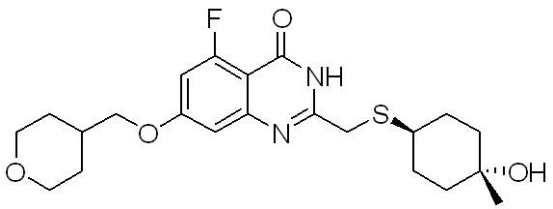
実施例３２２、工程５に記載の方法に従って、７－(((ｃｉｓ)－３－エトキシシクロブチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンから製造した。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４２６.１。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１１.９(ｓ、１Ｈ)、７.０３(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、６.４４(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、１Ｈ)、３.８４－３.７７(ｍ、２Ｈ)、３.７６－３.６７(ｍ、１Ｈ)、３.６５－３.５５(ｍ、１Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.３８－３.２９(ｍ、４Ｈ)、３.０５－３.０１(ｍ、１Ｈ)、２.７７－２.６６(ｍ、２Ｈ)、１.９６－１.８２(ｍ、４Ｈ)、１.５０－１.３８(ｍ、２Ｈ)、１.１０(ｔ、Ｊ＝６.８Ｈｚ、３Ｈ)。

【０６０２】

実施例３３２：５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２２２】



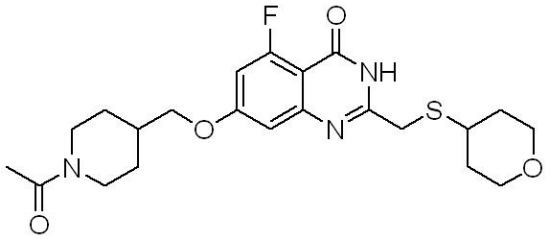
実施例２０２に記載の方法に従って、Ｉｎｔ－Ａ５０およびＩｎｔ－Ｂ１６から製造し

た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４３７.１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.２(ｂｒｓ、１Ｈ)、６.８９－６.８６(ｍ、２Ｈ)、３.９８(ｄ、Ｊ＝６.０Ｈｚ、２Ｈ)、３.８８－３.８５(ｍ、２Ｈ)、３.５５(ｓ、２Ｈ)、３.３３－３.３０(ｍ、２Ｈ)、２.９８－２.９０(ｍ、１Ｈ)、２.０４－１.８９(ｍ、３Ｈ)、１.６８－１.６５(ｍ、２Ｈ)、１.５６－１.４８(ｍ、２Ｈ)、１.４２－１.２８(ｍ、６Ｈ)、１.０７(ｓ、３Ｈ)。１個のシグナル(ＯＨ)は観測されなかった。

【０６０３】

実施例３３３：７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２２３】



工程１：１－[４－(ヒドロキシメチル)－１－ピペリジル]エタノン

米国特許第４８９８８７１号に記載の方法に従って、ピペリジン－４－イルメタノールから表題化合物を製造した。

【０６０４】

工程２：(１－アセチルピペリジン－４－イル)メチル　メタンスルホネート

Ｎ$_{2}$雰囲気下、０℃で、１－[４－(ヒドロキシメチル)－１－ピペリジル]エタノン(３.０ｇ、１９.１ｍｍｏｌ)およびＥｔ$_{3}$Ｎ(３.８６ｇ、３８.２ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１５ｍＬ)溶液にＭｓＣｌ(２.２２ｍＬ、２８.６ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５ｍＬ)溶液を添加し、混合物をＲＴまで昇温させ、１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ(２０ｍＬ)で希釈し、水(１０ｍＬ)および塩水(１０ｍＬ)で洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮し、表題化合物(４.５ｇ、１００％)を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　４.４３－４.３５(ｍ、１Ｈ)、４.０６(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.８４－３.７８(ｍ、１Ｈ)、３.１６(ｓ、３Ｈ)、３.０３－２.９６(ｍ、１Ｈ)、２.５３－２.４６(ｍ、１Ｈ)、１.９８(ｓ、３Ｈ)、１.９５－１.８３(ｍ、１Ｈ)、１.７２－１.６３(ｍ、２Ｈ)、１.２０－０.９９(ｍ、２Ｈ)。

【０６０５】

工程３：２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシ安息香酸

国際公開第２０１７４２３８０号に記載の方法に従って、２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシベンゾニトリルから表題化合物を製造した。

【０６０６】

工程４：メチル　２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート

国際公開第２０１１２３９８９号に記載の方法に従って、２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシ安息香酸から表題化合物を製造した。

【０６０７】

工程５：メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２，６－ジフルオロベンゾエート

Ｎ$_{2}$雰囲気下、(１－アセチルピペリジン－４－イル)メチル　メタンスルホネート(４.５５ｇ、１９.４ｍｍｏｌ)、メチル　２，６－ジフルオロ－４－ヒドロキシベンゾエート(２.６ｇ、１３.８ｍｍｏｌ)およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$(４.７７ｇ、３４.６ｍｍｏｌ)の混合物のＤＭＳＯ(２６ｍＬ)溶液を８０℃で一晩加熱した。混合物を水(１００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３５ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(２５ｍＬ)、塩水(２５ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して表題化合物(４.５２ｇ、１００％)を淡黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　３２８.１。

【０６０８】
工程６：メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート
　メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２，６－ジフルオロベンゾエート(１３.０ｇ、３９.７ｍｍｏｌ)、(２，４－ジメトキシフェニル)メタンアミン(８.９５ｍＬ、５９.６ｍｍｏｌ)およびK_2CO_3(１３.７ｇ、９９.３ｍｍｏｌ)の混合物のＮＭＰ(８０ｍＬ)を８０℃で１６時間加熱した。ＲＴまで冷却した後、混合物を水(２００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(１００ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：ＥｔＯＡｃ、３／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(１５.０ｇ、８０％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４７５.３。
【０６０９】
工程７：メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－アミノ－６－フルオロベンゾエート
　メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((２，４－ジメトキシベンジル)アミノ)－６－フルオロベンゾエート(１２.０ｇ、２５.３ｍｍｏｌ)、トリエチルシラン(２.９４ｇ、２５.３ｍｍｏｌ)およびＴＦＡ(５０.０ｍＬ、２５.３ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(１００ｍＬ)溶液を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ(５０ｍＬ)で希釈し、飽和Na_2CO_3水溶液を用いてｐＨ８に調整し、ＤＣＭ(５０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１００／１～５０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(６.２ｇ、７６％)を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３２５.２。
【０６１０】
工程８：７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(クロロメチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　メチル　４－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－アミノ－６－フルオロベンゾエート(２０.０ｇ、５５.５ｍｍｏｌ)、２－クロロアセトニトリル(１０.５ｍＬ、１６６ｍｍｏｌ)および２Ｍ　ＨＣｌ　ジオキサン溶液(９０.０ｍＬ、１８０ｍｍｏｌ)の混合物を８０℃で２時間加熱した。混合物をろ過し、回収した固体を水(８０ｍＬ)でスラリー状にし、その後ろ過した。その後、固体を６０／１　ＤＣＭ／ＭｅＯＨ溶液(４０ｍＬ)でスラリー状にし、１００／１　ＤＣＭ／ＥｔＯＨ溶液(６０ｍＬ)でスラリー状にして表題化合物(１２.０ｇ、５５％)を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３６８.１。
【０６１１】
工程９：７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
　N_2雰囲気下、７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(クロロメチル)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン(１０.０ｇ、２７.２ｍｍｏｌ)、２Ｍ　ＮａＯＨ水溶液(５４.４ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ)およびＩｎｔ－Ｂ１(５.２３ｇ、３２.６ｍｍｏｌ)の混合物のＴＨＦ(１００ｍＬ)溶液をＲＴで３時間撹拌した。混合物を水(１Ｌ)で希釈し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ１に調整した。混合物を１５分間撹拌し、その後、１日間静置した。得られた懸濁液をろ過し、ろ過ケークをＥｔＯＡｃ(５０ｍＬ)で洗浄し、乾燥させて表題化合物(１０.０ｇ、８２％)を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４５０.１；
^1H　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.２(ｓ、１Ｈ)、６.９２－６.９６(ｍ、２Ｈ)、４.４０－４.３５(ｍ、１Ｈ)、４.００(ｄ、Ｊ＝６.４Ｈｚ、２Ｈ)、３.８５－３.７９(ｍ、３Ｈ)、３.６１(ｓ、２Ｈ)、３.３５－３.２９(ｍ、２Ｈ)、３.１０－２.９７(ｍ、２Ｈ)、２.５７－２.５０(ｍ、１Ｈ)、２.０５－１.９６(ｍ、１Ｈ)、１.９９(ｓ、３Ｈ)、１.９２－１.８６(ｍ、２Ｈ)、１.８１－１.７３(ｍ、２Ｈ)、１.４９－１.３９(ｍ、２Ｈ)、１.３０－１.０５(ｍ、２Ｈ)。

【０６１２】
実施例３３４：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロ酢酸
【化２２４】



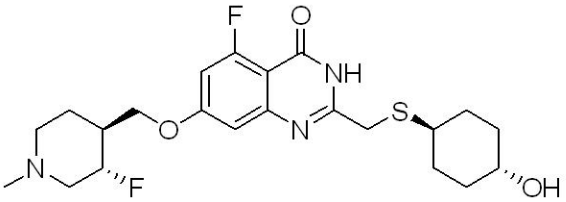
工程１：５－フルオロ－７－ヒドロキシ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン
窒素雰囲気下、Ｉｎｔ－Ａ５３(５００ｍｇ、２.１９ｍｍｏｌ)およびＩｎｔ－Ｂ１１(４３４ｍｇ、３.２８ｍｍｏｌ)のＤＭＳＯ(６ｍＬ)溶液にK_2CO_3(６０４ｍｇ、４.３７ｍｍｏｌ)を添加し、混合物をＲＴで一晩撹拌した。混合物を水(２０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２０ｍＬ×３)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、３０／１～１０／１、ｖ／ｖ)により精製して表題化合物(４８０ｍｇ、６８％)を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　３２５.１。
【０６１３】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル　(ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－４－(((５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート
実施例３２６、工程４に記載の方法に従って、５－フルオロ－７－ヒドロキシ－２－(((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよびｔｅｒｔ－ブチル　(ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－４－(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　５４０.３。
【０６１４】
工程３：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩
実施例３２６、工程５に記載の方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル　(ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－４－(((５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレートから製造した。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４４０.２。
【０６１５】
工程４：５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン　トリフルオロ酢酸塩。
実施例３２６、工程６に記載の方法に従って、５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン塩酸塩から製造した。分取ＨＰＬＣ(Ａｇｉｌｅｎｔ　１０　ｐｒｅｐ－Ｃ１８、１０μｍ、２５０×２１.２ｍｍカラム、０.１％　ＴＦＡを含むＭｅＯＨ水溶液の勾配で、流速２０ｍＬ／分で溶出)により精製して表題化合物を収率４８％で得た。ＬＣＭＳ：$[M+H]^+$　４５４.１；
^1H　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6)　δ　１２.２(ｂｒｓ、１Ｈ)、１０.２－９.６７(ｍ、１Ｈ)、７.０１－６.８４(ｍ、２Ｈ)、５.２１－４.６８(ｍ、１Ｈ)、４.３４－４.２１(ｍ、２Ｈ)、３.８３－３.６４(ｍ、１Ｈ)、３.５８(ｓ、２Ｈ)、３.５０－３.２７(ｍ、

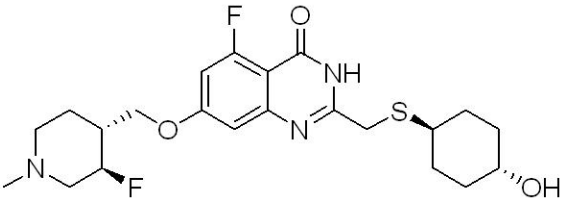
２Ｈ)、３.２４－２.９７(m、２Ｈ)、２.８５－２.８１(m、３Ｈ)、２.７６－２.６７(m、１Ｈ)、２.５９－２.４７(m、１Ｈ)、２.３３－２.０７(m、２Ｈ)、２.０３－１.６３(m、５Ｈ)、１.３０－１.１０(m、４Ｈ)。

【０６１６】

実施例３３５：５－フルオロ－７－(((３Ｓ，４Ｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オンおよび５－フルオロ－７－(((３Ｒ，４Ｒ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン

【化２２５】





実施例３３４の化合物をキラル分取ＨＰＬＣ(Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＥ－３、３μｍ、０.４６×１０ｃｍカラム、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ　５０：５０の勾配で、流速１.０ｍＬ／分で溶出)によりさらに精製して表題化合物を保持時間１.８５分および４.１３で得た。

実施例３３５ａ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４５４.２；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.１５(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(m、２Ｈ)、４.６２－４.４８(m、２Ｈ)、４.２４－４.１４(m、２Ｈ)、３.５８(ｓ、１Ｈ)、３.４０－３.３３(m、１Ｈ)、３.１１－３.０７(m、１Ｈ)、２.７５－２.６７(m、２Ｈ)、２.２２(ｓ、３Ｈ)、１.９７－１.７９(m、８Ｈ)、１.５４－１.４５(m、１Ｈ)、１.２６－１.１１(m、５Ｈ)。

実施例３３５ｂ：ＬＣＭＳ：[Ｍ＋Ｈ]$^{+}$　４５４.２；

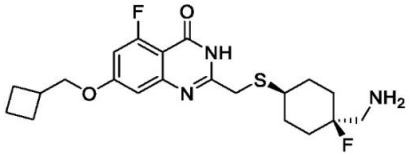
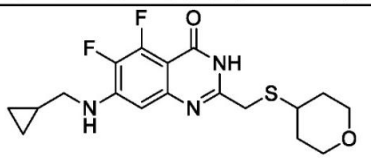
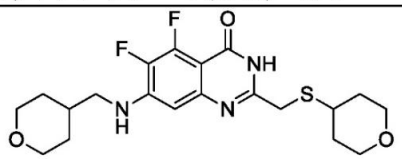
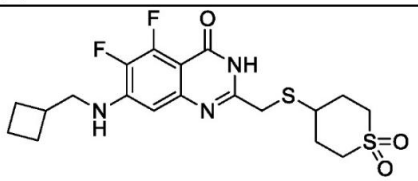
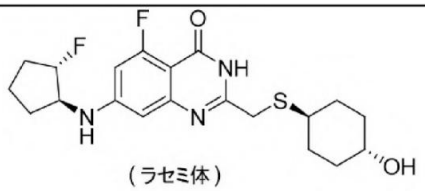
^{1}Ｈ　ＮＭＲ(４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$)　δ　１２.１６(ｓ、１Ｈ)、６.９１－６.８８(m、２Ｈ)、４.６２－４.５２(m、２Ｈ)、４.２４－４.１５(m、２Ｈ)、３.５８(ｓ、１Ｈ)、３.３９－３.３５(m、１Ｈ)、３.１１－３.０７(m、１Ｈ)、２.７５－２.６７(m、２Ｈ)、２.２３(ｓ、３Ｈ)、１.９８－１.７９(m、８Ｈ)、１.５４－１.４５(m、１Ｈ)、１.２８－１.１１(m、５Ｈ)。

【０６１７】

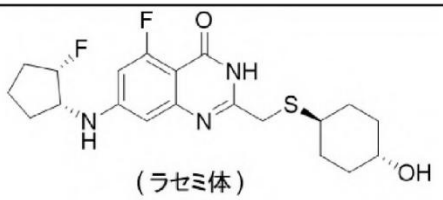
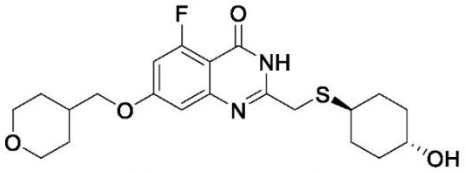
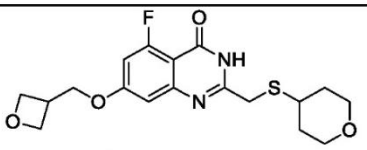
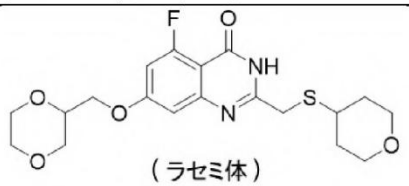
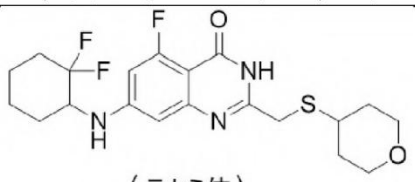
本明細書に記載の方法により製造された本発明の化合物のさらなる例が、表１１に提供される。

【表１２－１】

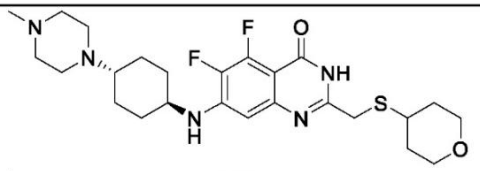
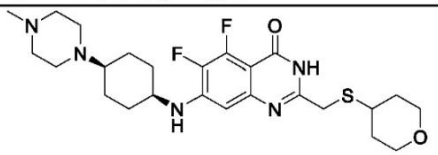
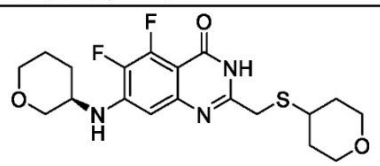
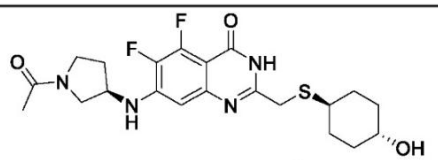
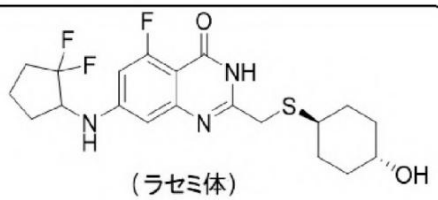
表１１

実施例	構造／名称	ＭＳ [Ｍ＋Ｈ]$^+$
実施例３３６	 ２－((((ｔｒａｎｓ)－４－(アミノメチル)－４－フルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(シクロブチルメトキシ)－５－フルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２４．１
実施例３３７	 ７－((シクロプロピルメチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３８２．０
実施例３３８	 ５，６－ジフルオロ－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．１
実施例３３９	 ７－((シクロブチルメチル)アミノ)－２－(((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６－ジフルオロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４４．０
実施例３４０	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－２－フルオロシクロペンチル)アミノ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１０．１

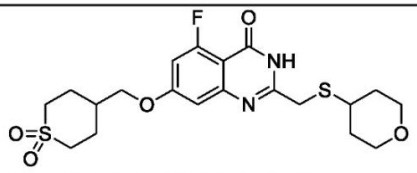
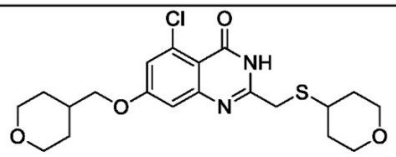
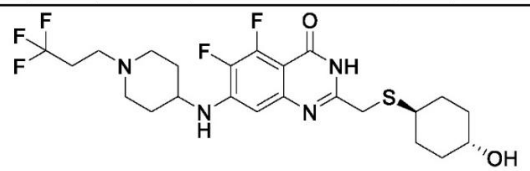
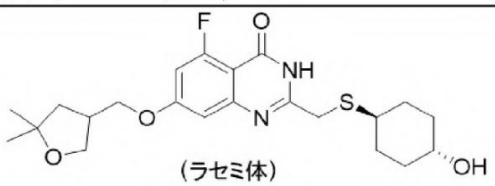
【表１２－２】

実施例３４１	 （ラセミ体） ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－２－フルオロシクロペンチル)アミノ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１０．１
実施例３４２	 ５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．０
実施例３４３	 ５－フルオロ－７－(オキセタン－３－イルメトキシ)－２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３８１．１
実施例３４４	 （ラセミ体） ７－((１，４－ジオキサン－２－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１１．０
実施例３４５	 （ラセミ体） ７－((２，２－ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２８．１

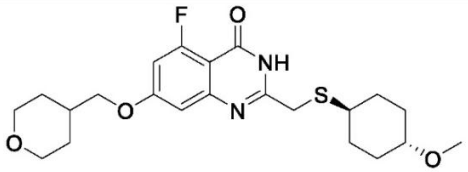
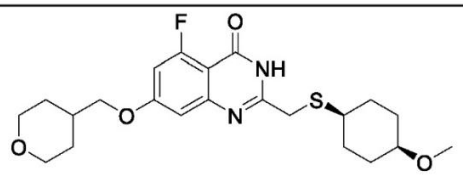
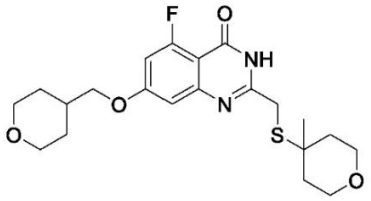
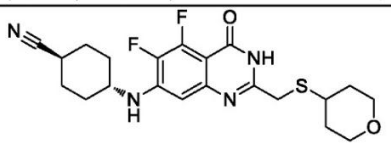
【表１２－３】

実施例３４６	 ５，６－ジフルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	５０８．１
実施例３４７	 ５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－(４－メチルピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	５０８．１
実施例３４８	 (Ｒ)－５，６－ジフルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１２．０
実施例３４９	 ７－(((Ｒ)－１－アセチルピロリジン－３－イル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５３．０
実施例３５０	 (ラセミ体) ７－((２，２－ジフルオロシクロペンチル)アミノ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２８．０

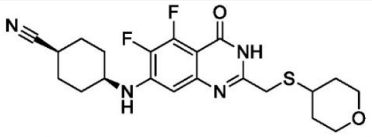
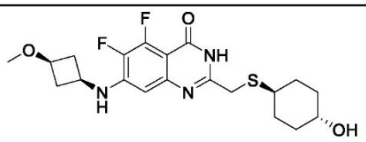
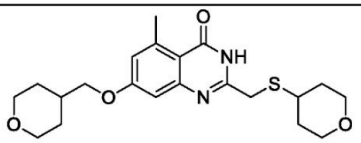
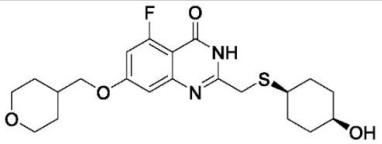
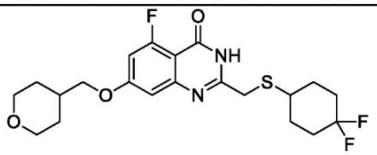
【表１２－４】

実施例３５１	 ７－((１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５７．０
実施例３５２	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．０
実施例３５３	 ５－クロロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２５．０
実施例３５４	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((１－(３，３，３－トリフルオロプロピル)ピペリジン－４－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	５２１．０
実施例３５５	 (ラセミ体) ７－((５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３７．１

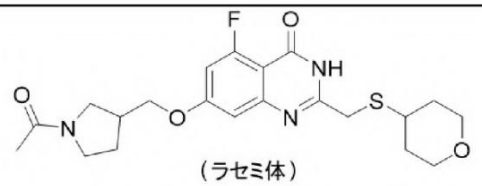
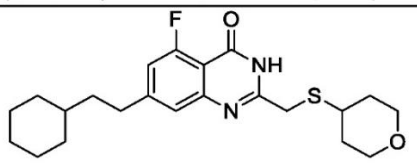
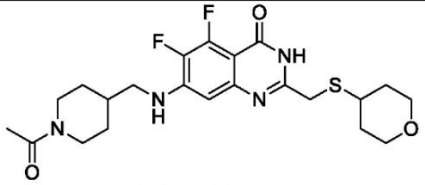
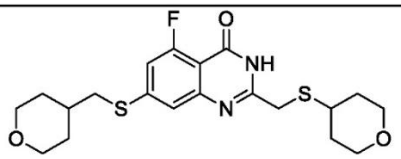
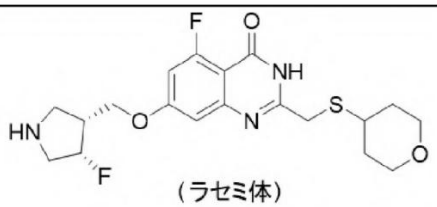
【表１２－５】

実施例３５６	 ５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３７．１
実施例３５７	 ５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３７．１
実施例３５８	 ５－フルオロ－２－(((４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例３５９	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－２－ヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．１
実施例３６０	 (ｔｒａｎｓ)－４－((５，６－ジフルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アミノ)シクロヘキサン－１－カルボニトリル	４３５．１

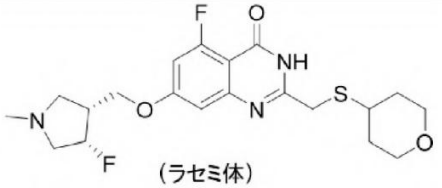
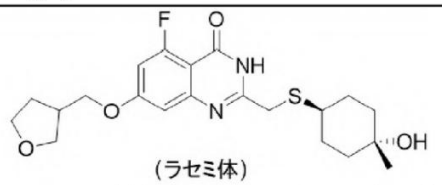
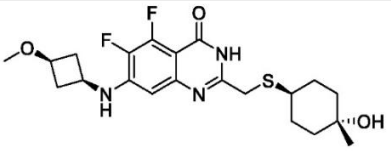
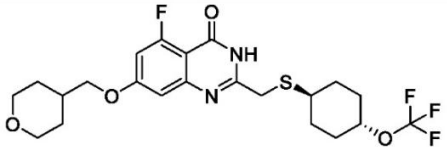
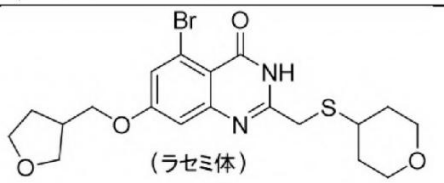
【表１２－６】

実施例３６１	 （ｃｉｓ）－４－((５，６－ジフルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)アミノ)シクロヘキサン－１－カルボニトリル	４３５．１
実施例３６２	 ５，６－ジフルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１２．０
実施例３６３	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．０
実施例３６４	 ５－メチル－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０５．０
実施例３６５	 ５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例３６６	 ２－(((４，４－ジフルオロシクロヘキシル)チオ)メチル)－５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４３．０

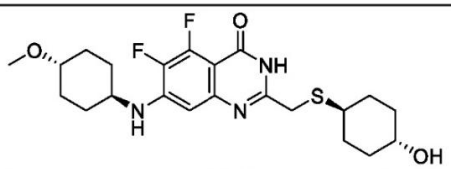
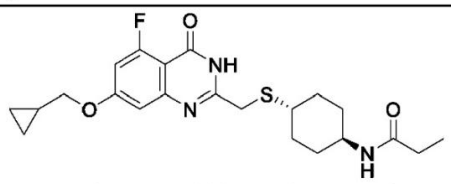
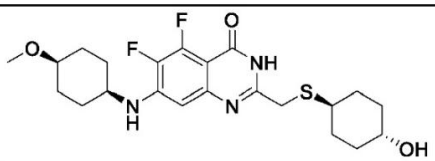
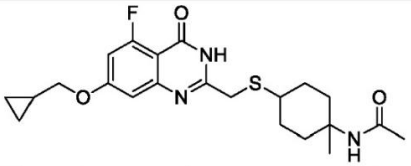
【表１２－７】

実施例３６７	 （ラセミ体） ７－((１－アセチルピロリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３６．１
実施例３６８	 ７－(２－シクロヘキシルエチル)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０５．１
実施例３６９	 ７－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６７．１
実施例３７０	 ５－フルオロ－７－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メチル)チオ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２５．０
実施例３７１	 （ラセミ体） ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１２．１

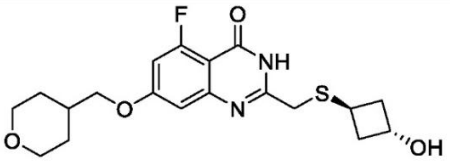
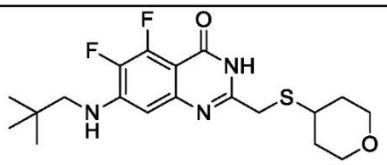
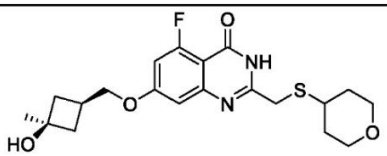
【表１２－８】

実施例３７２	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．１
実施例３７３	 (ラセミ体) ５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２３．１
実施例３７４	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４０．１
実施例３７５	 ５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４９１．０
実施例３７６	 (ラセミ体) ５－ブロモ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５５．０

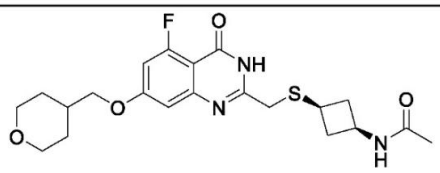
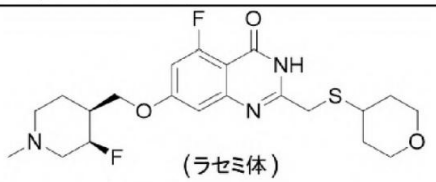
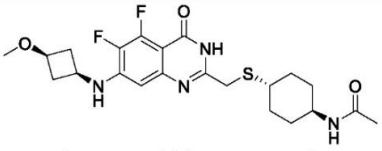
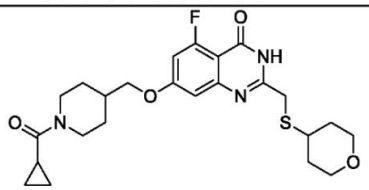
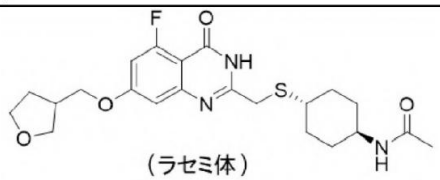
【表１２－９】

実施例３７７	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((ｔｒａｎｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５４．１
実施例３７８	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)プロピオンアミド	４３４．１
実施例３７９	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((ｃｉｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５４．１
実施例３８０	 Ｎ－(４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)－１－メチルシクロヘキシル)アセトアミド	４３４．１
実施例３８１	 ５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－(((Ｒ)－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２６．１

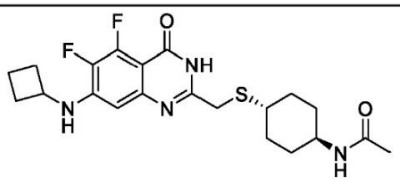
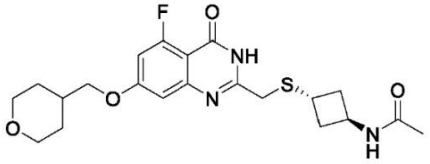
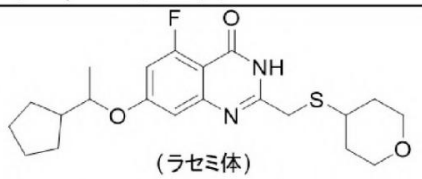
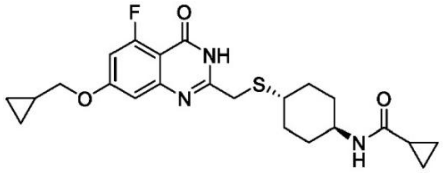
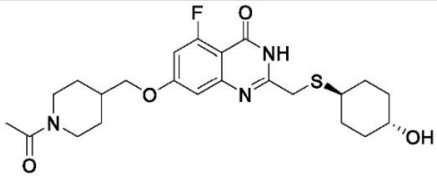
【表１２－１０】

実施例３８２	 ５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－３－ヒドロキシシクロブチル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９５．１
実施例３８３	 (ラセミ体) ４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－カルボニトリル	４０２．１
実施例３８４	 ５，６－ジフルオロ－７－(ネオペンチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９８．１
実施例３８５	 ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．１
実施例３８６	 ５－フルオロ－７－(((ｔｒａｎｓ)－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．１

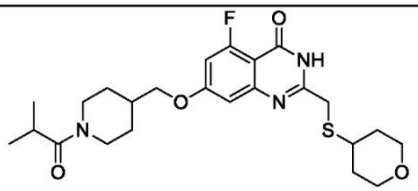
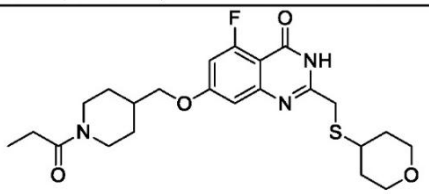
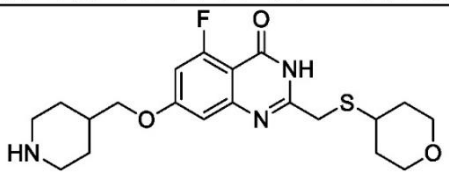
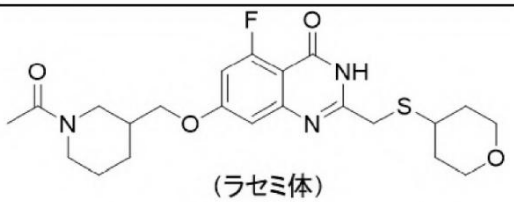
【表１２－１１】

実施例３８７	 Ｎ－((ｃｉｓ)－３－(((５－フルオロ－４－オキソ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロブチル)アセトアミド	４３６．１
実施例３８８	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４０．１
実施例３８９	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((５，６－ジフルオロ－７－(((ｃｉｓ)－３－メトキシシクロブチル)アミノ)－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド	４６７．１
実施例３９０	 ７－((１－(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７６．１
実施例３９１	 (ラセミ体) Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((５－フルオロ－４－オキソ－７－((テトラヒドロフラン－３－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド	４５０．１

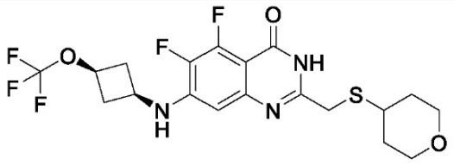
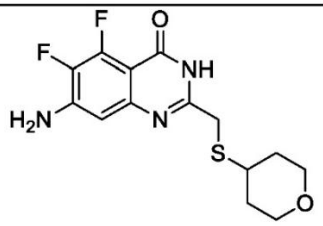
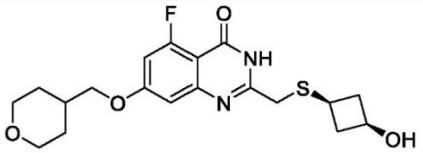
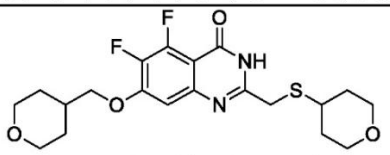
【表１２－１２】

実施例３９２	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロブチルアミノ)－５，６－ジフルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド	４３７．１
実施例３９３	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－３－(((５－フルオロ－４－オキソ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロブチル)アセトアミド	４３６．１
実施例３９４	 (ラセミ体) ７－(１－シクロペンチルエトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０７．１
実施例３９５	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((７－(シクロプロピルメトキシ)－５－フルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド	４４６．１
実施例３９６	 ７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６４．１

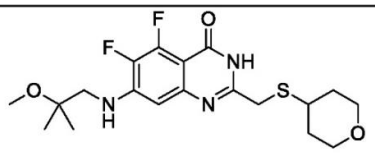
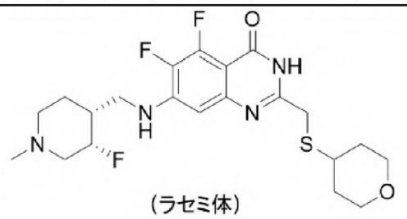
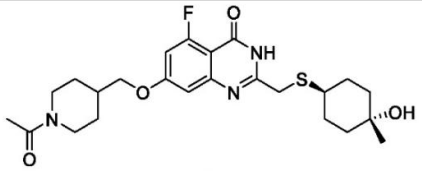
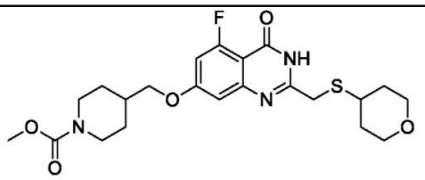
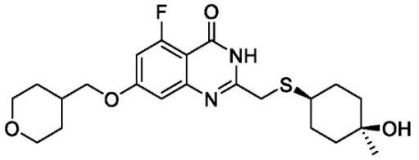
【表１２－１３】

実施例３９７	 ５－フルオロ－７－((１－イソブチリルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７８．１
実施例３９８	 ５－フルオロ－７－((１－プロピオニルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６４．１
実施例３９９	 ５－フルオロ－７－(ピペリジン－４－イルメトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０８．１
実施例４００	 (ラセミ体) ５，６－ジフルオロ－７－((１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４４０．１
実施例４０１	 (ラセミ体) ７－((１－アセチルピペリジン－３－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５０．１

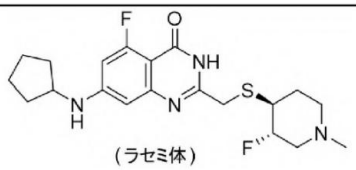
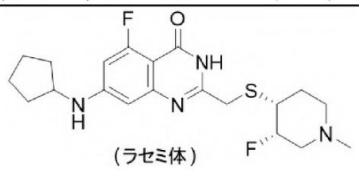
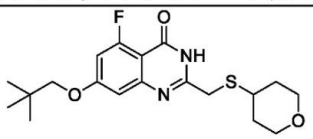
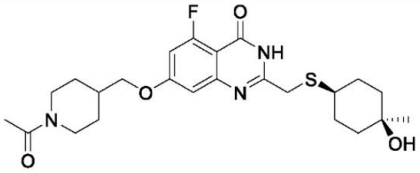
【表１２－１４】

実施例４０２	 ５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(((ｃｉｓ)－３－(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)アミノ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６６．０
実施例４０３	 ７－アミノ－５，６－ジフルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３２８．０
実施例４０４	 ７－(シクロプロピルメトキシ)－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオ)メチル)－５－フルオロ－７，８－ジヒドロキナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０６．１
実施例４０５	 ５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－３－ヒドロキシシクロブチル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３９５．１
実施例４０６	 ５，６－ジフルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２７．０

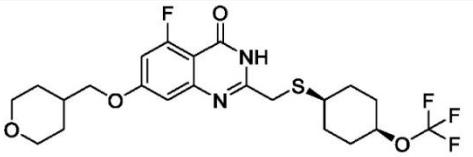
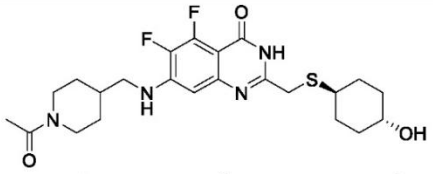
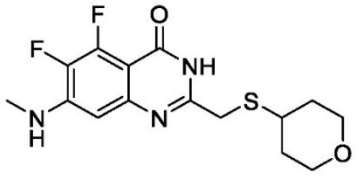
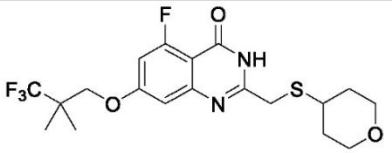
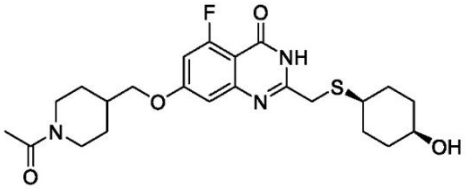
【表１２－１５】

実施例４０７	 ５，６－ジフルオロ－７－((２－メトキシ－２－メチルプロピル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４１４．１
実施例４０８	 (ラセミ体) ５，６－ジフルオロ－７－((((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５７．１
実施例４０９	 ７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７８．１
実施例４１０	 メチル　４－(((５－フルオロ－４－オキソ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－３，４－ジヒドロキナゾリン－７－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－１－カルボキシレート	４６６．０
実施例４１１	 ５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３７．１

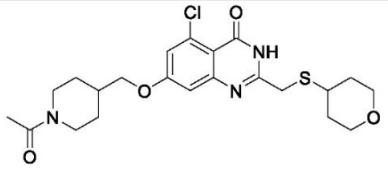
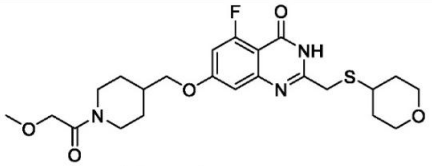
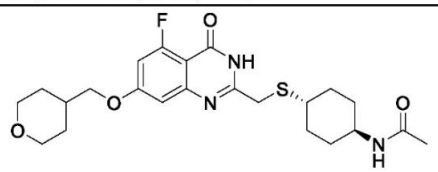
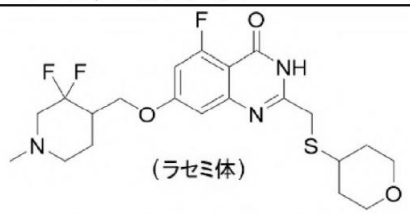
【表１２－１６】

実施例４１２	 (ラセミ体) 7－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．２
実施例４１３	 (ラセミ体) 7－(シクロペンチルアミノ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４０９．０
実施例４１４	 (ラセミ体) ５－フルオロ－７－((４－メチルモルホリン－２－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２４．０
実施例４１５	 ５－フルオロ－７－((１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４２２．１
実施例４１６	 ５－フルオロ－７－(ネオペンチルオキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３８１．１
実施例４１７	 ７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４７８．１

【表１２－１７】

実施例４１８	 ５－フルオロ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－２－((((ｃｉｓ)－４－(トリフルオロメトキシ)シクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４９１．１
実施例４１９	 ７－(((１－アセチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－５，６－ジフルオロ－２－((((ｔｒａｎｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８１．０
実施例４２０	 ５，６－ジフルオロ－７－(メチルアミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	３４１．９
実施例４２１	 ５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)－７－(３，３，３－トリフルオロ－２，２－ジメチルプロポキシ)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４３５．０
実施例４２２	 ７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－((((ｃｉｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６４．１

【表１２－１８】

実施例４２３	 ７－((１－アセチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－クロロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４６６．０
実施例４２４	 ５－フルオロ－７－((１－(２－メトキシアセチル)ピペリジン－４－イル)メトキシ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４８０．０
実施例４２５	 (ラセミ体) ５，６－ジフルオロ－７－((((ｔｒａｎｓ)－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メチル)アミノ)－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５７．０
実施例４２６	 Ｎ－((ｔｒａｎｓ)－４－(((５－フルオロ－４－オキソ－７－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)メトキシ)－３，４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)メチル)チオ)シクロヘキシル)アセトアミド	４６４．１
実施例４２７	 (ラセミ体) ７－((３，３－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル)メトキシ)－５－フルオロ－２－(((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)チオ)メチル)キナゾリン－４(３Ｈ)－オン	４５８．０

【０６１８】

実施例Ａ．ＰＡＲＰ１４阻害についての酵素アッセイ

ヒトＰＡＲＰ１４の触媒ドメイン(残基１６１１～１８０１、ＧｅｎＢａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＭ＿０１７５５４)を大腸菌細胞で過剰発現させた。細胞溶解液からタンパク質を単離するために、Ｎ末端Ｈｉｓ－ＴＥＶ融合タグを使用した。酵素アッセイに使用するために、タンパク質上にＨｉｓ－ＴＥＶタグを残した。

【０６１９】

ビオチン化ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(ビオチン－ＮＡＤ)によるＰＡＲＰ１４の自己修飾をモニタリングする解離強化ランタニド蛍光免疫アッセイ(ＤＥＬＦＩＡ)

を用いて、ＰＡＲＰ１４の酵素阻害を測定した。１μＬの各試験化合物の用量－応答曲線を、Ｍｏｓｑｕｉｔｏ(ＴＴＰ　Ｌａｂｔｅｃｈ)を用いて３８４ウェル　ニッケル被覆白色マイクロプレート(Ｔｈｅｒｍｏ)にスポットした。アッセイ緩衝液(２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ＝８、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、０.１％　ウシ血清アルブミン、２ｍＭ　ＤＴＴおよび０.００２％　Ｔｗｅｅｎ２０)中のＰＡＲＰ１４を４０μＬ添加することにより５０μＬ体積で反応を実施し、試験化合物と２５℃で３０分間インキュベートし、その後１０μＬのビオチン－ＮＡＤ(Ｂｉｏｌｏｇ)を添加した。ＰＡＲＰ１４およびビオチン－ＮＡＤの最終濃度は、それぞれ５０ｎＭおよび３μＭである。反応は２５℃で３時間実施し、その後５μＬの１０ｍＭ　非修飾ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ)でクエンチした。クエンチした反応物を１００μＬのＴＢＳＴ洗浄緩衝液(５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌおよび０.１％　Ｔｗｅｅｎ２０)で３回洗浄した。次に、洗浄して乾燥させたプレートにＤＥＬＦＩＡアッセイ緩衝液(Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ)で希釈したＤＥＬＦＩＡユーロピウム－Ｎ１ストレプトアビジン(Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ)を２５μｌ添加した。２５℃で３０分間インキュベート後、プレートをＴＢＳＴ洗浄緩衝液で５回洗浄した。最後に、２５μＬのＤＥＬＦＩＡ増大溶液を添加した。５分間インキュベート後、３４０ｎｍの励起および６１５ｎｍの放射を用いて、ＬＡＮＣＥ／ＤＥＬＦＩＡトップミラーを備えたＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー(Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ)で読み込み、自己修飾で移動したビオチン－ＮＡＤの量を示す各ウェルに存在するユーロピウムの量をを測定した。下記の％阻害を計算するために、陰性対照の２％　ＤＭＳＯビークルまたは陽性対照の１００μＭ　ルカパリブを含む対照ウェルを使用した。

【数１】

$$\%\text{阻害}=100\times\frac{ex615_{cmpd}-ex615_{min}}{ex615_{max}-ex615_{min}}$$

〔式中、
$ex615_{cmpd}$は化合物処理したウェルからの放射であり、
$ex615_{min}$はルカパリブ処理した陽性対照ウェルからの放射であり、
$ex615_{max}$はＤＭＳＯ処理した陽性対照ウェルからの放射である〕

【０６２０】

％阻害値を化合物濃度の関数としてプロットし、次の４パラメータフィットを適用してIC_{50}値を導き出した。

【数２】

$$Y=\text{最小}\times\frac{(\text{最大}-\text{最小})}{\left(1+\left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{Hill\text{係数}}\right.}$$

〔式中、
最大および最小は通常、浮動してよいが、３パラメータフィットではそれぞれ１００または０に固定され得る。Ｈｉｌｌ係数は通常、浮動してよいが、３パラメータフィットでは１に固定され得る。Ｙは％阻害であり、Ｘは化合物濃度である〕

【０６２１】

実施例化合物についてのIC_{50}データを下記の表Ａ－１に提供する(「＋」は＜１μＭであり；「＋＋」は≧１μＭ＜１０μＭであり；および「＋＋＋」は≧１０μＭである)。

【表１３－１】

表Ａ－１

実施例番号	IC_{50} PARP14(μM)
1	+++
2	+
3	++
4	+++
5	++
6	++
7	+++
8	+
9	++
10	+++
11	+++
12	++
13	+
14	++
15	++
16	++
17	++
18	+
19	+++
20	+
21	+

【表１３－２】

２２	＋
２３	＋
２４	＋＋
２５	＋＋＋
２６	＋＋
２７	＋＋
２８	＋＋＋
２９	＋＋
３０	＋＋
３１	＋＋
３２	＋＋
３３	＋
３４	＋
３５	＋
３６	＋＋＋
３７	＋＋＋
３８	＋＋＋
３９	＋＋＋
４０	＋＋＋
４１	＋＋＋
４２	＋＋＋
４３	＋＋＋
４４	＋
４５	＋＋
４６	＋＋
４７	＋＋
４８	＋＋
４９	＋＋
５０	＋＋
５１	＋
５２	＋＋
５３	＋
５４	＋＋
５５	＋＋
５６	＋
５７	＋
５８	＋
５９	＋
６０	＋

【表１３－３】

６１	＋
６２	＋
６３	＋＋
６４	＋
６５	＋＋
６６	＋
６７	＋
６８	＋＋
６９	＋
７０	＋＋
７１	＋＋
７２	＋＋＋
７３	＋
７４	＋＋＋
７５	＋＋＋
７６	＋＋
７７	＋＋＋
７８	＋＋＋
７９	＋
８０	＋
８１	＋＋
８２	＋＋
８３	＋＋
８４	＋＋
８５	＋＋
８６	＋＋
８７	＋＋
８８	＋＋＋
８９	＋＋
９０	＋＋
９１	＋＋
９２	＋＋
９３	＋＋＋
９４	＋
９５	＋＋
９６	＋＋
９７	＋＋
９８	＋
９９	＋＋
１００	＋

【表１３－４】

１０１	＋
１０２	＋
１０３	＋
１０４	＋＋
１０５	＋
１０６	＋＋
１０７	＋
１０８	＋
１０９	＋＋
１１０	＋＋
１１１	＋＋
１１２	＋＋
１１３	＋＋＋
１１４	＋＋
１１５	＋
１１６	＋
１１７	＋＋
１１８	＋＋
１１９	＋
１２０	＋＋＋
１２１	＋
１２２	＋
１２３	＋
１２４	＋
１２５	＋＋
１２６	＋＋
１２７	＋＋＋
１２８	＋＋
１２９	＋＋
１３０	＋＋
１３１	＋＋
１３２	＋＋＋
１３３	＋＋＋
１３４	＋＋
１３５	＋＋＋
１３６	＋
１３７	＋
１３８	＋
１３９	＋
１４０	＋

【表１３－５】

１４１	＋＋
１４２	＋
１４３	＋＋
１４４	＋＋
１４５	＋
１４６	＋
１４７	＋
１４８	＋
１４９	＋＋
１５０	＋＋
１５１	＋
１５２	＋
１５３	＋
１５４	＋
１５５	＋
１５６	＋＋
１５７	＋
１５８	＋＋
１５９	＋＋
１６０	＋＋
１６１	＋＋
１６２	＋
１６３	＋＋
１６４	＋＋
１６５	＋
１６６	＋
１６７	＋＋
１６８	＋＋
１６９	＋
１７０	＋
１７１	＋
１７２	＋
１７３	＋＋
１７４	＋
１７５	＋＋
１７６	＋
１７７	＋
１７８	＋＋
１７９	＋
１８０	＋

【表１３－６】

１８１	＋
１８２	＋＋
１８３	＋＋
１８４	＋
１８５	＋
１８６	＋
１８７	＋
１８８	＋＋＋
１８９	＋＋
１９０	＋
１９１	＋＋
１９２	＋
１９３	＋
１９４	＋
１９５	＋
１９６	＋
１９７	＋
１９８	＋＋
１９９	＋
２００	＋
２０１	＋
２０２	＋＋
２０３	＋
２０４	＋＋
２０５	＋
２０６	＋
２０７	＋＋＋
２０８	＋
２０９	＋
２１０	＋
２１１ａ	＋
２１１ｂ	＋
２１２	＋
２１３ａ	＋
２１３ｂ	＋
２１４	＋
２１５	＋
２１６	＋＋
２１７	＋
２１８	＋
２１９	＋
２２０	＋

【表１３－７】

２２１	＋＋
２２２	＋
２２３	＋
２２４	＋＋
２２５	＋＋＋
２２６	＋
２２７	＋＋
２２８	＋＋
２２９	＋
２３０	＋＋
２３１	＋
２３２	＋
２３３	＋
２３４	＋＋
２３５	＋
２３６	＋
２３７	＋
２３８	＋
２３９ａ	＋
２３９ｂ	＋
２４０	＋
２４１	＋
２４２	＋＋
２４３	＋
２４４	＋
２４５	＋＋
２４６	＋
２４７	＋
２４８	＋
２４９	＋
２５０	＋
２５１	＋
２５２	＋
２５３	＋
２５４	＋
２５５	＋
２５６	＋
２５７	＋
２５８	＋
２５９	＋
２６０	＋＋＋

【表１３－８】

２６１	＋
２６２	＋
２６３	＋
２６４	＋
２６５	＋
２６６	＋
２６７	＋
２６８	＋
２６９	＋
２７０	＋
２７１	＋
２７２	＋＋
２７３	＋
２７４	＋
２７５	＋
２７６	＋
２７７	＋
２７８	＋
２７９	＋
２８０	＋
２８１	＋
２８２	＋
２８３	＋
２８４	＋
２８５	＋
２８６	＋
２８７	＋
２８８	＋
２８９	＋＋
２９０	＋
２９１	＋
２９２	＋
２９３	＋
２９４	＋
２９５	＋
２９６	＋
２９７	＋＋
２９８	＋
２９９	＋
３００	＋
３０１	＋

【表１３－９】

３０２	＋
３０３	＋
３０４	＋
３０５	＋
３０６	＋＋
３０７	＋
３０８	＋
３０９	＋
３１０	＋
３１１	＋＋
３１２	＋
３１３	＋
３１４	＋
３１５	＋
３１６	＋
３１７	＋
３１８	＋
３１９	＋
３２０	＋
３２１ａ	＋
３２１ｂ	＋
３２２	＋
３２３ａ	＋
３２３ｂ	＋
３２４	＋
３２５ａ	＋
３２５ｂ	＋
３２６	＋
３２７ａ	＋
３２７ｂ	＋
３２８	＋
３２９	＋
３３０	＋
３３１	＋
３３２	＋
３３３	＋
３３４	＋
３３５ａ	＋
３３５ｂ	＋
３３６	＋＋
３３７	＋
３３８	＋
３３９	＋
３４０	＋

【表１３－１０】

３４１	＋
３４２	＋
３４３	＋
３４４	＋
３４５	＋
３４６	＋
３４７	＋
３４８	＋
３４９	＋
３５０	＋
３５１	＋
３５２	＋＋
３５３	＋
３５４	＋
３５５	＋
３５６	＋
３５７	＋
３５８	＋
３５９	＋
３６０	＋
３６１	＋
３６２	＋
３６３	＋
３６４	＋
３６５	＋
３６６	＋
３６７	＋
３６８	＋＋
３６９	＋
３７０	＋
３７１	＋
３７２	＋
３７３	＋
３７４	＋
３７５	＋
３７６	＋
３７７	＋
３７８	＋
３７９	＋
３８０	＋
３８１	＋
３８２	＋
３８３	＋
３８４	＋
３８５	＋
３８６	＋

【表１３－１１】

３８７	＋
３８８	＋
３８９	＋
３９０	＋
３９１	＋
３９２	＋
３９３	＋
３９４	＋
３９５	＋
３９６	＋
３９７	＋
３９８	＋
３９９	＋
４００	＋＋＋
４０１	＋
４０２	＋
４０３	＋＋＋
４０４	＋
４０５	＋
４０６	＋
４０７	＋＋
４０８	＋＋
４０９	＋
４１０	＋
４１１	＋
４１２	＋
４１３	＋
４１４	＋
４１５	＋
４１６	＋
４１７	＋
４１８	＋
４１９	＋
４２０	＋
４２１	＋
４２２	＋
４２３	＋
４２４	＋
４２５	＋
４２６	＋
４２７	＋

【０６２２】

実施例Ｂ：種々の癌タイプにおけるＰＡＲＰ１４のｍＲＮＡ発現レベル

図１は、対応する正常組織と比較した種々の癌タイプにおけるＰＡＲＰ１４のｍＲＮＡ発現レベルを示す。ＲＮＡ配列決定データは癌ゲノムコンソーシアム(ＴＣＧＡ)からダウンロードし、解析した。個々の点は個々のサンプルからの値を表し、四角は四分位間または中央５０％を表し、水平線はグループ中央値を表し、垂直線はデータの上下四分位数を表す。正常組織と比較して、いくつかの癌タイプにおいてＰＡＲＰ１４　ｍＲＮＡがより高いことが明らかである。ＢＬＣＡ＝膀胱癌、ＢＲＣＡ＝乳癌、ＥＳＣＡ＝食道癌、ＨＮＳＣ＝頭頸部癌、ＫＩＲＰ＝乳頭状腎癌、ＫＩＲＣ＝明細胞腎癌、ＲＥＡＤ＝直腸癌、Ｓ

ＴＡＤ＝胃癌、ＴＨＣＡ＝甲状腺癌、ＵＣＥＣ－子宮癌。＊ｐ＜０.０５、＊＊ｐ＜０.０１、＊＊＊ｐ＜０.００１、ウィルコクソン検定。

【０６２３】

実施例Ｃ：ＰＡＲＰ１４阻害剤での処置による細胞におけるＩＬ－１０産生の低減

図２Ａおよび２Ｂは種々のＰＡＲＰ１４阻害剤でのインビトロ処置がＩＬ－４刺激性Ｍ２様マクロファージにおけるＩＬ－１０産生を低減することを示す。図Ａ)実験レイアウト。単球を末梢ヒト血液から単離し、Ｍ－ＣＳＦおよびＰＡＲＰ１４阻害剤(１０μＭまたは３μＭ)の存在下、９６時間培養した。Ｍ－ＣＳＦは単球をＭ－０マクロファージに分化させる。続いて、培地をＩＬ－４およびＰＡＲＰ１４阻害剤(１０μＭまたは３μＭ)を含む新鮮培地と置き換え、細胞をさらに４８時間インキュベートした。図Ｂ)Ａに記載のとおりに処理した細胞の組織培養物上清中のＩＬ－１０レベルをＥＬＩＳＡにより測定した。＊ｐ＜0.5、＊＊ｐ＜０.０１、＊＊＊ｐ＜０.００１；Ｈｏｌｍ－Ｓｉｄａｋ法により統計的有意差を決定した。

【０６２４】

全血からの初代ヒト単球の分離：健康なドナーから採取した全血(ｉＳＰＥＣＩＭＥＮ；５００ｍＬ)から初代単球を分離した。製造者の指示に従って、ＰＢＭＣ単離のために血液をＥａｓｙＳｅｐ緩衝液(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ２０１４４)で１：１の比に希釈し、ＳｅｐＭａｔｅチューブ(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ８５４５０)内でｌｙｍｐｈｏｐｒｅｐ(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ０７８１１)上に重ねた。単離されたＰＢＭＣをプールし、ＥａｓｙＳｅｐ緩衝液で洗浄し、ＲＢＣ溶解のために適切な体積の塩化アンモニウム溶液(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ０７８５０；１０～１５ｍＬ)中で再懸濁し、１０分間穏やかに振盪した。ＲＢＣ溶解液を希釈するためにＥａｓｙＳｅｐ緩衝液で総体積を４０ｍＬに増加させ、その後、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。カウントのために、新たなＥａｓｙＳｅｐ緩衝液を使用してＰＢＭＣを再懸濁した。製造者の指示に従って、ＥａｓｙＳｅｐヒト単球単離キット(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １９３５９)を使用してＰＢＭＣ細胞集団から単球を単離した。後のアッセイのためのカウントおよび播種のために、富化した単球細胞集団を新たなＥａｓｙＳｅｐ緩衝液中で再懸濁した。

【０６２５】

単球のマクロファージへの分化、Ｍ２分極化およびＰＡＲＰ１４阻害：単球を、５０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦ(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ７８０５７)を含むＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ ＳＦ マクロファージ培地(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １０９６１)に、１２ウェルプレート中の培地１ｍＬあたり１００万細胞の密度で、０日目に播種し、６日間増殖させ、マクロファージに分化させた。４日目に、培地の初期体積の半分を各ウェルに添加した。単球播種６日後、細胞を３ｎｇ／ｍＬのヒト組み換えＩＬ－４(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ７８０４５)で処理し、２４時間、４８時間および７２時間にサンプル(培地および細胞)を回収した。播種後２日目または４日目に、細胞ＰＡＲＰ１４阻害剤(実施例１０２、１０８および１１５)またはＤＭＳＯで、１０μｍｏｌ／Ｌおよび３μｍｏｌ／Ｌで処理した。

【０６２６】

ＩＬ－１０決定：製造者の指示に従って、ＩＬ－１０ ＥＬＩＳＡキット(ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ０２０１３)を用いてヒト初代Ｍ２マクロファージの上清中のＩＬ－１０レベルを決定した。簡潔には、示された時点で上清を回収し、使用する準備ができるまで－８０℃で保存した。アッセイのために上清を１：３の比で希釈し、キットのＩＬ－１０標準曲線から濃度を決定し、総細胞タンパク質に対して標準化した。

【０６２７】

実施例Ｄ：ＰＡＲＰ１４阻害剤での処置による腫瘍増殖の阻害

図３Ａおよび４Ａは、ＰＡＲＰ１４阻害剤(実施例２３５の化合物)がマウスシンジェニックモデル(Ａ)４Ｔ１および(Ｂ)ＬＬ／２において腫瘍増殖を減少させることを示す。４Ｔ１試験(図３Ａおよび３Ｂ)について、腫瘍発生のために、雌性ＢＡＬＢ／ｃマウスに１

×１０^{5}個の４Ｔ１細胞(ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－２５３９^{TM})を乳腺脂肪体に同所的に接種した。腫瘍接種７日後、４１～７８ｍｍ^{3}(平均腫瘍サイズ５６ｍｍ^{3})の腫瘍サイズを有する１６匹のマウスを選択し、それらの腫瘍体積に基づいて、層別無作為化法を用いて各群に８匹のマウスで２つの群に割り当てた。無作為化後の翌日(無作為化日をＤ０として定義)から処置を開始し、ビークル(０.５％　メチルセルロース＋０.２％　Ｔｗｅｅｎ　８０)または実施例２３５の化合物(５００ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ　ＢＩＤ＊２１日)で処置した。処置中、腫瘍サイズを一週間あたり３回計測した。全体的な試験はＤ２０に終了した。ビークル群に対して、処置群について３１％の腫瘍増殖阻害が観測された。

【０６２８】

ＬＬ／２試験(図４Ａ～４Ｃ)について、腫瘍発生のために、雌性Ｃ５７ＢＬ／６マウスに５×１０＾５個のＬＬ／２細胞(ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－１６４２^{TM})を右歯面に皮下接種した。腫瘍接種５日後、３７～７２ｍｍ^{3}(平均腫瘍サイズ５１ｍｍ^{3})の範囲の腫瘍サイズを有する１６匹のマウスを選択し、それらの腫瘍体積に基づいて、層別無作為化法を用いて各群に８匹のマウスで２つの群に割り当てた。無作為化後の翌日(無作為化日をＤ０として定義)から処置を開始し、ビークル(０.５％　メチルセルロース＋０.２％　Ｔｗｅｅｎ　８０)または実施例２３５の化合物(５００ｍｇ／ｋｇ　ＰＯ　ＢＩＤ＊２１日)で処置した。処置中、腫瘍サイズを一週間あたり３回計測した。全体的な試験はＤ２１に終了した。ビークル群に対して、処置群について６３％の腫瘍増殖阻害が観測された。

【０６２９】

両方の試験についての平均腫瘍体積およびＳＥＭをプロットし、図３Ａおよび４Ａに示す。各処置群をビークル対照群と比較する２元ＡＮＯＶＡ多重比較を用いて計算された統計的な有意差は、星印により示される。統計処理は動物の死亡が２０％未満(４Ｔ１についてはＤ２０、ＬＬ／２についてはＤ１７)である群について実施した。ＬＬ／２試験(図４Ｂ)についての延命効果を決定した。個々のマウスが終了エンドポイント(ＴＶ＞２０００ｍｍ^{3})に達したら、それらを安楽死させた。処置開始から終了までの時間をマウスの生存時間として考え、カプラン－マイヤー生存曲線形式でプロットした。処置開始２１日後、試験終了日の２１日目に生存していたマウスを安楽死させた。試験エンドポイントの最終用量後２時間および１２時間での実施例２３５の化合物の血漿濃度をプロットした(図３Ｂおよび４Ｃ)。

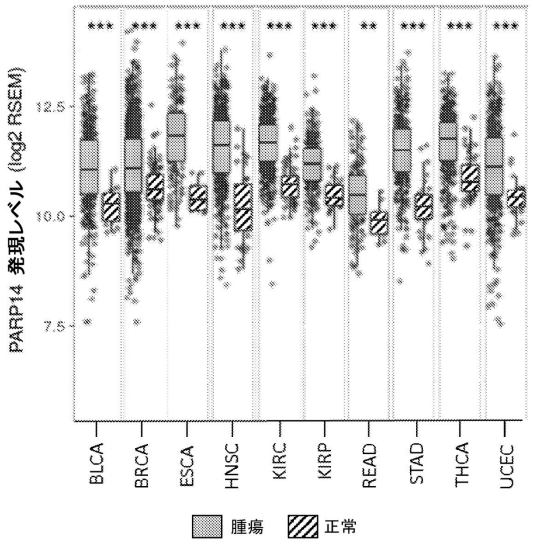
【０６３０】

本明細書に記載の修飾に加えて、本明細書の種々の修飾は、先の記載から当業者に明らかである。このような修飾はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。本明細書において引用される全ての特許、特許出願および公報を含む各々の引用文献は、その全体を参照することにより本明細書に包含させる。

【図面】

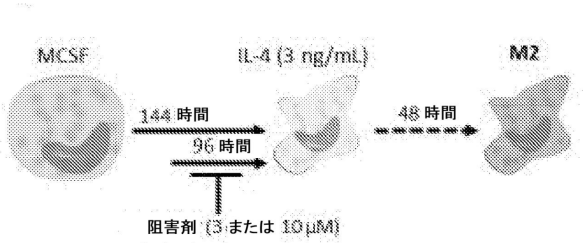
【図１】

Figure 1.



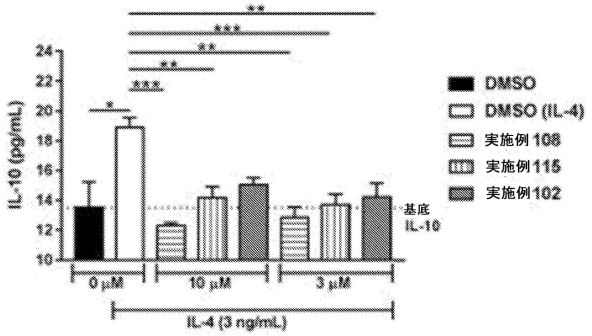
【図２Ａ】

Fig. 2A



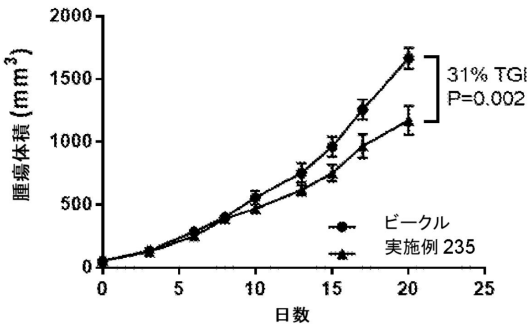
【図２Ｂ】

Fig. 2B



【図３Ａ】

Fig. 3A



【図３Ｂ】

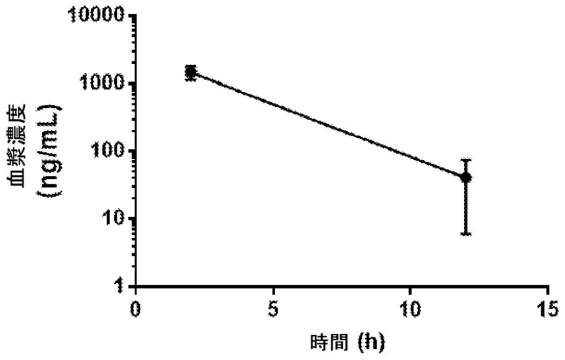
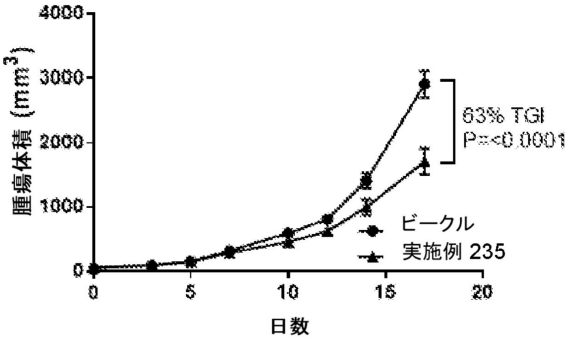


Fig. 3B

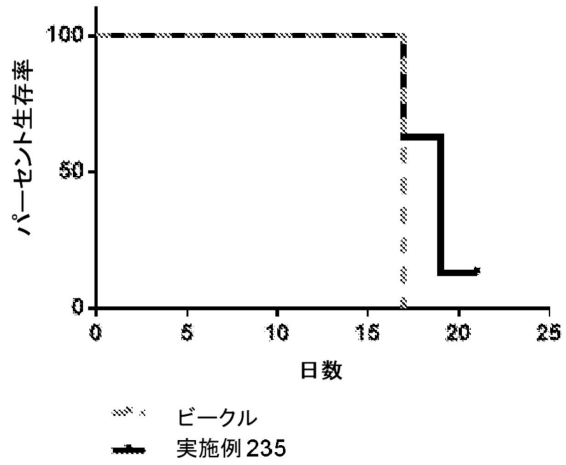
【図４Ａ】

Fig. 4A



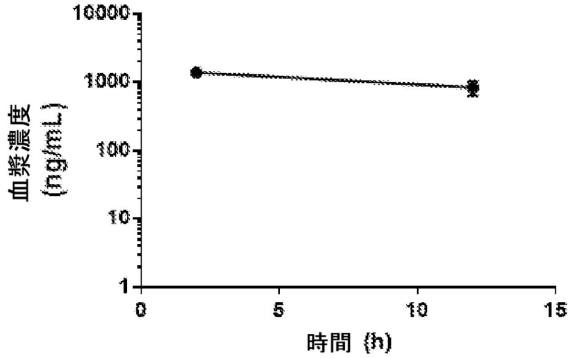
【図４Ｂ】

Fig. 4B



【図４Ｃ】

Fig. 4C



フロントページの続き

(51)国際特許分類
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/538(2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

FI
C07D 471/04 118Z
C07D 471/04 117N
C07D 405/14
C07D 417/14
C07D 413/14
C07D 471/04 104Z
C07D 471/04 108A
C07D 409/12
C07D 409/14
A61K 31/517
A61K 31/55
A61K 31/519
A61K 31/5377
A61K 31/538
A61P 43/00 111
A61P 35/00
A61P 29/00

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
ト１７番・ナンバー１
(72)発明者 メリッサ・メアリー・バズビンダー
アメリカ合衆国０２４５９マサチューセッツ州ニュートン、ビーチャー・プレイス７番
(72)発明者 ケビン・ウェイン・クンツ
アメリカ合衆国０１８０１マサチューセッツ州ウォバーン、ニュー・ビレッジ・ロード８番
(72)発明者 カレン・カライ・スウィンガー
アメリカ合衆国０２４２１マサチューセッツ州レキシントン、チェイス・アベニュー９番
審査官 星 浩臣
(56)参考文献 国際公開第２０１４／０３６０２２（WO，A１）
PubChem[online]，2007年12月05日，[検索日：2022年12月19日], PubChem CID 43973648
(58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C07D
CAplus／REGISTRY（STN）