

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7688578号

(P7688578)

(45)発行日 令和7年6月4日(2025.6.4)

(24)登録日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/95 (2006.01)

C 0 7 D 239/95

C S P

C 0 7 D 239/96 (2006.01)

C 0 7 D 239/96

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

請求項の数 42 (全522頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-532487(P2021-532487)

(86)(22)出願日 令和1年12月9日(2019.12.9)

(65)公表番号 特表2022-512156(P2022-512156
A)

(43)公表日 令和4年2月2日(2022.2.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/065260

(87)国際公開番号 WO2020/123395

(87)国際公開日 令和2年6月18日(2020.6.18)

審査請求日 令和4年12月8日(2022.12.8)

(31)優先権主張番号 62/777,715

(32)優先日 平成30年12月10日(2018.12.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,853

(32)優先日 平成31年4月18日(2019.4.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 520292006

アイディアヤ バイオサイエンシーズ、
インコーポレイティド
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94
080, サウス サンフランシスコ, シ
ョアライン コート 5000, スイート
300

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

最終頁に続く

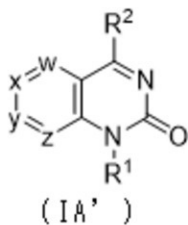
(54)【発明の名称】 メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2Aインヒビターとしての2-オキソキナゾリ
ン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I A')の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化1】



(式中：

wは、CR³又はNであり；xは、CR⁴又はNであり；yは、CR⁵又はNであり；かつ、zは、CR⁶又はNであり、但しw、x、y、及びzのうち2個以下はNであり；R³は、水素、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₁-6アルコキシ、C₁-6アルキルスルホニル、ハロ、C₁-6ハロアルキル、C₁-6ハロアルコキシ、C₃-6シクロアルキル、C₃-6シクロアルキル-C₁-6アルキルオキシ、シアノ、アミノ、C₁-6アルキルアミノ、C₁-6ジアルキルアミノ、アミノカルボニル

、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルコキシ、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルオキシであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^5 は、 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} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルコキシ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アミノアルコキシ、 C_{1-6} アミノアルキルアミノ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ- C_{1-6} アルコキシ、又はヘテロシクリルオキシ- C_{1-6} アルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、又は C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニルであり；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、 C_{3-6} シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、 C_{6-10} スピロシクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、ヘテロアリアル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、モルホリニル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルから選択されるヘテロシクリルであり、ここでアリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、アミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、アミノスルホニル- C_{1-6} アルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^{b-R^{11}}$ であり；

R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジウテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、アミノスルホニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} チオウレイドアルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル

— C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル— C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル— C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル— C_{1-6} アルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル— C_{1-6} アルキル、架橋したシクロアルキル、 C_{6-10} スピロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール— C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール— C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル— C_{1-6} アルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又は C_{1-6} アルキレンであり；

R^{11} は、単環ヘテロアリール、又はオキセタニル、アゼチジニル、2-オキソアゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジニル、及びモルホリニルから選択されるヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；

R^d 、 R^e 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ— C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、 C_{1-6} ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、及び C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニルから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^l 、及び R^o は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニルアミノ、カルボキシ— C_{1-6} アルキル、及び— X^c — R^{12} （式中、 X^c は、結合又は C_{1-6} アルキレンから独立して選択され、かつ R^{12} は、置換又は非置換の C_{6-10} アリールである）から独立して選択され；ここで、

各ヘテロアリールは、5～10個の環員を有し、1～3個のヘテロ原子環頂点がそれぞれ独立して、N、O、又はSであり；

各ヘテロシクリルは、4～8個の環員を有し、1又は2個のヘテロ原子環頂点がそれぞれ独立して、N、O、又はS（O） n （式中、 n は0、1、又は2である）であり；

各架橋したヘテロアルキルは、5～7個の環員を有し、2個の非隣接環原子が、（CR R' ） q 基（式中、 q は、1～3であり、かつR及び R' はそれぞれ独立してH又はメチルである）により連結されており；

各架橋したヘテロシクリルは、5～7個の環員を有し、2個の非隣接環原子が、（CR R' ） p 基（式中、 p は、1～3であり、かつR及び R' はそれぞれ独立してH又はメチルである）により連結されており、各架橋したヘテロシクリルは、それぞれ独立して、N、O、又はS（O） m （式中、 m は0、1、又は2である）である1～2個のヘテロ原子環頂点を有し；

各縮合したシクロアルキルは、フェニル、又はそれぞれ独立してN、O、もしくはSである1～3個のヘテロ原子を有する5もしくは6員のヘテロアリールに縮合した飽和 C_{3-6} シクロアルキルであり；

各縮合したヘテロシクリルは、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、又はそれぞれ独立してN、O、もしくはSである1～3個のヘテロ原子を有する5もしくは6員のヘテロアリールに縮合したヘテロシクリルであり；かつ、

各スピロヘテロシクリルは、6～10個の環員を有し、それぞれ独立してN、O、もしくはS（O） t （式中、 t は0、1、もしくは2である）である1～3個のヘテロ原子環頂点を有する飽和二環式環であり；かつ前記二環式環はただ1つの原子によって結合されている）。

【請求項2】

下記式（IIII a）、（IIII b）、（IIII c）、（IIII d）、（IIII e）、（IIII f）、又は（IIII g）の構造を有する：

10

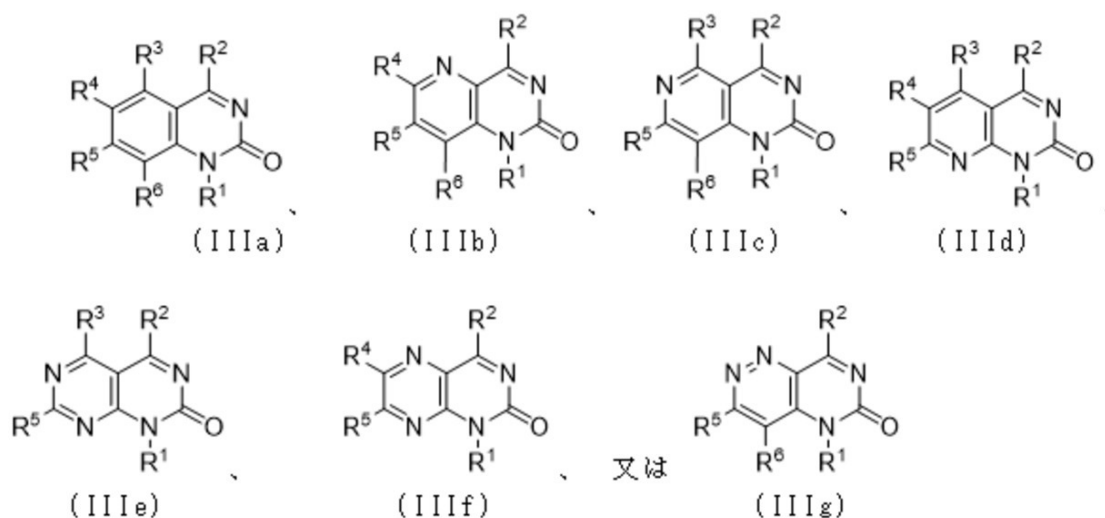
20

30

40

50

【化 2】



10

請求項 1 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3】

20

式 (IIIa) の構造を有する、請求項 2 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 4】

式 (IIId) の構造を有する、請求項 2 記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 5】

前記 R^2 が、 $-NR^9R^{10}$ である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6】

前記 R^2 が、 $-OR^8$ 又は R^{11} である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

【請求項 7】

前記 R^9 が、水素である、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 8】

前記 R^9 が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 9】

前記 R^9 が、メチル又はエチルである、請求項 1～5 及び 8 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

40

【請求項 10】

前記 R^{10} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニル- C_{1-6} アルキルである、請求項 1～5 及び 7～9 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 11】

前記 R^{10} が、水素である、請求項 1～5 及び 7～10 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

50

【請求項 12】

前記 R^8 又は R^{10} が、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1～9 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 13】

前記 R^{10} が、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキルであり、各環は、独立して非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、ハロ、及びシアノから独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基により置換されてよい、請求項 1～5 及び 7～9 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 14】

前記 R^{10} が、ヘテロアリール又はヘテロアリール- C_{1-6} アルキルであり、ここでヘテロアリールは、それ自身又はヘテロアリール- C_{1-6} アルキルの一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、請求項 1～5 及び 7～9 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 15】

前記 R^5 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、アミノカルボニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールが、非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 16】

前記 R^5 が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シクロペンチル、シアノ、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イル、テトラヒドロフラニル、2-オキソアゼチジン-1-イル、又は 2-オキソピロリジン-1-イルであり、ここでピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イル、テトラヒドロフラニル、2-オキソアゼチジン-1-イル、及び 2-オキソピロリジン-1-イルのそれぞれが、非置換であるか、又は C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 17】

前記 R^5 が、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、又はシクロプロピルである、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 18】

前記 R^5 が、クロロ、トリフルオロメチル、又はエチルである、請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 19】

前記 R^4 及び R^6 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、及びジメチルアミノカルボニルから独立して選択される、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記 R^4 が、水素、フルオロ、ブロモ、メチル、メトキシ、又はシアノであり；かつ R^6 が、水素である、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 21】

前記 R^4 及び R^6 が、水素である、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 22】

前記 R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、又は C_{1-6} ジアルキルアミノカルボニルである、請求項 1～21 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 23】

前記 R^3 が、水素である、請求項 1～21 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 24】

前記 R^3 が、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルアミノ、又はジメチルアミノである、請求項 1～21 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 25】

前記 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 は、非置換であるか、又は R^f により置換されている、フェニルであり、 R^f は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり；並びに R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環上の炭素原子に対しオルトである、フェニル環上の 1 個 の炭素原子に結合される、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

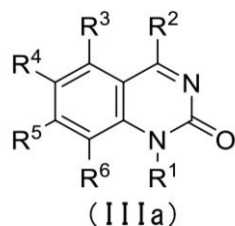
【請求項 26】

前記 R^1 が、非置換であるか又は R^f により置換されている、ピリジニルであり； R^f は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり；並びに R^f は、キナゾロン窒素に結合されたピリジニル環上の炭素原子に対しオルトである、ピリジニル環上の 1 個 の炭素原子に結合される、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 27】

式 (IIIa) の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化 3】



(式中：

R^3 は、水素であり；

R^5 は、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^4 は、水素又はシアノであり；

R^6 は、水素であり；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 はフェニル又は5～6員のヘテロアリールであり、ここで、フェニル又はヘテロアリールは非置換であるか又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、 $-NR^9R^{10}$ であり；

R^9 は、水素であり；

R^{10} は、水素、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、ここで、 C_{3-6} シクロアルキルは非置換であるか又はハロで置換されており；

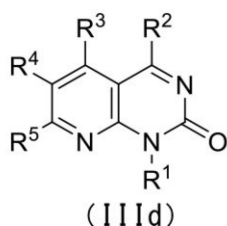
R^d 及び R^e は、独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及びヒドロキシから選択され；かつ、

R^f は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及びヒドロキシから選択される）。

【請求項28】

式(IIIId)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化4】



(式中：

R^3 は、水素であり；

R^5 は、 C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^4 は、水素であり；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 はフェニル又は5～6員のヘテロアリールであり、ここで、フェニル又はヘテロアリールは非置換であるか又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、 $-NR^9R^{10}$ であり；

R^9 は、水素であり；

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり、ここで、 C_{3-6} シクロアルキルは非置換であるか又はハロで置換されており；

R^d 及び R^e は、独立に、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、及びシアノから選択され；かつ、

R^f は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、及びシアノから選択される）。

【請求項29】

10

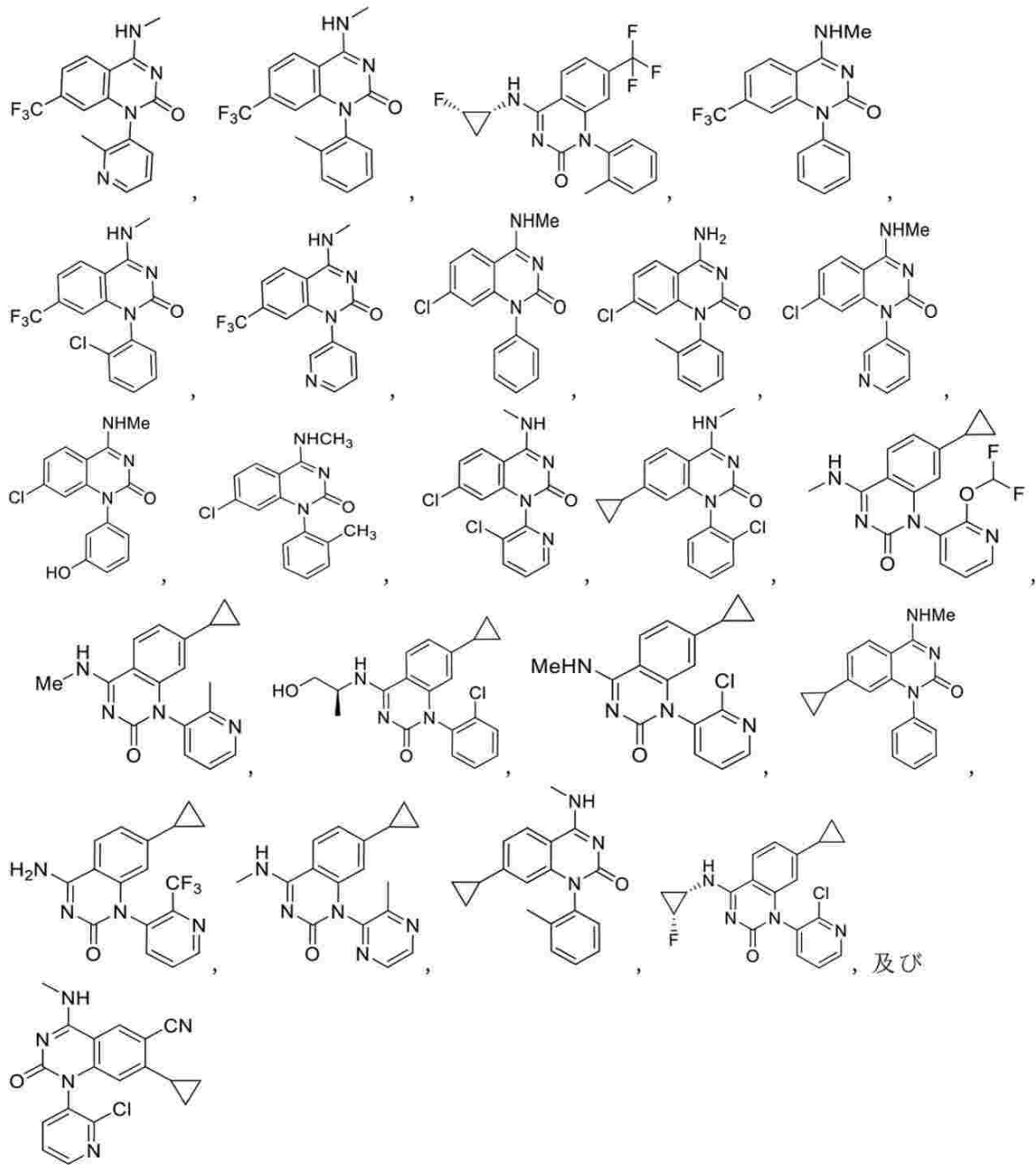
20

30

40

50

【化 5】



から選択される化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 30】

10

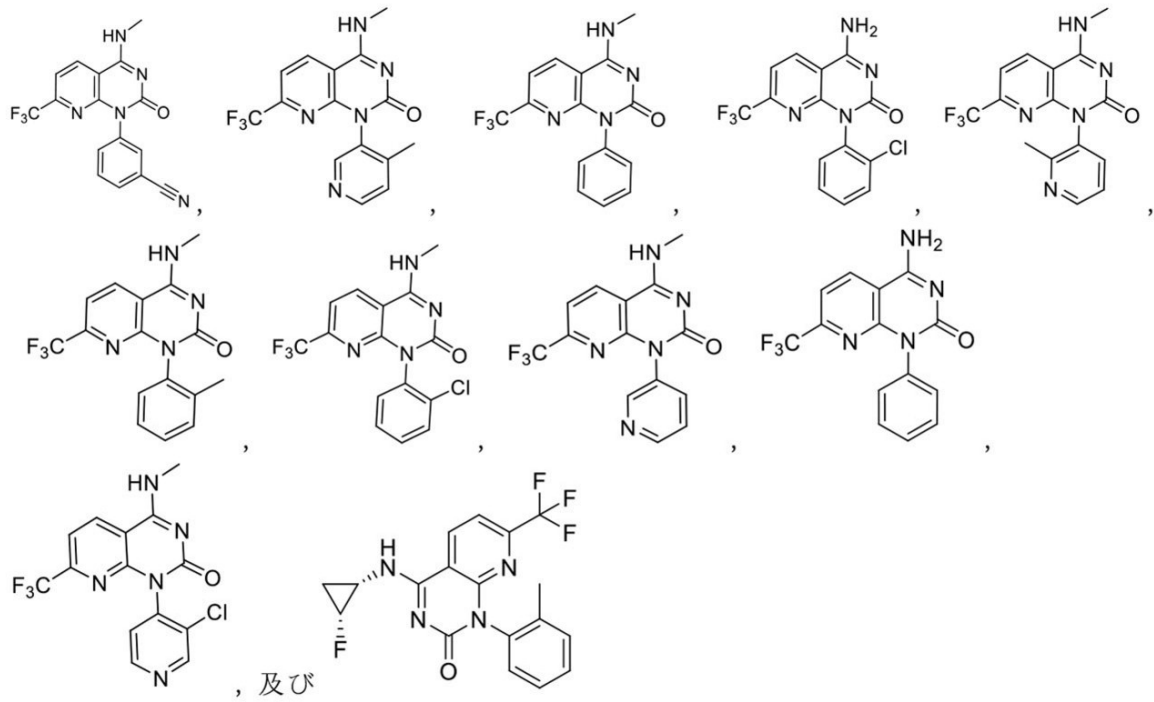
20

30

40

50

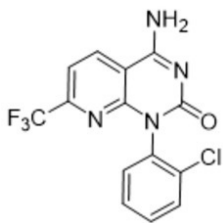
【化 6】



から選択される化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3 1】

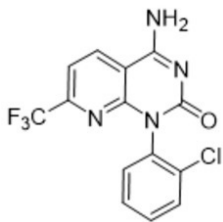
【化 7】



である化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3 2】

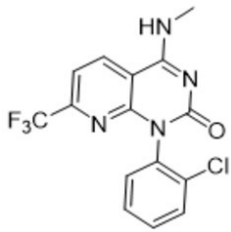
【化 8】



である化合物。

【請求項 3 3】

【化 9】

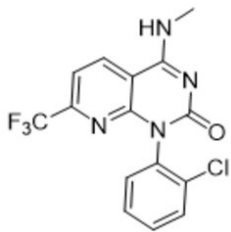


である化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3 4】

10

【化 1 0】



である化合物。

【請求項 3 5】

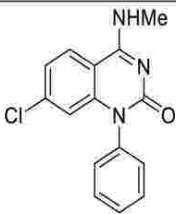
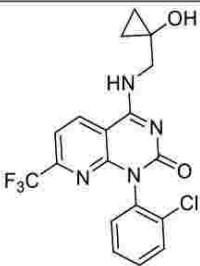
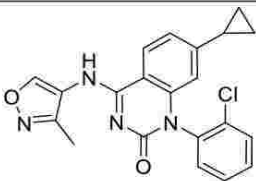
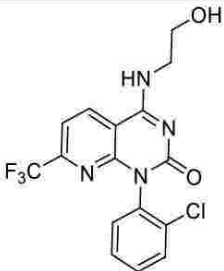
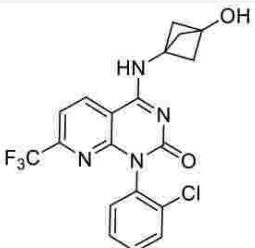
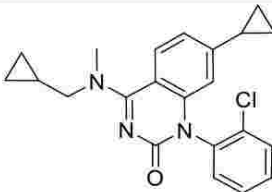
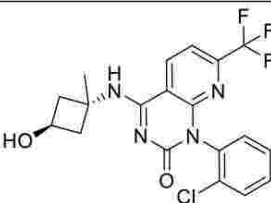
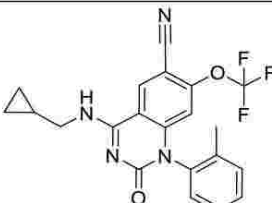
20

30

40

50

【化 1 1 - 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2		295		548	
3		296		549	
4		297		550	
5		298		551	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
6		299		552	
7		300		553	
8		301		554	
10		302		555	
11		303		556	
12		304		557	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
13		306		558	
14		307		559	
15		308		560	
17		309		561	
18		310		562	
21		312		563	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 4】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
22		313		564	
23		314		565	
24		315		566	
25		316		567	
26		317		568	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 5】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
28		318		569	
29		319		570	
31		320		571	
32		321		572	
34		322		573	
35		323		574	

10

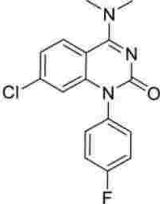
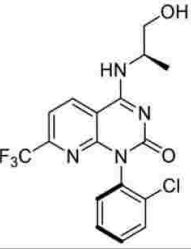
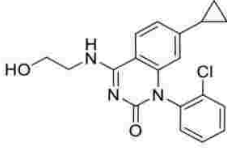
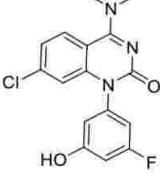
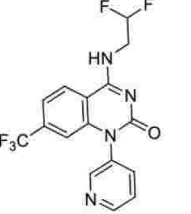
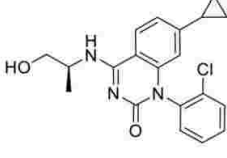
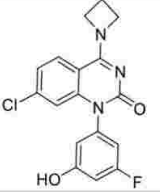
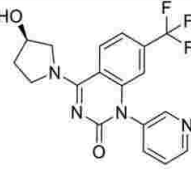
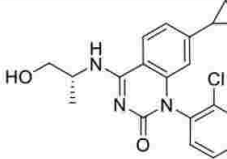
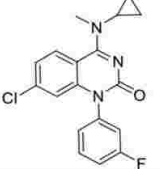
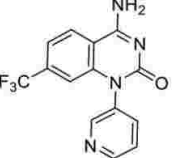
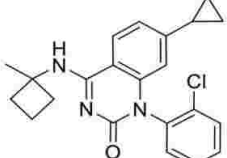
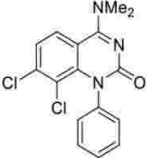
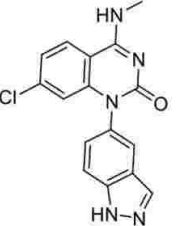
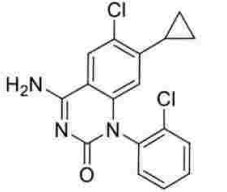
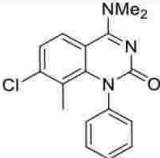
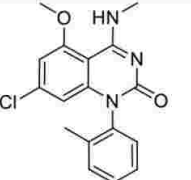
20

30

40

50

【化 1 1 - 6】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
36		324		575	
37		325		576	
38		326		577	
39		327		578	
42		328		579	
43		329		580	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 7】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
44		331		581	
45		333		582	
46		334		583	
47		335		584	
48		336		585	
49		337		586	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 8】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
50		338		587	
51		339		588	
52		341		589	
54		344		590	
55		345		591	
56		347		592	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 9】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
57		348		593	
59		350		594	
60		351		595	
61		352		596	
62		353		597	
63		355		598	

10

20

30

40

50

【化 11-10】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
64		366		599	
66		367		600	
67		368		601	
70		369		602	
73		370		603	
74		371		604	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
76		372		605	
77		373		606	
80		374		607	
81		376		608	
82		377		609	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 2】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
86		378		610	
87		379		611	
88		380		612	
89		381		613	
90		383		614	
91		384		615	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 3】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
92		385		616	
94		386		617	
94		387		618	
96		389		619	
97		390		620	
99		391		621	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 4】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
100		394		622	
101		395		623	
102		396		624	
105		397		625	
106		398		626	
109		399		627	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
114		400		628	
115		401		629	
117		402		630	
118		403		631	
119		404		632	
120		405		633	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 6】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
121		406		634	
122		407		635	
123		408		636	
124		409		637	
125		410		638	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 7】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
126		411		639	
127		412		640	
128		413		641	
129		414		642	
133		415		643	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 8】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
134		416		644	
135		417		645	
136		418		646	
137		419		647	
138		420		648	
139		421		649	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 1 9】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
140		422		650	
141		423		651	
142		424		652	
143		425		653	
144		426		654	
145		427		655	

10

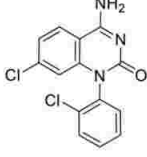
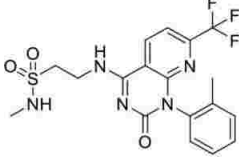
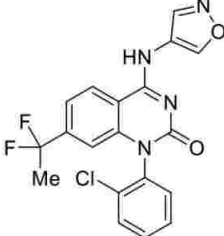
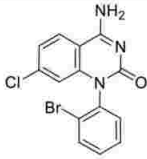
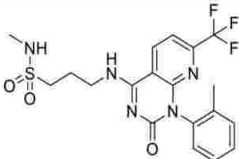
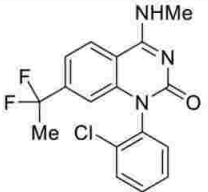
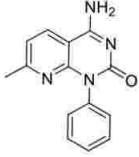
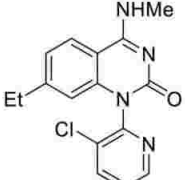
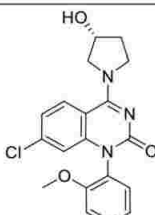
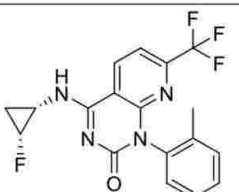
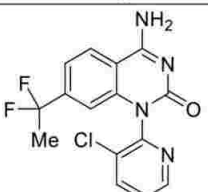
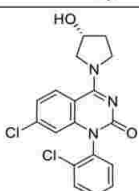
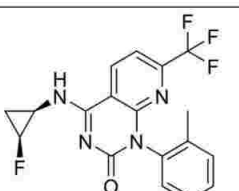
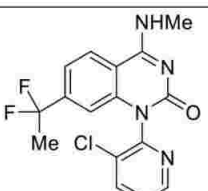
20

30

40

50

【化 1 1 - 2 0】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
146		428		656	
148		429		657	
149		430		658	
150		431		659	
151		432		660	
153		433		661	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
154		434		662	
155		435		663	
157		436		664	
159		437		665	
160		438		666	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 2】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
161		439		667	
162		440		668	
163		441		669	
164		442		670	
165		443		671	
167		444		672	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 3】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
168		445		673	
169		446		674	
170		447		675	
171		448		676	
172		449		677	
173		450		678	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 4】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
174		451		679	
175		453		680	
176		454		681	
177		455		682	
178		456		683	
179		457		684	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 5】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
180		458		685	
181		459		686	
182		460		687	
183		461		688	
184		462		689	
185		463		690	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 6】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
186		464		691	
187		465		692	
188		466		693	
189		467		694	
190		468		695	
196		469			

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 7】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
197		470		697	
188		471		698	
199		472		699	
200		473		700	
201		474		701	
203		475		702	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 8】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
204		476		703	
205		477		704	
207		478		705	
211		479		706	
214		480		707	
216		481		708	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 2 9】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
217		482		709	
218		483		710	
219		484		711	
220		485		712	
221		486		713	
		487		714	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 0】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
223		488		715	
225		490		716	
226		491		717	
227		492		718	
230		493		719	
231		494		720	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
232		495		721	
233		496		722	
234		497		723	
235		498		724	
237		499		725	
238		500		726	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 2】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
239		501		727	
240		502		728	
241		503		729	
242		504		730	
244		505		731	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 3】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
245		506		732	
246		507		733	
247		508		734	
248		509		735	
250		510		736	
251		511		737	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 4】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
255		512		738	
256		513		739	
257		514		740	
258		515		741	
259		516		742	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 5】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
260		517		743	
261		518		744	
263		519		745	
264		520		746	
265		521		747	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 6】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
266		522		748	
267		523		749	
268		524		750	
269		525		751	
270		526		752	
271		527		753	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 7】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
272		528		754	
273		530		755	
274		531		756	
275		532		757	
276		533		758	
277		534		759	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 8】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
278		535		760	
279		536		761	
280		537		762	
281		538		763	
282		539		764	
283		540		765	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 3 9】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
284		541		766	
285		542		767	
286		543		768	
287		544		769	
292		545		770	

10

20

30

40

50

【化 1 1 - 4 0】

化合物番号	構造	化合物番号	構造	化合物番号	構造
293		546		771	
294		547		772	

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 3 6】

請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩、及び少なくとも 1 種の医薬として許容し得る賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 3 7】

患者における M A T 2 A の阻害により治療可能な疾患を治療するための医薬組成物であって、

請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

患者における癌を治療するための、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

患者における M T A P ヌル癌を治療するための、請求項 3 7 又は 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

患者における、M T A P 遺伝子発現の減少又は欠損、M T A P 遺伝子の欠損、又は M T A P タンパク質の低下した機能により特徴付けられる癌を治療するための、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記癌が、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵臓癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、星状細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液性軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、食道癌、胃部癌、又は中皮腫である、請求項 3 8 ～ 4 0 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

1 種の追加の治療薬との組み合わせにおける使用のための医薬組成物の製造のための、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩、あるいは請求項 3 6 記載の組成物の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

これは、2018年12月10日に出願された米国特許仮出願第62/777,715号、2019年4月18日に出願された米国特許仮出願第62/835,853号、及び2019年8月7日に出願された米国特許仮出願第62/883,945号の米国特許法119条(e)項のもとでの優先権利益を主張する出願であり、これらの各出願の内容は、全ての目的に関してそれらの全体が引用により組み込まれている。

【0002】

連邦政府の助成による研究開発でなされた発明に対する権利に関する陳述

該当なし。

【0003】

コンパクトディスクで提出された「配列表」、表、又はコンピュータプログラムを列挙する補遺に対する言及

該当なし。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

癌は、世界中で主要な死因である。例えば化学療法及び免疫療法などの治療的アプローチを普及する上での制限は、それらの細胞毒性作用は、癌細胞に限定されず、且つ有害な副作用が、正常組織内で起こり得ることである。その結果癌細胞をより良く標的化するために、新規戦略が必要とされる。

【0005】

2種以上の遺伝子の発現の欠損の組合せが細胞死につながる場合、合成致死性が生じるが、これらの遺伝子の一方だけの欠損症は生じない。合成致死性の概念は、2種以上の個別の遺伝子における変異の組合せは、細胞死に繋がる（これらの遺伝子の一方だけが変異又は欠失した場合に生じる生存能とは対照的）という、ショウジョウバエモデルシステムにおける研究から始まる。より最近になって、多数の研究が、癌細胞を合成致死性アプローチに対し脆弱とする癌細胞における非適応性遺伝子変化を調べている。これらの腫瘍－特異的遺伝子欠損は、正常細胞を見逃しつつ(sparing)腫瘍細胞の死を誘導する標的化された物質の使用に繋がる。

【0006】

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2A (MAT2A) は、メチオニン (Met) 及びアデノシン三リン酸 (ATP) を利用し、S-アデノシルメチオニン (SAM) を生成する酵素である。SAMは、DNA、RNA及びタンパク質を含むいくつかの基質をメチル化するために使用される細胞内の主要なメチル供与体である。メチル供与体としてSAMを利用するメチラーゼの一つは、タンパク質アルギニンN-メチルトランスフェラーゼ5 (PRMT5) である。SAMは、PRMT5活性に必要とされるが、PRMT5は、5'メチルチオアデノシン (MTA) により競合的に阻害される。MTAは、メチオニンサルベージ経路の一部であるので、細胞MTAレベルは、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ (MTAP) により開始されたプロセスにおいて、低くありつづける。

【0007】

MTAPは、中枢神経系、膵臓癌、食道、膀胱及び肺を含むいくつかの組織起源由来の癌患者の細胞において欠失されることが多い、第9染色体上の遺伝子座にある(cBioPortalデータベース)。MTAPの喪失は、MTAPを発現する細胞と比べ、SAM生成により大きく依存したMTA作製するMTAP-欠損細胞の蓄積、その結果MAT2A活性を生じる。およそ400の癌細胞株にわたるshRNA細胞株のスクリーニングにおいて、MAT2Aノックダウンは、MTAP WT細胞と比べ、より大きい割合のMTAP-欠損細胞の生存能の喪失を生じた(McDonaldら、2017 Cell, 170, 577-592参照)。更にM

10

20

30

40

50

A T 2 Aタンパク質の誘導性ノックダウンは、インビボにおける腫瘍成長を減少した(Mar jonら、2016 Cell Reports, 15(3), 574-587参照)。これらの結果は、M A T 2 Aインヒビターは、M T A P -欠損腫瘍を伴う患者を含む癌患者への新規療法を提供し得ることを指摘している。

【発明の概要】

【0008】

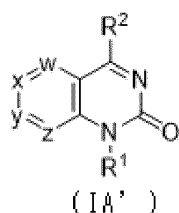
概要

メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ2 A (M A T 2 A) インヒビターである、ある種の2-オキソキナゾリン誘導体が、本明細書において開示されている。同じく、そのような化合物を含有する医薬組成物、及びメチルチオアデノシンホスホリラーゼ(M T A P) 活性の低下又は非存在により特徴付けられる癌を含む、癌などのM A T 2 Aの阻害により治療可能な疾患を治療する方法も、開示されている。

【0009】

第一の態様において、式(I A ')の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される：

【化1】



(式中：

wは、C R ³ 又はNであり；xは、C R ⁴ 又はNであり；yは、C R ⁵ 又はNであり；並びに、zは、C R ⁶ 又はNであり、ここで：

R ³ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択されたR ^a、R ^b、及び／もしくはR ^c により置換されており；

R ⁵ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身

又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w 、 x 、 y 、及び z の2以下は、 N であることができ、並びに (ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；及び

R^{10} は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合

10

20

30

40

50

したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

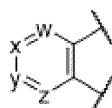
R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択され；但し、 R^1 がヘテロシクリルであり並びに R^d 及び R^e の一方がヒドロキシである場合、 R^f は、ヒドロキシではない）；

但し：

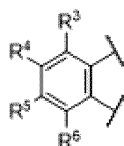
(1) 式：

【化 2】



が、式：

【化 3】



であり、ここで：(a) R^2 が、クロロ、ピペラジン-1-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、又は1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イルであり、 R^3 及び R^6 が水素であり、 R^4 がクロロであり、並びに R^5 が、ブromo又は5-メチルインダゾール-4-イルである場合、 R^1 は、2-イソプロピルフェニルではなく；(b) R^2 が、フラン-2-イル、チエン-2-イル、メチル、又はブチルであり、 R^3 、 R^4 、及び R^6 が水素であり、並びに R^5 がメチルである場合、 R^1 は、イソプロピルではなく；(c) R^2 が水素であり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がクロロである場合、 R^1 は、ベンジルではなく；(d) R^2 が水素であり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がブromoである場合、 R^1 は、2-モルホリン-4-イルエチルではなく；(e) R^2 が、シクロプロピル、メチル、ジフルオロメチル、又はペンタフルオロエチルであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がクロロ又はフルオロである場合、 R^1 は、4-メトキシベンジルではなく；(f) R^2 が、シクロヘキシル、ピリジン-2-イル、又はフラン-2-イルであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がクロロである場合、 R^1 は、シクロプロピルメチルではなく；(g) R^2 が、水素又はチエン-2-イルであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がメトキシであるか；或いは、 R^2 がチエン-2-イルであり、 R^3 、 R^4 、及び R^6 が水素であり、並びに R^5 がメチルである場合、 R^1 は、シクロプロピルメチル又は2,2,2-トリフル

オロエチルではなく；(h) R^2 及び R^6 がメチルであり、並びに R^3 、 R^4 、及び R^5 が水素であるか；或いは、 R^2 及び R^3 がメチルであり、並びに R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、2, 5-, 2, 6-もしくは2, 8-ジメチルキノリン-4-イル又は2-メチル-5-メトキシ-, 2-メチル-6-メトキシ-もしくは2-メチル-8-メトキシキノリン-4-イルではなく；(i) R^2 がトリフルオロメチルであり、 R^3 が、メトキシ又はメチルであり、並びに R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素であるか；或いは、 R^2 がトリフルオロメチルであり、 R^3 がフルオロ又は水素であり、 R^4 が、ハロ、メチル、メトキシ、イソプロピル、又はトリフルオロメチルであり、並びに R^5 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、4-メトキシベンジルもしくはナフト-1-イルメチルではなく；(j) R^2 及び R^3 がクロロであり、並びに R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素であるか；或いは、 R^2 がトリフルオロメチルであり、 R^3 がクロロであり、並びに R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素であるか；或いは、 R^4 がアミノであり、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素であり、並びに R^2 が、1-メチル-1-ピリミジン-2-イルエチルアミノ、1-シクロプロピルエチルアミノ、1-ピリミジン-2-イルエチルアミノ、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ、又は3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルアミノであるか；或いは、 R^3 がメトキシであり、 R^4 、 R^5 及び R^6 が水素であり、並びに R^2 が2-メチル-2-フェニルプロピルアミノであるか；或いは、 R^4 がクロロであり、 R^3 、 R^5 及び R^6 がHであり、並びに R^2 が、1-ナフト-2-イルメチルピペリジン-4-イルアミノ、1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルアミノ、又は1-キノリン-6-イルメチルピペリジン-4-イルアミノである場合、 R^1 は、メチルではなく；(k) R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^6 が水素であり、並びに R^4 及び R^5 がメトキシである場合、 R^1 は、メチル、2-ピリジン-2-イルエチル又は3-フェニルプロピルではなく；(l) R^2 がトリフルオロメチルであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 が、クロロ、メトキシ、又はフルオロである場合、 R^1 は、ベンジル、4-メチルベンジル又は3, 5-ジメチルベンジルではなく；(m) R^2 がメチルであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がブromoである場合、 R^1 は、エチルではなく；(n) R^2 が4-メトキシシクロヘキシルアミノであり、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素であり、並びに R^4 がヨウ素であるか；或いは、 R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 がメトキシであり、並びに R^5 及び R^6 が水素である場合； R^1 は、メチルではなく；(o) R^2 が、アミノ又はアセチルアミノであり、 R^4 がジメチルアミノであり、並びに R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-2-イルではなく；(p) R^4 がクロロであり、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素であり、並びに R^1 が2, 2, 2-トリフルオロエチルである場合、 R^2 は、1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルアミノ又は8-アザビシクロ[3. 2. 1]オキシ(ocy)-3-イルアミノではなく；(q) R^5 がフルオロであり、 R^3 、 R^4 及び R^6 が水素であり、並びに R^2 が-4-アミノカルボニルメチル-2-メチルフェニルアミノである場合、 R^1 は、4-フルオロ-2-(2-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル、4-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル、又は4-クロロ-2-メトキシフェニルではなく；(r) R^6 がフルオロであり、 R^3 、 R^4 及び R^5 が水素であり、並びに R^2 が4-アミノカルボニルメチル-2-メチルフェニルアミノである場合、 R^1 は、4-フルオロ-2-メトキシフェニルではなく；(s) R^1 が4-クロロ-2-エトキシフェニルであり、 R^5 がフルオロであり、並びに R^3 、 R^4 及び R^6 が水素である場合、 R^2 は、3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メチルフェニルアミノではなく；並びに、(t) R^4 がクロロであり、 R^3 、 R^5 及び R^6 が水素であり、並びに R^1 がペンチルである場合、 R^2 は、1-ナフト-1-イルメチルピペリジン-4-イルアミノ、1-ナフト-2-イルメチルピペリジン-4-イルアミノ、又は1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イルアミノではなく、

(2) 式：

10

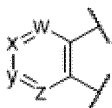
20

30

40

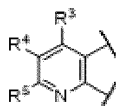
50

【化 4】



が、式：

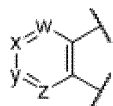
【化 5】



であり、(a) R^2 が水素であり、 R^3 及び R^5 がメチルであり、並びに R^4 が水素である場合、 R^1 は、2-ジメチルアミノエチル又は2-ジイソプロピルアミノエチルではなく；(b) R^2 がクロロであり、 R^3 が3-ペンチルオキシであり、 R^4 が水素であり、並びに R^5 がメチルである場合、 R^1 は、2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；(c) R^2 が、シクロヘキシル、3-ヒドロキシ-もしくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、又は3-メチルシクロヘキシルであり、 R^3 及び R^4 が水素であり、並びに R^5 が、メチル、ヒドロキシメチル、又はエチルである場合、 R^1 は、エチルではなく；(d) R^2 及び R^3 が水素であり、 R^4 がシアノであり、並びに R^5 がアミノである場合、 R^1 は、アリル、ベンジル、メチル、又はエチルではなく；

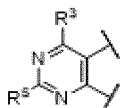
(3) 式：

【化 6】



が、式：

【化 7】



であり、(a) R^2 が水素であり、 R^3 がクロロであり、並びに R^5 が、1, 3-ジヒドロキシプロピ-2-イルアミノ、3-ジエチルアミノプロピルアミノ、又は4-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルである場合、 R^1 は、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル又は4-トリフルオロメチルフェニルではなく；(b) R^2 及び R^3 が水素であり、並びに R^5 がピリジン-4-イルアミノである場合、 R^1 は、シクロペンチルではなく；(c) R^1 が4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフラン-1-イルであり、 R^5 がアミノであり、並びに R^3 がメトキシであるか；或いは、 R^1 が4-メトキシベンジルであり、 R^3 がメトキシであり、並びに R^5 がアミノである場合； R^2 は、アミノではなく；

(4) 式：

10

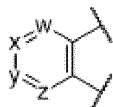
20

30

40

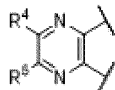
50

【化 8】



が、式：

【化 9】



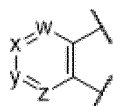
10

であり、(a) R^2 及び R^5 がメトキシであり、並びに R^4 が水素であるか；或いは、 R^2 が、水素、アミノ又はジメチルアミノであり、並びに R^4 及び R^5 の一方が水素であり、並びに R^4 及び R^5 の他方がメチルであるか、又は R^4 及び R^5 がメチルである場合； R^1 は、メチルではなく；(b) R^1 が 4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフラン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 の一方が水素であり、並びに R^4 及び R^5 の他方がメチルであるか、又は R^4 及び R^5 の両方がメチルである場合、 R^2 は、アミノではなく；

(5) 式：

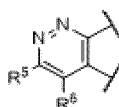
20

【化 10】



が、式：

【化 11】



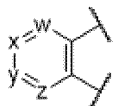
30

であり、(a) R^2 が、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、ジメチルアミノカルボニルメチルアミノ、又は 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルであり、 R^5 が、クロロ又は 6-メトキシピリジン-3-イルであり、及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、2-エトキシエチルではなく、並びに (b) R^2 が、4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ、4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、2-ヒドロキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イルアミノ、ジメチルアミノカルボニルメチルアミノ、又は 2-モルホリン-4-イルエチルアミノであり、 R^5 が、クロロ又は 6-メトキシピリジン-3-イルであり、並びに R^6 が水素である場合、 R^1 は、2-プロピルオキシエチルではなく；

40

(6) 式：

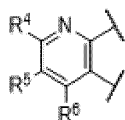
【化 12】



が、式：

50

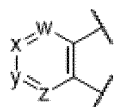
【化 1 3】



であり、R²が、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル又は4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノであり、R⁴及びR⁶が水素であり、並びにR⁵が、クロロ又は6-メトキシピリジン-3-イルである場合、R¹は、2-プロポキシエチルではなく；並びに

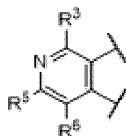
(7) 式：

【化 1 4】



が、式：

【化 1 5】

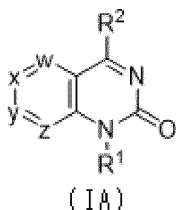


であり、R²が、2-イソプロピルオキシエチルアミノ、4-ヒドロキシ-シクロヘキシルアミノ、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノであり、R³及びR⁶が水素であり、並びにR⁵が6-メトキシピリジン-3-イルである場合、R¹は、2-プロポキシエチルではない。

【0 0 1 0】

第一の態様の一実施態様において、式 (I A) の化合物、又はそのその医薬として許容し得る塩が提供される：

【化 1 6】



(式中：

wは、CR³又はNであり；xは、CR⁴又はNであり；yは、CR⁵又はNであり；並びに、zは、CR⁶又はNであり、ここで：

R³は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミ

ノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^5 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w、x、y、及び z の 2 以下は、N であることができ、並びに (i i) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；並びに R^{10} は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルア

10

20

30

40

50

ルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

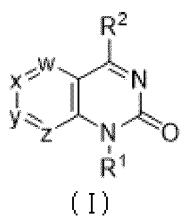
R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択され、但しここで R^1 がヘテロシクリルであり、並びに R^d 及び R^e の一方がヒドロキシである場合、 R^f は、ヒドロキシではない）。

【0011】

第一の態様の別の実施態様において、式（I）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩が提供される：

【化17】



（式中：

wは、 CR^3 又はNであり；xは、 CR^4 又はNであり；yは、 CR^5 又はNであり；並びに、zは、 CR^6 又はNであり、ここで：

R^3 及び R^5 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒド

ロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w 、 x 、 y 、及び z の2以下は、 N であることができ、並びに (ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a - R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O - R^8$ 、 $-N R^9 R^{10}$ 、又は $-X^b - R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリル、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；並びに

R^{10} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリアル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

10

20

30

40

50

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、ヒドロキシアアルキル、アルコシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

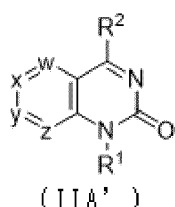
R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ （式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択される。

【0012】

第二の態様において、以下の化合物、又はその医薬として許容し得る塩；並びに、少なくとも1種の医薬として許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物が、提供される：

(a) 式 (IIA') の化合物：

【化18】



(式中：

w は、 CR^3 又は N であり； x は、 CR^4 又は N であり； y は、 CR^5 又は N であり；並びに、 z は、 CR^6 又は N であり、ここで：

R^3 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアアルキル、ヒドロキシアアルコキシ、ヒドロキシアアルキルアミノ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アルコシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコシカルボニル、ヒドロキシアアルキル、アルコシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^5 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアアルキル、ヒドロキシアアルコキシ、ヒドロキシアアルキルアミノ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アルコキシ

アルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w、x、y、及び z の 2 以下は、N であることができ、並びに (ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；並びに

R^{10} は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニルアルキル、チオウレイドアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換

10

20

30

40

50

されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

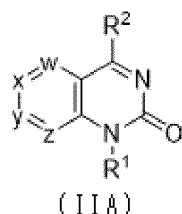
R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択され；但し、 R^1 がヘテロシクリルであり、並びに R^d 及び R^e の一方がヒドロキシである場合、 R^f は、ヒドロキシではないことを条件とする）；或いは

(b) 式 (IIA) の化合物：

【化 19】



(式中：

w は、 CR^3 又は N であり； x は、 CR^4 又は N であり； y は、 CR^5 又は N であり；並びに、 z は、 CR^6 又は N であり、ここで：

R^3 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^5 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノ

カルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアシル、ヒドロキシアシル、ヒドロキシアシルアミノ、アルコキシアシル、アルコキシアシル、アルコキシアシルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシル、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシル、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアシル、又はヘテロシクリルオキシアシルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシル、アルコキシル、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

10

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w、x、y、及び z の 2 以下は、N であることができ、並びに (ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

20

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアシル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアシル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

30

R^9 は、水素、アルキル、ジウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；並びに

R^{10} は、水素、アルキル、ジウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、アミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアシル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアシル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、そ

40

50

れ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

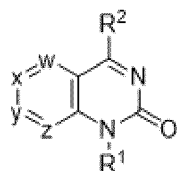
R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択される）；

(c) 式 (II) の化合物：

【化 20】



(II)

(式中：

w は、 CR^3 又は N であり； x は、 CR^4 又は N であり； y は、 CR^5 又は N であり；並びに、 z は、 CR^6 又は N であり、ここで：

R^3 及び R^5 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w 、 x 、 y 、及び z の 2 以下は、 N であることができ、並びに (ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1

つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ (式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている) であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり；並びに

R^{10} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニル(carbonyl)アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ (式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘ

10

20

30

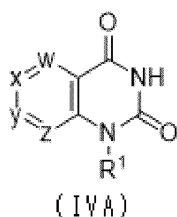
40

50

テロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである) から独立して選択される) ;

(d) 式 (I V A) の化合物 :

【化 2 1】



10

(式中 :

w は、 CR^3 又は N であり ; x は、 CR^4 又は N であり ; y は、 CR^5 又は N であり ; 並びに、z は、 CR^6 又は N であり、ここで :

R^3 及び R^5 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び/もしくは R^c により置換されており ;

20

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり ; 但し : (i) w、x、y、及び z の 2 以下は、N であることができ、(ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは、水素以外であり、並びに (iii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも 1 つは、水素であることを条件とし ;

30

R^1 は、5 ~ 8 員のシクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、及びスピロヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び/もしくは R^f により置換されており、ここで R^d 及び R^e は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、並びに R^f は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ (式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルから選択される) ; 又はそれらの互変異性体 ; 或いは

40

(e) 式 (I A')、(I A)、(I)、又は (I V) の化合物 ;

50

(又は、本明細書に開示されたそれらの任意の実施態様)。

【0013】

第三の態様において、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩の治療的有効量を患者へ投与することを含む、患者において MAT2A により媒介された疾患を治療する方法が、提供される。この第三の態様の第一の実施態様において、患者は、そのような治療の必要性が認められる。この第三の態様の第二の実施態様及びそこに含まれる第一の実施態様において、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩は、医薬組成物中で投与される。第三の態様の第三の実施態様及びそこに含まれる第二の実施態様において、疾患は、MAT2A の過剰発現により媒介される。第三の態様の第四の実施態様及びそこに含まれる第一、第二及び第三の実施態様において、疾患は、癌である。

10

【0014】

第四の態様において、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩の治療的有効量を患者へ投与することを含む、患者において MTAP ヌル癌を治療する方法が、提供される。第四の態様の第一の実施態様において、患者は、そのような治療の必要性が認められる。第四の態様の第二の実施態様及びそこに含まれる第一の実施態様において、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩は、医薬組成物中で投与される。

20

【0015】

第五の態様において、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 又は (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩の有効量を細胞と接触させることを含む、細胞中の MAT2A によるメチオニン及び ATP からの S-アデノシルメチオニン (SAM) の合成を阻害する方法が、提供される。

【0016】

第六の態様において、任意に医薬組成物中の、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩の治療的有効量を対象へ投与することを含む、患者において、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ (MTAP) 遺伝子発現の減少又は非存在、MTAP 遺伝子の非存在、又は MTAP タンパク質の低下した機能の特徴とする癌を治療する方法が、提供される。

30

【0017】

第七の態様において、細胞内の MAT2A によるメチオニン及び ATP からの S-アデノシルメチオニン (SAM) の合成を阻害するための、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩が、提供される。

40

【0018】

第八の態様において、患者における、MAT2A の過剰発現により媒介される疾患の治療における使用のための、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩が、提供される。

【0019】

第九の態様において、患者における、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ (MTAP) 遺伝子発現の減少又は非存在、MTAP 遺伝子の非存在、又は MTAP タンパク質の低下した機能の特徴とする癌の治療において使用するための、式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) もしくは (IV) の化合物 (又は本明細書に開示

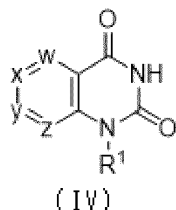
50

されたそれらの実施態様)、又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

【0020】

第十の態様において、式(IV)の化合物;もしくはその互変異性体;又はその医薬として許容し得る塩が提供され:

【化22】



10

(式中:

wは、 CR^3 又はNであり; xは、 CR^4 又はNであり; yは、 CR^5 又はNであり;並びに、zは、 CR^6 又はNであり、ここで:

R^3 及び R^5 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び/もしくは R^c により置換されており;

20

R^4 、及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり;但し:(i)w、x、y、及びzの2以下は、Nであることができ、(ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であり、並びに(iii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素であることを条件とし;

30

R^1 は、5~8員のシクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、及びスピロヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び/もしくは R^f により置換されており、ここで R^d 及び R^e は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され、並びに、 R^f は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ (式中、 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリル

40

50

である)である) ;

但し、式 (I V) の化合物は、以下ではない :

(1) R^1 は、(a) ヒドロキシ又はフルオロにより置換された、5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル又は5-ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン-2-イル ; (b) 3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルシクロペンチル ; 並びに、(c) フルオロ又はヒドロキシにより置換された、5-アミノメチルテトラヒドロフラン-2-イル : ではなく ;

(2) 式 :

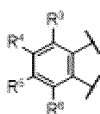
【化 2 3】



10

が、式 :

【化 2 4】



20

である場合で : (a) R^3 及び R^5 がフルオロであり、並びに R^4 及び R^6 が水素であるか ; 又は、 R^4 及び R^5 がフルオロであり、並びに R^3 及び R^6 が水素であるか ; 又は、 R^5 がフルオロであり、並びに R^3 、 R^4 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、シクロペンチル又はテトラヒドロフラン-3-イルではなく ; (b) R^5 がクロロであり、並びに R^3 、 R^4 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、フェニル、2-メトキシフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、3-メチルフェニル、2-エトキシフェニル、又は4-エトキシフェニルではなく ; (c) R^3 がフルオロであり、並びに R^4 、 R^5 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、4-クロロフェニルではなく ; (d) R^4 がブromoであり、並びに R^3 、 R^5 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、2, 4-ジブromoフェニル又は2-ブromo-4-メチルフェニルではなく ; (e) R^4 がクロロであり、 R^5 がブromoであり、並びに R^3 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、3-シアノフェニル、2-イソプロピルフェニル、1-メチルプロピルフェニル、又は3-シクロプロピルピリジン-4-イルではなく ; (f) R^4 がトリフルオロメチルであり、並びに R^3 、 R^5 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル又は5-クロロ-2-メトキシフェニルではなく ; (g) R^4 が2, 2-ジフルオロエトキシであり、並びに R^3 、 R^5 及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、ピペリジン-4-イルではなく ; 並びに、(h) R^5 がメトキシであり、並びに R^3 、 R^4 及び R^6 が水素であるか ; 又は、 R^4 及び R^5 がフルオロであり、 R^3 が水素であり並びに R^6 がメチルである場合、 R^1 は、フェニルではなく ;

30

(3) 式 :

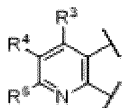
【化 2 5】



が、式 :

50

【化 2 6】



である場合で、(a) R^3 及び R^5 がメチルであり、並びに R^4 が水素である場合、 R^1 は、4-エトキシフェニルではなく；(b) R^3 が3-ペンチルオキシであり、 R^5 がメチルであり並びに R^4 が水素である場合、 R^1 は、2, 4, 6-トリメチルフェニルではなく；(c) R^4 及び R^5 がクロロであり、並びに R^3 が水素である場合、 R^1 は、2-イソプロピル-6-メチルフェニルではなく；(d) R^5 がトリフルオロメチルであり、並びに R^3 及び R^4 が水素である場合、 R^1 は、フェニル、4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル、又は4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルではなく；(e) R^4 がアミノであり、並びに R^3 及び R^5 が水素である場合、 R^1 は、フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、2-, 3-もしくは4-クロロフェニル、4-エチルフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、又は2-もしくは4-メトキシフェニルではなく；(f) R^4 がブromoであり、並びに R^3 及び R^5 が水素であるか；又は、 R^4 が水素であり、並びに R^3 及び R^5 の一方がメチルであり、並びに R^3 及び R^5 の他方が水素であるか；又は、 R^4 が水素であり、並びに R^3 及び R^5 がメチルであるか；又は、 R^5 がアミノであり、 R^3 及び R^4 が水素であるか； R^5 がアミノであり、 R^3 が水素であり、並びに R^4 がシアノであるか；又は、 R^4 が2-ヒドロキシエチルであり、 R^3 が水素であり、並びに R^5 がメチルである場合、 R^1 は、フェニルではなく；並びに、(g) R^3 がフラン-2-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である場合、 R^1 はシクロヘキシルではなく；

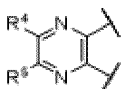
(4) 式：

【化 2 7】



が、式：

【化 2 8】



である場合で、(a) R^4 及び R^5 がメチルである場合、 R^1 は、フェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、又は4-メトキシフェニルではなく；並びに

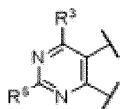
(5) 式：

【化 2 9】



が、式：

【化 30】



である場合で、R³及びR⁵がエチルアミノ又はクロロである場合、R¹は、フェニルではない)。

【0021】

第十の態様の一実施態様において、式(IV)のw、x、y、z、R¹、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、実施態様5、21、22、23、27から34、並びに以下にそこにおいて含まれる部分実施態様において規定されるものである。

【0022】

式(IV)の化合物は、式(IA)、(I)、(IIA)、及び(II)の化合物の合成のための中間体として有用であり、同じくMAT2Aを阻害する。

【発明を実施するための形態】

【0023】

詳細な説明

本発明を更に説明する前に、本発明は、本明細書に示された特定の実施態様に限定されないことは理解されるべきであり、並びに本明細書において使用される用語は、単に特定の実施態様を説明する目的であり、限定することは意図していないことも理解されるべきである。

【0024】

本明細書及び添付された請求項において使用される単数形「ある(a、an、及びthe)」は、文脈が別に明確に指示しない限りは、複数の言及も含む。請求項は、いずれか任意の要素を排除するように草案され得ることは更に留意することとする。従って、この言及は、請求項要素の列挙、又は「負の」限定の使用と結びつけて、「単に」、「唯一の」などのそのような排他的用語の使用の基となる先行詞として働くことが意図される。

【0025】

値の範囲が提供される場合、その範囲の及び任意の他の言及された上限と下限の間の、文脈が別に明確に指示しない限りは下限の単位の10分の1の各介在値、又はその言及された範囲内の介在値は、本発明内に包含されることは理解されるべきである。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立してそのより小さい範囲に含まれ、且つ同じく本発明内に包含され、言及された範囲内の任意の具体的に排除される限界に供されてよい。言及された範囲が、これらの限界の一方又は両方を含む場合、これらのいずれか又は両方を排除する範囲もまた、本発明に含まれる。別に規定しない限りは、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0026】

必要ならば、本明細書の任意の定義は、複合構造基を説明するための任意の他の定義と組合せて使用されてよい。慣例により、任意のそのような定義の後方の要素は、それが親部分へ結合するものである。例えば、複合基アルコキシアルキルは、アルコキシ基は、アルキル基を介して親分子に結合していることを意味する。

【0027】

本明細書において考察される刊行物は、本出願の出願日に先立ちそれらが開示されたもののみ提供される。更に、提供される刊行日は、実際の刊行日と異なることがあり、これは独立して確認される必要がある。

【0028】

定義：

別に言及しない限りは、本明細書及び請求項において使用される以下の用語は、本出願

10

20

30

40

50

の目的のために定義され、且つ以下の意味を有する：

【0029】

「アルキル」は、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和された一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の飽和された一価の炭化水素ラジカル、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチルなどを意味する。用語「アルキル」は、「アルキレン」基を含んでよいことは、当業者により認められるであろう。

【0030】

「アルキレン」は、別に言及しない限りは、1～6個の炭素原子の直鎖の飽和された二価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の飽和された二価の炭化水素ラジカル、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

10

【0031】

「アルケニル」は、二重結合を含む、2～6個の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の一価の炭化水素ラジカル、例えば、プロペニル、ブテニルなどを意味する。

【0032】

「アルキニル」は、三重結合を含む、2～6個の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の一価の炭化水素ラジカル、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニルなどを意味する。

【0033】

「アルコキシ」は、Rが先に定義されたアルキルである、-ORラジカル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又は2-プロポキシ、n-、i s o-、もしくはt e r t-ブトキシなどを意味する。

20

【0034】

「アルコキシアルキル」は、先に定義されたように、1個のアルコキシ基により置換された、1～6個の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素の分岐鎖の一価の炭化水素ラジカル、例えば、2-メトキシエチル、1-、2-、又は3-メトキシプロピル、2-エトキシエチルなどを意味する。

【0035】

「アルコキシアルコキシ」は、Rが先に定義されたアルコキシアルキルである、-ORラジカル、例えば、メトキシエチルオキシ、エチルオキシプロピルオキシなどを意味する。

30

【0036】

「アルコキシアルキルアミノ」は、各々先に定義されたような、Rが水素又はアルキルであり、及びR'がアルコキシアルキルである、-NRR'ラジカル、例えば、メトキシエチルアミノ、メトキシプロピルアミノなどを意味する。

【0037】

「アルキルカルボニル」は、Rが本明細書において規定されたアルキルである、-C(O)Rラジカル、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニルなどを意味する。

【0038】

「アルコキシカルボニル」は、Rが先に定義されたアルキルである、-C(O)ORラジカル、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどを意味する。

40

【0039】

「アルコキシカルボキシアルキル」は、アルコキシカルボキシ基により置換されている、先に定義された、アルキルラジカル、例えば、メチルカルボキシメチル、エチルカルボキシエチルなどを意味する。

【0040】

「アルキルチオ」は、Rが先に定義されたようなアルキルである、-SRラジカル、例えば、メチルチオ、エチルチオなどを意味する。

【0041】

「アルキルスルホニル」は、Rが先に定義されたようなアルキルである、-SO₂Rラ

50

ジカル、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどを意味する。

【0042】

「アルキルスルホニルアルキル」は、Rが先に定義されたようなアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-\text{SO}_2\text{R}$ ラジカル、例えば、メチルスルホニルエチル、エチルスルホニルメチルなどを意味する。

【0043】

「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ を意味する。

【0044】

「アルキルアミノ」は、Rが先に定義されたアルキルである、 $-\text{NHR}$ ラジカル、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、又は2-プロピルアミノなどを意味する。

10

【0045】

「アミノアルキル」は、各々本明細書において規定されたような、R'及びR"が、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はアルキルカルボニルである、 $-\text{NR}'\text{R}''$ により置換された、1～6個の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素の分岐鎖の一価の炭化水素ラジカル、例えば、アミノメチル、アミノエチル、メチルアミノメチルなどを意味する。

【0046】

「アミノアルコキシ」は、Rが先に定義されたようなアミノアルキルである、 $-\text{OR}$ ラジカル、例えば、アミノエチルオキシ、メチルアミノプロピルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ジエチルアミノプロピルオキシなどを意味する。

20

【0047】

「アミノアルキルアミノ」は、各々先に定義されたような、Rが水素又はアルキルであり、並びにR'がアミノアルキルである、 $-\text{NRR}'$ ラジカル、例えば、アミノエチルアミノ、メチルアミノプロピルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、ジエチルアミノプロピルアミノなどを意味する。

【0048】

「アミノカルボニル」は、 $-\text{CONH}_2$ ラジカルを意味する。

【0049】

「アルキルアミノカルボニル」は、Rが先に定義されたようなアルキルである、 $-\text{CONHR}$ ラジカル、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニルなどを意味する。

30

【0050】

「アミノスルホニル」は、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ラジカルを意味する。

【0051】

「アミノスルホニルアルキル」は、先に定義されたような、Rが水素又はアルキルであり、並びにR'が水素、アルキル、もしくはシクロアルキルであるか、又はR及びR'がそれらが結合された窒素原子と一緒にヘテロシクリルを形成する、 $-(\text{アルキレン})-\text{SO}_2\text{NRR}'$ ラジカル、例えば、メチルアミノスルホニルエチル、ジメチルスルホニルエチルなどを意味する。

40

【0052】

「アルキルアミノスルホニル」は、Rが先に定義されたアルキルである、 $-\text{SO}_2\text{NHR}$ ラジカル、例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニルなどを意味する。

【0053】

「アミノカルボニルアルキル」は、各々本明細書において定義されたような、R'及びR"が独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルコキシアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-\text{CONRR}'$ ラジカル、例えば、アミノカルボニルエチル、メチルアミノカルボニルエチル、ジメチルアミノカルボニルエチルなどを意味する。

【0054】

「アミノスルホニルアルキル」は、各々本明細書において定義されたように、R'及びR

50

”が独立して水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアルコキシアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-\text{SO}_2\text{NR}R'$ ラジカル、例えば、アミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルエチル、ジメチルアミノスルホニルエチルなどを意味する。

【0055】

「アリール」は、6～10個の環原子の一価の単環又は二環の芳香族炭化水素ラジカル、例えば、フェニル又はナフチルを意味する。

【0056】

「アラルキル」は、Rが先に定義されたようなアリールである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカル、例えば、ベンジル、フェネチルなどを意味する。

【0057】

「架橋したシクロアルキル」は、2個の非隣接環原子が、 $(\text{C}R R')$ n 基（式中、 n は、1～3であり、及び各Rは、独立してH又はメチルである）（本明細書において架橋基とも称される）により連結されている、飽和された単環の5～7員の炭化水素ラジカルを意味する。架橋したシクロアルキルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される1又は2個の置換基により任意に置換されている。架橋したシクロアルキルの例は、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプタン、ビスクロ〔2.2.2〕オクタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0058】

「架橋したシクロアルキルアルキル」は、Rが先に定義されたような架橋したシクロアルキルである、 $-(\text{アルキレン}(\text{alkylnene}))-R$ ラジカルを意味する。例は、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0059】

「架橋したヘテロシクリル」は、2個の非隣接環原子が、 $(\text{C}R R')$ n 基（式中、 n は、1～3であり、及び各Rは、独立してH又はメチルである）（本明細書において架橋基とも称される）により連結されている、5～7個の環炭素の環原子を有し、並びにここで更に架橋基の原子を含む、1又は2個の環炭素原子は、N、O、又はS(O) n （式中、 n は、0～2の整数である）から選択されたヘテロ原子により置き換えられている、飽和された単環の環を意味する。架橋したヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される1又は2個の置換基により、任意に置換されている。例は、2-アザビスクロ〔2.2.2〕オクタン、キヌクリジン、7-オキサビスクロ〔2.2.1〕ヘプタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0060】

「架橋したヘテロシクリルアルキル」は、Rが先に定義されたような架橋したヘテロシクリル（特定の架橋したヘテロシクリル環を含む）である、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカルを意味する。

【0061】

「シクロアルキル」は、飽和されているか又は1個の二重結合を含み得る、3～6個の炭素原子の単環の一価の炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルは、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。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、1-シアノシクロプロパー-1-イル、1-シアノメチルシクロプロパー-1-イル、3-フルオロシクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。シクロアルキルが二重結合を含む場合、これは本明細書においてシクロアルケニルと称される。

【0062】

「シクロアルキルアルキル」は、Rが先に定義されたようなシクロアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカルを意味する。例は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0063】

「シクロアルキルアルキルオキシ」は、Rが先に定義されたようなシクロアルキルアル

10

20

30

40

50

キルである、 $-O-R$ ラジカルを意味する。例は、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0064】

「シクロアルキルオキシアルキル」は、 R が先に定義されたようなシクロアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-OR$ ラジカルを意味する。例は、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロブチルオキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0065】

「シクロアルキルスルホニルアミノ」は、各々先に定義されたように、 R が水素又はアルキルであり、及び R' がシクロアルキルである、 $-NRSO_2-R'$ ラジカルを意味する。例は、シクロプロピルスルホニルアミノ、 N -シクロプロピルスルホニル $N(CH_3)$ などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0066】

「シアノアルキル」は、シアノ基により置換された、先に定義されたような、アルキルラジカル、例えば、シアノメチル、シアノエチルなどを意味する。

【0067】

「カルボキシ」は、 $-COOH$ ラジカルを意味する。

【0068】

「カルボキシアルキル」は、カルボキシ基により置換されている、先に定義されたような、アルキルラジカル、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなどを意味する。

【0069】

「ジュウテロアルキル」は、アルキル鎖中の 1～6 個の水素原子が、重水素原子により置き換えられている、先に定義されたような、アルキルラジカルを意味する。例は、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CHD_2$ などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0070】

「ジアルキルアミノ」は、 R 及び R' が先に定義されたようなアルキルである、 $-NRR'$ ラジカル、例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノなどを意味する。

【0071】

「ジアルキルアミノカルボニル」は、 R 及び R' が先に定義されたようなアルキルである、 $-CONRR'$ ラジカル、例えば、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルなどを意味する。

【0072】

「ジアルキルアミノスルホニル」は、 R 及び R' が先に定義されたようなアルキルである、 $-SO_2NRR'$ ラジカル、例えば、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルなどを意味する。

【0073】

「縮合したシクロアルキル」は、本明細書において定義されたような、フェニル又は 5-もしくは 6-員のヘテロアリール環に縮合され、並びにアルキル、ハロ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、及びシアノから独立して選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基により任意に置換されている、3～6 個の炭素原子の飽和された一価の炭化水素ラジカルを意味する。例は、テトラヒドロナフチル、4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-インドリル、4，5，6，7-テトラヒドロベンゾオキサゾリルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0074】

「縮合したヘテロシクリル」は、本明細書において定義されたような、シクロアルキル、フェニル又は 5-もしくは 6-員のヘテロアリール環に縮合した、本明細書において規定されたヘテロシクリルを意味する。縮合したヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基により任意に置換されている。例は、4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジニル、1，2，3，4-テトラヒドロキノリニル、3，4-ジヒドロキノリン

10

20

30

40

50

－2（1H）－オンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0075】

「縮合したヘテロシクリルアルキル」は、Rが先に定義されたような、縮合したヘテロシクリルオキシ（特定の縮合したヘテロシクリル環を含む）である、－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。

【0076】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを、好ましくはフルオロ又はクロロを意味する。

【0077】

「ハロアルキル」は、様々なハロゲンにより置換されているものを含む、フッ素又は塩素などの、1～5個のハロゲン原子により置換されている、先に定義されたようなアルキルラジカル、例えば、－CH₂Cl、－CF₃、－CHF₂、－CH₂CF₃、－CF₂CF₃、－CF（CH₃）₂などを意味する。アルキルが、フルオロのみにより置換されている場合、これは本出願において、フルオロアルキルと称することができる。

【0078】

「ハロアルコキシ」は、Rが先に定義されたハロアルキルである、－ORラジカル、例えば、－OCF₃、－OCHF₂などを意味する。Rがアルキルがフルオロのみにより置換されているハロアルキルである場合、これは本出願において、フルオロアルコキシと称される。

【0079】

「ハロアルコシアルキル」は、各々先に定義された、ハロアルコキシにより置換されている、アルキルラジカル、例えば、トリフルオロメトキシエチルなどを意味する。

【0080】

「ヘテロアルキレン」は、1個の炭素原子が、－O－、－NR－、－NR'CO－、－CONR'－、SO₂NR'－、又は－NR'S₂O－により置き換えられている（式中、R及びR'は、別に言及しない限り、独立して、H又は、本明細書において規定されたアルキルである）、2～6個の炭素原子の直鎖の飽和された二価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素原子の分岐鎖の飽和された二価の炭化水素ラジカル、例えば、－CH₂O－、－OCH₂－、－（CH₂）₂O－、－O（CH₂）₂－、－（CH₂）₂NH－、－NH（CH₂）₂－などを意味する。

【0081】

「ヒドロキシアルキル」は、2個のヒドロキシ基が存在する場合、これらは同じ炭素原子上に両方共存しないことを条件として、1又は2個のヒドロキシ基により置換されている、1～6個の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6個の炭素の分岐鎖の一価の炭化水素ラジカルを意味する。代表例は、ヒドロキシメチル、2－ヒドロキシエチル、2－ヒドロキシプロピル、3－ヒドロキシプロピル、1－（ヒドロキシメチル）－2－メチルプロピル、2－ヒドロキシブチル、3－ヒドロキシブチル、4－ヒドロキシブチル、2，3－ジヒドロキシプロピル、1－（ヒドロキシメチル）－2－ヒドロキシエチル、2，3－ジヒドロキシブチル、3，4－ジヒドロキシブチル及び2－（ヒドロキシメチル）－3－ヒドロキシプロピル、好ましくは2－ヒドロキシエチル、2，3－ジヒドロキシプロピル、及び1－（ヒドロキシメチル）－2－ヒドロキシエチルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0082】

「ヒドロキシアルコキシ」は、Rが先に定義されたヒドロキシアルキルである、－ORラジカル、例えば、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシプロピルオキシなどを意味する。

【0083】

「ヒドロキシアルキルアミノ」は、各々先に定義されたように、Rが水素又はアルキルであり、並びにR'がヒドロキシアルキルである、－NR₂R'ラジカル、例えば、ヒドロキシエチルアミノ、ヒドロキシプロピルアミノなどを意味する。

【0084】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリール」は、特に言及しない限りは、1種以上（一実施態様において、1、2又は3個）の環原子が、N、O、又はSから選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である、5～10個の環原子の一価の単環又は二環の芳香族ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の非限定例は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル(pyrimindinyl)、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどを含む。本明細書に規定されたように、用語「ヘテロアリール」及び「アリール」は、相互に排他的である。ヘテロアリール環が5－又は6個の環原子を含む場合、これは本明細書において5－又は6－員のヘテロアリールとも称される。

【0085】

「ヘテロアラルキル」は、Rが先に定義されたヘテロアリール（特定の環を含む）である、－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。

【0086】

「ヘテロアリールオキシ」は、Rが先に定義されたヘテロアリール（特定の環を含む）である、－ORを意味する。

【0087】

「ヘテロアラルキルオキシ」は、Rが先に定義されたヘテロアリール（特定の環を含む）である、－O－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。

【0088】

「ヘテロアリールカルボニル」は、Rが先に定義されたヘテロアリール（特定の環を含む）である、－CORを意味する。

【0089】

「ヘテロアリールアミノ」は、先に定義されたように、Rが水素又はアルキルであり、及びR'がヘテロアリール（特定の環を含む）である、－NR R'を意味する。

【0090】

「ヘテロシクリル」は、1又は2個の環原子が、N、O、又はS（O）_n（式中、nは、0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、Cである、4～8個の環原子の飽和又は不飽和の一価の単環基を意味する。加えてヘテロシクリル環内の1又は2個の環炭素原子は、任意に－CO－基により置き換えることができる。更に具体的には、用語ヘテロシクリルは、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2－オキソピロリジニル、2－オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、テトラヒドロ－ピラニル、チオモルホリノなどを含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、これは、この環は芳香族ではないことを条件として、1又は2個の環二重結合を含むことができる。ヘテロシクリルが少なくとも1個の窒素原子を含む場合、これは、本明細書においてヘテロシクロアミノと称されてよい。

【0091】

「ヘテロシクリルアルキル」は、Rが先に定義されたヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である、－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。例えば、オキセタニルエチル、ピペリジニルエチルなど。

【0092】

「ヘテロシクリルオキシ」は、Rが先に定義されたヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である、－ORラジカルを意味する。

【0093】

10

20

30

40

50

「ヘテロシクリルアルキルオキシ」は、Rが先に定義されたヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である、 $-O-$ （アルキレン） $-R$ ラジカルを意味する。例えば、オキセタニルエチルオキシ、ピペリジニルエチルオキシなど。

【0094】

「ヘテロシクリルカルボニル」は、Rが先に定義されたヘテロシクリル（特定の環を含む）である、 $-C(=O)R$ を意味する。

【0095】

「ヘテロシクリルアミノ」は、先に定義されたように、Rが水素又はアルキルであり、及びR'がヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である、 $-N(R)R'$ ラジカルを意味する。

【0096】

「ヘテロシクリルオキシアルキル」は、Rが先に定義されたヘテロシクリル（特定のヘテロシクリル環を含む）である、 $-(R)O(R')$ ラジカルを意味する。例えば、オキセタニルオキシエチル、ピペリジニルオキシエチルなど。

【0097】

「ヘテロシクリルオキシアルコキシ」は、Rが先に定義されたヘテロシクリルオキシ（特定のヘテロシクリル環を含む）である、 $-(R)O-(R')$ ラジカルを意味する。例えば、オキセタニルオキシエチルオキシ、ピペリジニルオキシエチルオキシなど。

【0098】

「ヘテロシクリルオキシアルキルアミノ」は、先に定義されたように、Rが水素又はアルキルであり、及びR'がヘテロシクリルオキシ（特定のヘテロシクリル環を含む）である、 $-N(R)O(R')$ ラジカルを意味する。例えば、オキセタニルオキシエチルアミノ、ピペリジニルオキシエチルアミノなど。

【0099】

単独で又は組合せて本明細書において使用される「オキソ」は、 $=O$ を指す。

【0100】

本明細書において使用される「医薬として許容し得る塩」とは、本明細書記載の化合物上に認められた特定の置換基に応じ、比較的無毒の酸又は塩基により調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本明細書に開示された化合物が、比較的酸性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を、無希釈又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。医薬として許容し得る無機塩基由来の塩の例は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む。医薬として許容し得る有機塩基由来の塩は、第一級、第二級及び第三級アミンの塩を含み、これは、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの、置換アミン、環状アミン、天然のアミンなどを含む。本発明の化合物が、比較的塩基性の官能基を含む場合、そのような化合物の中性型を、無希釈又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分量の所望の酸と接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。医薬として許容し得る酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、カルボン酸、カルボン酸一水素、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素、又は亜リン酸などの無機酸由来のもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの、比較的無毒の有機酸由来の塩を含む。同じく、アルギネートなどのアミノ酸の塩、並びにグルクロン酸又はガラクトン酸及び同類のもののような有機酸

10

20

30

40

50

の塩も含まれる（例えば、Berge、S.M.ら、“Pharmaceutical Salts”、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1-19参照）。本発明のある種の特定の化合物は、この化合物が、塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかへ変換されることを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含む。

【0101】

本化合物の中性型は、塩を、塩基又は酸と接触させ、及び通常の様式で親化合物を単離することにより、再生されてよい。本化合物の親型は、極性溶媒中の溶解度など、ある種の物理特性において、様々な塩型とは異なるが、そうでなければ、これらの塩は、本発明の目的に関してその化合物の親型と同等である。

【0102】

本開示はまた、本開示の化合物の保護された誘導体も含む。例えば、本開示の化合物が、ヒドロキシ、カルボキシ、チオールなどの基又は窒素原子（複数可）を含む任意の基を含む場合、これらの基は、好適な保護基により保護されることができる。好適な保護基の包括的リストは、T.W. Greene、Protective Groups in Organic 合成、第5版、John Wiley & Sons、Inc. (2014)に認めることができ、その開示はその全体が参照により本明細書に組み入れられている。本開示の化合物の保護された誘導体は、当該技術分野において周知の方法により調製され得る。

【0103】

本開示はまた、式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）の化合物、又はその医薬として許容し得る塩のプロドラッグも含む。本明細書記載の化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学変化を容易に受け、本発明の化合物を提供するそのような化合物である。プロドラッグの非限定的例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後活性実体であるカルボン酸へ代謝により加水分解される化合物であろう。加えてプロドラッグは、エクスピボ環境において、化学的又は生化学的方法により、本発明の化合物へ転換されることができる。例えばプロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に、経皮貼付貯蔵庫内に配置される場合、本発明の化合物へゆっくり転換されることができる。

【0104】

式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）のある種の化合物は、非溶媒和型並びに水和型を含む溶媒和型で存在することができる。概して、溶媒和型は、非溶媒和型と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）のある種の化合物は、複数の結晶型又は非晶質型で存在してよい。概して、全ての物理型は、本開示により企図された用途に関して同等であり、且つ本開示の範囲内であることが意図されている。

【0105】

式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）のある種の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体及び個々の異性体（例えば、個別のエナンチオマー）は全て、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。立体化学表記が示される場合、これらの異性体の一方が存在し、且つ他方の異性体を実質的に存在しない化合物を指すことを意味する。別の異性体が「実質的に存在しない」とは、これら2種の異性体が少なくとも80／20の比、より好ましくは90／10、又は95／5もしくはそれ以上であることを指摘している。一部の実施態様において、異性体の一方は、少なくとも99%の量で存在するであろう。

【0106】

式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）の化合物はまた、そのような化合物を構成する1種以上の原子の同位体を非天然の量で含んでよい。同位体の非天然の量は、1種以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる、問題の原子の天然において認められる量から、100%の量までの範囲として定義されてよい。式（I）、（IA）、（II）、（IIA）及び（IVA）及び（IV）の化合物（並びに特

10

20

30

40

50

定の化合物を含む、本明細書に開示されたそれらの任意の実施態様)などの本発明の化合物に組み込むことができる例証的同位体は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば各々、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I などを含む。同位体-標識された化合物(例えば、 ^3H 及び ^{14}C により標識されたもの)は、化合物又は基質の組織分布アッセイにおいて有用であることができる。トリチウム化された(すなわち、 ^3H)及び炭素-14(すなわち、 ^{14}C)同位体は、それらの調製及び検出能を容易にする為に有用であることができる。更に、重水素(すなわち、 ^2H)などのより重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性(例えば、増大したインビボ半減期又は減少された必要用量)から、ある種の治療的利点をもたらし得る。一部の実施態様において、下記表1に含まれる、本明細書に開示された化合物において、1種以上の水素原子は、 ^2H 又は ^3H により置き換えられるか、或いは1種以上の炭素原子は、 ^{13}C —もしくは ^{14}C —濃縮炭素により置き換えられる。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{15}F などの、陽電子放出する同位体は、基質受容体占拠を調べるための陽電子放出断層撮影(PET)試験に有用である。同位体標識された化合物は一般に、同位体標識された試薬を、同位体標識されない試薬と置き換えることにより、本明細書のスキーム又は実施例において明らかにされた手順に類似した手順に従い調製され得る。

【0107】

「任意に置換されたアリール」は、アルキル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びシアノから独立して選択される1、2又は3個の置換基により任意に置換されているアリールを意味する。

【0108】

「任意に置換されたヘテロアリール」は、アルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、及びシアノから独立して選択される1、2又は3個の置換基により任意に置換されている先に定義されたヘテロアリールを意味する。

【0109】

「任意に置換されたヘテロシクリル」は、別に言及しない限りは、アルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びシアノから独立して選択される1、2又は3個の置換基により任意に置換されている先に定義されたヘテロシクリルを意味する。

【0110】

「医薬として許容し得る担体又は賦形剤」は、一般に安全で、無毒であり、生物学的にもその他においても望ましくないことはない、医薬組成物の調製において有用である担体又は賦形剤を意味し、且つ獣医学用途並びにヒト医薬用途に許容し得る担体又は賦形剤を含む。本明細書及び請求項において使用される「医薬として許容し得る担体／賦形剤」は、1種及び2種以上のそのような賦形剤の両方を含む。

【0111】

「スピロシクロアルキル」は、6～10個の環炭素原子を有する、飽和された二環式環であって、ここでこれらの環は、ただ1個の原子を介して接続されており、この接続原子はまた、スピロ原子とも称され、最も頻繁には第4級炭素(「スピロ炭素」)であるものを意味する。スピロシクロアルキル環は、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、及びシアノから独立して選択される1又は2個の置換基により、任意に置換される。代表例は、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[3.4]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[4.4]ノナン(1:2:1:1)などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0112】

「スピロシクロアルキルアルキル」は、Rが、先に定義されたスピロシクロアルキル（特定のスピロシクロアルキルを含む）である、－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。

【0113】

「スピロヘテロシクリル」は、6～10個の環炭素原子を有する、飽和された二環式環であって、ここで1、2又は3個の環原子は、N、O、又はS（O）_n（ここでnは0～2の整数である）から選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子は、Cであり、並びにこれらの環は、ただ1個の原子を介して接続されており、この接続原子はまた、スピロ原子とも称され、最も頻繁には第4級炭素（「スピロ炭素」）であるものを意味する。スピロヘテロシクリルは、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、又はシアノから独立して選択される1又は2個の置換基により、任意に置換される。代表例は、2，6－ジアザスピロ〔3，3〕ヘプタン、2，6－ジアザスピロ〔3，4〕オクタン、2－アザスピロ〔3，4〕オクタン、2－アザスピロ〔3，5〕ノナン、2，7－ジアザスピロ〔4，4〕ノナンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0114】

「スピロヘテロシクリルアルキル」は、Rが、先に定義されたスピロヘテロシクリル（特定のスピロヘテロシクリルを含む）である、－（アルキレン）－Rラジカルを意味する。

【0115】

「スルホニルアミノ」は、Rが水素又はアルキルであり、並びにR'が、各基が本明細書において定義されている、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルである、－NRSO₂R'ラジカルを意味する。

20

【0116】

「置換されたシクロアルキル」は、1、2又は3個の置換基により置換されている3～6個の炭素原子の飽和された単環の一価の炭化水素ラジカルであって、ここで3個の置換基のうちの2個は、アルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロアルキル、又はハロアルコキシから独立して選択され、並びに第3の置換基は、アルキル、ハロ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、又はシアノであるものを意味する。例は、3－ヒドロキシ－3－トリフルオロシクロブチル、2，2－ジメチル－3－ヒドロキシシクロブチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0117】

「置換されたシクロアルキルアルキル」は、－（アルキレン）－置換シクロアルキルを意味し、各用語は本明細書において定義されている。例は、1－ヒドロキシメチルシクロプロパ－1－イルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0118】

本明細書において使用される「約」は、誤差の範囲内で変動可能な値を意味する、それを修飾する数値を適格とすることが意図される。チャート又はデータ表内に示される平均値に対する標準偏差などの、特定の誤差範囲が列挙されない場合、この用語は、列挙された値及び範囲の±10%、好ましくは±5%が包含される範囲を意味すると理解されることとする。

40

【0119】

本明細書において使用される「疾患」は、一般に、正常機能を損なっているヒトもしくは動物の体又はその部分の一つの異常な状態を反映し、代表的には兆候及び症状を識別することにより顕在化され、且つヒト又は動物が減少された生存の期間又は質を有することを引き起こす点で、用語「障害」、「症候群」、及び「病態」（医学的状态）と同義語であり、これらと互換的に使用されることが意図されている。

【0120】

「患者」は、一般に、用語「対象」と同義語であり、且つ本明細書において使用されるように、ヒトを含む全ての哺乳動物を含む。患者の例は、ヒト、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウサギなどの家畜、並びにイヌ、ネコ、ウサギ、及びウマなどの伴侶動物を含む

50

。好ましくは、患者はヒトである。

【0121】

本明細書において使用される「治療の必要性」は、対象が治療を必要とするか又は治療から恩恵を受けるかの、医師又は他の診療者による判断を指す。この判断は、医師又は診療者の専門知識の領域内である様々な要因を基に成される。

【0122】

「投与」、「投与する」及び同類のものは、例えば、患者、細胞、組織、臓器、又は生物学的液体に適用される場合、例えば、式（I）の化合物、それを含有する医薬組成物、又は診断薬の、対象、細胞、組織、臓器、又は生物学的液体との接触を指す。細胞の状況において、投与は、試薬の細胞への（例えば、インビトロ又はエクスピボにおける）接触、並びに液体が細胞と接触している液体への試薬の接触を含む。

10

【0123】

本明細書において使用される「治療的有効量」は、単独で又は医薬組成物の一部としてのいずれかで、並びに単回投与量又は一連の投与量の一部としてのいずれかで、疾患を治療するために患者へ投与される場合、疾患のそのような治療に影響を及ぼすのに十分である、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物又は本明細書記載の部分実施態様及び／もしくはその医薬として許容し得る塩の量を意味する。「治療的有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに治療される哺乳動物の年齢、体重などに応じて、変動するであろう。治療的有効量は、相対的な生理的作用を測定することにより、確定され得、並びに投薬レジメン及び対象の病態の診断解析などと結びつけて調節され得る。例として投与後特定の時点での式（I）の化合物（又は、例えばその代謝産物）の血清レベルの測定は、治療的有効量を使用されるかどうかの指標であることができる。

20

【0124】

疾患の「治療する」又は「治療」は、以下を含む：

（1）疾患の予防、すなわち疾患に曝露されるか又は素因があるが、その疾患の症状はまだ経験していないか又は顕在化していない哺乳動物において、疾患の臨床症状の、顕在化を引き起こすことを防ぐこと；

（2）疾患の阻害、すなわち、疾患又はその臨床症状の顕在化の停止又は軽減；或いは

（3）疾患の緩和、すなわち疾患又はその臨床症状の退行を引き起こすこと。

30

【0125】

MAT2Aに関連した「阻害する」、「軽減する」又はこれらの用語の任意の変形は、所望の結果を達成するための何らかの測定可能な減少又は完全な阻害を含む。例えば、MAT2A活性のその正常活性と比べた減少の、約、最大で約、又は少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、もしくはそれよりも多い減少、又はその中で誘導可能な任意の範囲の減少が存在してよい。

【0126】

「ウレイド」は、R及びR'が独立して水素又は先に定義されたアルキルである、 $-NHCONRR'$ ラジカル、例えば、 $-NHCONH$ メチル、 $-NHCON(CH_3)_2$ などを意味する。「チオウレイドアルキル」は、R及びR'が独立して水素又は先に定義されたアルキルである、 $-(アルキレン)-NH-SO_2-NRR'$ ラジカル、例えばエチレン $-NH-SO_2-NH$ メチル、 $-プロピレン-NH-SO_2-NH_2$ などを意味する。

40

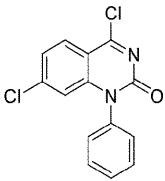
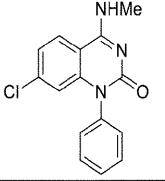
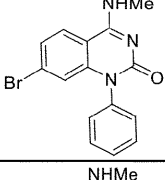
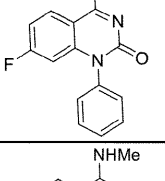
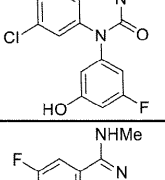
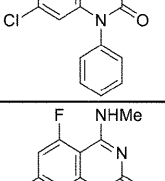
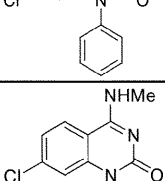
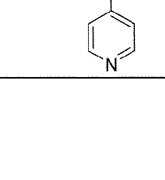
【0127】

式（I）の代表的化合物は、下記表1に列举される：

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	構造	名称	質量スペクトル
1		4, 7-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
2		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
3		7-ブromo-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
4		7-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
5		7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-4-(メチルアミノ)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
6		7-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
7		7-クロロ-5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
8		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-4-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	

10

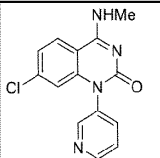
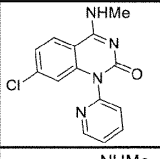
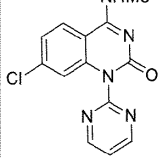
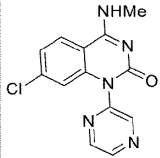
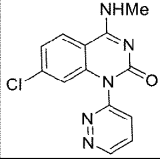
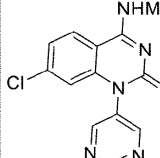
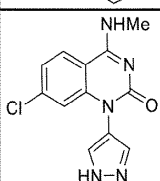
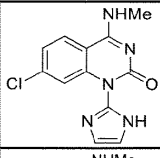
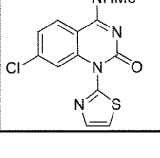
20

30

40

50

【表 1 - 2】

9		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
10		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
11		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-ピリミジン-2-イル-キナゾリン-2(1H)-オン	
12		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
13		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
14		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
15		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
16		7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	
17		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(チアゾール-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	

10

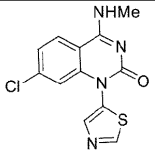
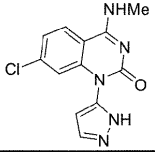
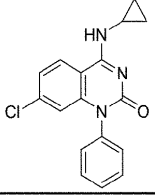
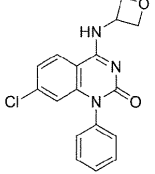
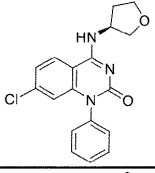
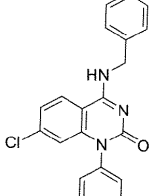
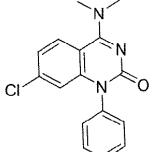
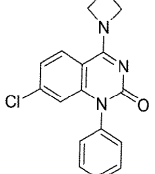
20

30

40

50

【表 1 - 3】

18		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-((チアゾール-5-イル)-キナゾリ ン-2(1H)-オン	
19		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-((1H-ピラゾール-5-イル)-キナ ゾリン-2(1H)-オン	
20		7-クロロ-4-(シクロプロピルア ミノ)-1-フェニルキナゾリン- 2(1H)-オン	
21		7-クロロ-4-(オキセタン-3-イ ルアミノ)-1-フェニルキナゾリ ン-2(1H)-オン	
22		(S)-7-クロロ-1-フェニル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オ ン	
23		4-(ベンジルアミノ)-7-クロロ- 1-フェニル-キナゾリン-2(1H)- オン	
24		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)- 1-フェニル-キナゾリン-2(1H)- オン	
25		4-(アゼチジン-1-イル)-7-クロ ロ-1-フェニル-キナゾリン- 2(1H)-オン	

10

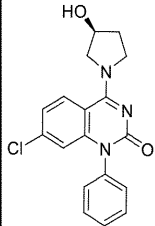
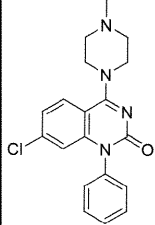
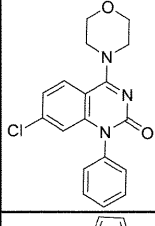
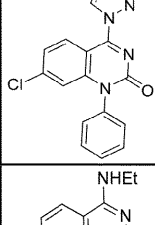
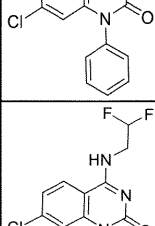
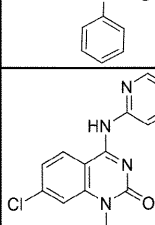
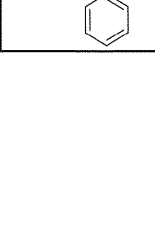
20

30

40

50

【表 1 - 4】

26		(S)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシ ピロリジン-1-イル)-1-フェニル キナゾリン-2(1H)-オン	
27		7-クロロ-4-(4-メチルピペラジ ン-1-イル)-1-フェニル-キナゾ リン-2(1H)-オン	
28		7-クロロ-4-モルホリノ-1-フェ ニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
29		7-クロロ-1-フェニル-4-(1H-ピ ラゾール-1-イル)キナゾリン- 2(1H)-オン	
30		7-クロロ-4-(エチルアミノ)-1- フェニル-キナゾリン-2(1H)-オ ン	
31		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロ エチル)アミノ)-1-フェニル-キ ナゾリン-2(1H)-オン	
32		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリ ジン-2-イル-アミノ)キナゾリン -2(1H)-オン	

10

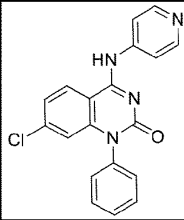
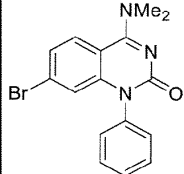
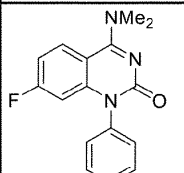
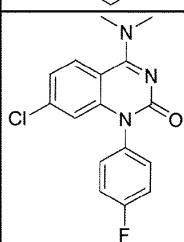
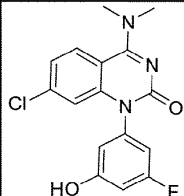
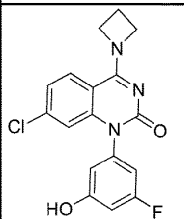
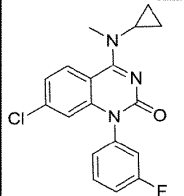
20

30

40

50

【表 1 - 5】

33		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
34		7-ブromo-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
35		4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン	
36		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	
37		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	
38		4-アゼチジニル-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
39		7-クロロ-4-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

40		4-アミノ-7-クロロ-1-(5-フル オロ-3-ヒドロキシフェニル)-ヒ ドロキナゾリン-2-オン	
41		4-アミノ-7-クロロ-1-(4-フル オロフェニル)-ヒドロ-キナゾリ ン-2-オン	
42		7, 8-ジクロロ-4-(ジメチルアミ ノ)-1-フェニルキナゾリン- 2 (1H)-オン	
43		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)- 8-メチル-1-フェニル-キナゾリ ン-2 (1H)-オン	
44		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1- フェニル-キナゾリン-2 (1H)-オ ン	
45		7-シクロプロピル-4-(メチルア ミノ)-1-フェニルキナゾリン- 2 (1H)-オン	
46		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェ ニル)-4-(メチルアミノ)-ヒドロ キナゾリン-2-オン	
47		7-クロロ-1-[3-(2-ヒドロキシ エチル)フェニル]-4-(メチルア ミノ)-ヒドロキナゾリン-2-オン	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

48		7-クロロ-1-[3-(3-ヒドロキシ プロピル)-フェニル]-4-(メチル アミノ)ヒドロキナゾリン-2-オ ン	
49		7-メトキシ-4-(メチルアミノ)- 1-フェニル-キナゾリン-2(1H)- オン	
50		4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1- フェニル-1,2-ジヒドロ-キナゾ リン-7-カルボニトリル	
51		4-(メチルアミノ)-1-フェニル- 7-(トリフルオロ-メチル)-キナ ゾリン-2(1H)-オン	
52		N-(3-(7-クロロ-4-(ジメチルア ミノ)-2-オキソキナゾリン- 1(2H)-イル)フェニル)-メタン スルホンアミド	
54		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ- 1-(3-ヒドロキシフェニル)ヒド ロキナゾリン-2-オン	
55		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1- (3-メチルフェニル)ヒドロキナ ゾリン-2-オン	
56		7-クロロ-1-(3-クロロフェニ ル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキ ナゾリン-2-オン	

10

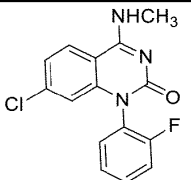
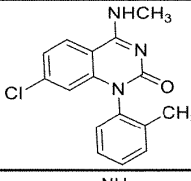
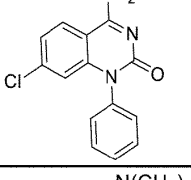
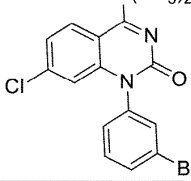
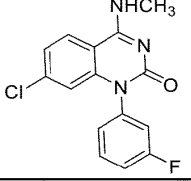
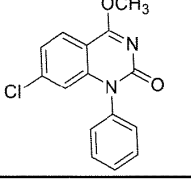
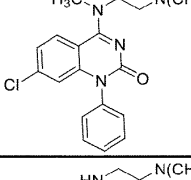
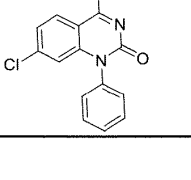
20

30

40

50

【表 1 - 8】

57		7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
58		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
59		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
60		1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
61		7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	
62		7-クロロ-4-メトキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
63		7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)-(メチル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
64		7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	

10

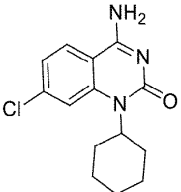
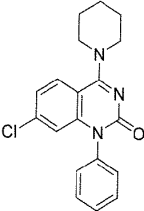
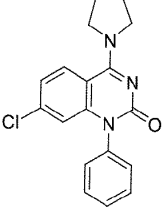
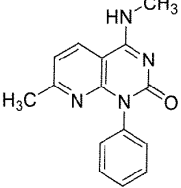
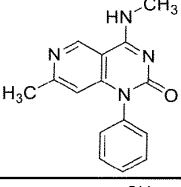
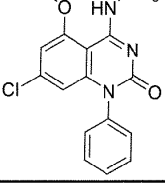
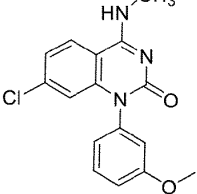
20

30

40

50

【表 1 - 9】

65		4-アミノ-7-クロロ-1-シクロヘキシル-キナゾリン-2(1H)-オン	
66		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
67		7-クロロ-1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	
68		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
69		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[4,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
70		7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
71		7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	

10

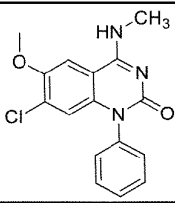
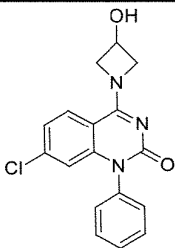
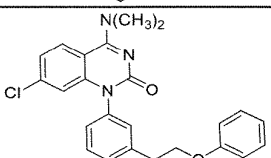
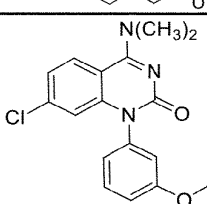
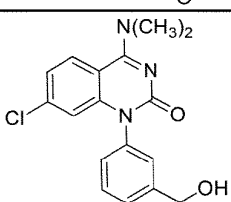
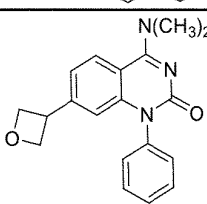
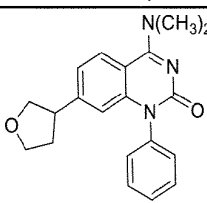
20

30

40

50

【表 1 - 10】

73		7-クロロ-6-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
74		7-クロロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
75		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン	
76		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	
77		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オン	
78		4-(ジメチルアミノ)-7-(オキセタン-3-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	
79		4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	

10

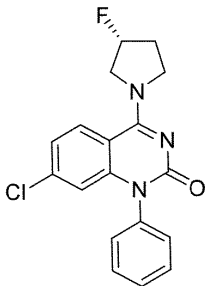
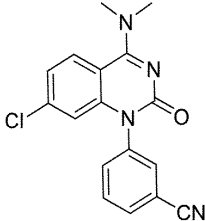
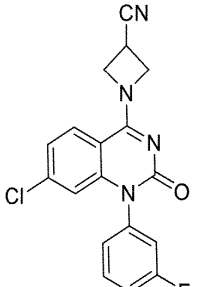
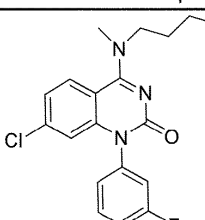
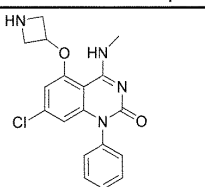
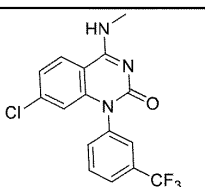
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

80		(R)-7-クロロ-4-(3-フルオロピ ロリジン-1-イル)-1-フェニルキ ナゾリン-2(1H)-オン	
81		3-[4-(ジメチルアミノ)-7-クロ ロ-2-オキシヒドロキナゾリニ ル]ベンゼンカルボニトリル	
82		1-(7-クロロ-1-(3-フルオロフェ ニル)-2-オキソ-1,2-ジヒド ロキナゾリン-4-イル)アゼチジ ン-3-カルボニトリル	
83		7-クロロ-1-(3-フルオロフェニ ル)-4-((3-ヒドロキシプロピ ル)(メチル)アミノ)キナゾリン- 2(1H)-オン	
85		5-アゼチジン-3-イルオキシ-7- クロロ-4-(メチル-アミノ)-1- フェニルヒドロキナゾリン-2-オ ン	m/z [M+H] ⁺ 357.1
86		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1- [3-(トリフルオロメチル)フェニ ル]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 354.04

10

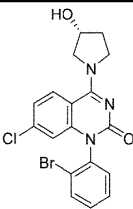
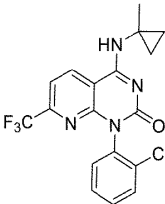
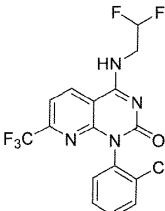
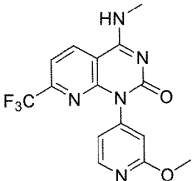
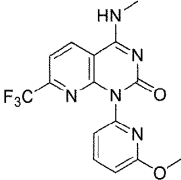
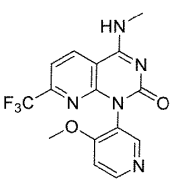
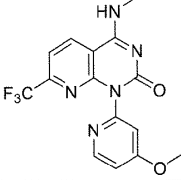
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

87		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 420.04
88		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチルシクロ-プロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 395.05
89		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2,2-ジフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.1
90		1-(2-メトキシピリジン-4-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.0
91		1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.0
92		1-(4-メトキシピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.0
93		1-(4-メトキシピリジン-2-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.0

10

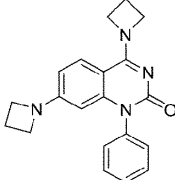
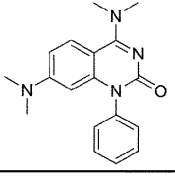
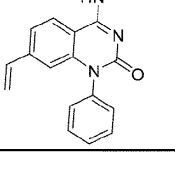
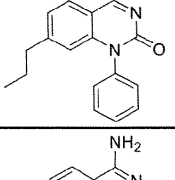
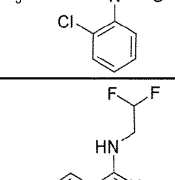
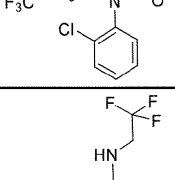
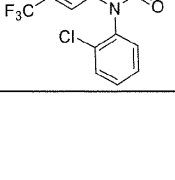
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

94		4, 7-ジ(アゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 333. 2
94		4, 7-ビス(ジメチルアミノ)-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 309. 2
96		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-ビニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 278. 15
97		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-プロピルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 294. 2
99		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 340. 0
100		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2, 2-ジフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 404. 0
101		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 422. 0

10

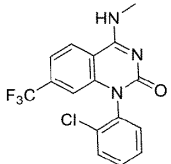
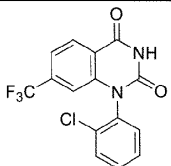
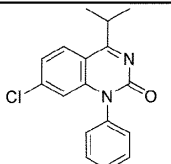
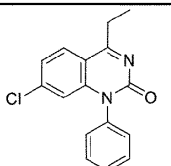
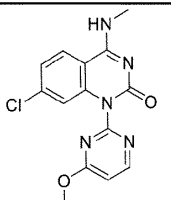
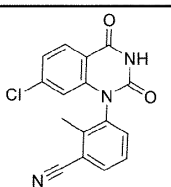
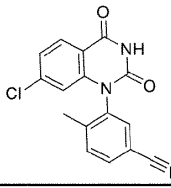
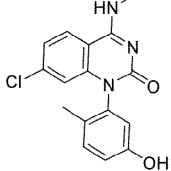
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

102		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 354.1
103		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 341.0
104		7-クロロ-4-(メチルエチル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 299.19
105		7-クロロ-4-エチル-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 285.21
106		7-クロロ-1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 318.12
107		3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)-2-メチルベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 310.13
108		3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)-4-メチルベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 310.06
109		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 316.18

10

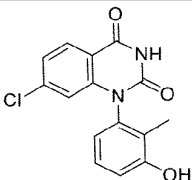
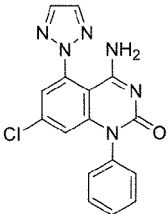
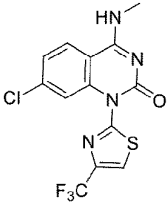
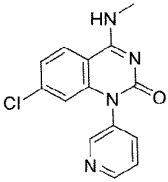
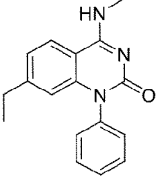
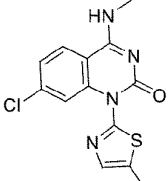
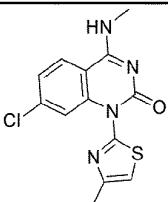
20

30

40

50

【表 1 - 15】

110		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 303.13
112		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 339.11
113		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-[4-(トリフルオロメチル)(1,3-チアゾール-2-イル)]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 361.0
114		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-ピリジル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 287.1
115		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 280.1
116		7-クロロ-1-(5-メチル(1,3-チアゾール-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 307.0
117		7-クロロ-1-(4-メチル(1,3-チアゾール-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 307.0

10

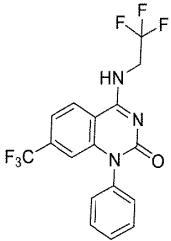
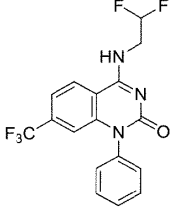
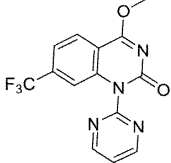
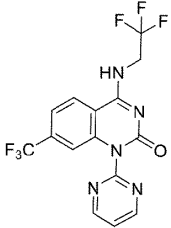
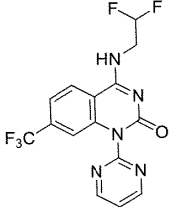
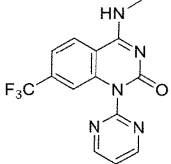
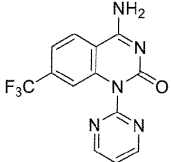
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

118		1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 388.0
119		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.0
120		4-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 323.0
121		1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.0
122		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.0
123		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.0
124		4-アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 308.0

10

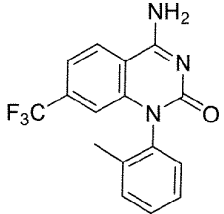
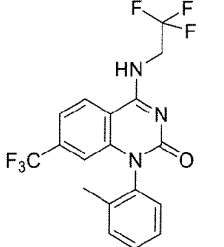
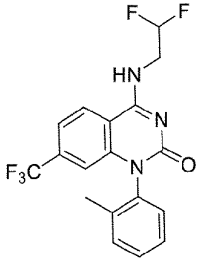
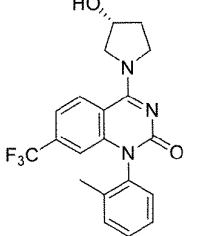
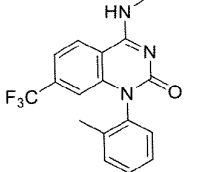
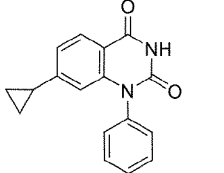
20

30

40

50

【表 1 - 17】

125		4-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 320.0
126		1-(2-メチルフェニル)-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 402.0
127		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.0
128		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.0
129		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 334.0
130		7-シクロプロピル-1-フェニル-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 279.21

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

132		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-5-イル-オキシ]アゼチジンカルボン酸 tert-ブチル	m/z [M+H] ⁺ 457.13
133		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリン-1-イル]安息香酸	m/z [M+H] ⁺ 330.11
134		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリン-1-イル]ベンズアミド	m/z [M+H] ⁺ 329.11
135		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.10
136		1-フェニル-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 389.0
137		4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 371.0

10

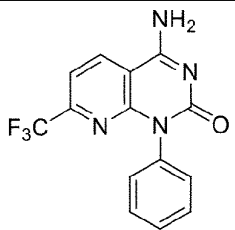
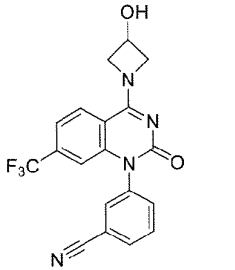
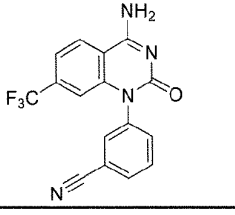
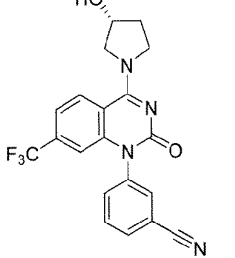
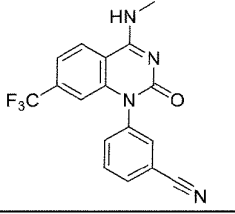
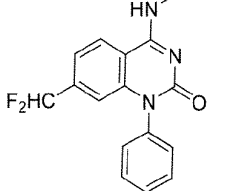
20

30

40

50

【表 1 - 19】

138		4-アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロピリジノ[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 307.0
139		3-[4-(3-ヒドロキシアゼチジニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリニル]-ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 387.0
140		3-[4-アミノ-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 331.0
141		3-[4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリニル]-ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 401.1
142		3-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 345.1
143		7-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 302.0

10

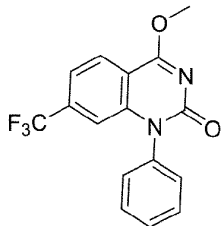
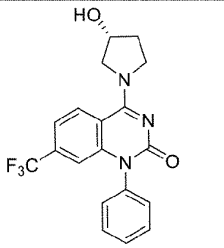
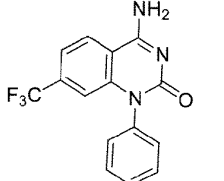
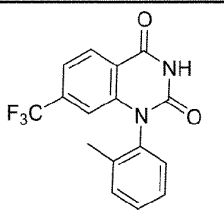
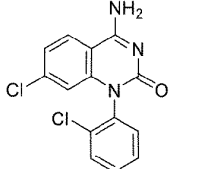
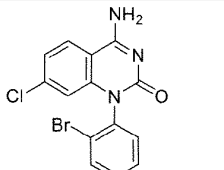
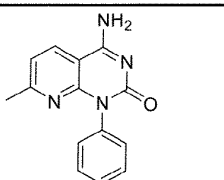
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

144		4-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 321.0
145		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.0
146		4-アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 306.0
147		1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 321.0
148		4-アミノ-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 307.06
149		4-アミノ-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 349.98
150		4-アミノ-7-メチル-1-フェニルヒドロ-ピリジノ[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 353.24

10

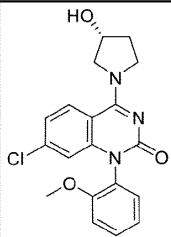
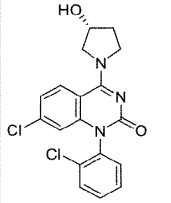
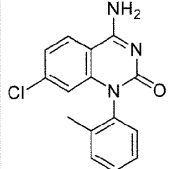
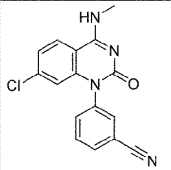
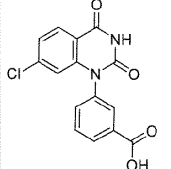
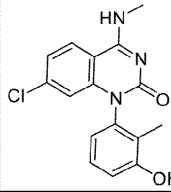
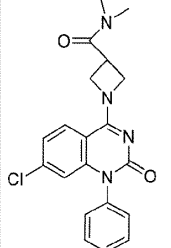
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

151		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.10
153		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.04
154		4-アミノ-7-クロロ-1-(2-メチルフェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 386.0
155		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリニル]ベンゼンカルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 311.12
156		3-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソヒドロキナゾリニル)安息香酸	m/z [M+H] ⁺ 317.06
157		7-クロロ-1-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 316.12
159		[1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-イル]-N,N-ジメチルカルボキサミド	m/z [M+H] ⁺ 383.1

10

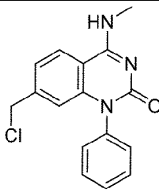
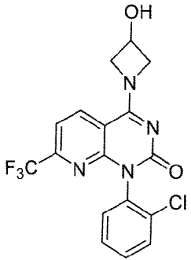
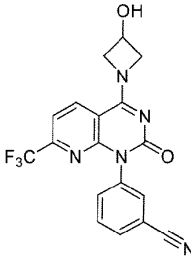
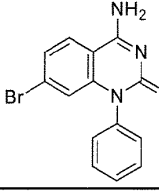
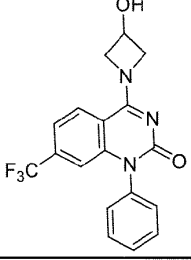
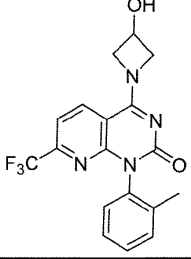
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

160		7-(クロロメチル)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 300.0
161		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシアゼチジニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 397.1
162		3-(4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 388.1
163		4-アミノ-7-ブロモ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 316.0
164		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 362.0
165		4-(3-ヒドロキシアゼチジニル)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 377.24

10

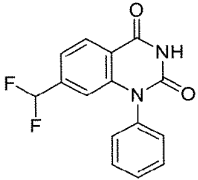
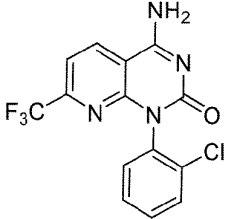
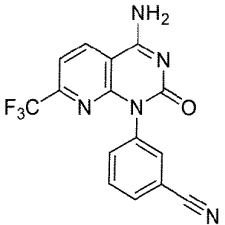
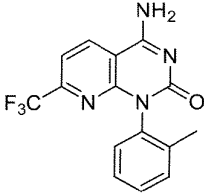
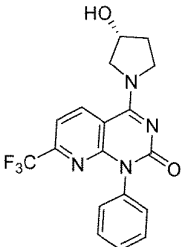
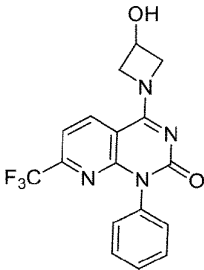
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

166		7-(ジフルオロメチル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 289.0
167		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 341.10
168		3-(4-アミノ-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)-ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 332.10
169		4-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 321.1
170		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 377.15
171		4-(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 363.0

10

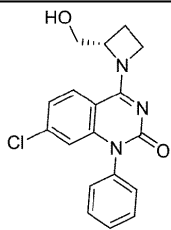
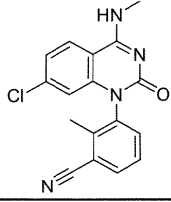
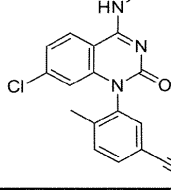
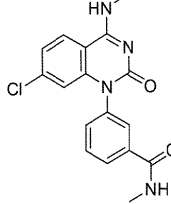
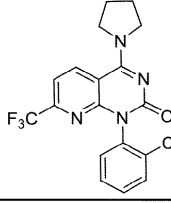
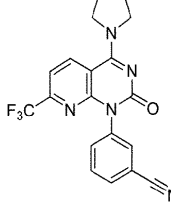
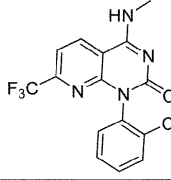
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

172		(S)-7-クロロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 342. 1
173		3-[7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-ヒドロキナゾリニル]-2-メチルベンゼン-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 325. 11
174		3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)-2-メチル-ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 325. 11
175		3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)ベンズアミド	m/z [M+H] ⁺ 343. 1
176		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 395. 10
177		3-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 385. 15
178		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 355. 10

10

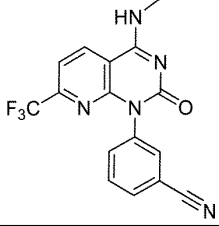
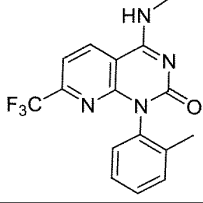
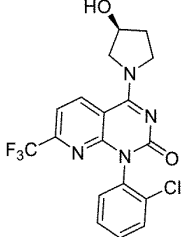
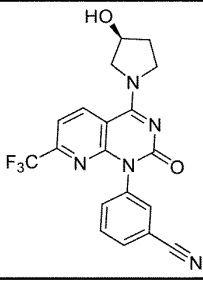
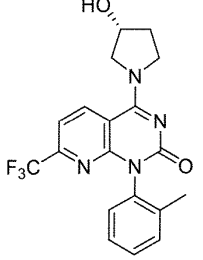
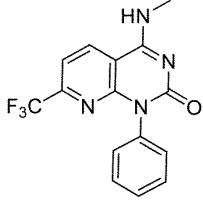
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

179		3-[4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-1(2H)-イル]ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 346. 1
180		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 335. 10
181		(S)-1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 10
182		(S)-3-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 402. 1
183		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 391. 2
184		4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 321. 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

185		7-クロロ-5-(2-(ヒドロキシエトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 346.17
186		7-クロロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.17
187		(R)-7-クロロ-4-(2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.17
188		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 290.0
189		(R)-7-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.24
190		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 311.18
191		7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 257.26

10

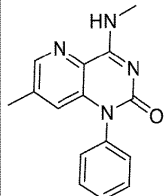
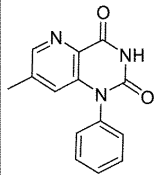
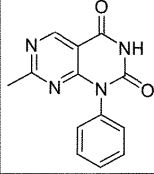
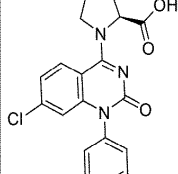
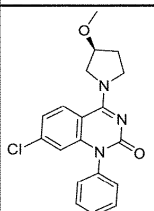
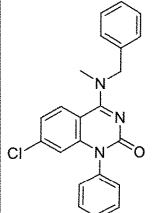
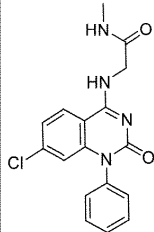
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

192		7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[3,2-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 267. 29
193		7-メチル-1-フェニルピリド[3,2-d]-ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 254. 24
194		7-メチル-1-フェニルピリミド[4,5-d]-ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 254. 26
195		(2S)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	m/z [M+H] ⁺ 370. 12
196		(S)-7-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356. 24
197		7-クロロ-4-[メチルベンジルアミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 376. 24
188		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N-メチルアセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 343. 10

10

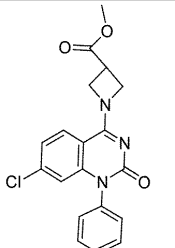
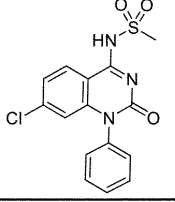
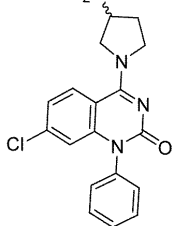
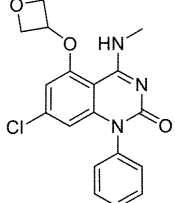
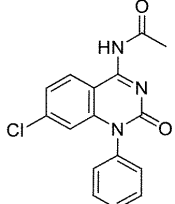
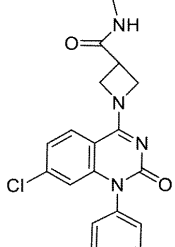
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

199		1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル) アゼチジン-3-カルボン酸メチル	m/z [M+H] ⁺ 370.10
200		N-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル) メタン-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 350.04
201		4-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 341.11
202		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-オキセタン-3-イルオキシ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 358.10
203		N-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル) アセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 314.12
204		1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-N-メチル-アゼチジン-3-カルボキサミド	m/z [M+H] ⁺ 369.22

10

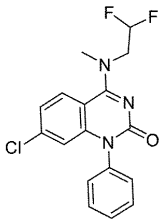
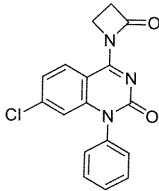
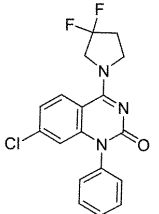
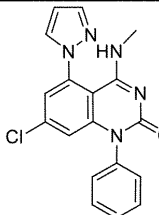
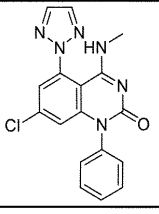
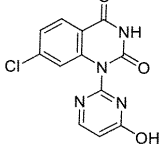
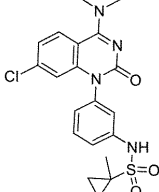
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

205		4-[(2,2-ジフルオロエチル)メチルアミノ]-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 350.10
206		7-クロロ-4-(2-オキサゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.17
207		4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 328.17
208		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.18
209		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 353.1
210		7-クロロ-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 291.0
211		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-[(メチルsulホニル]アミノ}フェニル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 433.1

10

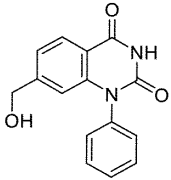
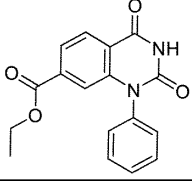
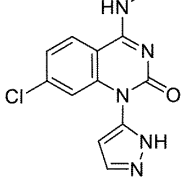
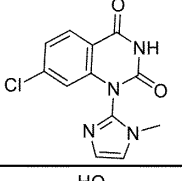
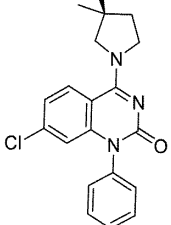
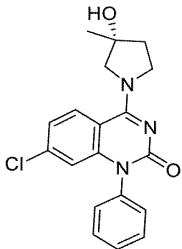
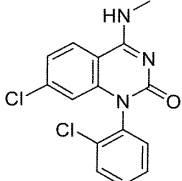
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

212		7-(ヒドロキシメチル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 269.0
213		2,4-ジオキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-キナゾリン-7-カルボン酸エチル	m/z [M+H] ⁺ 311.0
214		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-ピラゾール-5-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 276.1
215		7-クロロ-1-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 277.1
216		4-((3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 256.12
217		4-((3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 256.12
218		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 320.0

10

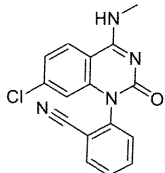
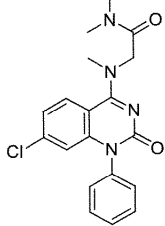
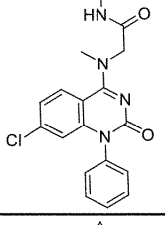
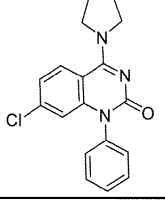
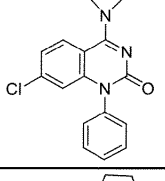
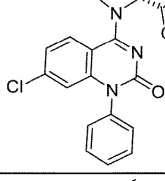
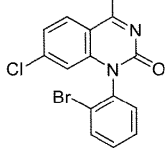
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

219		2-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-キナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル	m/z [M+H] ⁺ 311.0
220		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 371.18
221		2-((7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)(メチル)アミノ)-N-メチルアセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 357.12
222		4-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 338.13
223		7-クロロ-4-(2-メチルアゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.13
224		(2R)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロ-キナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	m/z [M+H] ⁺ 370.12
225		1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.0

10

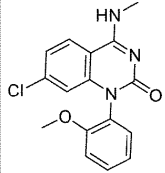
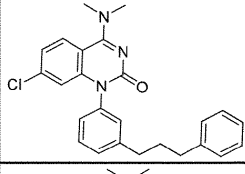
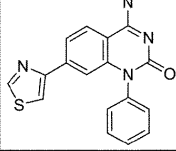
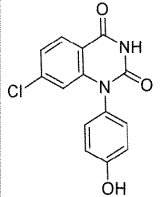
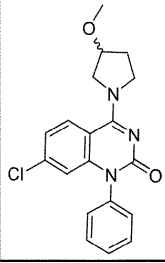
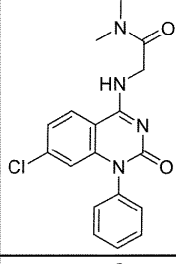
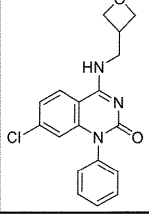
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

226		7-クロロ-1-(2-メトキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 316.0
227		4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-[3-(3-フェニルプロピル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.2
228		4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(1,3-チアゾール-4-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 349.0
229		7-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 289.1
230		7-クロロ-4-(3-メトキシプロピル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.12
231		2-[(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ]-N,N-ジメチルアセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 357.12
232		7-クロロ-4-[(オキセタン-3-イルメチル)アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.23

10

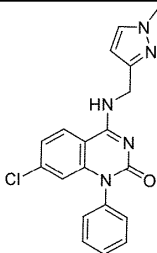
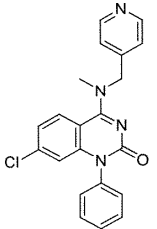
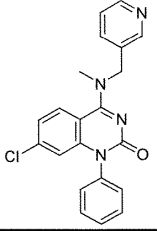
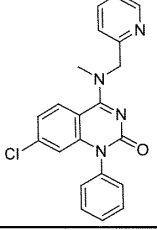
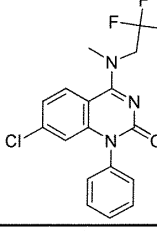
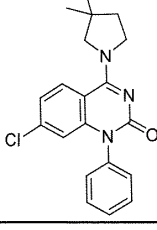
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

233		7-クロロ-4-[[[(1-メチルピラゾール-3-イル)-メチル]アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 366. 24
234		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 377. 1
235		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 377. 24
236		7-クロロ-4-[メチル(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 377. 12
237		7-クロロ-4-[メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミノ]-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 368. 18
238		4-(3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 354. 12

10

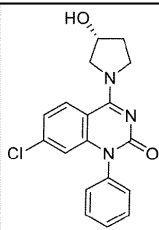
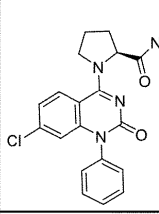
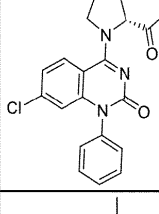
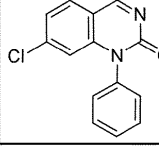
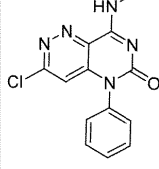
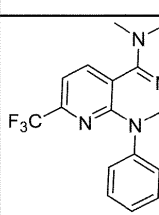
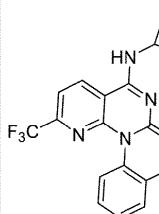
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

239		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-ル)-7-クロロ-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 342. 19
240		(2S)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	m/z [M+H] ⁺ 369. 18
241		(2R)-1-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニルヒドロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド	m/z [M+H] ⁺ 369. 19
242		7-クロロ-4-メチル-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 271. 1
243		3-クロロ-8-(メチルアミノ)-5-フェニル-5-ヒドロピリミジノ[5, 4-c]ピリダジン-6-オン	m/z [M+H] ⁺ 288. 16
244		1-(2-クロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 369. 05
245		1-(2-クロロフェニル)-4-(スピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 435. 10

10

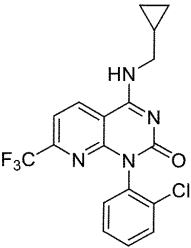
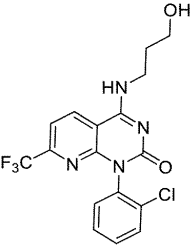
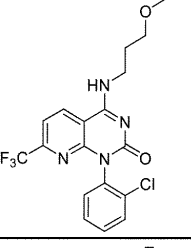
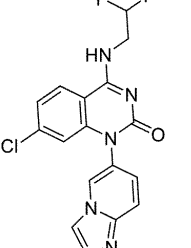
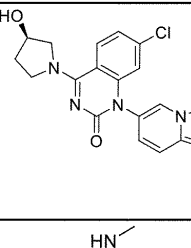
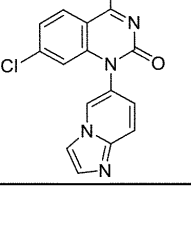
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

246		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 395.05
247		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.05
248		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 413.10
249		4-[(2, 2-ジフルオロエチル)アミノ]-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.0
250		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.00
251		7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.00

10

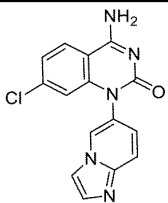
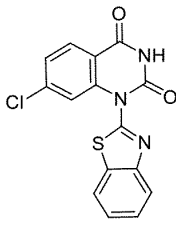
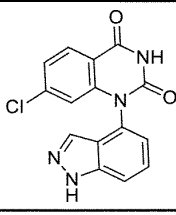
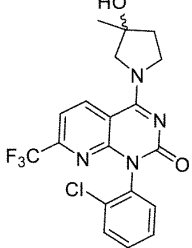
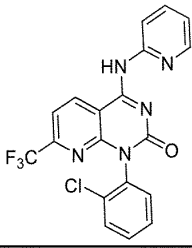
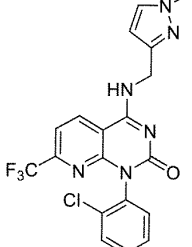
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

252		4-アミノ-7-クロロ-1-(4-ヒドロイミダゾ-[1,2-a]ピリジン-6-イル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 312.00
253		1-ベンゾチアゾール-2-イル-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 330.0
254		1-(1H-インダゾール-4-イル)-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 313.0
255		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロピリジノ-[2,3-d]ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.37
256		1-(2-クロロフェニル)-4-(2-ピリジルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.35
257		1-(2-クロロフェニル)-4-([(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 435.35

10

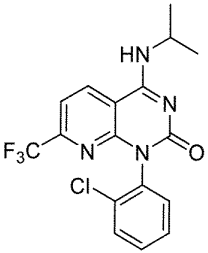
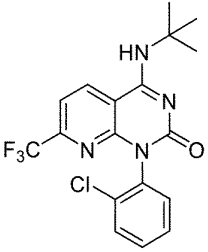
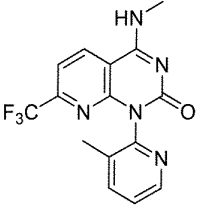
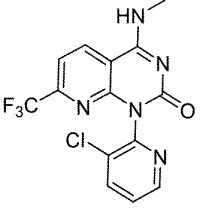
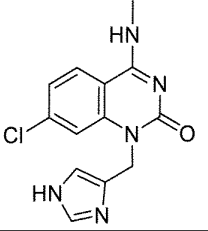
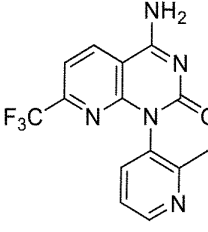
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

258		1-(2-クロロフェニル)-4-[(メチルエチル)-アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 383.34
259		4-[(tert-ブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 397.39
260		1-(3-メチル(2-ピリジル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.37
261		1-(3-クロロ(2-ピリジル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.36
262		7-クロロ-1-(イミダゾール-4-イルメチル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 290.36
263		4-アミノ-1-(2-メチル(3-ピリジル))-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.10

10

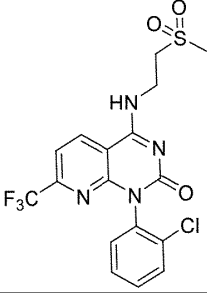
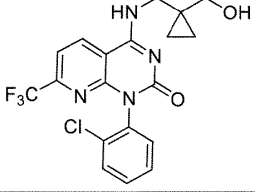
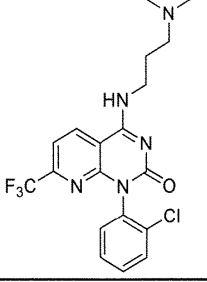
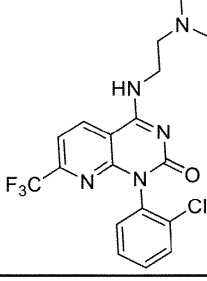
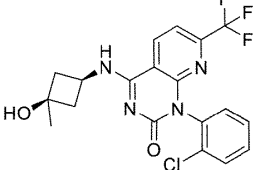
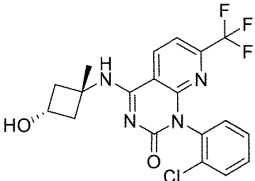
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

264		1-(2-クロロフェニル)-4-[[2-(メチル-スルホニル)エチル]アミノ}-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 447.00
265		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1-(ヒドロキシ-メチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.00
266		4-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 426.00
267		4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 412.00
268		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.00
269		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s, 3s)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.00

10

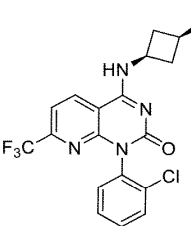
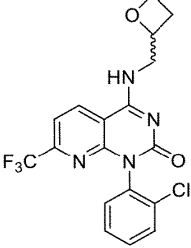
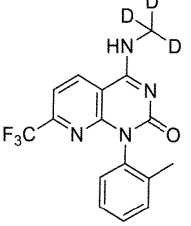
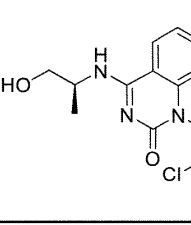
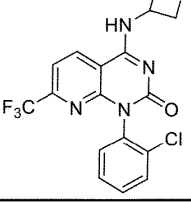
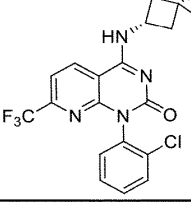
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

270		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1s, 3s)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.00
271		1-(2-クロロフェニル)-4-[(オキセタン-2-イルメチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411.00
272		4-((メチル-d3)アミノ)-1-(2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 338.20
273		4-(((1S)-2-ヒドロキシ-イソプロピル)アミノ)-(1Ra)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.00
274		1-(2-クロロフェニル)-4-(オキセタン-3-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 397.0
275		4-([(cis)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-シクロブチル]アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 479.00

10

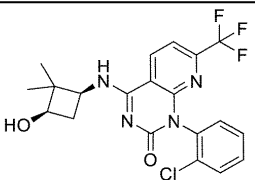
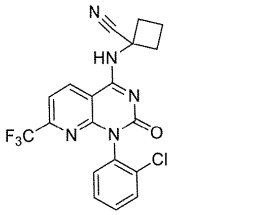
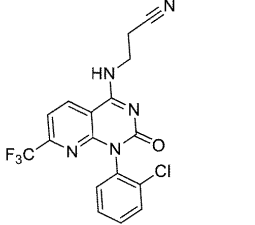
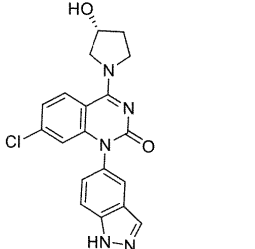
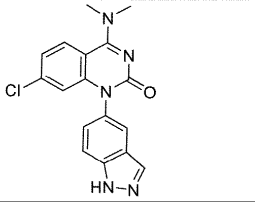
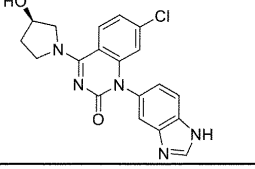
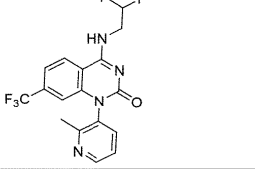
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

276		4-[(<i>cis</i>)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 439.00
277		1-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 420.00
278		3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド-[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-プロパンニトリル	m/z [M+H] ⁺ 394.00
279		(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.0
280		7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(1H-インダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 340.0
281		(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.0
282		4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 385.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

283		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-(2-メチルピリジン-3-イル))-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 391.0
284		1-(2-メチルピリジン-3-イル))-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 335.0
285		4-アミノ-1-(2-メチルピリジン-3-イル))-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 321.0
286		1-(2-クロロフェニル)-4-モルホリン-4-イル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411.40
287		2-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)アセトアミド	m/z [M+H] ⁺ 398.36
288		1-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロピリジノ[2,3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.31

10

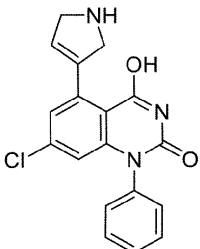
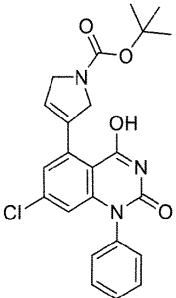
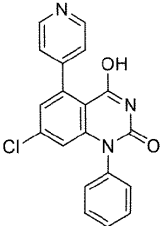
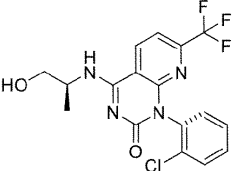
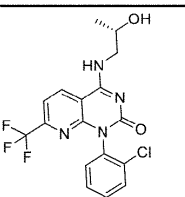
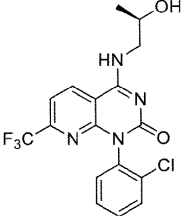
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

289		7-クロロ-5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 340. 37
290		3-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル	m/z [M+H] ⁺ 440. 12
291		7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 350. 09
292		4-(((1S)-2-ヒドロキシイソプロピル)アミノ)-(1Sa)-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399. 10
293		4-(((2S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399. 10
294		4-(((2R)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399. 10

10

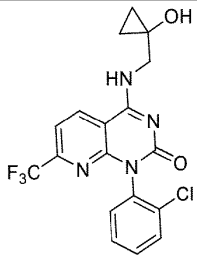
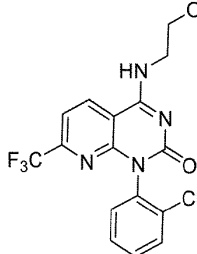
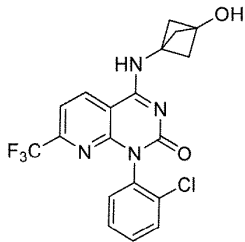
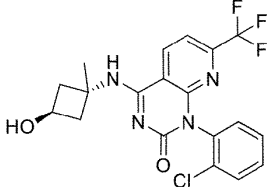
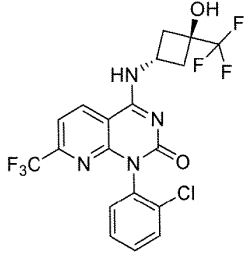
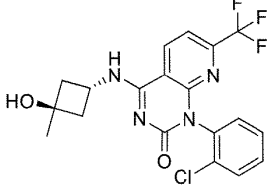
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

295		1-(2-クロロフェニル)-4-[(1-ヒドロキシプロピル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411.10
296		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 385.10
297		1-(2-クロロフェニル)-4-[(3-ヒドロキシビスクロ[1.1.1]ペンチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 423.10
298		4-[(trans)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.10
299		4-[(trans)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 479.10
300		4-[(trans)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.10

10

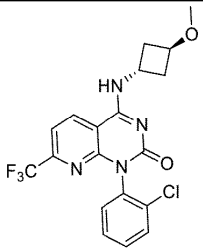
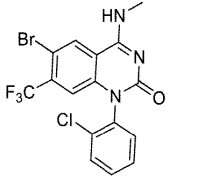
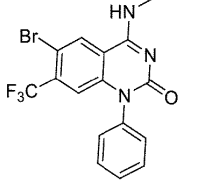
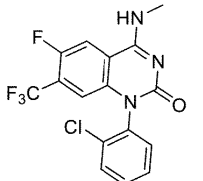
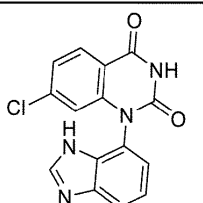
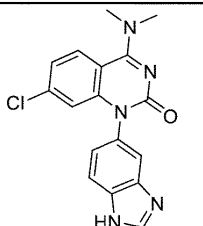
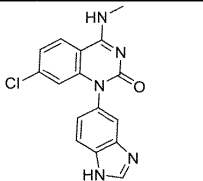
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

301		4-[(trans)-3-メトキシシクロブチル)アミノ]-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 425.10
302		6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 432.0
303		6-ブromo-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 398.0
304		1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.0
305		1-ベンゾイミダゾール-7-イル-7-クロロ-1, 3-ジヒドロキナゾリン-2, 4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 313.0
306		1-ベンゾイミダゾール-5-イル-4-(ジメチルアミノ)-7-クロロヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 340.0
307		1-ベンゾイミダゾール-5-イル-7-クロロ-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.0

10

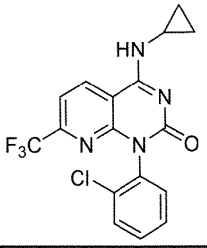
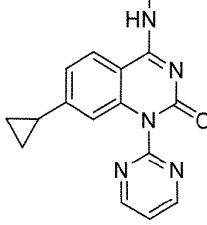
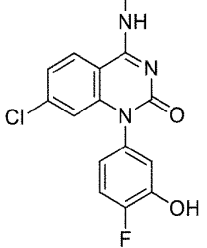
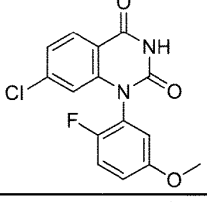
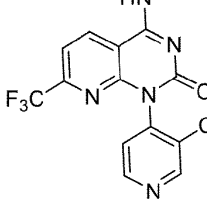
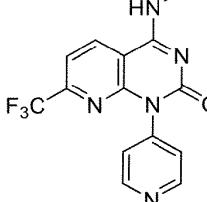
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

308		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 381.28
309		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-ピリミジン-2-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 294.30
310		7-クロロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 320.34
311		7-クロロ-1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 321.31
312		1-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.00
313		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.00

10

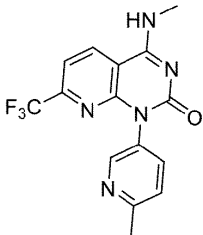
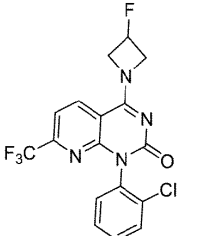
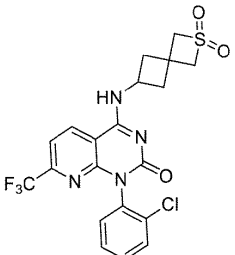
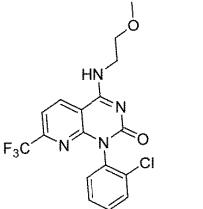
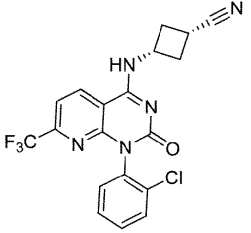
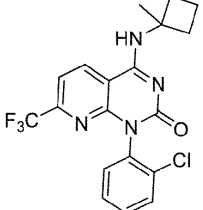
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

314		1-(6-メチル--ピリジン-3-イル)-4-(メチル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.0
315		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.10
316		1-(2-クロロフェニル)-4-((2, 2-ジオキシド-2-チアスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 485.10
317		1-(2-クロロフェニル)-4-[(2-メトキシエチル)-アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.10
318		(1s, 3s)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 420.10
319		1-(2-クロロフェニル)-4-[(メチルシクロ-ブチル)アミノ]-7-(トリフルオロメチル)ピリド- [2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 409.20

10

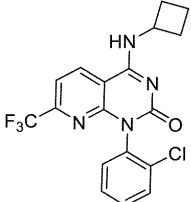
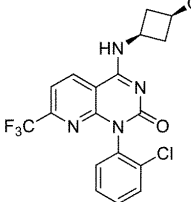
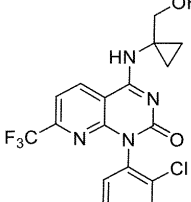
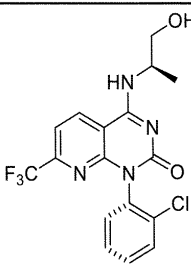
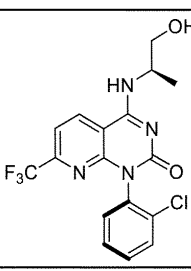
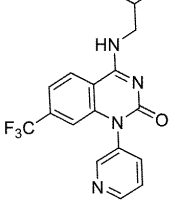
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

320		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロブチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 395.10
321		(1s, 3s)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 411.10
322		1-(2-クロロフェニル)-4-[[(ヒドロキシ-メチル)シクロプロピル]アミノ]-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411.10
323		(R)-(1S _a)-(2-クロロフェニル)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.10
324		(R)-(1R _a)-(2-クロロフェニル)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.10
325		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 371.0

10

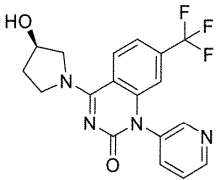
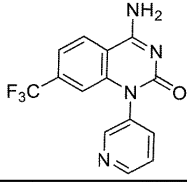
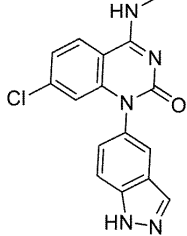
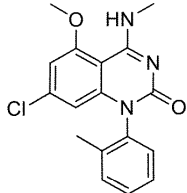
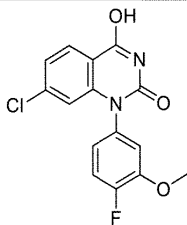
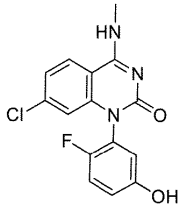
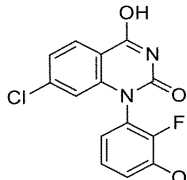
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

326		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジニル)-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.0
327		4-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 307.0
328		1-(1H-インダゾール-5-イル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.0
329		7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 330.1
330		7-クロロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 319.05
331		7-クロロ-1-(6-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 319.06
332		7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 320.06

10

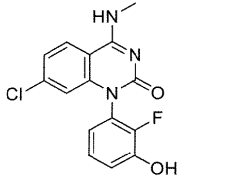
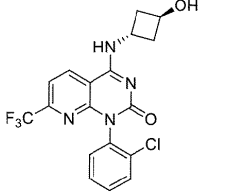
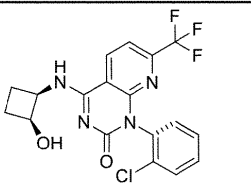
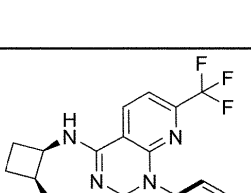
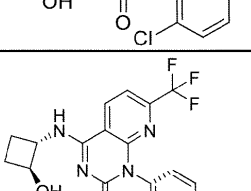
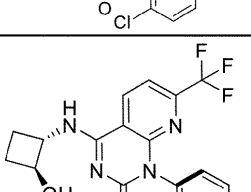
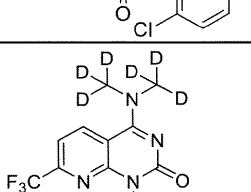
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

333		7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 320. 27
334		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1r, 3r)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 00
335		4-(((2S, 1R)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリド[2, 3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 00
336		4-(((2S, 1R)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2, 3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 00
337		4-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2, 3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 00
338		4-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロ-ピリジノ[2, 3-d]-ピリミジン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 411. 00
339		4-(ビス(メチル-d3)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 375. 00

10

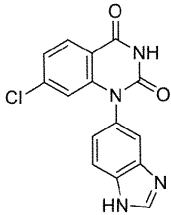
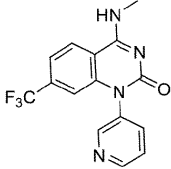
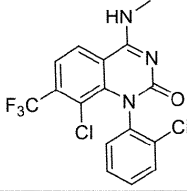
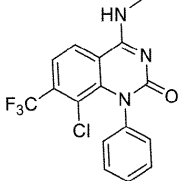
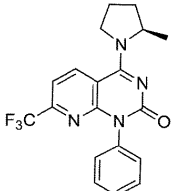
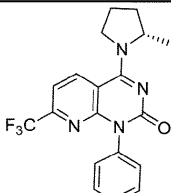
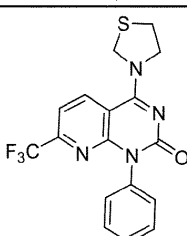
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

340		1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7-クロロ-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 313.0
341		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 321.0
342		8-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 388.0
343		8-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 354.04
344		4-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 375.1
345		4-((2S)-2-メチルピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 375.1
346		1-フェニル-4-(1,3-チアゾリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 379.1

10

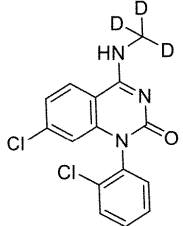
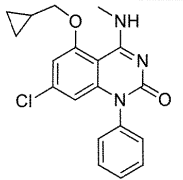
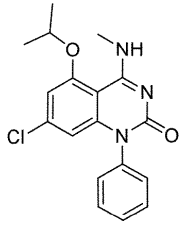
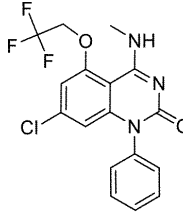
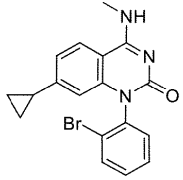
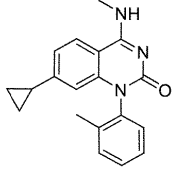
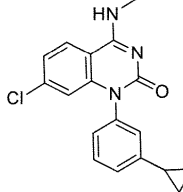
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

347		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-((メチル-d3)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 324. 1
348		7-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 356. 32
349		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-(メチル-エトキシ)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 344. 33
350		7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 384. 31
351		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 370. 26
352		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 306. 33
353		7-クロロ-1-(3-シクロプロピルフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 326. 32

10

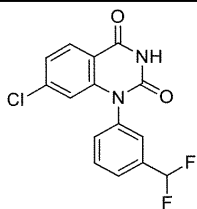
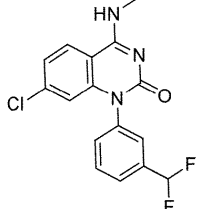
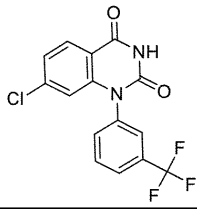
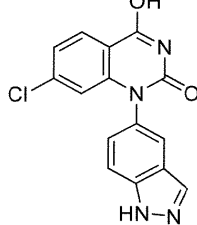
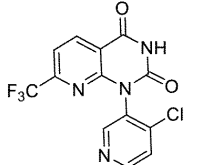
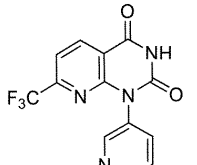
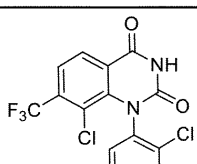
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

354		7-クロロ-1-(3-(ジフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 323.26
355		7-クロロ-1-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.30
356		7-クロロ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 339.29
357		1-(1H-インダゾール-5-イル)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 313.0
358		1-(4-クロロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 343.0
359		1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 309.00
360		8-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン -1	m/z [M-H] ⁻ 373.0

10

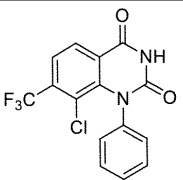
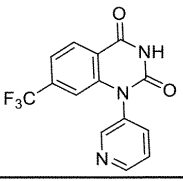
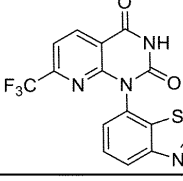
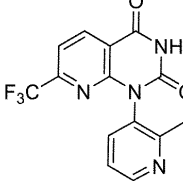
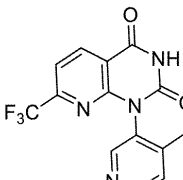
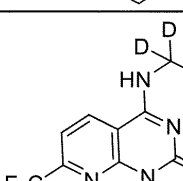
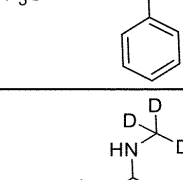
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

361		8-クロロ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン	m/z [M-H]- 339. 0
362		1-(ピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロキナゾリン-2, 4-ジオン	m/z [M+H]+ 308. 0
363		1-ベンゾチアゾール-7-イル-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 365. 0
364		1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 323. 1
365		1-(4-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロ-メチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン	m/z [M+H]+ 323. 1
366		4-((メチル-d3)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 324. 1
367		4-((メチル-d3)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H]+ 337. 2

10

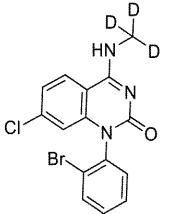
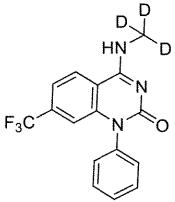
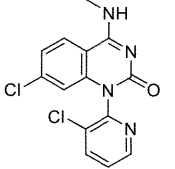
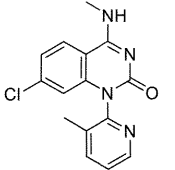
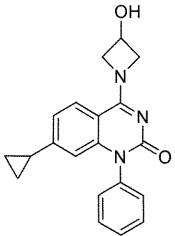
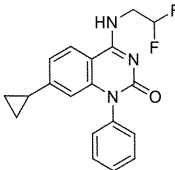
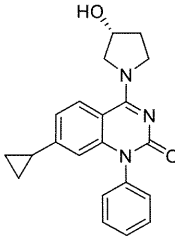
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

368		1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-((メチル-d3)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 367.0
369		4-((メチル-d3)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 323.2
370		7-クロロ-1-(3-クロロ(2-ピリジル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 321.26
371		7-クロロ-1-(3-メチルピリジン-2-イル))-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 301.3
372		7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 334.36
373		7-シクロプロピル-4-((2-フルオロプロピル)-アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.35
374		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-シクロプロピル-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 348.37

10

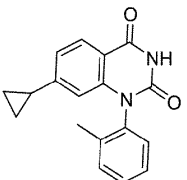
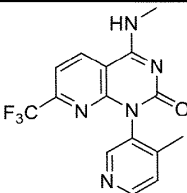
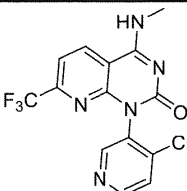
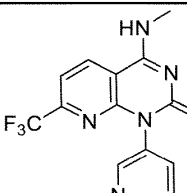
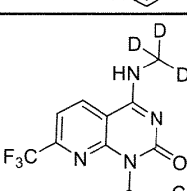
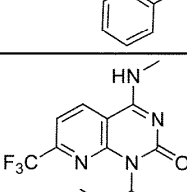
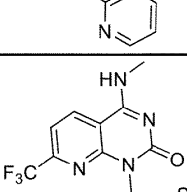
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

375		7-シクロプロピル-1-(o-トリフル ル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジ オン	m/z [M+H] ⁺ 293.25
376		4-(メチルアミノ)-1-(4-メチル ピリジン-3-イル)-7-(トリフル オロメチル)ピリド[2,3-d]-ピ リミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.1
377		1-(4-クロロピリジン-3-イル)- 4-(メチル-アミノ)-7-(トリフ ルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピ リミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.00
378		4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン -3-イル)-7-(トリフルオロメチ ル)ピリド[2,3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.10
379		1-(2-クロロフェニル)-4-(メ チル-d3)-アミノ)-7-(トリフル オロメチル)ピリド[2,3-d]ピリ ミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 358.00
380		4-(メチルアミノ)-1-(2-メチル ピリジン-3-イル)-7-(トリフル オロメチル)ピリド[2,3-d]-ピ リミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.1
381		1-ベンゾチアゾール-7-イル-4- (メチルアミノ)-7-(トリフルオ ロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミ ジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.0

10

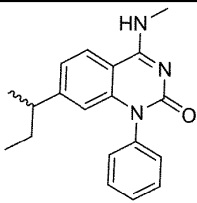
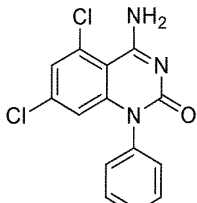
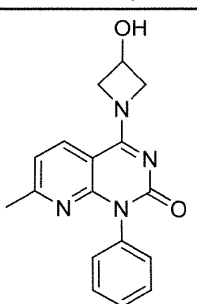
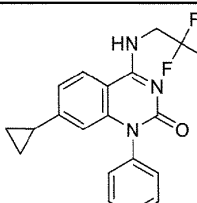
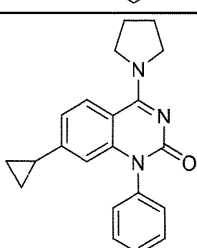
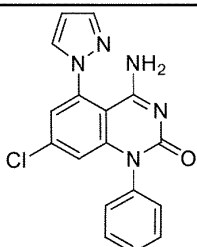
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

382		4-(メチルアミノ)-7-(メチルプロピル)-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 308.2
383		4-アミノ-5,7-ジクロロ-1-フェニル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 306.23
384		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-7-メチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 309.32
385		7-シクロプロピル-1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 360.36
386		7-シクロプロピル-1-フェニル-4-ピロリジン-1-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 332.38
387		4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-ピラゾール-1-イルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 338.31

10

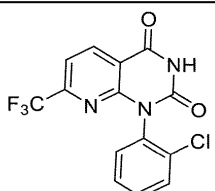
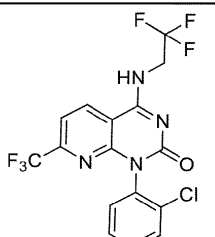
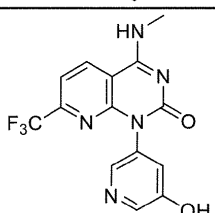
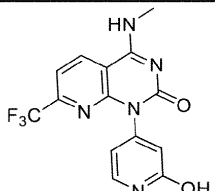
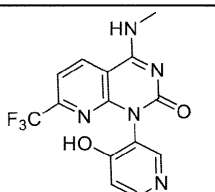
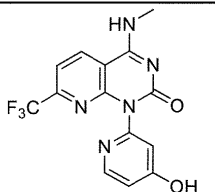
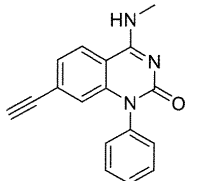
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

388		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ ピリジノ [2, 3-d] ピリミジン- 2, 4-ジオン	m/z [M+H] ⁺ 342. 0
389		1-(2-クロロフェニル)-4- [(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル) アミノ]-7-(トリフルオロ-メチ ル)-ピリド [2, 3-d] ピリミジン- 2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 423. 10
390		1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イ ル)-4-(メチル-アミノ)-7-(ト リフルオロメチル)ピリド [2, 3- d]-ピリミジン-2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 338. 10
391		1-(2-ヒドロキシピリジン-4-イ ル)-4-(メチル-アミノ)-7-(ト リフルオロメチル)-ピリド [2, 3- d] ピリミジン-2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 338. 10
392		1-(4-ヒドロキシピリジン-3-イ ル)-4-(メチル-アミノ)-7-(ト リフルオロメチル)ピリド [2, 3- d]-ピリミジン-2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 338. 10
393		1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イ ル)-4-(メチル-アミノ)-7-(ト リフルオロメチル)ピリド [2, 3- d]-ピリミジン-2 (1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 338. 10
394		7-エチニル-4-(メチルアミノ)- 1-フェニル-ヒドロキナゾリン- 2-オン	m/z [M+H] ⁺ 276. 0

10

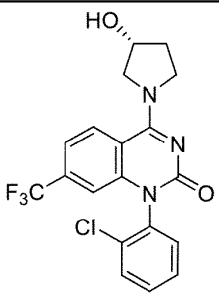
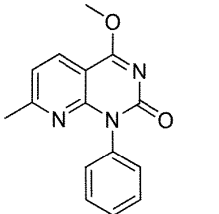
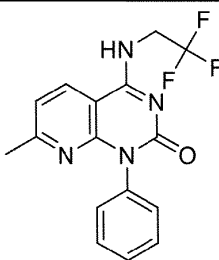
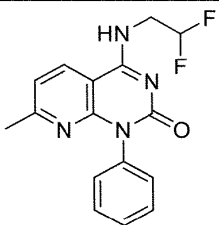
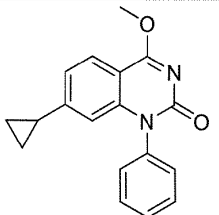
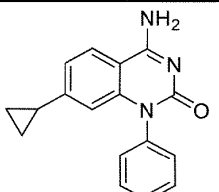
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

395		4-((3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 410.0
396		4-メトキシ-7-メチル-1-フェニルピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 268.12
397		7-メチル-1-フェニル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)アミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 335.16
398		4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-7-メチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 317.17
399		7-シクロプロピル-4-メトキシ-1-フェニル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 293.1
400		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-フェニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 278.21

10

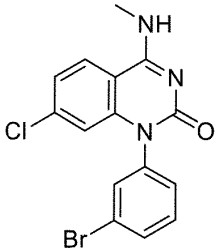
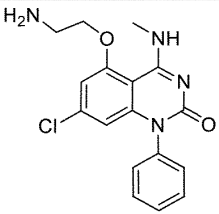
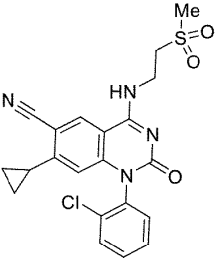
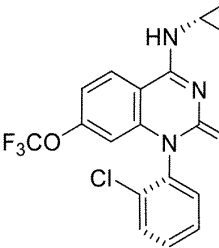
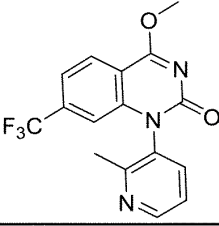
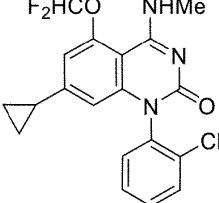
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

401		1-(3-ブロモフェニル)-7-クロ ロ-4-(メチルアミノ)ヒドロキナ ゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 363. 97
402		5-(2-アミノエトキシ)-7-クロ ロ-4-(メチル-アミノ)-1-フェ ニルヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 345. 1
403		1-(2-クロロフェニル)-7-シク ロプロピル-4-((2-(メチルスル ホニル)エチル)アミノ)-2-オキ ソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6- カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 443. 1
404		4-(((1R, 2R)-2-フルオロシクロ プロピル)-アミノ]-1-(2-クロ ロフェニル)-7-(トリフルオロメ トキシ)ヒドロキナゾリン-2-オ ン	m/z [M+H] ⁺ 414. 0.
405		4-メトキシ-7-メチル-1-(2-メ チル-ピリジン-3-イル)キナゾリ ン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336. 40
406		5-(ジフルオロメトキシ)-1-(2- クロロフェニル)-7-シクロプロ ピル-4-(メチルアミノ)ヒドロ キナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 392. 3.

10

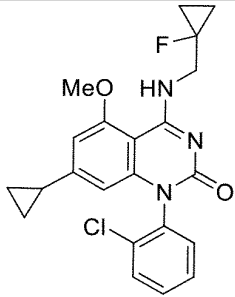
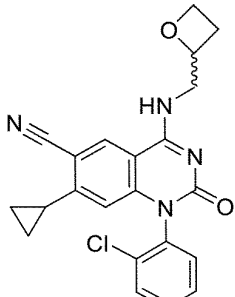
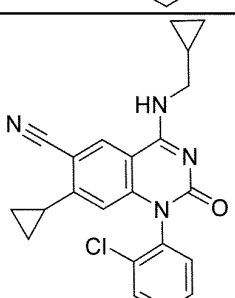
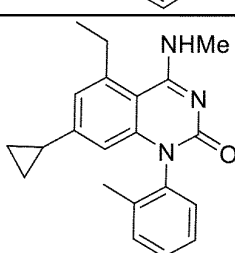
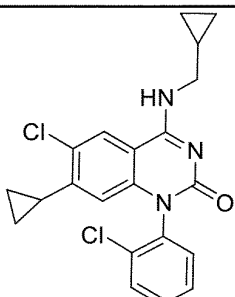
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

407		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-[[(フルオロシクロプロピル) メチル] アミノ]-5-メトキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 414.39
408		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキセタン-2-イルメチル) アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 407.0
409		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル) アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 391.0
410		7-シクロプロピル-5-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 334.37.
411		6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 400.1.

10

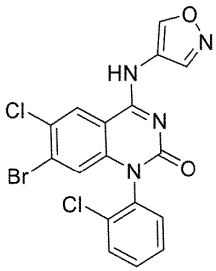
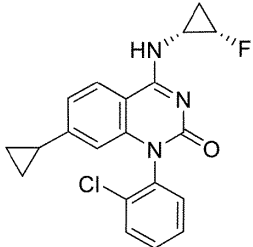
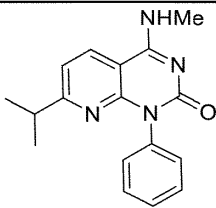
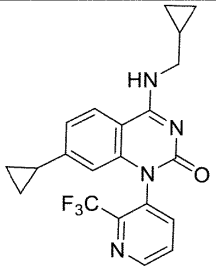
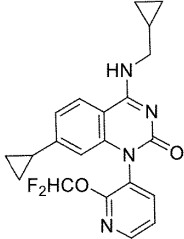
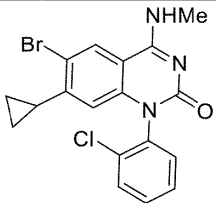
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

412		7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 452.9 (主ピーク)
413		4-(((2S,1R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.0
414		4-(メチルアミノ)-7-(メチルエチル)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 295.1
415		7-シクロプロピル-4-[(シクロプロピルメチル)-アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)(3-ピリジル)]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.1
416		1-[2-(ジフルオロメトキシ)(3-ピリジル)]-7-シクロプロピル-4-[(シクロプロピルメチル)-アミノ]ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 401.1.
417		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.0

10

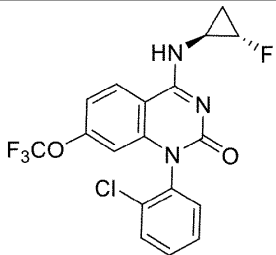
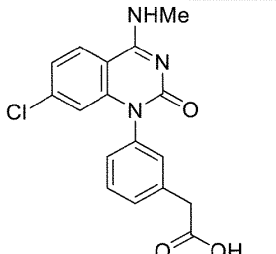
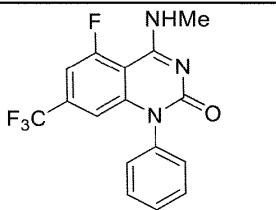
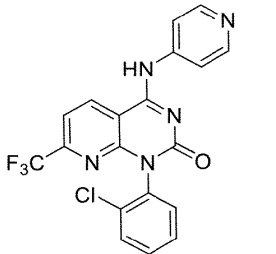
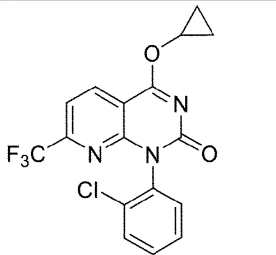
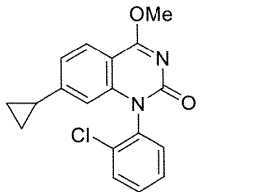
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

418		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロ-メトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 414.0.
419		2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)酢酸	m/z [M+H] ⁺ 344.30.
420		5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 338.1.
421		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.00.
422		1-(2-クロロフェニル)-4-シクロプロポキシ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.33
423		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-メトキシヒドロキナゾリン-2-オン	m/z [M+H] ⁺ 327.16.

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

424		4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.1
425		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
426		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.0
427		(S)-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 389.15
428		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 391.1
429		N-メチル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 442.1
430		N-メチル-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 456.1
431		N-シクロプロピル-2-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 468.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

432		4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロ プロピル)アミノ)-1-(o-トリ ル)-7-(トリフルオロメチル)ピ リド-[2, 3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 379.1
433		4-(((1R, 2S)-2-フルオロシクロ プロピル)アミノ)-1-(o-トリ ル)-7-(トリフルオロメチル)ピ リド-[2, 3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 379.1
434		N, N-ジメチル-3-((2-オキソ-1- (o-トリル)-7-(トリフルオロメ チル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン 4-イル)アミノ)プロパン-1-スル ホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 469.1
435		N, N-ジメチル-2-((2-オキソ-1- (o-トリル)-7-(トリフルオロメ チル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン 4-イル)アミノ)エタン-1-スルホ ンアミド	m/z [M+H] ⁺ 455.1
436		(R)-3-((2-オキソ-1-(o-トリ ル)-7-(トリフルオロメチル)- 1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イ ル)アミノ)ピロリジン-1-カルボ ン酸 tert-ブチル	m/z [M+H] ⁺ 489.2
437		4-((2-(モルホリノスルホニル) エチル)アミノ)-1-(o-トリル)- 7-(トリフルオロメチル)-キナゾ リン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 497.1
438		(S)-4-(3-(メチルアミノ)ピロ リジン-1-イル)-1-(o-トリル)- 7-(トリフルオロメチル)-キナゾ リン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.1
439		N-シクロプロピル-2-((2-オキ ソ-1-(o-トリル)-7-(トリフル オロメチル)-1, 2-ジヒドロキナ ゾリン-4-イル)アミノ)エタン- 1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 467.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

440		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
441		4-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
442		(R)-4-(2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404
443		4-((3S, 4S)-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 406.1
444		4-(((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.1
445		4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.1
446		3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 441.1
447		N-メチル-3-((2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 455.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

448		2-((2-オキソ-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロ-メチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 427.05
449		N-メチル-2-((2-オキソ-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 441.1
450		(S)-4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 420.1
451		4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
452		(4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
453		4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.1
454		1-(2-オキソ-1-(<i>o</i> -トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 385.1
455		アミノ(3-[[1-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-4-イル]-アミノ}プロピル)スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 456.1

10

20

30

40

50

【表 1-67】

456		アミノ(2-[[1-(2-メチルフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)ヒドロキナゾリン-4-イル]-アミノ}エチル)スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 442.1
457		(3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)プロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 433.1
458		3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 447.0
459		2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)エタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 419.0
460		2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルエタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 433.1
461		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 410.1
462		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.1
463		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 368.1
464		(3-[[1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソヒドロキナゾリン-4-イル]アミノ}-プロピル)スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 448.1

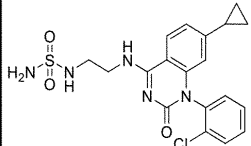
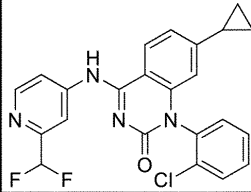
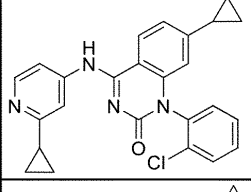
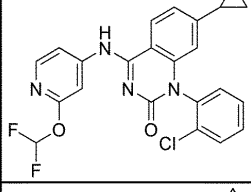
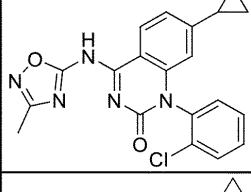
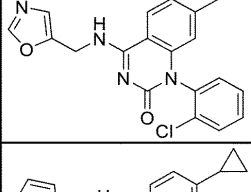
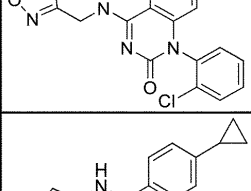
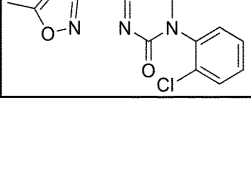
10

20

30

40

【表 1 - 6 8】

465		(2-[[1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソヒドロキナゾリン-4-イル]アミノ}-エチル)スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 434.0
466		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 439.1
467		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-シクロプロピルピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 429.1
468		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 455.1
469		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.1
470		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキサゾール-5-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 393.1
471		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 393.1
472		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 393.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

473		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 406.1
474		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 379.05
475		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 419.1
476		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.1
477		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 419.1
478		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.1
479		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.1
480		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.1

10

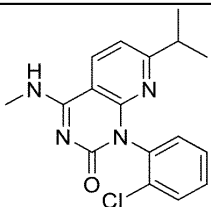
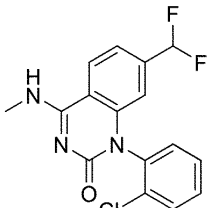
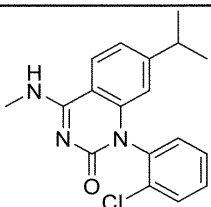
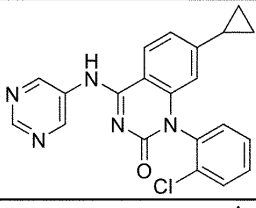
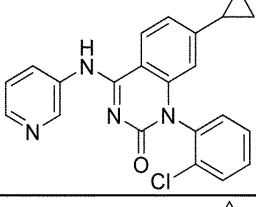
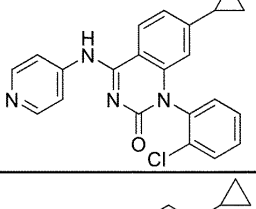
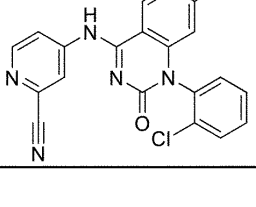
20

30

40

50

【表 1 - 7 0】

481		1-(2-クロロフェニル)-7-イソ プロピル-4-(メチルアミノ)ピリ ド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オ ン	m/z [M+H] ⁺ 329.1
482		1-(2-クロロフェニル)-7-(ジフ ルオロメチル)-4-(メチルアミ ノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.0
483		1-(2-クロロフェニル)-7-イソ プロピル-4-(メチルアミノ)キナ ゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 328.1
484		1-(2-クロロフェニル)-7-シク ロプロピル-4-(ピリミジン-5-イ ルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オ ン	m/z [M+H] ⁺ 390.05
485		1-(2-クロロフェニル)-7-シク ロプロピル-4-(ピリジン-3-イル アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 389.05
486		1-(2-クロロフェニル)-7-シク ロプロピル-4-(ピリジン-4-イル アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 389.05
487		4-((1-(2-クロロフェニル)-7- シクロプロピル-2-オキソ-1,2- ジヒドロキナゾリン-4-イル)ア ミノ)ピコリノニトリル	m/z [M+H] ⁺ 414.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

488		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 419.1
489		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 474.1
490		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 407.0
491		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 423.0
492		1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.1
493		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.1
494		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 350.1

10

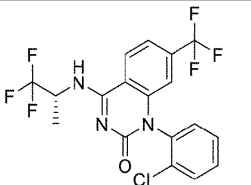
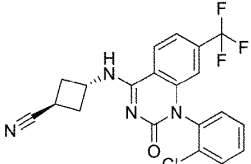
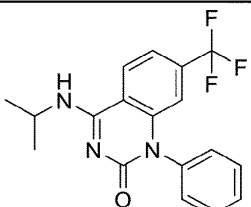
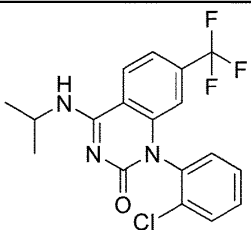
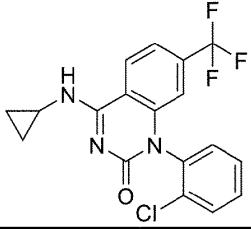
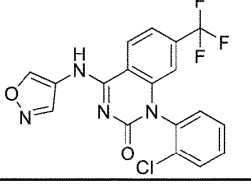
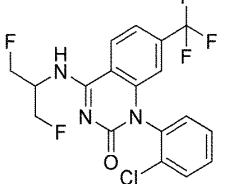
20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

495		(R)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロ-メチル)-4-(((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 436.0
496		(1,3-trans)-3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-4-イル)アミノ)-シクロブタン-1-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 419.05
497		4-(イソプロピルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 348.1
498		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.0
499		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.0
500		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 406.75
501		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1,3-ジフルオロ-プロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.1

10

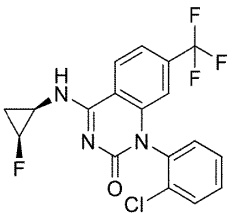
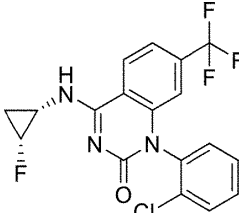
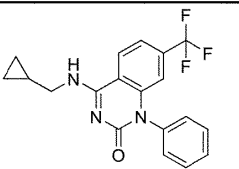
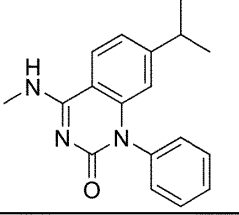
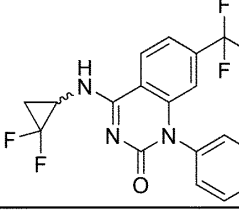
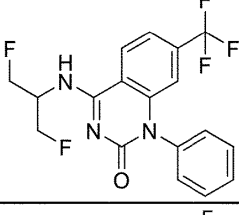
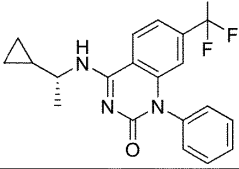
20

30

40

50

【表 1 - 7 3】

502		1-(2-クロロフェニル)-4- (((1R,2S)-2-フルオロシクロプロ ピル)アミノ)-7-(トリフルオ ロメチル)キナゾリン-2(1H)- オン	m/z [M+H] ⁺ 398.05
503		1-(2-クロロフェニル)-4- (((1S,2R)-2-フルオロシクロプロ ピル)アミノ)-7-(トリフルオ ロメチル)キナゾリン-2(1H)- オン	m/z [M+H] ⁺ 398.1
504		4-((シクロプロピルメチル)アミ ノ)-1-フェニル-7-(トリフルオ ロメチル)キナゾリン-2(1H)- オン	m/z [M+H] ⁺ 360.1
505		7-イソプロピル-4-(メチルアミ ノ)-1-フェニル-キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 294.2
506		4-((2,2-ジフルオロシクロプロ ピル)アミノ)-1-フェニル-7- (トリフルオロメチル)キナゾリ ン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.05
507		4-((1,3-ジフルオロプロパン- 2-イル)アミノ)-1-フェニル-7- (トリフルオロメチル)キナゾリ ン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.1
508		(R)-4-((1-シクロプロピルエチ ル)アミノ)-1-フェニル-7-(ト リフルオロメチル)キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 374.1

10

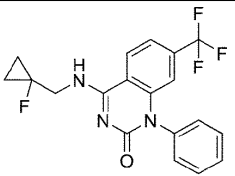
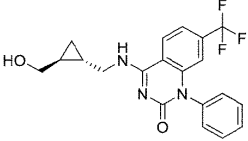
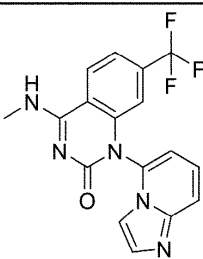
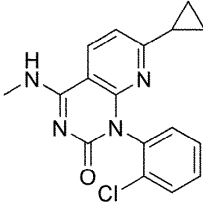
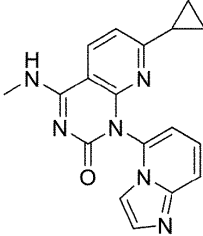
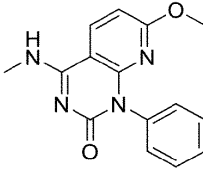
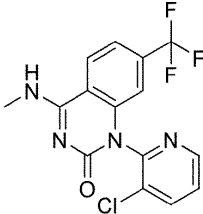
20

30

40

50

【表 1 - 7 4】

509		4-(((1-フルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.1
510		4-((((trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
511		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 360.1
512		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 327.1
513		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 333.1
514		7-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 283.1
515		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 355.0

10

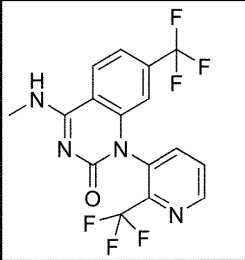
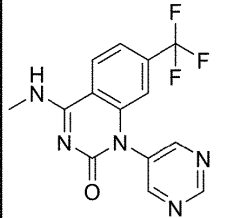
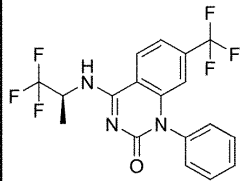
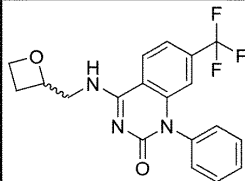
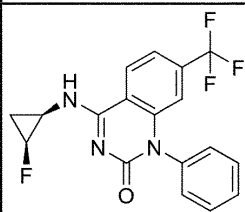
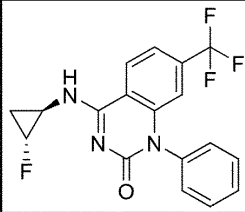
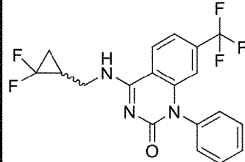
20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

516		4-(メチルアミノ)-7-(トリフル オロメチル)-1-(2-(トリフル オロメチル)ピリジン-3-イル)-キ ナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 389.1
517		4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジ ン-5-イル)-7-(トリフルオロメ チル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.1
518		(S)-1-フェニル-7-(トリフル オロメチル)-4-((1,1,1-トリフル オロプロパン-2-イル)アミノ)- キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 402.1
519		4-((オキセタン-2-イルメチル) アミノ)-1-フェニル-7-(トリフ ルオロメチル)キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.1
520		4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロ プロピル)アミノ)-1-フェニル- 7-(トリフルオロメチル)キナ ゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.1
521		4-(((1,2-trans)-2-フルオロシ クロプロピル)-アミノ)-1-フェ ニル-7-(トリフルオロメチル)キ ナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.1
522		4-(((2,2-ジフルオロシクロプ ロピル)メチル)-アミノ)-1-フェ ニル-7-(トリフルオロメチル)- キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.1

10

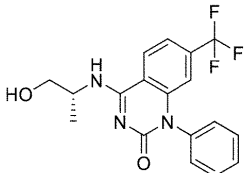
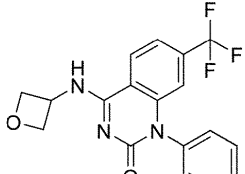
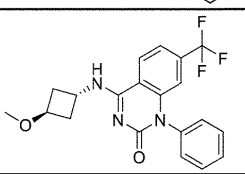
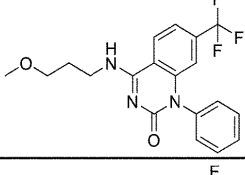
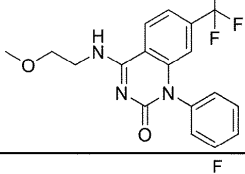
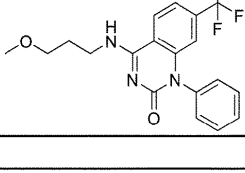
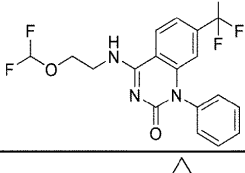
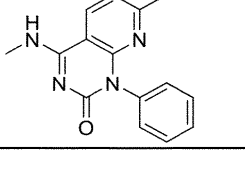
20

30

40

50

【表 1 - 7 6】

523		(R)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.1
524		4-(オキセタン-3-イルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 362.1
525		4-((1,3-trans)-3-メトキシシクロブチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
526		4-((3-メトキシプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.1
527		4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.1
528		4-((3-メトキシプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 378.1
530		4-((2-(ジフルオロメトキシ)エチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 400.1
531		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 293.1

10

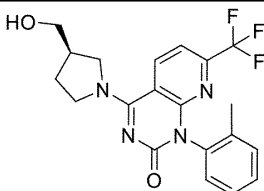
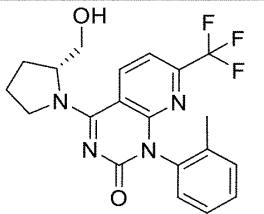
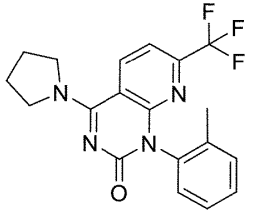
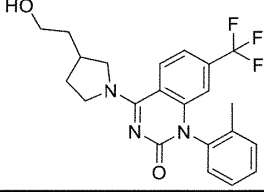
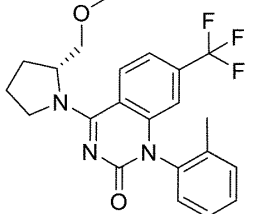
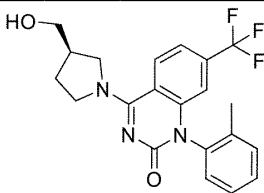
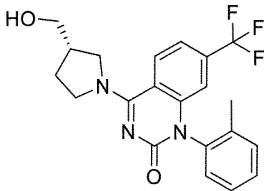
20

30

40

50

【表 1 - 7 7】

532		(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.00
533		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.00
534		4-(ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 375.2
535		4-(3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.1
536		(R)-4-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.1
537		(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.1
538		(S)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリフル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 8】

539		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.1
540		4-(((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)-アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 431.1
541		4-(((イソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
542		5-メトキシ-4-(((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 447.1
543		5-メトキシ-4-((オキサゾール-4-イル)メチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
544		4-(((イソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 9】

545		5-メトキシ-4-((オキサゾール-2-イルメチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
546		4-(イソブチルアミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 392.15
547		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 407.1
548		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチルイソキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 393.1
549		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 393.1
550		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.15
551		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 415.1
552		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 8】

539		(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.1
540		4-(((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)-アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 431.1
541		4-(((イソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
542		5-メトキシ-4-(((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 447.1
543		5-メトキシ-4-((オキサゾール-4-イル)メチル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1
544		4-(((イソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 417.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 80】

553		6-メチル-4-(メチルアミノ)-1-(<i>o</i> -トリフルオロメトキシ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 364.1
554		4-(((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 390.1
555		6-ブロモ-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(<i>o</i> -トリフルオロメトキシ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 468.0, 470.0
556		6-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-(<i>o</i> -トリフルオロメトキシ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 430.0, 428.0
557		6-ブロモ-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 456.1, 454.1
558		4-(((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.05
559		4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 394.05
560		4-アミノ-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z $[M+H]^+$ 336.0

10

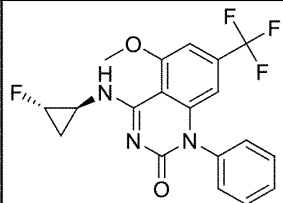
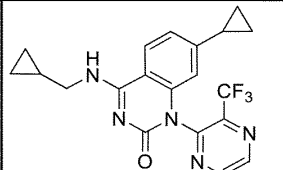
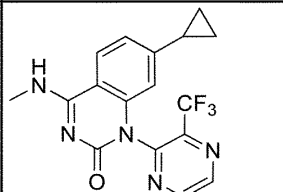
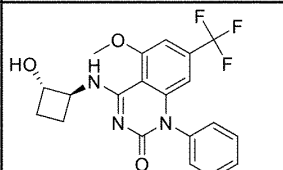
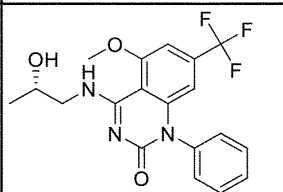
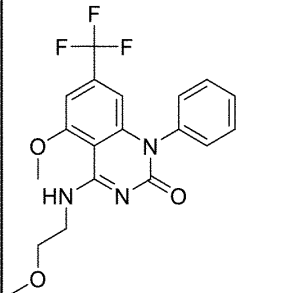
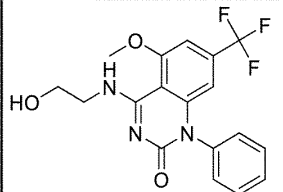
20

30

40

50

【表 1 - 8 1】

561		4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.05
562		7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 402.1
563		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 362.1
564		4-((trans)-2-ヒドロキシシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 406.1
565		(S)-4-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.1
566		5-メトキシ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.1
567		4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 2】

568		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.1
569		5-フルオロ-4-((trans-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.1
570		(R)-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシプロピル)-アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.05
571		(S)-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシプロピル)-アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.1
572		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.1
573		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
574		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
575		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.1

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 3】

576		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
577		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
578		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチルシクロプロチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.15
579		4-アミノ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 347.0
580		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 347.0
581		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.0
582		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロプロチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.1
583		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソキサゾール-4-イルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 458.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 4】

584		1-(2-クロロフェニル)-4- (((trans)-2-ヒドロキシシクロ ブチル)アミノ)-7-(トリフルオ ロメトキシ)-キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 426.1
585		6-ブromo-1-(2-クロロフェニ ル)-7-シクロプロピル-4-((シ クロプロピルメチル)-アミノ)- キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 445.0
586		6-クロロ-1-(2-クロロフェニ ル)-7-シクロプロピル-4-(メチ ルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オ ン	m/z [M+H] ⁺ 360.0
587		6-クロロ-1-(2-クロロフェニ ル)-4-((シクロプロピルメチル) アミノ)-7-(トリフルオロメチ ル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 428.0
588		6-クロロ-1-(2-クロロフェニ ル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリ フルオロメチル)-キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 388.0
589		7-ブromo-6-クロロ-1-(2-クロ ロフェニル)-4-((シクロプロピ ルメチル)アミノ)キナゾリン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 439.9
590		7-ブromo-6-クロロ-1-(2-クロ ロフェニル)-4-(メチルアミノ) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 399.9

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 5】

591		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 361.1
592		7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロ-メトキシ)ピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 359.1
593		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 416.1
594		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.1
595		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 423.0
596		7-シクロプロピル-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 375.1
597		7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 359.1
598		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 414.05

10

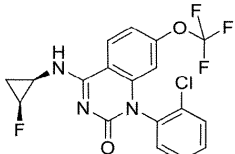
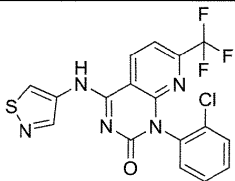
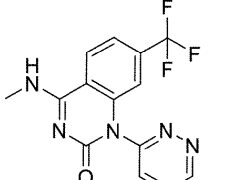
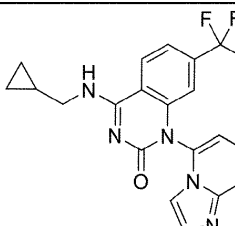
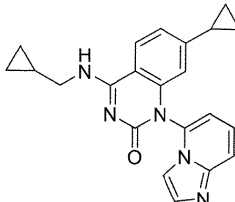
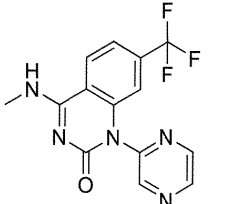
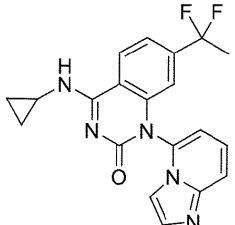
20

30

40

50

【表 1 - 8 6】

599		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 414.05
600		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 424.0
601		4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.1
602		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.2
603		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.15
604		4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.1
605		4-(シクロプロピルアミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.2

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 7】

606		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
607		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.1
608		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 366.1
609		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 352.1
610		7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.1
611		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-ヒドロキシエチル)-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 400.1
612		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 406.1
613		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 394.05

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 8】

614		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.05
615		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.1
616		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 426.1
617		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシエチル)-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 414.0
618		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 410.0
619		1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピル-アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.0
620		1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-アミノ)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 486.05
621		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 282.15

10

20

30

40

50

【表 1 - 8 9】

622		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシ-ピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド-[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 448.1
623		1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	
624		7-エチル-1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチル-アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 299.1
625		1-(2-クロロフェニル)-7-エチル-4-(メチル-アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 315.1
626		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 295.15
627		7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 281.2
628		1-(2-クロロフェニル)-4-((5-メチル-イソキサゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 422.05
629		1-(2-クロロフェニル)-4-(イソキサゾール-4-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 408.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 0】

630		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 421.0
631		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 421.0
632		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 421.0
633		1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 421.0
634		1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-3-イル-アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 418.0
635		1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 339.1
636		1-(2-ブロモフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 401.0, 399.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 1】

637		(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 377.1
638		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 312.00
639		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 354.20
640		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.00
641		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 379.00
642		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 395.00
643		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 457.00
644		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 332.00

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 2】

645		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 334. 20
646		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 308. 20
647		7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)-アミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 348. 20
648		7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 332. 00
649		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 419. 00
650		4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 447. 00
651		4-アミノ-7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]-ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 312. 0

10

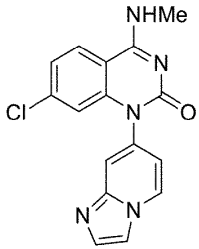
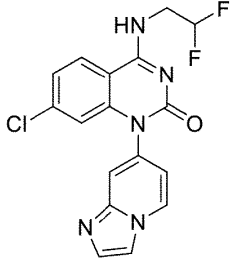
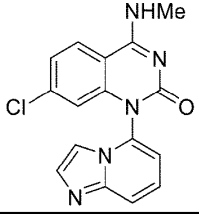
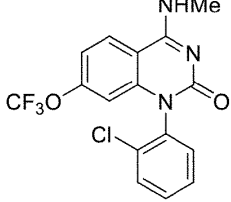
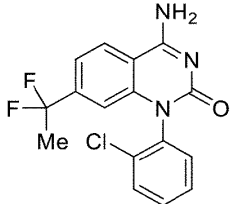
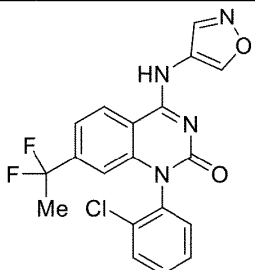
20

30

40

50

【表 1 - 9 3】

652		7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-7-イル)-4-(メチルア ミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.0
653		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロ エチル)アミノ)-1-(イミダゾ [1,2-a]ピリジン-7-イル)キナ ゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.0
654		7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a] ピリジン-5-イル)-4-(メチルア ミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 326.0
655		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチ ルアミノ)-7-(トリフルオロメト キシ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 370.1
656		4-アミノ-1-(2-クロロフェニ ル)-7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 336.1
657		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1- ジフルオロエチル)-4-(イソオキ サゾール-4-イルアミノ)キナゾ リン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 403.0

10

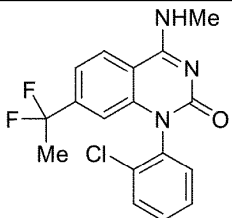
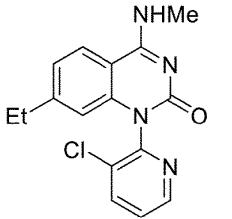
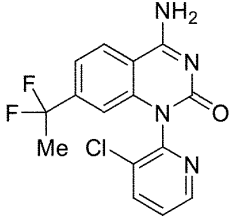
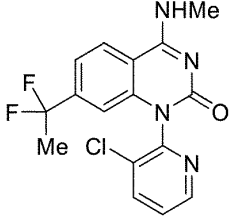
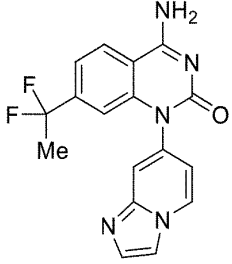
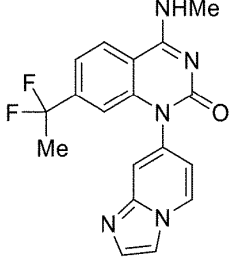
20

30

40

50

【表 1 - 9 4】

658		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 350.1
659		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-エチル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 315.0
660		4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 337.0.
661		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 351.0
662		4-アミノ-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.1
663		7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.0

10

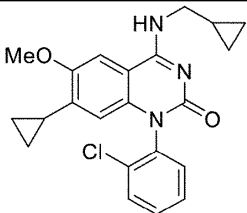
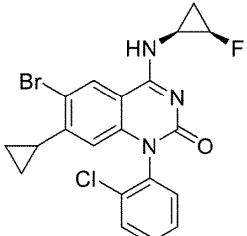
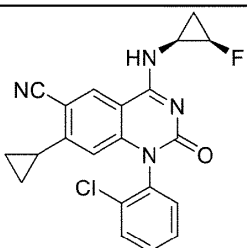
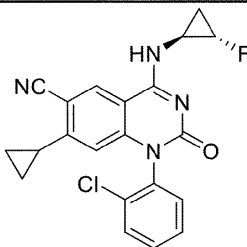
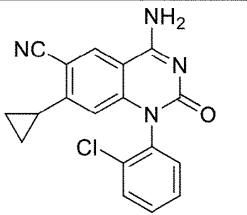
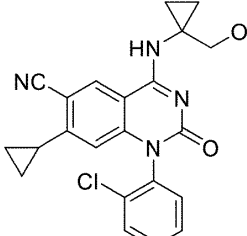
20

30

40

50

【表 1 - 9 5】

664		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.2
665		6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 448.0/450.0
666		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 395.0
667		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 395.0
668		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 337.0
669		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 421.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 6】

670		1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 379.0
671		1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピル-メチル)アミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 419.0
672		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 344.0
673		7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 381.9/384.0
674		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-フルオロキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.0
675		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 410.1
676		6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 428.0/430.0

10

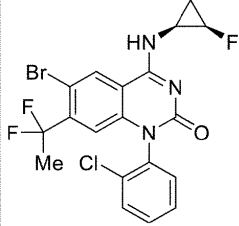
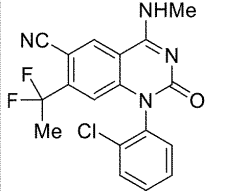
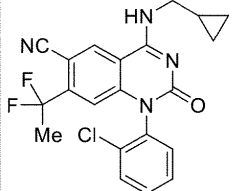
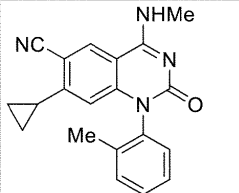
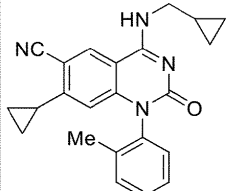
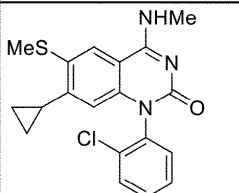
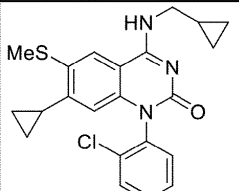
20

30

40

50

【表 1 - 9 7】

677		6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 472.0/474.0
678		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 375.0
679		1-(2-クロロフェニル)-4-(((シクロプロピル-メチル)アミノ))-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 415.0
680		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(o-トリル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 331.2
681		7-シクロプロピル-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ))-2-オキソ-1-(o-トリル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 371.2
682		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-6-(メチルチオ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 372.0
683		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ))-6-(メチルチオ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 412.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 8】

684		6-ブromo-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 438.0/440.0
685		6-ブromo-4-((シクロプロピルメチル)-(メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 452.0/454.0
686		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 392.1
687		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 396.0
688		7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 380.35
689		7-クロロ-5-フルオロ-4-(((1r,3r)-3-メトキシ-シクロプロピル)アミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 400.33
690		7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 350.2

10

20

30

40

50

【表 1 - 9 9】

691		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)- 1-(o-トリル)-7-(トリフルオロ メチル) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 364.19
692		5-メトキシ-4-(メチルアミノ)- 1-フェニル-7-(トリフルオロメ チル) ピリド[2,3-d]ピリミジン -2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 351.3
693		1-(2-クロロ-6-フルオロフェニ ル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリ フルオロメチル) ピリド[2,3- d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 373.2
694		7-シクロプロピル-4-(メチルア ミノ)-1-(2-メチルピリジン-3- イル) キナゾリン-2(1H) オン	m/z [M+H] ⁺ 307.22
695		1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒ ドロキシ-3-メチルピロリジン- 1-イル)-7-(トリフルオロ-メチ ル) ピリド[2,3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン、単独の未知のエナ ンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 425.1
696		1-ベンジル-4-(メチルアミノ)- 7-(トリフルオロ-メチル) ピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 335.3
697		1-(2-クロロフェニル)-4- (((trans)-2-ヒドロキシシクロ ブチル) アミノ)-7-(トリフルオ ロ-メチル)-ピリド[2,3-d]ピリ ミジン-2(1H)-オン、単独の未知 のエナンチオマー/アトロプ異性 体	m/z [M+H] ⁺ 411.3

10

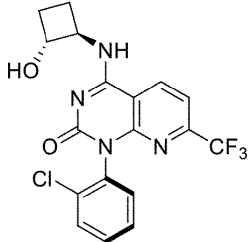
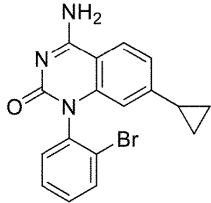
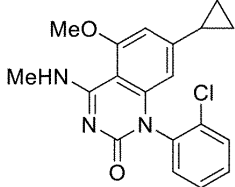
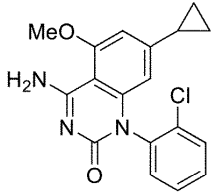
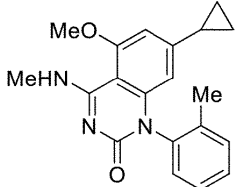
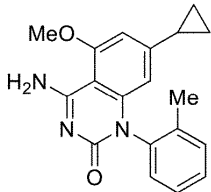
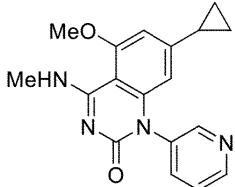
20

30

40

50

【表 1 - 100】

698		1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 411.3
699		4-アミノ-1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.1
700		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.35
701		4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 342.31
702		7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 366.44
703		4-アミノ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 322.36
704		7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 323.36

10

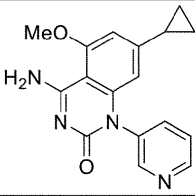
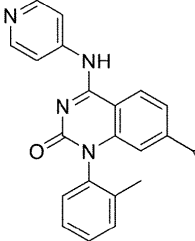
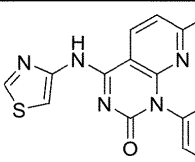
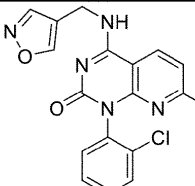
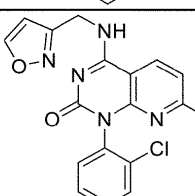
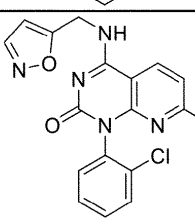
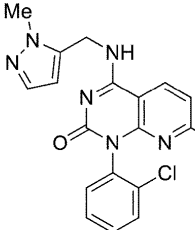
20

30

40

50

【表 1 - 101】

705		4-アミノ-7-シクロプロピル-5- メトキシ-1-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 309.36
706		7-シクロプロピル-4-(ピリジン- 4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キ ナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 369.39
707		1-(2-クロロフェニル)-4-(チア ゾール-4-イルアミノ)-7-(トリ フルオロメチル)ピリド[2,3- d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 424.2
708		1-(2-クロロフェニル)-4-(イ ソキサゾール-4-イル-メチル) アミノ)-7-(トリフルオロメチ ル)ピリド[2,3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 422.3
709		1-(2-クロロフェニル)-4-(イ ソキサゾール-3-イル-メチル) アミノ)-7-(トリフルオロメチ ル)ピリド[2,3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 422.3
710		1-(2-クロロフェニル)-4-(イ ソキサゾール-5-イル-メチル) アミノ)-7-(トリフルオロメチ ル)ピリド[2,3-d]ピリミジン- 2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 422.2
711		1-(2-クロロフェニル)-4-(1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル メチル)アミノ)-7-(トリフルオ ロ-メチル)ピリド[2,3-d]ピリ ミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ : 435.27

10

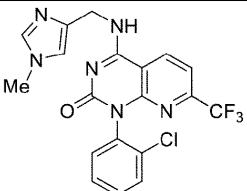
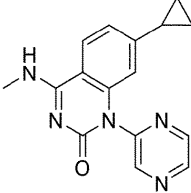
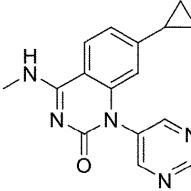
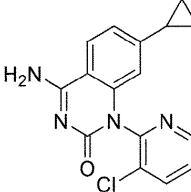
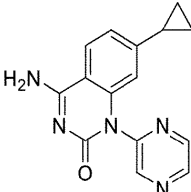
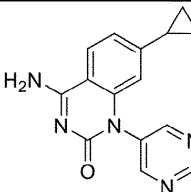
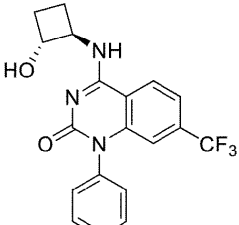
20

30

40

50

【表 1 - 102】

712		2-クロロフェニル)-4-(((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 435. 27
713		シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 294. 4
714		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 294. 33
715		4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 313. 3
716		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 280. 4
717		4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 280. 26
718		4-((trans-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376. 36

10

20

30

40

50

【表 1 - 103】

719		1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独のアトロプ異性体	m/z [M+H] 370.3
720		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 384.4
721		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 382.35
722		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 400.33
723		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 396.4
724		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 432.4
725		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 327.3
726		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-メトキシキナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 328.3

10

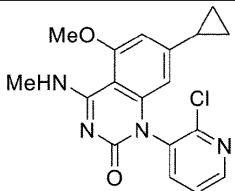
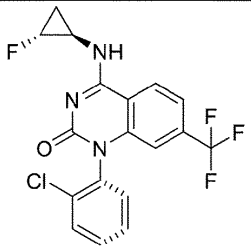
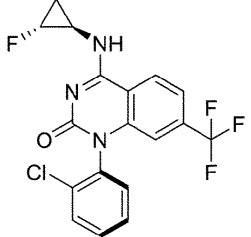
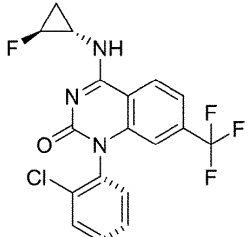
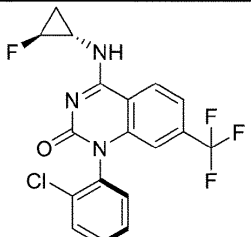
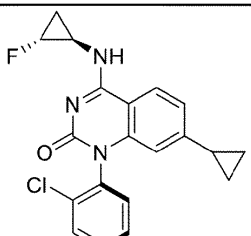
20

30

40

50

【表 1 - 104】

727		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 357.37
728		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 398.3
729		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 398.3
730		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 398.3
731		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 398.3
732		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 370.34

10

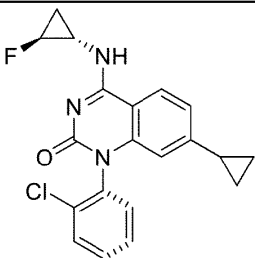
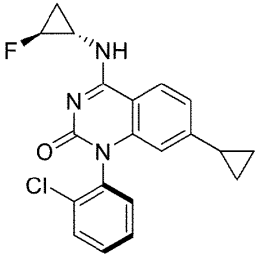
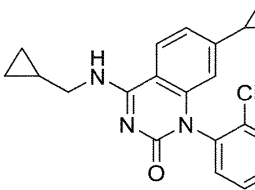
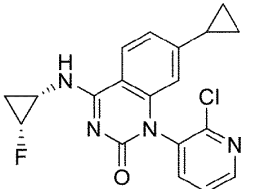
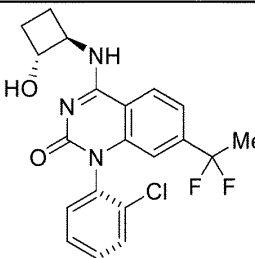
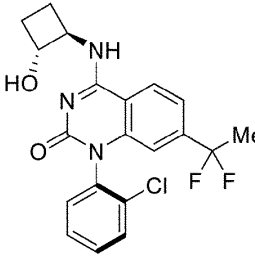
20

30

40

50

【表 1 - 105】

733		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 370.34
734		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 370.34
735		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 367.4
736		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 371.3
737		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 406.37
738		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 406.37

10

20

30

40

50

【表 1 - 106】

739		1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロプロチル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 406.37
740		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 414.3
741		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 414.3
742		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 352.4
743		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロプロチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体	m/z [M+H] ⁺ 407.47
744		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-アミノ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 482.5

10

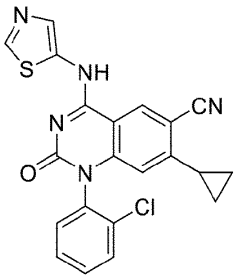
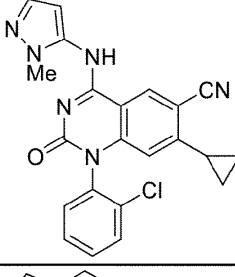
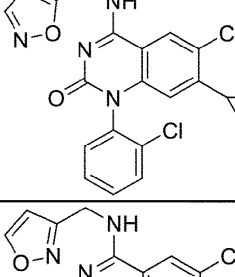
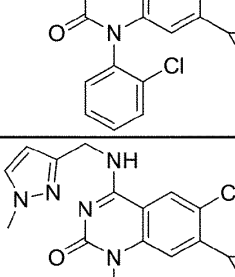
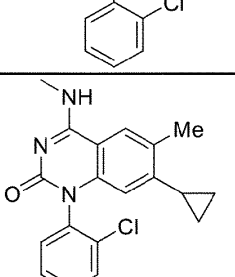
20

30

40

50

【表 1 - 107】

745		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-4-(チアゾール-5-イルアミノ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 420.1
746		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 417.36
747		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-5-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 418.35
748		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 418.3
749		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 431.38
750		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-メチル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 340.34

10

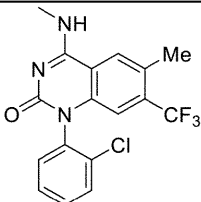
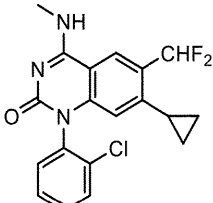
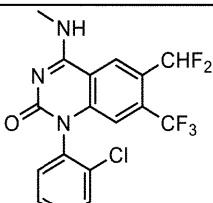
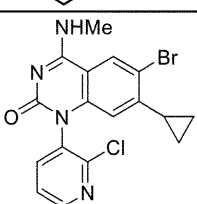
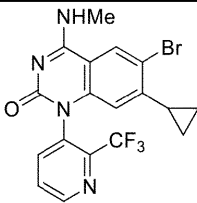
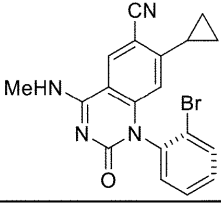
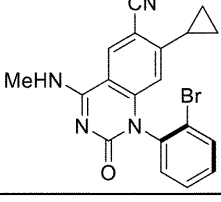
20

30

40

50

【表 1 - 108】

751		1-(2-クロロフェニル)-6-メチル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 368.4
752		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 376.4
753		1-(2-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 404.4
754		6-ブromo-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 405.2
755		6-ブromo-7-シクロプロピル-4-(メチル-アミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 439.4
756		1-(2-ブromoフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル、単独の未知のアトロブ異性体	m/z [M+H] ⁺ 395.41
757		1-(2-ブromoフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-キナゾリン-6-カルボニトリル、単独の未知のアトロブ異性体	m/z [M+H] ⁺ 395.41

10

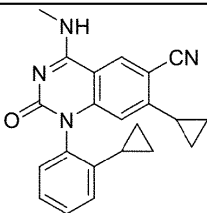
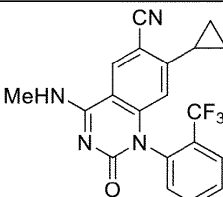
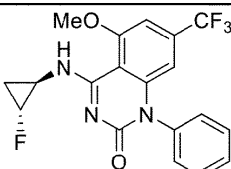
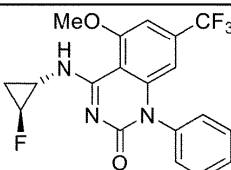
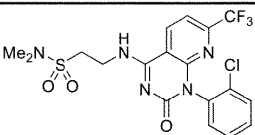
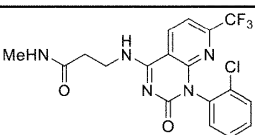
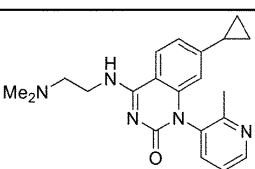
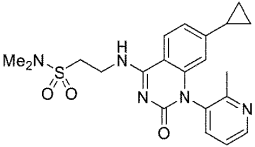
20

30

40

50

【表 1 - 109】

758		7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 357.40
759		7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル	m/z [M+H] ⁺ 385.44
760		4-(((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 394.4
761		4-(((1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 394.4
762		2-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 454.19
763		3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]-ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド	m/z [M+H] ⁺ 426.4.
764		7-シクロプロピル-4-((2-(ジメチルアミノ)-エチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M-H] ⁺ 362.52
765		2-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)-N,N-ジメチルエタン-1-スルホンアミド	m/z [M+H] ⁺ 428.49

10

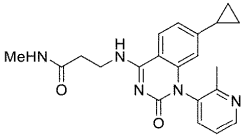
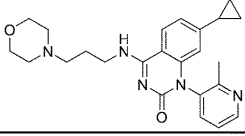
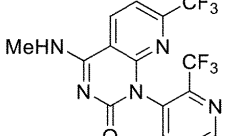
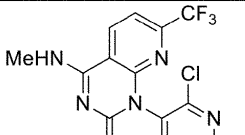
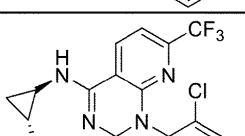
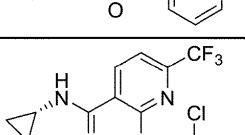
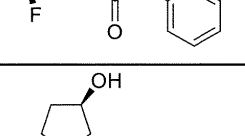
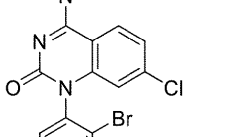
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 0】

766		3-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アミノ)-N-メチルプロパンアミド	m/z [M+H] ⁺ 378.47
767		7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 420.31
768		4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 390.4
769		1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-ピリド[2,3-d]-ピリミジン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 356.3
770		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 399.4.
771		1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] ⁺ 399.4
772		(R)-1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 420.0, 422.0
773		1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 294.4

10

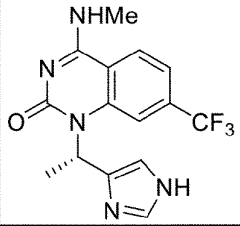
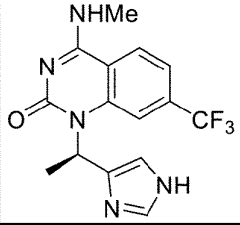
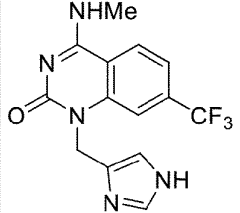
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 1】

774		(S)-1-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] 338. 3.
775		(R)-1-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー	m/z [M+H] 338. 3
776		1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-6-(メチルチオ)-キナゾリン-2(1H)-オン	m/z [M+H] ⁺ 324. 35

【 0 1 2 8 】

企図される追加の式 (I) の化合物は、下記表 2 に明らかにしている：

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

構造	名称
	7-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-((メチルアミノ)メチル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-シクロプロピル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-((ジメチルアミノ)メチル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン

10

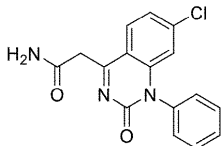
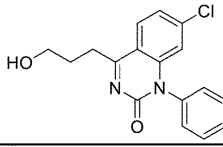
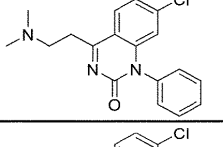
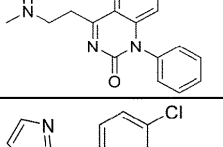
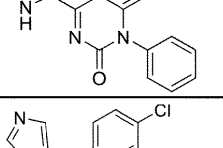
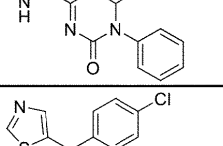
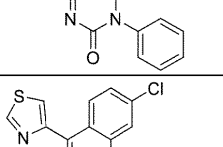
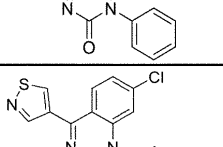
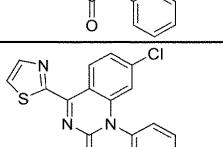
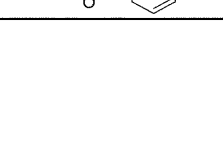
20

30

40

50

【表 2 - 2】

構造	名称
	2-(7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アセトアミド
	7-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(2-(メチルアミノ)エチル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(1H-イミダゾール-5-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-(チアゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-(チアゾール-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(イソチアゾール-4-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-4-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン

10

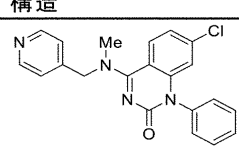
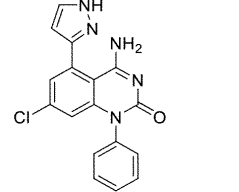
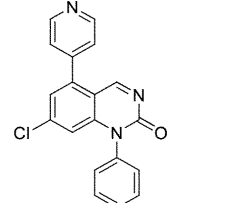
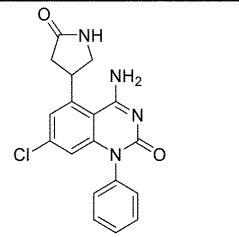
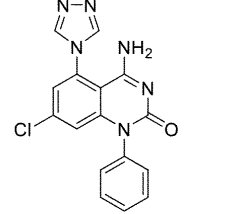
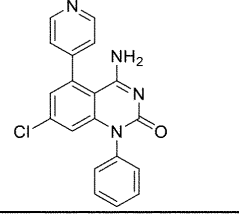
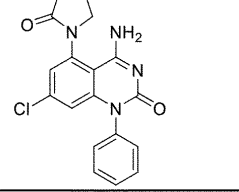
20

30

40

50

【表 2 - 3】

構造	名称
	7-クロロ-4-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-5-(5-オキソピロリジン-3-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン

10

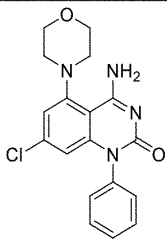
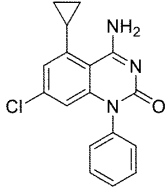
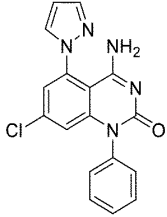
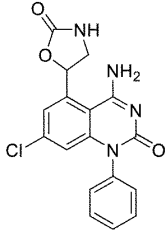
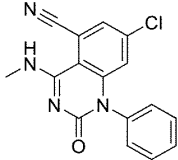
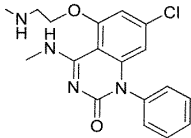
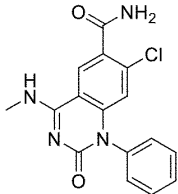
20

30

40

50

【表 2 - 4】

構造	名称
	4-アミノ-7-クロロ-5-モルホリノ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-5-シクロプロピル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-クロロ-1-フェニル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	5-(4-アミノ-7-クロロ-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキサゾリジン-2-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-(2-(メチルアミノ)エトキシ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボキサミド

10

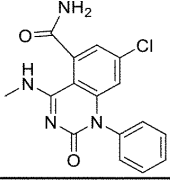
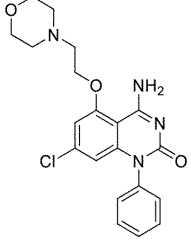
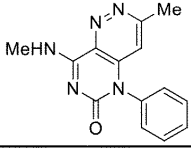
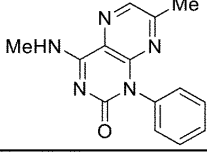
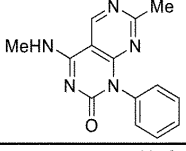
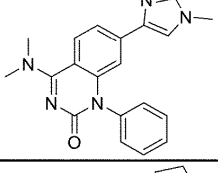
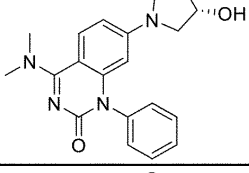
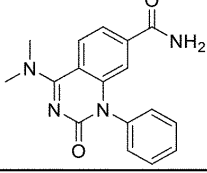
20

30

40

50

【表 2 - 5】

構造	名称
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド
	4-アミノ-7-クロロ-5-(2-モルホリノエトキシ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	3-メチル-8-(メチルアミノ)-5-フェニルピリミド[5, 4-c]ピリダジン-6(5H)-オン
	7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルプテリジン-2(1H)-オン
	7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリミド[4, 5-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-7-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン
	(S)-4-(ジメチルアミノ)-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

10

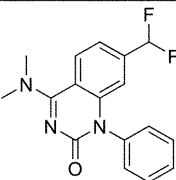
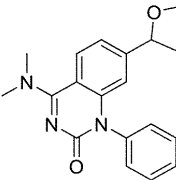
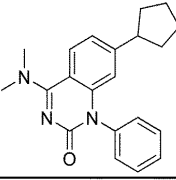
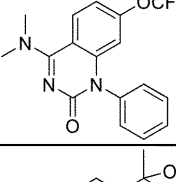
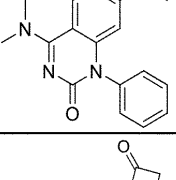
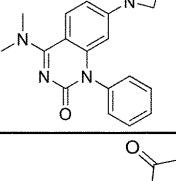
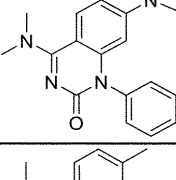
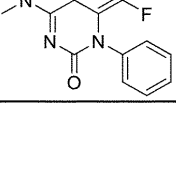
20

30

40

50

【表 2 - 6】

構造	名称
	7-(ジフルオロメチル)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロペンチル-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-7-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-8-フルオロ-7-メチル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン

10

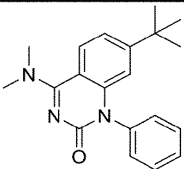
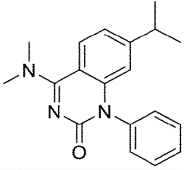
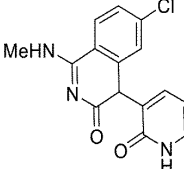
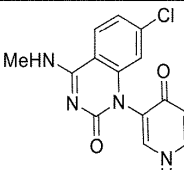
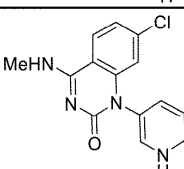
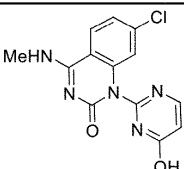
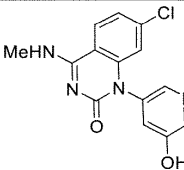
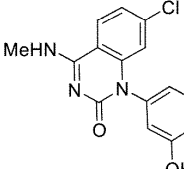
20

30

40

50

【表 2 - 7】

構造	名称
	7-(tert-ブチル)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ジメチルアミノ)-7-イソプロピル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	6-クロロ-1-(メチルアミノ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)イソキノリン-3(4H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(5-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン

10

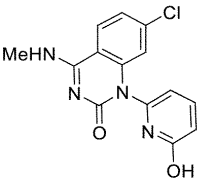
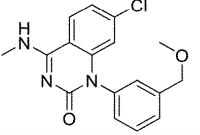
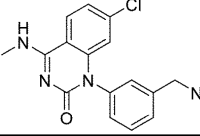
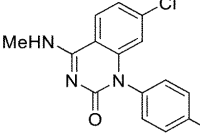
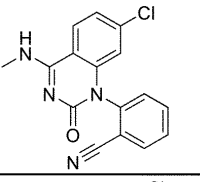
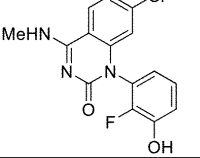
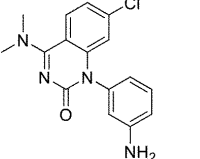
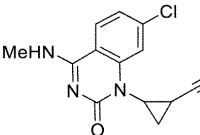
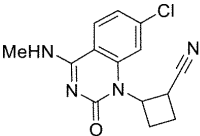
20

30

40

50

【表 2 - 8】

構造	名称
	7-クロロ-1-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(3-(メトキシメチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	2-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル
	7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(3-アミノフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	2-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル
	2-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル

10

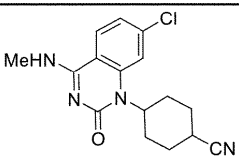
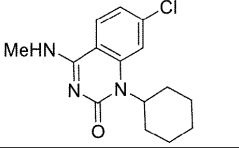
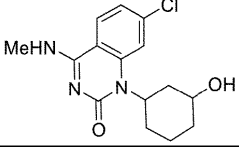
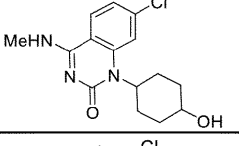
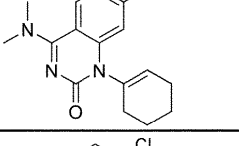
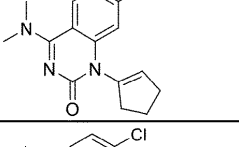
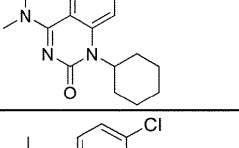
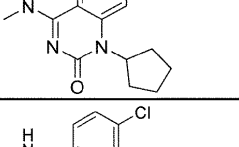
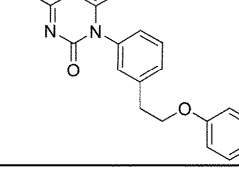
20

30

40

50

【表 2 - 9】

構造	名称
	4-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)-シクロヘキサン-1-カルボニトリル
	7-クロロ-1-シクロヘキシル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(シクロペント-1-エン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-シクロヘキシル-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-シクロペンチル-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

構造	名称
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(3-フェニルプロピル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-フェネトキシフェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(3-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	N-ベンジル-3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)ベンズアミド
	N-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)-2-フェニルアセトアミド
	4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(3-(2-(3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)-エチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン

10

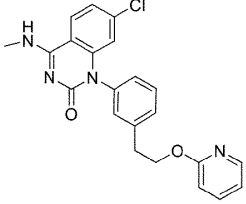
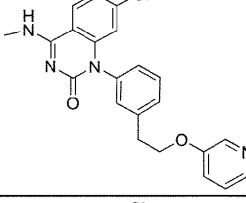
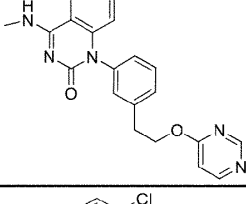
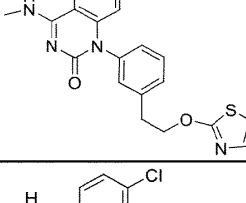
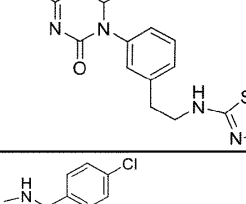
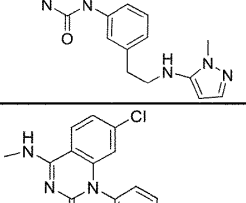
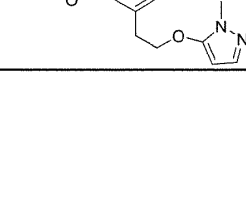
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

構造	名称
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-(ピリジン-2-イルオキシ)エチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-(ピリミジン-4-イルオキシ)エチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-(チアゾール-2-イルオキシ)エチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)エチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(3-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)エチル)フェニル)-4-(メチルアミノ)-キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

構造	名称
	4-(ジメチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(アゼチジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(アゼチジン-1-イル)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(ピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

構造	名称
	4-(アゼチジン-1-イル)-7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)-キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-(ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)アセトニトリル
	2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)酢酸メチル

10

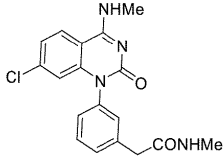
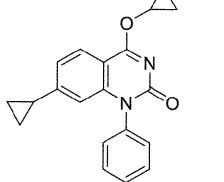
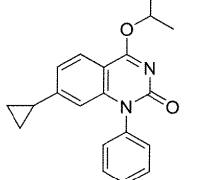
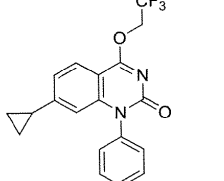
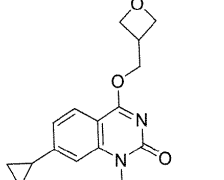
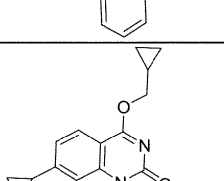
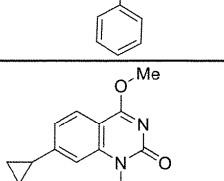
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

構造	名称
	2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)-N-メチルアセトアミド
	4-シクロプロポキシ-7-シクロプロピル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-イソプロポキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-1-フェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメトキシ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン

10

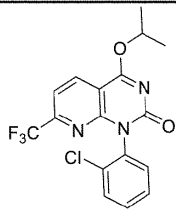
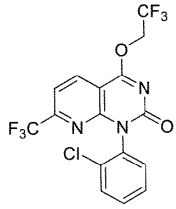
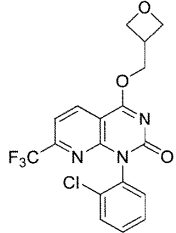
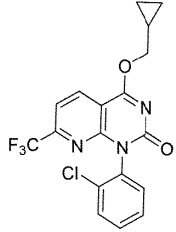
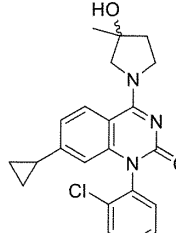
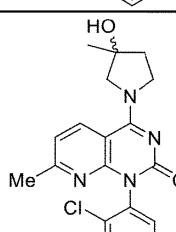
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

構造	名称
	1-(2-クロロフェニル)-4-イソプロポキシ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(オキセタン-3-イルメトキシ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルメトキシ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

構造	名称
	7-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-(<i>o</i> -トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-メトキシ-1-(<i>o</i> -トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-5-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(<i>o</i> -トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-5-メチル-4-(メチルアミノ)-1-(<i>o</i> -トリル)キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

構造	名称
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R, 2R)-2-メトキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S, 2S)-2-メトキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-((2-メトキシ-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-((2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

構造	名称
	1-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(アゼチジン-3-イルメチル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

構造	名称
	7-クロロ-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	(R)-7-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	(S)-7-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン
	7-クロロ-4-(メチルアミノ)-5-(オキセタン-3-イルメトキシ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 20】

構造	名称
	5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-1-フェニル-4-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	4-アミノ-7-シクロプロピル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	7-シクロプロピル-4-メトキシ-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

構造	名称
	7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)ピリド [2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン
	7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イ ル)キナゾリン-2(1H)-オン
	7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン- 2(1H)-オン
	1-(2-クロロフェニル)-7-エチル-4-(メチルアミノ)キナゾ リン-2(1H)-オン

【0129】

実施態様：

下記の更なる実施態様 1 から 34 において、本開示は、以下を含む：

【0130】

1A. 実施態様 1A において、式 (IA')、(IA)、(IIA') もしくは (IIA) の化合物又はその医薬として許容し得る塩 (式中、w、x、y、z、R¹ 及び R² は、先の概要において説明されている) が提供される。第一の実施態様の第一の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (IA) を有する。第一の実施態様の第二の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (IIA) を有する。第一の実施態様の第三の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (IA') を有する。第一の実施態様の第四の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (IIA') を有する。

【0131】

1. 実施態様 1 において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物もしくは本明細書記載の部分実施態様；又はその医薬として許容し得る塩 (式中、w、x、y、z、R¹ 及び R² は、先の概要において説明されている) が提供される。第一の実施態様の第一の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (I) を有する。第一の実施態様の第二の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、構造 (II) を有する。

【0132】

2. 実施態様 2 において、実施態様 1A 又は 1 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩が提供され、ここで：

R¹ は、R⁷ であり、ここで R⁷ は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合し

たシクロアルキル、スピロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換され；並びに、

R^2 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ である。実施態様 2 の第一の部分実施態様において、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は R^{11} である。

10

【0133】

3. 実施態様 3 において、実施態様 1 A 又は 1 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩が提供され、ここで：

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、又はアミノスルホニルアルキルであり；並びに

R^2 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ である。実施態様 3 の第一の部分実施態様において、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は R^{11} である。

20

【0134】

4. 実施態様 4 において、実施態様 1 A 又は 1 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩であり、ここで R^1 は、 R^7 であり、 R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている。

30

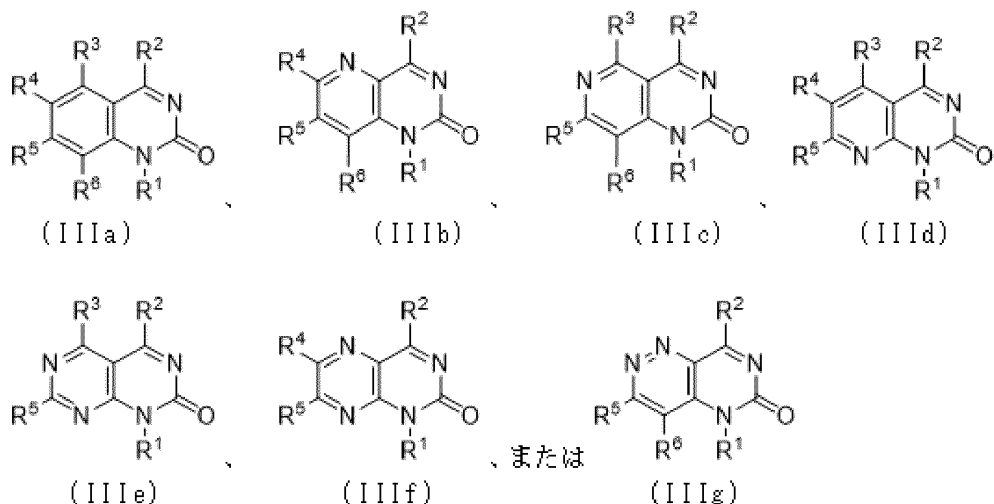
【0135】

5. 実施態様 5 において、実施態様 1 A 及び 1 から 4 のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、下記の式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、又は (III g) の構造を有する：

40

50

【化 3 1】



10

【0136】

実施態様5の第一の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIa)の構造を有する。実施態様5の第二の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIb)の構造を有する。実施態様5の第三の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIc)の構造を有する。実施態様5の第四の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIId)の構造を有する。実施態様5の第五の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIe)の構造を有する。実施態様5の第六の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIf)の構造を有する。実施態様5の第七の部分実施態様において、本化合物又はその医薬として許容し得る塩は、式(IIIg)の構造を有する。

20

【0137】

6. 実施態様6において、実施態様1A及び1から5のいずれか一つの化合物(例えば、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIf)及び(IIIg)の化合物)並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^2 が $-NR^9R^{10}$ であるものである。

30

【0138】

7. 実施態様7において、実施態様1A及び1から5のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^2 が $-OR^8$ であるものである。

【0139】

8. 実施態様8において、実施態様1A及び1から5のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^2 が R^{11} であるものである。

40

【0140】

9. 実施態様9において、実施態様1A及び1から5のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^2 が $-(\text{アルキレン})-R^{11}$ であるものである。実施態様9の第一の部分実施態様において、アルキレンは、メチレン又はエチレンである。実施態様9の第二の実施態様において、アルキレンはメチレンである。

【0141】

10. 実施態様10において、実施態様1A及び1から6のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^9 が、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、又はトリジユウテロメチルであるものである。

50

実施態様 10 の第一の部分実施態様において、 R^9 は、水素、メチル、エチル、又はシクロプロピルである。実施態様 10 の第二の部分実施態様において、 R^9 は、水素、メチル、又はシクロプロピルである。実施態様 4 の第三の部分実施態様において、 R^9 は水素である。実施態様 10 の第四の部分実施態様において、 R^9 は、メチルである。実施態様 10 の第五の部分実施態様において、 R^9 は、シクロプロピルである。実施態様 10 の第六の部分実施態様において、 R^9 は、水素又はメチルである。実施態様 10 の第七の部分実施態様において、 R^9 は、トリジュウテロメチルである。

【0142】

11. 実施態様 11 において、実施態様 1 A 及び 1 から 6 及び 10 のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで R^{10} が、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、好ましくは R^{10} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキルであるものである。実施態様 11 の第一の部分実施態様において、 R^{10} は水素である。実施態様 11 の第二の部分実施態様において、 R^{10} は、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、又は *tert*-ブチル、好ましくはメチルである。実施態様 11 の第三の部分実施態様において、 R^{10} は、ハロアルキル、好ましくは 2, 2-ジフルオロエチル又は 2, 2-トリフルオロエチルである。実施態様 11 の第四の部分実施態様において、 R^{10} は、ヒドロキシアルキル、好ましくは 2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、又はジヒドロキシプロピルである。実施態様 5 の第五の部分実施態様において、 R^{10} は、アミノアルキル、好ましくはアミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、又はジエチルアミノエチルである。実施態様 11 の第六の部分実施態様において、 R^{10} は、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、又はエトキシプロピルである。実施態様 11 の第七の部分実施態様において、 R^{10} は、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニル、好ましくはアセチル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、又はジエチルアミノカルボニルである。実施態様 11 の第八の部分実施態様において、 R^{10} は、アルキルアミノカルボニルアルキル又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、好ましくはメチルアミノカルボニルメチル又はジメチルアミノカルボニルメチルである。実施態様 11 の第九の部分実施態様において、 R^{10} は、トリジュウテロメチルである。

【0143】

12. 実施態様 12 において、実施態様 1 A、1 から 5 及び 7 のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^8 が、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、又はアミノアルキルであるものである。実施態様 12 の第一の部分実施態様において、 R^8 は、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、又は *tert*-ブチルである。実施態様 12 の第二の部分実施態様において、 R^8 は、ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル又は 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。実施態様 12 の第三の部分実施態様において、 R^8 は、ヒドロキシアルキル、好ましくは 2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、又はジヒドロキシプロピルである。実施態様 12 の第四の部分実施態様において、 R^8 は、アミノアルキル、好ましくはアミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、又はジエチルアミノエチルである。実施態様 12 の第五の部分実施態様において、 R^8 は、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、又はエトキシプロピルである。

【0144】

13. 実施態様13において、実施態様1A、1から7、及び10のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^8 及び R^{10} が、独立して、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、又はスピロシクロアルキルアルキルであるものである。実施態様13の第一の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル、好ましくはシクロプロピルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第二の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立してシクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル、好ましくはシクロプロピルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はメチル、フルオロ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第三の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロアルキルアルキル、好ましくはシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、又はシクロヘキシルエチルであり、各基内の環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第四の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロアルキルオキシアルキル、好ましくはシクロプロピルオキシエチル、シクロブチルオキシエチル、シクロペンチルオキシエチル、又はシクロヘキシルオキシエチル、好ましくはシクロプロピルオキシエチルであり、各基の環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第五の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、架橋したシクロアルキル又は架橋したシクロアルキルアルキルである。実施態様13の第六の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、スピロシクロアルキル、又はスピロシクロアルキルアルキルである。実施態様13の第七の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル、好ましくはシクロプロピル又はシクロプロピルメチルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第八の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロプロピル又はシクロプロピルメチルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はメチル、フルオロ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。実施態様13の第九の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、1-メチルシクロプロピル、(cis)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル、(cis)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブチル、1-シアノシクロブチル、シクロプロピルメチル、1-ヒドロキシシクロプロパメチル(propmethyl)、1-フルオロシクロプロパメチル、(trans)-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチル、(cis)-3-シアノシクロブチル、1-メチルシクロブチル、(cis)-3-ヒドロキシシクロブチル、(trans)-3-ヒドロキシシクロブチル、(trans)-3-シアノシクロブチル、(2S,1R)-2-ヒドロキシシクロブチル、(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロブチル、(1S,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル、(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロブチル、(1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル、1-フルオロシクロプロピルメチル、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル、(1S,2S)-2-フルオロシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、(R)-1-シクロプロピルエチル、又は2,2-ジフルオロシクロプロピルメチルである。実施態様13の第十の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、シクロプロピル、シクロブチル、1-

10

20

30

40

50

メチルシクロプロピル、(c i s) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル、(c i s) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル、1 - シアノシクロブチル、(t r a n s) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロブチル、(c i s) - 3 - シアノシクロブチル、1 - メチルシクロブチル、(c i s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル、(t r a n s) - 3 - ヒドロキシシクロブチル、(t r a n s) - 3 - シアノシクロブチル、(2 S, 1 R) - 2 - ヒドロキシシクロブチル、(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロブチル、(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロブチル、(1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロブチル、(1 R, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル、(1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル、(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル、(1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル、又は 2, 2 - ジフルオロシクロプロピルである。実施態様 13 の第十一の部分実施態様において、R⁸及びR¹⁰は、独立してシクロプロピルメチル、1 - ヒドロキシシクロプロパメチル、1 - フルオロシクロプロパメチル、1 - フルオロシクロプロピルメチル、(R) - 1 - シクロプロピルエチル、又は 2, 2 - ジフルオロシクロプロピルメチルである。

【0145】

14. 実施態様 14 において、実施態様 1A、1 から 7 及び 10 のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、R⁸及びR¹⁰が、独立して、フェニル又はフェニルアルキル（好ましくは、ベンジルもしくはフェネチル）であり、ここでフェニルは、それ自身又はアラキルの一部として、非置換であるか、又はR^j、R^k、及び／もしくはR^lにより置換されているものである。

【0146】

15. 実施態様 15 において、実施態様 1 から 7 及び 10 のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、R⁸及びR¹⁰が、独立して、ヘテロアリール又はヘテロアラキルであり、ここでヘテロアリールは、それ自身又はヘテロアラキルの一部として、非置換であるか、又はR^j、R^k、及び／もしくはR^lにより置換されているものである。実施態様 15 の第一の部分実施態様において、R⁸及びR¹⁰は、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルから独立して選択されるヘテロアリール、好ましくはピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルであり、各環は、非置換であるか、又はR^j、R^k、及び／もしくはR^lにより置換されている。実施態様 15 の第二の部分実施態様において、R⁸及びR¹⁰は、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、インドリルメチル、インドリルエチル、インダゾリルメチル及びインダゾリルエチルから独立して選択されるヘテロアラキル、好ましくはピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、インドリルメチル、インドリルエチル、インダゾリルメチル及びインダゾリルエチル、好ましくはピラゾリルメチル又はピリジニルメチルであり、各環は、非置換であるか、又はR^j、R^k、及び／もしくはR^lにより置換されている。実施態様 15 の第三の部分実施態様において、R⁸及びR¹⁰は、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル、イソオキサゾール - 4 - イル、3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル、5 - メチルイソオキ

10

20

30

40

50

サゾール-4-イル、3-メトキシイソオキサゾール-5-イル、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル、3-メチルイソオキサゾール-4-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル、2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル、5-メトキシピリジン-3-イル、6-メチルピリジン-3-イル、6-メトキシピリジン-3-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、3-フルオロピリジン-4-イル、3-クロロピリジン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-3-イルメチル、3-メトキシイソオキサゾール-5-イルメチル、オキサゾール-2-イルメチル、オキサゾール-4-イルメチル、オキサゾール-5-イルメチル、イソオキサゾール-3-イルメチル、イソオキサゾール-4-イルメチル、イソオキサゾール-5-イルメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルメチル、ピリジン-4-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、又はピリジン-2-イルメチルである。

【0147】

16. 実施態様16において、実施態様1A、1から7及び10のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^8 及び R^{10} が、独立して、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアリル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されているものである。実施態様16の第一の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、ヘテロシクリル、好ましくはオキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている。実施態様16の第二の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、ヘテロシクリルアルキル、好ましくはオキセタニルメチル、オキセタニルエチル、アゼチジニルメチル、アゼチジニルエチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルメチル、又はモルホリニルエチルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている。実施態様16の第三の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されているヘテロシクリルオキシアリルである。実施態様16の第四の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキルである。実施態様16の第五の部分実施態様において、 R^8 及び R^{10} は、独立して、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルである。

【0148】

17. 実施態様17において、実施態様1A、1から5、8、及び9のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^{11} が、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されているヘテロシクリルであるものである。実施態様17の第一の部分実施態様において、 R^{11} は、オキセタニル、アゼチジニル、2-オキソアゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニル、好ましくはアゼチジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、又はモルホリン-4-イルであり、各環は、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されている。実施態様17の第二の部分実施態様において、 R^{11} は、アゼチジン-1-イル、4-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、4-メチルアミノカルボニルアゼチジン-

1-イル、4-ジメチルアミノカルボニルアゼチジン-1-イル、2-ヒドロメチルアゼチジン-1-イル、2-メチルアゼチジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3,3-ジメチルピロリジン-1-イル、3-メトキシピロリジン-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-カルボキシピペリジン-1-イル、2-アミノカルボニルピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、又はモルホリン-4-イルである。実施態様17の第三の部分実施態様において、 R^{11} は、3-ヒドロキシピロリジン-1-イルである。

【0149】

18. 実施態様18において、実施態様1A、1から5、8、及び9のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^{11} が、シクロアルキルであるものである。実施態様18の第一の部分実施態様において、 R^{11} は、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル、好ましくはシクロプロピルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、アルコキシ、ヒドロキシ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい。

【0150】

19. 実施態様19において、実施態様1A、1から5、8及び9のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^{11} が、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び/もしくは R^l により置換されているヘテロアリールであるものである。実施態様19の第一の部分実施態様において、 R^{11} は、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び/もしくは R^l により置換されている。実施態様19の第二の部分実施態様において、 R^{11} は、ピラゾリル、イミダゾリル-2-イル、イミダゾリル-4-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、又はイソチアゾール-4-イルである。

【0151】

20. 実施態様20において、実施態様1A、1から5のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^2 が、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキルであるものである。

【0152】

21. 実施態様21において、実施態様1A、1から20のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^4 及び R^6 が、水素、メチル、クロロ、フルオロ、ブロモ、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、又はジメチルアミノカルボニルから独立して選択されるものである。実施態様21の第一の部分実施態様において、 R^4 は、水素、フルオロ、メトキシ、シアノであり、並びに R^6 は水素である。実施態様21の第二の部分実施態様において、 R^4 及び R^6 は水素である。実施態様21の第三の部分実施態様において、 R^4 及び R^6 は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、又はジメチルアミノカルボニルから独立して選択される。実施態様21の第五の部分実施態様において、 R^4 は、水素、フルオロ、ブロモ、メチル、メトキシ、又はシアノであり、及び R^6 は水素である。

【0153】

22. 実施態様22において、実施態様1A、1から21のいずれか一つの化合物及

10

20

30

40

50

びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^5 が、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、好ましくは R^5 が、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールが、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されているものである。実施態様22の第一の部分実施態様において、 R^5 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シクロペンチル、シアノ、メチルスルホニル、メチルアミノ、又はジメチルアミノである。実施態様22の第二の部分実施態様において、 R^5 は、ヒドロキシメチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、アミノエチルオキシ、メチルアミノエチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ジエチルアミノエチルオキシ、アミノエチルアミノ、メチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、又はジエチルアミノエチルアミノである。実施態様22の第三の部分実施態様において、 R^5 は、各々が、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている、5-又は6-員のヘテロアリール、例えばピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルなどである。実施態様22の第四の部分実施態様において、 R^5 は、各環が、非置換であるか、又は R^a 及び／もしくは R^b により置換されている、4-又は6-員のヘテロシクリル、好ましくはオキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イル、テトラヒドロフラニル、2-オキソアゼチジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イルである。実施態様22の第五の部分実施態様において、 R^5 は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、又はシクロアルキルである。実施態様22の第六の部分実施態様において、 R^5 は、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、又はシクロプロピルである。実施態様22の第七の部分実施態様において、 R^5 は、トリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、又はシクロプロピルである。実施態様22の第八の部分実施態様において、 R^5 は、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、又はシクロプロピルである。

【0154】

23. 実施態様23において、実施態様1A、1から23のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^3 が、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロア

リールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されているものである。実施態様 23 の第一の部分実施態様において、 R^3 は水素である。実施態様 23 の第二の部分実施態様において、 R^3 は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルアミノ、又はジメチルアミノである。実施態様 23 の第三の部分実施態様において、 R^3 は、ヒドロキシメチルオキシ、ヒドロキシエチルオキシ、ヒドロキシメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、アミノエチルオキシ、メチルアミノエチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ジエチルアミノエチルオキシ、アミノエチルアミノ、メチルアミノエチルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、又はジエチルアミノエチルアミノである。実施態様 23 の第四の部分実施態様において、 R^3 は、各環が、非置換であるか、又は R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されているかのいずれかである、ヘテロアリール、好ましくは 5-又は 6-員のヘテロアリール、例えばピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルなどである。実施態様 23 の第五の部分実施態様において、 R^3 は、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている。実施態様 23 の第六の部分実施態様において、 R^3 は、オキサピロリジニル、モルホリン-4-イル、又は 2-モルホリン-4-イルエチルオキシである。実施態様 23 の第五の部分実施態様において、 R^3 は、水素又はメトキシである。実施態様 23 の第八の部分実施態様において、 R^3 が、第二、第三、第四、第五又は第六の部分実施態様の基である場合、 R^2 は、アミノ又はメチルアミノであり、 R^4 及び R^6 は水素であり、並びに R^5 は、水素以外である。

【0155】

24. 実施態様 24 において、実施態様 1A、1、3、5 から 23 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、アルキル、好ましくはメチル、エチル、又はイソプロピルであるものである。

【0156】

25. 実施態様 25 において、実施態様 1A、1、3、5 から 23 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 がハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチルであるものである。

【0157】

26. 実施態様 26 において、実施態様 1A、1、3、5 から 23 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、又はアミノスルホニルアルキルであるものである。

【0158】

27. 実施態様 27 において、実施態様 1A、1、2、4 から 23 のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、又はスピロシクロアルキルであるものである。実施態様 27 の第一の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノもしくはハロから独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基により置換されている、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。実施態様 27 の第一の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ又はハロから独立して選択さ

れる1もしくは2個の置換基により置換されている、シクロアルケニル、シクロペンテニル、又はシクロヘキセニルである。

【0159】

28. 実施態様28において、実施態様1A、1、2、4から23のいずれか一つの化合物及びそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、アリールであり、ここで R^f が、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルから選択されているものである。実施態様28の第一の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルである。実施態様28の第二の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルから選択される。実施態様28の第三の部分実施態様において、 R^7 は、 R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルから選択され、並びにここで R^d 、 R^e 、及び／又は R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルト又はメタである、フェニル環上の炭素原子に結合される。実施態様28の第四の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^e 及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルであり、及び R^f は、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルであり、並びにここで R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルトである、フェニル環上の炭素原子に結合される。実施態様28の第五の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^f は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり、並びにここで R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルトである、フェニル環上の炭素原子に結合される。

【0160】

29. 実施態様28において、実施態様1A、1、2、及び4から23のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、ヘテロアリールであり、ここで R^f は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルから選択されるものである。実施態様29の第一の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、5又は6-員のヘテロアリール環、例えばピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルである。実施態様29の第二の部分実施態様において、 R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルから選択される。実施態様29の第三の部分実施態様において、 R^d 、 R^e 、及び／又は R^f であり、ここで R^d 及び R^e

は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、及び R^f は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルから選択され、並びにここで R^d 、 R^e 、及び／又は R^f は、キナゾロン窒素に結合されたヘテロアリール環の炭素原子に対してオルト又はメタである、ヘテロアリール環上の炭素原子に結合される。実施態様29の第四の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^e 及び／又は R^f により置換されている、ピリジニル又はピリミジニル、好ましくはピリジン-3-イル又はピリミジン-4-イルであり、ここで R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルであり、及び R^f は、フルオロ、クロロ、シアノ又はメチルであり、並びにここで R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルトである、ピリジニル又はピリミジニル環上の炭素原子に結合される。実施態様29の第五の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^f により置換されている、ピリジニル、好ましくはピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルであり、ここで R^f は、フルオロ、クロロ、又はメチルであり、並びにここで R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルトである、ピリジニル環上の炭素原子に結合される。

【0161】

30. 実施態様30において、実施態様1A、1、2、及び4から23のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルが、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており、ここで R^f が、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルから選択されるものである。実施態様30の第一の部分実施態様において、 R^7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、又はモルホリニルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている。実施態様30の第二の部分実施態様において、 R^7 は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、又はモルホリニルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又は R^d 、 R^e により置換されており、並びに／又はここで R^d 、 R^e 、及び／又は R^f は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、メチルスルホニル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、もしくは3-ヒドロキシプロピルから独立して選択されている。

【0162】

31. 実施態様31において、実施態様1A、1、2、及び4から23のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、 R^d 、 R^e 、及び／又は R^f により置換されているアリールであり、ここで R^f が、 $-X^c-R^{12}$ であり、ここで X^c が、アルキレン又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルであるものである。実施態様28の第一の部分実施態様において、 R^7 は、 R^d 、 R^e 、及び／又は R^f により置換されたフェニルである。実施態様28の第二の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されたフェニルであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、2-フェニルオキシエチル、2-フェニルアミノエチル、2-フェニルエチルオキシ、又は2-フェニ

ルアミノエチルから選択され、ここでフェニルは、メチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、もしくはトリフルオロメトキシから独立して選択される1もしくは2個の置換基により任意に置換されている。実施態様31の第三の部分実施態様において、 R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルト又はメタである、フェニル環上の炭素原子に結合される。

【0163】

32. 実施態様32において、実施態様1A、1、2、及び4から23のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 R^7 であり、ここで R^7 が、 R^d 、 R^e 、及び／又は R^f により置換されたヘテロアリールであり、ここで R^f が、 $-X^c-R^{12}$ であり、ここで X^c が、アルキレン又はヘテロアルキレンであり、及び R^{12} が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたヘテロシクリルであるものである。実施態様32の第一の部分実施態様において、 R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている5又は6-員のヘテロアリール環、例えばピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルなどである。実施態様32の第二の部分実施態様において、 R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブromo、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、又は3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、2-フェニルオキシエチル、2-フェニルアミノエチル、2-フェニルエチルオキシ、又は2-フェニルアミノエチルから選択され、ここでフェニルは、メチル、フルオロ、クロロ、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、もしくはトリフルオロメトキシから独立して選択される1もしくは2個の置換基により任意に置換される。実施態様32の第三の部分実施態様において、 R^f は、キナゾロン窒素に結合されたヘテロアリール環の炭素原子に対してオルト又はメタである、ヘテロアリール環の原子に結合される。

【0164】

33. 実施態様33において、実施態様1A、1、2、及び4から23のいずれか一つの化合物並びにそこに含まれる部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、ここで、 R^1 が、 $-X^a-R^7$ であり、ここで X^a が、アルキレンであり、並びに R^7 が、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されているものである。

【0165】

先に示した実施態様は、そこに列挙された実施態様及び部分実施態様の全ての組合せを含むということが理解される。例えば、実施態様30並びに／又はその第一及び／もしくは第二の部分実施態様に列挙された R^1 基は、実施態様1-28及び31から33及び／又はそこに含まれる部分実施態様の1種以上と独立して組合せることができる。

【0166】

本開示は、以下の追加の実施態様35から90を含む。

【0167】

35. 式(IA)の化合物、又は、その医薬として許容し得る塩：

10

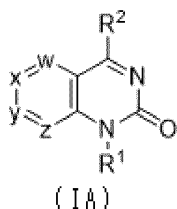
20

30

40

50

【化 3 2】



(式中：

wは、 CR^3 又はNであり；xは、 CR^4 又はNであり；yは、 CR^5 又はNであり；並びに、zは、 CR^6 又はNであり、ここで：

R^3 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^5 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w、x、y、及びzの2以下は、Nであることができ、並びに(ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9$ 、 R^{10} 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；及び

R^{10} は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択され；

但し：

(1) 式：

10

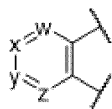
20

30

40

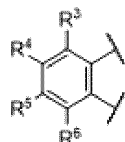
50

【化 3 3】



が、式：

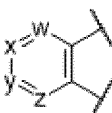
【化 3 4】



であり、ここで：（a） R^2 が、ピペラジン-1-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、又は1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イルであり、 R^3 及び R^6 が水素であり、 R^4 がクロロであり、並びに R^5 が、ブromo又は5-メチルインダゾール-4-イルである場合、 R^1 は、2-イソプロピルフェニルではなく；（b） R^2 及び R^6 が、メチルであり、並びに R^3 、 R^4 、及び R^5 が水素であるか；又は、 R^2 及び R^3 がメチルであり、並びに R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、2,5-, 2,6-もしくは2,8-ジメチルキノリン-4-イル又は2-メチル-5-メトキシ-、2-メチル-6-メトキシ-もしくは2-メチル-8-メトキシキノリン-4-イルではなく；（c） R^2 が、アミノ又はアセチルアミノであり、 R^4 がジメチルアミノであり、並びに R^3 、 R^5 、及び R^6 が水素である場合、 R^1 は、4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン-2-イルではなく；（d） R^5 がフルオロであり、 R^3 、 R^4 及び R^6 が水素であり、並びに R^2 が4-アミノカルボニルメチル-2-メチルフェニルアミノである場合、 R^1 は、4-フルオロ-2-(2-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル、4-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル、又は4-クロロ-2-メトキシフェニルではなく；（e） R^6 がフルオロであり、 R^3 、 R^4 及び R^5 が水素であり、並びに R^2 が4-アミノカルボニルメチル-2-メチルフェニルアミノである場合、 R^1 は、4-フルオロ-2-メトキシフェニルではなく；（f） R^1 が4-クロロ-2-エトキシフェニルであり、 R^5 がフルオロであり、並びに R^3 、 R^4 及び R^6 が水素である場合、 R^2 は、3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メチルフェニルアミノではなく；

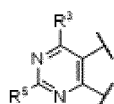
（2）式：

【化 3 5】



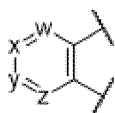
が、式：

【化 3 6】

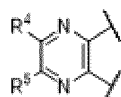


であり、 R^1 が、4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフラン-1-イルであり、 R^5 がアミノであり、並びに R^3 がメトキシである場合； R^2 は、アミノではなく；並びに

(3) 式：
【化37】



が、式：
【化38】

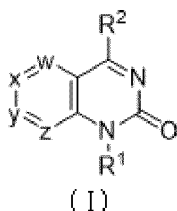


であり、 R^1 が4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルフラン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 の一方が水素であり、並びに R^4 及び R^5 の他方がメチルであるか、又は R^4 及び R^5 の両方がメチルである場合、 R^2 は、アミノではない)。

【0168】

36. 化合物が式(I)の構造を有する、実施態様35の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

【化39】



(式中：

wは、 CR^3 又はNであり；xは、 CR^4 又はNであり；yは、 CR^5 又はNであり；並びに、zは、 CR^6 又はNであり、ここで：

R^3 及び R^5 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリール、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び/もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w、x、y、及びzの2以下は、Nであることができ、並びに(ii) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9$ 、 R^{10} 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、又はシクロアルキルであり；及び

R^{10} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ （式中 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択される）。

【0169】

37. 下記式 (III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III

10

20

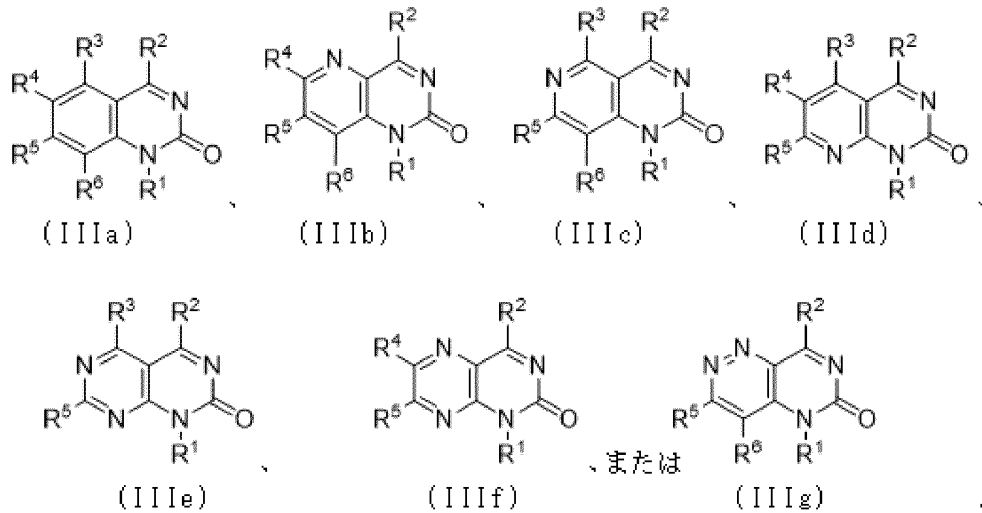
30

40

50

e)、又は(IIIg)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

【化40】



10

【0170】

38. 式(IIIa)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

20

【0171】

39. 式(IIIb)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0172】

40. 式(IIIc)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0173】

41. 式(IIId)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

30

【0174】

42. 式(IIIe)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0175】

43. 式(IIIf)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0176】

44. 式(IIIg)の構造を有する、実施態様35もしくは36の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0177】

45. R^2 が $-NR^9R^{10}$ である、実施態様35から44のいずれか一つの化合物。

40

【0178】

46. R^2 が $-OR^8$ である、実施態様35から44のいずれか一つの化合物。

【0179】

47. R^2 が、 R^{11} である、実施態様35から44のいずれか一つの化合物。

【0180】

48. R^9 が、ジュウテロアルキル、好ましくはトリジュウテロメチルである、実施態様35から45のいずれか一つの化合物。

【0181】

49. R^9 が、水素である、実施態様35から45のいずれか一つの化合物。

50

【0182】

50. R^9 が、アルキル、好ましくはメチル又はエチルである、実施態様35から45のいずれか一つの化合物。

【0183】

51. R^9 が、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルである、実施態様35から45のいずれか一つの化合物。

【0184】

52. R^{10} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキルである、実施態様35から45及び49から51のいずれか一つの化合物。

10

【0185】

53. R^{10} が、水素である、実施態様52の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0186】

54. R^8 及び R^{10} が、アルキル、好ましくはメチルである、実施態様46もしくは52の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0187】

55. R^{10} が、アルキルアミノカルボニルアルキル、又はジアルキルアミノカルボニルアルキル、好ましくはメチルアミノカルボニルメチル又はジメチルアミノカルボニルメチルである、実施態様52の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

20

【0188】

56. R^8 及び R^{10} は、独立してフェニル又はフェニルアルキル、好ましくはベンジル又はフェネチルであり、ここでフェニルは、それ自身又はベンジル及びフェネチルの一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様35から46及び49から51のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0189】

57. R^8 及び R^{10} は、独立してシクロアルキル又はシクロアルキルアルキルであり、各環は、独立して、非置換であるか、又はアルキル、ハロ、もしくはシアノから独立して選択される1もしくは2個の置換基により置換されてよい、実施態様35から46及び49から51のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

30

【0190】

58. R^8 及び R^{10} は、独立してヘテロアリール又はヘテロアラルキルであり、ここでヘテロアリールは、それ自身又はヘテロアラルキルの一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様35から46及び49から51のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0191】

59. R^8 及び R^{10} は、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルから独立して選択されるヘテロアリールであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様58の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

40

【0192】

60. R^8 及び R^{10} は、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリダジニルエチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、イ

50

ンドリルメチル、インドリルエチル、インダゾリルメチル及びインダゾリルエチルから独立して選択されるヘテロアラルキルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様 58 の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0193】

61. R^8 及び R^{10} は、独立して、ヘテロシクリル、好ましくはオキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様 35 から 46 及び 49 から 51 のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0194】

62. R^8 及び R^{10} は、独立して、ヘテロシクリルアルキル、好ましくはオキセタニルメチル、オキセタニルエチル、アゼチジニルメチル、アゼチジニルエチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルメチル、又はモルホリニルエチルであり、各環は、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されている、実施態様 35 から 46 及び 49 から 51 のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0195】

63. R^2 は、 R^{11} であり、ここで R^{11} は、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されている、ヘテロシクリルである、実施態様 35 から 44 及び 47 のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0196】

64. R^{11} は、オキセタニル、アゼチジニル、2-オキソアゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、又はモルホリニル、好ましくはアゼチジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、又はモルホリン-4-イルであり、各環は、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており、好ましくは R^{11} は、アゼチジン-1-イル、4-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、4-メチルアミノカルボニルアゼチジン-1-イル、4-ジメチルアミノカルボニルアゼチジン-1-イル、2-ヒドロメチルアゼチジン-1-イル、2-メチルアゼチジン-1-イル、2-オキソアゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル、3-メトキシピロリジン-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、2-カルボキシピペリジン-1-イル、2-アミノカルボニルピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、又はモルホリン-4-イルである、実施態様 63 の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0197】

65. R^2 は、 R^{11} であり、ここで R^{11} は、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されている、ヘテロアリアルであり、好ましくは R^{11} は、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、及びインダゾリルであり、各環は、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されている、実施態様 35 から 44 及び 47 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0198】

66. R^2 は、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、又はアミノカルボニルアルキルである、実施態様 35 から 44 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0199】

10

20

30

40

50

67. R^5 は、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノカルボニル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている、実施態様 35 から 66 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0200】

68. R^5 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シクロペンチル、シアノ、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-1-イル、テトラヒドロフラニル、2-オキソアゼチジン-1-イル、又は2-オキソピロリジン-1-イルであり、ここでヘテロシクリル環又はヘテロアリアル環は、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択される R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されている、実施態様 67 の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0201】

69. R^5 は、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、又はシクロプロピルである、実施態様 67 の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0202】

70. R^5 は、クロロ、トリフルオロメチル、又はエチルである、実施態様 68 の化合物。

【0203】

71. R^4 及び R^6 は、水素、メチル、クロロ、フルオロ、メトキシ、メチルスルホニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノカルボニル、又はジメチルアミノカルボニルから独立して選択される、実施態様 35 から 70 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0204】

72. R^4 は、水素、フルオロ、メトキシ、シアノであり、及び R^6 は、水素である、実施態様 35 から 70 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0205】

73. R^4 は、水素又はブロモであり、及び R^6 は、水素である、実施態様 35 から 70 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0206】

74. R^4 及び R^6 は、水素である、実施態様 35 から 70 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0207】

75. R^3 は、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルである、実施態様 35 から 74 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0208】

76. R^3 は水素である、実施態様 75 の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0209】

10

20

30

40

50

77. R^3 は、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、アミノカルボニル、メチルアミノ、又はジメチルアミノである、実施態様 75 の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【0210】

78. R^3 は、ヘテロアリール、好ましくはピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、もしくはピリミジニルなどの、5-又は6-員のヘテロアリールであり、各環は、非置換であるか、又は R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されているかのいずれかである、実施態様 35 から 74 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

10

【0211】

79. R^3 は、ヘテロシクリル、好ましくは、オキソピロリジニル、モルホリン-4-イル、又は 2-モルホリン-4-イルエチルオキシである、実施態様 35 から 74 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0212】

80. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、各環は、非置換であるか、又はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノもしくはハロから独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基により置換されているかのいずれかである、実施態様 35 から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

20

【0213】

81. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、もしくは 3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ及びメチルから選択される、実施態様 35 から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0214】

82. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、非置換であるか、又は R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^f は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はメチルであり、且つここで R^f は、キナゾロン窒素に結合されたフェニル環の炭素原子に対してオルトである、フェニル環上の炭素原子に結合される、実施態様 35 から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

30

【0215】

83. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、非置換であるか、又はメチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、もしくは 3-ヒドロキシプロピルから独立して選択される R^d 及び／もしくは R^e によるか、並びに／又はヒドロキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、及びメチルから選択された R^f により置換されている、5 又は 6-員のヘテロアリール環、例えばピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルなどである、実施態様 35 から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

40

【0216】

84. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、 R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、フェニルであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、もしくは 3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、 $-X^c R^{12}$ (ここで、 X^c は、アルキレンもしくはヘテロアルキレン、好ましくはヘテロアルキレンである) から選択される、実施態様 35

50

から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0217】

85. R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、 R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている、5 又は 6-員のヘテロアリール環、例えばピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルなどであり、ここで R^d 及び R^e は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シアノ、メチルスルホニル、メトキシメチル、アミノメチル、2-ヒドロキシエチル、もしくは 3-ヒドロキシプロピルから独立して選択され、並びに R^f は、 $-X^c R^{12}$ (ここで、 X^c は、アルキレンもしくはヘテロアルキレン、好ましくはヘテロアルキレンである) から選択される、実施態様 35 から 79 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

10

【0218】

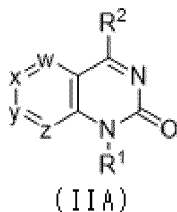
86. 実施態様 35 から 85 のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩、少なくとも 1 種の医薬として許容し得る賦形剤を含有する、医薬組成物。

【0219】

87. 下記の化合物、又はその医薬として許容し得る塩の治療的有効量を患者へ投与することを含む、患者において MAT2A により媒介された疾患を治療する方法：

(a) 式 (IIA) の化合物：

【化 41】



20

(式中：

w は、 CR^3 又は N であり； x は、 CR^4 又は N であり； y は、 CR^5 又は N であり；並びに、 z は、 CR^6 又は N であり、ここで：

R^3 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラールキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

30

40

R^5 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリ

50

ルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：(i) w 、 x 、 y 、及び z の2以下は、Nであることができ、並びに (i i) R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、 R^7 であり、ここで R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されており；

R^2 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9$ 、 R^{10} 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、又はシクロアルキルであり；及び

R^{10} は、水素、アルキル、ジュウテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されてお

10

20

30

40

50

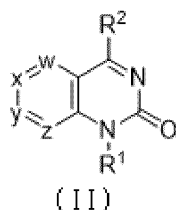
り；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに；

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、シアノ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アミノカルボニルアルキル、又は $-X^c-R^{12}$ （式中 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択されている）；

（b）式（II）の化合物：

【化42】



(II)

（式中：

w は、 CR^3 又は N であり； x は、 CR^4 又は N であり； y は、 CR^5 又は N であり；並びに、 z は、 CR^6 又は N であり、ここで：

R^3 及び R^5 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルアミノ、アミノアルキル、アミノアルコキシ、アミノアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、又はヘテロシクリルオキシアルキルアミノであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又はアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、もしくはアミノアルキルから独立して選択された R^a 、 R^b 、及び／もしくは R^c により置換されており；

R^4 及び R^6 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、又はジアルキルアミノカルボニルであり；但し：（i） w 、 x 、 y 、及び z の2以下は、 N であることができ、並びに（ii） R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の少なくとも1つは、水素以外であることを条件とし；

R^1 は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、又は $-X^a-R^7$ （式中、 X^a は、結合又はアルキレンであり、並びに R^7 は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリ

ルは、非置換であるか、又は R^d 、 R^e 、及び／もしくは R^f により置換されている）であり；

R^2 は、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノカルボニルアルキル、アミノスルホニルアルキル、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、又は $-X^b-R^{11}$ であり、ここで：

R^8 は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^g 、 R^h 、及び／もしくは R^i により置換されており；

R^9 は、水素、アルキル、又はシクロアルキルであり；及び

R^{10} は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルコキシアルキル、架橋したシクロアルキル、架橋したシクロアルキルアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロシクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシアルキル、縮合したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリルアルキル、架橋したヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリルアルキル、スピロヘテロシクリル、又はスピロヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、それ自身又は別の基の一部として、非置換であるか、又は R^j 、 R^k 、及び／もしくは R^l により置換されており；

X^b は、結合又はアルキレンであり；並びに

R^{11} は、シクロアルキル、架橋したシクロアルキル、縮合したシクロアルキル、スピロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、架橋したヘテロシクリル、縮合したヘテロシクリル又はスピロヘテロシクリルであり、ここでヘテロアリール又はヘテロシクリルは、非置換であるか、又は R^m 、 R^n 、及び／もしくは R^o により置換されており；並びに

R^d 、 R^e 、 R^g 、 R^h 、 R^j 、 R^k 、 R^m 、及び R^n は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキルスルホニル、ハロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、スルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、及びウレイドから独立して選択され；並びに；

R^f 、 R^i 、 R^l 、及び R^o は、アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $-X^c-R^{12}$ （式中 X^c は、結合、アルキレン、又はヘテロアルキレンであり、並びに R^{12} は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、及び任意に置換されたヘテロシクリルである）から独立して選択されている）；或いは

（c）実施態様35から85のいずれか一つの化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

【0220】

88. 疾患が癌である、実施態様87の方法。

【0221】

89. 実施態様87に規定された式(IIA)又は(II)の化合物、その医薬として許容し得る塩；或いは

任意に医薬組成物中の実施態様35から85のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩：の治療的有効量を、患者へ投与することを含む、患者においてMTAPヌル癌を治療する方法。

【0222】

90. 請求項87に規定された式(IIA)又は(II)の化合物、その医薬として許容し得る塩；或いは

任意に医薬組成物中の実施態様35から85のいずれか一つの化合物又はその医薬として許容し得る塩：の治療的有効量を、対象へ投与することを含む、MTAP遺伝子発現の減少もしくは非存在、MTAP遺伝子の非存在、又はMTAPタンパク質の低下した機能により特徴づけられる癌を、患者において治療する方法。

【0223】

全般的合成

本開示の化合物は、以下に示した反応スキームに描かれた方法により、作製することができる。

【0224】

これらの化合物の調製において使用される出発材料及び試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.), 又はSigma(St. Louis, Mo.)などの商業的供給業者から入手可能であるか、或いはFieser及びFieser's Reagents for Organic Synthesis、第1-17巻(John Wiley及びSons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第1-5巻及び補遺(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions、第1-40巻(John Wiley及びSons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley及びSons, 第4版)及びLarock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)などの参考文献に示された手順に従い、当業者に公知の方法により調製されるかのいずれかである。これらのスキームは、それにより本開示の化合物が合成され得るいくつかの方法の単なる例証であり、これらのスキームへの様々な変更が実行され得、且つこの開示を読む当業者へ示唆されるであろう。この反応の出発材料及び中間体、並びに最終生成物は、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが、これらに限定されるものではない、常用の技術を使用し、望ましいならば単離及び精製されてよい。そのような材料は、物理定数及びスペクトルデータを含む、常用の手段を用い、特徴付けられてよい。

【0225】

相反するものが明示されない限りは、本明細書に説明された反応は、大気圧で、温度範囲約-78℃～約150℃、例えば約0℃～約125℃にわたり、更には例えばほぼ室内(又は周囲)温度、例えば約20℃で、実行される。

【0226】

本明細書記載の式(I)及び(II)の化合物並びに部分実施態様(式中、w、x、y、及びzは、窒素ではなく、R²は水素以外であり、並びに他の基は、概要において規定されたものである)は、下記スキーム1において例示され且つ説明された方法で調製され得る。

10

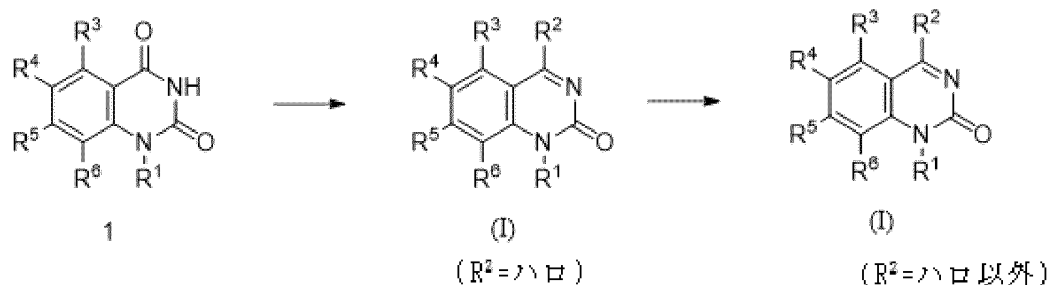
20

30

40

【化 4 3】

スキーム 1



10

【0227】

式1の2, 4-ジオキソキナゾリン化合物(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、概要に説明されたもの又はそれらの前駆体基である)は、当該技術分野において周知の方法により、式(I)の化合物(式中、 R^2 はハロである)へ、容易に変換することができる。例えば、不活性有機溶媒中で、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下での、化合物1の POCl_3 による処理は、式(I)の化合物(式中、 R^2 はクロロである)を提供し、これは次に当該技術分野において周知の方法により、次に式(I)の化合物(式中、 R^2 はハロ以外である)へ変換され得る。例えば、式(I)の化合物(式中、 R^2 は、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、少なくとも窒素原子を含むヘテロシクリル、又は塩基性窒素を伴うヘテロアリールである)は、DMFなどの有機溶媒中のトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、対応する式(I)の化合物(式中、 R^2 はクロロである)を、式 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ のアミン、少なくとも窒素原子を含むヘテロシクリル、及び塩基性窒素を伴うヘテロアリールにより処理することにより、調製され得る。式 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ のアミン又は少なくとも窒素原子を含むヘテロシクリルは、商業的に入手可能である。例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、シクロプロピルアミン、2-アミノオキセタン、テトラヒドロフラン-2-アミン、ベンジルアミン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾール、2-ピリジンアミン、3-ピリジンアミン、3-ピリジンアミン、及びシクロプロピルメチルアミンは、商業的に入手可能である。

20

30

【0228】

或いは、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を含む化合物は、当該技術分野において周知の方法により、アルキル化又はアリール化条件下で、式(I)の化合物(式中、 R^2 は $-\text{NH}_2$ である)由来であることができる。

【0229】

式(I)の化合物(式中、 R^2 は、 R^{11} であり、ここで R^{11} は、ヘテロアリールである)は、鈴木反応条件下で、式(I)の化合物(式中、 R^2 はハロである)から調製することができる。

【0230】

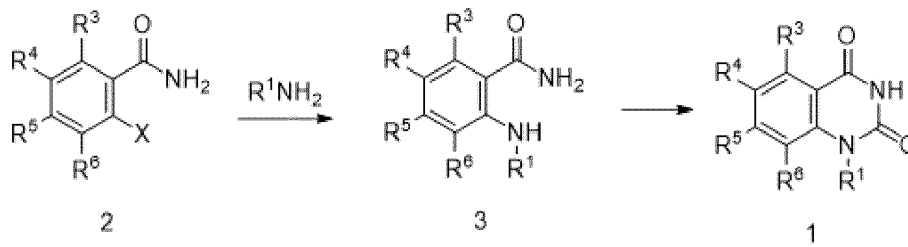
式1の化合物は、当該技術分野において公知の方法により調製することができる。そのような方法の一部は、以下に例示し且つ説明している。

40

2-ハロベンズアミドからの合成：方法(a)

50

【化 4 4】



10

【 0 2 3 1】

式 2 の化合物（式中、X は、クロロなどのハロであり、並びに他の基は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）の、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基並びに銅の存在下での、式 R^1NH_2 のアミン（式中、 R^1 は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）による処理は、式 3 の化合物を提供する。式 2 の化合物は、市販されているか、又は当該技術分野において周知の方法により作製することができるかのいずれかである。式 2 の化合物は、当該技術分野において周知の条件下、N，N－カルボニルジイミダゾールの存在中での、水素化ナトリウムなどの塩基による処理により、式 1 の化合物へ変換される。

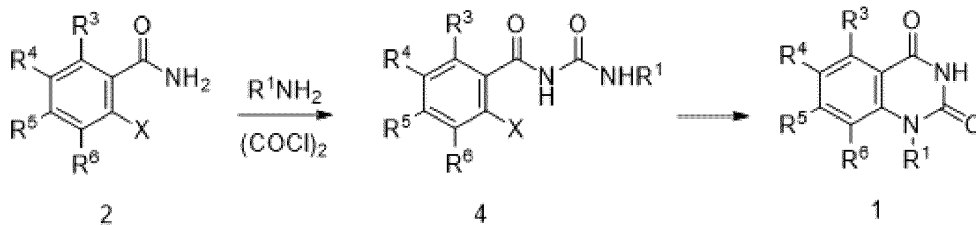
【 0 2 3 2】

或いは、化合物 2 由来の式 1 の化合物は、下記の方法 b において示されたように、調製することができる。

20

方法 (b)

【化 4 5】



30

【 0 2 3 3】

式 2 の化合物（式中、X は、ハロ、好ましくはクロロであり、並びに他の基は、概要において規定されたもの及びその前駆体基である）の、塩素化された有機溶媒中の塩化オキサリル又は式 R^1NCO のイソシアナート（式中、 R^1 は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）の存在下での、式 R^1NH_2 のアミンによる処理は、式 4 のアシル尿素化合物を提供し、次にこれは、当該技術分野における周知の条件下、水素化ナトリウム又は KHMDS などの塩基の存在中で、環化され、式 1 の化合物を提供する。

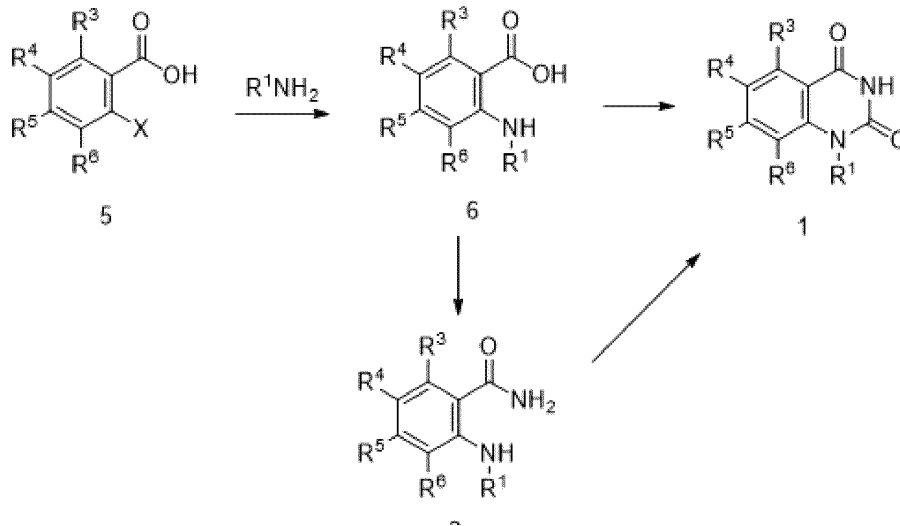
40

【 0 2 3 4】

2－ハロ安息香酸からの合成：方法 (c)

50

【化 4 6】



式 5 の安息香酸化合物（式中、X は、ハロ、好ましくはクロロであり、並びに他の基は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）の、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基、及び銅の存在下での、式 R^1NH_2 のアミン（式中、 R^1 は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）による処理は、式 6 の化合物を提供する。或いは、アミノ化反応は、THF 中の LDA の存在下、 -78°C で、実行することができる。式 5 の化合物は、市販されているか、又は当該技術分野において周知の方法により作製することができるのかのいずれかである。式 6 の化合物は、当該技術分野において周知の条件下、尿素による処理により、式 1 の化合物へ変換される。

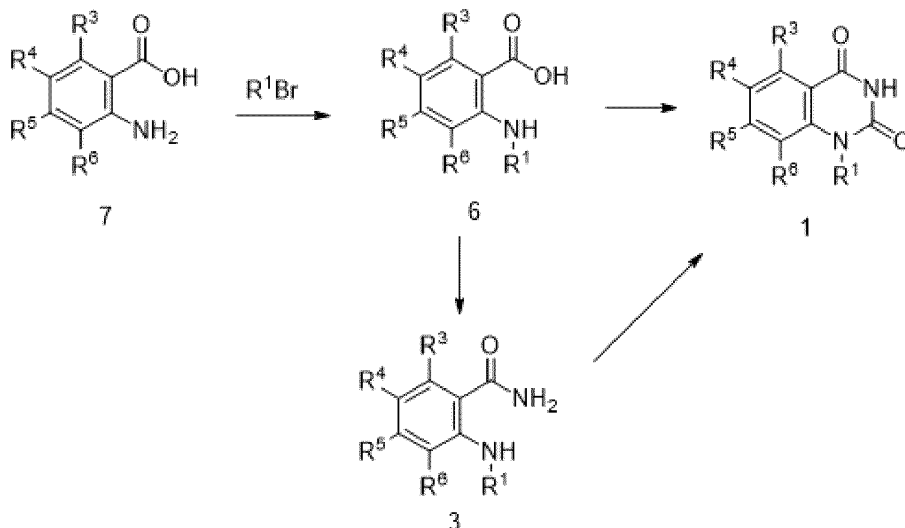
【0235】

或いは、式 6 の化合物は、式 3 のアミド化合物へ、THF などの有機溶媒中のジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下での、化合物 6 の、HATU 又は EDCI / HOBt 及び塩化アンモニウムによる処理により、変換することができる。その後化合物 6 は、「方法」又は先の方法 b に示されたように調製することができ、化合物 1 へ変換される。

【0236】

2-アミノ安息香酸からの合成：方法 (d)

【化 4 7】



10

20

30

40

50

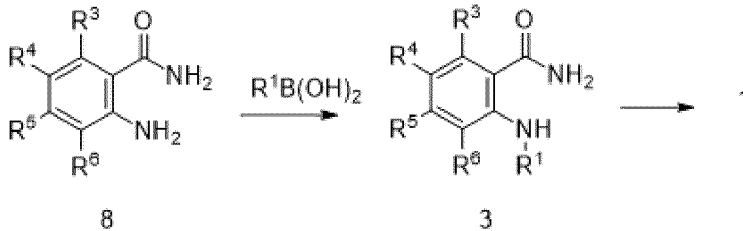
式 7 の 2-アミノ安息香酸化合物（式中、 R^3 から R^6 基は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）を、酢酸銅及びトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下で、 R^1Br のハロゲン化物（式中、 R^1 は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）により処理し、化合物 6 を提供し、これは次に先に説明したように式 1 の化合物へ変換することができる。

【0237】

2-アミノベンズアミドからの合成：

方法 (e)

【化 48】



式 8 の 2-アミノベンズアミド(benamide)化合物（式中、 R^3 から R^6 基は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）の、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在中、塩化銅 (I) の存在下での、式 $R^1B(OH)_2$ のボロン酸（式中、 R^1 は、概要において規定されたもの又はその前駆体基である）による処理は、式 3 の化合物を提供し、これは次に先に説明したように、式 1 の化合物へ変換することができる。

【0238】

式 (I) 及び (II) の化合物並びに本明細書記載の部分実施態様は、当該技術分野において周知の方法により、各々、他の式 (I) 及び (II) の化合物へ変換することができる。例えば、式 (I) 又は (II) の化合物（式中、 R^5 はハロ（前駆体基）である）は、DMF 中の CuI の存在下、それをナトリウムメトキシドにより処理することにより、各々、対応する式 (I) 又は (II) の化合物（式中、 R^5 はメトキシである）へ変換することができる。式 (I) 又は (II) の化合物（式中、 R^5 は、ハロ（前駆体基）である）は、DMF 中 Pd(PH₃)₄ などの Pd 触媒の存在下、それをシアン化亜鉛により処理することにより、各々、対応する式 (I) 又は (II) の化合物（式中、 R^5 はシアノである）へ変換することができる。式 (I) の化合物（式中、 R^5 はハロ（前駆体基）である）は、DMF 中 CuI の存在下、それを 2, 2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチルにより処理することにより、対応する式 (I) の化合物（式中、 R^5 はトリフルオロメチルである）へ、変換することができる。

【0239】

効用

酵素 MAT2A の過剰発現は、ある種の癌を媒介することが明らかにされている。実施態様において、この癌は、神経芽細胞腫、腸癌（例えば、直腸癌、結腸癌、家族性腺腫様ポリープ性癌腫及び遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌など）、食道癌、陰唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃部癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎臓癌、腎実質癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、脾臓癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、尿路癌、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽細胞腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫及び末梢性神経外胚葉性腫瘍など）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、成人 T 細胞白血病、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫及び形質細胞腫がある。

【0240】

別の実施態様において、この癌は、肺癌、非小細胞肺癌（NSLC）癌、細気管支肺胞上皮癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚又は眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃部癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、ファローピウス管癌腫、子宮内膜癌、陰癌、陰門癌、小腸癌、内分泌性系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰莖癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓又は尿管の癌、腎細胞癌、腎盂癌、中皮腫、肝細胞癌、胆管癌、慢性又は急性白血病、リンパ球性リンパ腫、中枢神経系（CNS）の新生物、脊髄髄内腫瘍、脳幹神経膠腫、多形性膠芽腫、星状細胞腫、神経鞘腫、上衣細胞腫、髓芽腫、髄膜腫、扁平上皮癌、下垂体腺癌であり、前記癌のいずれかの難治性の型、又は前記癌の1種以上の組合せを含む。

【0241】

メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（MTAP）は、メチルチオアデノシン（MTA）のアデニン及び5-メチルチオリボース-1-リン酸への変換を触媒する、全ての正常組織において認められる酵素である。アデニンは、アデノシン-リン酸を生成するようにサルベージされ、且つ5-メチルチオリボース-1-リン酸は、メチオニン及びギ酸エステルに変換される。このサルベージ経路のために、MTAは、新規プリン合成が、例えばL-アラノシンなどの代謝拮抗薬により、ブロックされた場合の、代替のプリン給源として働くことができる。

【0242】

多くのヒト及びマウスの悪性細胞は、MTAP活性を欠いている。MTAP欠損症は、単に組織培養細胞において認められるのみではなく、この欠損症は、原発性白血病、神経膠腫、黒色腫、膵臓癌、非小細胞肺癌（NSLC）、膀胱癌、星状細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液性軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫、及び中皮腫においても存在する。引用により本明細書中に組み込まれている、K. Marjonらの文献(Cell Reports 15 (2016) 574- 587)により、MTAPヌルである癌細胞の増殖は、shRNAによるMAT2A発現のノックダウンにより阻害されることが報告されている。MTAPヌル癌は、MTAP遺伝子が、欠失もしくは喪失されるか、又はそうでなければ失活された癌、或いはMTAPタンパク質が、低下された又は損なわれた機能を有する癌である。

【0243】

従って、本開示の実施態様において、患者におけるMTAPヌル癌の治療の方法が提供され、ここで該癌は、MTAP遺伝子が存在し且つ完全に機能する癌と比べ、MTAP発現の減少もしくは非存在、又はMTAP遺伝子の非存在、又はMTAPタンパク質の低下した機能の特徴としており、該方法は、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様又はその医薬として許容し得る塩の治療的有效量を、それを必要とする患者へ投与することを含む。別の実施態様において、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様又はその医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含む、患者においてMTAPヌル癌を治療する方法が、提供される。ある実施態様において、MTAPヌル癌は、白血病、神経膠腫、黒色腫、膵臓の癌、非小細胞肺癌（NSLC）、膀胱癌、星状細胞腫、骨肉腫、頭頸部癌、粘液性軟骨肉腫、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、軟部組織肉腫、非ホジキンリンパ腫又は中皮腫である。別の実施態様において、MTAPヌル癌は、膵臓癌である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、膀胱癌、黒色腫、脳腫瘍、肺癌、膵臓癌、乳癌、食道癌、頭頸部癌、腎臓癌、結腸癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）又はマンツル細胞リンパ腫（MCL）である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、胃部癌である。更に別の実施態様において、この癌は、結腸癌である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、肝臓癌である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、多形性膠芽腫（GBM）である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、膀胱癌である。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、食道癌である。更に別

10

20

30

40

50

の実施態様において、MTAPヌル癌は、NSLCCである。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、MCLである。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、DLBCLである。更に別の実施態様において、MTAPヌル癌は、ALLである。

【0244】

MTAPヌル細胞株のゲノム解析は、KRAS変異又はp53変異も組み込んでいる細胞株は、MAT2A阻害に対し感受性があることを示している。従って、癌が、MTAP発現の減少もしくは非存在、又はMTAP遺伝子の非存在、又はMTAPタンパク質の低下した機能（すなわち、MTAPヌル）を特徴とし、並びに更に変異体KRAS及び／又は変異体p53の存在を特徴とする、患者において該癌を治療する方法であって、式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様の治療的有効量を患者へ投与することを含む方法もまた、提供される。一実施態様において、癌は、MTAPヌル及びKRAS変異体である。別の実施態様において、癌は、MTAPヌル及びp53変異体である。更に別の実施態様において、癌は、MTAPヌル、KRAS変異体及びp53変異体である。

【0245】

用語「変異体KRAS」又は「KRAS変異」は、その正常な機能を変更する活性化変異を組み込んでいるKRASタンパク質（又は、該タンパク質をコードしている遺伝子）を指す。例えば、変異体KRASタンパク質は、12又は13位に単独のアミノ酸置換を組み込んでよい。特定の実施態様において、KRAS変異体は、G12X又はG13X置換を組み込み、ここでXは、指定された位置での任意のアミノ酸変化を表す。特定の実施態様において、この置換は、G12V、G12R、G12C又はG13Dである。別の実施態様において、この置換は、G13Dである。「変異体p53」又は「p53変異」により、その腫瘍抑制因子機能を阻害もしくは排除する変異を組み込んでいるp53タンパク質（又は該タンパク質をコードしている遺伝子）を意味する。ある実施態様において、該p53変異は、Y126__スプライス、K132Q、M133K、R174fs、R175H、R196*、C238S、C242Y、G245S、R248W、R248Q、I255T、D259V、S261__スプライス、R267P、R273C、R282W、A159V又はR280Kである。ある実施態様において、前述の癌は、非小細胞肺癌（NSLCC）、膵臓癌、頭頸部癌、胃部癌、乳癌、結腸癌又は卵巣癌である。

【0246】

アッセイ

MAT2Aを阻害する本開示の化合物の能力は、下記の生物学的実施例1に記載されたように測定することができる。

【0247】

医薬組成物

式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、対象への投与に適した組成物の形状であってよい。概して、そのような組成物は、式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩、及び1種以上の医薬として許容し得る又は生理的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物である。いくつかの実施態様において、式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩は、治療的有効量で存在する。本医薬組成物は、本明細書に開示された方法において使用されてよく；従って例えば、本医薬組成物は、治療的方法及び本明細書記載の用途を実践するために、エクスピボ又はインピボにおいて、対象へ投与されることができる。

【0248】

本医薬組成物は、意図された投与の方法又は経路に適合するように製剤化されることができ；投与経路の例は、本明細書に記されている。更に、本医薬組成物は、本開示により企図された疾患、障害及び病態を治療するために、本明細書に記載されたような他の治療

10

20

30

40

50

的活性物質又は化合物と組合せて使用されてよい。

【0249】

活性成分（例えば、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はその医薬として許容し得る塩）を含む有する医薬組成物は、経口使用に適した形状、例えば、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、舐剤、水性もしくは油性の懸濁剤、分散剤又は顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、又はシロップ剤、液剤、マイクロビーズ又はエリキシル剤などであってよい。経口使用が意図される医薬組成物は、医薬組成物の製造に関する当該技術分野において公知の任意の方法に従い調製されてよく、並びにそのような組成物は、医薬として洗練され口当たりの良い調製品を提供するために、1種以上の物質、例えば、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤などを含んでよい。錠剤、カプセル剤などは、本活性成分を、錠剤、カプセル剤などの製造に適している、無毒の医薬として許容し得る賦形剤と混合して含む。これらの賦形剤は、例として、希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシアゴム、並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。

10

【0250】

経口投与に適した錠剤、カプセル剤などは、胃腸管における崩壊及び吸収を遅延し、これにより持続作用を提供するために、公知の技術によりコーティングされなくともコーティングされてもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートなどの時間遅延性物質が、利用されてよい。錠剤はまた、制御放出のために浸透圧性治療用錠剤を形成するために、当該技術分野において公知の技術により、コーティングされてもよい。投与される組成物の送達を制御するために、追加の物質は、生分解性又は生体適合性の粒子又は高分子物質、例えばポリエステル、ポリアミン酸、ヒドロゲル、ポリビニルピロリドン、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、エチレン酢酸ビニル、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、硫酸プロタミン、又はラクチド及びグリコリドコポリマー、ポリラクチド及びグリコリドコポリマー、もしくはエチレン酢酸ビニルコポリマーを含む。例えば、経口物質は、各々、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン-マイクロカプセル又はポリ（メタクリル酸エチル）マイクロカプセルの使用による、コアセルベーション技術によるか又は界面重合により調製されたマイクロカプセル中に、或いはコロイド状薬物送達システム中に、捕獲されることができる。コロイド状分散システムは、高分子複合体、ナノカプセル、ミクロスフェア、マイクロビーズ、及び水中油型エマルションを含む脂質ベースのシステム、ミセル、混合型ミセル、及びリポソームを含む。前述の製剤の調製方法は、当該技術分野において公知である。

20

30

【0251】

経口使用のための錠剤はまた、本活性成分が、不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンもしくは微結晶性セルロースと混合される、硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が、水、又は例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油などの油性媒体と混合される、軟ゼラチンカプセルとして提示されてよい。

40

【0252】

水性懸濁剤は、本活性物質を、その製造に適した賦形剤と混合して含む。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、（ヒドロキシプロピル）メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアゴム；分散剤又は湿潤剤、例えば、天然のホスファチド（例えば、レシチン）、又はアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリ-オキシエチレンステアレート）、又はエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプトデカエチレンオキシセタノール）、又はエチレンオキシドの脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、又はエチレンオキシドの脂肪酸及びヘキシトール

50

無水物由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であることができる。これらの水性懸濁剤はまた、1種以上の保存剤も含んでよい。

【0253】

油性懸濁剤は、本活性成分を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油などの植物油中、又は流動パラフィンなどの鉱油中に、懸濁することにより、製剤化されてよい。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールなどを含んでよい。先に示したもののような甘味剤、及び香味剤を、口当たりのよい経口調製品を提供するために添加してよい。

【0254】

水の添加による水性懸濁液の調製に適している分散剤及び顆粒剤は、本活性成分を、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種以上の保存剤と混合して提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、本明細書に例示される。

【0255】

本医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形状であってもよい。この油相は、例えばオリーブ油もしくは落花生油などの植物油、又は例えば流動パラフィンなどの鉱油、又はそれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、天然のガム、例えば、アカシアゴム又はトラガカントガム；天然のホスファチド、例えば、大豆、レシチン、及び脂肪酸由来のエステルもしくは部分エステル；ヘキシトール無水物、例えば、ソルビタンモノオレエート；並びに、エチレンオキシドとの部分エステルの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。

【0256】

本医薬組成物は代表的には、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の治療の有効量、及び1種以上の医薬として許容し得る賦形剤を含有する。好適な医薬として許容し得る賦形剤は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸及び硫酸水素ナトリウム）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチルもしくはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸エステル）、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、溶媒、充填剤、増量剤、界面活性剤、緩衝液、ビヒクル、希釈剤、及び／又はアジュバントを含むが、これらに限定されるものではない。例えば、好適なビヒクルは、非経口的投与のための医薬組成物中に一般的な他の物質と共に補充されることが可能な、生理食塩水又はクエン酸緩衝食塩水である。中性に緩衝された食塩水又は血清アルブミン加食塩水は、ビヒクルの更なる例である。当業者は、医薬組成物及び本明細書において企図された剤形において使用することができる、様々な緩衝液を容易に認めるであろう。代表的緩衝液は、医薬として許容し得る弱酸、弱塩基、又はそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。例として、緩衝液成分は、リン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、及びそれらの塩などの、水溶性物質であることができる。許容し得る緩衝剤は、例えば、トリス緩衝液、N-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジーン-N'-（2-エタンスルホン酸）（HEPES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸（MES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（MES）、3-（N-モルホリノ）プロパンスルホン酸（MOPS）、及びN-トリス[ヒドロキシメチル]メチル-3-アミノプロパンスルホン酸（TAPS）を含む。

【0257】

医薬組成物が製剤化された後、これは、溶液、懸濁液、ゲル、エマルション、固形物、又は脱水もしくは凍結乾燥された散剤として、滅菌バイアル中に貯蔵されてよい。そのような製剤は、そのまま使用する形状、使用前に再構成を必要とする凍結乾燥された形状、使用前に希釈を必要とする液体形状、又は他の許容し得る形状のいずれかで貯蔵されてよい。一部の実施態様において、本医薬組成物は、使い捨て容器（例えば、使い捨てバイアル、アンプル、シリンジ、又はオートインジェクター（例えば、EpiPen（登録商標）に類似））内で提供されるが、他の実施態様においては反復使用する容器（例えば、反復使用バイアル）が提供される。

10

20

30

40

50

【0258】

リポソーム、ヒドロゲル、プロドラッグ及びマイクロカプセル化された送達システムを含む、制御放出製剤などの、製剤はまた、本組成物を、急激な分解又は体からの排泄から保護するために、担体も含むことができる。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルステアレートなどの単独の遅延性物質、又はワックスと組合せて、利用してよい。インプラント（例えば、埋植可能なポンプ）及びカテーテルシステム、緩徐注入ポンプ及び装置を含む、任意の薬物送達装置は、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を送達するために使用されてよく、これらは全て当業者に周知である。

【0259】

一般に皮下又は筋肉内投与される持効性注射もまた、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を、規定された期間にわたって放出するために使用されてよい。持効性注射は、通常、固形物—又は油分—ベースのいずれかであり、並びに一般に本明細書に示した製剤成分の少なくとも1種を含む。当業者は、持効性注射の可能な製剤及び使用を熟知している。

【0260】

本医薬組成物は、滅菌注射用液又は油性懸濁液の形状であってよい。この懸濁液は、本明細書において言及したそれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用し、公知の技術に従い製剤化されてよい。滅菌注射用調製品はまた、例えば1, 3-ブタンジオールの溶液などの、無毒の非経口的に—許容し得る希釈剤又は溶媒中の、滅菌注射用溶液又は懸濁液であってよい。利用することができる許容し得る希釈剤、溶媒及び分散媒は、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、クレモフォールEL(商標)(BASF、Parsippany、NJ)又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール）、並びにそれらの好適な混合物を含む。加えて無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁化媒体として常用される。この目的のために、合成モノ—又はジグリセリドを含む、任意の無刺激の(bland)不揮発性油が、利用されてよい。更にオレイン酸などの脂肪酸は、注射用調製品中での使用が認められる。特定の注射用製剤の持続吸収は、吸収を遅延する物質（例えば、アルミニウムモノステアレート又はゼラチン）を含有することにより、達成することができる。

【0261】

式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩はまた、直腸投与のための坐剤、又は経鼻もしくは吸入使用のための噴霧剤の形状で投与されてよい。坐剤は、常温では固形物であるが、直腸温度で液体であり、従って直腸において溶融し、薬物を放出する好適な無刺激の賦形剤と、薬物を混合することにより、調製することができる。そのような物質は、カカオバター及びポリエチレングリコールを含むが、これらに限定されるものではない。

【0262】

投与経路

式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩、及びそれを含有する組成物は、任意の適切な様式で投与されてよい。好適な投与経路は、経口、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、皮下（例えば、注射又はインプラント）、腹腔内、嚢内、関節内、腹腔内、大脳内（実質内）及び脳室内）、経鼻、経膈、舌下、眼内、経直腸、局所（例えば、経皮）、口腔内及び吸入を含む。一般に皮下又は筋肉内投与される、持効性注射もまた、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を規定された期間にわたって投与するために利用されてよい。本発明の特定の実施態様は、経口投与を企図している。

【0263】

併用療法

本発明は、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を、1 種以上の活性治療薬（例えば、化学療法薬）又は他の予防的又は治療的モダリティ（例えば、放射線）と組合せて使用することを企図している。そのような併用療法において、様々な活性物質は、異なる相補的作用機序を有することが多い。そのような併用療法は、1 種以上のこの物質の投与量減少を可能にし、これによりその 1 種以上の物質に関連した有害作用を軽減又は排除することにより、特に有利である。更にそのような併用療法は、基礎となる疾患、障害、又は病態に対し、相乗的な治療的又は予防的効果を有し得る。

【0264】

本明細書において使用される「併用」は、個別に投与されることができる療法、例えば、個別の投与のために個別に製剤化されている（例えば、キット内に提供され得る）療法、及び単独製剤中で一緒に投与され得る（すなわち、「共製剤」）療法を含むことを意味している。

【0265】

いくつかの実施態様において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、逐次的に投与又は適用され、例えば、ここで 1 種の物質は、1 種以上の他の物質の前に投与される。他の実施態様において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、同時に投与され、例えばここで 2 種以上の物質が、同時又はほぼ同時に投与され；これらの 2 種以上の物質は、2 種以上の個別の製剤中に存在するか、又は単独の製剤に組合せられてよい（すなわち共製剤）。2 種以上の物質が逐次又は同時に投与されるかどうかにかかわらず、これらは、本開示の目的のために併用投与されると考えられる。

【0266】

式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、その状況下で適切な任意の様式で、少なくとも 1 種の他の（活性）物質と併用されてよい。一実施態様において、少なくとも 1 種の活性物質及び少なくとも 1 種の式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩による治療は、ある期間にわたり維持される。別の実施態様において、少なくとも 1 種の活性物質による治療は減少又は中断され（例えば、対象が安定している場合）、他方で式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩による治療は、一定の投薬レジメンで維持される。更なる実施態様において、少なくとも 1 種の活性物質による治療は減少又は中断され（例えば、対象が安定している場合）、他方で式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩による治療は、増加される（例えば、より高い投与量、より頻繁な投薬又はより長い治療レジメン）。更に別の実施態様において、少なくとも 1 種の活性物質による治療は維持され、並びに式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩による治療は減少又は中断される（例えば、より低い投与量、より少ない頻度の投薬又はより短い治療レジメン）。更に別の実施態様において、少なくとも 1 種の活性物質による治療並びに式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩による治療は、減少又は中断される（例えば、より低い投与量、より少ない頻度の投薬又はより短い治療レジメン）。

【0267】

本開示は、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩、及び少なくとも 1 種の追加の治療薬又は診断薬により、癌を治療する方法を提供する。

【0268】

一部の実施態様において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、テモゾロミド、ペメトレキセド、ペグ化されたりポソームドキシソルビシン (ドキシル)、エリブリン (Halaven)、イクサベピロン (Ixempra)、タンパク質-結合型パクリタキセル (アブラキサン)、オキサリプラチン、イリノテカン、ベナトクラックス (bcl2 阻害剤)、5-アザシチジン、抗-CD20 治療薬、例えばリツキサン及びオビヌツズマブ、ホルモン剤 (アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ゾラデックス、ルポンエリガード)、CDK4/6 阻害剤、パルボシシリブ、アベマシシリブ、CPI (アベルマブ)、セミプリマブ-rwlc、及びベバシズマブから選択される、少なくとも 1 種の追加の治療薬と組合せて投与される。

【0269】

いくつかの実施態様において、本開示は、腫瘍成長の相加的又は相乗的抑制を達成するために、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を、シグナル伝達阻害薬 (STI) と組合せて投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。本明細書において使用される用語「シグナル伝達阻害薬」は、シグナル伝達経路の 1 以上の工程を選択的に阻害する物質を指す。本明細書記載の方法において有用なシグナル伝達阻害薬 (STI) の例は、以下を含むが、これらに限定されるものではない: (i) bcr/abl キナーゼ阻害薬 (例えば、グリベック); (ii) キナーゼ阻害薬及び抗体を含む、上皮細胞増殖因子 (EGF) 受容体阻害薬; (iii) her-2/neu 受容体阻害薬 (例えば、ハーセプチン); (iv) Akt ファミリーキナーゼ又は Akt 経路の阻害薬 (例えば、ラパマイシン); (v) 細胞周期キナーゼ阻害薬 (例えば、フラボピリドール); 並びに、(vi) ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害薬。免疫調節に関与した物質もまた、癌患者における腫瘍成長の抑制のために、1 種以上の式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩と組合せて使用され得る。

【0270】

いくつかの実施態様において、本開示は、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を、化学療法薬と組合せて投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。化学療法薬の例は、チオテパ及びシクロホスファミドなどのアルキル化剤; ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどの、スルホン酸アルキル; ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどの、アジリジン; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含む、エチレンイミン及びメチラメラミン; キオラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの、ナイトロジェンマスタード; カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどの、ニトロソウレア; アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ- ϵ -ノルロイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシ

ジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの、抗生物質；メトトレキセート及び5-フルオロウラシル（5-FU）などの、代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの、葉酸アナログ；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどの、プリンアナログ；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン、5-FUなどの、ピリミジンアナログ；カルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどの、アンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの、副腎治療薬(anti-adrenal)；フォリン酸などの、葉酸補充薬；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクォン；エルフォルミチン；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクォン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（Ara-C）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばパクリタキセル及びドキセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの、白金及び白金配位錯体；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセロダ；イバンドロネート；CPT11；トポイソメラーゼ阻害薬；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；並びに、前述のいずれかの医薬として許容し得る塩、酸又は誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。特定の実施態様において、本開示の化合物は、シスプラチン、ドキシソルピシン、タキソール、タキソテレ及びマイトマイシンCからなる群から選択される、細胞増殖抑制化合物と同時投与される。特定の実施態様において、細胞増殖抑制化合物は、ドキシソルピシンである。

【0271】

化学療法薬はまた、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン薬、例として、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、オナプリストン、及びトレミフェンを含む、エストロゲン拮抗薬；並びに、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、アビラテロン酢酸エステル、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの、アンドロゲン拮抗薬；並びに、前述のいずれかの医薬として許容し得る塩、酸又は誘導体を含む。いくつかの実施態様において、併用療法は、ホルモン又は関連したホルモン剤の投与を含む。

【0272】

本開示はまた、式（I）、（IA）、（IA'）、（II）、（IIA）、（IIA'）の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の、免疫チェックポイント阻害薬との併用も企図している。全ての癌に特徴的である、とてつもなく多い遺伝子変更に及びエピジェネティック変更に、免疫系が腫瘍細胞をそれらの正常な対応物から区別するために使用することができる抗原の多様なセットを提供する。T細胞の場合、T細胞受容体（TCR）による抗原認識を通じて開始される反応の最終的な大きさ（例えば、サイトカイン産生又は増殖のレベル）及び品質（例えば、サイトカイン産生のパターンなどの生じた免疫応答の種類）は、共刺激シグナルと阻害シグナル（免疫チェックポイント）の間の釣り合いにより調節される。正常な生理的条件下で、免疫チェックポイントは、自己免疫の防止（すなわち、自己免疫寛容の維持）について、並びに免疫系が病原体感染に反応する場合の、損傷からの組織の保護について、重要である。免疫チェックポイントタンパ

ク質の発現は、重要な免疫抵抗機序として腫瘍により調節不全となる。免疫チェックポイント阻害薬の例は、CTLA-4、PD-1、PD-L1、BTLA、TIM3、LAG3、OX40、41BB、VISTA、CD96、TGF β 、CD73、CD39、A2AR、A2BR、IDO1、TDO2、アルギナーゼ、B7-H3、B7-H4を含むが、これらに限定されるものではない。抗-癌性免疫の細胞ベースのモジュレーターも、企図される。そのようなモジュレーターの例は、キメラ抗原受容体T細胞、腫瘍浸潤T細胞及び樹状細胞を含むが、これらに限定されるものではない。

【0273】

本開示は、式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の、前述の免疫チェックポイント受容体及びリガンドの阻害薬、例えば、イピリマブ、アバタセプト、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、ニボルマブ、及びデュルバルマブなどとの併用を企図している。

10

【0274】

式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩との併用され得る追加の治療モダリティは、放射線治療、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、モノクローナル抗体及び毒素の複合体、T細胞アジュバント、骨髄移植、又は抗原提示細胞(例えば、樹状細胞療法)を含む。

【0275】

本開示は、単独で、或いは放射線及び/又はテモゾロミド(TMZ)、アバスチンもしくはロムスチンとの組合せのいずれかでの、膠芽細胞腫の治療のための、式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の使用を企図している。

20

【0276】

本開示は、上記のいずれかの医薬として許容し得る塩、酸又は誘導体を包含している。

【0277】

投薬

式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、例えば、投与の目的(例えば、所望の消散の程度);製剤が投与されている対象の年齢、体重、性別、並びに健康及び生理的状态;投与経路;並びに、疾患、障害、病態又はその症状の性質に応じた量で、対象へ投与されてよい。投薬レジメンはまた、投与される物質(複数可)に関連した何らかの有害作用の存在、性質、及び程度を考慮することもできる。有効投薬量及び用量レジメンは、例えば、安全性及び用量漸増試験、インビボ試験(例えば、動物モデル)、及び当業者に公知の他の方法から、容易に決定することができる。

30

【0278】

概して、投薬パラメータは、投薬量は、対象にとって不可逆的に毒性であり得る量(最大耐量(MTD))未満、並びに対象において測定可能な効果を生じるために必要とされる量以上であることを指示する。そのような量は、投与経路及び他の要因を考慮し、例えば、ADMEに関連した、薬物動態及び薬力学パラメータにより決定される。

40

【0279】

有効量(ED)は、それを服用する対象の一部分において、治療的反応又は所望の効果を生じる物質の投与量又は量である。物質の「半有効量」又はED₅₀は、それが投与された集団の50%において治療的反応又は所望の効果を生じる物質の投与量又は量である。ED₅₀は、物質の効果の妥当な予測の測定として通常使用されるが、臨床医が妥当とみなし得る投与量は、必ずしも全ての関連因子を考慮するものではない。従って一部の状況において、有効量は、算出されたED₅₀よりも多く、別の状況においては、有効量は、算出されたED₅₀よりも少なく、また更に他の状況においては、有効量は、算出されたED₅₀と同じである。

50

【0280】

加えて、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の有効量は、1種以上の投与量で対象へ投与される場合、健常対象と比べ、所望の結果を生じる量であってよい。例えば特定の障害を経験している対象に関して、有効量は、その障害の診断パラメータ、測定値、マーカーなどを、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は90%以上改善するものであってよく、ここで100%は、健常対象により示される診断パラメータ、測定値、マーカーなどとして定義される。

10

【0281】

いくつかの実施態様において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、所望の治療効果を得るために、1日当たり、対象の体重の約0.01mg/kg～約50mg/kg、又は約1mg/kg～約25mg/kgの用量レベルで、1日1回以上、投与（例えば、経口）されてよい。

【0282】

経口剤の投与に関して、本組成物は、活性成分を1.0～1000mg、特に活性成分を1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0mg含有する、錠剤、カプセル剤などの形状で提供され得る。

20

【0283】

いくつかの実施態様において、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の用量は、「単位剤形」中に含まれる。語句「単位剤形」は、物理的に個別の単位を指し、各単位は、所望の効果を生じるのに十分な、予め決められた量の式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩を、単独で又は1種以上の追加の物質と組合せてのいずれかで含有する。単位剤形のパラメータは、特定の物質及び達成されるべき効果によって左右されることは理解されるであろう。

30

【0284】

キット

本発明はまた、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩、並びにその医薬組成物を含むキットも企図している。これらのキットは一般に、以下に説明するような様々な成分を収容している物理構造の形状であり、例えば、先に説明した方法を実践する上で利用される。

【0285】

キットは、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩の1種以上（例えば滅菌容器内に提供される）を含むことができ、これらは、対象への投与に適した医薬組成物の形状であってよい。式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩は、そのまま使用される形状（例えば、錠剤又はカプセル剤）、又は例えば投与前に再構成もしくは希釈を必要とする形状（例えば、散剤）で提供されることができる。式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩が、使用者により再構成又は希釈されることを必要とする形状である場合、キットはまた、式 (I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA') の化合物、又は本明細書記載の部分実施態様、又はそれらの塩と共に包装されたか又はそれらとは個別

40

50

に包装された、希釈剤（例えば、滅菌水）、緩衝液、医薬として許容し得る賦形剤なども含んでよい。併用療法が企図される場合、キットは、個別にいくつかの物質を含んでよい。又はこれらはキットにおいて既に組合されてよい。キットの各成分は、個別の容器内に封入され、且つ様々な容器が全て、単独の包装内であってよい。本発明のキットは、その中に収容された成分を適切に維持するために必要とされる条件のために設計されてよい（例えば、冷蔵又は冷凍）。

【0286】

キットは、その中の成分に関する情報及びそれらの使用に関する指示（例えば、投薬のパラメータ、作用機序、薬物動態及び薬力学を含む活性成分（複数可）の臨床薬理、有害作用、禁忌など）を確定している、ラベル又は添付文書を含んでよい。ラベル又は添付文書は、ロット番号及び使用期限などの、製造業者の情報を含むことができる。ラベル又は添付文書は、例えば、成分を収容する物理的構造と一体化されるか、物理的構造内に個別に含まれるか、或いはキットの成分（例えば、アンプル、チューブ又はバイアル）に貼り付けられてよい。

【0287】

ラベル又は添付文書は、ディスク（例えば、ハードディスク、カード、メモリーディスク）、CD—もしくはDVD—ROM／RAM、DVD、MP3などの光学ディスク、磁気テープ、又はRAM及びROMなどの電子記憶媒体、又は磁気／光学記憶媒体などのこれらのハイブリッド、FLASH媒体又はメモリー型カードなどの、コンピュータで読み取り可能な媒体を追加的に含むか、又はこれに組み込まれることができる。一部の実施態様において、実際の指示は、キット中には存在しないが、例えばインターネットを介して、遠隔地の給源から指示を入手する手段が、提供される。

【実施例】

【0288】

実施例

以下の実施例及び参照例（中間体）は、完全な開示、並びにどのように本発明を行い且つ使用するかの説明を、当業者に提供するために示されており、本発明者が自身の発明とみなすものの範囲を制限することを意図するものではなく、下記実験が実行されたこと又はこれらが実施され得る実験の全てであることを表すことを意図するものでもない。本文に記載された例証の説明は、必ずしも実施されないが、むしろこれらの説明は、そこに記された性質のデータなどを作製するために実行され得ることは、理解されるべきである。使用した数値（例えば、量、温度など）に関して精度を保証するよう努めているが、若干の実験誤差及び偏差は考慮されるべきである。

【0289】

別に指摘しない限りは、部は、重量部であり、分子量は、重量平均分子量であり、温度は、摂氏（℃）であり、及び圧力は、大気圧かほぼ大気圧である。以下を含む、標準の略語が、使用される： μg ＝マイクログラム； μl 又は μL ＝マイクロリットル； mM ＝ミリモル； μM ＝マイクロモル； aa ＝アミノ酸（複数）； Ac_2O ＝無水酢酸； AcCl ＝塩化アセチル； ACN ＝アセトニトリル； AIBN ＝2, 2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）； BID ＝1日2回； BINAP ＝2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル； Bo_2O 又は $(\text{Bo})_2\text{O}$ ＝二炭酸ジ-tert-ブチル； bp ＝塩基対（複数）； BSA ＝ウシ血清アルブミン； BW ＝体重； d ＝二重線； dd ＝二重の二重線； DEAD ＝アゾジカルボン酸ジエチル； DIBAL ＝水素化ジイソブチルアルミニウム； DIEA ＝N, N-ジイソプロピルエチルアミン； DIPEA ＝N, N-ジイソプロピルエチルアミン； dl 又は dL ＝デシリットル； DMA ＝ジメチルアセトアミド； DMAP ＝ジメチルアミノピリジン； DME ＝1, 2-ジメトキシエタン； DEM ＝ダルベッコ改変イーグル培地； DMF ＝N, N-ジメチルホルムアミド； DMSO ＝ジメチルスルホキシド； dppf ＝1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン； DTT ＝ジチオスレイトール； EDTA ＝エチレンジアミン四酢酸； ES ＝エレクトロスプレー； EtOAc ＝酢酸エチル； EtOH ＝エタノール； g ＝グラム； h 又は hr ＝

時（複数）；HATU＝2－（1H－7－アザベンゾトリアゾール－1－イル）－1，1，3，3－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸エン；HEPES＝4－（2－ヒドロキシエチル）－1－ピペラジンエタンスルホン酸；HOAc＝酢酸；HPLC＝高速液体クロマトグラフィー；HPLC＝高速液体クロマトグラフィー；i.m.＝筋肉内（筋肉内へ）；i.p.＝腹腔内（腹腔内へ）；IHC＝免疫組織化学；IPA＝イソプロピルアルコール；kb＝キロベース（複数）；kDa＝キロダルトン；kg＝キログラム；l又はL＝リットル；LC＝液体クロマトグラフィー；LCMS＝液体クロマトグラフィー及び質量分析；m/z＝質量電荷比；M＝モル；m＝多重線；MeCN＝アセトニトリル；MeOH＝メタノール；MeSO₂Cl＝メタンスルホニルクロリド；mg＝ミリグラム；min＝分（複数）；min＝分間；ml又はmL＝ミリリットル；mM＝ミリモル；MS＝質量分析；MsCl＝メタンスルホニルクロリド；N＝ノーマル；NADPH＝ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸；NBS＝N－ブロモスクシンイミド；ng＝ナノグラム；nm＝ナノメートル；nM＝ナノモル；NMP＝N－メチルピロリドン；NMR＝核磁気共鳴；ns＝統計学的に有意でない；nt＝ヌクレオチド（複数）；PBS＝リン酸緩衝食塩水；Pd/C＝炭素に担持されたパラジウム；Pd₂（dba）₃＝トリス（デベンジリデンアセトン）ジパラジウム；Pd（dppf）Cl₂＝1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（II）ジクロリド；PE＝石油エーテル；QD＝1日1回；QM＝毎月1回；QW＝毎週1回；rac＝ラセミ体；Rt＝保持時間；s＝一重線；s又はsec＝秒（複数）；sat.＝飽和；SC又はSQ＝皮下（皮下に）；t＝三重線；TBAB＝テトラ－n－ブチルアンモニウムブロミド；TEA＝トリエチルアミン；TFA＝トリフルオロ酢酸；THF＝テトラヒドロフラン；TLC＝薄層クロマトグラフィー；TMSCl＝トリメチルシリルクロリド；TsOH＝p－トルエンスルホン酸；U＝単位；wt＝野生型。

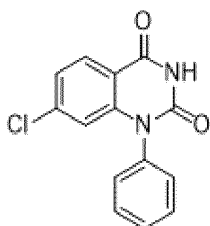
【0290】

合成例

参照例1

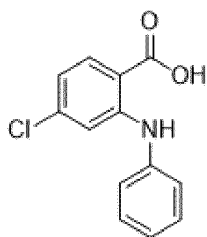
7－クロロ－4－ヒドロキシー－1－フェニルキナゾリン－2（1H）－オンの合成

【化49】



工程1：4－クロロ－2－（フェニルアミノ）安息香酸の合成

【化50】

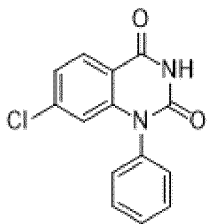


DMF（0.5M）中の2，4－ジクロロ安息香酸（1当量）の攪拌溶液へ、アニリン（1.5当量）、銅（0）粉末（0.5当量）及び炭酸カリウム（2当量）を添加し、この反応混合物を、150℃で5h攪拌した。反応の完了後、反応混合物を、室温とし、セライトパッドを通して濾過した。得られた濾液を、2N HClにより酸性とした。形成

された固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、4-クロロ-2-(フェニルアミノ)安息香酸を茶色固形物として提供した。

【0291】

工程2：7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンの合成
【化51】



10

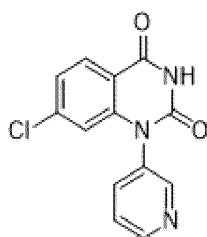
4-クロロ-2-(フェニルアミノ)安息香酸(1当量)及び尿素(5当量)の混合物を、攪拌棒を装備した丸底フラスコに投入し、200℃で2h加熱した。この粗物質を、水へ注ぎ、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー(20-30% EtOAc/ヘキサン)により精製し、表題化合物を黄色固形物として提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11.82 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.8 Hz, 1H)。m/z [M+H]⁺ 273.18。

20

【0292】

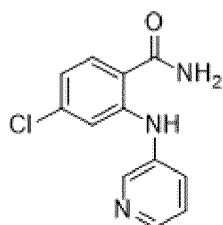
参照例2

7-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成
【化52】



30

工程1：4-クロロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンズアミドの合成
【化53】



40

【0293】

DMF (0.5 M) 中の2,4-ジクロロベンズアミド(1当量)の攪拌溶液へ、3-アミノピリジン(1.5当量)、銅(0)粉末(0.5当量)及び炭酸カリウム(2当量)を添加し、この反応混合物を、150℃で5h攪拌した。反応の完了後、反応混合物を室温とし、セライトパッドを通して濾過した。得られた濾液を、2N HClにより酸性とした。形成された固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、表題化合物を茶色固形物として

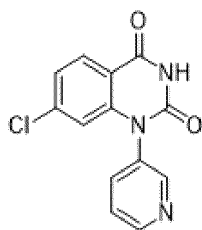
50

提供した。m/z [M+H]⁺ 249.1。

【0294】

工程2：7-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化54】



10

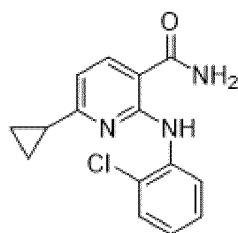
バイアルに、4-クロロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンズアミド(1.0当量)及びDMF(0.2M)を充填した。この反応容器に、0℃で、NaH(鉱油中60%、3.0当量)を添加し、この反応混合物を室温で10分間攪拌した。この容器に、CDI(1.5当量)を添加し、反応混合物を、室温で20分間攪拌した。この反応を、MeOH(0.5mL)及びAcOH(0.2mL)の添加により、クエンチした。粗反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー(20-75%MeCN/水、0.1%ギ酸)により直接精製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.69 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68-7.50 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H)。m/z [M+H]⁺ 274.0。

20

【0295】

参照例2工程1において説明したように進行し、2-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-シクロプロピルニコチンアミドを、3-アミノピリジン及び2,4-ジクロロベンズアミドの代わりに、各々、2-クロロアニリン及び2-クロロ-6-シクロプロピルニコチンアミドを用いて調製した。

【化55】



m/z [M+H]⁺ 288.0。

30

【0296】

上記工程2において説明したように進行し、以下の化合物を調製した：

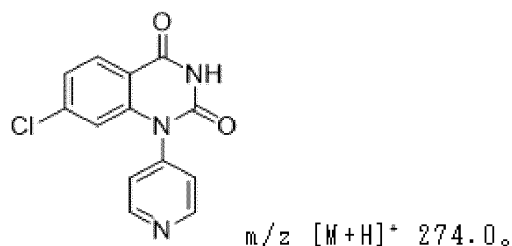
【0297】

7-クロロ-1-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-クロロ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドを用いて調製した。

40

50

【化 5 6】

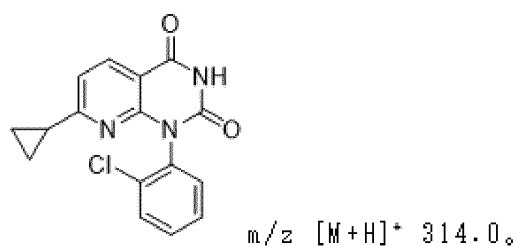


10

【0 2 9 8】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-シクロプロピルニコチンアミドを用いて調製した。

【化 5 7】

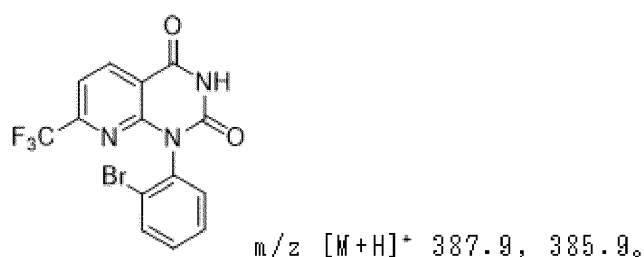


20

【0 2 9 9】

1-(2-ブロモフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを、2-((2-ブロモフェニル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを用いて調製した。

【化 5 8】



30

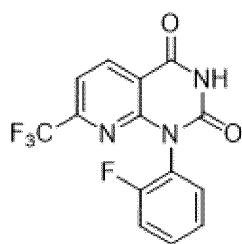
【0 3 0 0】

1-(2-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを用いて調製した。

40

50

【化 5 9】

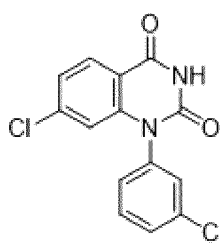

 m/z $[M+H]^+$ 326.0。

10

【0301】

3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリルは、4-クロロ-2-((3-シアノフェニル)アミノ)ベンズアミドを用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.13-8.00 (m, 3H), 7.85 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 2H), 7.34 (dt, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)。

【化 6 0】


 m/z $[M+H]^+$ 298.0。

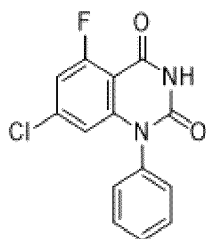
20

【0302】

参照例 3

7-クロロ-5-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

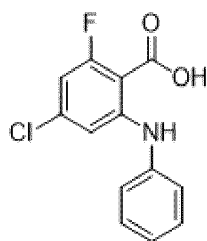
【化 6 1】



30

工程 1: 4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)安息香酸の合成

【化 6 2】



40

THF (1M) 中のアニリン (2当量) の攪拌溶液へ、LDA (3当量) を -78°C で添加し、この反応混合物を、10分間攪拌した。THF (1M) 中の4-クロロ-2,6-

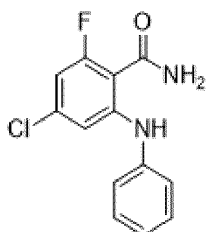
50

ージフルオロ安息香酸（1当量）を、 -78°C で添加し、反応混合物を、室温で48 h 攪拌した。反応の完了後、粗物質を、1 N HCl 溶液へ注ぎ、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、所望の4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)安息香酸を淡黄色固形物として供した。

【0303】

工程2：4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)ベンズアミドの合成

【化63】



10

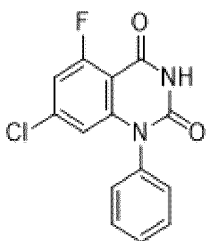
DMF (0.4 M) 中の4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)安息香酸（1当量）の攪拌溶液へ、HATU（1.5当量）、DIPEA（5当量）を、室温で添加し、30分間攪拌した。塩化アンモニウム（5当量）を、この反応混合物へ添加し、攪拌を、室温で16 h 続けた。完了後、この粗物質を、氷冷水へ注ぎ、30分間攪拌し、固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)ベンズアミドを帯黄白色固形物として供した。

20

【0304】

工程3：7-クロロ-5-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化64】



30

DMF (0.33 M) 中の4-クロロ-2-フルオロ-6-(フェニルアミノ)ベンズアミド（1当量）の攪拌溶液へ、NaH（2.2当量）を 0°C で添加し、この反応液を、30分間攪拌した。CDI（1.1当量）をこの反応混合物へ 0°C で添加し、攪拌を、 0°C で30分間続けた。粗物質を、氷冷水へ注ぎ、この混合物を30分間攪拌し、固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、表題化合物（1.1 g、57%）を乳白色固形物として供した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (br s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (dd, $J=10.8, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.3。

40

【0305】

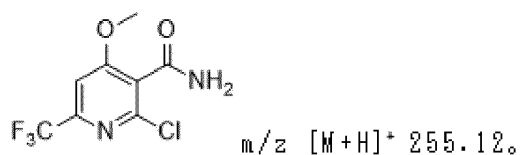
上記参照例3工程2において説明したように進行し、以下の化合物を調製した：

【0306】

2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸を用いて調製した。

50

【化 6 5】

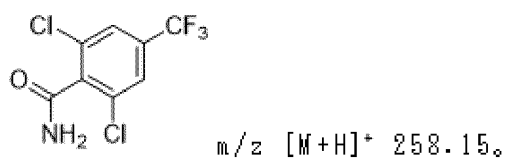


【0307】

2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを、2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて調製した。

10

【化 6 6】

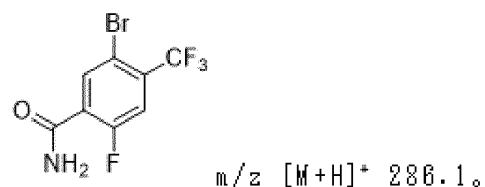


【0308】

5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを、5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いて調製した。

20

【化 6 7】



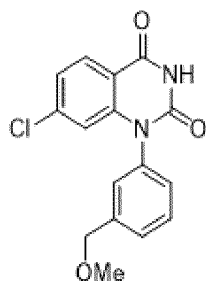
【0309】

参照例 4

7-クロロ-1-[3-(メトキシメチル)フェニル]-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンの合成

30

【化 6 8】



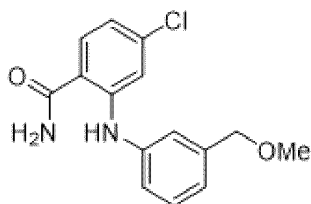
40

【0310】

工程 1: 4-クロロ-2-((3-(メトキシメチル)フェニル)アミノ)ベンズアミドの合成

50

【化 6 9】



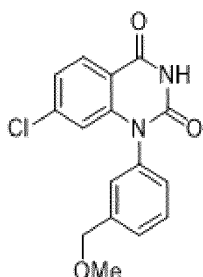
バイアルに大気下で、2-アミノ-4-クロロベンズアミド（1.0当量）、塩化銅（0.15当量）、3-（メトキシメチル）フェニルボロン酸（1.5当量）及びトリエチルアミン（0.5当量）を充填した。この反応容器へ、MeOH（0.4M）を添加し、反応混合物を、室温で3～12h撹拌した。粗反応混合物を、逆相クロマトグラフィー（20～65%MeCN／水）により直接精製し、表題化合物を生じた。 m/z $[M+H]^+$ 291.1。

10

【0311】

工程2：7-クロロ-1-〔3-（メトキシメチル）フェニル〕-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンの合成

【化 7 0】



20

バイアルに、窒素下で、4-クロロ-2-（（3-（メトキシメチル）フェニル）-アミノ）ベンズアミド（1.0当量）及びDMF（0.2M）を充填した。この反応混合物へ、0℃で、NaH（鉱油中60%、3.0当量）を添加し、反応混合物を、室温で10分間撹拌した。CDI（1.5当量）を添加し、反応混合物を、室温で20分間撹拌した。この反応混合物を、MeOH及びAcOHの添加によりクエンチした。粗反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（20～75%MeCN／水、0.1%ギ酸）により直接精製し、表題化合物を生じた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30 (dt, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.30 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.50 (s, 2H)。 m/z $[M+H]^+$ 317.1。

30

【0312】

上記と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

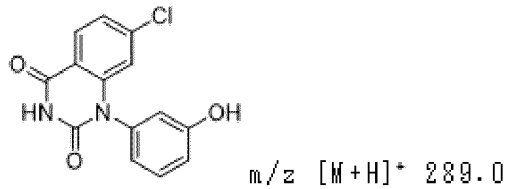
40

【0313】

7-クロロ-1-（3-ヒドロキシフェニル）-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-（メトキシメチル）フェニルボロン酸を3-ヒドロキシフェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

50

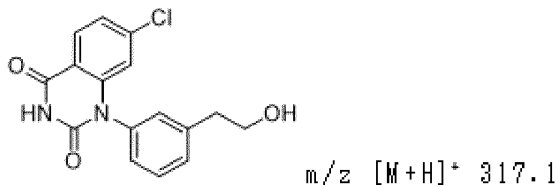
【化 7 1】



【0 3 1 4】

7-クロロ-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

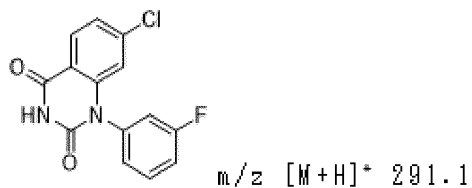
【化 7 2】



【0 3 1 5】

7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-フルオロフェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

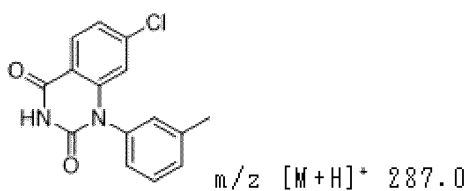
【化 7 3】



【0 3 1 6】

7-クロロ-1-(3-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸をm-トリルボロン酸に置き換えることにより調製した。

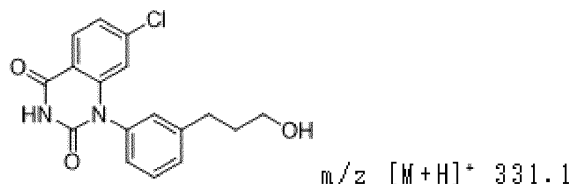
【化 7 4】



【0 3 1 7】

7-クロロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、を3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

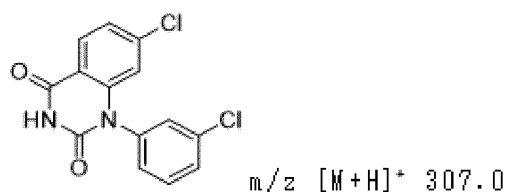
【化 7 5】



【0318】

7-クロロ-1-(3-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-クロロフェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

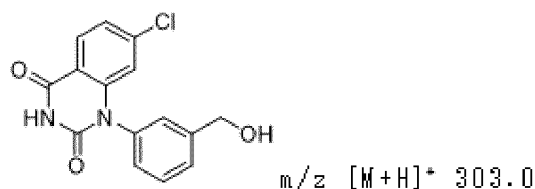
【化 7 6】



【0319】

7-クロロ-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

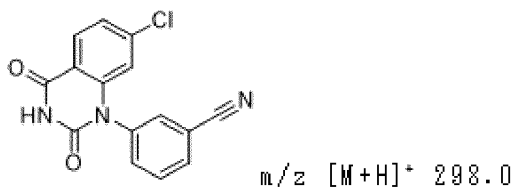
【化 7 7】



【0320】

3-(7-クロロ-2,4-ジオキサソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリルは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-シアノフェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

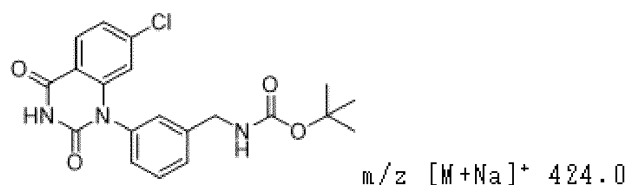
【化 7 8】



【0321】

(3-(7-クロロ-2,4-ジオキサソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチルは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

【化 79】

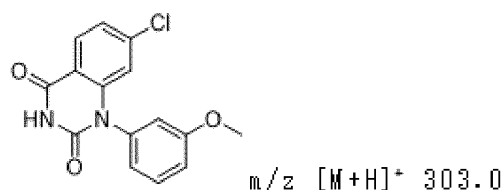


【0322】

7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(3-メトキシフェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

10

【化 80】

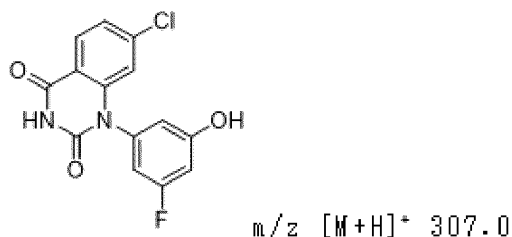


20

【0323】

7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

【化 81】

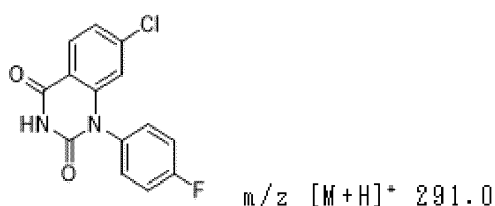


30

【0324】

7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を(4-フルオロフェニル)ボロン酸に置き換えることにより調製した。

【化 82】



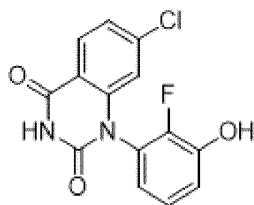
40

【0325】

7-クロロ-1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

50

【化 8 3】

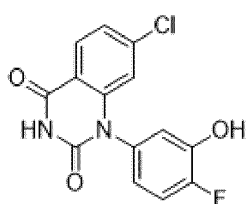
m/z [M+H]⁺ 307.0

【0 3 2 6】

10

7-クロロ-1-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンは、3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸を4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニルボロン酸に置き換えることにより調製した。

【化 8 4】

m/z [M+H]⁺ 307.0

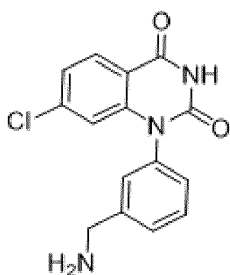
20

【0 3 2 7】

参照例 5：

1-[3-(アミノメチル)フェニル]-7-クロロ-1,3-ジヒドロキナゾリン-2,4-ジオンの合成

【化 8 5】



30

【0 3 2 8】

バイアルを、窒素下で、(3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0当量)及びMeCN(0.2M)により充填し、4N HCl/ジオキサン(10当量)を添加し、この反応混合物を、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗反応混合物を、逆相精製(10-45% MeCN/水、0.1%ギ酸)により直接精製し、表題化合物を生じた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 302.0。

40

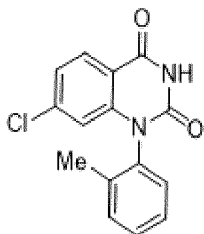
【0 3 2 9】

参照例 6

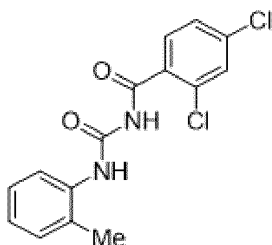
7-クロロ-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4-(1H, 3H)-ジオンの合成

50

【化 8 6】



工程 1：2，4-ジクロロ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドの合成
【化 8 7】

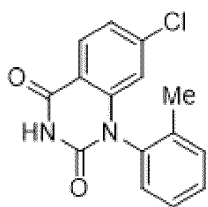


DCE (0.5 M) 中の 2，4-ジクロロベンズアミド (1 当量) のスラリーを、塩化オキサリル (1.35 当量) を室温で滴下し処理した。次に反応混合物を、55℃で 1 h 温め、その後更に 20 h 還流加熱した。反応混合物を、真空において濃縮し、粗物質を黄色油状物として供した。0℃の DCE (1.2 M) 中のこの粗イソシアナートの溶液を、DCE 中の o-トリルイジン (0.4 M) の冷却した溶液へ滴加した。氷浴を取り外し、反応混合物を、室温で 45 分間攪拌した。この固形物を濾過し、DCM で洗浄し、乾燥させ、表題化合物を白色固形物として得た。m/z [M+H]⁺ 324.0。

【0330】

工程 2：7-クロロ-1-(o-トリル)キナゾリン-2，4-(1H，3H)-ジオンの合成

【化 8 8】



DME：トルエン (0.06 M、1：1 v/v) 中の 2，4-ジクロロ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドのスラリーを、0℃に冷却し、NaH (油中 60% 分散、3.1 当量) で少しずつ処理した。添加後、氷浴を取り外し、反応混合物を、18 h 還流加熱した。反応混合物を、RT に冷却し、20% HCl 水溶液に注いだ。生じる混合物を、激しく攪拌し、帯黄白色固形物を濾過し、Et₂O で洗浄し、乾燥させ、粗生成物を得、これを精製することなく次工程で使用した。m/z [M+H]⁺ 287.0。

【0331】

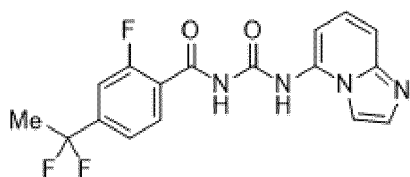
上記工程 1 記載と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0332】

4-(1，1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-N-(イミダゾ [1，2-a] ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、o-トリルイジンをイミダゾ [1，2-

a] ピリジン-5-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化89】



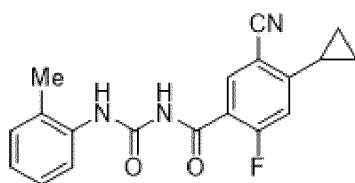
m/z $[M+H]^+$ 363.0

10

【0333】

5-シアノ-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて、5-シアノ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを用いて調製した。

【化90】



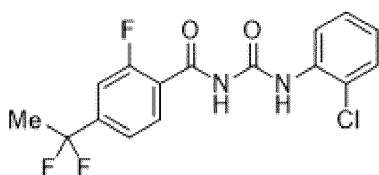
m/z $[M+Na]^+$ 360.0

20

【0334】

N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドは、o-トリルイジンを2-クロロアニリンに置き換え、及び2,4-ジクロロベンズアミドについて4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した(Pharmablock, PBU1050)。

【化91】



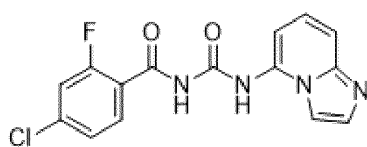
m/z $[M+H]^+$ 357.1

30

【0335】

4-クロロ-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、o-トリルイジンをイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-クロロ-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化92】



m/z $[M+H]^+$ 333.0

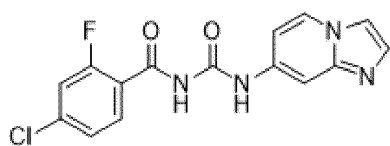
40

【0336】

50

4-クロロ-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドは、o-トルイジンをイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-クロロ-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化93】



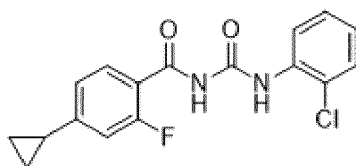
m/z $[M+H]^+$ 333.0

10

【0337】

N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを、及びo-トルイジンについて2-クロロアニリンを使用することにより合成した。

【化94】



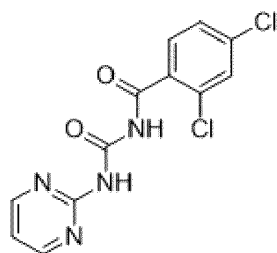
m/z $[M+H]^+$ 333.00

20

【0338】

2,4-ジクロロ-N-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて2,4-ジクロロベンズアミド、及びピリミジン-2-アミンを用いて調製した。

【化95】



m/z $[M+H]^+$ 311.0

30

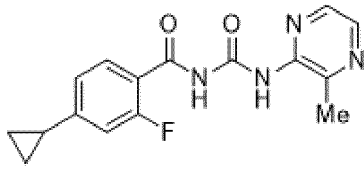
【0339】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((3-メチルピラジン-2-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを、及びo-トルイジンについて3-メチルピラジン-2-アミンを用いて合成した。

40

50

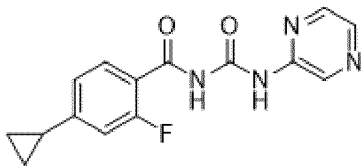
【化 9 6】


 m/z $[M+H]^+$ 315.20

【0340】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを、及びo-トルイジンについてピラジン-2-アミンを用いて合成した。

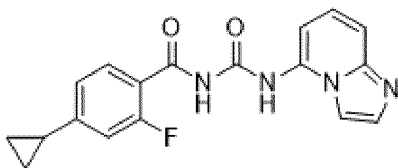
【化 9 7】


 m/z $[M+H]^+$ 301.00

【0341】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドについて4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを、及びo-トルイジンについてイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミンを用いて合成した。

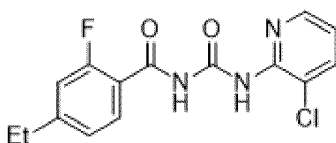
【化 9 8】


 m/z $[M+H]^+$ 339.00

【0342】

N-((3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-エチル-2-フルオロベンズアミドは、o-トルイジンを3-クロロピリジン-2-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-エチル-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

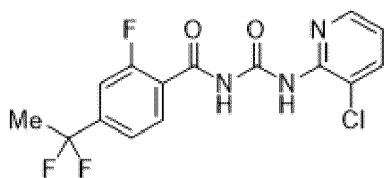
【化 9 9】


 m/z $[M+H]^+$ 322.0

【0343】

N-((3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドは、o-トルイジンを3-クロロピリジン-2-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化100】

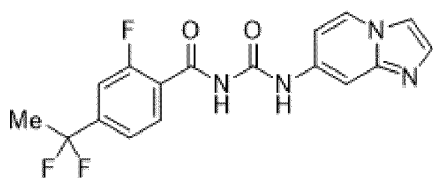

 m/z $[M+H]^+$ 358.0

【0344】

4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドは、o-トルイジンをイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-アミンに、及び2,4-ジクロロベンズアミドを4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

10

【化101】

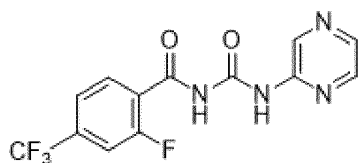

 m/z $[M+H]^+$ 363.0

20

【0345】

2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンをピラジン-2-アミンに置き換えることにより調製した。

【化102】

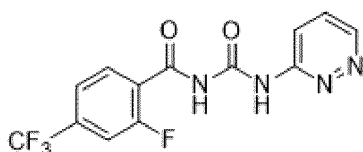

 m/z $[M+H]^+$ 329.05

30

【0346】

2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンをピリダジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

【化103】


 m/z $[M+H]^+$ 329.05

40

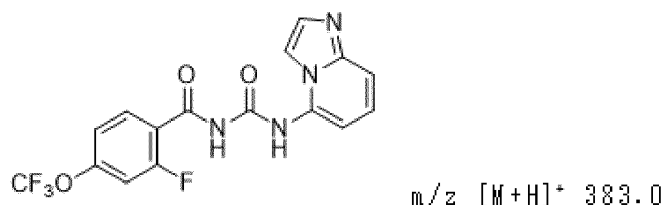
【0347】

2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドに、及びo-トルイジンをイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-アミンに置き換えることにより調製した。

50

1, 2-a] ピリジン-5-アミンに置き換えることにより調製した。

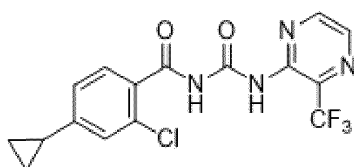
【化 1 0 4】



【 0 3 4 8 】

2-クロロ-4-シクロプロピル-N-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-クロロ-4-シクロプロピルベンズアミドに、及びo-トルイジンと3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミンに置き換えることにより調製した。

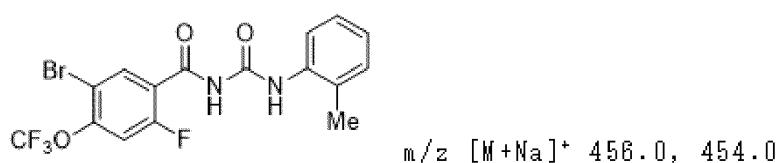
【化 1 0 5】



【 0 3 4 9 】

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(α -トリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドに置き換えることにより調製した。

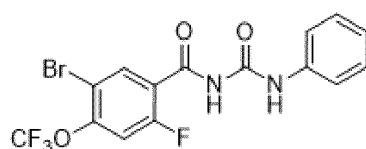
【化 1 0 6】



【 0 3 5 0 】

5-ブロモ-2-フルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドに、及びo-トルイジンをアニリンに置き換えることにより調製した。

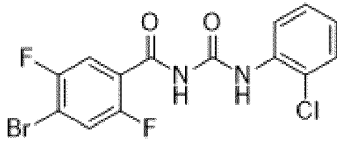
【化 1 0 7】



【 0 3 5 1 】

4-ブromo-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2,5-ジフルオロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-ブromo-2,5-ジフルオロベンズアミドに、及びo-トルイジン¹を2-クロロアニリンに置き換えることにより調製した。

【化 1 0 8】

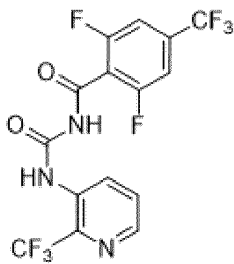


【 0 3 5 2】

2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを2, 6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

10

【化 1 0 9】

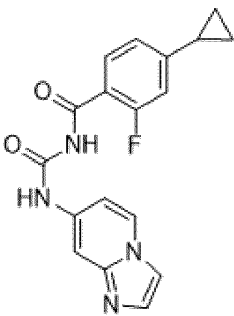


20

【 0 3 5 3】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンをイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-アミンに置き換えることにより調製した。

【化 1 1 0】



30

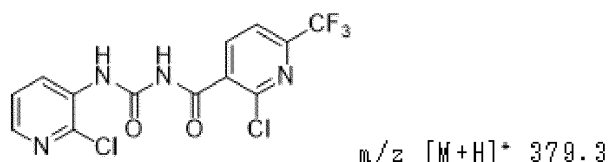
【 0 3 5 4】

2-クロロ-N-(2-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドに、及びo-トルイジンを2-クロロピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

40

50

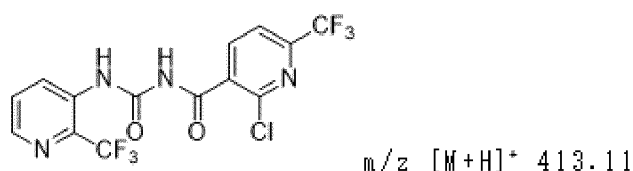
【化 1 1 1】



【0 3 5 5】

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ニコチンアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドに、及びo-トルイジンを2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

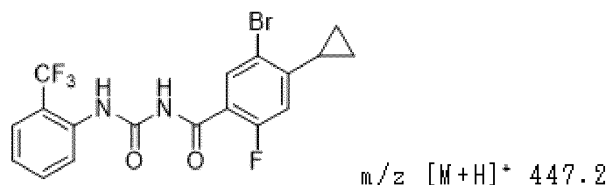
【化 1 1 2】



【0 3 5 6】

5-ブromo-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを5-ブromo-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-(トリフルオロメチル)アニリンに置き換えることにより調製した。

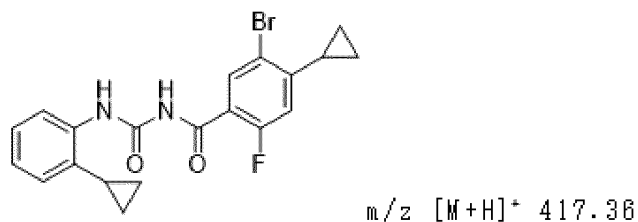
【化 1 1 3】



【0 3 5 7】

5-ブromo-4-シクロプロピル-N-((2-シクロプロピルフェニル)カルバモイル)-2-フルオロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを5-ブromo-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-シクロプロピルアニリンに置き換えることにより調製した。

【化 1 1 4】

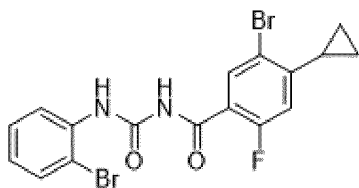


【0 3 5 8】

5-ブromo-N-((2-ブromoフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2

ーフルオロベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-ブロモアニリンに置き換えることにより調製した。

【化115】

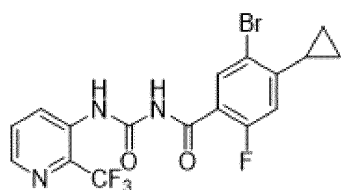


10

【0359】

5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

【化116】



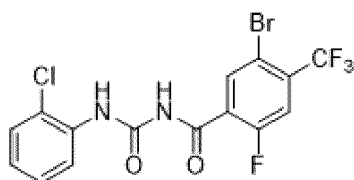
m/z $[M+H]^+$ 446.3

20

【0360】

5-ブロモ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-クロロアニリンに置き換えることにより調製した。

【化117】



30

【0361】

5-ブロモ-N-((2-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを2-クロロピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

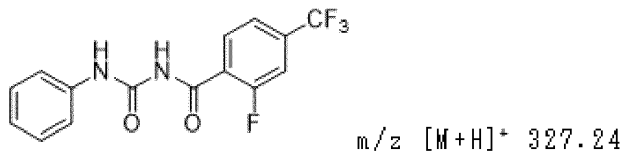
40

50

【0365】

2-フルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンをアニリンに置き換えることにより調製した。

【化122】

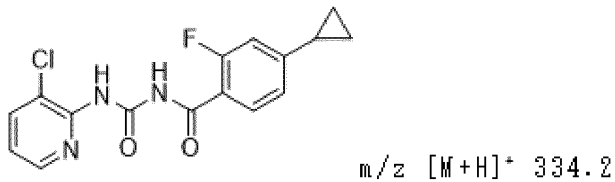


10

【0366】

N-((3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンを3-クロロピリジン-2-アミンに置き換えることにより調製した。

【化123】

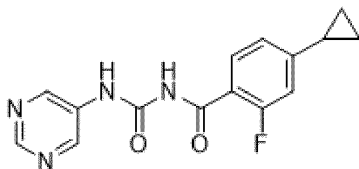


20

【0367】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及びo-トルイジンをピリミジン-5-アミンに置き換えることにより調製した。

【化124】

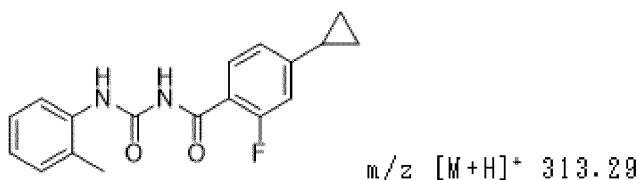


30

【0368】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化125】



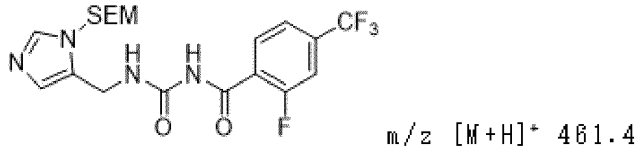
40

50

【0369】

2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドに、及びo-トルイジンを(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンに置き換えることにより調製した。

【化126】

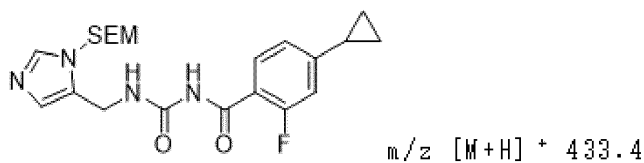


10

【0370】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、並びにo-トルイジンを(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンに置き換えることにより調製した。

【化127】

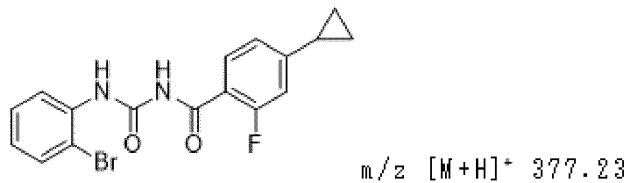


20

【0371】

N-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、並びにo-トルイジンを2-ブロモアニリンに置き換えることにより調製した。

【化128】



30

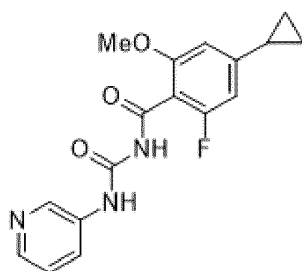
【0372】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミドに、及びo-トルイジンをピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 1 2 9】

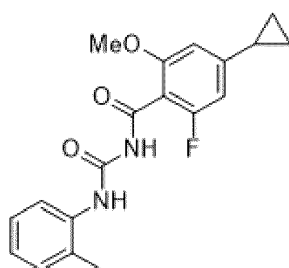

 $m/z \ [M+H]^+ \ 330.36$

10

【0 3 7 3】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-N-(α -トリルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化 1 3 0】

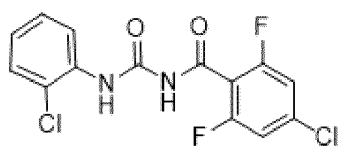

 $m/z \ [M+H]^+ \ 343.34$

20

【0 3 7 4】

4-クロロ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2, 6-ジフルオロベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを4-クロロ-2, 6-ジフルオロベンズアミドに、及び α -トリルイジンを2-クロロアニリンに置き換えることにより調製した。

【化 1 3 1】

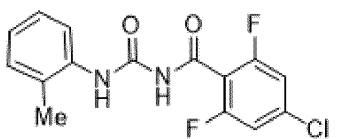

 $m/z \ [M+H]^+ \ 345.2$

30

【0 3 7 5】

4-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(α -トリルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを4-クロロ-2, 6-ジフルオロベンズアミドに置き換えることにより調製した。

【化 1 3 2】


 $m/z \ [M+H]^+ \ 325.22$

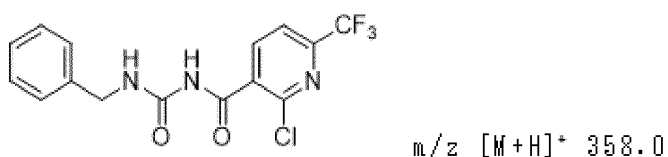
40

【0 3 7 6】

N-(ベンジルカルバモイル)-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミドを2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコ

50

チンアミドに、及び *o*-トリイジンをベンジルアミンに置き換えることにより調製した。
【化 1 3 3】

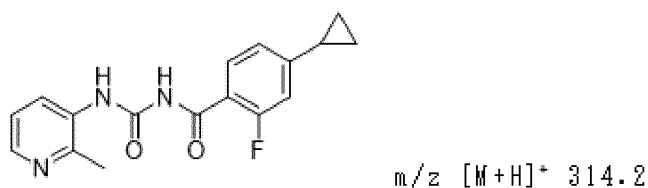


【0 3 7 7】

10

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((2-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドに、及び *o*-トリイジンを2-メチルピリジン-3-アミンに置き換えることにより調製した。

【化 1 3 4】

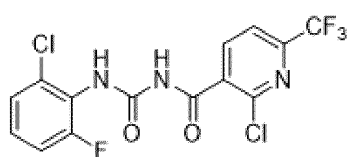


20

【0 3 7 8】

2-クロロ-N-((2-クロロ-6-フルオロフェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2,4-ジクロロベンズアミドを2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドに、及び *o*-トリイジンを2-クロロ-6-フルオロアニリンに置き換えることにより調製した。

【化 1 3 5】



30

【0 3 7 9】

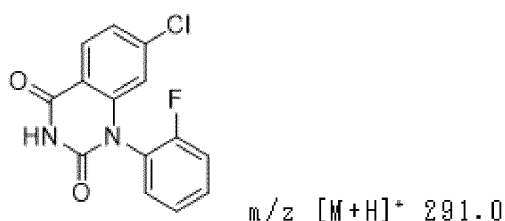
上記工程 2 記載と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0 3 8 0】

7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、*o*-トリイジンを2-フルオロアニリンに置き換えることにより調製した。

40

【化 1 3 6】

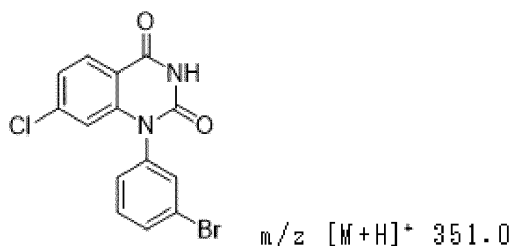


【0 3 8 1】

50

1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、*o*-トリルジンを3-ブロモアニリンに置き換えることにより調製した。

【化137】

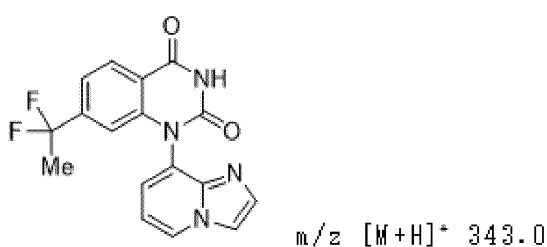


10

【0382】

7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドを用いて調製した。

【化138】

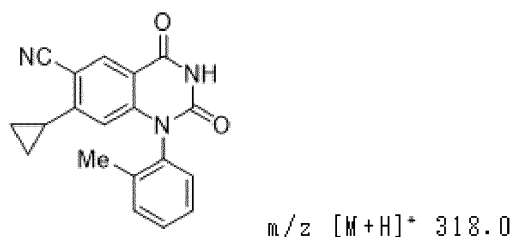


20

【0383】

7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1-(*o*-トリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、5-シアノ-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(*o*-トリルカルバモイル)ベンズアミドを用いて調製した。

【化139】



30

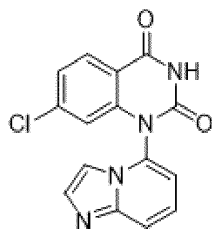
【0384】

7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-クロロ-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドを用いて調製した。

40

50

【化 1 4 0】

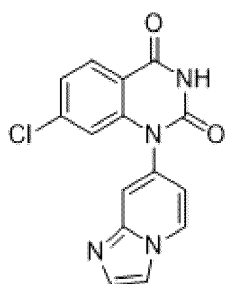

 m/z $[M+H]^+$ 313.0

【0 3 8 5】

10

7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-クロロ-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドを用いて調製した。

【化 1 4 1】

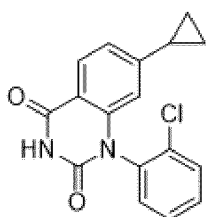

 m/z $[M+H]^+$ 313.0

20

【0 3 8 6】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを用いて調製した。

【化 1 4 2】


 m/z $[M+H]^+$ 313.00

30

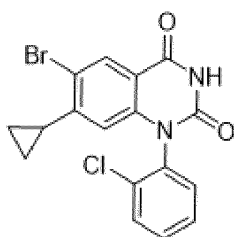
【0 3 8 7】

参照例 7

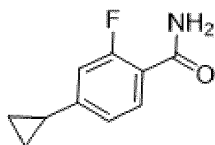
ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

40

【化 1 4 3】



【化 1 4 4】

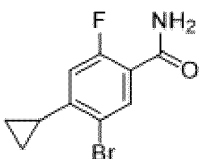


バイアルに、4-ブromo-2-フルオロベンズアミド（1当量）、シクロプロピルボロン酸（3当量）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）（0.1当量）を充填した。トルエン：n-ブタノール（0.1M）の1：1混合物を、引き続き炭酸カリウム水溶液（2M、4当量）を添加した。反応混合物を、100℃で2h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0-100%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、表題化合物を生じた。

【0388】

工程2：5-ブromo-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドの合成

【化 1 4 5】

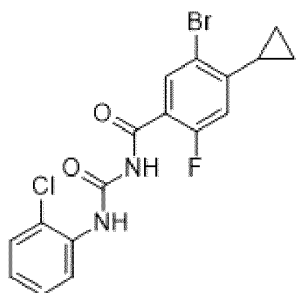


バイアルに、4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド（1当量）及びN-ブromoスクシンイミド（1.2当量）を充填した。トリフルオロ酢酸（0.5M）、続けて触媒量の硫酸を添加した。この反応混合物を、40℃で2h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を、水へ注ぎ、表題化合物を、濾過により収集した。

【0389】

工程3：5-ブromo-N-（（2-クロロフェニル）カルバモイル）-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドの合成

【化 1 4 6】

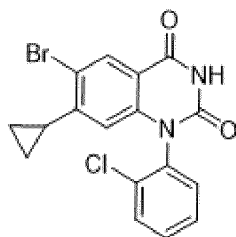


DCE（0.5M）中の5-ブromo-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド（1当量）のスラリーを、塩化オキサリル（1.35当量）を室温で滴下し処理した。次に反応混合物を、55℃で1h温め、その後更に20h還流加熱した。反応混合物を、真空において濃縮し、粗物質を黄色油状物として供した。DCE（1.2M）中のこの粗イソシアナートの0℃の溶液を、DCE中の2-クロロアニリン（0.4M）の冷却した溶液へ滴加した。氷浴を取り外し、反応混合物を、室温で45分間攪拌した。固形物を濾過し、DCMで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を白色固形物として得た。

【0390】

工程4：6-ブromo-1-（（2-クロロフェニル）-7-シクロプロピルキナゾリン-2

， 4（１Ｈ， ３Ｈ）－ジオンの合成
【化１４７】



10

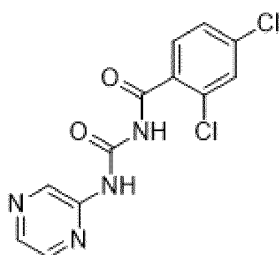
DME：トルエン（０．０６Ｍ、１：１ｖ／ｖ）中の５－ブロモ－Ｎ－（（２－クロロフェニル）カルバモイル）－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミドのスラリーを、０℃に冷却し、NaH（油中６０％分散、３．１当量）で少しずつ処理した。添加後、氷浴を取り外し、反応混合物を、１８ｈ還流加熱した。反応混合物を、RTまで冷却し、２０％HCl水溶液に注いだ。生じる混合物を、激しく攪拌し、帯黄白色固形物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥させ、粗生成物を得、これを精製することなく次工程で使用した。m/z [M+H]⁺ 392.0。

【０３９１】

参照例 8

20

２，４－ジクロロ－Ｎ－（ピラジン－２－イルカルバモイル）ベンズアミドの合成
【化１４８】



30

【０３９２】

DCE（０．５Ｍ）中の２，４－ジクロロベンズアミド（１当量）のスラリーを、塩化オキサリル（１．３５当量）の滴下により室温で処理した。次に反応混合物を、５５℃で１ｈ温め、その後更に２０ｈ還流加熱した。反応混合物を、真空において濃縮し、粗２，４－ジクロロベンゾイルイソシアナートを黄色油状物として供した。DCE（１．２Ｍ）中のこの粗生成物の０℃の溶液を、DCE（０．４Ｍ）中のピラジン－２－アミンの冷却した溶液へ滴加した。氷浴を取り外し、反応混合物を、室温で４５分間攪拌した。次に固形物を濾過し、DCMで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を白色固形物として得た。m/z [M+H]⁺ 311.0。

40

【０３９３】

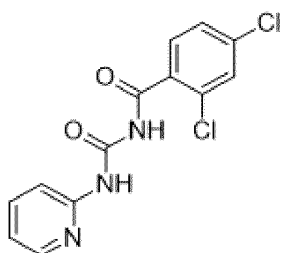
上記と同様に進行し、以下の化合物を調製した。

【０３９４】

２，４－ジクロロ－Ｎ－（ピリジン－２－イルカルバモイル）ベンズアミド

50

【化 1 4 9】

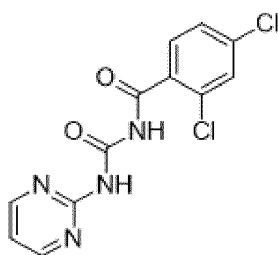

 $m/z \text{ [M+H]}^+ \text{ 312.0}$

10

【 0 3 9 5】

2, 4-ジクロロ-N-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミド及びピリジン-2-アミンを用いて調製した。

【化 1 5 0】

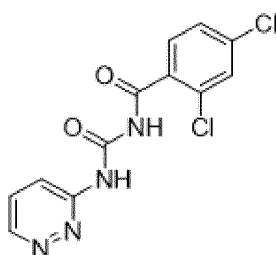

 $m/z \text{ [M+H]}^+ \text{ 312.0}$

20

【 0 3 9 6】

2, 4-ジクロロ-N-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミド及びピリダジン-3-アミンを用いて調製した。

【化 1 5 1】

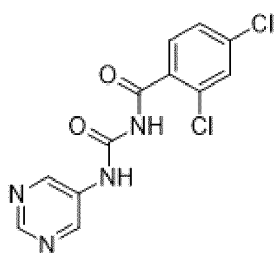

 $m/z \text{ [M+H]}^+ \text{ 311.0}$

30

【 0 3 9 7】

2, 4-ジクロロ-N-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2, 4-ジクロロベンズアミド及びピリミジン-5-アミンを用いて調製した。

【化 1 5 2】


 $m/z \text{ [M+H]}^+ \text{ 311.0}$

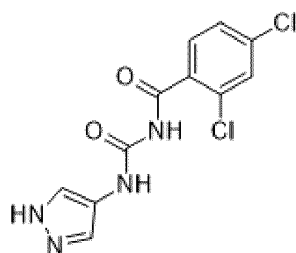
40

【 0 3 9 8】

50

N-((1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)-2,4-ジクロロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミド及び1H-ピラゾール-4-アミンを用いて調製した。

【化153】



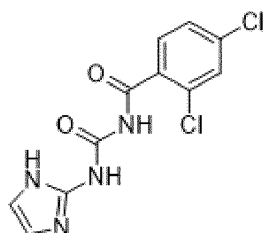
m/z $[M+H]^+$ 299.0

10

【0399】

N-((1H-イミダゾール-2-イル)カルバモイル)-2,4-ジクロロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミド及び1H-イミダゾール-2-アミンを用いて調製した。

【化154】



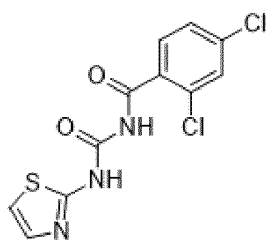
m/z $[M+H]^+$ 299.0

20

【0400】

2,4-ジクロロ-N-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミド及びチアゾール-2-アミンを用いて調製した。

【化155】



m/z $[M+H]^+$ 316.0

30

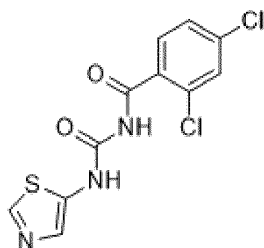
【0401】

2,4-ジクロロ-N-(チアゾール-5-イルカルバモイル)ベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミド及びチアゾール-5-アミンを用いて調製した。

40

50

【化 1 5 6】

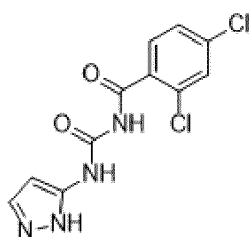

 m/z $[M+H]^+$ 316.0

10

【0 4 0 2】

N-((1H-ピラゾール-5-イル)カルバモイル)-2,4-ジクロロベンズアミドは、2,4-ジクロロベンズアミド及び1H-ピラゾール-5-アミンを用いて調製した。

【化 1 5 7】

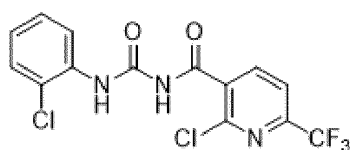

 m/z $[M+H]^+$ 299.0

20

【0 4 0 3】

2-クロロ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド及び2-クロロアニリンを用いて調製した。

【化 1 5 8】

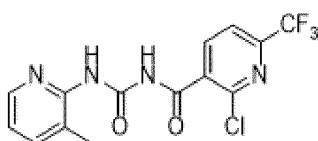

 m/z $[M+H]^+$ 377.98

30

【0 4 0 4】

2-クロロ-N-((3-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド及び3-メチルピリジン-2-アミンを用いて調製した。

【化 1 5 9】


 m/z $[M+H]^+$ 359.24

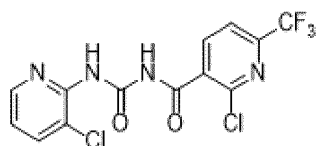
40

【0 4 0 5】

2-クロロ-N-((3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド及び3-クロロピリジン-2-アミンを用いて調製した。

50

【化 1 6 0】

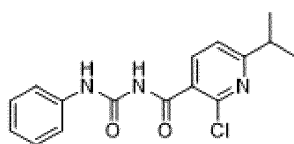

 m/z $[M+H]^+$ 379.22

【0 4 0 6】

2-クロロ-6-イソプロピル-N-(フェニルカルバモイル)ニコチンアミドは、2-クロロ-6-イソプロピルニコチンアミドニコチンアミド及びアニリンを用いて調製した。

10

【化 1 6 1】

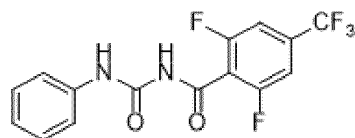

 m/z $[M+H]^+$ 318.1

【0 4 0 7】

2,6-ジフルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド及びアニリンを用いて調製した。

20

【化 1 6 2】

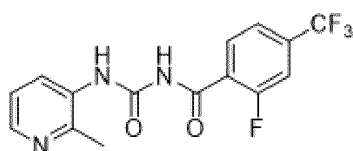


【0 4 0 8】

2-フルオロ-N-((2-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド及び2-メチルピリジン-3-アミンを用いて調製した。

30

【化 1 6 3】

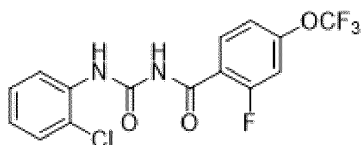


40

【0 4 0 9】

N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドは、2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド及び2-メチルピリジン-3-アミンを用いて調製した。

【化 1 6 4】

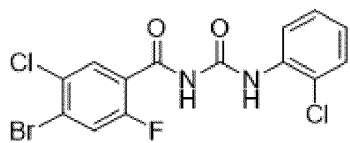

 m/z $[M+H]^+$ 377.27

50

【0410】

4-ブromo-5-クロロ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロベンズアミドは、4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド及び2-クロロアニリンを用いて調製した。

【化165】



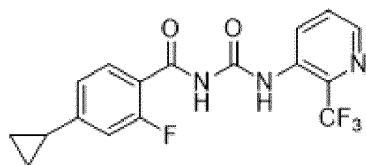
m/z $[M+H]^+$ 406.9 (主ピーク)

10

【0411】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドは、4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド及び2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンを用いて調製した。

【化166】



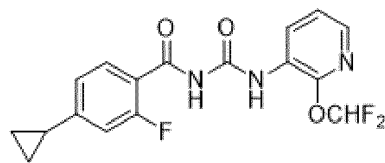
m/z $[M+H]^+$ 368.0

20

【0412】

4-シクロプロピル-N-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2-フルオロベンズアミドは、4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド及び2-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミンを用いて調製した。

【化167】



m/z $[M+H]^+$ 366.1

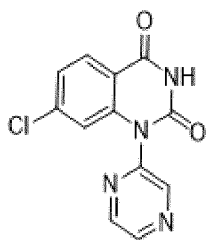
30

【0413】

参照例9

7-クロロ-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化168】



40

【0414】

DMF (0.06M) 中の2,4-ジクロロ-N-(ピラジン-2-イルカルバモイル

50

）ベンズアミドのスラリーをrtで、KHMDs（3当量）を滴下し処理した。この反応混合物を、95℃で18h加熱した。水をこの反応混合物へ添加し、完了時には生成物は完全に可溶化され、これを逆相カラムクロマトグラフィー（20–60% MeCN／水、0.1%ギ酸）により直ちに精製し、表題化合物を生じた。 m/z $[M+H]^+$ 276.0。

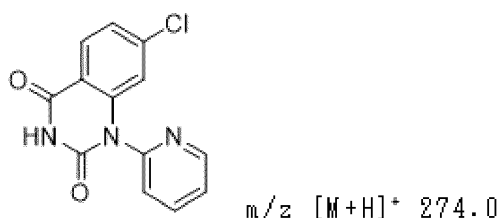
【0415】

上記と同様に進行し、2,4-ジクロロ-N-（ピラジン-2-イルカルバモイル）ベンズアミドを置き換えることにより、以下の化合物を調製した：

【0416】

7-クロロ-1-（ピリジン-2-イル）キナゾリン-2,4（1H,3H）-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-（ピリジン-2-イルカルバモイル）ベンズアミドを使用することにより調製した。

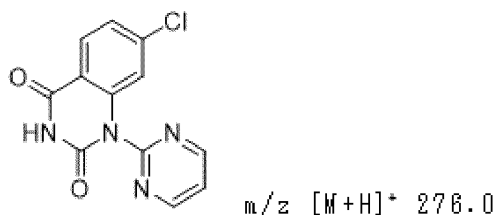
【化169】



【0417】

7-クロロ-1-（ピリミジン-2-イル）キナゾリン-2,4（1H,3H）-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-（ピリミジン-2-イルカルバモイル）ベンズアミドを使用することにより調製した。

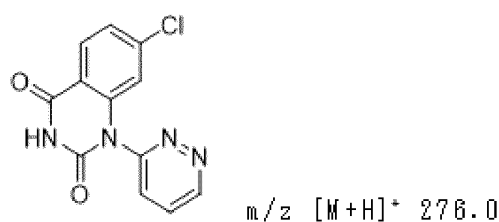
【化170】



【0418】

7-クロロ-1-（ピリダジン-3-イル）キナゾリン-2,4（1H,3H）-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-（ピリダジン-3-イルカルバモイル）ベンズアミドを使用することにより調製した。

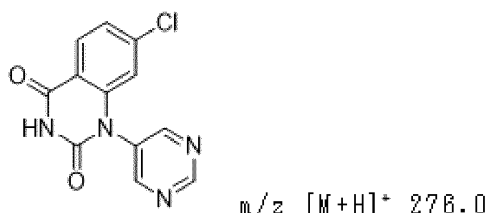
【化171】



【0419】

7-クロロ-1-（ピリミジン-5-イル）キナゾリン-2,4（1H,3H）-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-（ピリミジン-5-イルカルバモイル）ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 1 7 2】

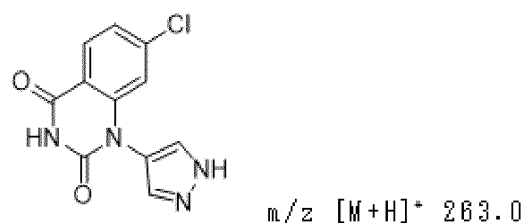


【0 4 2 0】

10

7-クロロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル-2,4-ジクロロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 1 7 3】

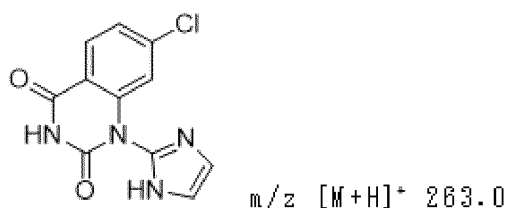


20

【0 4 2 1】

7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(1H-イミダゾール-2-イル)カルバモイル-2,4-ジクロロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 1 7 4】



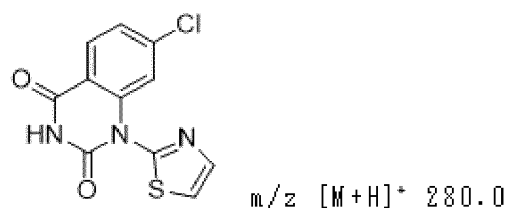
30

【0 4 2 2】

7-クロロ-1-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 1 7 5】

40



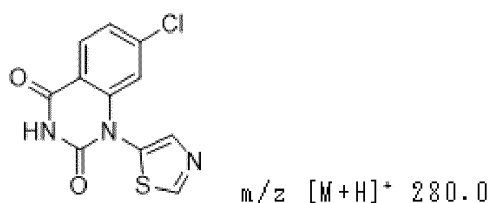
【0 4 2 3】

7-クロロ-1-(チアゾール-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,4-ジクロロ-N-(チアゾール-5-イルカルバモイル)ベンズアミドを使

50

用することにより調製した。

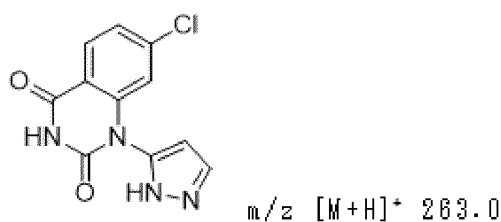
【化 1 7 6】



【0 4 2 4】

7-クロロ-1-(1H-ピラゾール-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(1H-ピラゾール-5-イル)カルバモイル)-2,4-ジクロロベンズアミドを使用することにより調製した。

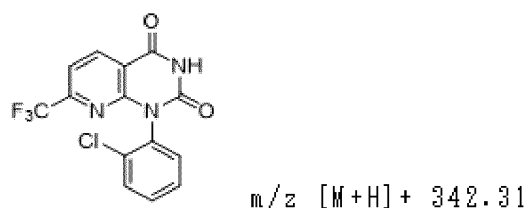
【化 1 7 7】



【0 4 2 5】

1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

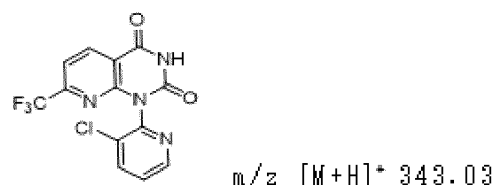
【化 1 7 8】



【0 4 2 6】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化 1 7 9】

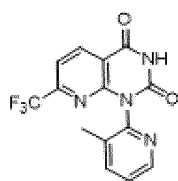


【0 4 2 7】

1-(3-メチルピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(3-メチ

ルピリジン-2-イル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを使用した。

【化180】



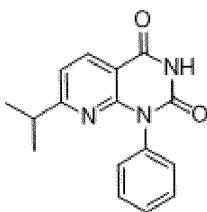
m/z $[M+H]^+$ 323.29

10

【0428】

7-イソプロピル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-6-イソプロピル-N-(フェニルカルバモイル)ニコチンアミドを使用した。

【化181】



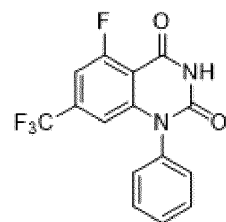
m/z $[M+H]^+$ 282.1

20

【0429】

5-フルオロ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジフルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化182】



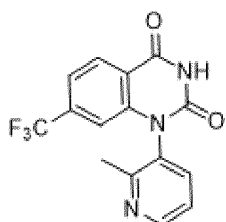
m/z $[M+H]^+$ 325.3

30

【0430】

1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-((2-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化183】



m/z $[M+H]^+$ 322.33

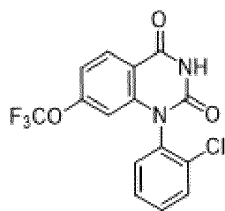
40

50

【0431】

1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化184】



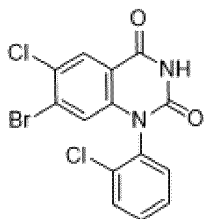
m/z $[M+H]^+$ 357.24

10

【0432】

7-ブromo-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-ブromo-5-クロロ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化185】



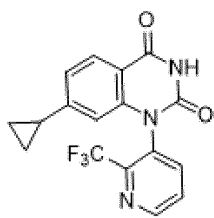
m/z $[M+H]^+$ 384.9

20

【0433】

7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化186】



m/z $[M+H]^+$ 348.1

30

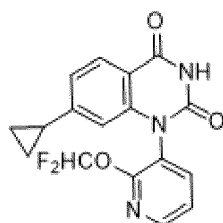
40

【0434】

7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-N-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

50

【化 187】

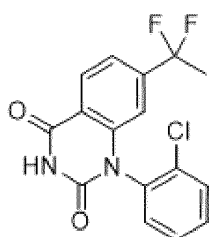

 m/z $[M+H]^+$ 346.1

【0435】

10

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(2-クロロフェニル)カルバモイル-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 188】

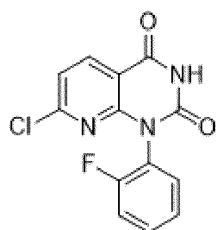


20

【0436】

7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジクロロ-N-(2-フルオロフェニル)カルバモイルニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化 189】


 m/z $[M+H]^+$ 292.0

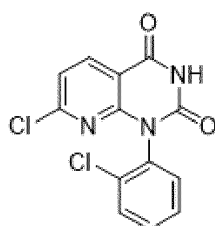
30

【0437】

7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジクロロ-N-(2-クロロフェニル)カルバモイルニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化 190】

40


 m/z $[M+H]^+$ 308.0

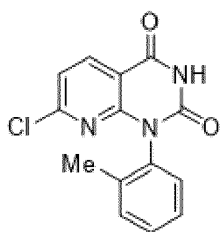
【0438】

7-クロロ-1-(o-トリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3

50

H) -ジオンは、2, 6-ジクロロ-N-(o-トリルカルバモイル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化191】



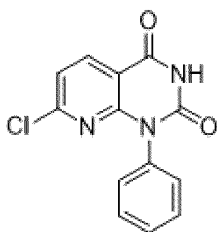
m/z $[M+H]^+$ 288.05

10

【0439】

7-クロロ-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジクロロ-N-(フェニルカルバモイル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化192】



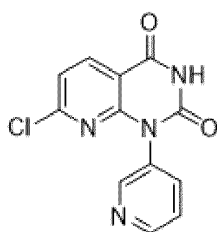
m/z $[M+H]^+$ 374.05

20

【0440】

7-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジクロロ-N-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化193】



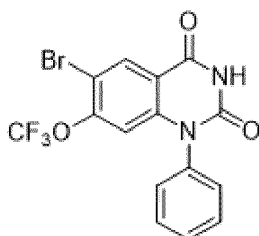
m/z $[M+H]^+$ 275.0

30

【0441】

6-ブロモ-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-2-フルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化194】



m/z $[M+H]^+$ 402.9, 400.9

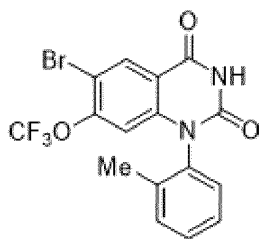
40

50

【0442】

6-ブロモ-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-2-フルオロ-N-(*o*-トリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化195】



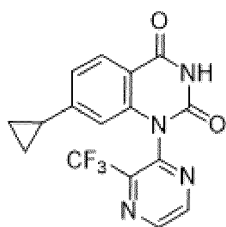
m/z $[M+H]^+$ 416.9, 414.9

10

【0443】

7-シクロプロピル-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-クロロ-4-シクロプロピル-N-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)カルバモイルベンズアミドを使用することにより調製した。

【化196】



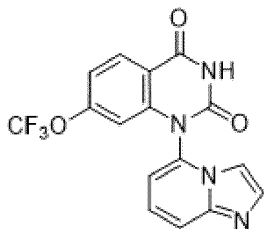
m/z $[M+H]^+$ 349.0

20

【0444】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化197】



m/z $[M+H]^+$ 363.0

30

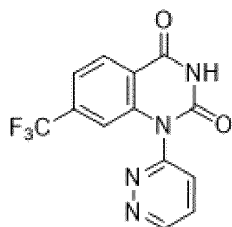
40

【0445】

1-(ピリダジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

50

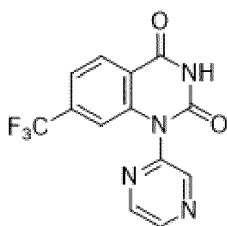
【化 1 9 8】


 m/z $[M+H]^+$ 309.05

【 0 4 4 6】

1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

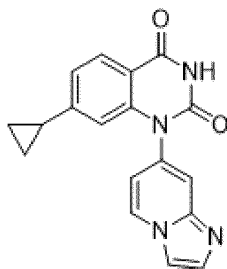
【化 1 9 9】


 m/z $[M+H]^+$ 309.05

【 0 4 4 7】

7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

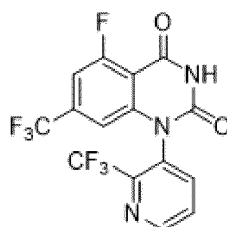
【化 2 0 0】


 m/z $[M+H]^+$ 319.00

【 0 4 4 8】

5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

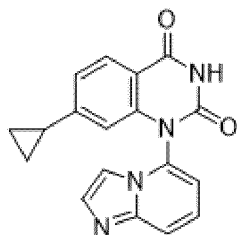
【化 2 0 1】


 m/z $[M+H]^+$ 394.00

【0449】

7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化202】

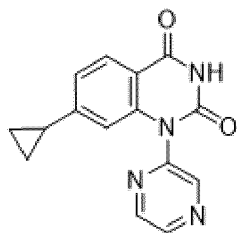


10

【0450】

7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(ピラジン-2-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化203】

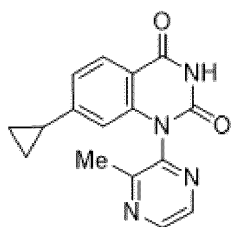

 $m/z [M+H]^+ 281.00$

20

【0451】

7-シクロプロピル-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(3-メチルピラジン-2-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化204】


 $m/z [M+H]^+ 295.00$

30

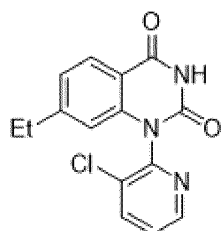
【0452】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-エチルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(3-クロロピリジン-2-イルカルバモイル)-4-エチル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

40

50

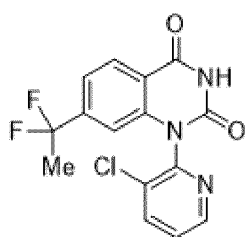
【化 2 0 5】


 $m/z \ [M+H]^+ \ 302.0$

【0 4 5 3】

1-((3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-((3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

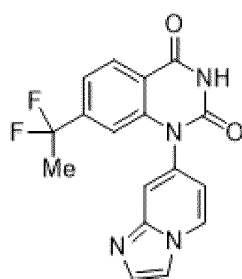
【化 2 0 6】


 $m/z \ [M+H]^+ \ 338.0$

【0 4 5 4】

7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 0 7】


 $m/z \ [M+H]^+ \ 343.0$

【0 4 5 5】

1-(2-クロロフェニル)-2,4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-5-シアノ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを用いて調製した。

10

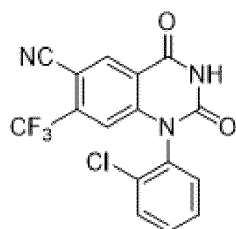
20

30

40

50

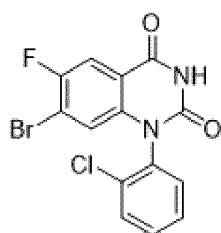
【化 2 0 8】


 m/z $[M+H]^+$ 366.0

【 0 4 5 6】

7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-ブromo-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)-2,5-ジフルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

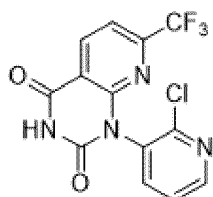
【化 2 0 9】



【 0 4 5 7】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-クロロ-N-((2-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

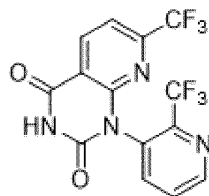
【化 2 1 0】


 m/z $[M+H]^+$ 343.1

【 0 4 5 8】

7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-N-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)ニコチンアミドを使用することにより調製した。

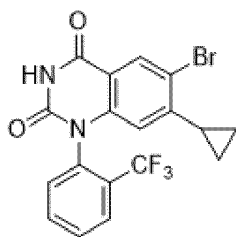
【化 2 1 1】



【 0 4 5 9】

6-ブロモ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-カルバモイルベンズアミドを使用することにより調製した。

【化212】



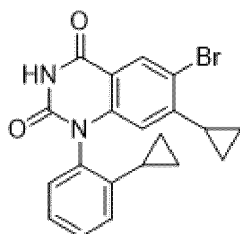
m/z $[M+H]^+$ 425.27

10

【0460】

6-ブロモ-7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-4-シクロプロピル-N-(2-シクロプロピルフェニル)カルバモイル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化213】



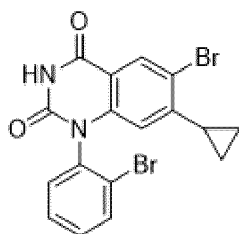
m/z $[M+H]^+$ 397.36

20

【0461】

6-ブロモ-1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-N-(2-ブロモフェニル)カルバモイル-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

【化214】



m/z $[M+H]^+$ 435.24

30

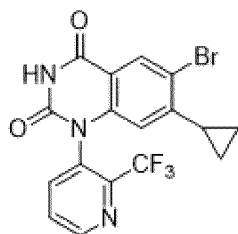
40

【0462】

6-ブロモ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイルベンズアミドを使用することにより調製した。

50

【化 2 1 5】

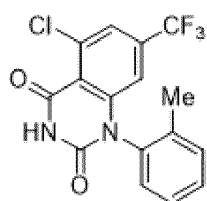


【 0 4 6 3】

10

5-クロロ-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオンは、2, 6-ジクロロ-N-(*o*-トリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 1 6】

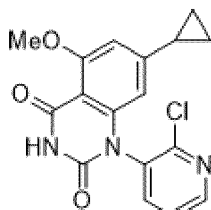

 $m/z [M+H]^+ 355.29$

20

【 0 4 6 4】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオンは、N-((2-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 1 7】


 $m/z [M+H]^+ 344.33$

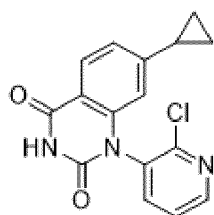
30

【 0 4 6 5】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオンは、N-((2-クロロピリジン-3-イル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

40

【化 2 1 8】

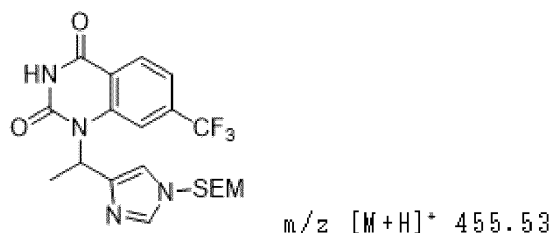

 $m/z [M+H]^+ 314.3$

【 0 4 6 6】

50

7-(トリフルオロメチル)-1-(1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-N-(1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)カルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

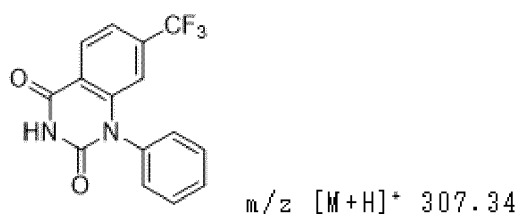
【化 2 1 9】



【 0 4 6 7 】

1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(フェニルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

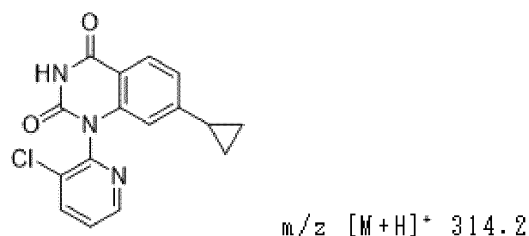
【化 2 2 0】



【 0 4 6 8 】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-(3-クロロピリジン-2-イル)カルバモイル-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

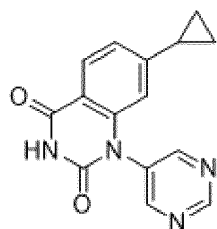
【化 2 2 1】



【 0 4 6 9 】

7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンズアミドにより調製した。

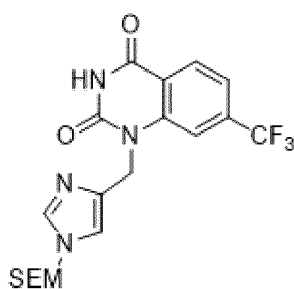
【化 2 2 2】



【0 4 7 0】

7-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 3】

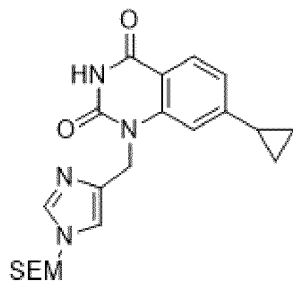


m/z $[M+H]^+$ 441.34

【0 4 7 1】

7-シクロプロピル-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、2-クロロ-4-シクロプロピル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 4】



m/z $[M+H]^+$ 413.47

【0 4 7 2】

1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、N-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドを使用することにより調製した。

10

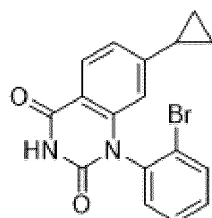
20

30

40

50

【化 2 2 5】

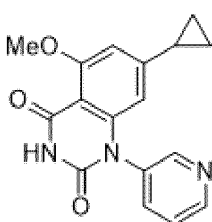

 m/z $[M+H]^+$ 357.24

【0 4 7 3】

10

7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-N-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 6】

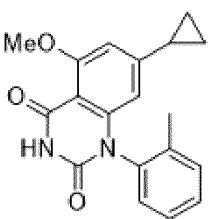

 m/z $[M+H]^+$ 310.28

20

【0 4 7 4】

7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-メトキシ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 7】


 m/z $[M]^+$ 323.38

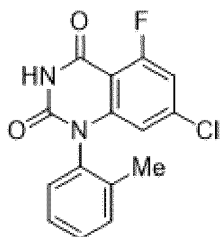
30

【0 4 7 5】

7-クロロ-5-フルオロ-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、4-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(o-トリルカルバモイル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 8】

40


 m/z $[M+H]^+$ 305.20

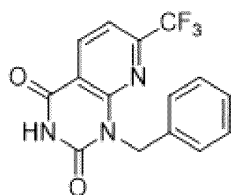
【0 4 7 6】

1-ベンジル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4

50

(1 H, 3 H) - ジオンは、N - (ベンジルカルバモイル) - 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化 2 2 9】



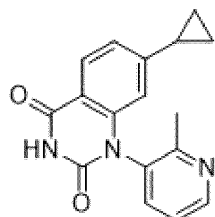
m/z $[M+H]^+$ 322.2

10

【0 4 7 7】

7 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンは、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - N - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) カルバモイル) ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 3 0】



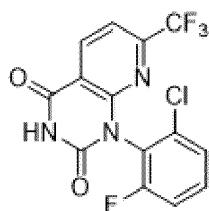
m/z $[M+H]^+$ 294.2

20

【0 4 7 8】

1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンは、2 - クロロ - N - ((2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを使用することにより調製した。

【化 2 3 1】



m/z $[M+H]^+$ 360.2

30

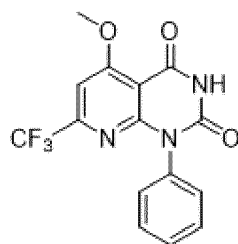
【0 4 7 9】

5 - メトキシ - 1 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオンは、2 - クロロ - 4 - メトキシ - N - (フェニルカルバモイル) - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを使用することにより調製した。

40

50

【化 2 3 2】


 m/z $[M+H]^+$ 338.26

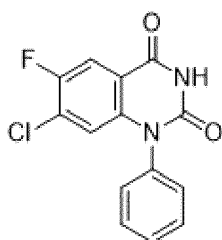
10

【0 4 8 0】

参照例 1 0

7-クロロ-6-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンの合成

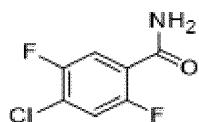
【化 2 3 3】



20

工程 1：4-クロロ-2, 5-ジフルオロベンズアミドの合成

【化 2 3 4】



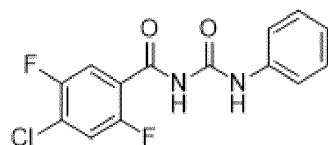
30

密封したフラスコ内、0℃で、THF (0.9 M) 中の4-クロロ-2, 5-ジフルオロ安息香酸 (1 当量) の攪拌溶液へ、DIPEA (5 当量)、HATU (1.2 当量) 及びNH₃ (THF 中 0.4 M、3 当量) を添加した。生じた反応混合物を、室温で16 h 攪拌し、反応の進行を、TLCによりモニタリングした。反応混合物を、砕いた氷と共に2 h 攪拌し、次に濾過し、高真空下で乾燥させ、4-クロロ-2, 5-ジフルオロベンズアミドを白色固形物として供した。

【0 4 8 1】

工程 2：4-クロロ-2, 5-ジフルオロ-N-(フェニルカルバモイル)ベンズアミドの合成

【化 2 3 5】



40

トルエン (0.5 M) 中の4-クロロ-2, 5-ジフルオロベンズアミド (1 当量) の攪拌溶液へ、イソシアン酸フェニル (1 当量) を添加し、得られた反応混合物を、16 h 還流した。反応混合物を、EtOAcにより希釈し、次に水で洗浄した。一緒にした有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題化合物を乳白色固形物

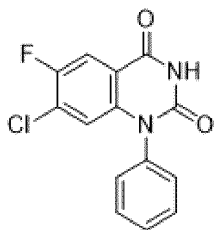
50

として供した。

【0482】

工程3：7-クロロ-6-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化236】



10

THF (0.25 M) 中の4-クロロ-2,5-ジフルオロ-N-(フェニルカルバモイル)ベンズアミド(1当量)の攪拌溶液へ、KHMDs (THF中1 M、1当量)を、0℃で添加した。得られた反応混合物をRTに温め、18-クラウン-6 (0.01 g、触媒)を添加した。75℃で4 h加熱した後、反応混合物を、EtOAcで希釈し、次に水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗固形物を、ジエチルエーテル及びn-ペンタンで洗浄し、次に濾過し、高真空下で乾燥させ、表題化合物を乳白色固形物として供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13-11.95 (m, 1 H), 7.96 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 7.77-7.55 (m, 3 H), 7.46 (m, 2 H), 6.43 (d, J=5.89 Hz, 1 H)。m/z [M+H]⁺ 291.13。

20

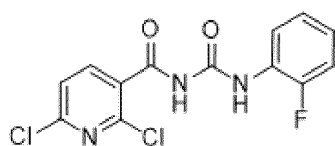
【0483】

上記参照例10工程2記載と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0484】

2,6-ジクロロ-N-((2-フルオロフェニル)カルバモイル)ニコチンアミドは、1-フルオロ-2-イソシアナートベンゼン及び2,6-ジクロロニコチンアミドを用いて調製した。

【化237】



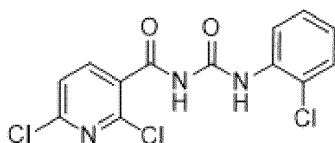
m/z [M+H]⁺ 329.0

30

【0485】

2,6-ジクロロ-N-((2-クロロフェニル)カルバモイル)ニコチンアミドは、1-クロロ-2-イソシアナートベンゼン及び2,6-ジクロロニコチンアミドを用いて調製した。

【化238】



m/z [M+H]⁺ 345.95, 343.95

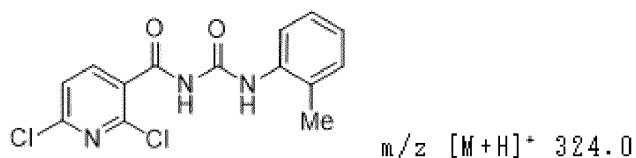
40

【0486】

2,6-ジクロロ-N-(o-トリルカルバモイル)ニコチンアミドは、1-イソシアナート-2-メチルベンゼン及び2,6-ジクロロニコチンアミドを用いて調製した。

50

【化 2 3 9】

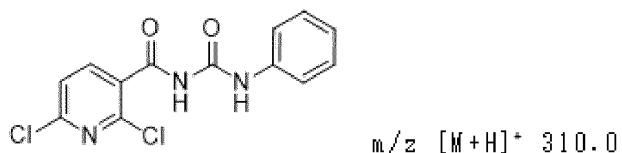


【0 4 8 7】

2,6-ジクロロ-N-(フェニルカルバモイル)ニコチンアミドは、2,6-ジクロロニコチンアミドを用いて調製した。

10

【化 2 4 0】

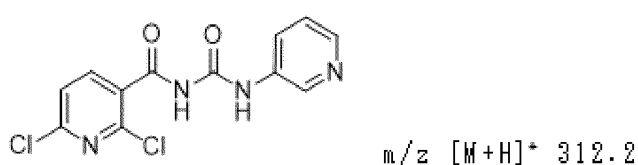


【0 4 8 8】

2,6-ジクロロ-N-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ニコチンアミドは、3-イソシアナートピリジン及び2,6-ジクロロニコチンアミドを用いて調製した。

20

【化 2 4 1】

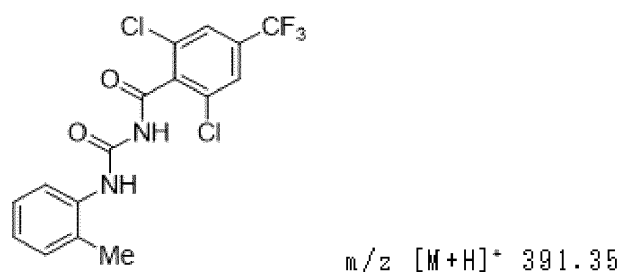


【0 4 8 9】

2,6-ジクロロ-N-(o-トリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド及び1-イソシアナート-2-メチルベンゼンを用いて調製した。

30

【化 2 4 2】



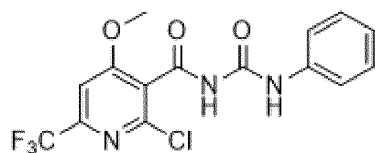
40

【0 4 9 0】

2-クロロ-4-メトキシ-N-(フェニルカルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド及びイソシアン酸フェニルを用いて調製した。

50

【化 2 4 3】


 m/z $[M+H]^+$ 374.23

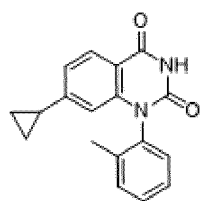
【0 4 9 1】

上記参照例 10 工程 3 と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0 4 9 2】

7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

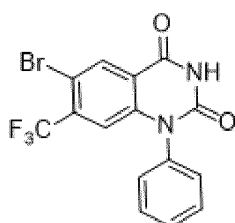
【化 2 4 4】


 m/z $[M+H]^+$ 293.25

【0 4 9 3】

6-ブロモ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

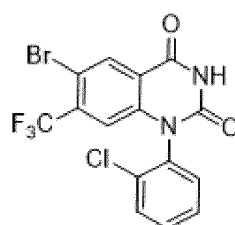
【化 2 4 5】


 m/z $[M+H]^+$ 384.9

【0 4 9 4】

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化 2 4 6】


 m/z $[M+H]^+$ 418.8

【0 4 9 5】

参照例 11

7,8-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

10

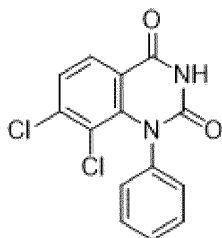
20

30

40

50

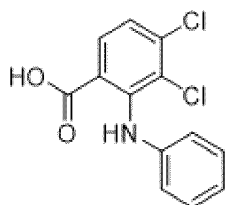
【化 2 4 7】



工程 1：3，4-ジクロロ-2-(フェニルアミノ)安息香酸の合成

10

【化 2 4 8】



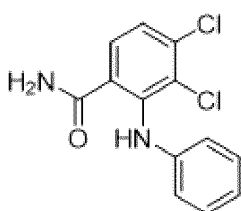
フラスコに、2-アミノ-3，4-ジクロロ安息香酸（1当量）、トリエチルアミン（4当量）及びブロモベンゼン（1当量）を充填した。ジオキサン（1 M）及び酢酸銅（I）（1当量）を添加し、この反応混合物を、110℃で18 h加熱した。反応混合物を冷却し、追加のブロモベンゼン（1当量）を添加し、その後110℃で24 h加熱した。粗反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、1 N HCl及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（0-50%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、表題化合物を生じた。

20

【0 4 9 6】

工程 2：3，4-ジクロロ-2-(フェニルアミノ)ベンズアミドの合成

【化 2 4 9】



30

密封したフラスコ内0℃で、THF（0.9 M）中の3，4-ジクロロ-2-(フェニルアミノ)安息香酸（1当量）の攪拌溶液へ、DIPEA（5当量）、HATU（1.2当量）を添加し、及び次にNH₃（THF中0.4 M、3当量）を添加した。生じた反応混合物を、室温で16 h攪拌した。この反応混合物を、砕いた氷と共に2 h攪拌し、その後濾過し、高真空下で乾燥させ、表題化合物を白色固形物として供した。

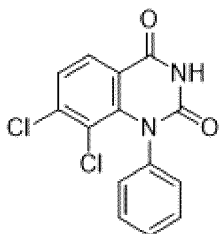
40

【0 4 9 7】

工程 3：7，8-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2，4（1 H，3 H）-ジオンの合成

50

【化 2 5 0】



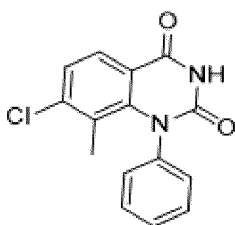
バイアルに、窒素下で、3,4-ジクロロ-2-(フェニルアミノ)ベンズアミド (1.0 当量) 及び DMF (0.2 M) を充填した。この反応容器へ 0℃ で、NaH (鉱油中 60%, 3.0 当量) を添加し、反応混合物を、室温で 10 分間攪拌した。CDI (1.5 当量) を添加し、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応を、MeOH (0.5 mL) 及び AcOH (0.2 mL) の添加によりクエンチした。粗反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー (20-75% MeCN/水、0.1% ギ酸) により直接精製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 2H)。m/z [M+H]⁺ 307.0。

【0 4 9 8】

参照例 1 2

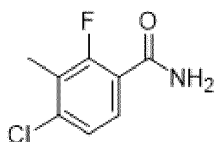
7-クロロ-8-メチル-1-フェニルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

【化 2 5 1】



工程 1: 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンズアミドの合成

【化 2 5 2】



フラスコに、4-クロロ-2-フルオロ-3-メチル安息香酸 (1 当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.2 当量) 及び N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.5 当量) を充填した。DMF (0.5 M) を、引き続きジイソプロピルエチルアミン (2 当量) を添加した。この反応混合物を、15 分間攪拌し、引き続き塩化アンモニウム (5 当量) を添加した。反応混合物を、室温で 2 h 攪拌した。粗反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により希釈し、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を、1 N HCl 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を生じた。

【0 4 9 9】

工程 2: 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-N-(フェニルカルバモイル)ベンズアミドの合成

10

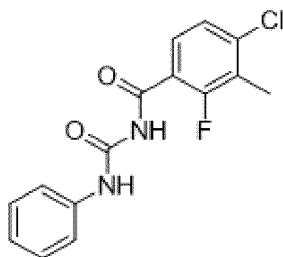
20

30

40

50

【化 2 5 3】



10

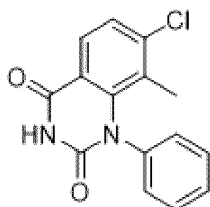
DCE (0.5 M) 中の 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンズアミド (1 当量) のスラリーを、塩化オキサリル (1.35 当量) の室温での滴下により処理した。次に反応混合物を、55℃で 1 h 温め、その後更に 20 h 還流加熱した。反応混合物を真空において濃縮し、粗物質を黄色油状物として供した。この DCE 中の粗 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンゾイルイソシアナート (1.2 M) の溶液を、0℃で、DCE 中アニリン (0.4 M) の冷却した溶液へ滴加した。氷浴を取り外し、反応混合物を、室温で 45 分間攪拌した。その後固形物を濾過し、DCM で洗浄し、乾燥させ、表題化合物を白色固形物として得た。

【0500】

工程 3：7-クロロ-8-メチル-1-フェニルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの合成

20

【化 2 5 4】



DMF (0.06 M) 中の 4-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-N-(フェニルカルバモイル)ベンズアミドのスラリーを、0℃に冷却し、NaH (油中 60% 分散、3.1 当量) により少しずつ処理した。添加の完了後、氷浴を取り外し、反応混合物を、18 h 還流した。反応混合物を、rt に冷却し、20% HCl 水溶液へ注いだ。生じた混合物を激しく攪拌し、帯黄白色固形物を濾過し、Et₂O で洗浄し、乾燥させ、表題化合物を得、そのまま精製することなく次工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 287.0。

30

【0501】

上記と同様に進行し、以下の化合物を、4-クロロ-2-フルオロ-3-メチルベンズアミドについて置き換えることにより調製した：

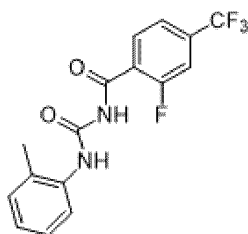
40

【0502】

2-フルオロ-N-(オートリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドは、オートリジン及び 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

50

【化 2 5 5】

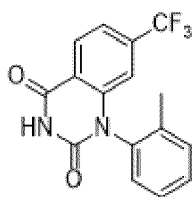

 m/z $[M+H]^+$ 341.00

10

【0 5 0 3】

1-(*o*-トリル)-7-トリフルオロメチルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンは、2-フルオロ-N-(*o*-トリルカルバモイル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドを使用することにより調製した。

【化 2 5 6】


 m/z $[M+H]^+$ 321.00

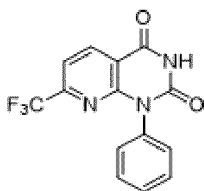
20

【0 5 0 4】

参照例 1 3

1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

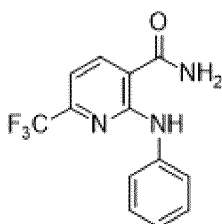
【化 2 5 7】



30

工程 1：2-(フェニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドの合成

【化 2 5 8】



40

丸底フラスコを、窒素で掃流し、KHMD Sの溶液(2.5当量、1M THF)を、トルエン又はTHF(0.4M)中の2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(1当量)及びアニリン(1.1当量)の室温で激しく攪拌された懸濁液が入ったこのフラスコへ添加した。2h後、この反応混合物を、半量まで蒸発させ、THFを除去した。固形物部分を濾過し、追加のトルエンで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を

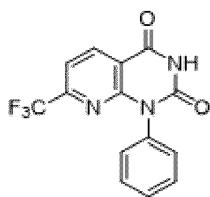
50

提供した。 m/z $[M+H]^+$ 282.1。

【0505】

工程2：1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

【化259】



10

上記参照例2と同様に進行し、しかし2-(フェニルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを4-クロロ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンズアミドと置き換え、表題化合物を生じた。

【0506】

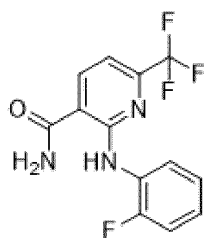
上記参照例13工程1と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0507】

2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、アニリンを2-フルオロアニリンに置き換えることにより調製した。

20

【化260】



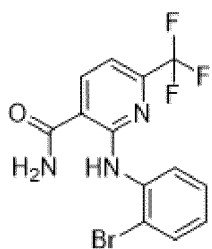
m/z $[M+H]^+$ 300.0

【0508】

2-((2-ブロモフェニル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドは、アニリンを2-ブロモアニリンに置き換えることにより調製した。

30

【化261】



m/z $[M+H]^+$ 360.0, 362.0

40

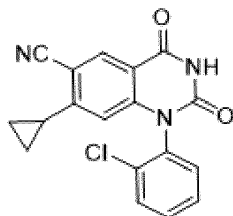
【0509】

参照例14

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルの合成

50

【化 2 6 2】



バイアルに、6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(1当量)及びシアン化銅(2当量)を充填した。ジメチルホルムアミドを添加し(0.5M)、この反応混合物を、120℃で18h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を濾過し、逆相精製(30-60%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。 m/z $[M+H]^+$ 338.0。

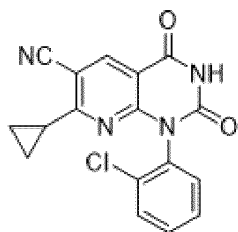
【0510】

上記参照例14と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0511】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

【化 2 6 3】



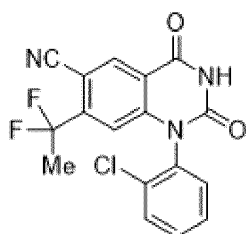
m/z $[M+H]^+$ 339.0

m/z $[M+H]^+$ 339.0

【0512】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

【化 2 6 4】



m/z $[M+H]^+$ 362.0

【0513】

7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

10

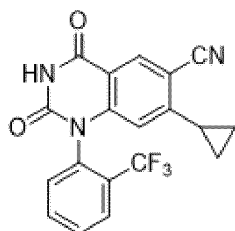
20

30

40

50

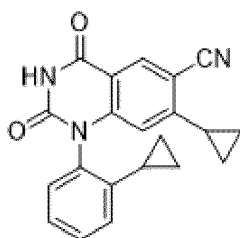
【化 2 6 5】


 m/z $[M+H]^+$ 372.3

【0 5 1 4】

7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

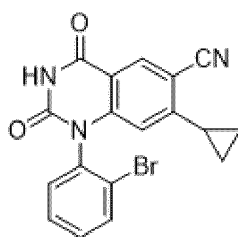
【化 2 6 6】


 m/z $[M+H]^+$ 344.46

【0 5 1 5】

1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

【化 2 6 7】


 m/z $[M+H]^+$ 382.28

【0 5 1 6】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-ヒドロキシキナゾリン-2(1H)-オンで調製した。

10

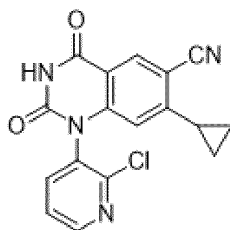
20

30

40

50

【化 2 6 8】


 m/z $[M+H]^+$ 339.4

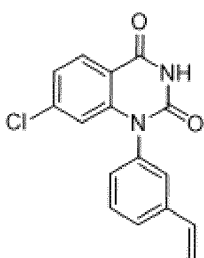
【0 5 1 7】

10

参照例 1 5

7-クロロ-1-(3-ビニルフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

【化 2 6 9】



20

密封したチューブ内の1, 4-ジオキサン(0.11M)中の1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-ヒドロキシキナゾリン-2(1H)-オン(8g、22.8mmol)の攪拌溶液へ、フッ化カリウム(3当量)及びトリブチル(ビニル)スタナン(1.5当量)を室温で添加した。この反応混合物を、アルゴンガスで20分間脱気した。Pd(OAc)₂(10mol%)を添加し、再度反応混合物を、5分間脱気した。得られた反応混合物を、100℃で16h攪拌した。完了時に、反応混合物を、セライト床を通して濾過した。濾液を、水で希釈し、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機層を、水、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。その後有機物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー(1:6 EtOAc/ヘキサン)により精製し、表題化合物を黄色固形物として供した。 m/z $[M-H]^+$ 298.73。

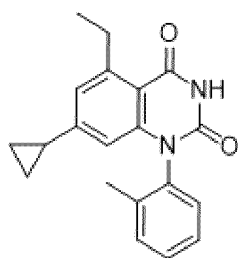
30

【0 5 1 8】

参照例 1 6

7-シクロプロピル-5-エチル-4-ヒドロキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化 2 7 0】

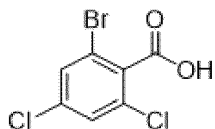


40

工程 1: 2-ブロモ-4, 6-ジクロロ安息香酸の合成

50

【化 2 7 1】



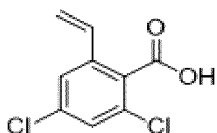
亜硝酸ブチル（2当量）を、アセトニトリル（0.25M）中の CuBr_2 （1.2当量）の懸濁液へ、0℃で滴加した。この反応物を、10分間攪拌し、2-アミノ-4,6-ジクロロ安息香酸（1当量）を、少しずつ添加した。反応混合物を、0℃で2h攪拌し、その後室温に温め、16h攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、反応混合物を、1N HCl によりクエンチした。次にこの溶液を、ジエチルエーテルにより抽出した。有機相のpHを、2N NaOH により、pH12に調節した。水相を、2N HCl によりpH2に調節し、その後ジエチルエーテルにより抽出した。一緒にした有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-ブromo-4,6-ジクロロ安息香酸を乳白色固形物として供した。

10

【0519】

工程2：2,4-ジクロロ-6-ビニル安息香酸の合成

【化 2 7 2】



20

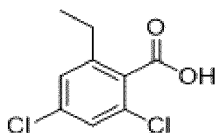
$\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ （3:1、0.2M）中の2-ブromo-4,6-ジクロロ安息香酸（1当量）の攪拌溶液へ、ビニルボロン酸ピナコールエステル（1.2当量）、 K_2CO_3 （3当量）及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （5mol%）を、室温で添加した。反応混合物を、アルゴン下で10分間掃流し、その後120℃に加熱し、16h攪拌した。反応混合物を、1N HCl 及び EtOAc で希釈し、その後ブライン溶液で洗浄した。一緒にした有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後減圧下で濃縮した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（20% EtOAc /ヘキサン）を用いて精製し、その後減圧下で濃縮し、2,4-ジクロロ-6-ビニル安息香酸を乳白色半固形物として供した。

30

【0520】

工程3：2,4-ジクロロ-6-エチル安息香酸の合成

【化 2 7 3】



40

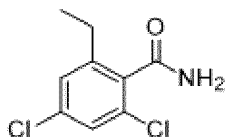
EtOAc （0.3M）中の2,4-ジクロロ-6-ビニル安息香酸（1当量）の攪拌溶液へ、10% Pd/C （10mol%）を室温で添加した。反応混合物を、水素大気（1atm）下で16h攪拌し、その後セライト床を通して濾過し、酢酸エチルで数回洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、2,4-ジクロロ-6-エチル安息香酸を粘稠な液体として供し、これを精製することなく次工程において更に使用した。

【0521】

工程4：2,4-ジクロロ-6-エチルベンズアミドの合成

50

【化 2 7 4】



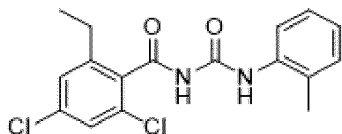
DMF (0.4 M) 中の 2, 4-ジクロロ-6-エチル安息香酸 (1 当量) の攪拌溶液へ、HATU (1.5 当量)、DIPEA (5 当量) を添加し、引き続き NH_4Cl (5 当量) を室温で添加した。その後反応混合物を、RT で 16 h 攪拌し、次に EtOAc により希釈し、水で洗浄した。一緒にした有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、その後減圧下で濃縮し、粗生成物を生じた。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) を用いて精製し、減圧下で濃縮し、表題化合物を乳白色固形物として供した。

10

【0 5 2 2】

工程 5: 2, 4-ジクロロ-6-エチル-N-(o-トリルカルバモイル) ベンズアミドの合成

【化 2 7 5】



20

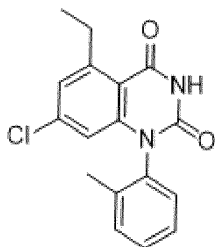
DCE (0.3 M) 中の 2, 4-ジクロロ-6-エチルベンズアミド (1 当量) の攪拌溶液へ、塩化オキサリル (1.9 当量) を室温で添加した。この反応物を、100℃ で 16 h 攪拌し、その後濃縮し、粗 2, 4-ジクロロ-6-エチルベンゾイルイソシアナートをゴム状の液体として生じた。DCE (1.4 M) 中の o-トリルイジン (1.2 当量) の 0℃ の攪拌溶液へ、DCE (1.5 M) の懸濁液中の粗イソシアナートを 0℃ でゆっくり添加した。反応混合物を、室温で 2 h 攪拌し、その後真空下で濃縮した。固形物残渣を、ペンタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を乳白色固形物として供した。

30

【0 5 2 3】

工程 6: 7-クロロ-5-エチル-4-ヒドロキシ-1-(o-トリル) キナゾリン-2 (1H) -オンの合成

【化 2 7 6】



40

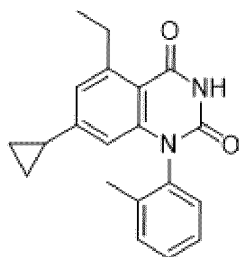
DMF (0.7 M) 中の 2, 4-ジクロロ-6-エチル-N-(o-トリルカルバモイル) ベンズアミド (1 g, 2.9 mmol) の攪拌溶液へ、KHMDS (2 当量、THF 中 1.0 M) を 0℃ でゆっくり滴加した。この反応物を、100℃ で 1 h 攪拌し、その後水で希釈し、1 N HCl をゆっくり添加した。沈殿した固形物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を淡黄色固形物として供した。

【0 5 2 4】

工程 7: 7-シクロプロピル-5-エチル-4-ヒドロキシ-1-(o-トリル) キナゾ

50

リン-2 (1H) -オンの合成
【化277】



10

トルエン： H_2O (8:2、0.6 M) 中の7-クロロ-5-エチル-4-ヒドロキシ-1-(α -トリル)キナゾリン-2 (1H) -オン (1当量) の攪拌溶液へ、シクロプロピルボロン酸 (10当量)、 K_3PO_4 (3当量) を室温で添加した。この反応混合物を、アルゴンで5分間掃流し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%) を添加した。マイクロウェーブ内で反応混合物を150℃で1h攪拌した後、これを水により希釈し、 EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (10-20% EtOAc /ヘキサン) により精製し、減圧下で濃縮し、表題化合物を乳白色固形物として供した。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.41。

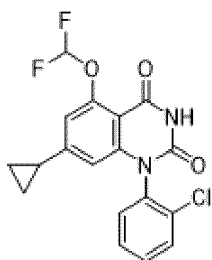
20

【0525】

参照例17

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンの合成

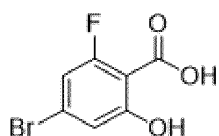
【化278】



30

工程1：4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸の合成

【化279】



40

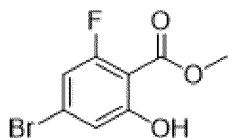
N-メチル-2-ピロリドン (0.85 M) 中の4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ安息香酸 (1当量) の攪拌溶液へ、水酸化ナトリウム (4当量) をRTで添加した。この反応混合物を、120℃で45分間攪拌し、その後RTへ冷却し、氷水を添加した。この混合物を、2N HCl (100 mL) でおおよそpH1まで酸性とし、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、表題化合物を乳白色固形物として供した。

【0526】

工程2：4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸メチルの合成

50

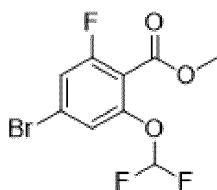
【化 2 8 0】



メタノール（0.4 M）中の 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸（1 当量）の攪拌溶液へ、塩化チオニル（0.36 当量）を 0℃で添加した。反応混合物を、90℃で 72 h 攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、DCM により抽出した。一緒にした有機層を、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を乳白色固形物として供した。

【0 5 2 7】

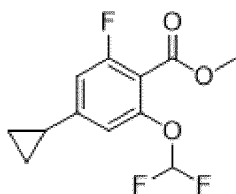
工程 3：4-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-6-フルオロ安息香酸メチルの合成
【化 2 8 1】



アセトニトリル／水（1：1、0.2 M）中の 4-ブロモ-2-フルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸メチル（1 当量）の攪拌溶液へ、水酸化カリウム（20 当量）を室温で添加した。この溶液を、-78℃まで冷却し、（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（2 当量）を添加した。この反応混合物を 20 分間、RT で攪拌し、その後水で希釈し、エーテルにより抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供した。カラムクロマトグラフィー（5% EtOAc／ヘキサン）による精製は、表題化合物を無色の液体として生じた。

【0 5 2 8】

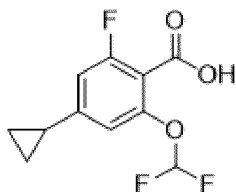
工程 4：4-シクロプロピル-2-（ジフルオロメトキシ）-6-フルオロ安息香酸メチルの合成
【化 2 8 2】



トルエン／水（1：1、0.2 M）中の 4-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-6-フルオロ安息香酸メチル（1 当量）の攪拌溶液へ、シクロプロピルボロン酸（1.5 当量）及び Na_2CO_3 （3 当量）を添加した。生じた反応混合物を、アルゴン大気下で 20 分間脱気し、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ （10 mol%）を添加した。120℃で 16 h 攪拌した後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供した。シリカを使用するカラムクロマトグラフィー（5% EtOAc／ヘキサン）による精製、及び減圧下で濃縮し、表題化合物を無色の液体として生じた。

【0529】

工程5：4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロ安息香酸の合成
【化283】



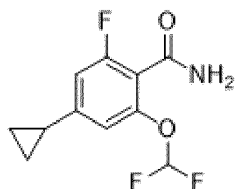
10

MeOH/THF/H₂O (2:2:1、0.17M) 中の4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロ安息香酸メチル (1当量) の攪拌溶液へ、LiOH・H₂O (2当量) を室温で添加した。反応混合物を、RTで16h攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、残存する残渣へ水を添加し、この溶液を、2N HClにより約pH1に酸性とした。沈殿物を濾過し、乾燥させ、表題化合物を乳白色固形物として供した。

【0530】

工程6：4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロベンズアミドの合成
【化284】

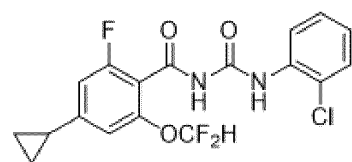
20



DMF (0.4M) 中の4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロ安息香酸 (1当量) の攪拌溶液へ、NH₄Cl (5当量)、DIPEA (3当量) 及びHATU (1.5当量) をRTで添加した。反応混合物を、RTで16h攪拌し、その後水で希釈し、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機層を、冷水及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を明黄色固形物として供した。

30

工程7：N-(2-クロロフェニル)カルバモイル)-4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロベンズアミドの合成
【化285】



40

DCE (0.4M) 中の4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロベンズアミド (1当量) の攪拌溶液へ、塩化オキサリル (1.4当量) を添加し、反応混合物を、100℃で20h攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、粗4-シクロプロピル-2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロベンゾイルイソシアナートを供した。DCE (0.7M) 中の2-クロロアニリン (1当量) の攪拌溶液を、THF (1M) 中の粗イソシアナートの混合物へ0℃で添加し、反応混合物をRTで2h攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、EtOAcにより抽出し、一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマト

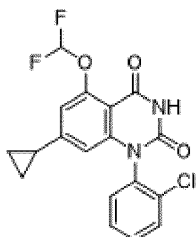
50

グラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製し、減圧下で濃縮し、表題化合物を明茶色固形物として供した。

【０５３１】

工程８：１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピル－５－（ジフルオロメトキシ）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

【化２８６】



10

DMF（０．５Ｍ）中のＮ－（（２－クロロフェニル）カルバモイル）－４－シクロプロピル－２－（ジフルオロメトキシ）－６－フルオロベンズアミド（１当量）の攪拌溶液へ、ＫＨＭＤＳ（２当量、ＴＨＦ中１Ｍ）を、０℃で滴下した。反応混合物を、１００℃で２ｈ攪拌し、その後ＲＴに冷却し、２Ｎ ＨＣｌでおよそｐＨ１まで酸性とした。白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、表題化合物を黄色固形物として供した。 m/z $[M+H]^+$ 379.3。

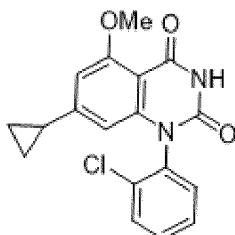
20

【０５３２】

参照例１８

１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピル－５－メトキシキナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの合成

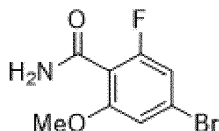
【化２８７】



30

工程１：４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミドの合成

【化２８８】



40

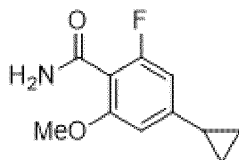
MeOH（２００ｍｌ）中の４－ブロモ－２，６－ジフルオロベナミド(benamide)（１当量）の攪拌溶液へ、NaOMe（２．５当量）を添加し、反応混合物を、７０℃で１６ｈ攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。この溶液を濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供した。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（４０％EtOAc／ヘキサン）により精製し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色固形物として供した。

【０５３３】

工程２：４－シクロプロピル－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミドの合成

50

【化 2 8 9】

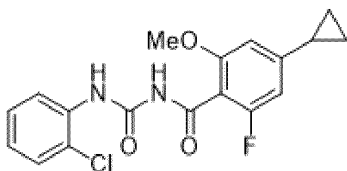


トルエン／水（４：１、０．３Ｍ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミド（１当量）の攪拌溶液へ、シクロプロピルボロン酸（１．５当量）、 K_2CO_3 （３当量）、トリブチルホスフィン（２０mol％）、 $Pd_2(dba)_3$ （１０mol％）を添加し、反応混合物を、１１５℃で１６ｈ攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcにより抽出し、一緒にした有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。その後この溶液を濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供し、これをカラムクロマトグラフィー（３０％EtOAc／ヘキサン）により精製し、減圧下で濃縮し、表題化合物を乳白色固形物として供した。

【０５３４】

工程３：N－（（２－クロロフェニル）カルバモイル）－４－シクロプロピル－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミドの合成

【化 2 9 0】

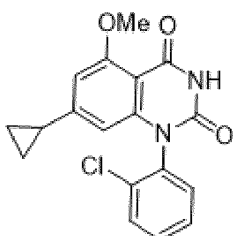


DCE（０．２５Ｍ）中の４－シクロプロピル－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミド（１当量）の攪拌溶液へ、塩化オキサリル（１．３当量）を０℃で添加し、反応混合物を５５℃で１ｈ攪拌し、その後２０ｈ還流した。DCE（１．４Ｍ）中の粗４－シクロプロピル－２－フルオロ－６－メトキシベンゾイルイソシアナートを、DCE（０．７Ｍ）中の２－クロロアニリン（１当量）の溶液へ、窒素大気下、０℃で添加し、RTで２ｈ攪拌した。この固形物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、表題化合物を茶色固形物として供した。

【０５３５】

工程４：１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピル－４－ヒドロキシ－５－メトキシキナゾリン－２（１H）－オンの合成

【化 2 9 1】



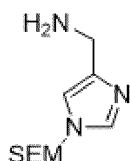
DMF（０．０５Ｍ）中のN－（（２－クロロフェニル）カルバモイル）－４－シクロプロピル－２－フルオロ－６－メトキシベンズアミド（１当量）の攪拌溶液へ、KHMD S（THF中１M、２．５当量）を、０℃で滴下し、反応混合物を、１００℃で４ｈ攪拌した。反応混合物を水で希釈し、２N HClによりおよそpH 1に酸性とした。この固形物を濾過し、真空下で乾燥させ、表題化合物を乳白色固形物として供した。m/z [M+H]⁺ 343.34。

【0536】

参照例 19

(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミンの合成

【化292】



10

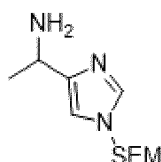
バイアルに、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(1.0当量)及びTHF(0.5M)を窒素下で充填した。LAH(2.0当量)を添加し、反応混合物を、70℃で2h攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、湿った(wet)Na₂SO₄によりクエンチした。反応混合物を、セライトパッド上で濾過し、EtOAcにより洗浄した。濾液を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物を生じた；m/z [M+H]⁺ 228.28。

【0537】

参照例 20

1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-アミンの合成

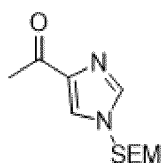
【化293】



20

工程 1：1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オンの合成

【化294】



30

バイアルに、1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オン(1.0当量)及びTHF(0.5M)を、窒素下で充填した。水素化ナトリウム(2.0当量)を、0℃で添加し、反応混合物を、室温で1h攪拌した。(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(1.6当量)を、0℃で添加し、この混合物を、室温で2h攪拌した。反応混合物を、氷冷した水によりクエンチし、EtOAcにより希釈した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(20-25% EtOAc / ヘキサン)による精製は、表題生成物を供した；m/z [M+H]⁺ 241.4。

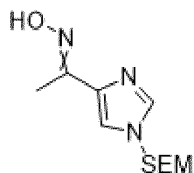
40

【0538】

工程 2：1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オンオキシムの合成

50

【化 2 9 5】



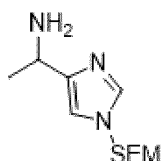
バイアルに、1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オン(1当量)及びメタノール(0.5M)を、窒素下で充填した。塩酸ヒドロキシルアミン(1.2当量)及び K_2CO_3 (3当量)を添加し、混合物を室温で2h攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを通し、メタノールで洗浄した。濾液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題生成物を生じた； $m/z [M+H]^+$ 256.39。

10

【0539】

工程3：1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-アミンの合成

【化 2 9 6】



20

バイアルに、1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エタン-1-オンオキシム(1当量)及びEtOHを、窒素下で充填した。亜鉛(15当量)及び塩化アンモニウム(10当量)を、室温で添加し、反応混合物を、80℃で48h攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相クロマトグラフィー(30%ACN/水)による精製は、表題化合物を供した； $m/z [M+H]^+$ 242.38。

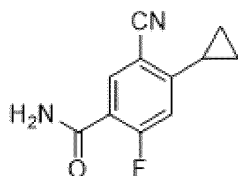
30

【0540】

参照例 2 1

5-シアノ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミドの合成

【化 2 9 7】



40

バイアルに、5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-フルオロベンズアミド(1当量)及びシアン化銅(2当量)を、充填した。ジメチルホルムアミドを添加し(0.5M)、反応混合物を、120℃で18h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を濾過し、逆相精製(30-60%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。 $m/z [M+H]^+$ 205.0。

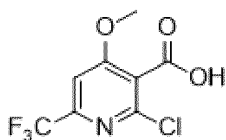
【0541】

参照例 2 2

2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸の合成

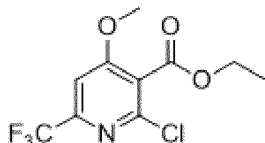
50

【化 2 9 8】



工程 1：2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸エチル

【化 2 9 9】



10

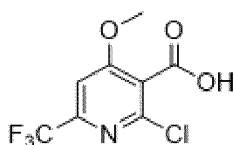
DMF (0.9 M) 中の 2, 4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸エチル (1.0 当量) を窒素下で充填したバイアルに、MeOH (1.0 当量) を室温で添加した。その後反応混合物を、0℃まで冷却し、NaH (60%) (1.0 当量) を少しずつゆっくり添加した。反応混合物を、同じ温度で 1 h 攪拌し、その後冷水によりクエンチし、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を供した；m/z [M+H]⁺ 284.23。

20

【0 5 4 2】

工程 2：2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸

【化 3 0 0】



30

MeOH : THF : H₂O (2 : 7 : 1、0.5 M) 中の 2-クロロ-4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸エチル (1.0 当量) の攪拌溶液へ、LiOH (5.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を、80℃に加熱し、16 h 攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、1 N HCl で pH 4 に調節し、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を供した；m/z [M+H]⁺ 256.11。

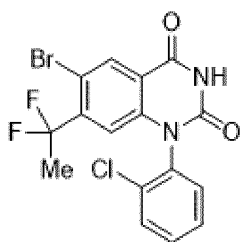
【0 5 4 3】

参照例 2 3

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

40

【化 3 0 1】



トリフルオロ酢酸 (0.3 M) 中の 1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフ

50

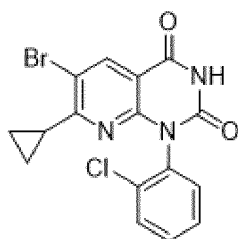
ルオロエチル) キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (1当量) の溶液へ、N-ブ
ロモスクシンイミド (1.2当量) 及び硫酸 (18M, 0.1当量) を添加した。この反
応混合物を、40℃で4h加熱し、その後冷却した。粗混合物を水へ注ぎ、形成された沈
殿物を、濾過により収集し、真空下で乾燥させ、表題化合物を白色固形物として供した。
 m/z $[M+H]^+$ 415.0/416.9。

【0544】

上記と同様に進行し、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル
ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンは、1-(2-クロロ
フェニル)-7-シクロプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H
) -ジオンを用いて調製した。

10

【化302】



m/z $[M+H]^+$ 391.9/393.9

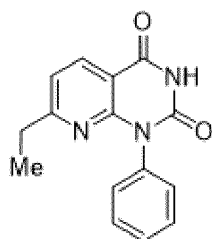
【0545】

20

参照例 24

7-エチル-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -
ジオンの合成

【化303】



30

バイアルに、7-クロロ-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1
H, 3H) -ジオン (1当量)、エチルトリフルオロホウ酸カリウム (3当量)、カリウ
ム *tert*-ブトキシド (3当量) 及びクロロ (クロチル) (2-ジシクロヘキシルホス
フィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (II) (0.
1当量) を充填した。トルエン：水 (0.1M) の9：1混合液を添加した。反応混合物
を、100℃で2h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾
過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC (40-65% MeCN/水、0.1%
ギ酸) により精製し、表題化合物を生じた。 m/z $[M+H]^+$ 374.05。

40

【0546】

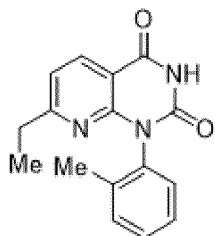
上記参照例 24と同様に進行し、以下の化合物を、7-クロロ-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンについて置き換えることにより調製した：

【0547】

7-エチル-1-(*o*-トリル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンは、7-クロロ-1-(*o*-トリル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 3 0 4】

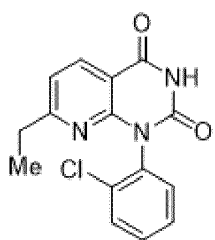

 $m/z \text{ [M+H]}^+ 282.1$

【 0 5 4 8】

10

1-(2-クロロフェニル)-7-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 0 5】

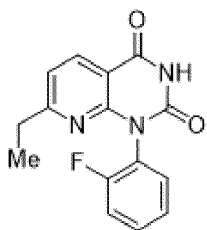

 $m/z \text{ [M+H]}^+ 302.1$

20

【 0 5 4 9】

7-エチル-1-(2-フルオロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 0 6】


 $m/z \text{ [M+H]}^+ 286.1$

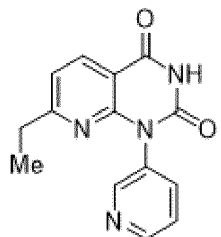
30

【 0 5 5 0】

7-エチル-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、7-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 0 7】

40

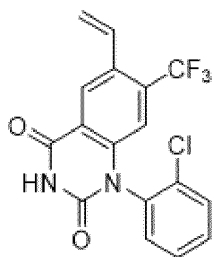

 $m/z \text{ [M+H]}^+ 289.1$

【 0 5 5 1】

参照例 2 5

50

1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-6-ビニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成
【化308】



10

バイアルを、窒素で掃流し、その後6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.0当量)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(4当量)及び K_2CO_3 (5当量)を充填した。この反応容器へ、トルエン： H_2O (4：1、0.4M)を添加し、引き続きPd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(0.1当量)を添加した。この反応混合物を、 $100^\circ C$ で16h加熱した。その後反応混合物を水で希釈し、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を共した。粗反応混合物を、シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー(10-20% EtOAc／ヘキサン)により直接精製した。画分を一緒にし、表題化合物を黄色固形物として提供した。 m/z $[M+H]^+$ 367.12。

20

【0552】

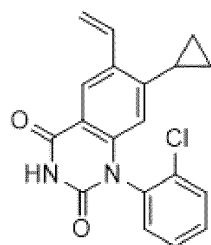
上記参照例25と同様に進行し、以下の化合物を、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びビニルボロン酸ピナコールエステルについて置き換えることにより調製した：

【0553】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-ビニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

30

【化309】



m/z $[M+H]^+$ 339.15

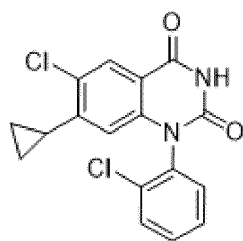
【0554】

6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、7-ブromo-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びシクロプロピルボロン酸を使用することにより調製した。

40

50

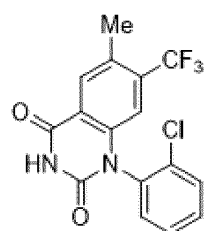
【化 3 1 0】


 m/z $[M+H]^+$ 347.0

【0 5 5 5】

1-(2-クロロフェニル)-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びメチルボロン酸を使用することにより調製した。

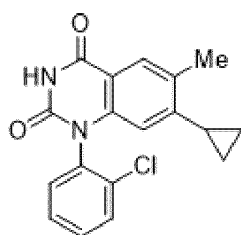
【化 3 1 1】


 m/z $[M+H]^+$ 355.3

【0 5 5 6】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-メチルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンは、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びメチルボロン酸を使用することにより調製した。

【化 3 1 2】

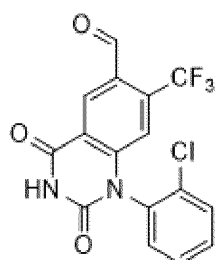

 m/z $[M+H]^+$ 327.2

【0 5 5 7】

参照例 2 6

1-(2-クロロフェニル)-2,4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルバルデヒドの合成

【化 3 1 3】

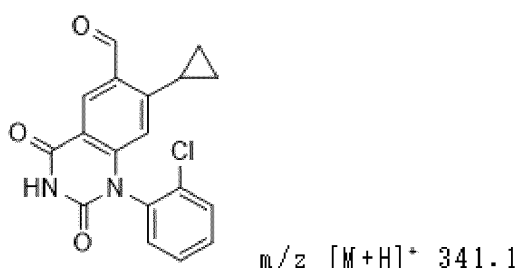


バイアルに、THF : H₂O (10 : 3, 0.5 M) 中の 1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-6-ビニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (1.0 当量) を窒素下で充填し、OsO₄ (H₂O 中 0.1 M) (2.0 当量) を添加し、引き続き NaIO₄ (4.0 当量) を添加し、この反応混合物を室温で 1 h 攪拌した。反応混合物を、セライト床下で濾過し、濾液を水で希釈し、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を生じた。m/z [M+H]⁺ 369.04。

【0558】

上記参照例 26 と同様に進行し、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルバルデヒドは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-6-ビニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを 1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-ビニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 314】

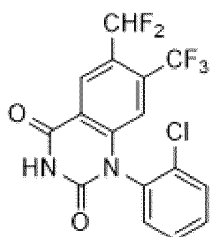


【0559】

参照例 27

1-(2-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメチル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

【化 315】



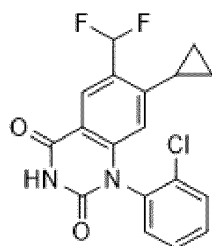
バイアルに、DCM (0.7 M) 中の 1-(2-クロロフェニル)-2, 4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルバルデヒド (1.0 当量) を窒素下で充填し、DAST (10 当量) を 0℃ で添加し、引き続きエタノール (触媒量) を添加し、60℃ で 16 h 加熱した。この反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 溶液によりクエンチし、EtOAc により抽出した。一緒にした有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を供した。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー (10-20% EtOAc / ヘキサン) により精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で濃縮し、表題化合物を生じた。m/z [M+H]⁺ 391.11。

【0560】

上記参照例 27 と同様に進行し、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-(ジフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンは、1-(2-クロロフェニル)-2, 4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルバルデヒドを、1-(2-クロロフェニル)-7-シク

ロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルバルデヒドに置き換えることにより調製した。

【化 3 1 6】



m/z $[M+H]^+$ 363.5

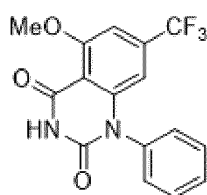
10

【0 5 6 1】

参照例 2 8

5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

【化 3 1 7】



20

【0 5 6 2】

窒素下で20mLバイアルに、5-フルオロ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(1.0当量)、MeOH(0.6M)及びMeONa(MeOH中5.4N、10当量)を添加した。この反応混合物を、室温で60分間攪拌した。反応容器を、AcOHの添加により酸性とした。粗溶液を、逆相クロマトグラフィー(20-60%MeCN/水、0.1%ギ酸含有)により精製した。 m/z $[M+H]^+$ 337.0。

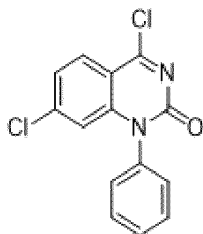
30

【0 5 6 3】

実施例 1

4, 7-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化 3 1 8】



40

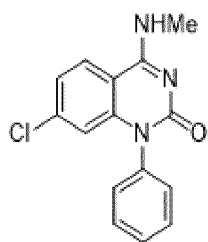
ACN(0.1M)中の7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン(1当量)の攪拌溶液へ、DIPEA(5当量)及びPOCl₃(2当量)を0℃で添加した。この反応物を、100℃で4h攪拌し、その後氷水に注ぎ、EtOAcにより抽出した。一緒にした有機物を、NaHCO₃溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、10℃以下で減圧下で濃縮し、表題化合物を茶色固形物として供した。

【0 5 6 4】

実施例 2

50

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンの合成
【化319】



DMF (10 mL) 中の4,7-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン (0.3 g、1.03 mmol) の攪拌溶液へ、TEA (2 当量) 及びメチルアミン (5 当量) を添加し、反応混合物を、70℃で2 h 攪拌した。粗化合物を、カラムクロマトグラフィー (50-90% EtOAc / ヘキサン) により精製した。純粋な画分を濃縮し、表題化合物(7the)を帯黄白色固形物として供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.64-8.53 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.32-6.27 (m, 1H), 2.98 (d, J=4.2 Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 286.23。

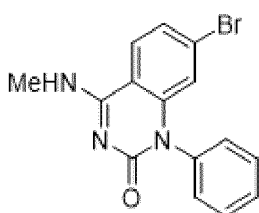
【0565】

上記と同様に進行し、以下の化合物を、必要に応じて7-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン及びメチルアミンについて置き換えることにより調製した：

【0566】

7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用した。

【化320】

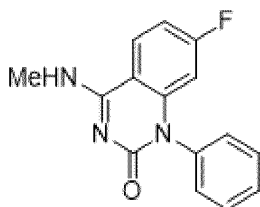


¹H NMR (400 MHz, CD₃OH) δ 7.90 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.58 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.13 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 330.0

【0567】

7-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化321】



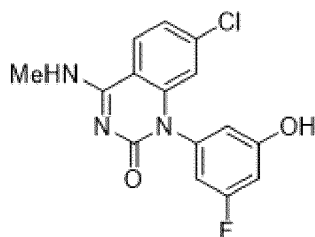
¹H NMR (400 MHz, CD₃OH) δ 8.06 (dd, J=8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5 Hz, 2

H), 7.58 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.02 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.21 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.13 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 270.0

【0568】

7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化322】



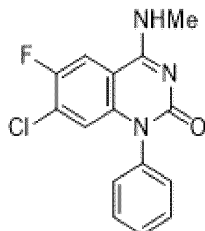
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.64 (d, J=4.1Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (d, J=10.7Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.96 (s, 4H)。m/z [M+H]⁺ 320.0

【0569】

7-クロロ-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-6-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化323】



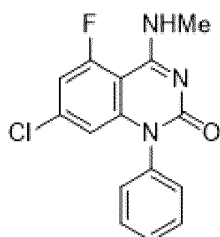
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62-8.57 (m, 1H), 8.21 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.40 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.33 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 304.08

【0570】

7-クロロ-5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-5-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化324】



40

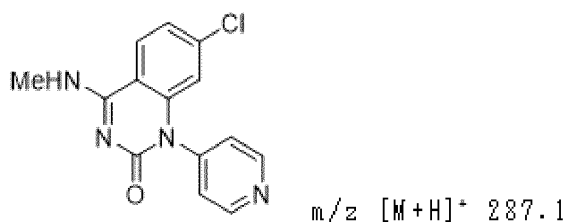
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08-7.96 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 3.03-2.93 (m, 3H)。m/z [M+H]⁺ 304.1

【0571】

50

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化325】

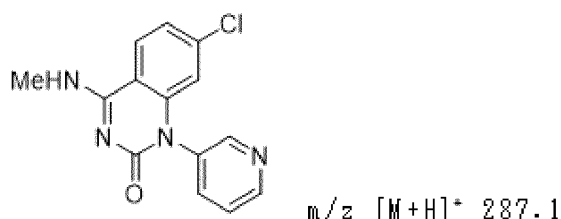


10

【0572】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化326】

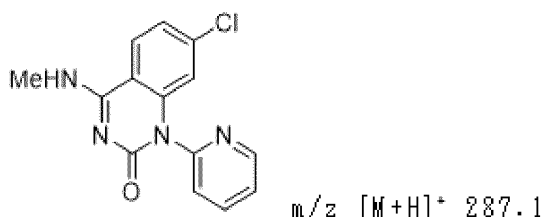


20

【0573】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化327】

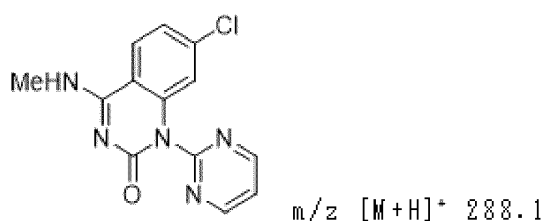


30

【0574】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリミジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化328】



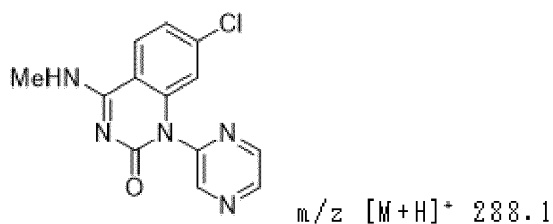
40

50

【0575】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化329】

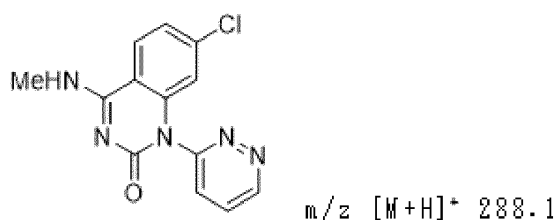


10

【0576】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリダジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化330】

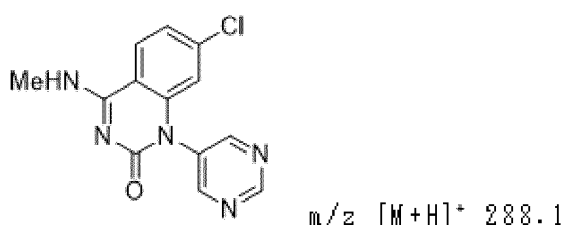


20

【0577】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化331】



30

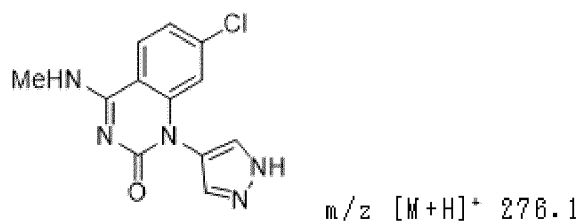
【0578】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

50

【化 3 3 2】

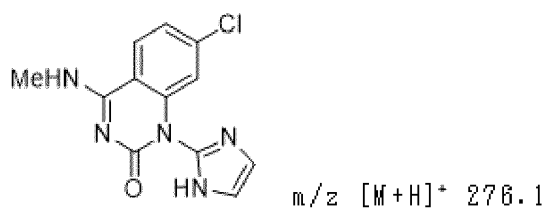


【0 5 7 9】

10

7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(1H-イミダゾール-2-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 3 3】

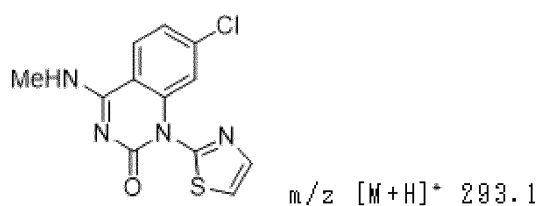


20

【0 5 8 0】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 3 4】

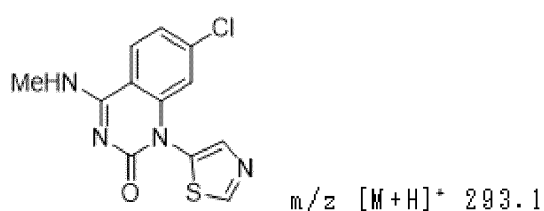


30

【0 5 8 1】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(チアゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(チアゾール-5-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 3 5】



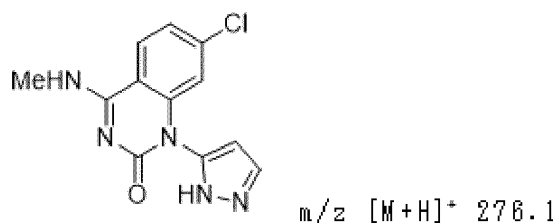
40

【0 5 8 2】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(1H-ピラゾール-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(1H-ピラゾール-5-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

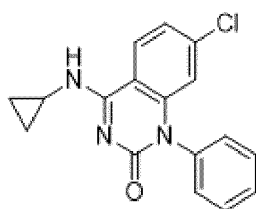
【化 3 3 6】



【0 5 8 3】

7-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルアミンを使用することにより調製した。

【化 3 3 7】

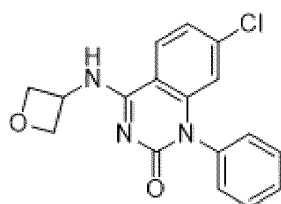


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.46 (d, J =3.9Hz, 1H), 8.17 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.29 (d, J =2.0Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H)。 m/z $[M+H]^+$ 312.20

【0 5 8 4】

7-クロロ-4-(オキセタン-3-イルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、オキセタン-3-アミンを使用することにより調製した。

【化 3 3 8】

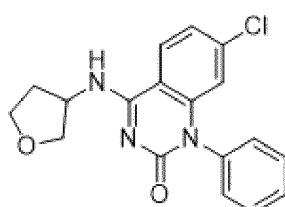


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.02 (d, J =5.0Hz, 1H), 8.30 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.30 (d, J =1.8Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H)。 m/z $[M+H]^+$ 328.19

【0 5 8 5】

7-クロロ-1-フェニル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、テトラヒドロフラン-3-アミンを使用することにより調製した。

【化 3 3 9】

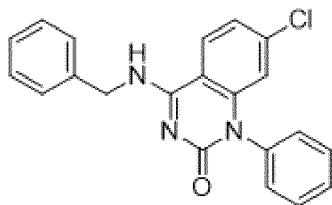


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.44 (d, J =6.1Hz, 1H), 8.33 (d, J =8.6Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.29 (d, J =1.8Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.06 (td, J =12.2, 6.2Hz, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.12

【0586】

4-(ベンジルアミノ)-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、ベンジルアミンを用いて調製した。

【化340】



10

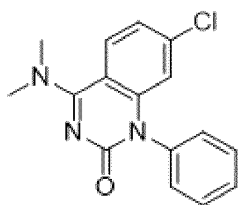
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.13 (t, J =5.7Hz, 1H), 8.25 (d, J =8.6Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 8H), 6.31 (d, J =1.8Hz, 1H), 4.76 (d, J =5.7Hz, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.12

【0587】

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、ジメチルアミンを使用することにより調製した。

20

【化341】



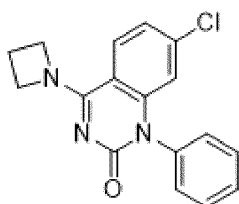
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.76 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J =8.7, 2.1Hz, 1H), 6.56 (d, J =2.0Hz, 1H), 3.38 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.21

30

【0588】

4-(アゼチジン-1-イル)-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、アゼチジンを使用することにより調製した。

【化342】



40

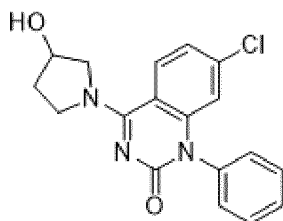
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.82 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, J =7.2Hz, 2H), 7.19 (dd, J =8.7, 2.1Hz, 1H), 6.30 (d, J =2.0Hz, 1H), 4.53-4.02 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.20

【0589】

7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、ピロリジン-3-オールを使用することにより調製した。

50

【化 3 4 3】



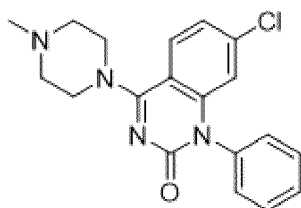
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.16 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=8.8$, 2.1Hz, 1H), 6.32 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.12 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.12

10

【0 5 9 0】

7-クロロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、1-メチルピペラジンを使用することにより調製した。

【化 3 4 4】



20

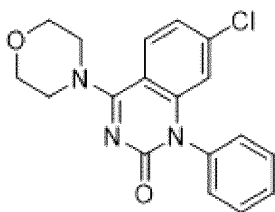
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.25 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=8.6$, 2.0Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.85 (m, 8H), 2.84-2.79 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.18

【0 5 9 1】

7-クロロ-4-モルホリノ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、モルホリンを使用することにより調製した。

30

【化 3 4 5】



40

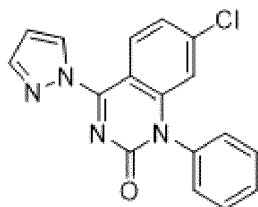
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.64-7.57 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.29 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.08 (dd, $J=8.7$, 1.9Hz, 1H), 6.59 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 8H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.12

【0 5 9 2】

7-クロロ-1-フェニル-4-((1H-ピラゾール-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピラゾールを使用することにより調製した。

50

【化 3 4 6】



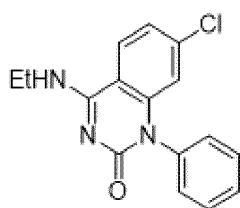
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ = 9.49 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.25 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.13

10

【0 5 9 3】

7-クロロ-4-(エチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、エチルアミンを使用することにより調製した。

【化 3 4 7】



20

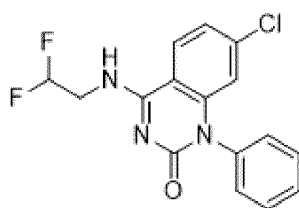
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ = 8.57 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.29 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.21

【0 5 9 4】

7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、2,2-ジフルオロエタン-1-アミンを使用することにより調製した。

30

【化 3 4 8】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ = 8.90 (br s, 1H), 8.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.42-6.25 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.13

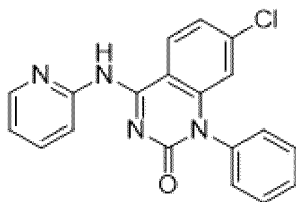
40

【0 5 9 5】

7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリジン-2-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリジン-2-アミンを使用した。

50

【化 3 4 9】



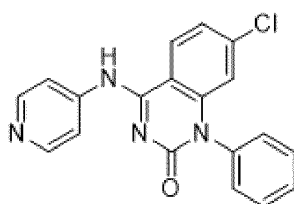
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.84 (br s, 1H), 8.51 (br d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=5.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 6.31 (br s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.12

10

【0 5 9 6】

7-クロロ-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリジン-4-アミンを使用した。

【化 3 5 0】



20

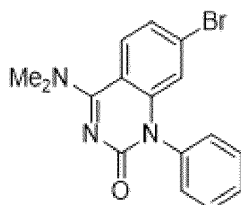
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.16 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.54-8.44 (m, 3H), 7.97 (dd, $J=3.5, 16.9\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.12

【0 5 9 7】

7-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-1-フェニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化 3 5 1】

30



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.49 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.38 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0

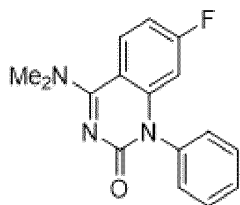
40

【0 5 9 8】

4-(ジメチルアミノ)-7-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-フルオロ-1-フェニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

50

【化 3 5 2】



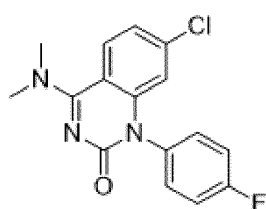
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.89-7.82 (m, 1H), 7.55 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.81 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1

10

【0 5 9 9】

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化 3 5 3】



20

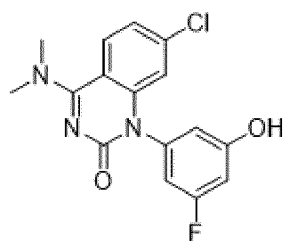
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dt, $J=17.4$, 8.5 Hz, 4H), 7.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.31 (s, 8H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.0

【0 6 0 0】

4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

30

【化 3 5 4】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.30 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.0

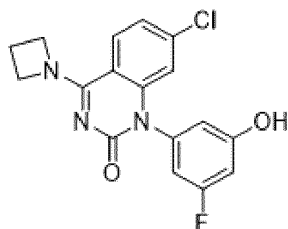
40

【0 6 0 1】

4-(アゼチジン-1-イル)-7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びアゼチジンを使用することにより調製した。

50

【化 3 5 5】



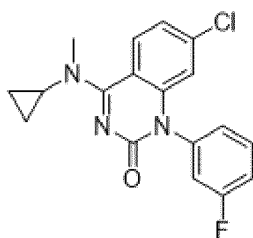
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.53 (m, 3H), 4.53-4.12 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.0

10

【0 6 0 2】

7-クロロ-4-(シクロプロピル(メチル)アミノ)-1-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びN-メチルシクロプロパンアミンを使用することにより調製した。

【化 3 5 6】



20

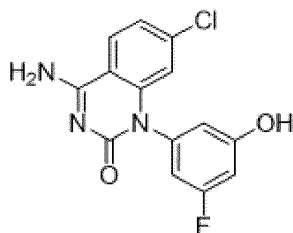
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.91 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 0.68 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0

30

【0 6 0 3】

4-アミノ-7-クロロ-1-(5-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びアンモニア(MeOH中7M)を使用することにより調製した。

【化 3 5 7】



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.0

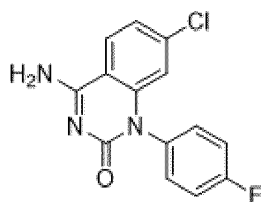
【0 6 0 4】

4-アミノ-7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オン

50

は、7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオン及びアンモニア(MeOH中7M)を使用することにより調製した。

【化358】

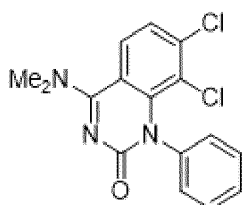


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (p, $J=8.2$, 7.7Hz, 4H), 7.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.0

【0605】

7,8-ジクロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7,8-ジクロロ-1-フェニルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化359】

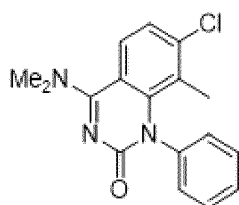


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (dd, $J=35.1$, 8.6Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.32 (q, $J=8.9$, 7.5Hz, 3H), 3.36 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.0

【0606】

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-8-メチル-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-8-メチル-1-フェニルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化360】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=15.5$, 7.8Hz, 3H), 7.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 6H), 1.71 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.0

【0607】

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

10

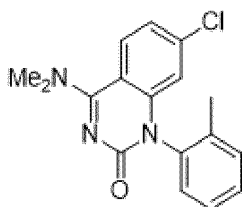
20

30

40

50

【化 3 6 1】



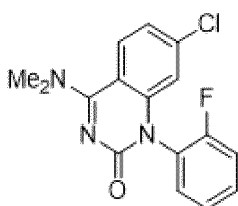
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (brs, 1H), 8.15 (d, $J=12\text{Hz}$ 1H), 7.44 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.01 (s, 3H)

10

【0 6 0 8】

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化 3 6 2】



20

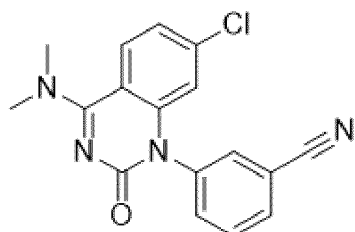
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (brs, 1H), 8.15 (d, $J=8\text{Hz}$ 1H), 7.63-7.40 (m, 4H), 7.34 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.99 (s, 3H)

【0 6 0 9】

3-(7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリルは、3-(7-クロロ-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)ベンゾニトリル及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

30

【化 3 6 3】



40

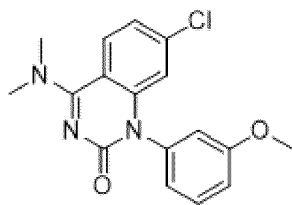
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.32 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1

【0 6 1 0】

4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

50

【化 3 6 4】



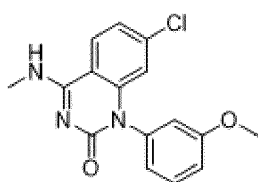
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 8H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0

10

【0 6 1 1】

7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-メトキシフェニル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 6 5】



20

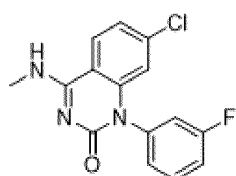
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 4H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1

【0 6 1 2】

7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

30

【化 3 6 6】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.64 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.1

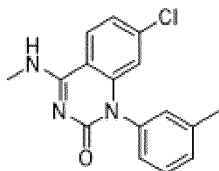
40

【0 6 1 3】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-メチルフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(m-トリル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

50

【化 3 6 7】



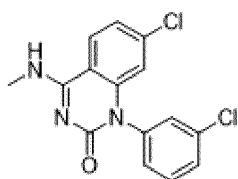
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1

10

【0 6 1 4】

7-クロロ-1-(3-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オンは、7-クロロ-1-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 6 8】



20

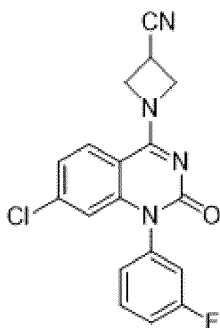
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.51 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (tt, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$, 2H), 6.35 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.0

【0 6 1 5】

1-[7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-2-オキソヒドロキナゾリン-4-イル]アゼチジン-3-カルボニトリルは、7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びアゼチジン-3-カルボニトリルを使用することにより調製した。

30

【化 3 6 9】



40

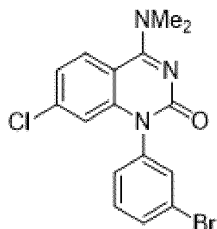
^1H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 7.70 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.77 (d, $J=34.8\text{Hz}$, 4H), 3.91-3.79 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.10

【0 6 1 6】

1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 3 7 0】

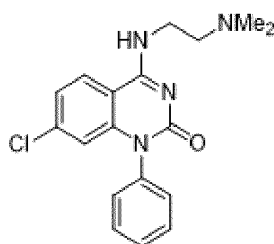


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.31 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.0

【0 6 1 7】

7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、 N^1 , N^1 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミンを使用することにより調製した。

【化 3 7 1】

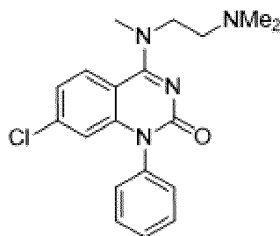


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (br s, 1H), 8.23-8.08 (m, 2H), 7.62-7.40 (m, 3H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.26 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.56 (br t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1

【0 6 1 8】

7-クロロ-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、 N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエタン-1, 2-ジアミンを使用することにより調製した。

【化 3 7 2】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br s, 1H), 8.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.20 (dd, $J=2.0$, 8.8Hz, 1H), 6.33 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.64 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1

【0 6 1 9】

7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-メチル-1-フェニルピリド[4, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

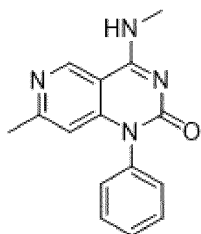
20

30

40

50

【化 3 7 3】

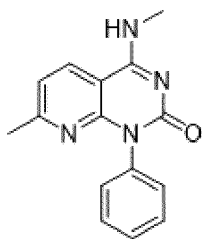


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.82-8.75 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.28 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.99 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.35-2.32 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.3

【0 6 2 0】

7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-メチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 7 4】

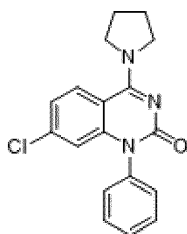


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59-8.56 (m, 1H), 8.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.3

【0 6 2 1】

7-クロロ-1-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピロリジンを使用することにより調製した。

【化 3 7 5】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 (br t, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 2.07-2.02 (m, 4H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.2

【0 6 2 2】

7-クロロ-1-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピペリジンを使用することにより調製した。

10

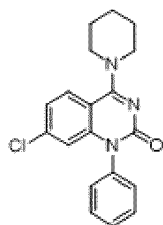
20

30

40

50

【化 3 7 6】

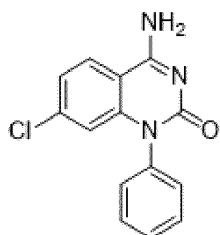


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.64-7.54 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, $J=2.0, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.79 (br s, 4H), 1.79 (br s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.2

【0 6 2 3】

4-アミノ-7-クロロ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア (MeOH中7M) を使用することにより調製した。

【化 3 7 7】

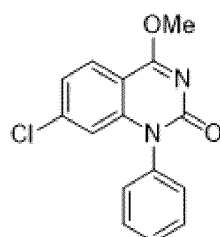


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.02 (m, 3H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.33-7.18 (m, 3H), 6.29 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.1

【0 6 2 4】

7-クロロ-4-メトキシ-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、メタノールを使用することにより調製した。

【化 3 7 8】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.58 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.2

【0 6 2 5】

7-クロロ-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、アゼチジン-3-オールを使用することにより調製した。

10

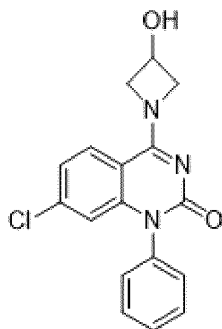
20

30

40

50

【化 3 7 9】



10

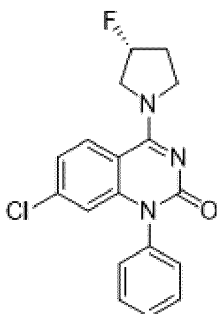
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.19 (dd, $J=2.0$, 8.7Hz, 1H), 6.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.91 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.01-3.69 (m, 5H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1

【0 6 2 6】

(R)-7-クロロ-4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-3-フルオロピロリジンを使用することにより調製した。

【化 3 8 0】

20



30

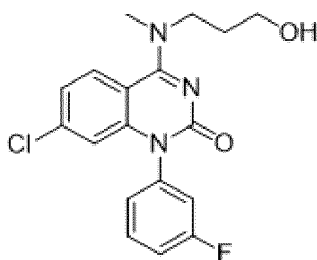
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.39 (d, $J=52.3\text{Hz}$, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 2H), 2.48 (td, $J=14.4$, 5.4Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0

【0 6 2 7】

7-クロロ-1-(3-フルオロフェニル)-4-((3-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-(メチルアミノ)プロパン-1-オールを使用することにより調製した。

【化 3 8 1】

40



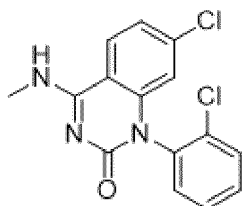
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1

50

H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 1.98-1.87 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 362.0
【0628】

7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化382】



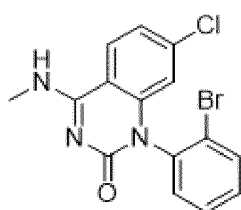
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.84-7.68 (m, 1H), 7.65-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.22 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.00 (d, J=4.3Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 322.00

【0629】

1-(2-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(2-ブロモフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化383】



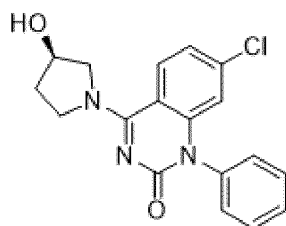
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62-7.36 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.12 (t, J=1.7Hz, 1H), 2.99-2.82 (m, 3H)。m/z [M+H]⁺ 366.00

【0630】

(R)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-3-ヒドロキシピロリジンを使用することにより調製した。

【化384】



30

40

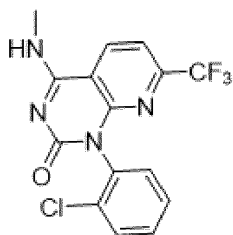
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.19 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 6.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.01-3.85 (m, 3H), 3.66 (d, J=12Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 342.19

【0631】

50

1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化385】



10

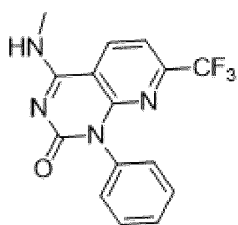
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (br s, 1H), 8.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 3.04 (s, 3H)

【0632】

4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

20

【化386】



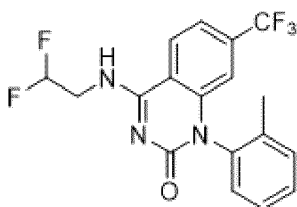
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.1

【0633】

4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2,2-ジフルオロエタン-1-アミンを使用することにより調製した。

30

【化387】



40

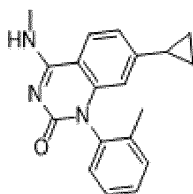
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.07 (m, 2H), 3.97 (q, $J=16.3\text{Hz}$, 2H), 1.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.00

【0634】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 3 8 8】

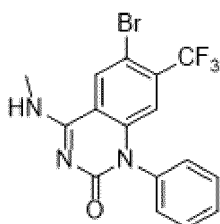


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.4 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=1.2$, 6.8Hz, 1H), 5.99 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 1.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (dd, $J=1.2$, 6.4Hz, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H); LCMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.33

【0 6 3 5】

6-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブロモ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 8 9】

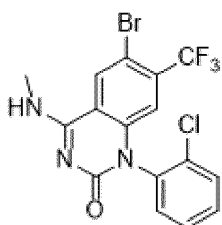


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.98 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.0

【0 6 3 6】

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 9 0】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.00 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0

【0 6 3 7】

7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-フェニルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及び2,2-ジフルオロエタン-1-アミンを使用することにより調製した。

10

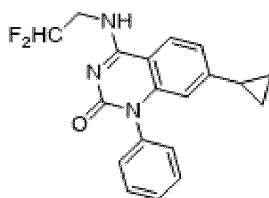
20

30

40

50

【化 3 9 1】

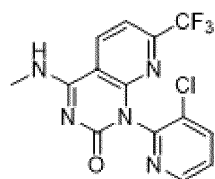


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.71 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.11 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.58 (dd, $J=4.0, 4.8\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.35

【0 6 3 8】

1- (3-クロロピリジン-2-イル) -4- (メチルアミノ) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、1- (3-クロロピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 9 2】

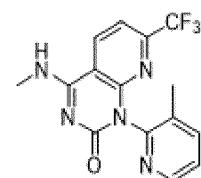


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.22 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (dd, $J=1.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=1.2, 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=3.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.36

【0 6 3 9】

4- (メチルアミノ) -1- (3-メチルピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、1- (3-メチルピリジン-2-イル) -7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 9 3】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.50 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.14 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.37

【0 6 4 0】

7-イソプロピル-4- (メチルアミノ) -1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、7-イソプロピル-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

10

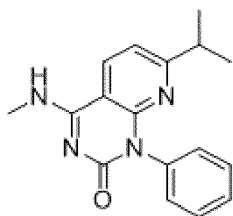
20

30

40

50

【化 3 9 4】

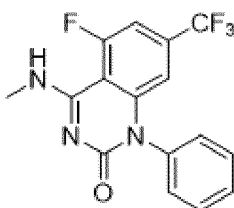


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J=8.2$, 2.3Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.1$, 1H), 2.98 (dd, $J=4.5$, 2.3Hz, 4H), 2.81 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.00 (dd, $J=7.0$, 2.3Hz, 7H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.1

【0 6 4 1】

5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-フルオロ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 9 5】

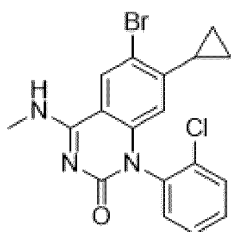


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (dd, $J=12.4$, 5.5Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.02 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1

【0 6 4 2】

6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 3 9 6】

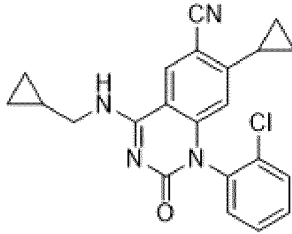


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.56 (dt, $J=7.1$, 2.1Hz, 2H), 7.45 (dt, $J=6.6$, 2.6Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 0.97 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.26 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.0

【0 6 4 3】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル及びシクロプロピルメタンアミンに置き換えることにより調製した。

【化 3 9 7】

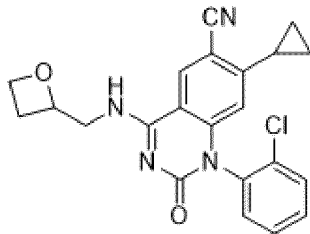


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.08 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.52 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 0.44-0.37 (m, 2H), 0.31 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.0

【0 6 4 4】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル及びオキセタン-2-イルメタンアミンに置き換えることにより調製した。

【化 3 9 8】

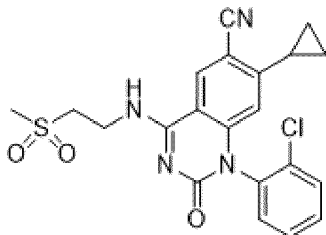


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 3H), 3.84 (d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.07 (s, 2H), 0.40 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.0

【0 6 4 5】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル及び2-(メチルスルホニル)エタン-1-アミンに置き換えることにより調製した。

【化 3 9 9】



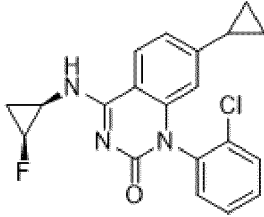
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=6.6, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.91 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.09 (d,

$J=8.4\text{ Hz}$, 2 H), 0.42 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2 H)。 m/z $[M+H]^+$ 443.1

【0646】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1*R*, 2*S*)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1*H*)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1*H*, 3*H*)-ジオン及び(1*R*, 2*S*)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換えることにより調製した。

【化400】



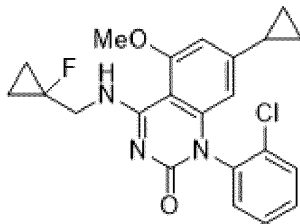
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.02 (dd, $J=8.6$, 1.9 Hz , 1 H), 7.59 (tdt, $J=49.6$, 6.1 , 2.9 Hz , 4 H), 6.95 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.80-4.55 (m, 1 H), 3.10 (dt, $J=9.1$, 6.3 Hz , 1 H), 1.91-1.75 (m, 1 H), 1.40-1.23 (m, 2 H), 1.02 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2 H), 0.62 (dp, $J=4.8$, 2.3 Hz , 2 H)。 m/z $[M+H]^+$ 370.0

【0647】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-フルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1*H*)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1*H*, 3*H*)-ジオン及び(1-フルオロシクロプロピル)メタンアミンに置き換えることにより調製した。

【化401】



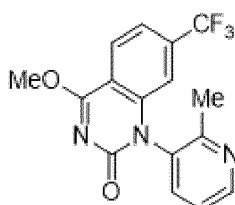
30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (t, 1 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 7.55-7.53 (m, 2 H), 7.52-7.42 (m, 1 H), 6.44 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1 H), 5.61 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.02-3.94 (m, 5 H), 1.81-1.77 (m, 1 H), 1.10-1.03 (m, 2 H), 0.94-0.92 (m, 4 H), 0.62-0.60 (m, 2 H)。 m/z $[M+H]^+$ 414.39

【0648】

4-メトキシ-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1*H*)-オンは、1-(2-メチルピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1*H*, 3*H*)-ジオン及びメタノールに置き換えることにより調製した。

【化402】



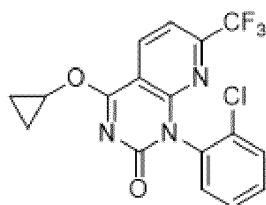
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.66 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LCMS. m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.40

【0649】

1-(2-クロロフェニル)-4-シクロプロポキシ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン及びシクロプロパノールを使用することにより調製した。

【化403】

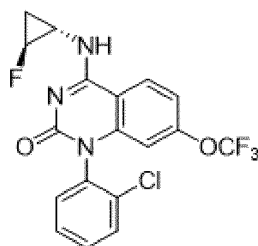


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.33

【0650】

1-(2-クロロフェニル)-4-((S,S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びtrans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを使用することにより調製した。

【化404】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.26 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.39

【0651】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-(ジフルオロメトキシ)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

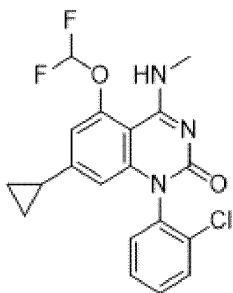
20

30

40

50

【化 4 0 5】



10

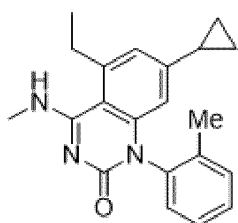
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74-7.72 (m, 1 H), 7.59-7.55 (m, 3 H), 7.45-7.28 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 3.01 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 3 H), 1.86-1.82 (m, 1 H), 0.97-0.95 (m, 2 H), 0.61-0.59 (m, 2 H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.3

【 0 6 5 2】

7-シクロプロピル-5-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(4-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-5-エチル-1-(4-トリル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 4 0 6】

20



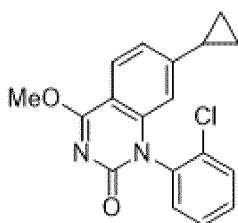
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45-7.35 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.13-7.11 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.83 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1 H), 3.13 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.74-1.70 (m, 1 H), 1.23 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3 H), 0.90-0.88 (m, 2 H), 0.52-0.50 (m, 2 H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.37

30

【 0 6 5 3】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及びメタノールを使用することにより調製した。

【化 4 0 7】



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.78-7.75 (m, 1 H), 7.62-7.54 (m, 3 H), 6.9 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.15 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 0.99-0.96 (m, 2 H), 0.66-0.64 (m, 2 H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.16

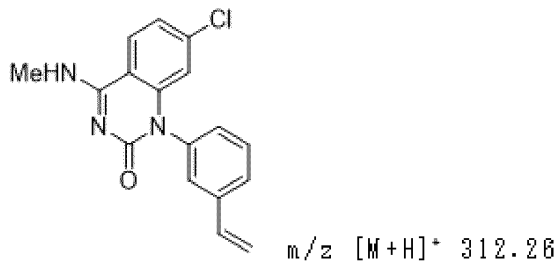
【 0 6 5 4】

7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-ビニルフェニル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(3-ビニルフェニル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化408】

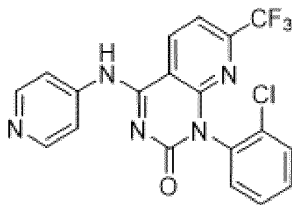


10

【0655】

1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン及びピリジン-4-アミンを使用することにより調製した。

【化409】



20

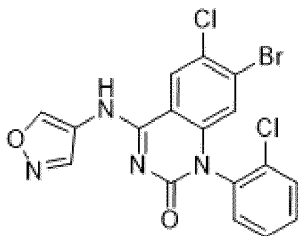
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (br s, 1H), 8.57 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 8.07-7.77 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 418.00

【0656】

7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びイソオキサゾール-4-アミンを使用することにより調製した。

30

【化410】



40

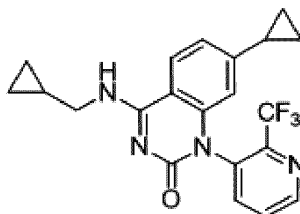
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 3H), 6.63 (s, 1H)。 m/z $[M+H]^+$ 452.9 (主ピーク)

【0657】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びシクロ(cylco)プロピルメタンアミンを使用することにより調製した。

50

【化 4 1 1】

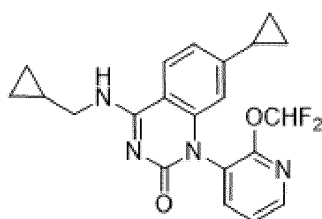


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.81 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 0.47 (m, 2H), 0.35 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.16 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.1

【0 6 5 8】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びシクロプロピルメタンアミンを使用することにより調製した。

【化 4 1 2】

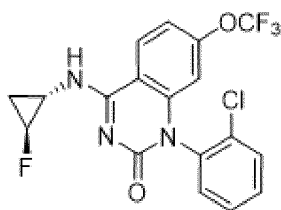


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J=73.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 0.96 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 0.63 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 2H), 0.49 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.30 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.1

【0 6 5 9】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びtrans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを使用することにより調製した。

【化 4 1 3】

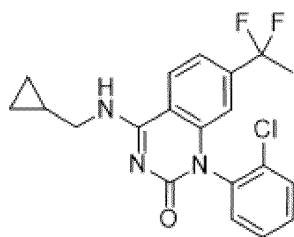


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.23 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), DMSOピーク下2個の喪失プロトン。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.0

【0 6 6 0】

1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びシクロプロピルメタンアミンを使用することにより調製した。

【化414】



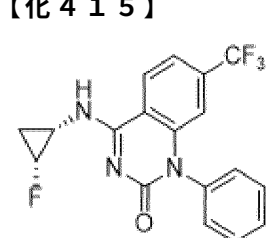
10

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.40 (dt, $J=6.2, 2.3\text{Hz}$, 2H), 7.26 (dd, $J=16.4, 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 1.63 (t, $J=18.4\text{Hz}$, 3H), 1.12 (m, 1H), 0.40 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.19 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【0661】

4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及び(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを使用することにより調製した。

20



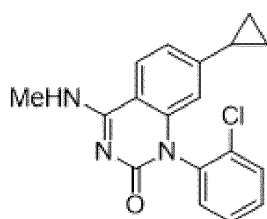
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.37 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.01-4.73 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1

【0662】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを置き換えることにより調製した。

【化416】



40

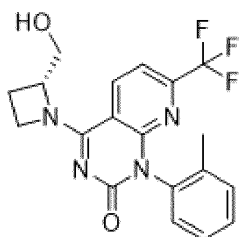
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.07-7.93 (m, 1H), 7.73 (dt, $J=5.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.39 (m, 3H), 6.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.97 (t, $J=3.1\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 1H), 0.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.60 (s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.0

50

【0663】

(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(R)-アゼチジン-2-イルメタノール及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化417】

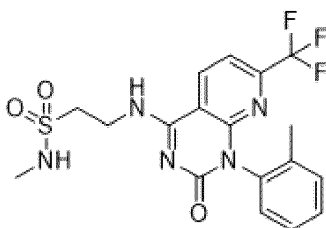


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=8.2$, 2.4Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.12 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.94-4.50 (m, 3H), 3.96 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=11.9$, 3.3Hz, 2H), 2.57-2.46 (s, 1H), 2.43-2.31 (s, 1H), 1.92 (d, $J=16.3$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1

【0664】

N-メチル-2-((2-オキソ-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-アミノ-N-メチルエタン-1-スルホンアミド及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化418】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=20.3\text{Hz}$, 2H), 3.52-3.26 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.1

【0665】

N-メチル-3-((2-オキソ-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミドは、3-アミノ-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

10

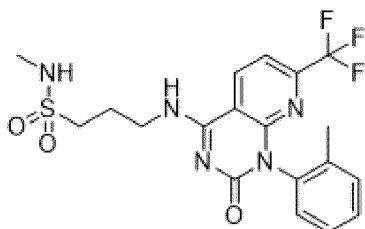
20

30

40

50

【化 4 1 9】

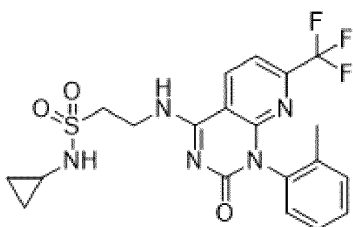


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.85 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.59 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 2.11-2.0 (m, 2H), 1.93 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.1

【0 6 6 6】

N-シクロプロピル-2-((2-オキソ-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-アミノ-N-シクロプロピルエタン-1-スルホンアミド及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 2 0】

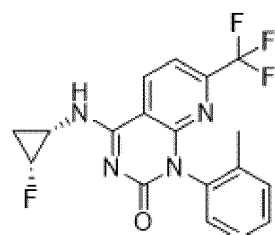


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.78 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.55-2.45 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.93 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 3H), 0.60 (t, $J=3.3\text{Hz}$, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.1

【0 6 6 7】

4-(((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 2 1】

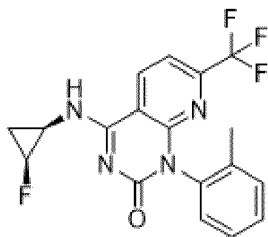


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.91 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.18 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=64.8\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.1

【0668】

4-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化422】



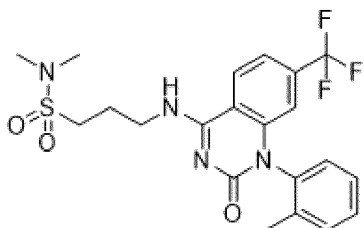
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.91 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.18 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=64.8\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.1

【0669】

N, N-ジメチル-3-((2-オキソ-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミドは、3-アミノ-N, N-ジメチルプロパン-1-スルホンアミド及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化423】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.44 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 7.26 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.80 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 6H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.95 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.1

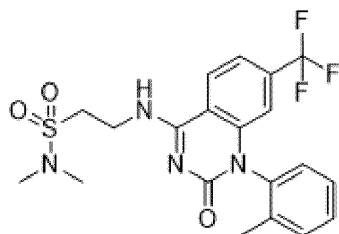
【0670】

N, N-ジメチル-2-((2-オキソ-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-アミノ-N, N-ジメチルエタン-1-スルホンアミド及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 2 4】

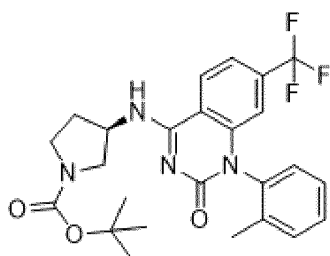


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.26 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.96 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1

【0 6 7 1】

(R)-3-((2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is, (R)-3-amino-1-pyrrolidinecarboxylic acid tert-butyl ester and 1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-2,4-dihydroquinazolin-2,4-dione by replacement.

【化 4 2 5】

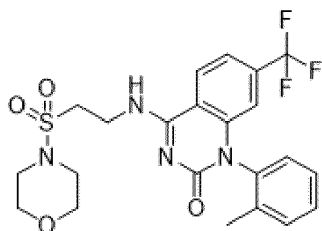


m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.2

【0 6 7 2】

4-((2-(morpholin-2-yl)ethyl)amino)-1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-2,4-dihydroquinazolin-2,4-dione is, 2-(morpholin-2-yl)ethan-1-amine and 1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-2,4-dihydroquinazolin-2,4-dione by replacement.

【化 4 2 6】



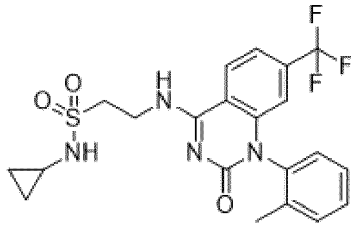
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 4-3.84 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 1.96 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.1

【0 6 7 3】

N-cyclopropyl-2-((2-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,2-dihydroquinazolin-4-yl)amino)ethanesulfonamide

ドは、2-アミノ-N-シクロプロピルエタン-1-スルホンアミド及び1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化427】



10

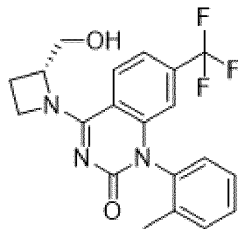
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.25 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 3H), 2.57 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.96 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 3H), 0.60 (t, $J=3.9\text{Hz}$, 4H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.1

【0674】

(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-アゼチジン-2-イルメタノール及び1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

20

【化428】



30

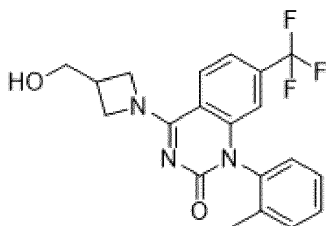
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15-8.06 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 4H), 7.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98-4.44 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.71 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.95 (dd, $J=16.3, 2.6\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【0675】

4-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アゼチジン-3-イルメタノール及び1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化429】

40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.07-4.79 (m, 2H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.37-

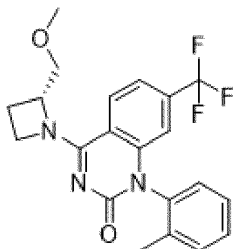
50

4.23 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 390.1

【0676】

(R)-4-(2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-2-(メトキシメチル)アゼチジン及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化430】



10

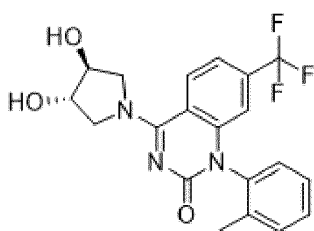
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.03-4.68 (m, 2H), 4.64-4.40 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.95 (d, J=17.4Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 404.1

20

【0677】

4-((trans)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(3S, 4S)-ピロリジン-3, 4-ジオール及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化431】



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51-8.37 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.25 (dd, J=24.0, 7.5Hz, 1H), 6.47 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54-3.85 (m, 4H), 3.82-3.54 (m, 2H), 1.95 (d, J=34.0, 3H)。m/z [M+H]⁺ 406.1

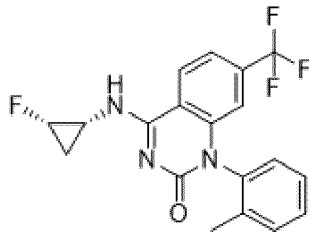
【0678】

4-(((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(オトリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 3 2】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (d, $J=65.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.49-1.18 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1

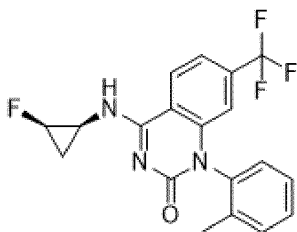
10

【0 6 7 9】

4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-1-(4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 3 3】

20



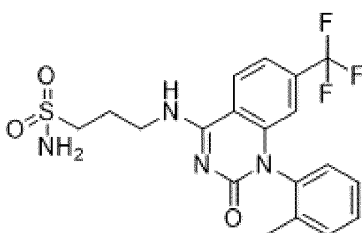
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (d, $J=65.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.49-1.18 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1

30

【0 6 8 0】

3-((2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミドは、3-アミノプロパン-1-スルホンアミド及び1-(4-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 3 4】



40

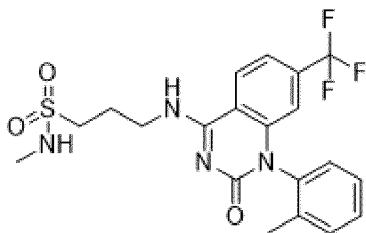
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (bs, 1H), 8.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.66 (bs, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 2H), 3.11 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.09 (t, $J=8.0$, 2H), 1.92 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.1

50

【0681】

N-メチル-3-((2-オキソ-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミドは、3-(メチルアミノ)プロパン-1-スルホンアミド及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化435】

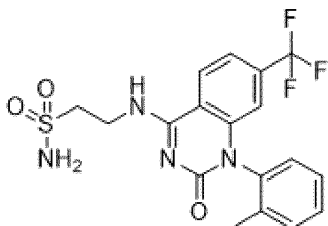


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (bs, 1H), 8.34 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.0-3.5 (m, 2H), 3.13 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.03 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1

【0682】

2-((2-オキソ-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-アミノエタン-1-スルホンアミド及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化436】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (bs, 1H), 8.29 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 1.93 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.05

【0683】

N-メチル-2-((2-オキソ-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-(メチルアミノ)エタン-1-スルホンアミド及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

10

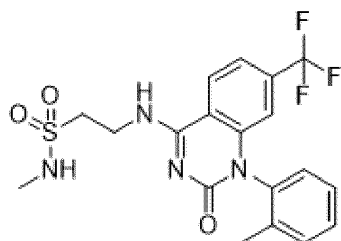
20

30

40

50

【化 4 3 7】



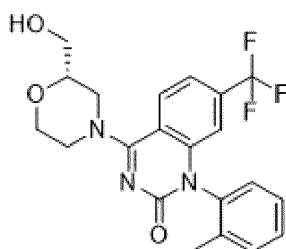
【0 6 8 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。 m/z [$M+H$] $^+$ 441.1

【0 6 8 5】

(S) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) - 1 - (オートリル) - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2 (1H) - オンは、(S) - モルホリン - 2 - イルメタノール及び 1 - (オートリル) - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 3 8】

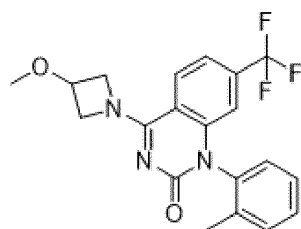


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.43-4.16 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.34-3.09 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。 m/z [$M+H$] $^+$ 420.1

【0 6 8 6】

4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (オートリル) - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2 (1H) - オンは、3 - メトキシアゼチジン及び 1 - (オートリル) - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 3 9】



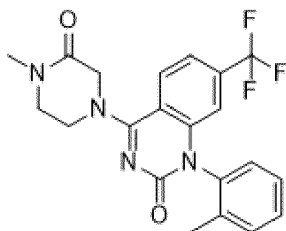
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14-4.46 (m, 3H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.28-

3.98 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 390.1

【0687】

4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-1-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-7-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-2-オンは、1-メチルピペラジン-2-オン及び1-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-7-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-2-オンに置き換えることにより調製した。

【化440】



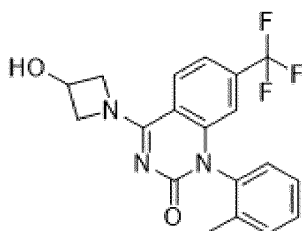
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 417.1

【0688】

4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-7-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-2-オンは、アゼチジン-3-オール及び1-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-7-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-2-オンに置き換えることにより調製した。

【化441】



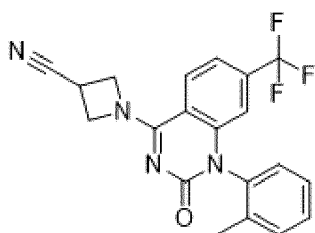
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 7.22 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.69-4.39 (m, 3H), 4.22-3.90 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 376.1

【0689】

1-(2-オキソ-1-(4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)-アゼチジン-3-カルボニトリルは、アゼチジン-3-カルボニトリル及び1-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-7-(4-トリフルオロメチル-キナゾリン-2-イル)-2-オンに置き換えることにより調製した。

【化442】



40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.31-4.45 (m, 4H), 4.09-3.98 (m, 1H), 1.94 (

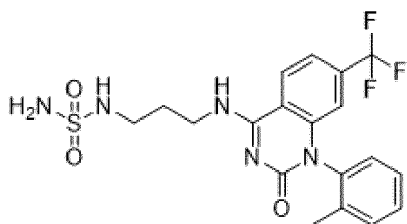
50

s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 385.1

【0690】

(3-((2-オキソ-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロピル)スルファミドは、1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化443】



10

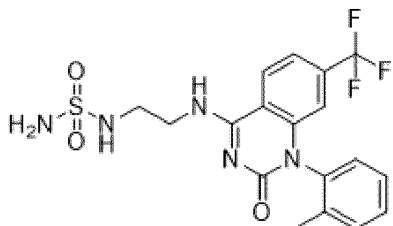
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.25 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.54 (bs, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (t, J=7.3Hz, 2H)。m/z [M+H]⁺ 456.1

【0691】

20

(2-((2-オキソ-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)スルファミドは、1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化444】



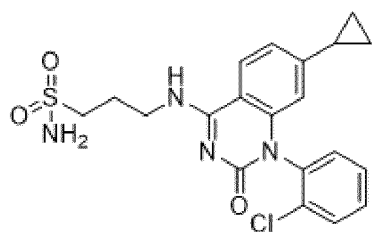
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (bs, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.74 (bs, 1H), 6.62 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 1.95 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 442.1

【0692】

3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-スルホンアミドは、3-アミノプロパン-1-スルホンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化445】



50

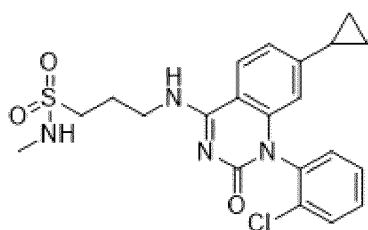
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=6.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=5.9, 3.0\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 3H), 6.03 (s, 1H), 3.72-3.50 (m, 2H), 3.09 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 2.07 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.65-0.53 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1

【0693】

3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパン-1-スルホンアミドは、3-アミノ-N-メチルプロパン-1-スルホンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

10

【化446】



20

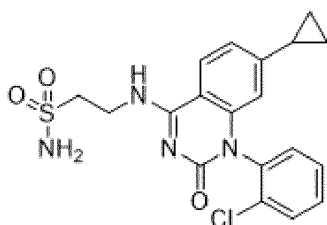
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.73 (dt, $J=6.2, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=6.2, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.47 (dt, $J=5.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.71-3.50 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.58 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 3H), 2.03 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 0.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.66-0.52 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.0

【0694】

2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)エタン-1-スルホンアミドは、2-アミノエタン-1-スルホンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

30

【化447】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.73 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=6.3, 3.3\text{Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.65-0.53 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0

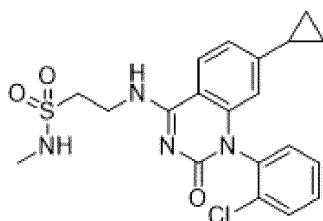
40

【0695】

2-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルエタン-1-スルホンアミドは、2-アミノ-N-メチルエタン-1-スルホンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

50

【化 4 4 8】

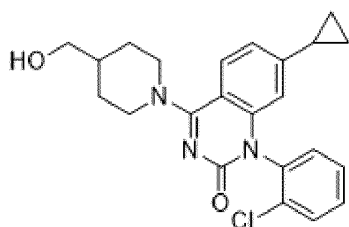


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.74 (dt, $J=6.4$, 3.0Hz, 1H), 7.56 (dq, $J=7.0$, 3.5Hz, 2H), 7.47 (dt, $J=6.1$, 3.2Hz, 1H), 7.10 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.42 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 3H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.68-0.53 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1

【0 6 9 6】

1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピル- 4- (4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、ピペリジン-4-イルメタノール及び1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 4 9】

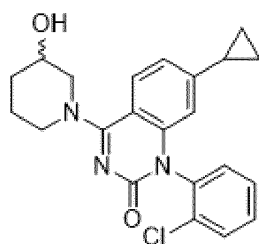


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76-7.65 (m 2H), 7.57 (dt, $J=5.9$, 2.5Hz, 2H), 7.47 (dt, $J=5.8$, 2.6Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.15 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.82 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.36 (q, $J=12.7$, 12.3Hz, 2H), 0.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 0.65-0.50 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.1

【0 6 9 7】

1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピル- 4- (3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、ピペリジン-3-オール及び1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 5 0】



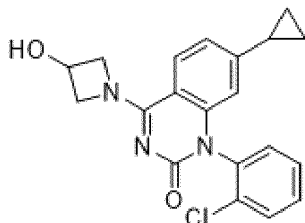
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dt, $J=5.9$, 2.6Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.04 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.00-1.78 (m,

3H), 1.56 (dq, $J=19.3, 9.5\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.51 (m, 2H).
 m/z $[M+H]^+$ 396.1

【0698】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アゼチジン-3-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化451】



10

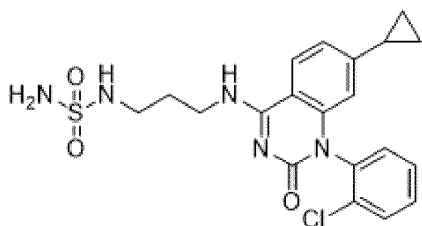
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (dd, $J=6.9, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.56 (dt, $J=5.6, 2.5\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96 (bs, 1H), 5.09-4.72 (m, 1H), 4.74-3.88 (m, 3H), 4.68-4.57 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.64-0.46 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 368.1

20

【0699】

(3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロピル)スルファミドは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化452】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dt, $J=6.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=5.9, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.45 (dt, $J=6.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 0.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.65-0.52 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 448.1

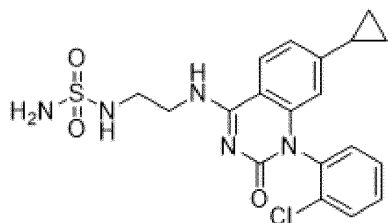
【0700】

(3-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)プロピル)スルファミドは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 5 3】

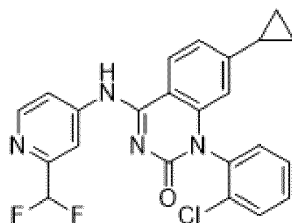


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dt, $J=6.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dt, $J=6.0, 2.8\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.76 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.18 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.64-0.53 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.0

【0701】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 5 4】

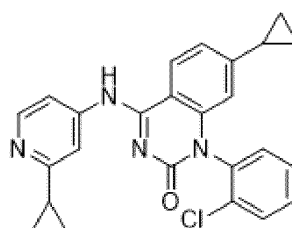


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.78 (dt, $J=6.1, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.95 (d, $J=112\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.71-0.59 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.1

【0702】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-シクロプロピルピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-(シクロプロピル)ピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 5 5】

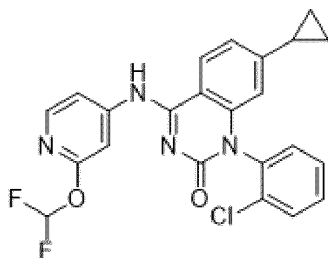


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.45-8.29 (m, 2H), 7.95-7.71 (m, 3H), 7.66-7.49 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.06-0.83 (m, 6H), 0.70-0.57 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.1

【0703】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化456】



10

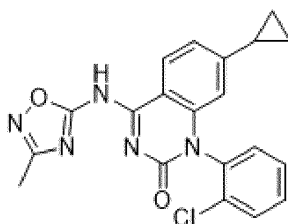
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (bs, 1H), 8.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=212\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 3H), 6.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.72-0.54 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1

【0704】

20

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化457】



30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (bs, 1H), 8.26 (dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.62 (m, 3H), 6.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.36 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 3H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.02 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.73-0.54 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1.

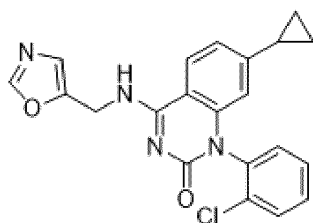
【0705】

40

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((オキサゾール-5-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、オキサゾール-5-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

50

【化 4 5 8】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.56 (bs, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.90-4.63 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 0.67-0.54 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1

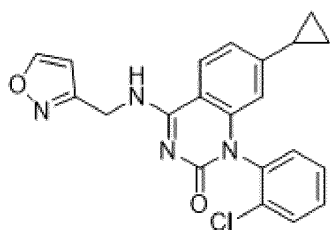
10

【0 7 0 6】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 5 9】

20



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=8.5$, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48 (bs, 1H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.95-4.70 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 0.69-0.52 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1

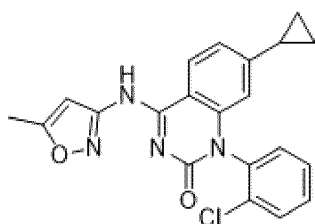
30

【0 7 0 7】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-メチルイソオキサゾール-3-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 6 0】

40



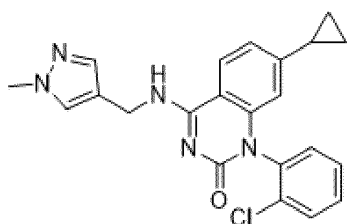
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.68 (bs, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.73-0.55 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1

50

【0708】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化461】



10

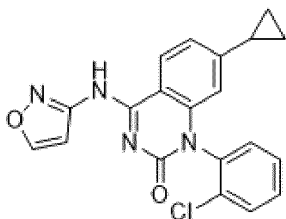
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (bs, 1H), 8.06 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.67 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 6.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.66-4.41 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.64-0.52 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.1

【0709】

20

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-3-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化462】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 6.90 (bs, 1H), 6.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 1H), 1.91-1.81 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 0.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.05

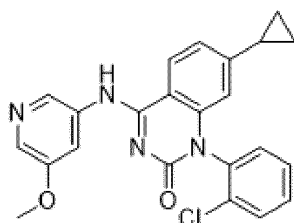
【0710】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-メトキシピリジン-3-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 6 3】

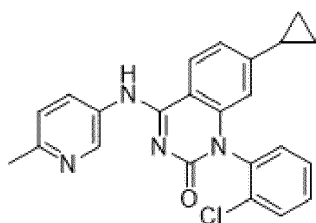


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.1

【0711】

1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-4- ((6-メチルピリジン-3-イル) アミノ) キナゾリン-2 (1H) -オンは、6-メチルピリジン-3-アミン及び1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 6 4】

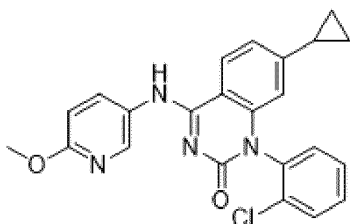


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.98 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 0.71-0.56 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1

【0712】

1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-4- ((6-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) キナゾリン-2 (1H) -オンは、6-メトキシピリジン-3-アミン及び1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 6 5】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=6.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 6.92 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 0.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.70-0.55 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.1

【0713】

10

20

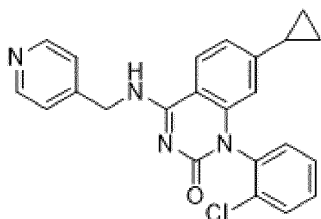
30

40

50

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリジン-4-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化466】



10

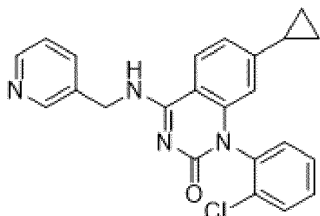
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.13 (dd, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.55 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.91-4.65 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 0.69-0.52 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1

【0714】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリジン-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

20

【化467】



30

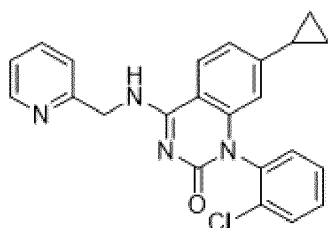
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (dd, $J=8.5$, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.89-4.65 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1

【0715】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリジン-2-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

【化468】



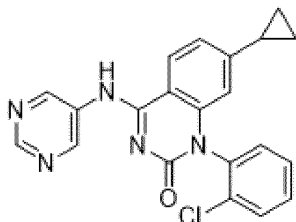
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.54 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.68 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.95-4.72 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1

【0716】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリミジン-5-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、ピリミジン-5-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化469】

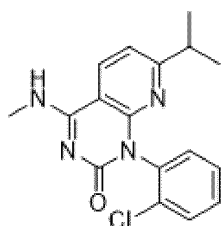


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.05

【0717】

1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化470】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.40 (dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=8.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1

【0718】

1-(2-クロロフェニル)-7-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(ジフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

10

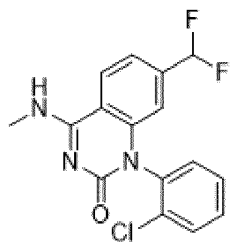
20

30

40

50

【化 4 7 1】

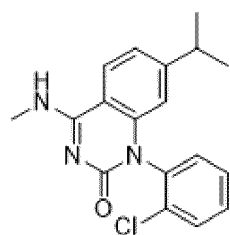


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (td, $J=55.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.01 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.0

【0 7 1 9】

1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-イソプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 7 2】

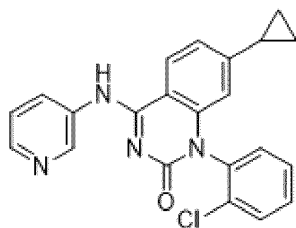


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.05 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1

【0 7 2 0】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリジン-3-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-アミノピリジン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 7 3】



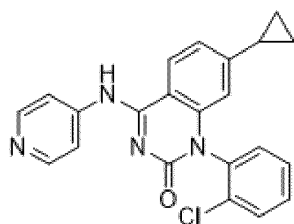
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43-8.19 (m, 3H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.64-7.40 (m, 4H), 6.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.05

【0 7 2 1】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-アミノピリジン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

より調製した。

【化 4 7 4】

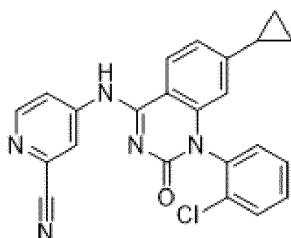


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.39 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (bs, 2H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H)。
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.05

【0 7 2 2】

4-((1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)ピコリノニトリルは、4-アミノピコリノニトリル及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 7 5】

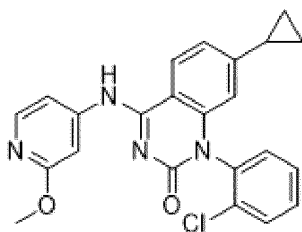


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H)。
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.1

【0 7 2 3】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-メトキシピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 7 6】



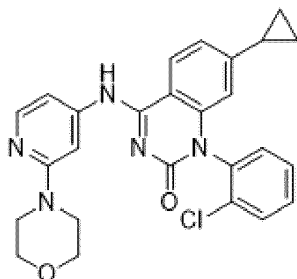
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.16-8.01 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 5H), 6.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (4H), 1.93-1.82 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 0.70-0.52 (m, 2H)。
 m/z

$[M+H]^+$ 419.1

【0724】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-モルホリノピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化477】



10

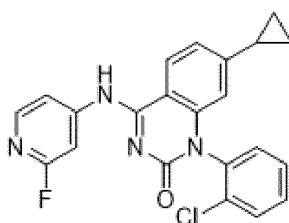
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.62-7.41 (m, 5H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 5H), 1.93-1.80 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.68-0.56 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 474.1

20

【0725】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-フルオロピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化478】



30

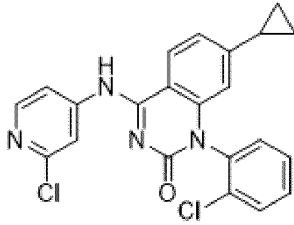
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (bs, 1H), 8.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.82 (bs, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 6.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.70-0.58 (m, 2H). m/z $[M+H]^+$ 407.0

1-(2-クロロフェニル)-4-((2-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オンは、2-クロロピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 7 9】

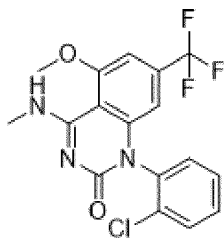


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (bs, 1H), 8.33 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 8.16 (bs, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.66-7.41 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 0.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.72-0.54 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.0

【0 7 2 6】

1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 8 0】

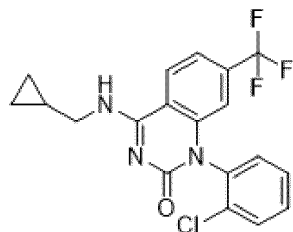


m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.1

【0 7 2 7】

1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 8 1】



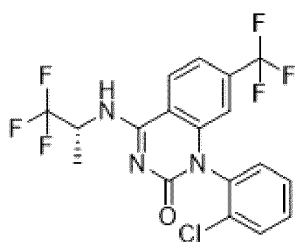
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.49 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.52 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.38-0.29 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1

【0 7 2 8】

(R)-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換える

ことにより調製した。

【化 4 8 2】

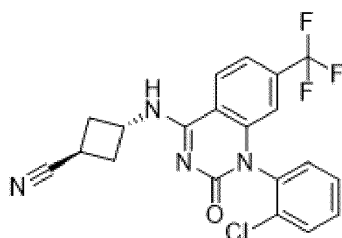


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03-8.92 (m, 1H), 8.66 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.53 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (h, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.34-1.15 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.0

【0 7 2 9】

(*trans*)-3-((1-((2-chlorophenyl)-2-oxo-7-(trifluoromethyl)kinazolin-4-yl)amino)cyclobutyl)propan-1-one nitrileは、(*trans*)-3-amino-1-cyclobutylpropan-1-one nitrile及び1-((2-chlorophenyl)-7-(trifluoromethyl)kinazolin-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 8 3】

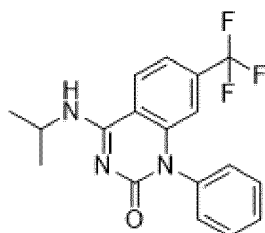


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.93 (p, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 4H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.05

【0 7 3 0】

4-((isopropylamino)-1-phenyl-7-(trifluoromethyl)kinazolin-2(1H)-オンは、isopropylamin-1-phenyl-7-(trifluoromethyl)kinazolin-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 8 4】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.1

【0 7 3 1】

1-((2-chlorophenyl)-4-((isopropylamino)-7-(trifluoromethyl)kinazolin-2(1H)-オンに置き換えることにより調製した。

10

20

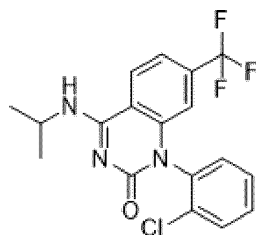
30

40

50

ル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、イソプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化485】



10

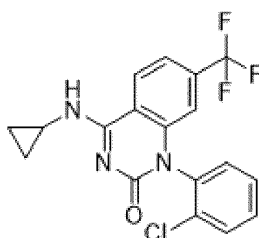
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.52 (h, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.25 (m, 6H). m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 382.0

【0732】

1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、シクロプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

20

【化486】



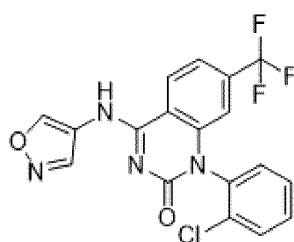
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.68 (bs, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 0.85 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 380.0

30

【0733】

1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化487】



m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 406.75

40

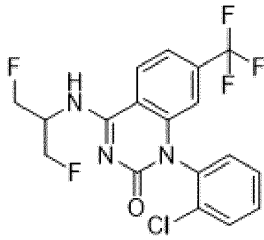
【0734】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、1,3-ジフルオ

50

ロプロパン-2-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化488】



10

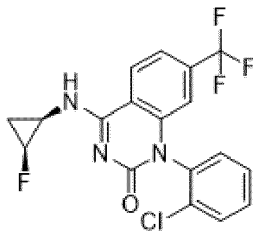
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.89-4.62 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.1

【0735】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

20

【化489】



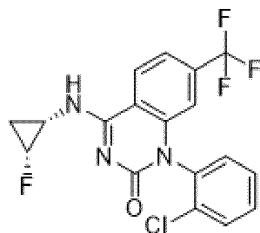
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 4.90 (d, $J=65.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.05

30

【0736】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化490】



40

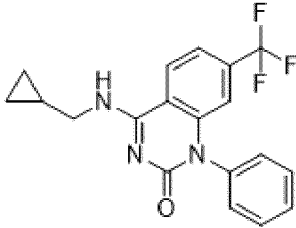
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 4.90 (d, $J=65.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.1

50

【0737】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化491】



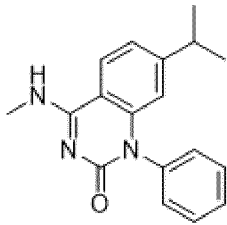
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.90 (bs, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.51 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.1

【0738】

7-イソプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、7-イソプロピル-1-フェニルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化492】



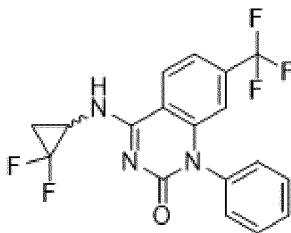
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 1.04 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.2

【0739】

4-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化493】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.56 (t, $J=7.$

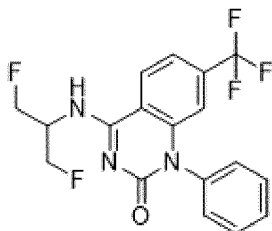
50

7 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.18-5.87 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H)。m/z [M+H]⁺ 382.05.

【0740】

4-((1,3-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1,3-ジフルオロプロパン-2-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化494】



10

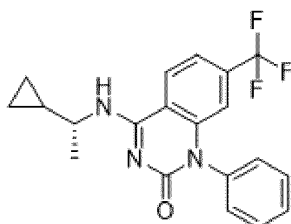
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.8 Hz, 3H), 7.56 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.76-4.62 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 384.1

【0741】

20

(R)-4-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-1-シクロプロピルエタナー-1-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化495】



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 4H), 7.16 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.67 (q, J=7.6 Hz, 1H), 2.34-2.27 9m, 1H), 1.13 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99-0.87 (m, 2H), 0.40-0.22 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 374.1

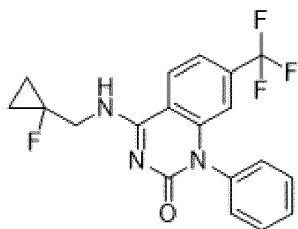
【0742】

4-(((1-フルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1-フルオロシクロプロピル)メタンアミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

40

50

【化 4 9 6】

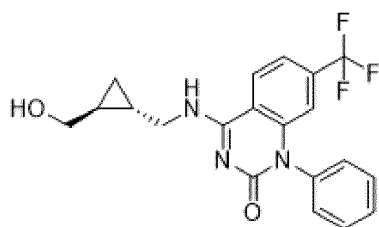


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.02 (dd, $J=21.5$, 5.4 Hz, 2H), 1.07 (d, $J=19.0\text{Hz}$, 2H), 0.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.1

【0743】

4-((trans)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(trans-2-(アミノメチル)シクロプロピル)メタノール及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 9 7】

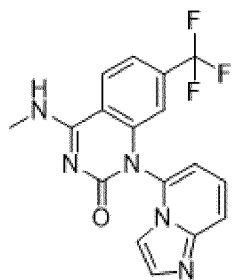


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.48 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.36-3.19 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 1H), 0.52-0.35 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【0744】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 4 9 8】

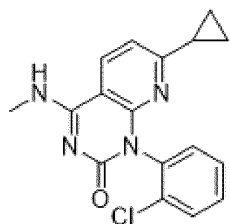


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.1

【0745】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化499】



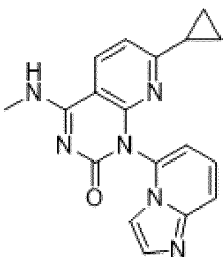
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.34 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.99 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.54-0.47 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.1

【0746】

7-シクロプロピル-1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、7-シクロプロピル-1-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化500】



20

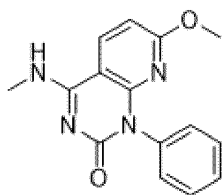
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.1

【0747】

7-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オンは、7-メトキシ-1-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンに置き換えることにより調製した。

【化501】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, J

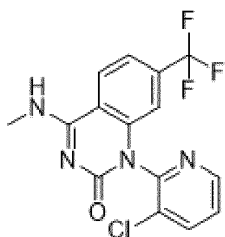
50

=8.6Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (d, J=2.7Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 283.1

【0748】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化502】



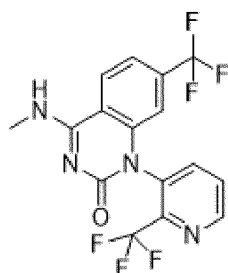
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.03 (d, J=4.3Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 355.0

【0749】

4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化503】



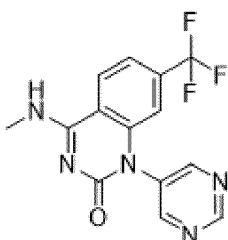
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.01 (t, J=6.3Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.02 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 389.1

【0750】

4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(ピリミジン-5-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化504】



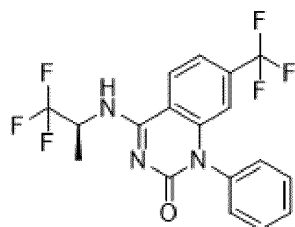
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.03 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.1

【0751】

(S)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化505】

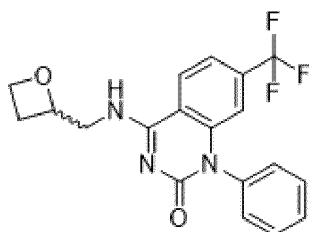


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.48 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.1.

【0752】

4-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、オキセタン-2-イルメタンアミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化506】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.01 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 3.92-3.71 (m, 2H), 2.69 (q, $J=8.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1

【0753】

4-(((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1R,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

10

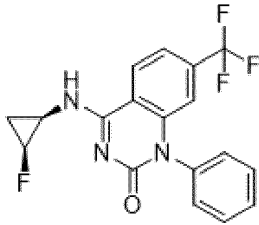
20

30

40

50

【化507】

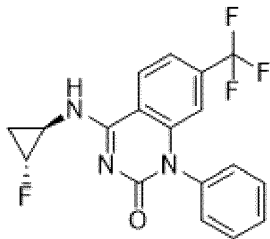


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.37 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.89 (d, $J=65.1\text{Hz}$, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1

【0754】

4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(trans)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンHCl及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化508】

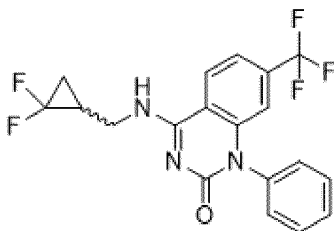


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.88 (d, $J=63.1\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1

【0755】

4-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタンアミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化509】



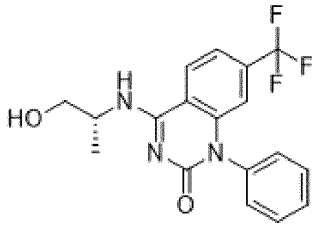
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.1

【0756】

(R)-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-2-アミノプロパン

－１－オール及び１－フェニル－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンに置き換えることにより調製した。

【化５１０】



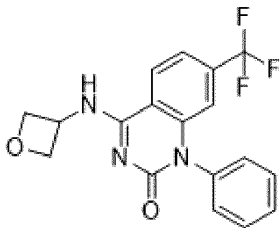
10

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.45 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J=40\text{Hz}$, 1H), 1.24 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1.

【０７５７】

４－（オキセタン－３－イルアミノ）－１－フェニル－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オンは、オキセタン－３－アミン及び１－フェニル－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンに置き換えることにより調製した。

【化５１１】



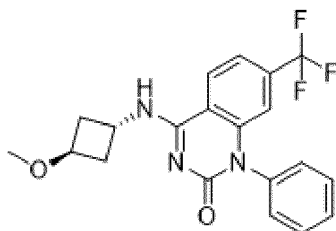
20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 7.33 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.16 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.88 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.70 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.1

【０７５８】

４－（（*trans*）－３－メトキシシクロブチル）アミノ）－１－フェニル－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オンは、（*trans*）－３－メトキシシクロブタン－１－アミン及び１－フェニル－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンに置き換えることにより調製した。

【化５１２】



40

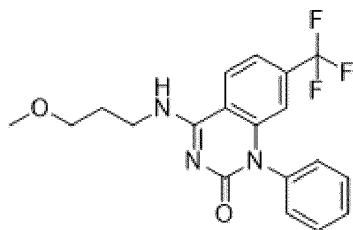
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【０７５９】

50

4-((3-メトキシプロピル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-メトキシプロパン-1-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化513】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.57 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.91 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

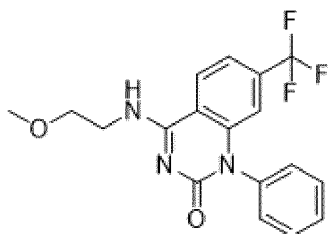
378.1

【0760】

4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-メトキシエタン-1-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

20

【化514】



30

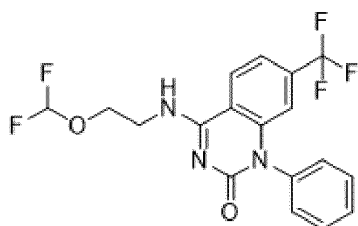
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.61 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.32 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1

【0761】

4-((2-(ジフルオロメトキシ)エチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-(ジフルオロメトキシ)エタン-1-アミン及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化515】

40



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.36 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J=75.8\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3

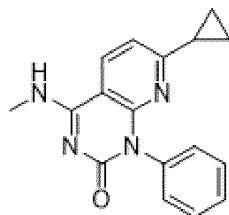
50

.82-3.73 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 400.1

【0762】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化516】



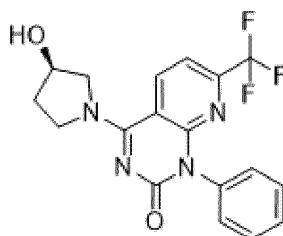
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.97 (d, J=4.3Hz, 3H), 1.98 (p, J=6.6Hz, 1H), 0.82 (d, J=7.7Hz, 2H), 0.54-0.46 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 293.1

【0763】

(R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-3-オール及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化517】



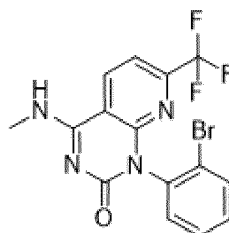
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (br s, 1H), 7.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.03 (t, J=11.5Hz, 2H)

【0764】

1-(2-ブロモフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-ブロモフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化518】



40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (br s, 1H), 8.81 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H)。m/z [M+

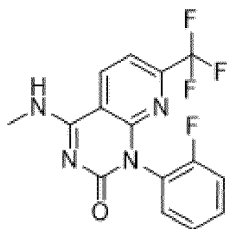
50

H]⁺ 401.0, 399.0

【0765】

1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化519】



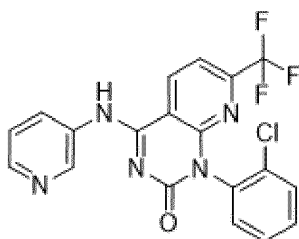
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 3.03 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 339.1

【0766】

1-(2-クロロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、ピリジン-3-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化520】



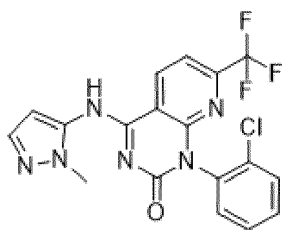
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 9.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.9Hz, 4H)。m/z [M+H]⁺ 418.0

【0767】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化521】



40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.33 (s, 1

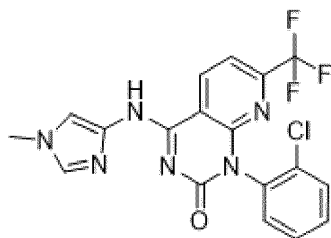
50

H), 7.88 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 421.0

【0768】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化522】

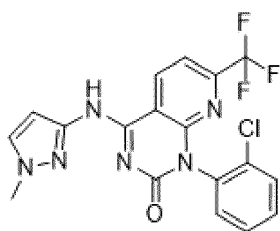


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.53 (dd, $J=5.9, 3.2\text{Hz}$, 3H), 7.44 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 421.0

【0769】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化523】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, $J=27.4\text{Hz}$, 4H), 6.32 (s, 1H), 3.77 (s, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 421.0

【0770】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

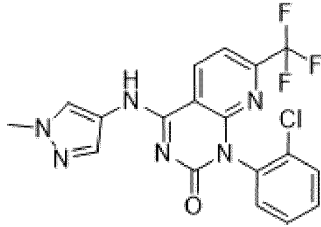
20

30

40

50

【化 5 2 4】

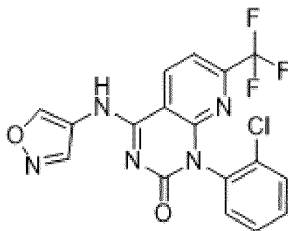


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.0

【0 7 7 1】

1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 2 5】

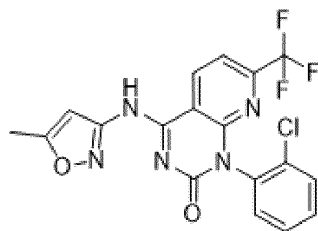


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.02 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.0

【0 7 7 2】

1-(2-クロロフェニル)-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 2 6】



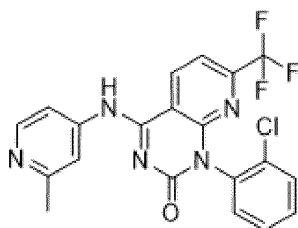
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 4H), 6.25 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.05

【0 7 7 3】

1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、2-

メチルピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化527】



10

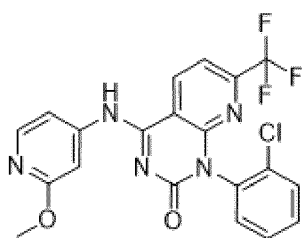
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$, 1H), 7.66 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.38 (m, 3H), 6.70 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)

【0774】

1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシピリジン-4-イル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、2-メトキシピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

20

【化528】



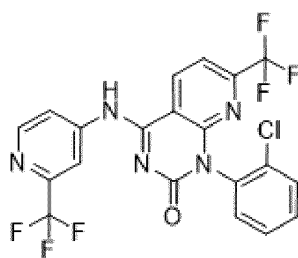
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.1

30

【0775】

1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化529】



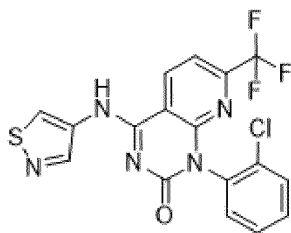
40

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.59-7.42 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.05

【0776】

50

1-(2-クロロフェニル)-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソチアゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。
【化530】



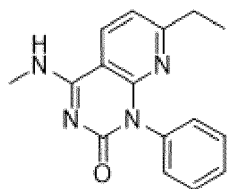
10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.63 (s, 1H), 9.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.59-7.38 (m, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.0
【0777】

7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-エチル-1-フェニルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化531】

20

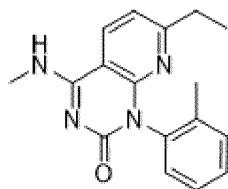


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (br, 1H), 8.37 (d, $J=8.2, 1\text{H}$), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$, 1H), 2.98 (d, $J=4.5$, 3H), 2.56 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.00 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.2
【0778】

30

7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-エチル-1-(o-トリル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化532】



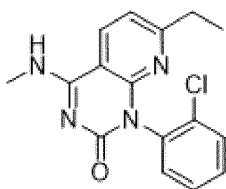
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (br s, 1H), 8.39 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 3.04-2.94 (s, 3H), 2.55 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.90 (s, 3H), 0.98 (t, $J=7.6$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.15
【0779】

1-(2-クロロフェニル)-7-エチル-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 5 3 3】

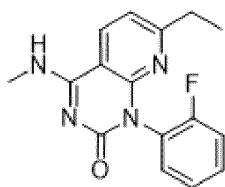


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (br s, 1H), 8.40 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.16 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.58 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 0.99 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1

【0 7 8 0】

7-エチル-1-(2-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-フルオロフェニル)-7-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 3 4】

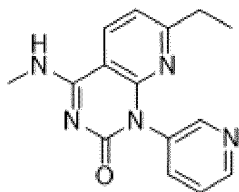


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J=8.0$, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.3$, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.79-2.59 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.33 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1

【0 7 8 1】

7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-エチル-1-(ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 3 5】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.19 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.70 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.33 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.10 (dd, $J=8.5, 6.7\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.15

【0 7 8 2】

1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

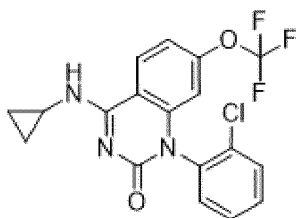
20

30

40

50

【化536】

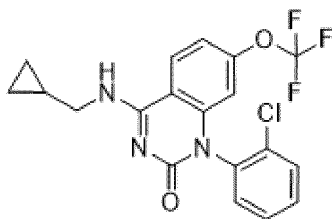


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.55-7.36 (m, 1H), 7.17 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 0.95 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 0.80 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.0

【0783】

1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化537】

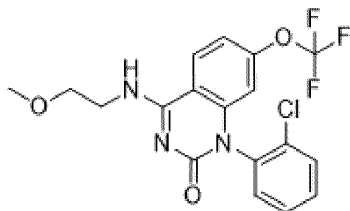


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.20 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.53 (m, 2H), 1.40-1.19 (m, 1H), 0.60 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.39 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.0

【0784】

1-(2-クロロフェニル)-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-メトキシエタン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化538】



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.43 (s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.0

【0785】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、trans-3-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリ

10

20

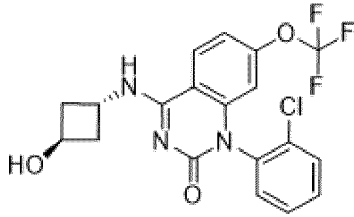
30

40

50

フルオロメトキシ) キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化539】



10

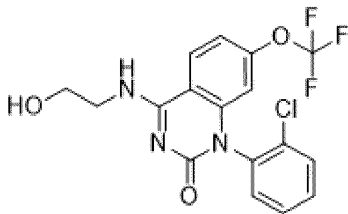
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 4H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.1

【0786】

1-(2-クロロフェニル)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-アミノエタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化540】

20



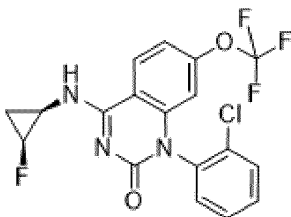
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1

30

【0787】

1-(2-クロロフェニル)-4-(((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化541】



40

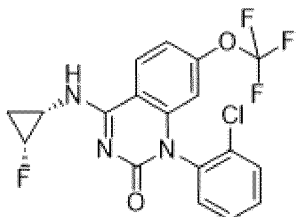
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.86 (d, $J=64.6\text{Hz}$, 1H), 3.06 (br s, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.05

【0788】

50

1-(2-クロロフェニル)-4-(((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化542】

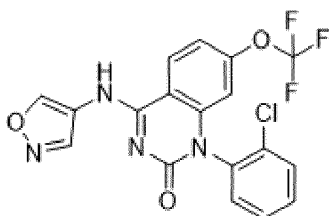


10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.86 (d, $J=64.6\text{Hz}$, 1H), 3.06 (br s, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.05 [0789]

1-(2-クロロフェニル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化543】

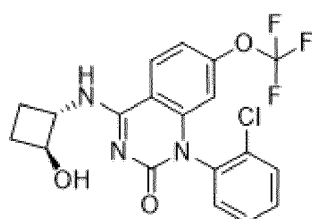


30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.0 [0790]

1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化544】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.23 (m, 1H),

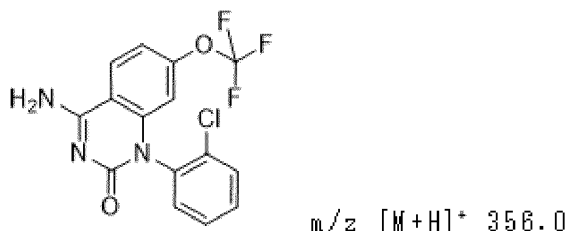
50

2.24 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 426.1

【0791】

4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、THF中のアンモニア(2M)及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化545】

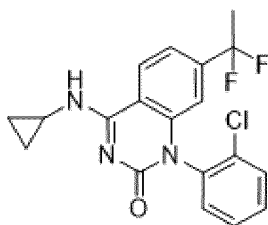


10

【0792】

1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルアミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロパンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化546】



20

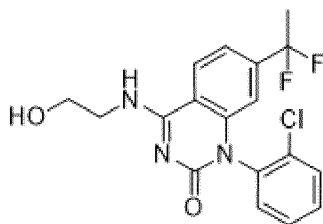
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 1.82 (t, J=18.4Hz, 2H), 1.31 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.2Hz, 1H), 0.81 (m, 1H)。m/z [M+H]⁺ 376.1

30

【0793】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-アミノエタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化547】



40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.97-3.72 (m, 4H), 1.83 (t, J=18.1, 3H)。m/z [

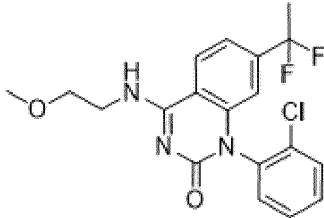
50

$M+H]^+ 380.05$

【0794】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((2-メトキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-メトキシエタン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化548】



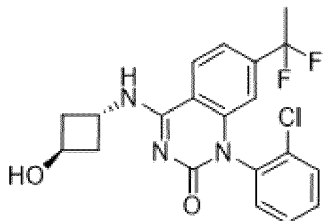
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.83 (t, $J=18.4$, 3H)。 m/z $[M+H]^+ 394.05$

【0795】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((trans)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ-キナゾリン-2(1H)-オンは、trans-3-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化549】



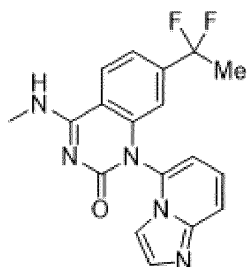
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 4H), 1.83 (t, $J=18.4$, 3H)。 m/z $[M+H]^+ 406.1$

【0796】

7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化550】

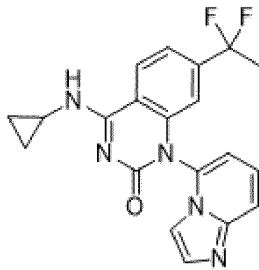


50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.78 (t, $J=18.5$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1

【0797】

4-((シクロプロピルアミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルアミン及び7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。
【化551】



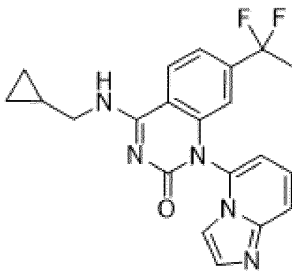
10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.50 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.80 (t, $J=18.5$, 3H), 0.98 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.86 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.2

【0798】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化552】



30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.54 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 1.81 (t, $J=18.5$, 3H), 1.33 (m, 1H), 0.62 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.42 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2

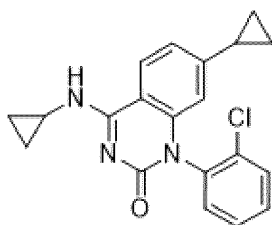
【0799】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

50

【化 5 5 3】

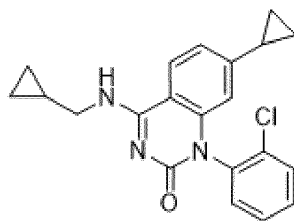


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.93 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.78 (m, 2H), 0.61 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.1

【0800】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 5 4】

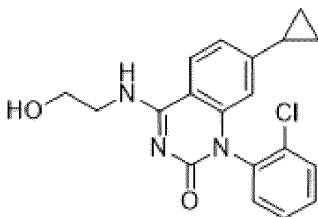


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 2H), 0.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H), 0.17 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.1

【0801】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-アミノエタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 5 5】



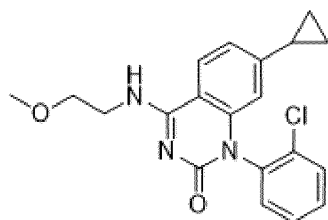
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.62 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1

【0802】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2-メトキシエチル)ア

ミノ) キナゾリン-2 (1H) -オンは、2-メトキシエタン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化556】



10

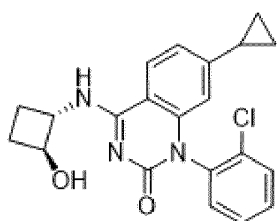
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.01 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 0.62 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.1

【0803】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ) キナゾリン-2 (1H) -オンは、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

20

【化557】



30

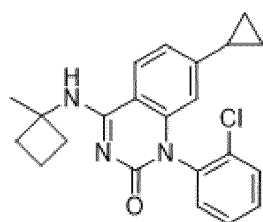
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.02 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.62 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1

【0804】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチルシクロブチル)アミノ) キナゾリン-2 (1H) -オンは、1-メチルシクロブタン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化558】

40



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48-7.26 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.31

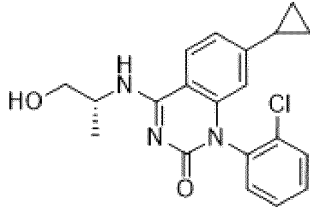
50

(m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.00 (d, J=8.1Hz, 2H), 0.67-0.45 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 380.15

【0805】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-2-アミノプロパン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化559】



10

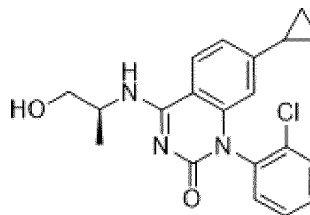
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (d, J=8.4, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.77-4.53 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.01 (d, J=8.1Hz, 2H), 0.62 (s, 2H)。m/z [M+H]⁺ 370.1

20

【0806】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(S)-2-アミノプロパン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化560】



30

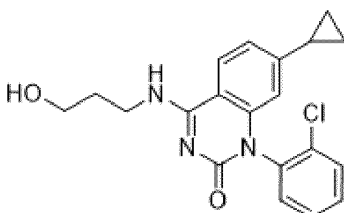
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (d, J=8.4, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.77-4.53 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.01 (d, J=8.1Hz, 2H), 0.62 (s, 2H)。m/z [M+H]⁺ 370.1

【0807】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-アミノプロパン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

【化561】

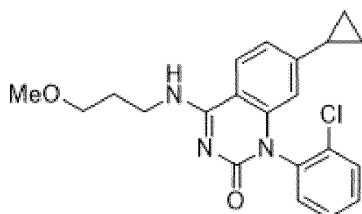


50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (d, $J=5.9$, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 1.96 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.71-0.49 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.1
【0808】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-メトキシプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

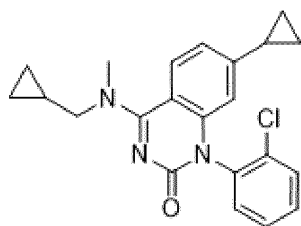
【化562】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 (d, $J=8.5$, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 7.43 (br s, 1H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.72 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J=6.1$, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.02 (quin, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 1.01 (br s, 2H), 0.61 (dq, $J=4.8$, 2.5Hz, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.1
【0809】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化563】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 0.67 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.15
【0810】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((5-メチルイソオキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-メチルイソオキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

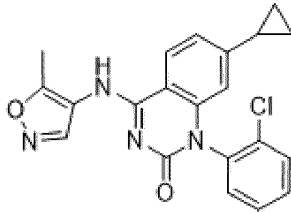
20

30

40

50

【化 5 6 4】

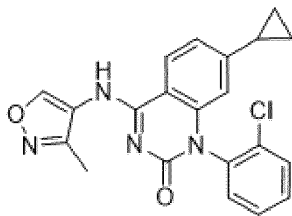


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.24 (s, 1H), 8.29-8.09 (m, 1H), 7.74 (d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.47 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.88 (br s, 1H), 1.05 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 0.67 (br s, 2H).
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1

【0811】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3-メチルイソキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-メチルイソキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 6 5】

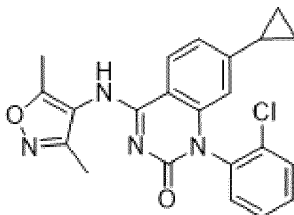


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.7 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H), 7.46 (br s, 1H), 7.03 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.87 (br s, 1H), 1.05 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 0.65 (br s, 2H).
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1

【0812】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3,5-ジメチルイソキサゾール-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 6 6】



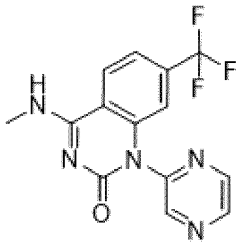
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.04 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.75-0.50 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.1

【0813】

4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キ

ナゾリン-2 (1H) -オンは、1-(ピラジン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化567】



10

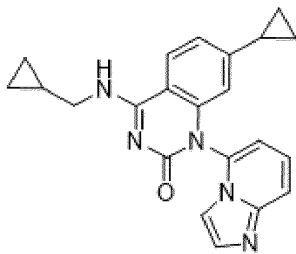
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.18 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.1

【0814】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

20

【化568】



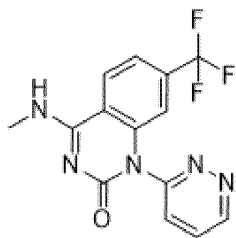
30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (m, 3H), 8.03 (s, 2H), 7.65 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.44-1.26 (m, 1H), 1.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.70 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 0.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 0.39 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.15

【0815】

4-(メチルアミノ)-1-(ピリダジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(ピリダジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化569】



40

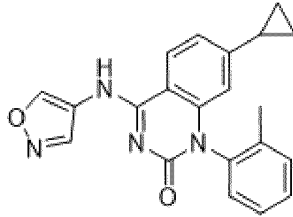
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.04 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.1

50

【0816】

7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)-1-(オートリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び7-シクロプロピル-1-(オートリル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化570】



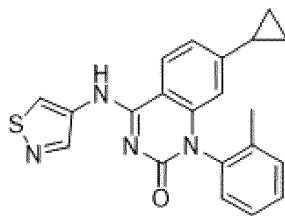
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H), 0.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.61 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1

【0817】

7-シクロプロピル-4-(イソチアゾール-4-イルアミノ)-1-(オートリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、チオイソオキサゾール-4-アミン及び7-シクロプロピル-1-(オートリル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化571】



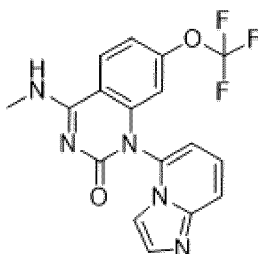
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.83 (br s, 1H), 0.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.62 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.1

【0818】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化572】



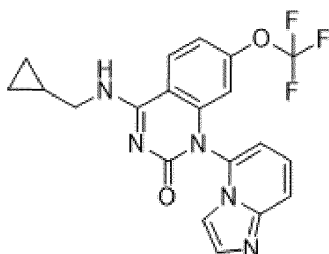
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (br s, 1H), 8.32 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.04 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.1 [0819]

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化573】

10



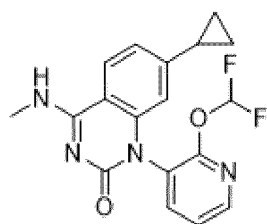
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (br s, 1H), 8.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 1.24 (quin, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 0.53 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 0.34 (br s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.1

【0820】

7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化574】

30



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 0.63 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1

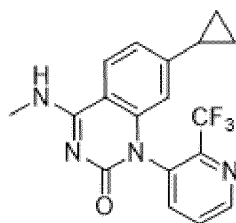
【0821】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

50

【化 5 7 5】

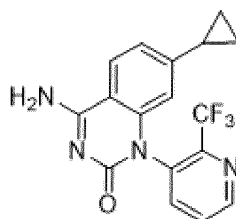


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.99 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.04-2.93 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.61 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.1

【0 8 2 2】

4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、THF中のアンモニア(2M)及び7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 7 6】

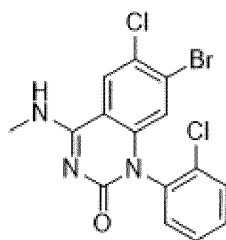


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (s 1H), 8.10-7.88 (m, 3H), 6.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 1.96-1.72 (m, 1H), 1.03 (dd, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 0.65 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.0

【0 8 2 3】

7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 7 7】



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.06-2.90 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.9

【0 8 2 4】

7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

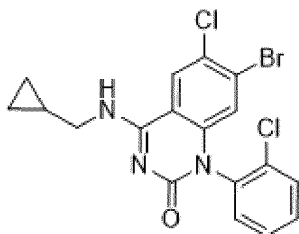
20

30

40

50

【化 5 7 8】



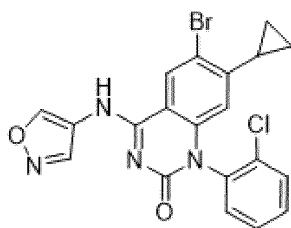
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.73-7.56 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 2.67 (br s, 1H), 1.26 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.9

10

【0 8 2 5】

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンに置き換えることにより調製した。

【化 5 7 9】



20

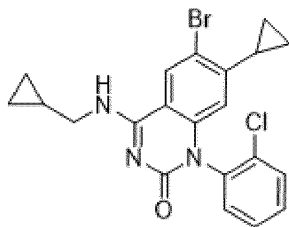
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 1.06 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.39 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.0

【0 8 2 6】

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

30

【化 5 8 0】



40

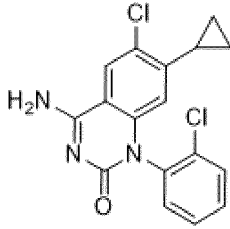
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.53-7.34 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.19 (s, 1H), 0.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.51 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.35-0.22 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.0

【0 8 2 7】

4-アミノ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オンは、THF中のアンモニア(2M)及び6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 5 8 1】

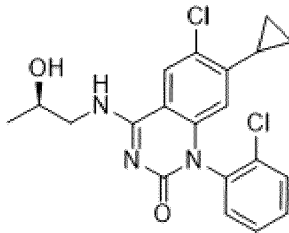


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.13-0.96 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.0

【0 8 2 8】

(R)-6-chloro-1-(2-chlorophenyl)-7-cyclopropyl-4-((2-hydroxycyclopropyl)amino)quinazolin-2(1H)-oneは、(R)-2-amino-3-methyl-1-propanolおよび6-chloro-1-(2-chlorophenyl)-7-cyclopropylquinazolin-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 8 2】

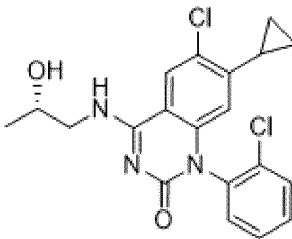


m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.05

【0 8 2 9】

(S)-6-chloro-1-(2-chlorophenyl)-7-cyclopropyl-4-((2-hydroxycyclopropyl)amino)quinazolin-2(1H)-oneは、(S)-2-amino-3-methyl-1-propanolおよび6-chloro-1-(2-chlorophenyl)-7-cyclopropylquinazolin-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 8 3】



m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1

【0 8 3 0】

5-fluoro-4-((trans)-2-fluorocyclopropylamino)-1-phenyl-7-(trifluoromethyl)quinazolin-2(1H)-oneは、trans-2-fluorocyclopropan-1-amine及び5-fluoro-1-phenyl-7-(trifluoromethyl)quinazolin-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

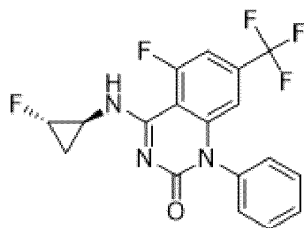
20

30

40

50

【化 5 8 4】

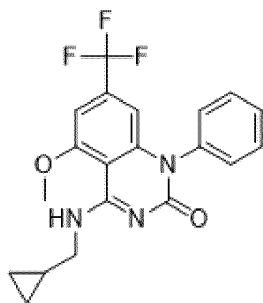


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.38 (br s, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.92 (d, $J=64.9\text{Hz}$, 1H), 3.08 (br s, 1H), 1.40 (br d, $J=25.4\text{Hz}$, 1H), 1.27 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.1

【 0 8 3 1】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 8 5】

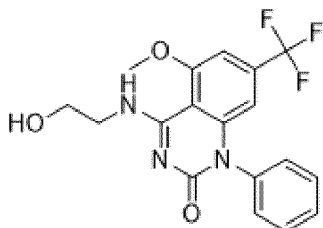


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (m, 1H), 7.56 (dt, $J=30.6, 7.5\text{Hz}$, 3H), 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 0.50 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.35 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【 0 8 3 2】

4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-アミノエタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 8 6】



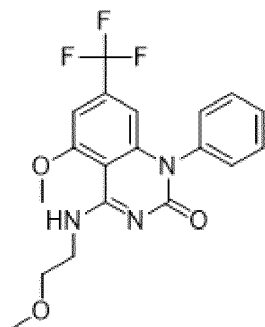
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.11 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 3.71 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1

【 0 8 3 3】

5-メトキシ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフ

ルオロメチル) キナゾリン-2 (1 H) -オンは、2-メトキシエタン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化587】



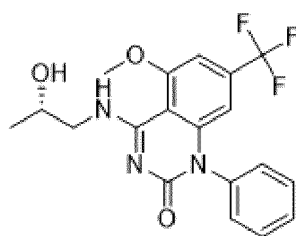
m/z $[M+H]^+$ 394.1

10

【0834】

(S)-4-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1 H) -オンは、(S)-2-アミノプロパン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化588】



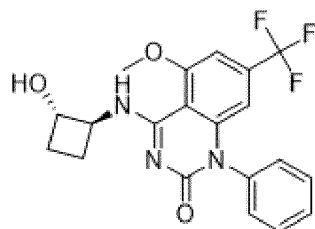
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (m, 1H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.31 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03-3.90 (br s, 1H), 3.64 (dd, $J=12.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J=6.3$, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 394.1

【0835】

4-((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1 H) -オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2, 4 (1 H, 3 H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化589】



m/z $[M+H]^+$ 406.1

30

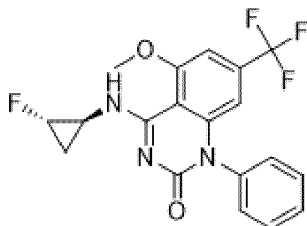
40

【0836】

50

4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化590】



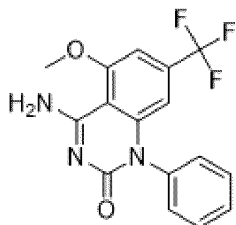
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.57 (s, 1H), 7.76-7.51 (m, 3H), 7.33 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.22 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.05

【0837】

4-アミノ-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、THF中のアンモニア(2M)及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化591】



20

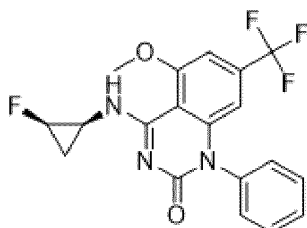
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (m, 4H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.16 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.0

【0838】

4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化592】



40

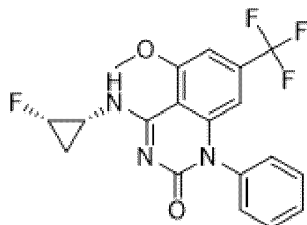
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 3.90 (a

50

ppar q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.14 (br d, $J=26.1\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[M+H]^+$ 394.05
【0839】

4-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化593】



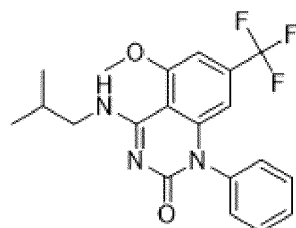
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 3.90 (appar q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.14 (br d, $J=26.1\text{Hz}$, 1H)。 m/z $[M+H]^+$ 394.05
【0840】

20

4-(イソブチルアミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、sec-ブチルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化594】



30

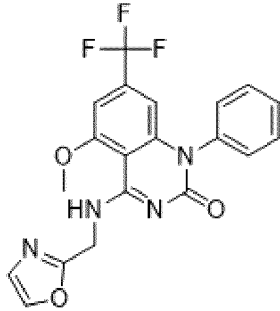
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.72-7.53 (m, 3H), 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.53 (d, $J=7.1$, 2H), 2.13 (appar q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.06 (d, $J=6.9$, 8H)。 m/z $[M+H]^+$ 392.15

【0841】

5-メトキシ-4-((オキサゾール-2-イルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、オキサゾール-2-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

【化 5 9 5】



10

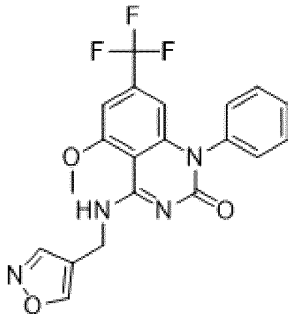
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 3H), 7.38-7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20 (s, 3H).
 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1

【0 8 4 2】

4-((イソオキサゾール-4-イルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 9 6】

20



30

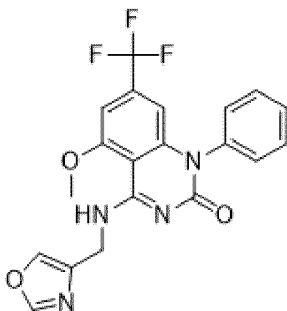
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76-7.52 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.1

【0 8 4 3】

5-メトキシ-4-((オキサゾール-4-イルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、オキサゾール-4-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 5 9 7】

40



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71-7.54 (m, 3H), 7.

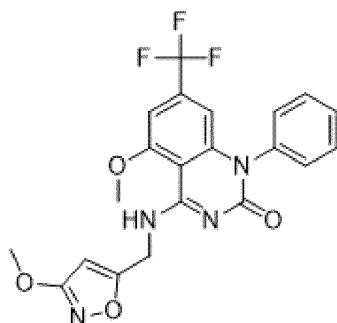
50

33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.17 (1, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 417.1.

【0844】

5-メトキシ-4-((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化598】

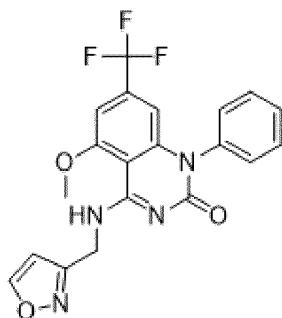


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74-7.51 (m, 3H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.93 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 447.1

【0845】

4-((イソキサゾール-3-イルメチル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソキサゾール-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化599】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 7.73-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.19 (d, $J=2.5$ Hz, 3H)。 m/z $[M+H]^+$ 417.1

【0846】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び7-シクロプロピル-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

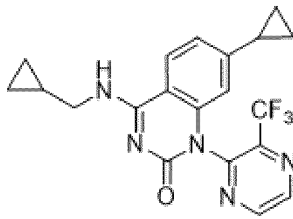
20

30

40

50

【化 6 0 0】

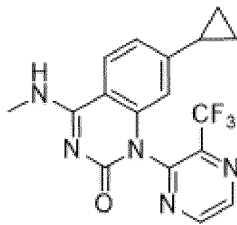


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.5$, 1H), 6.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 3H), 0.48 (m, 2H), 0.38 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.18 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.1

【0 8 4 7】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(3-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 0 1】

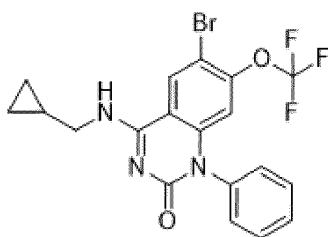


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.69 (br s, 1H), 0.83 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 3H), 0.49 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.1

【0 8 4 8】

6-ブロモ-4-(シクロプロピルメチル)アミノ-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び6-ブロモ-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 0 2】



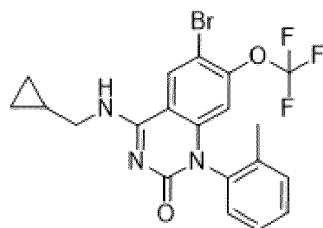
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.62 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.49 (s, 1H), 3.51 (d, $J=6.9$, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.60 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.38 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.1, 454.1

【0 8 4 9】

6-ブロモ-4-(シクロプロピルメチル)アミノ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン

及び 6-ブromo-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化603】



10

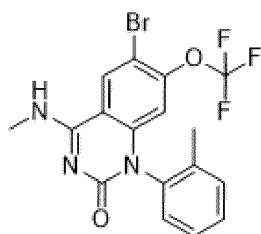
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.65 (s, 1H), 7.56-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.06 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 0.61 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 0.38 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.0, 470.0

【0850】

6-ブromo-4-(メチルアミノ)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブromo-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化604】

20



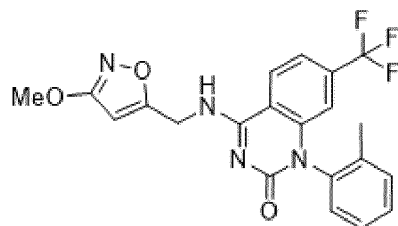
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.0, 428.0

30

【0851】

4-((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)アミノ-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メタンアミン及び1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化605】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.94 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 2.05 (d, $J=2.6$ Hz, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.1

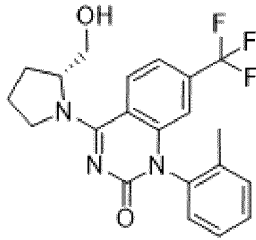
【0852】

(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)

50

)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-2-イルメタノール及び1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化606】



10

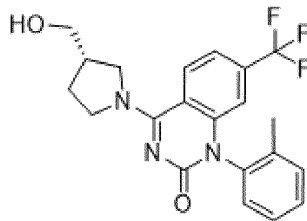
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (t, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.23 (dd, $J=19.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.27-1.97 (m, 6H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1

【0853】

(S)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(S)-ピロリジン-3-イルメタノール及び1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

20

【化607】



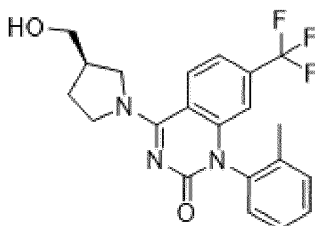
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (q, $J=8.9, 7.9\text{Hz}$, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (dd, $J=12.3, 2.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1

【0854】

(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-3-イルメタノール及び1-(o-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化608】



40

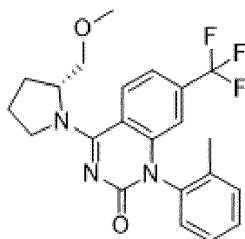
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.69 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.93 (s, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1

50

【0855】

(R)-4-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化609】



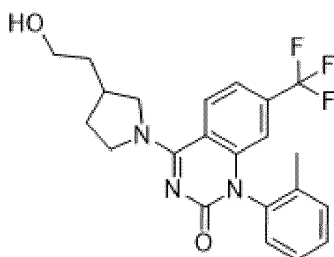
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.49-8.22 (m, 1H), 7.50 (dt, $J=23.2, 7.9\text{Hz}$, 4H), 7.31-7.10 (m, 1H), 6.69 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.18 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.06 (dd, $J=30.0, 2.3\text{Hz}$, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.1

【0856】

4-(3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、2-(ピロリジン-3-イル)エタン-1-オール及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化610】



30

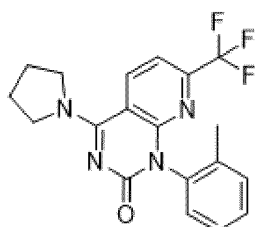
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (s, 1H), 7.61-7.37 (m, 4H), 7.23 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (apparent d, $J=23.1\text{Hz}$, 3H), 1.79 (m, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.1

【0857】

4-(ピロリジン-1-イル)-1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、ピロリジン及び1-(オートル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

【化611】



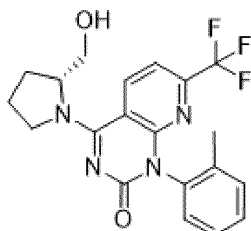
50

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.96-8.75 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=8.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.26 (m, 3H), 7.14 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (m, $J=61.3\text{Hz}$, 4H), 2.13 (m, 4H), 2.02 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.2

【0858】

(R)-4-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-2-イルメタノール及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化612】

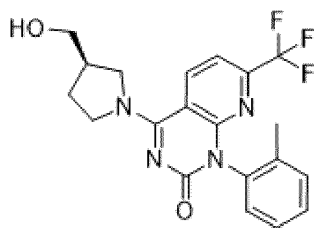


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.28 (m, 3H), 7.14 (dd, $J=23.5, 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.21-3.99 (m, 3H), 3.83 (ddt, $J=11.4, 5.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.19 (dd, $J=19.4, 10.9\text{Hz}$, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.97 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.00

【0859】

(R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-3-イルメタノール及び1-(オートリル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化613】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.25 (m, 3H), 7.14 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.07 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.00

【0860】

4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(MeOH中7M溶液)及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンに置き換え、使用することにより調製した。

10

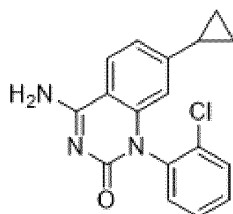
20

30

40

50

【化 6 1 4】

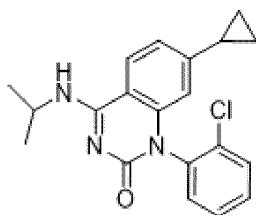


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15-7.84 (m, 3H), 7.73 (dt, $J=6.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.39 (m, 3H), 6.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 1.91-1.73 (m, 1H), 0.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.61 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.00

【0 8 6 1】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 1 5】

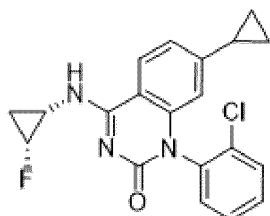


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.72 (q, $J=3.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.39 (m, 3H), 6.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.49 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.34-1.17 (m, 5H), 0.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.59 (s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.20

【0 8 6 2】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 1 6】

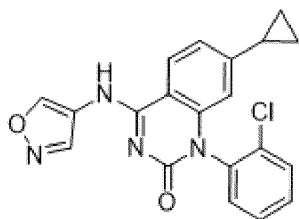


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 (h, $J=4.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.40 (m, 3H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (d, $J=65.2\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dt, $J=20.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.05 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.45-1.14 (m, 3H), 0.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.60 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.00

【0 8 6 3】

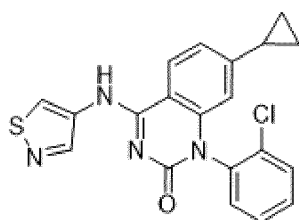
1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-アミン及び1-(

【化 6 1 7】



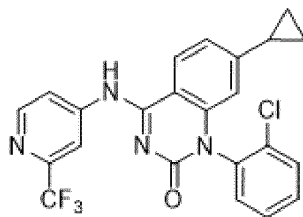
【 0 8 6 4 】

【化 6 1 8】



【 0 8 6 5 】

【化 6 1 9】



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, J=13.3Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J=17.1Hz, 3H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 0.68 (s, 2H). m

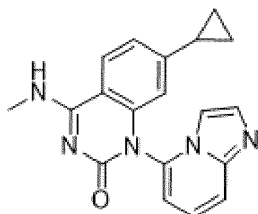
50

/z [M+H]⁺ 457.00

【0866】

7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化620】



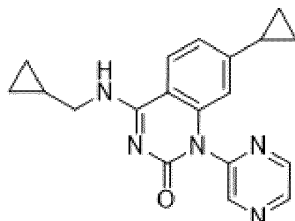
10

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.42 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57-7.29 (m, 3H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.05 (d, J=2.1Hz, 3H), 1.69 (t, J=6.8Hz, 1H), 0.86 (d, J=8.7Hz, 2H), 0.47 (d, J=15.0Hz, 2H)。 m/z [M+H]⁺ 332.00

【0867】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化621】



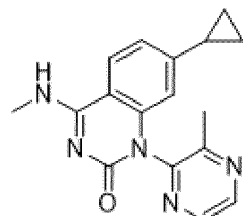
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=2.8Hz, 2H), 8.69 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.39 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 0.95 (d, J=7.9Hz, 2H), 0.65 (d, J=5.1Hz, 2H), 0.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 0.31 (d, J=4.9Hz, 2H)。 m/z [M+H]⁺ 334.20

【0868】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化622】



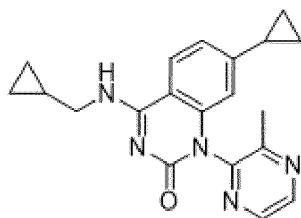
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (d) 8.78-8.53 (m, 3H), 8.02 (dd, $J=8.4$, 2.1Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.29 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 3H), 1.87 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 0.94 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 0.65 (s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.20

【0869】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び7-シクロプロピル-1-(3-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化623】

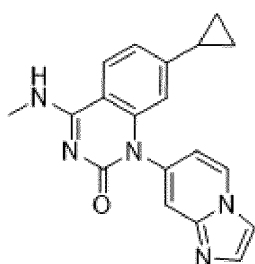


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79-8.53 (m, 3H), 8.20-8.04 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.61 (dt, $J=38.2$, 6.6Hz, 2H), 3.44 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.29 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 1.86 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.95 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 0.66 (s, 2H), 0.50 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 0.31 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.20

【0870】

7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化624】

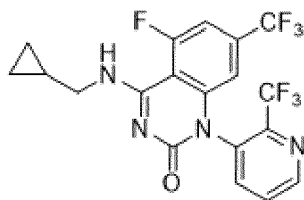


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13-7.95 (m, 1H), 7.96-7.81 (m, 1H), 7.36 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.72 (q, $J=12.2$, 11.5Hz, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.92 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.36 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.24 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 5H), 0.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.70 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.00

【0871】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメチルアミン及び5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 2 5】



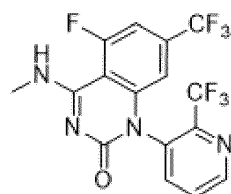
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.45-8.28 (m, 1H), 8.20 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.59-3.37 (m, 2H), 1.27 (s, 1H), 0.59-0.25 (m, 4H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.00

10

【0 8 7 2】

5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 2 6】



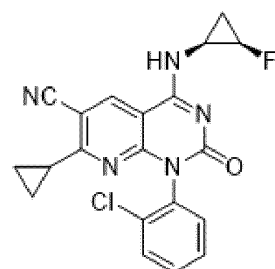
20

【0 8 7 3】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルは、メチルアミンを(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

30

【化 6 2 7】



40

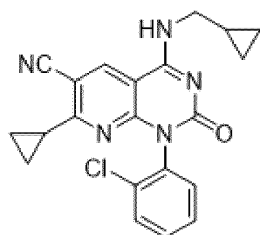
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=63.1\text{Hz}$, 1H), 2.37 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.12-0.96 (m, 3H), 0.75 (d, $J=23.4\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.0

【0 8 7 4】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルは、メチルアミンをシクロプロピルメタンアミンに置き換え、及び1-(2-ク

50

ロクロフェニル) - 7 - シクロプロピル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリルを使用することにより調製した。
【化 6 2 8】



10

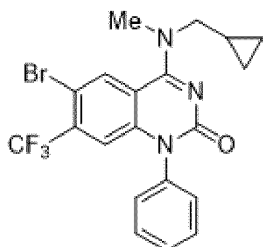
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.75 (d, $J=23.2\text{Hz}$, 2H), 0.56 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.32-0.23 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392.1

【0 8 7 5】

6 - ブロモ - 4 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) - 1 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2 (1H) - オンは、メチルアミンを 1 - シクロプロピル - N - メチルメタンアミンに置き換え、及び 6 - ブロモ - 1 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンを使用することにより調製した。

20

【化 6 2 9】



30

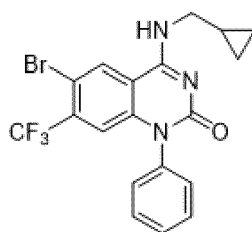
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.65 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.68 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.35 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.0, 454.0

【0 8 7 6】

6 - ブロモ - 4 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) - 1 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2 (1H) - オンは、メチルアミンをシクロプロピルメタンアミンに置き換え、及び 6 - ブロモ - 1 - フェニル - 7 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 3 0】

40



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.55 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.51 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.22-1.

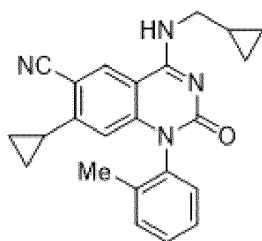
50

11 (m, 1H), 0.57 (d, J=7.1Hz, 2H), 0.31 (d, J=4.0Hz, 2H)。m/z [M+H]⁺ 438.0, 440.0.

【0877】

7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1-(*o*-トリル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンをシクロプロピルメタンアミンに置き換え、及び7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1-(*o*-トリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化631】

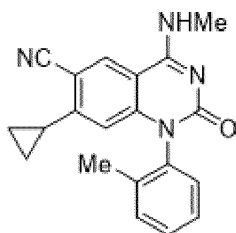


¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.56 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.09 (d, J=8.2Hz, 2H), 0.65 (d, J=7.5Hz, 2H), 0.49 (d, J=4.5Hz, 2H), 0.35 (d, J=4.5Hz, 2H)。m/z [M+H]⁺ 371.2

【0878】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(*o*-トリル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1-(*o*-トリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを用いて調製した。

【化632】



¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.12 (d, J=6.9Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.09 (d, J=7.8Hz, 2H), 0.52-0.45 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 331.2

【0879】

1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンをシクロプロピルメタンアミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

10

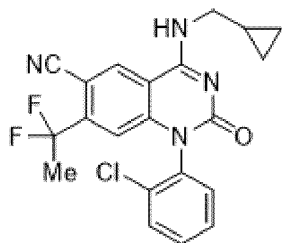
20

30

40

50

【化 6 3 3】

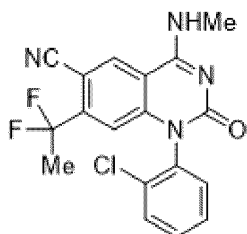


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.76 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 4.9\text{Hz}$, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 1.96 (t, $J=19.1\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.53 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 0.36-0.30 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.0

【0880】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを用いて調製した。

【化 6 3 4】

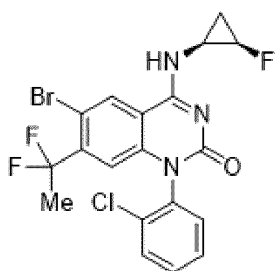


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.95 (t, $J=19.4\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.0

【0881】

6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンを(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換え、及び6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 3 5】

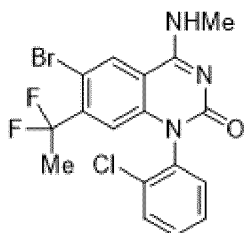


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.89 (d, $J=62.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.96 (t, $J=19.2\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.21 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0, 474.0

【0882】

6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

【化636】



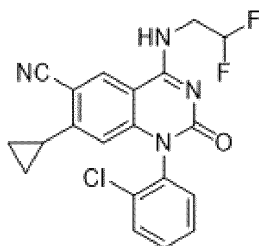
10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=5.4$, 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.96 (t, $J=19.0$ Hz, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.0, 430.0

【0883】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンを2,2-ジフルオロエタン-1-アミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化637】



30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.75 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.50 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J=56.7$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.95 (dq, $J=31.0$, 15.5, 14.6 Hz, 2H), 2.16 (p, $J=7.0$, 6.5 Hz, 1H), 1.09 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 0.41 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.1

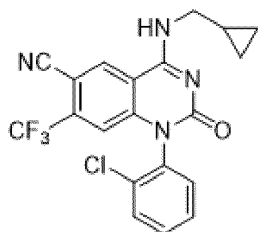
【0884】

1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンをシクロプロピルメタンアミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-2,4-ジオキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

40

50

【化 6 3 8】



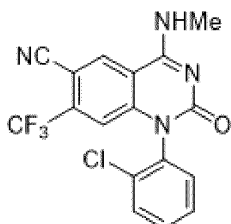
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.78 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.44 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.54 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 0.40-0.29 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0

10

【0 8 8 5】

1- (2-クロロフェニル) - 4- (メチルアミノ) - 2-オキソ-7- (トリフルオロメチル) - 1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1- (2-クロロフェニル) - 2, 4-ジオキソ-7- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化 6 3 9】



20

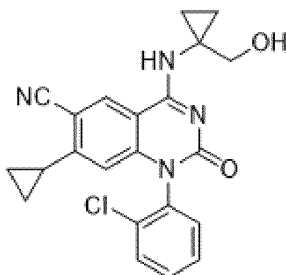
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.78 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.03 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.0

【0 8 8 6】

1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピル-4- ((1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) アミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンを (1-アミノシクロプロピル) メタノールに置き換え、及び 1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

30

【化 6 4 0】



40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.74 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=6.3, 2.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.98 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 2.31 (dd, $J=20.7, 10.0\text{Hz}$, 4H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.08 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 0.39 (s, 2H)

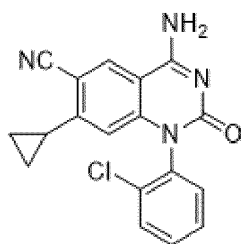
【0 8 8 7】

4-アミノ-1- (2-クロロフェニル) - 7-シクロプロピル-2-オキソ-1, 2

50

ージヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンをアンモニアに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化641】



10

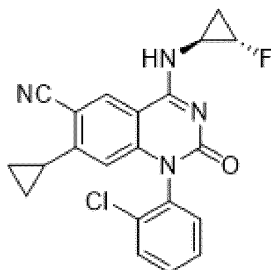
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dt, $J=15.5, 7.4\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.0

【0888】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンを(trans)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

20

【化642】



30

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.01-4.75 (m, 1H), 3.45 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.52 (d, $J=25.1\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 1H), 1.11 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 0.52 (s, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.0

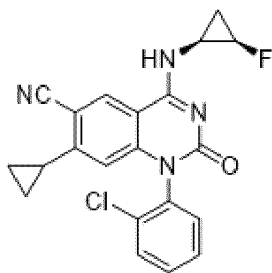
【0889】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、メチルアミンを(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

40

50

【化 6 4 3】

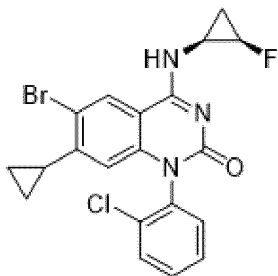


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.45 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.88 (d, $J=66.7\text{Hz}$, 1H), 3.09 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.41 (s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.0

【0890】

6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ-キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンを(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンに置き換え、及び6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 4 4】

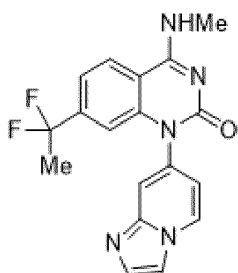


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.77 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 (d, $J=63.8\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.11 (p, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.33 (dd, $J=16.0, 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.20-1.04 (m, 1H), 0.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.46-0.36 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.0/450.0

【0891】

7-(1, 1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-(1, 1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 4 5】



10

20

30

40

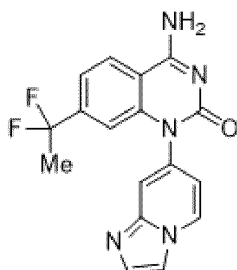
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 8.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.03-2.95 (m, 3H), 1.87 (t, $J=19.0\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.0

【0892】

4-アミノ-7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンをアンモニアに置き換え、及び7-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化646】

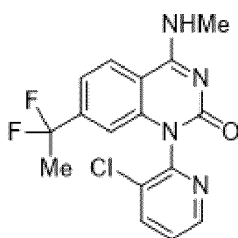


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 1.87 (t, $J=19.1\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1

【0893】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化647】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93-8.84 (m, 1H), 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.02 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 3H), 1.88 (t, $J=19.0\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.0

【0894】

4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンをアンモニアに置き換え、及び1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

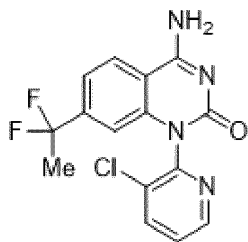
20

30

40

50

【化 6 4 8】

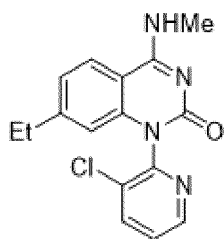


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 1.88 (t, $J=19.0\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.0

【0 8 9 5】

1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-エチル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-エチルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 4 9】

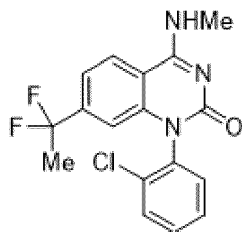


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 8.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.09 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.96 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.0

【0 8 9 6】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを用いて調製した。

【化 6 5 0】



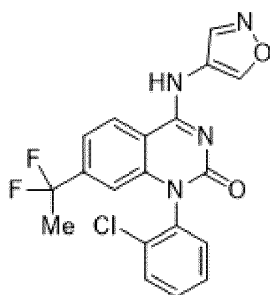
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80-8.74 (m, 1H), 8.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.99 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 3H), 1.85 (t, $J=18.9\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.1

【0 8 9 7】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(イソオキサゾール-4-イルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンをイソオキサゾール-4-アミンに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製し

た。

【化 6 5 1】



10

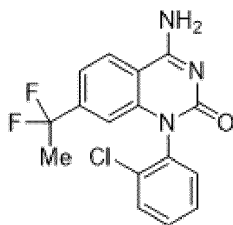
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 1.87 (t, $J=18.8\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.0

【0 8 9 8】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンをアンモニアに置き換え、及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 5 2】

20



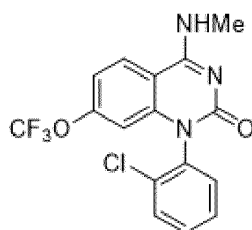
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34-8.24 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.85 (t, $J=18.9\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1

30

【0 8 9 9】

1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて調製した。

【化 6 5 3】



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.98 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.1

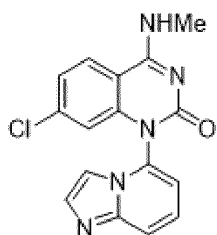
【0 9 0 0】

7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリ

50

ジン-5-イル) キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを用いて調製した。

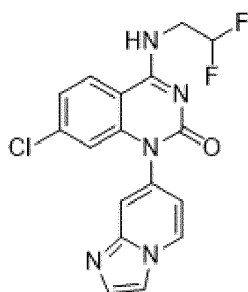
【化654】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.01 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.0 [0901]

7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルアミンを2,2-ジフルオロエタン-1-アミンに置き換え、及び7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化655】

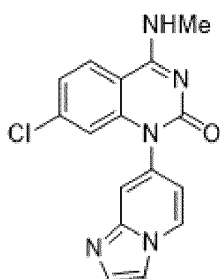


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43-6.09 (m, 1H), 3.92 (t, $J=14.6\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376.0

【0902】

7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化656】



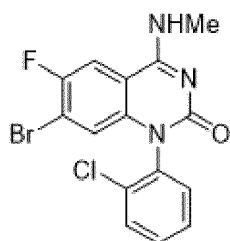
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (dd, $J=11.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.

07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.98 (d, J=3.7Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 326.0

【0903】

7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを用いて調製した。

【化657】



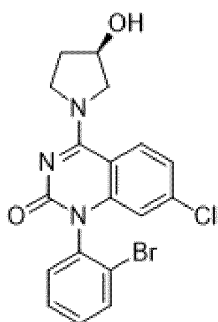
m/z [M+H]⁺ 381.9/384.0

10

【0904】

(R)-1-(2-ブromoフェニル)-7-クロロ-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(R)-ピロリジン-3-オール及び1-(2-ブromoフェニル)-7-クロロキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化658】



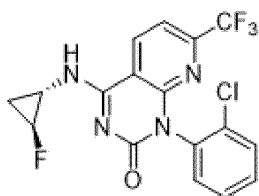
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (br s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.21 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H), 5.13 (dd, J=11.6, 3.2Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 420.0

【0905】

1-(2-クロロフェニル)-4-(((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2(1H)-オン-立体化学が不明の単独のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを使用し、及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20% MeOH、R,R WHELK-01、ピーク1)。

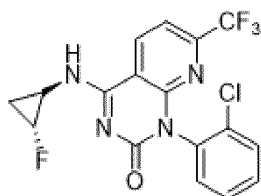
【化659】



50

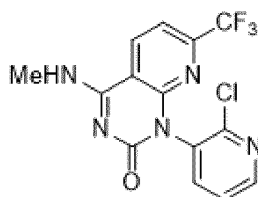
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.96-4.79 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.4 [0906]

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン-立体化学が不明の単独のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20% MeOH、R,R WHELK-01、ピーク2)。
【化660】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.96-4.79 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.4 [0907]

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。
【化661】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.81 (s, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.50 (dd, $J=4.5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz , 1H), 7.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.3 [0908]

4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

10

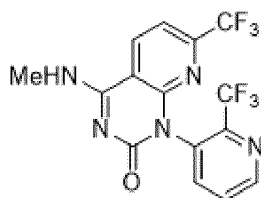
20

30

40

50

【化 6 6 2】



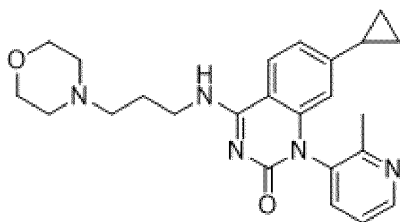
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.85-8.81 (m, 2H), 8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=8.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.4

10

【0 9 0 9】

7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-((3-モルホリノプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、3-モルホリノプロパン-1-アミン及び7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 6 3】



20

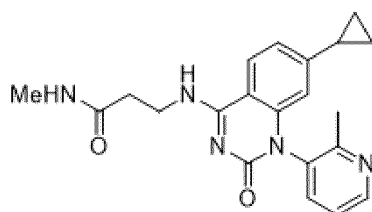
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (dd, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.46 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.82 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 6H), 2.39-2.36 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 3H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.31

30

【0 9 1 0】

3-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミドは、3-アミノ-N-メチルプロパンアミド及び7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 6 4】



40

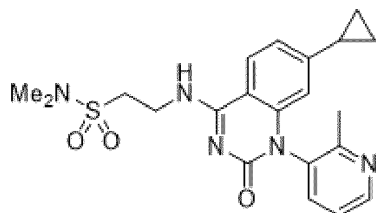
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (br s, 1H), 8.75 (dd, 4.8, 1.2Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, 8.0, 5.2Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.01 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.83 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.79 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.47

【0 9 1 1】

50

2-((7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルエタン-1-スルホンアミドは、2-アミノ-N,N-ジメチルエタン-1-スルホンアミド及び7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化665】



10

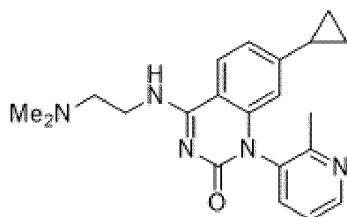
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.60-8.58 (dd, $J=5,1.5\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.58.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.67 (dd, $J=8,1.5\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.87-6.85 (dd, $J=8.5,1.5\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.85-1.82 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.49

【0912】

20

7-シクロプロピル-4-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、N1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン及び7-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化666】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (dd, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.38 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 5\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H). m/z $[\text{M}-\text{H}]^+$ 362.52

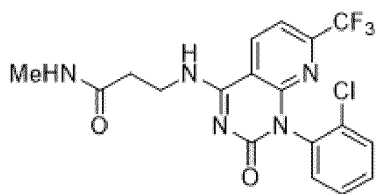
【0913】

40

3-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミドは、3-アミノ-N-メチルプロパンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

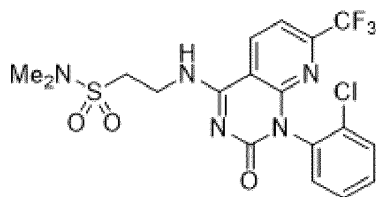
【化 6 6 7】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 3.72-3.72 (m, 2H), 2.60 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.54-2.52 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.4
【0914】

2-((1-(2-クロロフェニル)-2-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミドは、2-アミノ-N,N-ジメチルエタン-1-スルホンアミド及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 6 8】

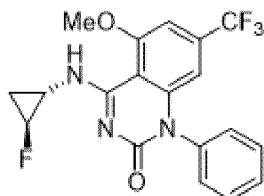


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (br s, 1H), 8.85 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.58 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 2.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.5 (m, 4H)

【0915】

4-(((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(40% MeOH、キラルパックIC、ピーク1)。

【化 6 6 9】

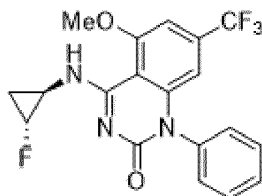


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.4

【0916】

4-((trans)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び5-メトキシ-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(40% MeOH、キラルバックIC、ピーク2)。

【化670】



10

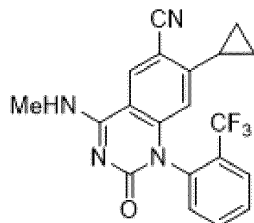
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.14 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.4

【0917】

20

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化671】



30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.40-0.37 (dd, $J=10.5, 2\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.44

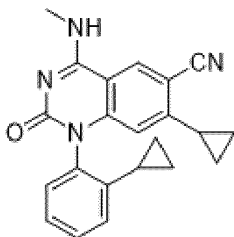
【0918】

7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、7-シクロプロピル-1-(2-シクロプロピルフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

40

50

【化 6 7 2】

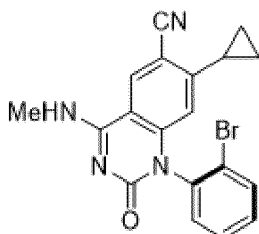


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.98 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.09 -1.04 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.40

【0919】

1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル、単独の未知のアトロプ異性体は、1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、(R,R) WHELK-01、ピーク1)。

【化 6 7 3】

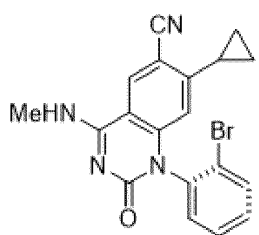


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (dd, 8.0, 1.0 Hz 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.09 -1.05 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.41

【0920】

1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル、単独の未知のアトロプ異性体は、1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、(R,R) WHELK-01、ピーク2)。

【化 6 7 4】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (dd, 8.0, 1.0 Hz 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.09 -1.05 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.41

【0921】

10

20

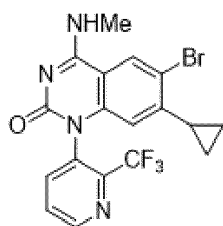
30

40

50

6-ブromo-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブromo-7-シクロプロピル-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化675】



10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92-8.91 (m, 1H), 8.75 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.97 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H).

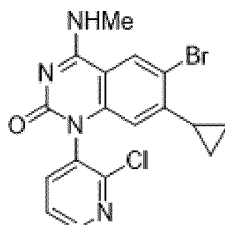
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.4

【0922】

6-ブromo-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブromo-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

20

【化676】



30

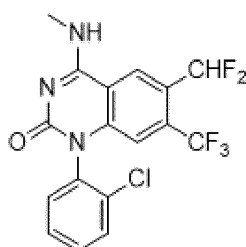
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (dd, $J = 5.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (s, 1H), 2.97 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2

【0923】

1-(2-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-6-(ジフルオロメチル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

【化677】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.79-7.

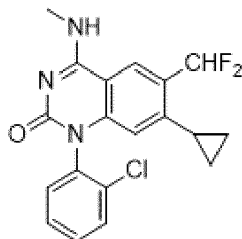
50

7.7 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.27 (t, J=53.5Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.02 (d, J=4.4Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 404.4

【0924】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-(ジフルオロメチル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-(ジフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化678】



10

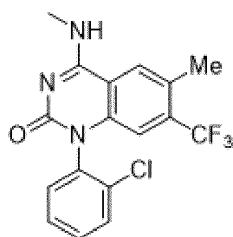
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.49-7.21 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.98 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 376.4

20

【0925】

1-(2-クロロフェニル)-6-メチル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-6-メチル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化679】



30

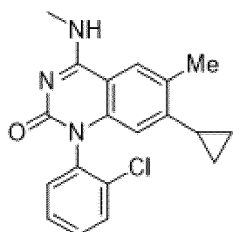
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.01 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 368.4

【0926】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-メチル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-メチルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

40

【化680】



50

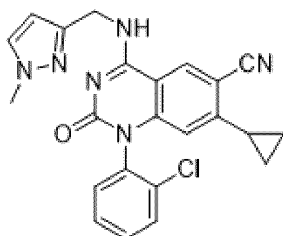
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.97 (d, $J=4\text{Hz}$, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.23-0.20 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.34

【0927】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

10

【化681】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.66 (dd, $J=26, 15\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.38

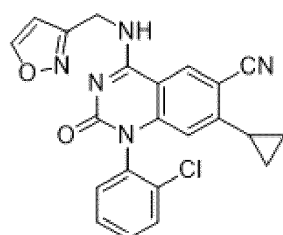
20

【0928】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-3-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、イソオキサゾール-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化682】

30



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.88 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.63 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.83 (dd, $J=40.0, 15.5\text{Hz}$, 2H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.43-0.42 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.3

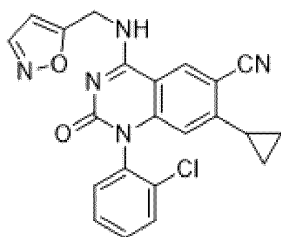
40

【0929】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((イソオキサゾール-5-イルメチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、イソオキサゾール-5-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

50

【化 6 8 3】

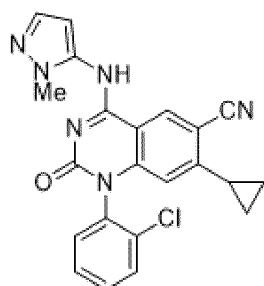


^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.34 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1 H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.95 (dd, $J=16.5$, 5.5Hz, 2H), 4.87 (dd, $J=16$, 5.5Hz, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.23 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.42-0.41 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.35

【0 9 3 0】

1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-4- ((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン及び1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化 6 8 4】



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.44 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.77 (t, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (br s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.13 -1.09 (m, 2H), 0.5-0.4 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.36

【0 9 3 1】

1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-2-オキソ-4- (チアゾール-5-イルアミノ) -1, 2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、チアゾール-5-アミン及び1- (2-クロロフェニル) -7-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

10

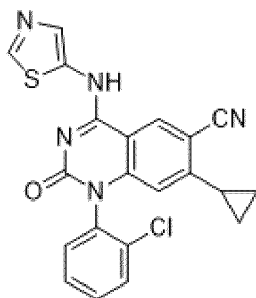
20

30

40

50

【化 6 8 5】



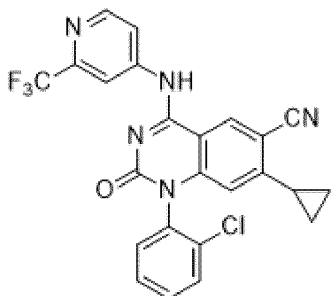
10

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.9 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.1
【0932】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2-オキソ-4-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

20

【化 6 8 6】



30

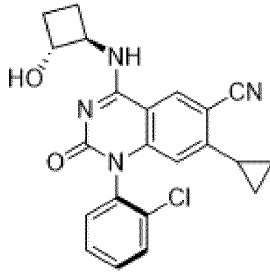
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (br s, 1H), 8.92-8.17 (m, 4H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 5.79 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 2H), 0.45-0.45 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.5
【0933】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体として、*trans*-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。SFC精製(20% MeOH、キラルパックIC、ピーク3)。

40

50

【化 6 8 7】

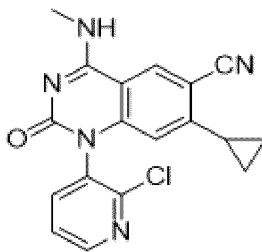


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 1H), 5.71 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.06 (dd, $J=8$, 2Hz, 2H), 0.40 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 407.47

【0 9 3 4】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルを使用することにより調製した。

【化 6 8 8】

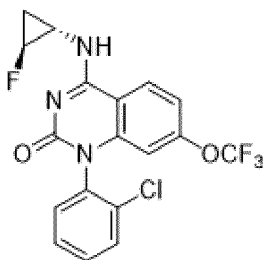


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (dd, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=7.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.99 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.09 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 2H), 1.54-1.53 (m, 2H). m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 352.4

【0 9 3 5】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20% MeOH、R,R Whelk-01、ピーク1)。

【化 6 8 9】



10

20

30

40

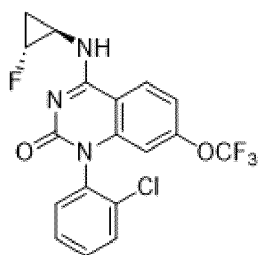
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.3

【0936】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマーは、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20% MeOH、R,R Whelk-01、ピーク2)。

【化690】

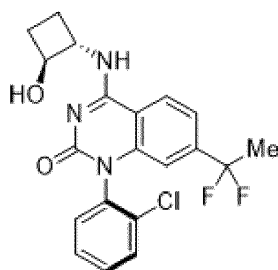


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.3

【0937】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(15% MeOH、キラルパックIC、ピーク1)。

【化691】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.83 (t, $J=19\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.37

【0938】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-アミノシクロブタン-1-

10

20

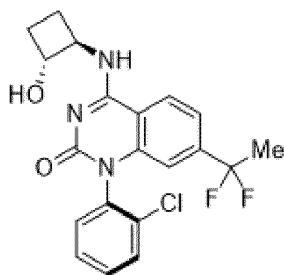
30

40

50

オール及び 1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(15% MeOH、キラルパック IC、ピーク 1)。

【化 692】



10

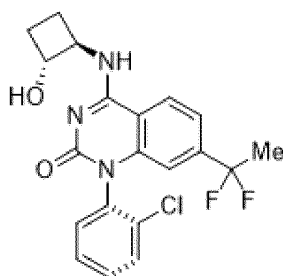
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.83 (t, $J=19\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。 m/z $[M+H]^+$ 406.37

【0939】

1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)-4-((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び 1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(15% MeOH、キラルパック IC、ピーク 1)。

20

【化 693】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.83 (t, $J=19\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。 m/z $[M+H]^+$ 406.37

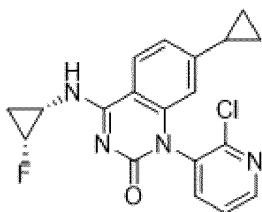
40

【0940】

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び 1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 6 9 4】

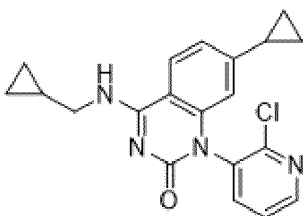


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58-8.53 (m, 2H), 8.14 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.84 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.91-4.77 (m, 1H), 3.06-3.05 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.3

【0 9 4 1】

1-((2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び1-((2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 6 9 5】

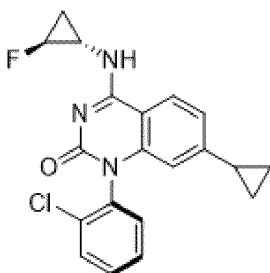


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.10 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=7.5, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.31-3.31 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.20-1.85 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.4

【0 9 4 2】

1-((2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-((2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、R,R Whelk-01、ピーク1)。

【化 6 9 6】



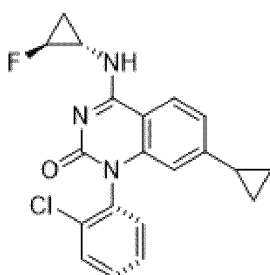
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.74-7.7

1 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, J=6, 3.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J=1Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 370.34

【0943】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、R,R Whelk-01、ピーク2)。

【化697】

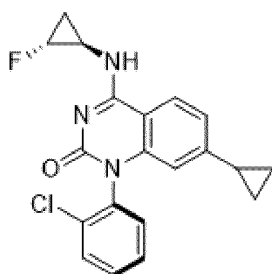


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, J=6, 3.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J=1Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 370.34

【0944】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、trans-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、R,R Whelk-01、ピーク3)。

【化698】



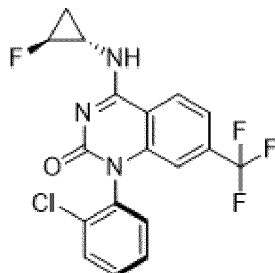
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, J=6, 3.5Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J=1Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 370.34

【0945】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル

）アミノ）－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、*trans*－２－フルオロシクロプロパン－１－アミン及び１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピルキナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを使用することにより調製した。ＳＦＣ精製（３０％ＭｅＯＨ、Ｒ，Ｒ Whe lk-01、ピーク１）。

【化６９９】



10

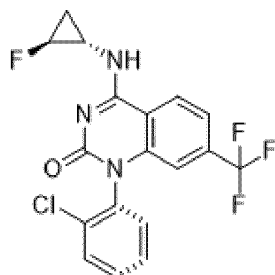
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3

【０９４６】

20

１－（２－クロロフェニル）－４－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル）アミノ）－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、*trans*－２－フルオロシクロプロパン－１－アミン及び１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピルキナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを使用することにより調製した。ＳＦＣ精製（３０％ＭｅＯＨ、Ｒ，Ｒ Whe lk-01、ピーク２）。

【化７００】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3

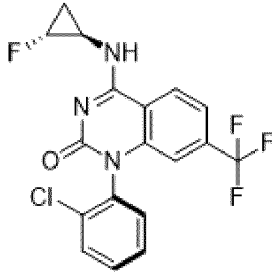
【０９４７】

40

１－（２－クロロフェニル）－４－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロピル）アミノ）－７－（トリフルオロメチル）キナゾリン－２（１Ｈ）－オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、*trans*－２－フルオロシクロプロパン－１－アミン及び１－（２－クロロフェニル）－７－シクロプロピルキナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンを使用することにより調製した。ＳＦＣ精製（３０％ＭｅＯＨ、Ｒ，Ｒ Whe lk-01、ピーク３）。

50

【化 7 0 1】

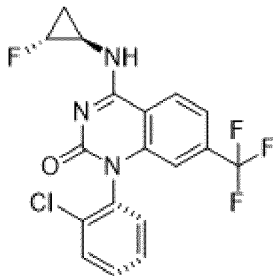


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3

【0 9 4 8】

1-((2-クロロフェニル)-4-((1*S*, 2*S*)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1*H*)-オン、単独の未知のエナンチオマー／アトロプ異性体は、*trans*-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-((2-クロロフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4(1*H*, 3*H*))-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、R,R Wheelk-01、ピーク4)。

【化 7 0 2】

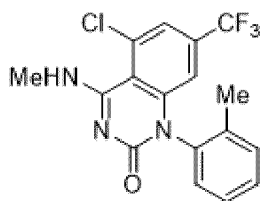


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.3

【0 9 4 9】

5-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1*H*)-オンは、5-クロロ-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4(1*H*, 3*H*))-ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 0 3】



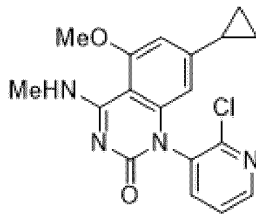
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.36

【0 9 5 0】

1-((2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1*H*)-オンは、*trans*-2-1-((2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1*H*, 3

H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 0 4】

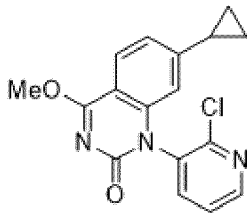


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56-8.51 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=1.5, 2\text{ Hz}$, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.39 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (d, $J=5\text{ Hz}$, 3H), 1.84 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.37

【0 9 5 1】

1 - (2-クロロピリジン-3-イル) - 7-シクロプロピル-4-メトキシキナゾリン-2 (1H) -オンは、メタノール及び1 - (2-クロロピリジン-3-イル) - 7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 0 5】

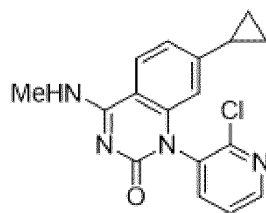


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (dd, $J=5.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.3

【0 9 5 2】

1 - (2-クロロピリジン-3-イル) - 7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2 (1H) -オンは、1 - (2-クロロピリジン-3-イル) - 7-シクロプロピルキナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 0 6】



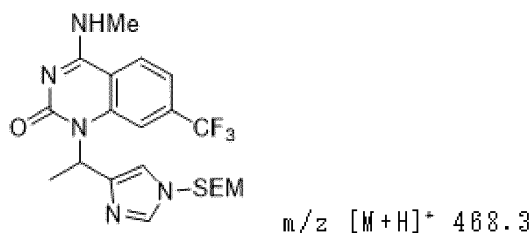
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (dd, $J=5.0, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 6.82 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 3H), 1.89-1.85 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.3

【0 9 5 3】

4-(メチルアミノ) - 7-(トリフルオロメチル) - 1-(1-(1-(2-(ト

リメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) エチル) キナゾリン-2(1H)-オンは、17-(トリフルオロメチル)-1-(1-(1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-イミダゾール-4-イル) エチル) キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化707】



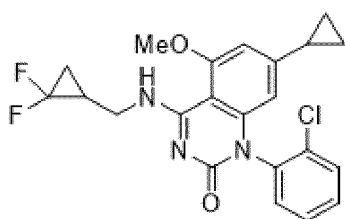
10

【0954】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

20

【化708】



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.42 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 5.59 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H).
 m/z $[M+H]^+$ 432.4

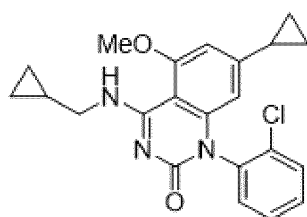
30

【0955】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化709】

40



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.42 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.58 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.01

50

(s, 3H), 3.31-3.31 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 0.92 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 2H).

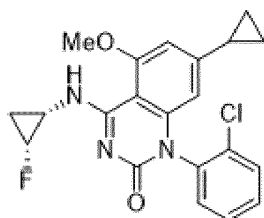
m/z [M+H]⁺ 396.4

【0956】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化710】

10



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32-8.29 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.43 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.62 (d, J=1Hz, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 400.33

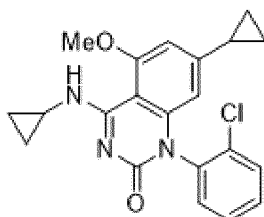
20

【0957】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルアミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化711】

30



¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.39 (d, J=1Hz, 1H), 5.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06-3.05 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.92 (dd, J=2, 2Hz, 2H), 0.82 (dd, J=1.5, 1Hz, 2H), 0.70-0.69 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 382.35

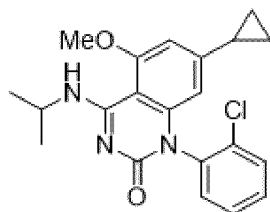
40

【0958】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、イソプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 7 1 2】

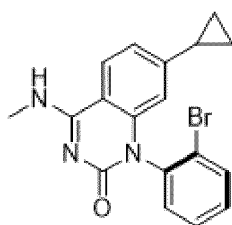


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 7H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.4

【0959】

1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、単独のアトロプ異性体として、イソプロピルアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(30% MeOH、キラルパックIG-3、ピーク2)。

【化 7 1 3】

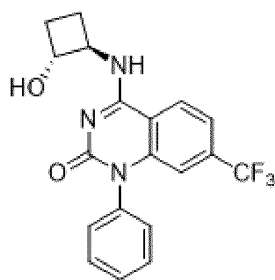


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.49 (br m, 1H), 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (td, $J=7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 6.81 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.99 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 2.97 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 1.77-1.99 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.3

【0960】

4-((trans-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 1 4】



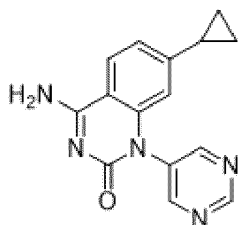
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89-8.88 (m, 1H), 8.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.44 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.5-4.47 (m, 1H), 4.2-4.13 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.58-1.50 (

m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H)。m/z [M+H]⁺ 376.36

【0961】

4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中7.4M)及び7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化715】



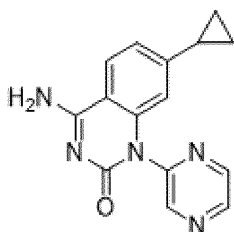
10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.83 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 0.97-0.93(m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 280.26

【0962】

4-アミノ-7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中0.4M)及び7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化716】



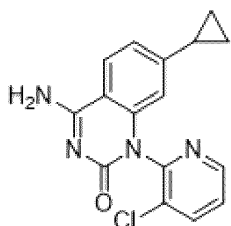
30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.82 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.21 (d, J=1.5Hz, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.66 - 0.65 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 280.4

【0963】

4-アミノ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中0.4M)及び1-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化717】



40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (dd, J=4.5, 1.2Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1

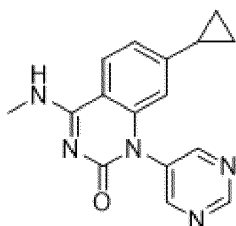
50

H), 6.81 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.00 (d, J=1.5Hz, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 2H), 0.66 - 0.62 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 313.3

【0964】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-1-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化718】



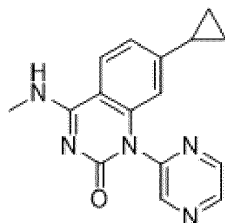
10

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.5, 1H), 7.98 (d, J=10, 1H), 6.83 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.97 (d, J=4.5, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 294.33

【0965】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-クロロ-7-シクロプロピル-1-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化719】



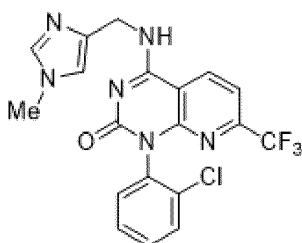
30

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79-8.78 (m, 3H), 8.60 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.21 (d, J=1.5Hz, 1H), 2.98 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H)。m/z [M+H]⁺ 294.4

【0966】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化720】



50

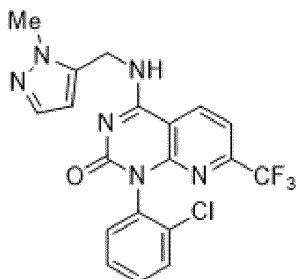
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.93 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 4.60 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.62 (s, 1H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.27

【0967】

1-(2-クロロフェニル)-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化721】

10



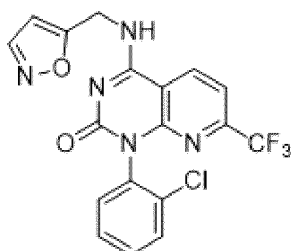
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.43 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.36 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.74 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.27

【0968】

1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-5-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-5-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化722】

30



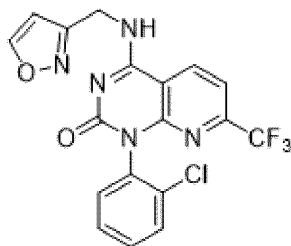
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.89 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 6.52 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.2

【0969】

1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

50

【化 7 2 3】

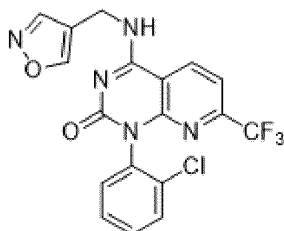


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.91-8.88 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.3

【0970】

1-(2-クロロフェニル)-4-((イソオキサゾール-4-イルメチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-4-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 2 4】

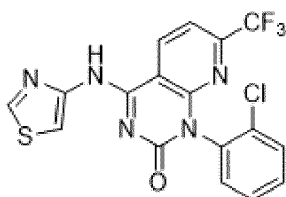


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.65 (dd, $J=40.0, 15.0\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.3

【0971】

1-(2-クロロフェニル)-4-(チアゾール-4-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、イソオキサゾール-3-イルメタンアミン及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 2 5】



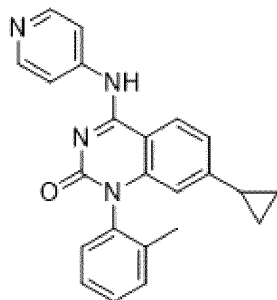
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.8 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.2

【0972】

7-シクロプロピル-4-(ピリジン-4-イルアミノ)-1-(o-トリル)キナゾ

リン-2 (1H) -オンは、ピリジン-4-アミン及び7-シクロプロピル-1-(o-トリル)キナゾリン-2, 4 (1H, 3H) -ジオンを使用することにより調製した。

【化 7 2 6】

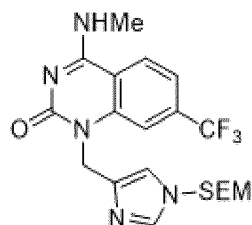


¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.52 (d, J=6.5Hz, 2H), 8.38 (d, 8.5Hz, 1H), 8.04 (dd, 4.5Hz, 1.5Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.23 (dd, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, 8.5, 1.5Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1 H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.64-0.63 (m, 2 H). m/z [M+H]⁺ 369.39

【 0 9 7 3 】

4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

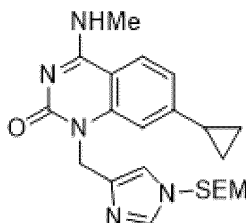
【化 7 2 7】

 m/z $[M+H]^+$ 454.38

【 0 9 7 4 】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 2 8】

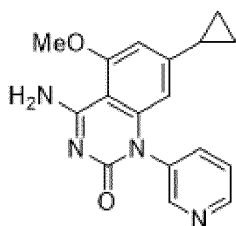


【 0 9 7 5 】

4-アミノ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中2M)及び4-クロロ-1-(2-ク

ロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2 (1H)-
オンを使用することにより調製した。

【化729】



10

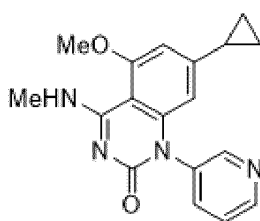
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.36

【0976】

7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2 (1H)-オンは、4-クロロ-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2 (1H)-オンを使用することにより調製した。

20

【化730】



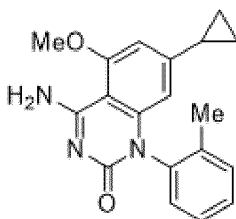
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68-8.67 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.40 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.67 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.36

30

【0977】

4-アミノ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(オートリル)キナゾリン-2 (1H)-オンは、アンモニア (THF中2M) 及び4-クロロ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(オートリル)キナゾリン-2 (1H)-オンを使用することにより調製した。

【化731】



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.57-0.56 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+$

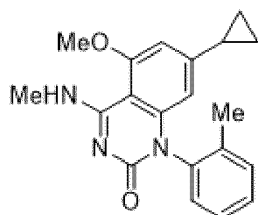
50

$H]^+ 322.36$

【 0 9 7 8 】

7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(オートル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-クロロ-7-シクロプロピル-5-メトキシ-1-(オートル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 3 2】



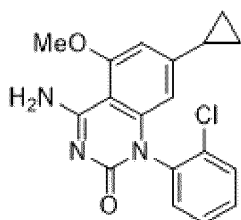
10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.56 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)。 m/z $[M+H]^+ 336.44$

【 0 9 7 9 】

4-アミノ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア (THF 中 2 M) 及び 1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 3 3】



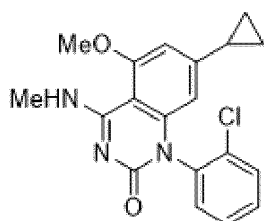
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.0 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.37 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.64-0.63 (m, 1H)。 m/z $[M+H]^+ 342.31$

【 0 9 8 0 】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-5-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 3 4】



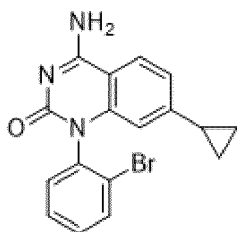
50

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.57 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.35

【0981】

4-アミノ-1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピルキナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中の2M)及び1-(2-ブロモフェニル)-7-シクロプロピル-4-ヒドロキシキナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化735】

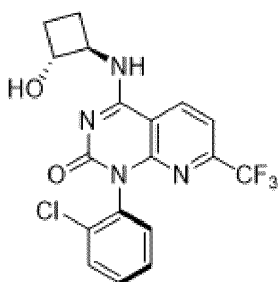


^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 5.98 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.1

【0982】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体は、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20%MeOH、キラルパックIC、ピーク1)。

【化736】



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 4.37 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.06 (dd, $J=17.0, 8.5\text{Hz}$, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.3

【0983】

1-(2-クロロフェニル)-4-((trans)-2-ヒドロキシシクロブチル)アミノ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマー/アトロプ異性体は、trans-2-アミノシクロブタン-1-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(20%MeOH、キラルパックIC、ピーク2)。

10

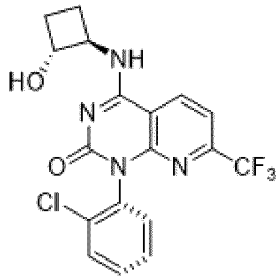
20

30

40

50

【化 7 3 4】

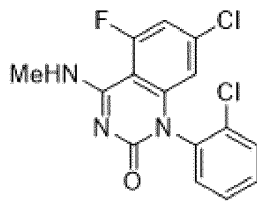


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 4.37 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.06 (dd, $J=17.0, 8.5\text{Hz}$, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.3

【0 9 8 4】

7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、4,7-ジクロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-フルオロキナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 3 8】

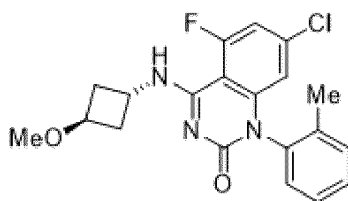


m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.2

【0 9 8 5】

7-クロロ-5-フルオロ-4-((trans)-3-メトキシシクロブチル)アミノ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、(trans)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン及び7-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 3 9】



m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.29

【0 9 8 6】

7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-フルオロ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)オンは、2,2-ジフルオロエタン-1-アミン及び7-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(o-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

10

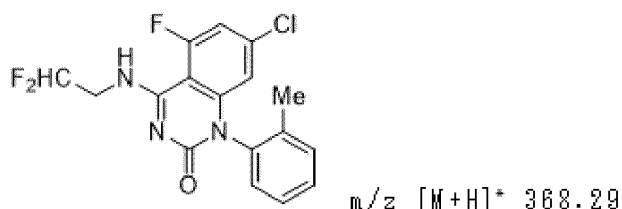
20

30

40

50

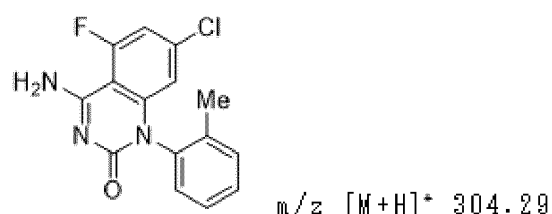
【化 7 4 0】



【0 9 8 7】

4-アミノ-7-クロロ-5-フルオロ-1-(*o*-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、アンモニア(THF中0.4M)及び7-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(*o*-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

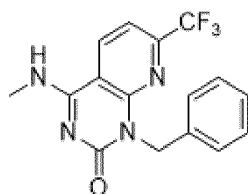
【化 7 4 1】



【0 9 8 8】

1-ベンジル-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、1-ベンジル-4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 4 2】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.97 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H). m/z $[M+H]^+$ 335.3

【0 9 8 9】

1-(2-クロロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、単独の未知のエナンチオマーは、3-メチルピロリジン-3-オール及び1-(2-クロロフェニル)-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを使用することにより調製した。SFC精製(25%MeOH、キラルパックIC、ピーク1)。

10

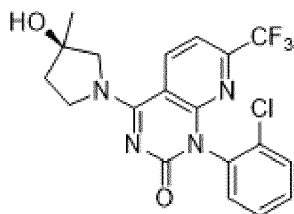
20

30

40

50

【化 7 4 3】

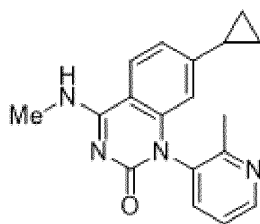


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88-8.76 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.30-3.64 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.1

【0990】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-1-(2-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 4 4】

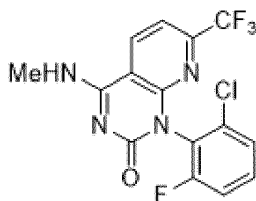


^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58-8.57 (dd, $J=4.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H), 8.0 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.66-7.65 (dd, $J=8, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.45-7.43 (dd, $J=7.5, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 6.83-6.81 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.97 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.22

【0991】

1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、4-クロロ-1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 4 5】



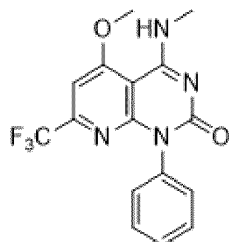
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 3.04 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.2

【0992】

5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オンは、5-メトキシ-1-フェニル-7-

ー（トリフルオロメチル）ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオンを使用することにより調製した。

【化746】



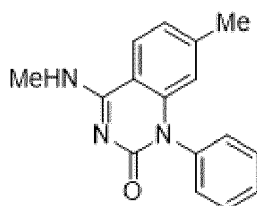
10

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.03 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.3

【0993】

実施例3

7-メチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2（1H）-オンの合成
【化747】



20

バイアルに、7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2（1H）-オン（1当量）、メチル硼酸（3当量）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）（0.1当量）を充填した。トルエン：テabutanol（0.1M）の1：1混合液を、引き続き炭酸カリウム水溶液（2M、4当量）を添加した。この反応混合物を、100℃で2h加熱し、その後冷却した。この粗反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC（20-40% MeCN／水、0.1%ギ酸）により精製し、表題化合物を生じた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 3H), 6.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1

30

【0994】

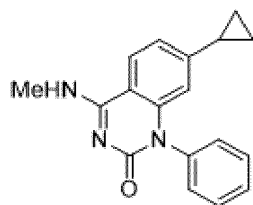
上記と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【0995】

7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2（1H）-オンは、メチル硼酸をシクロプロピル硼酸に置き換えることにより調製した。

40

【化748】



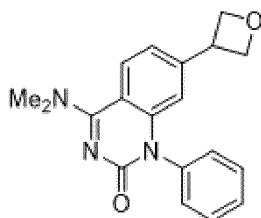
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 0.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.58 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.2

【0996】

4-(ジメチルアミノ)-7-(オキセタン-3-イル)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、メチルボロン酸をトリフルオロ(オキセタン-3-イル)ホウ酸カリウムに、及び7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンを7-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンに置き換えることにより調製した。

【化749】

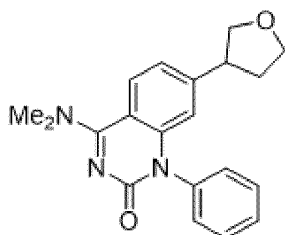


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.28 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 6.30 (dt, $J=15.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 6H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 322.0

【0997】

4-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルボロン酸をテトラヒドロフラン-3-トリフルオロホウ酸カリウムに、及び7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンを7-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンに置き換えることにより調製した。

【化750】



^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.49 (q, $J=7.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 7.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 6.22 (dt, $J=15.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.73 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.44 (q, $J=6.6, 6.1\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.0

【0998】

7-エチル-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンは、メチルボロン酸をエチルボロン酸に置き換えることにより調製した。

10

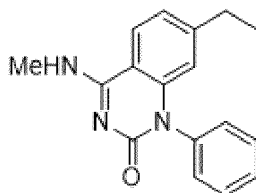
20

30

40

50

【化 7 5 1】

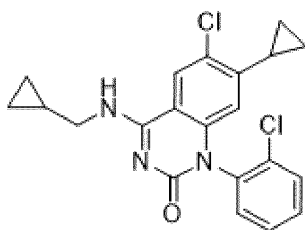


^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.49 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.54 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.11 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。m/z [M+H] $^+$ 280.1

【0 9 9 9】

6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、メチルボロン酸についてシクロプロピルボロン酸を、及び7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンについて7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 5 2】

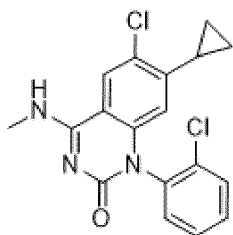


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 1H), 5.75 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.19 (s, 1H), 0.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 0.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.40-0.21 (m, 4H)。m/z [M+H] $^+$ 400.1

【1 0 0 0】

6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルボロン酸及び7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 5 3】

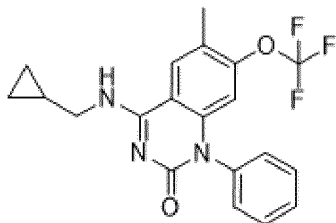


^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 0.98 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 0.28 (s, 2H)。m/z [M+H] $^+$ 360.0

【1001】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化754】



10

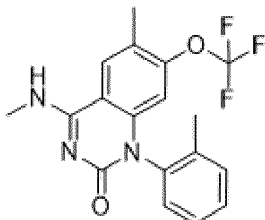
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.33 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.52 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.39 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1

【1002】

6-メチル-4-(メチルアミノ)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

20

【化755】



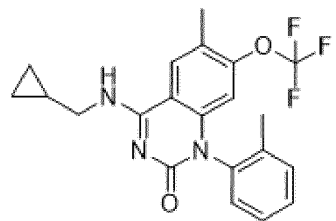
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.04 (s, 1H), 7.58-7.37 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1

【1003】

4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メチル-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンは、6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化756】



40

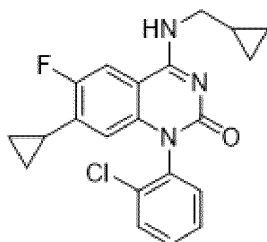
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 7.59-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.52 (apparent, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 0.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.39 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.1

50

【1004】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-フルオロキナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルボロン酸及び7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-6-フルオロキナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化757】



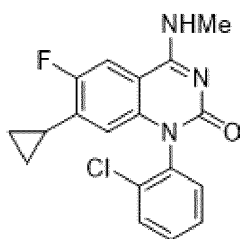
m/z $[M+H]^+$ 384.0

10

【1005】

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、シクロプロピルボロン酸に置き換え、及び7-ブromo-1-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化758】



20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.55 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.75 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 0.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.40 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[M+H]^+$ 344.0

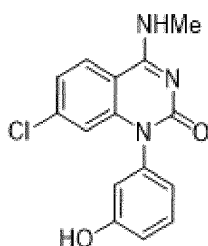
30

【1006】

実施例4

7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化759】

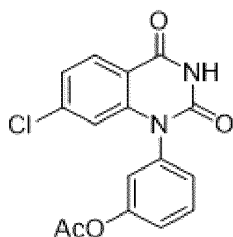


40

工程1; 3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル酢酸エステルの合成

50

【化 7 6 0】



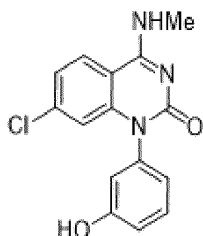
バイアルに、7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.0当量)及びピリジン(0.6M)を充填した。この反応容器へ、無水酢酸(1.2当量)を添加し、この反応混合物を攪拌し、60分間還流した。反応物を真空下で濃縮し、粗反応混合物を、順相精製(0-20%MeOH/DCM)により精製し、表題化合物を生じた。 m/z $[M+H]^+$ 331.1。

3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル酢酸エステルは、実施例1及び2の手順に従い、3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル酢酸エステルへ変換した。

【1007】

工程2: 7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)-4-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2(1H)-オン

【化 7 6 1】



バイアルに、粗3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル酢酸エステル(1.0当量)を充填した。THF:MeOH(3:2比、0.6M)を添加し、引き続き2NのLiOH水溶液(10当量)を添加した。この反応容器を、室温で30分間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、粗反応混合物を、逆相精製(20-55%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (bs, 1H), 8.63 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.97 (d, $J=4.2$ Hz, 4H)。 m/z $[M+H]^+$ 302.1

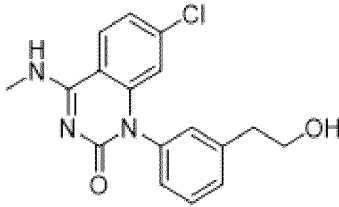
【1008】

上記と同様に進行し、以下の化合物を、必要に応じ7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン及びメチルアミンと置き換えることにより、調製した:

【1009】

7-クロロ-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オンは、3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェネチル酢酸エステルを使用することにより調製した。

【化 7 6 2】

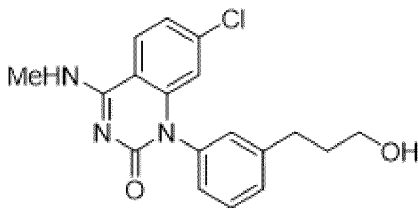


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.69 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.98 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.81 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.1

【1 0 1 0】

7-クロロ-1-〔3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル〕-4-(メチルアミノ)ヒドロキナゾリン-2-オンは、3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェンプロピル酢酸エステルを使用することにより調製した。

【化 7 6 3】

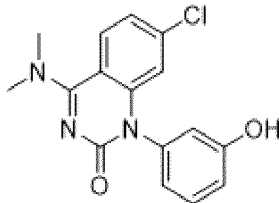


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.49 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.45 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 2.98 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.70 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.76 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.181 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1

【1 0 1 1】

4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-(3-ヒドロキシフェニル)ヒドロキナゾリン-2-オンは、3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル酢酸及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化 7 6 4】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=8.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.92 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.27 (m, 7H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1

【1 0 1 2】

10

20

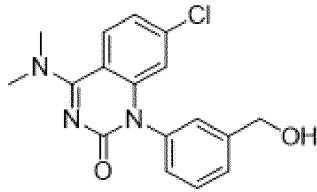
30

40

50

4-(ジメチルアミノ)-7-クロロ-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ヒドロキナゾリン-2-オンは、3-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-1(2H)-イル)フェンメチル酢酸エステル及びジメチルアミンを使用することにより調製した。

【化765】



10

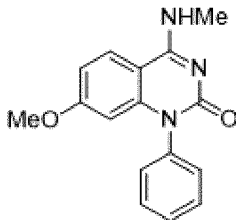
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.31 (s, 11H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0

【1013】

実施例5

7-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化766】



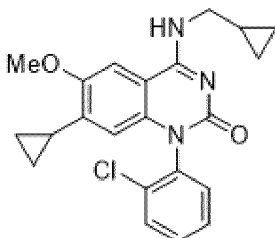
20

バイアルに、7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン(1当量)及びヨウ化銅(2当量)を充填した。 DMF (0.1M)に、ナトリウムメトキシド(10当量)を添加した、この反応混合物を、 100°C で2時間加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(10-30%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.28 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 6.74 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.1

【1014】

上記と同様に進行し、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-6-メトキシキナゾリン-2(1H)-オンを、6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化767】



30

40

50

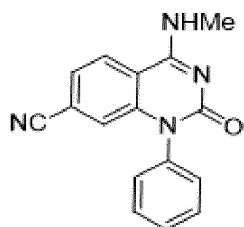
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (dd, $J=12.8, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 0.51 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 0.32 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 0.27-0.20 (m, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.2

【1015】

実施例 6

4-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロキナゾリン-7-カルボニトリルの合成

【化768】

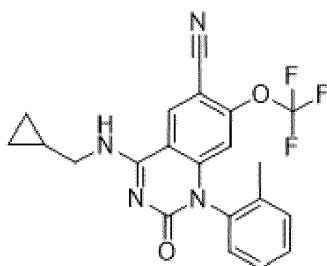


バイアルに、7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン(1当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.1当量)及びシアン化亜鉛(0.5当量)を充填した。DMF(0.1M)を添加し、反応混合物を100℃で12時間加熱した。追加のシアン化亜鉛(0.5当量)を添加し、反応混合物を100℃で更に24h加熱した。反応混合物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンにより抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(10-30%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.15 (s, 3H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.0

【1016】

上記と同様に進行し、4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-2-オキソ-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)-1,2-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリルは、6-ブロモ-4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-1-(オートリル)-7-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化769】



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 3H), 7.25 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (br s, 1H), 0.62 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 0.40 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.1

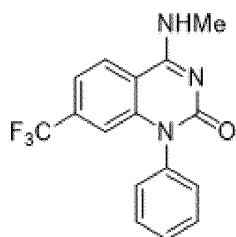
【1017】

実施例 7

4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(

1 H) -オンの合成

【化 7 7 0】



バイアルに、7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オン(1当量)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(2当量)、ヨウ化銅(2当量)を充填した。DMF(0.1M)を添加し、反応混合物を、100℃で12h加熱した、追加の2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(2当量)及びヨウ化銅(2当量)を添加し、反応混合物を、100℃で更に24h加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(10-30%MeCN/水、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を生じた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.27 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 320.0

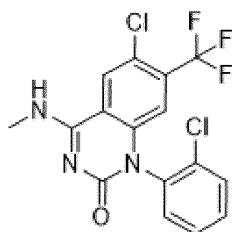
【1018】

上記と同様に進行し、以下の化合物を、必要に応じ、7-ブロモ-4-(メチルアミノ)-1-フェニルキナゾリン-2(1H)-オンについて置き換えることにより、調製した：

【1019】

6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化 7 7 1】



¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.99 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.02 (s, 3H)。m/z [M+H]⁺ 388.0

【1020】

6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-ブロモ-6-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

10

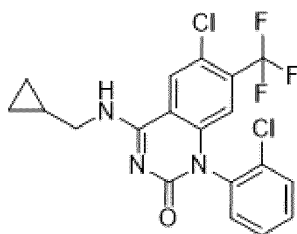
20

30

40

50

【化 7 7 2】



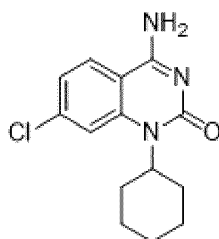
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.59 (br, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.43 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 1.21 (br s, 1H), 0.54 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 0.33 (br s, 2H). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.0

【1 0 2 1】

実施例 8

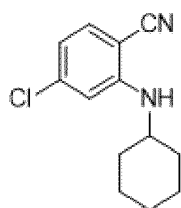
4-アミノ-7-クロロ-1-シクロヘキシルキナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化 7 7 3】



工程 1：4-クロロ-2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾニトリルの合成

【化 7 7 4】



マイクロウェーブバイアルに、窒素下で、2-ブロモ-4-クロロベンゾニトリル (1.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 当量)、DPPF (0.1 当量)、シクロヘキシルアミン (2.8 当量) 及びトルエン (0.4 M) を充填した。反応容器を密封し、窒素を 10 分間掃流し、マイクロ波照射を 30 分間 120°C で提供した。この反応容器を、 EtOAc の 15 mL 及び水 5 mL で希釈した。相を、酢酸エチル ($2 \times 5\text{mL}$) により 2 回抽出した。一緒にした有機画分を乾燥させ、粗混合物を、順相精製 (0-70% EtOAc/Hex) により精製した。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.1。

【1 0 2 2】

工程 2：2, 2, 2-トリクロロ-N-((5-クロロ-2-シアノフェニル)(シクロヘキシル)カルバモイル)-アセトアミドの合成

10

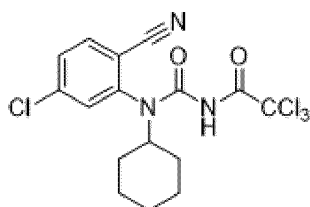
20

30

40

50

【化 7 7 5】

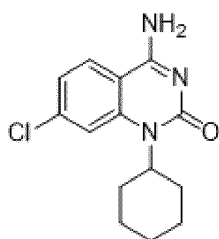


バイアルに、窒素下で、4-クロロ-2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾニトリル (1.0 当量) 及び無水 DCM (0.2 M) を充填した。反応容器を 0℃ に冷却し、2, 2, 2-トリクロロアセチルイソシアナート (1.0 当量) を添加した。反応容器を、室温で 1 h 攪拌した。反応混合物を、0 に冷却し、水 3 mL を添加した。相を、DCM (2 × 5 mL) により 2 回抽出した。一緒にした有機画分を乾燥させ、粗物質を、精製せずに使用した。m/z [M+H]⁺ 422.0。

【1 0 2 3】

工程 3: 4-アミノ-7-クロロ-1-シクロヘキシルキナゾリン-2 (1H) -オンの合成

【化 7 7 6】



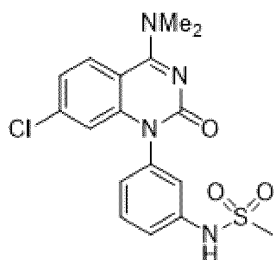
バイアルに -10℃、窒素下で、2, 2, 2-トリクロロ-N-((5-クロロ-2-シアノフェニル)(シクロヘキシル)カルバモイル)アセトアミド (1.0 当量) を充填し、引き続きメタノール中の 7 N NH₃ (20.0 当量) を充填した。反応容器を、室温で 18 h 攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮し、逆相精製 (20-45% MeCN / 水、0.1% 酢酸) により直接精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.63-2.44 (m, 2H), 1.88 (d, J=13.7 Hz, 3H), 1.72 (d, J=12.6 Hz, 3H), 1.51 (dt, J=17.0, 11.5 Hz, 2H), 1.30 (q, J=13.3, 12.7 Hz, 1H)。m/z [M+H]⁺ 278.1

【1 0 2 4】

実施例 9

N-((3-(7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-2-オキソキナゾリン-1(2H)-イル)フェニル)-メタンスルホンアミドの合成

【化 7 7 7】



バイアルに、1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナ

ゾリン-2 (1H)-オン (1当量)、*t*BuXPhosPd (アリル)OTf (Johnson Matthey C4277、0.1当量)、メタンスルホンアミド (1.6当量)、炭酸カリウム (2.2当量) 及びアセトニトリル (0.075M) を充填した。バイアルを、窒素でフラッシュし、次に80℃で18h加熱した。この混合物を室温に冷却し、DMSOで希釈し、濾過し、逆相分取HPLC (15-100% MeCN/水、0.1%ギ酸) により精製し、表題化合物を提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.06 (s, 3H)。*m/z* [M+H]⁺ 393.0

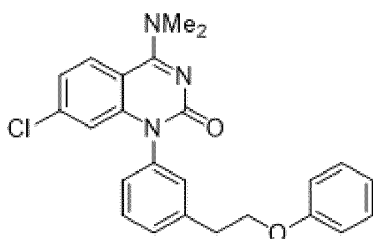
【1025】

10

実施例10

7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-1-(3-(2-フェノキシエチル)フェニル)キナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化778】



20

バイアルに、1-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン (75mg、0.178mmol)、AmPhosPd (クロチル)Clプレ触媒 (Johnson Matthey、Pd-161、0.1当量)、(2-フェニルオキシ)エチルトリフルオロホウ酸カリウム (1.2当量)、炭酸カリウム (3当量) 及びトルエン/水 (5:1、0.1M) を充填した。バイアルを、窒素でフラッシュし、次に100℃で1.3hr加熱した。この混合物を室温に冷却し、濾過し、逆相分取HPLC (20-80% MeCN/水、0.1%ギ酸) により精製し、表題化合物を提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.23 (p, *J*=8.6, 8.2 Hz, 4H), 7.14 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.96-6.80 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.23 (t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.11 (t, *J*=6.5 Hz, 2H)。*m/z* [M+H]⁺ 420.0

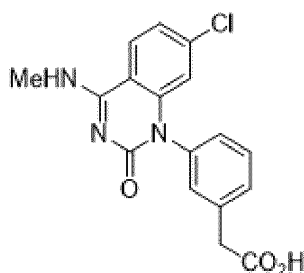
30

【1026】

実施例11

2-(3-(7-クロロ-4-(メチルアミノ)-2-オキソキノザリン-1(2H)-イル)フェニル)酢酸の合成

【化779】



40

アセトニトリル (0.3M) 及び水 (0.15M) 中のヨウ素 (0.1当量) の攪拌溶液へ、7-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(3-ビニルフェニル)キナゾリン-2(1H)-オン (1当量) を添加した。5分後、Oxone (登録商標) (2当量) を、少量ずつ添加し、得られた反応混合物を、室温で16h攪拌した。反応混合物を、水で希釈し

50

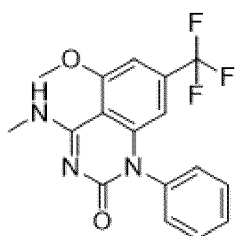
、EtOAcにより抽出し、一緒にした有機層を、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥した有機物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗化合物を得、これを分取HPLC (MeCN/H₂Oの60-100%、0.1%ギ酸)により精製し、表題化合物を帯黄白色固形物として供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J=4.5 1H), 8.10 (d, J=8.5, 1H), 7.48 (t, J=8.0, 1H), 7.38 (d, J=7.5, 1H), 7.25 (dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.98 (d, J=4.5 3H)。m/z [M+H]⁺ 344.30

【1027】

実施例12

5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化780】



20 mLのバイアルに、窒素下で、5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オン(1.0当量)、MeOH(0.6M)及びMeONa(MeOH中5.4N、10当量)を添加した。反応混合物を、45℃で60分間攪拌した。反応容器を、AcOHの添加により酸性とした。粗溶液を、逆相クロマトグラフィー(20-60%MeCN/水、0.1%ギ酸含有)により精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (bs, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.53 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.02 (d, J=3.9Hz, 3H)。m/z [M+H]⁺ 350.1

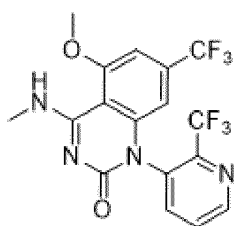
【1028】

上記と同様に進行し、以下の化合物(複数可)を、必要に応じ5-フルオロ-4-(メチルアミノ)-1-フェニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンについて置き換えることにより調製した：

【1029】

5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-クロロ-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化781】

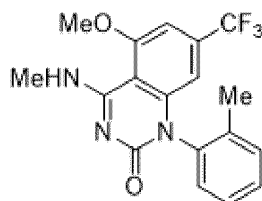


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.02 (t, J=6.5Hz, 1H), 7.81-7.57 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.36 (d, J=2.1Hz, 3H).

【1030】

5-メトキシ-4-(メチルアミノ)-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、5-クロロ-4-(メチルアミノ)-1-(*o*-トリル)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化782】



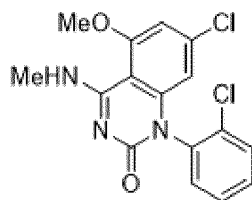
10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67-8.66 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.14 (dd, $J=1.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.02 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.02 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 1.94 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.19

【1031】

7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化783】



20

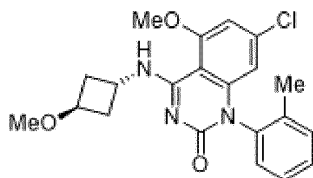
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 1H), 6.95 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.00 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.2

30

【1032】

7-クロロ-5-メトキシ-4-((*trans*-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-1-(*o*-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-クロロ-5-フルオロ-4-((*trans*-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-1-(*o*-トリル)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した。

【化784】



40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.17 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 2.37-2.33 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.33

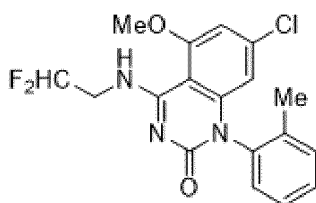
【1033】

7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)-5-メトキシ-1-(*o*-

50

ートリル) キナゾリン-2 (1H) -オンは、7-クロロ-4-((2,2-ジフルオロエチル) アミノ) -5-フルオロ-1-(ートリル) キナゾリン-2 (1H) オンを使用することにより調製した。

【化785】

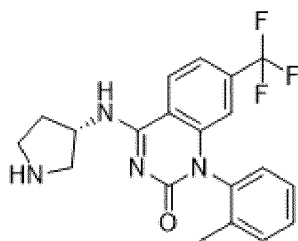


10

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.43-6.18 (m, 1H), 5.80 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03-3.91 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.35
【1034】

実施例13

(S)-4-((ピロリジン-3-イルアミノ)-1-(ートリル)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1H) -オン) の合成
【化786】



20

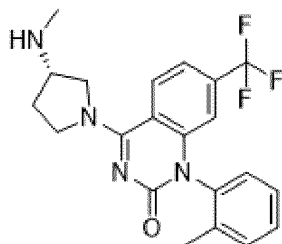
20 mLのバイアルに、(S)-3-((2-オキソ-1-(ートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0当量)、MeCN (0.6 M) 及びHCl (Doxane中4 N、25当量) を添加した。反応混合物を、45℃で30分間攪拌した。反応容器を、Genevacを用いて濃縮した。粗物質を、逆相クロマトグラフィー (10-40% ACN / 水、0.1% 酸含有) により精製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H) 7.25 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 3.80-2.94 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.15
【1035】

30

上記と同様に進行し、(S)-4-((3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イル)-1-(ートリル)-7-(トリフルオロメチル) キナゾリン-2 (1H) -オンを、(S)-メチル (1-(2-オキソ-1-(ートリル)-7-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロキナゾリン-4-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを使用することにより調製した。

40

【化 7 8 7】



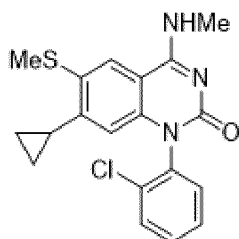
^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.11 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1

【1 0 3 6】

実施例 1 4

1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-6-(メチルチオ)キナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化 7 8 8】

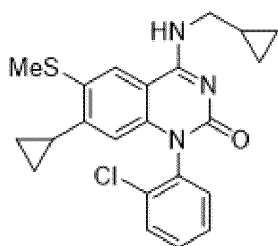


ジメチルスルホキシド (0.05 M) 中の 6-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オン (1 当量) の溶液へ、ヨウ化銅 (I) (2 当量) 及び THF 中のジメチルアミン (2 M、4 当量) を添加した。反応混合物を、90℃で18h加熱し、その後冷却した。粗反応混合物を濾過し、逆相カラムクロマトグラフィー (20-60% MeCN/水、0.1%ギ酸) により精製し、表題化合物を生じた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69-8.62 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.99 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 0.91 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.24 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.0

【1 0 3 7】

上記と同様に進行し、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-6-(メチルチオ)キナゾリン-2(1H)-オンを、1-(2-クロロフェニル)-7-シクロプロピル-4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-6-(メチルチオ)キナゾリン-2(1H)-オンを使用することにより調製した：

【化 7 8 9】



10

20

30

40

50

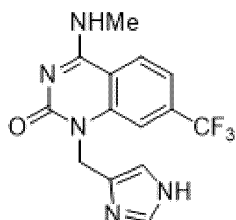
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80-8.73 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.43 (dt, $J=12.0$, 5.8Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.23 (dt, $J=13.0$, 7.1Hz, 1H), 0.92 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.50 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H), 0.23 (d, $J=4.6$ Hz, 2H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.0

【1038】

実施例 15

1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンの合成

【化790】



バイアルに、4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オン(1.0当量)及びDCM(0.5M)を充填した。TFA(6当量)を、0℃で添加し、反応混合物を、攪拌しながら、室温で16h温めた。分取HPLCによる精製は、表題生成物を、エナンチオマー混合物として供した。SFC精製(30%MeOH、Lux Cellulose-2、ピーク1)。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.59 (d, $J=4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.35

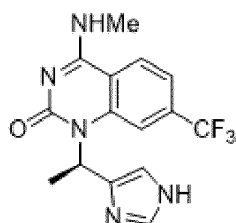
【1039】

上記と同様に進行し、以下の化合物を調製した：

【1040】

(R)-1-((1-((1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)キナゾリン-2(1H)-オンに置き換えることにより調製した。SFC精製(30%MeOH、Lux Cellulose-2、ピーク1)。

【化791】



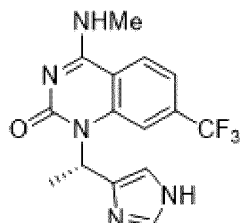
^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58-8.57 (m, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (q, $J=7$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ 338.3

【1041】

(S)-1-((1-((1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-4-(メチルアミノ)

)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2(1H)-オンは、4-(メチルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)-1-(1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)エチル)キナゾリン-2(1H)-オンに置き換えることにより調製した。SFC精製(30% MeOH、Lux Cellulose-2、ピーク2)。

【化792】



10

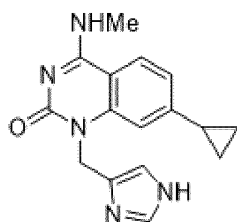
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58-8.57 (m, 1 H), 8.17 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.45-7.40 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.50 (q, $J=7\text{ Hz}$, 1 H), 2.95 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 3 H), 1.72 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3 H)。 m/z $[M+H]^+$ 338.3

【1042】

1-(1-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)キナゾリン-2(1H)-オンは、7-シクロプロピル-4-(メチルアミノ)-1-(1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)キナゾリン-2(1H)-オンと置き換えることにより調製した。

20

【化793】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18-8.20 (m, 1 H), 7.84 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=1\text{ Hz}$, 1 H), 6.85-6.81 (m, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 2.91 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 3 H), 1.94-1.92 (m, 1 H), 1.04-1.00 (m, 2 H), 0.98-0.97 (m, 2 H)。 m/z $[M+H]^+$ 294.4

【1043】

生物学の実施例

実施例1

生化学アッセイ

本開示の化合物のMAT2A酵素を阻害する能力は、以下に説明したようなマラカイトグリーン又はリン酸センサー蛍光アッセイを使用し、決定した。

40

【1044】

A. マラカイトグリーンアッセイ

材料:

酵素: MAT2A

○ hMAT2A: 50 nM、Cepter、10 mg/mL (234 μM)、アミノ酸1-3

95

○基質: 各々500 μM

○反応時間: 1時間

【1045】

L-メチオニン基質: Alfa Aesar、カタログ# J61904

50

【1046】

ATP基質：Alfa Aesar、カタログ# J60336

【1047】

マラカイトグリーン検出試薬：Millipore Sigma、カタログ# MAK307-1KT

【1048】

アッセイ緩衝液：50mMトリス、pH7.5 / 50mM KCl / 10mM MgCl₂ / 0.01%Brij-35 / 1mM DTT / 0.1%BGG

【1049】

温度：23℃

【1050】

総容積：20μL

【1051】

対照：

0%阻害対照：DMSO

【1052】

100%阻害対照：酵素非含有

【1053】

手順：

DMSO中の3×最終濃度の被験化合物又はDMSOの5μLを、マイクロタイタープレートの適切なウェルに移し、このプレートを、1000rpmで1分間遠心した。アッセイ緩衝液中の3×最終濃度のMAT2A酵素又はアッセイ緩衝液のみの5μLを、適切なウェルに移し、このプレートを、1000rpmで1分間遠心した。プレートを、室温で15分間インキュベーションし、次にアッセイ緩衝液中の3×レーメチオニン及びATPの基質混合物5μLを、全ての試験ウェルに移した。このプレートを、1000rpmで1分間遠心し、その後室温で1時間インキュベーションした。マラカイトグリーン検出試薬5μLを、全ての試験ウェルに添加し、プレートを、1000rpmで1分間遠心し、その後室温で30分間遠心した。このプレートを、プレートリーダー（例えば、Infinite M1000）上で、吸光度620nmで測定した。高い吸光度の高対照（DMSO）は、酵素反応の阻害がないことを表すのに対し、低い吸光度の低対照（酵素非含有）は、酵素反応の完全な阻害を表している。

【1054】

先の表1の代表的番号の化合物のIC₅₀を、下記表3に明らかにしている：

(+) IC₅₀ = 10μM – 1μM；(++) IC₅₀ = 1μM – 500nM；(+++) IC₅₀ = 500nM – 200nM；(++++) IC₅₀ < 200nM；(++++) < 10nm

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

化合物 番号(表 1)	IC ₅₀ um	化合物 番号(表 1)	IC ₅₀ um	化合物番 号(表 1)	IC ₅₀ um
2	++++	36	++++	70	++++
3	++++	37	++++	73	++++
4	+++	38	++++	74	++++
5	++++	39	++++	75	++++
6	++++	42	+++	76	++++
7	++++	43	+	77	++++
8	+	44	++++	80	++++
10	+++	45	++++	81	++++
11	++++	46	++++	82	++++
12	+++	47	++++		
14	++++	48	++++		
15	++++	49	++++		
17	++++	50	++++		
18	++++	51	++++		
21	+++	52	++++		
22	+++	54	++++		
23	+++	55	++++		
24	++++	56	++++		
25	++++	57	++++		
26	++++	59	++++		
27	+	60	++++		
28	+++	61	++++		
29	+	62	+++		
31	++	63	+		
32	+++	64	+		
34	++++	66	++++		
35	++++	67	++++		

【1055】

B. リン酸センサー蛍光アッセイ

MAT2A 酵素は、マイクロタイタープレート内で、DMSO中の試験化合物又はDM
SO並びにその基質（L-メチオニン及びATP）と共にインキュベーションする。酵素
反応は、作業リン酸センサー混合液の添加により、停止した。プレートを、450nmの
蛍光により分析する。高対照（酵素及びその基質を含むDMSO）は、高い蛍光を生じ、
これは酵素活性の阻害がないことを表すのに対し、低対照（MAT2A基質を含むが酵素
を含まないDMSO）は、低い蛍光を生じ、これは酵素活性の完全な阻害を表している。

【1056】

材料：

ヒトMAT2A：Cepter、アミノ酸1-395

【1057】

トリス、pH7.5：Invitrogen、カタログ# 15567-027

【1058】

KCl：Ambion、カタログ# AM9640G

【1059】

MgCl₂ : Ambion、カタログ# AM9530G

【1060】

Brj-35 : Sigma、カタログ B4184-10ML

【1061】

DTT : Goldbio、カタログ# DTT100

【1062】

BGG : Sigma、カタログ# G5009-25G

【1063】

PNP : Novus Biologicals、カタログ# NBP1-50872

10

【1064】

7-MEG : Cayman Chemical、カタログ# 15988

【1065】

ルメチオニン : Alfa Aesar、カタログ# J61904

【1066】

ATP : Alfa Aesar、カタログ# J60336

【1067】

リン酸センサー : Thermo Fisher、カタログ# PV4407

【1068】

EDTA : Life Tech、カタログ# 15575-038

20

【1069】

アッセイプレート : 384-ウェル黒色ポリプロピレンプレート : Thomas Scientific、カタログ# 1149Q35

【1070】

最終アッセイ条件 :

アッセイ緩衝液 : 50mM トリス、pH 7.5 / 50mM KCl / 10mM MgCl₂ / 0.01% Brj-35 / 1mM DTT / 0.1% BGG / 40nM PNP / 6uM 7-MEG

【1071】

MAT2A : 作業リン酸センサー混合液を添加前の、Cepter クローンID329のロット00023-123について10nM

30

作業リン酸センサー混合液を添加前の、Cepter クローンID334のロット00023-148について5nM

【1072】

ルメチオニン : 作業リン酸センサー混合液を添加前、500uM

【1073】

ATP : 作業リン酸センサー混合液を添加前、500uM

【1074】

手順 :

本アッセイに関して、アッセイ緩衝液中の1mM ルメチオニン / 1mM ATP (2×最終の停止前濃度) の混合物 ; アッセイ緩衝液中のMAT2A (2×最終の停止前濃度) 、及び作業リン酸センサー混合液 (アッセイ緩衝液中の1.5uM リン酸センサー / 30mM EDTA、これは最終濃度の3×である) を調製した。試験化合物又はDMSOを、D300eデジタルディスペンサーを使用し、適切なウェルに添加した。アッセイ緩衝液5μl / ウェルを、陰性対照に対応するウェルへ添加し、並びにMAT2Aの5μl / ウェルを、陰性対照に対応するウェルを除く全てのウェルに添加した。このプレートを室温で15分間インキュベーションした後、1mM ルメチオニン / 1mM ATP 混合物の5μl / ウェルを、全てのウェルに添加した。このプレートを、1000rpmで1分間遠心し、次に室温で1時間インキュベーションした。作業リン酸センサー混合液5μlを、全てのウェルに添加し、プレートを、1000rpmで1分間遠心した。プレートを、

40

50

430 nmで励起した後、450 nmで蛍光を測定した。

【1075】

データ解析：

阻害率は、化学及び生物学情報システム（C B I S）(ChemInnovation Software Inc.)において計算した。曲線は、4-パラメータ阻害モデルを使用し、阻害率（%）、対、対数〔化合物濃度〕としてC B I Sによりフィッティングさせた。

$$F i t = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x) ^ D))))$$

$$R e s = (y - f i t)$$

【1076】

先の表1の代表的番号の化合物のIC₅₀を、下記表4に明らかにしている：

(+) IC₅₀ = 10 μM – 1 μM；(++) IC₅₀ = 1 μM – 500 nM；(+++) IC₅₀ = 500 nM – 200 nM；(++++) IC₅₀ < 200 nM

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um
85	>10	196	++++	304	++++	412	++++
86	+++	197	++++	305	>10	413	++++
87	++++	188	++	306	++++	414	++++
88	++++	199	++++	307	++++	415	++++
80	++++	200	+	308	++++	416	++++
90	+++	201	++++	309	+	417	++++
91	++++	202	>10	310	++++	418	++++
92	+++	203	+++	311	>10	419	++++
93	>10	204	++++	312	++++	420	++++
94	++	205	++++	313	++	421	++++
94	+	206	>10	314	++++	422	++++
96	++++	207	++++	315	++++	423	++++
97	++++	208	>10	316	+++	424	++++
98	++++	209	>10	317	++++	425	++++
99	++++	210	>10	318	++++	426	++++
100	++++	211	++	319	++++	427 から 776	++++
101	++++	212	>10	320	++++		
102	++++	213	+	321	++++		
103	++++	214	++++	322	++++		
104	>10	215	>10	323	++++		
105	+++	216	++++	324	++++		
106	+	217	+++	325	++++		
107	++++	218	++++	326	++++		
108	>10	219	+++	327	++++		
109	++++	220	+	328	++++		
110	++++	221	+	329	++++		
112	>10	222	++++	330	>10		
113	>10	223	++++	331	++++		
114	++++	224	>10	332	>10		
115	++++	225	++++	333	++++		
116	>10	226	++++	334	++++		
117	+	227	++++	335	++++		
118	++++	228	>10	336	++++		
119	++++	229	>10	337	++++		
120	+	230	++++	338	++++		
121	+++	231	+	339	++++		
122	++++	232	++++	340	+++		
123	+++	233	++++	341	++++		
124	++	234	++++	342	>10		
125	++++	235	++++	343	>10		
126	++++	236	>10	344	++++		
127	++++	237	++++	345	++++		
128	++++	238	++++	346	++++		

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um
129	++++	239	++++	347	++++		
130	++	240	+	348	++++		
132	>10	241	+	349	>10		
133	++++	242	++	350	++++		
134	++++	243	>10	351	++++		
135	++++	244	++++	352	++++		
136	++++	245	++++	353	++++		
137	++++	246	++++	354	>10		
138	++++	247	++++	355	++++		
139	++++	248	++++	356	>10		
140	++++	249	>10	357	+		
141	++++	250	++	358	++++		
142	++++	251	+	359	++++		
143	++++	252	>10	360	>10		
144	+++	253	>10	361	>10		
145	++++	254	++++	362	++++		
146	++++	255	++++	363	++++		
147	++++	256	++++	364	++++		
148	++++	257	++++	365	++++		
149	++++	258	++++	366	++++		
150	++++	259	++++	367	++++		
151	++++	260	++++	368	++++		
152	++++	261	++++	369	++++		
153	++++	262	++++	370	++++		
154	++++	263	++++	371	++++		
155	+++	264	++++	372	++++		
156	+	265	++++	373	++++		
157	++++	266	+	374	++++		
159	++++	267	+	375	>10		
160	++++	268	++++	376	++++		
161	++++	269	++++	377	++++		
162	++++	270	++++	378	++++		
163	++++	271	++++	379	++++		
164	++++	272	++++	380	++++		
165	++++	273 及び 292 の一方 + 273 及び 292 の他方 ++++		381	++++		
166	+++	274	++++	382	>10		
167	++++	275	++	383	++		
168	++++	276	+	384	++++		
169	++++	277	++++	385	++++		

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um	化合物番号 (表 1)	IC ₅₀ um
170	++++	278	++++	386	++++		
171	++++	279	++++	387	+		
172	++++	280	++++	388	++++		
173	++++	281	++++	389	++++		
174	>10	282	++++	390	++++		
175	++++	283	++++	391	++++		
176	++++	284	++++	392	>10		
177	++++	285	++++	393	>10		
178	++++	286	++++	394	++++		
179	++++	287	++++	395	++++		
180	++++	288	>10	396	+++		
181	++++	289	>10	397	++++		
182	++++	290	>10	398	++++		
183	++++	291	>10	399	++++		
184	++++			400	++++		
185	++++	293	++++	401	+++		
186	++++	294	++++	402	++		
187	+++	295	++++	403	+		
188	+++	296	++++	404	++++		
189	++++	297	++++	405	++++		
190	+	288	++++	406	+++		
191	>10	299	+++	407	++++		
192	>10	300	++++	408	++		
193	>10	301	++++	409	++++		
194	>10	302	++++	410	++++		
195	>10	303	++++	411	++++		

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 Q
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
A 6 1 K 31/517(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/883,945

(32)優先日 令和1年8月7日(2019.8.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 ムザファル アラム

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 リア クリアリー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 メリッサ フルーリー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 チョンホア ペイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 リチャード スティール

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 ジェイムズ サットン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 ジョン イー. ノックス

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

(72)発明者 ザカリー イー. アール. ニュービー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ショアライン コート
7 0 0 0, スイート 3 5 0

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2018/045071 (WO, A1)

国際公開第2017/096165 (WO, A1)

国際公開第2018/119183 (WO, A2)

国際公開第2019/213516 (WO, A1)

国際公開第2020/113071 (WO, A1)

国際公開第2020/050890 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus/REGISTRY (STN)