

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6599908号
(P6599908)

(45) 発行日 令和1年10月30日 (2019. 10. 30)

(24) 登録日 令和1年10月11日 (2019. 10. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/94 (2006. 01)
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)
A 6 1 P 25/18 (2006. 01)
A 6 1 P 25/30 (2006. 01)

C O 7 D 239/94
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/30

請求項の数 25 (全 352 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-574242 (P2016-574242)
(86) (22) 出願日 平成27年6月24日 (2015. 6. 24)
(65) 公表番号 特表2017-519772 (P2017-519772A)
(43) 公表日 平成29年7月20日 (2017. 7. 20)
(86) 国際出願番号 PCT/US2015/037515
(87) 国際公開番号 W02015/200534
(87) 国際公開日 平成27年12月30日 (2015. 12. 30)
審査請求日 平成30年6月21日 (2018. 6. 21)
(31) 優先権主張番号 62/017, 046
(32) 優先日 平成26年6月25日 (2014. 6. 25)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 511150953
サンフォード・バーンハム メディカル
リサーチ インスティテュート
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ラ
ホヤ ノース トレー パインズ ロード
1 0 9 0 1
(74) 代理人 100082072
弁理士 清原 義博
(72) 発明者 ピンカートン, アンソニー, ビー.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォル
ニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パ
インズ・ロード 1 0 9 0 1

最終頁に続く

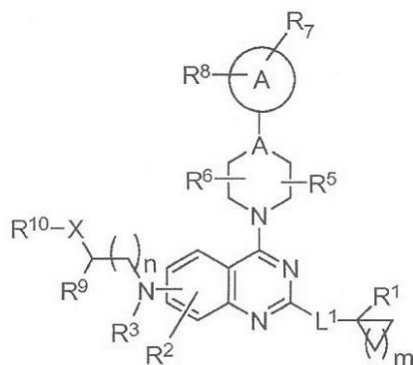
(54) 【発明の名称】 ニューロテンシン受容体1の小分子アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシドであって：

【化1】



式 (I)

式中、

環 A は、フェニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、又は単環式ヘテロアリールであり；

AはCH又はNであり；

R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び、 R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；又は

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、或いは随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、或いは随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルであり；

Xは、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に

10

20

30

40

50

置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は 1、2、又は 3 であり；及び

m は、1、2、3、又は 4 である

ことを特徴とする化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

【請求項 2】

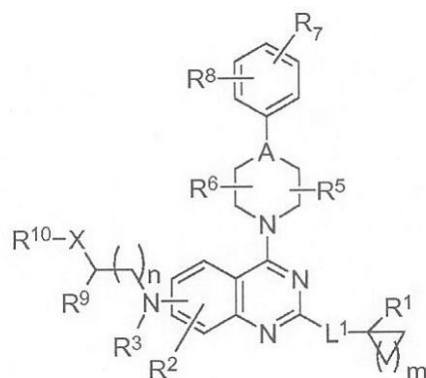
環 A はフェニル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

【請求項 3】

式 (I) の化合物は以下の構造を有する、ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物、
又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド：

10

【化 2】

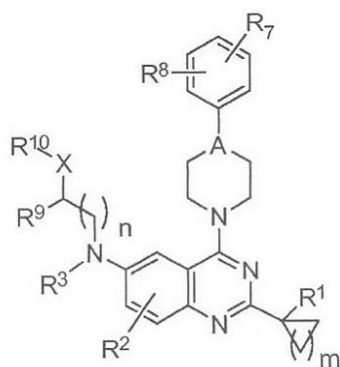


20

【請求項 4】

式 (I) の化合物は以下の式 (Ia) の構造を有する、ことを特徴とする請求項 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

【化 3】



30

式 (Ia).

【請求項 5】

環 A は単環式ヘテロアリールである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物、又は
その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

40

【請求項 6】

R^1 は、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び R^3 は水素、又は $C_1 - C_4$ アルキルである、ことを特徴とする請求項 1 乃至 5 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

【請求項 7】

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び

R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテ

50

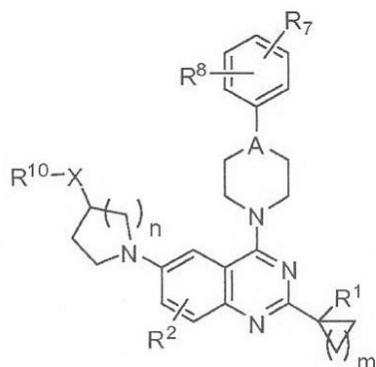
ロシクロアルキルを形成する

ことを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシド。

【請求項 8】

式 (I) の化合物は以下の式 (I b) の構造を有する、ことを特徴とする請求項 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシド。

【化 4】

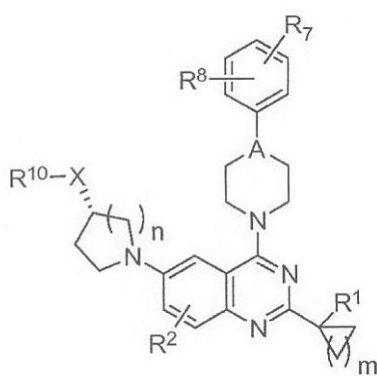
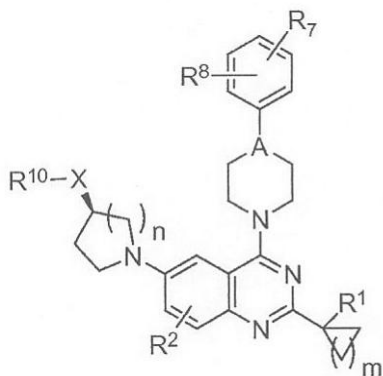


式 (Ib).

【請求項 9】

式 (I b) の化合物は以下の構造の 1 つを有する、ことを特徴とする請求項 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシド。

【化 5】



【請求項 10】

A は CH であり；

R⁷ は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ ハロアルキル、又は C₁-C₄ ハロアルコキシであり；

R⁸ は、C₁-C₄ アルコキシ又は -N(R^a)₂ であり；

R¹⁰ は、水素又は C₁-C₄ アルキルであり；

m は 1 又は 2 であり；

n は 1 又は 2 である

ことを特徴とする請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシド。

【請求項 11】

A は N であり；

R⁷ は、水素、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₄ アルキル、C₁-C₄ アルコキシ、C₁-C₄ ハロアルキル、又は C₁-C₄ ハロアルコキシであり；

R⁸ は、C₁-C₄ アルコキシ又は -N(R^a)₂ であり；

R¹⁰ は、水素又は C₁-C₄ アルキルであり；

mは1又は2であり；

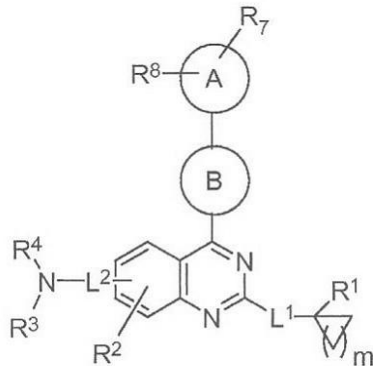
nは1又は2である

ことを特徴とする請求項1乃至9の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシド。

【請求項12】

式(VI)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN-オキシドであって；

【化6】



式(VI)

式中、

環Aは、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり、環Bが置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、及び $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、或いは随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

10

20

30

40

50

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、或いは随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルであり；

10

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

20

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

n は 1、2、又は 3 であり；及び

m は、1、2、3、又は 4 である

ことを特徴とする式 (VI) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N -オキシド。

【請求項 13】

環 A は単環式ヘテロアリアルであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は $-N(R^a)_2$ であり；

L^1 は存在せず；

L^2 は、存在しないか、又は $-CH_2-$ であり；

40

R^3 は、水素又は C_1-C_4 アルキルであり；

R^4 は、 C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は C_1-C_4 ハロアルコキシであり；及び

m は 1 又は 2 である

ことを特徴とする請求項 12 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N -オキシド。

50

【請求項 14】

環AはC₃－C₆シクロアルキルであり；

R¹は、水素、ハロゲン、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄ハロアルキル、又は－N(R^a)₂であり；

L¹は存在せず；

L²は、存在しないか、又は－CH₂－であり；

R³は、水素又はC₁－C₄アルキルであり；

R⁴は、C₁－C₄アルキル、－C₁－C₄アルキレン－OR¹⁰、又は－C₁－C₄アルキレン－N(R^b)(R¹⁰)であり；

又は、結合される窒素と一緒に得られるR³とR⁴は、随意に置換したC₂－C₅ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁷は、水素、ハロゲン、－CN、－OH、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₁－C₄ハロアルキル、又はC₁－C₄ハロアルコキシであり；及び

mは1又は2である

ことを特徴とする請求項12に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN－オキシド。

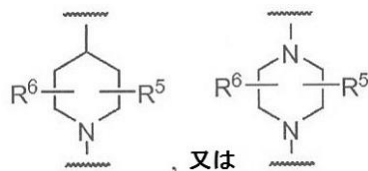
【請求項 15】

環Bは、Nを含有する随意に置換した単環式ヘテロシクロアルキルである、ことを特徴とする請求項12乃至14の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN－オキシド。

【請求項 16】

環Bは

【化7】



であり；及び、R⁵とR⁶はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、－OH、及びC₁－C₄アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、R⁵とR⁶は一緒に得られてオキソを形成する、ことを特徴とする請求項12乃至15の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN－オキシド。

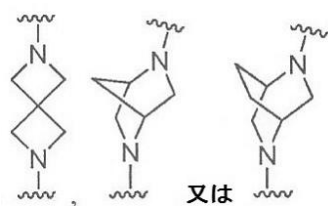
【請求項 17】

環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである、ことを特徴とする請求項12乃至14の何れか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN－オキシド。

【請求項 18】

環Bは、

【化8】



である、ことを特徴とする請求項17に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いはN－オキシド。

【請求項 19】

2－（{2－（1－フルオロシクロプロピル）－4－[4－（2－メトキシーフェニ

10

20

30

40

50

ル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - アミノ) - エタノール ;

{ 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミン ;

{ 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - プロピル - アミン ;

{ 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - [1 - (メチル - プロピル - アミノ) - シクロプロピル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - プロピル - アミン ;

2 - { [4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

N - [4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル} - N, N', N' - トリメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン ;

2 - { [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

[4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミン ;

N - [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル} - N, N', N' - トリメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン ;

2 - { [4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

[4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミン ;

N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - (N - メチル - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) キナゾリン - 6 - アミン ;

2 - { [4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

2 - { [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - トリフルオロメチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

2 - { [4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロペンチル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

{ [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロペンチル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

2 - { [4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - トリフルオロメチル - シクロペンチル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

2 - { [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] 2 - (1 - トリフルオロメチル - シクロペンチル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノール ;

2 - ({ 2 - (1 - フルオロ - シクロブチル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル)

10

20

30

40

50

ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルーアミノ)ーエタノール;
2ー{[4ー[4ー(2ージメチルアミノーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー
(1ーフルオローシクロブチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ}ーエタノ
ール;

2ー{[4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー(1ー
トリフルオロメチルーシクロブチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ}ーエ
タノール;

2ー{[4ー[4ー(2ージメチルアミノーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー
(1ートリフルオロメチルーシクロブチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ
}ーエタノール;

10

2ー{[4ー[4ー(2ージメチルアミノーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー
(1ーメチルーシクロブチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ}ーエタノ
ール;

2ー{[4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー(1ー
メチルーシクロブチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ}ーエタノール;

2ー({2ー(1ーフルオローシクロペンチル)ー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)
ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルーアミノ)ーエタノール
;

2ー{[4ー[4ー(2ージメチルアミノーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ー2ー
(1ーフルオローシクロペンチル)ーキナゾリンー6ーイル]ーメチルーアミノ}ーエタ
ノール;

20

1ー{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ー
イル]ーキナゾリンー6ーイル}ーピペリジンー4ーオール;

{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ーイル
]ー6ー(4ーメトキシーピペリジンー1ーイル)ーキナゾリン};

(1ー{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1
ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーピペリジンー4ーイル)ージメチルーアミン;

1ー{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ー
イル]ーキナゾリンー6ーイル}ーピロリジンー3ーオール;

2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]
ー6ー(3ーメトキシーピロリジンー1ーイル)ーキナゾリン;

30

(R)ー1ー{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジ
ンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーピロリジンー3ーオール;

(S)ー1ー(2ーシクロプロピルー4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジンー
1ーイル)キナゾリンー6ーイル)ピロリジンー3ーオール;

(R)ー2ーシクロプロピルー4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジンー1ーイ
ル)ー6ー(3ーメトキシピロリジンー1ーイル)キナゾリン;

(S)ー2ーシクロプロピルー4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジンー1ーイ
ル)ー6ー(3ーメトキシピロリジンー1ーイル)キナゾリン;

[(1ー{2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー
1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーピペリジンー4ーイル)ーメチルーアミノ]ー酢
酸エチルエステル;

40

4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジンー1ーイル)ーN2, N2, N6ートリ
メチルーN6ープロピルキナゾリンー2, 6ージアミン;

4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジンー1ーイル)ーN2, N2ージメチルー
N6, N6ージプロピルキナゾリンー2, 6ージアミン;

N2ーシクロブチルー4ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]
ーN6ーメチルーN6ープロピルーキナゾリンー2, 6ージアミン;

2ー((2ー(シクロブチルアミノ)ー4ー(4ー(2ーメトキシフェニル)ピペリジ
ンー1ーイル)キナゾリンー6ーイル) (メチル)アミノ)エタノール;

50

2- ({ 2-シクロプロピル-4- [6- (2-メトキシフェニル) -2, 6-ジアザ-スピロ [3, 3] ヘプト-2-イル] -キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノール ;

2- ((2-シクロプロピル-4- (4- (3-メトキシチオフエン-2-イル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) (メチル) アミノ) エタノール ;

2- ((4- (4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル) -2- (1-フルオロシクロプロピル) キナゾリン-6-イル) (メチル) アミノ) エタノール ;

2- (4- { 2-シクロプロピル-6- [(2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミノ] -キナゾリン-4-イル } -ピペラジン-1-イル) -シクロペンタノール ;

2- { 4- [2-シクロプロピル-6- (メチル-プロピル-アミノ) -キナゾリン-4-イル] -ピペラジン-1-イル } -シクロペンタノール ;

2- (4- { 2-シクロプロピル-6- [メチル- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -アミノ] -キナゾリン-4-イル } -ピペラジン-1-イル) -シクロペンタノール ;

(1-フルオロ-シクロプロピル) - { 7-フルオロ-6- [(2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミノ] -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-2-イル } -メタノン ;

{ 7-クロロ-6- [(2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミノ] -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-2-イル } - (1-フルオロ-シクロプロピル) -メタノン ;

(S) -1- { 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -ピロリジン-3-オール ;

(R) -1- { 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -ピロリジン-3-オール ;

2- ((2- (1-フルオロシクロプロピル) -4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) (メチル) アミノ) 酢酸 ;

2- ((8-クロロ-2- (1-フルオロシクロブチル) -4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) (メチル) アミノ) エタノール ;

3- { 8-クロロ-2- (1-フルオロ-シクロブチル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -シクロペンタノール ;

3- { 8-クロロ-2- (1-フルオロ-シクロブチル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -シクロペンタノール ;

2- ({ 2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシシクロペンチル) -ピペラジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノール ;

2-シクロプロピル-4- (4- (2-メトキシシクロペンチル) ピペラジン-1-イル) -N-メチル-N-プロピルキナゾリン-6-アミン ;

2- { [4- (4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル) -2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ } -エタノール ;

2- ({ 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシシクロヘキシル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノール ;

2- ({ 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノール ;

1- { 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル } -ピロリジン-3-オール ;

10

20

30

40

50

1- {2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -ピロリジン-3-オール;

2- ({2- (1-フルオロ-シクロブチル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノール;

1- {2- (1-フルオロ-シクロブチル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -ピロリジン-3-オール;

1- {2- (1-フルオロ-シクロブチル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -ピロリジン-3-オール;

10

2- ({8-クロロ-2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノール;

1- {8-クロロ-2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オール;

1- {8-クロロ-2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オール;

20

2- { [8-フルオロ-4- [4- (3-メトキシ-ピラジン-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

2- { [4- [4- (3-メトキシ-ピラジン-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

2- { [2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- (3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H- [2, 4'] ビピリジニル-1'-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

30

2- { [2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- (2-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H- [3, 4'] ビピリジニル-1'-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

2- ({2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (3-メトキシ-ピラジン-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノール;

2- ({2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (3-メトキシ-ピリジン-2-イル) -ピペラジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノール;

2- { [2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- (4-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H- [3, 4'] ビピリジニル-1'-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

40

2- ({2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (5-メトキシ-ピリミジン-4-イル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノール;

2- { [2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- (3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [4, 4'] ビピリジニル-1-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール;

2- ({8-フルオロ-2- (1-フルオロ-シクロプロピル) -4- [4- (3-メトキシ-ピラジン-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチ

50

ル-アミノ)-エタノール；

2- { [8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(2-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ピピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール；

2-({8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

2- { [8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4']ピピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール；

2-({8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(4-ヨード-2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

2-({2-(1-フルオロメチル-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

2-({2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

1-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-4-(4-(3-メトキシピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)シクロブタノール；
(2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル})-キナゾリン-6-イル)-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-エチル-メチル-アミン；

{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-エチル]-メチル-アミン；

2-{1-[6-{2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-メチル-アミノ}-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-キナゾリン-4-イル]-ピペリジン-4-イル}-フェノール；

2-[(2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ]-エタノールである化合物；又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N-オキシド。

【請求項20】

2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

2-{ [4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール；

2-{ [4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノール；

2-({2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール；

{2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-

10

20

30

40

50

エチル) - アミン;

2 - { [4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ } - エタノール;

(R) - 1 - { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - ピロリジン - 3 - オール;

(R) - 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) キナゾリン;

2 - ({ 5 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 7 - メチル - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 7 - フルオロ - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 8 - メチル - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 8 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ((2 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 6 - イル) (メチル) アミノ) エタノール;

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

(1 - フルオロ - シクロプロピル) - { 7 - フルオロ - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 2 - イル } - メタノン;

({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - 酢酸;

2 - ({ 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノール;

2 - ({ 8 - クロロ - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールである化合物; 又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N - オキシド。

【請求項 2 1】

請求項 1 乃至 2 0 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、或いは N - オキシドと、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

ニューロテンシン又はニューロテンシン受容体 1 により媒介される、被験体における疾患、障害、又は疾病を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 乃至 2 0 の何れか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 2 3】

疾患、障害、又は疾病は、神経系疾患又は疾病、神経精神障害、物質乱用、神経変性疾患、或いはそれらの任意の組み合わせである、ことを特徴とする請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

【請求項 25】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

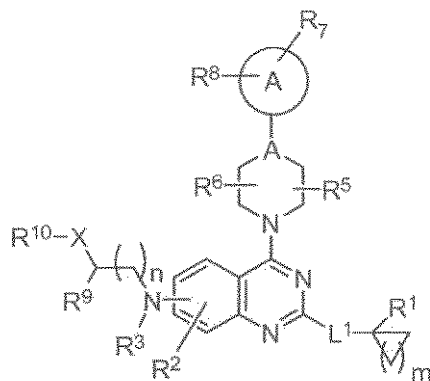
本出願は、２０１４年６月２５日出願の「SMALL MOLECULE AGONISTS OF NEUROTENSIN RECEPTOR １」と題された米国仮特許出願第６２／０１７，０４６号の利益を請求するものであり、該米国仮特許出願は、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

【 0 0 0 3 】

【 0 0 0 4 】

【化 1】



式 (I)

AはN又はCHであり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及びC₁ - C₄ アルキル、-C(=O)R^{1 1}、-C(=O)-O-R^{1 1}、-S(=O)₂R^{1 1}、-C(=O)R^{1 1} から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つのR^a は、随意に置換したC

C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルであり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル群、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は1、2、又は3であり；及び

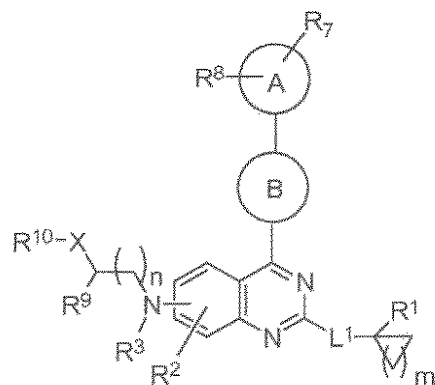
m は、1、2、3、又は4である。

【0005】

別の態様において、本明細書には、式 (I I) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され；

【0006】

【化 2】



式 (II)

式中、

環 A は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；又は

R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルであり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は 1、2、又は 3 であり；及び

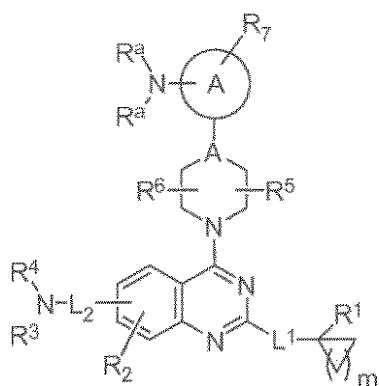
m は、1、2、3、又は 4 である。

【0007】

別の態様において、本明細書には、式 (III) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N -オキッドが提供され；

【0008】

【化 3】



式 (III)

式中

環 A は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

A は N 又は CH であり；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は C_1-C_4 アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

m は、1、2、3、又は 4 であり；及び

但し、化合物は、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N, N-ジメチルキナゾリン-6-アミン、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N-エチル-N-メチルキナゾリン-6-アミン、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N, N-ジメチルキナゾリン-6-アミンではない。

【0009】

また別の態様において、本明細書には、式 (IV) の化合物、或いはその薬学的に許容

10

20

30

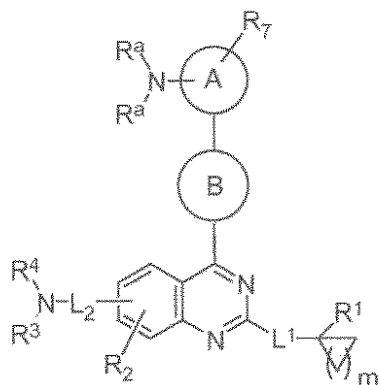
40

50

可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され：

【0010】

【化4】



式 (IV)

式中、

環Aは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり；

L^1 は、存在しないか、 $C_1 - C_4$ アルキレン、 $C_1 - C_4$ アルケニレン、 $C_1 - C_4$ アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルコキシ、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、随意に置換した $C_3 - C_6$ シクロアルキル、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1 - C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 $C_2 - C_6$ 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R$

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

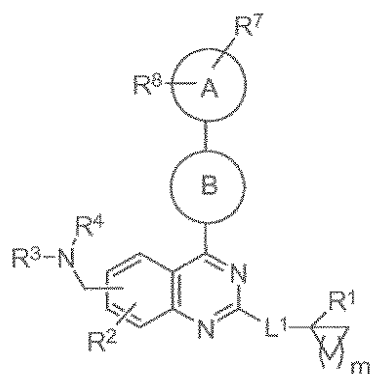
mは、1、2、3、又は4である。

【0011】

別の態様において、本明細書には、式(V)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され；

【0012】

【化5】



式(V)

式中：

環Aは、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり、環Bが置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

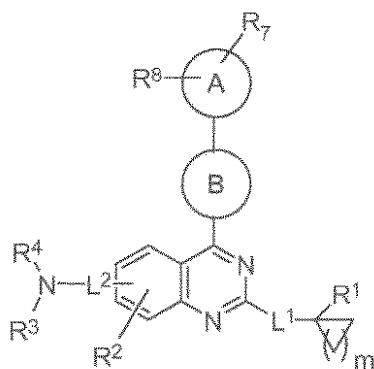
m は、1、2、3、又は 4 である。

【0013】

また別の態様において、本明細書には、式 (VI) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキッドが提供され；

【0014】

【化 6】



式 (VI)

式中：

環 A は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり、環 B が置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 $C_1 - C_4$ アルキレン、 $C_1 - C_4$ アルケニレン、 $C_1 - C_4$ アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルコキシ、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、随意に置換した $C_3 - C_6$ シクロアルキル、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキレンであり；

R^3 は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキレン $-OR^{10}$ 、又は $-C_1 - C_4$ アルキレン $-N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 $C_2 - C_6$ 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 - C_4$ アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R$

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は1、2、又は3であり；及び

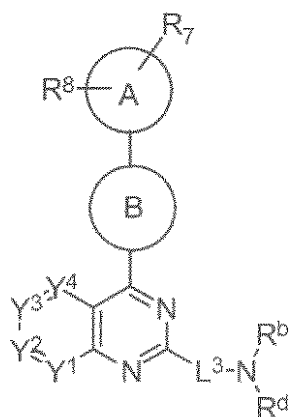
m は、1、2、3、又は4である。

【0015】

別の態様において、本明細書には、式(VII)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され；

【0016】

【化7】



式(VII)

式中：

環Aは、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり；環Bは置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

L^3 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^b は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は
 $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^d は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、又は随意に置換した C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルであり、 R^d は置換される場合、それは後に R^1 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^b と R^d は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少なくとも1つが CR^2 である場合、N及び CR^2 から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^3)-R^4$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリアルであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^b と R^{10} は、それらが結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリアルであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリアルから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意

10

20

30

40

50

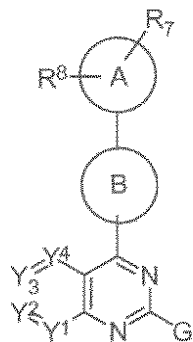
に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

【0017】

また別の態様において、本明細書には、式 (VIII) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキシドが提供され：

【0018】

【化 8】



式 (VIII)

式中：

環 A は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少なくとも 1 つが N である場合、N 及び CR^2 から選択され；

G は、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、 $-L^1-R^d$ 、又は $-L^3-N(R^b)-R^d$ であり；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、 $-O-$ 、又は $-N(R^b)-$ であり；

L^3 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^b は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^d は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、又は随意に置換した C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルであり、 R^d は置換される場合、それは後に R^1 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^b と R^d は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^3)-R^4$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

又は、 R^b と R^{10} は、それらが結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリアルから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

但し、化合物は、2-シクロプロピル-6-メトキシ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン、又は 2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジンではない。

【0019】

様々な変形に関する上記又は下記の基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。本明細書を通じて、基とその置換基は、当業者によって選択されることで安定した部分と化合物を提供する。

【0020】

1 つの態様において、本明細書には、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0021】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(

10

20

30

40

50

VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩は、静脈注射、皮下注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所性投与、点眼投与、又は耳への投与のために処方される。幾つかの実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、吸入剤、鼻内噴霧器溶液、坐剤、懸濁液、ゲル剤、溶液、軟膏剤、ローション剤、点眼薬、又は点耳液として処方される(即ち、それらに組み込まれる)。

【0022】

別の態様において、本明細書には、必要とする被験体のニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される疾患、障害、又は疾病を処置する方法が記載され、該方法は、治療上有効な量の、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩を被験体に投与する工程を含む。別の態様において、本明細書には、必要とする被験体のニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される、被験体の疾患を処置する方法が記載され、該方法は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、疾患、障害、又は疾病は薬物乱用である。幾つかの実施形態において、疾患、障害、又は疾病はパーキンソン病である。幾つかの実施形態において、疾患は精神分裂病である。幾つかの実施形態において、疾患、障害、又は疾病は疼痛である。

【0023】

前述の態様の何れかにおいて、以下のような更なる実施形態がある：(a)有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、哺乳動物に全身投与され；及び／又は(b)有効な量の化合物は、哺乳動物に経口投与され；及び／又は(c)有効な量の化合物は、哺乳動物に静脈内投与され；及び／又は(d)有効な量の化合物は、吸入によって投与され；及び／又は(e)有効な量の化合物は、経鼻投与により投与され；及び／又は(f)有効な量の化合物は、哺乳動物への注入により投与され；及び／又は(g)有効な量の化合物は、哺乳動物に局所投与され；及び／又は(h)有効な量の化合物は、点眼投与により投与され；及び／又は(i)有効な量の化合物は、哺乳動物に直腸投与され；及び／又は(j)有効な量は、哺乳動物に非全身に、又は特定位置に投与される。

【0024】

前述の態様の何れかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i)化合物は1回で投与され；(ii)化合物は1日以上期間において哺乳動物に複数回投与され；(iii)化合物は頻繁に投与され；又は(iv)化合物は連続的に投与される。

【0025】

前述の態様の何れかにおいて、化合物の有効な量の複数回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i)化合物は一回量で連続的又は断続的に投与され；(ii)複数回投与の間隔は6時間毎であり；(iii)化合物は8時間毎に哺乳動物に投与され；(iv)化合物は12時間毎に哺乳動物に投与され；(v)化合物は24時間毎に哺乳動物に投与される。更なる又は代替的な実施形態において、方法は休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断され、又は、投与される化合物の投与量は一時的に減らされ；休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間は、2日から1年まで変動する。

【0026】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の、被験体への投与を含む前述の態様の何れかにおいて、更なる実施形態は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はその薬学的に許容可能

な塩の投与に加えて、少なくとも1つの付加的な薬剤を投与する工程を含む。様々な実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、及び付加的な薬剤は、同時を含む任意の順で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、及び付加的な薬剤は、同じ医薬組成物、又は別個の医薬組成物で被験体に投与される。

【0027】

本明細書に開示される実施形態の何れかにおいて、被験体はヒトである。

【0028】

幾つかの実施形態において、本明細書で提供される化合物及び組成物はヒトに投与される。

10

【0029】

幾つかの実施形態において、本明細書で提供される化合物及び組成物は経口投与される。

【0030】

他の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、活被験体のニューロテンシン1受容体の活性の調節のための薬の処方に使用される。

【0031】

包装材料、包装材料内の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、及び、化合物又は組成物、或いはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、又は薬学的に許容可能な溶媒和物が、ニューロテンシン1受容体の調節から利益を得る疾患又は疾病の処置に使用されることを示すラベルを含む、製品が、提供される。

20

【0032】

本明細書に記載される化合物、方法、及び組成物の、他の目的、特徴、利点は、後述する詳細な説明から明らかになるだろう。しかし、詳細な説明と特定の例は、特定の実施形態を示している一方で、本開示の精神及び範囲内での様々な変化及び改変が、この詳細な説明から当業者に明白となるので、単なる例示目的として与えられていることを理解されたい。

30

【発明を実施するための形態】

【0033】

ニューロテンシンは、黄体形成ホルモンとプロラクチン遊離の調節に関わり、且つドーパミン作用性の系との有意な相互作用を持つ、13のアミノ酸神経ペプチドである。ニューロテンシンは最初に、その能力に基づきウシの視床下部の抽出物から分離されることで、麻酔をかけたラットの露出した皮膚領域に目に見える血管拡張を引き起こす。ニューロテンシンは、中枢神経系の全体にわたって分布しており、視床下部、扁桃腺、及び側坐核において最高レベルである。それは、以下を含む様々な効果を誘導する：無痛覚症、低温症、及び自発運動活性の増大。ニューロテンシンは、ドーパミン経路の調節にも関係する。周辺において、ニューロテンシンは、小腸の内分泌細胞の中に見出され、そこでは前記内分泌細胞は分泌と平滑筋収縮に通じる。

40

【0034】

ニューロテンシンは、ドーパミンのシグナル伝達の調節に関わり、抗精神病薬のものと同様の薬理効果のスペクトルをもたらし、ニューロテンシンは内因的な神経抑制薬でもよいという提案に通じる。ニューロテンシンを欠いたマウスは、ニューロテンシンのシグナル伝達が少なくとも幾つかの抗精神病薬作用の基礎となる重要な要素であるという考えに一致して、様々な抗精神病薬に応じた欠損症を表示する。これらのマウスは、驚愕反射のプレパルス阻害(PP1)における適度の欠損症を示し、マウスは、動物における抗精神病薬作用を調査するために広く使用されてきたモデルである。抗精神病薬の投与は、特定条件下のPP1を増大する。標準のマウスとニューロテンシンを欠いたマウスの比較は

50

、異なる抗精神病薬が P P I を増大する能力における著しい差異を明らかにした。異型の抗精神病薬であるクロザピンは、ニューロテンシンを欠いたマウスにおいて標準的に P P I を増大したが、精神病治療用ハロペリドールと精神病治療用クエチアピンは、これらの薬物が P P I を著しく増大した正常なマウスとは対照的に、これらのマウスにおいては効果がなかった。このような結果は、特定の抗精神病薬がそれらの効果の少なくとも幾つかにニューロテンシンを必要とすることを示唆する。ニューロテンシンを欠いたマウスはまた、標準の野生型マウスと比較して、クロザピンではなくハロペリドールの投与後の線条体の活性化の不足を示し、線条体のニューロテンシンが抗精神病薬の垂群に対するニューロン反応の完全なスペクトルを必要とすることを示す。

【0035】

ニューロテンシンは、脳虚血の実験型において低温症と神経保護を誘導することができる体温調節に関係する、内因的な神経ペプチドである。

【0036】

ニューロテンシン受容体は、神経伝達物質ニューロテンシンを結合する膜貫通受容体である。N T S R 1 と N T S R 2 の遺伝子によりコード化された受容体のうち 2 つは、7 つの膜貫通性ヘリックスを含有し、G タンパク質が結合されている。

第 3 の受容体は、単一の膜貫通領域を有しており、S O R T 1 遺伝子によりコード化される。

【0037】

中毒は、有害な結果に反した行動の連続した反復、又はそのような行動に通じる神経学的障害陥である。中毒は、限定されないが、薬物乱用、運動中毒、過食症、セックス中毒、コンピュータ中毒、及びギャンブルを含み得る。中毒の典型的な特徴は、物質又は行動に対して損なわれた制御、物質又は行動への没頭、結果に反した継続使用、及び拒絶を含む。中毒に関連した習慣とパターンは典型的に、即時の満足感（短期の報酬）、それに合わせて遅発性の悪影響（長期的なコスト）を特徴とする。中毒に関連した幾つかの薬物は、アルコール、置換アンフェタミン（例えば、メタンフェタミン）、バルビツール酸、ベンゾジアゼピン（特に、アルプラゾラム、テマゼパム、ジアゼパム、及びクロナゼパム）、コカイン、メタカロン、及びオピオイドを含む。

【0038】

ニューロテンシン（N T）受容体は、報酬に関連したドーパミン作用性の神経経路上に発現され、ニューロテンシン受容体 1（N T R 1）は、メタンフェタミン乱用の処置のための治療標的である。特に、ペプチドベースの N T R 1 アゴニストは、限定されないがメタンフェタミンなどの向精神薬で観察された精神刺激薬効果とは反対の行動、即ち、活動亢進、神経毒症、精神病エピソード、及び認知障害などをもたらす。

【0039】

N T R 1 は、G タンパク質結合受容体（G P C R）である。2 つの異なった相互依存性のパラダイムが G P C R シグナル伝達に関連する。ヘテロ三量体 G タンパク質に関する十分に定義されたシグナル伝達のカスケードに加えて、受容体の薬理作用における近年の進歩は、それ自体の固有の生物学的作用をもたらす代替的な生化学的カスケードの調節における、 β -アレスチンの重要性を同定した。例えば、マウスモデルにおいて、Allen らは、精神病治療特性を持つ、及び最も重要なことに、標準の神経弛緩性のアンタゴニストのようなカタレプシーを誘導することについて減少傾向にある D（2）R のために一連の β -アレスチン-2 バイアス型アゴニストを開発した（Allen et al. Discovery of β -Arrestin-Biased Dopamine D2 Ligands for Probing Signal Transduction Pathways Essential for Antipsychotic Efficacy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011, 108, 18488-18493; Rajagopal et al. Teaching old receptors new tricks: biasing seven-transmembrane receptors. Nat. Rev

10

20

30

40

50

. Drug Discovery 2010, 9, 373-386.)。そのようなバイアス型化合物の研究は、 β -アレスチンを好む場合に、リガンドに配向されたシグナル伝達傾向がどのように望ましくない生物学的結果を改善することができるか例証する。 β -アレスチン/GPCRシグナル伝達の下流のモジュレータは、それらのGタンパク質相当物ほど特徴づけられず、新たな薬物療法の生成のための標的としての可能性により、ますます多くの臨床検査の被験体である。認識された β -アレスチンのパートナーは、タンパク質Src、ERK、及びJnkを含む。それらのアゴニストにより誘導される、 β -アレスチンとの相互作用は、クラスリンにより区画されたシグナル伝達、及びクラスリン被覆ピットにおけるリガンドで活性化された β -アレスチン/GPCR複合体に関連する。GPCRリガンドが β -アレスチンに対して、またはその方向に偏るかどうかの決定は、これら生化学的プロセスに従うことにより結果的に評価され得る。

10

【0040】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、ニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される、被験体の疾患又は疾病の処置に使用される。

【0041】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、ニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される、神経系疾患又は疾病の処置に使用される。幾つかの実施形態において、神経系疾患又は疾病は、急性ストレス障害、アルコール乱用、アルコール依存症、アルコール離脱、アルコール幻覚症、アルツハイマー病、アンフェタミン依存、アンフェタミン禁断精神病、神経性食欲不振、不安障害、抗不安関連疾患、アスペルガー症候群、注意欠陥障害、注意欠乏活動亢進障害、自閉症、バルビツール酸塩依存症、ベンゾジアゼピン依存症、ベンゾジアゼピン乱用、ベンゾジアゼピン離脱、双極性障害、双極1型障害、双極2型障害、神経性過食症、大麻依存、緊張型障害、緊張型分裂病、コカイン依存、コカイン中毒、コタール症候群(cotard delusion)、感情循環、振せん譫妄症、うつ病性障害、全般性不安障害、誇大妄想、幻覚剤関連障害、幻覚剤の持続性知覚障害、ハンチントン病、衝動制御障害、間欠性爆発性障害、大鬱病性障害、大うつ病エピソード、躁病エピソード、小うつ病性障害、小うつ病エピソード、ミュンヒハウゼン症候群、神経弛緩関連疾患、夜間摂食症状群、強迫性障害(OCD)、オピオイド依存症、疼痛障害、パニック障害、妄想性人格障害、睡眠時随伴症、パーキンソン病、パートナー関係問題、病的賭博、フェンシクリジン(又はフェンシクリジン様のもの)に関連する障害、残遺型統合失調症、サドマゾヒズム、統合失調感情障害、統合失調質人格障害、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調型人格障害、社会不安障害、社会恐怖症、物質関連障害、遅発性ジスキネジア、又はトゥーレット症候群である。

20

30

【0042】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、アンフェタミン中毒の処置に有用である。幾つかの実施形態において、アンフェタミンは、メタンフェタミン、エチルアンフェタミン、プロピルアンフェタミン、イソプロピルアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノラミン(PPA)、カチン、カチノン、オルテタミン、2-フルオロアンフェタミン(2-FA)、3-メチルアンフェタミン(3-MA)、3-フルオロアンフェタミン(3-FA)、ノルフェンフルラミン、4-メチルアンフェタミン(4-MA)、パラ-メトキシアンフェタミン(PMA)、パラ-エトキシアンフェタミン、4-メチルチオアンフェタミン(4-MTA)、ノルフォレドリン(α -Me-TRA)、パラ-プロモアンフェタミン(PBA、4-BA)、パラ-クロロアンフェタミン(PCa、4-CA)、パラ-フルオロアンフェタミン(PFA、4-FA、4-FMP)、パラ-ヨードアンフェタミン(PIA、4-IA)、ジメチルアンフェタミン、ベンズフェタミン、セレギリン、メフェンテルミン、フェンペンテルミン、エフェドリン(EPH)、プソイドエフェドリン(PSE)、メトカチノン、エトカチノン、クロルテルミン(Clortermine)、メトキシメチルアンフェタミン(MMA)フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、4-メチルメタンフェタミン(4-MMA)、パラ-メトキシメタンフェタミン(PMMA)、パラ-メトキシエチルアンフェタミン(PMEA)

40

50

、フォレドリン、クロルフェンテルミン、パラフルオロメタンフェタミン（PFMA、4-FMA）、キシロプロパミン（Xylopropamine）、アルファーメチルドーパミン（アルファーMe-DA）、メチレンジオキシアンフェタミン（MDA）、ジメトキシアンフェタミン（DMA）、ノルデフリン（アルファーMe-NE）、オキシロフェリン（Oxilofrine）、アーレフ、ジメトキシプロモアンフェタミン（DOB）、ジメトキシクロロアンフェタミン（DOC）、ジメトキシフルオロアンフェタミン（DOEF）、ジメトキシエチルアンフェタミン（DOET）、ジメトキシフルオロアンフェタミン（DOF）、ジメトキシヨードアンフェタミン（DOI）、ジメトキシメチルアンフェタミン（DOM）、ジメトキシニトロアンフェタミン（DON）、ジメトキシプロピルアンフェタミン（DOPR）、ジメトキシトリフルオロメチルアンフェタミン（DOTFM）、メチレンジオキシメタンフェタミン（MDMA）、メチレンジオキシエチルアンフェタミン（MDEA）、メチレンジオキシヒドロキシアンフェタミン（MDOH）、2-メチル-MDA、5-メチル-MDA、メトキシメチレンジオキシアンフェタミン（MMDA）、トリメトキシアンフェタミン（TMA）、ジメチルカチノン、ジエチルカチノン、ブプロピオン、メフェドロン（4-MMC）、メテドロン（PMMC）、ブレフェドロン（4-BMC）、フレフェドロン（4-FMC）である。幾つかの実施形態において、アンフェタミンはメタンフェタミンである。

10

【0043】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、卒中／脳虚血の処置に使用される。特定の例において、本明細書に記載される化合物は、梗塞形成及び／又は脳細胞死を減少させる。特定の例において、本明細書に記載される化合物は、卒中後の患者の回復を向上させる。

20

【0044】

更なる態様において、本明細書に記載される化合物は、ニューロテンシン依存性の病状の処置に使用される。

【0045】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、ニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される神経精神障害、例えば、物質乱用、精神病、統合失調症、パーキンソン病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、及び疼痛の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は統合失調症の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はパーキンソン病の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は疼痛の処置に使用される。幾つかの実施形態において、疼痛は急性疼痛又は慢性疼痛である。幾つかの実施形態において、疼痛は神経障害性疼痛、例えば慢性神経障害性疼痛である。

30

【0046】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は統合失調症の処置に使用される。幾つかの実施形態において、統合失調症は、新しく診断され、適切に制御されず、又は典型的且つ異型の抗精神病薬に耐性がある。

【0047】

幾つかの実施形態において、神経精神障害は物質乱用である。幾つかの実施形態において、神経精神障害は物質乱用であり、乱用される物質は、例えば、オピエート（例えば、ヘロイン、モルヒネ、コデイン）、精神運動興奮薬（例えば、アンフェタミン、メタンフェタミン（メタ）、エフェドリン、又はプソイドエフェドリン）、カンナビノイド（例えば、テトラヒドロカンナビノール（THC））、アルコール、ニコチン、又は幻覚剤である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、非薬理的な介入に失敗した被験体におけるアルコール中毒の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、非薬理的な介入に失敗した被験体における精神刺激薬中毒の処置に使用される。

40

【0048】

幾つかの実施形態において、神経精神障害は、神経性過食症、過食性障害、強制過食、

50

不安、睡眠障害、又は双極性障害などの摂食障害である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、食物摂取量を減らし及び／又は満足度を増すために使用される。

【0049】

1つの他の態様において、本明細書に記載される他の化合物は、ニューロテンシン及び／又はニューロテンシン受容体1により媒介される神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS、又はルー・ゲーリック病）の処置に使用される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、神経変性疾患の処置に使用され、本明細書に記載される化合物は、神経変性疾患の1つ以上の症状又は副作用を緩和する。幾つかの実施形態において、神経変性疾患の症状又は副作用は、限定されないが、痴呆、記憶喪失、ジスキネジア、認識機能障害、震え、強直、動作の緩慢、姿勢の不安定性、不本意の痙攣又は身悶えの動作（舞踏病）、遅発性又は異常眼球運動、会話又は飲み込みの物理的生成に関する困難、精神障害、筋痙攣と痙縮、痙直、便秘、疲労、唾液分泌過剰、過度の粘液、疼痛、睡眠障害、制御されない笑い又は泣きの突発を含む。

10

【0050】

1つの他の態様において、本明細書に記載される化合物は癌の処置に使用される。幾つかの実施形態において、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、癌は、膀胱癌、結腸癌、脳腫瘍、乳癌、骨癌、子宮内膜癌、心臓癌、腎臓癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、又は皮膚癌である。

20

【0051】

1つの他の態様において、本明細書に記載される化合物は、限定されないが高血圧症、冠動脈疾患、心筋症、又は炎症性心疾患などの心血管障害の処置に使用される。

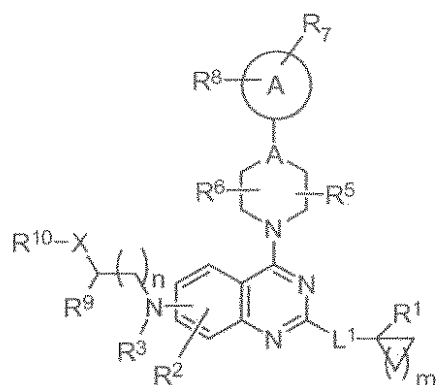
【0052】

<化合物>

1つの態様において、本明細書には、式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、互変異性体、又はN-オキシドが提供され：

【0053】

【化9】



式 (I)

30

式中、

環Aは、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

AはN又はCHであり；

R¹ は、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、又は -N(R^a)₂ であり；及び、R³ は、水素、C₁ - C₄ アルキル、又はC₁ - C₄ ハロアルキルであり；又は

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₁ - C₄ ハロアルコキシ、又は -N(R^a)₂ であり；及び、R³ とR⁹

40

50

は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルであり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は 1、2、又は 3 であり；及び

m は、1、2、3、又は 4 である。

【0054】

様々な変形に関する上記又は下記の基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。例えば、いくつかの実施形態において、環 A は単環式ヘテロアリールである。幾つかの実

10

20

30

40

50

施形態において、環Aは単環式6員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式5員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフエンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフエンである。幾つかの他の実施形態において、環AはC₃－C₆シクロアルキル又はフェニルである。幾つかの他の実施形態において、環AはC₃－C₆シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環A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、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。幾つかの他の実施形態において、環Aはフェニルである。

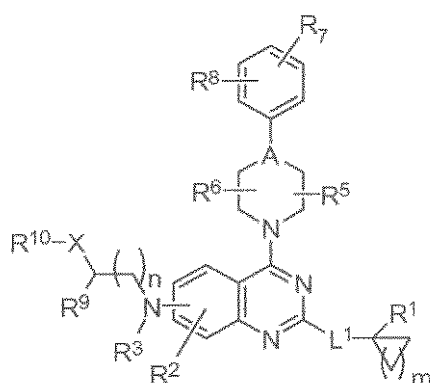
【0055】

10

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の構造を有する：

【0056】

【化10】



20

【0057】

幾つかの実施形態において、L¹は、存在しないか、C₁－C₄アルキレン、C₁－C₄アルケニレン、C₁－C₄アルキニレン、又は－N(R^b)－である。幾つかの実施形態において、L¹は、存在しないか、C₁－C₄アルキレン、C₁－C₄アルケニレン、又はC₁－C₄アルキニレンである。幾つかの実施形態において、L¹はC₁－C₄アルキレンである。幾つかの実施形態において、L¹はC₁－C₄アルケニレンである。幾つかの実施形態において、L¹はC₁－C₄アルキニレンである。幾つかの実施形態において、Xは、－O－又は－N(R^b)－である。幾つかの実施形態において、L¹は－N(R^b)－である。幾つかの実施形態では、L¹は－O－である。

30

【0058】

幾つかの実施形態において、L¹は存在しない。

【0059】

幾つかの実施形態において、R²は、水素、ハロゲン、－CN、－OH、－NO₂、随意に置換したC₁－C₄アルキル、随意に置換したC₁－C₄アルコキシ、随意に置換したC₁－C₄ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、R²は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

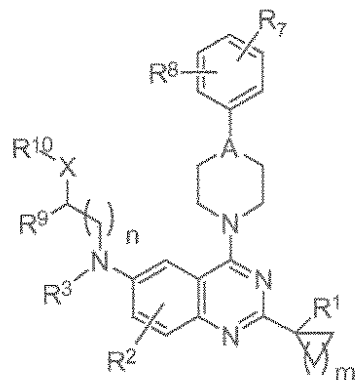
40

【0060】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の式(Ia)の構造を有する：

【0061】

【化 1 1】



式 (Ia).

【0062】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び R^3 は水素、又は $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0063】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は、F 又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は F である。幾つかの実施形態において、 R^1 はメチルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は CF_3 である。

【0064】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0065】

幾つかの実施形態において、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル (azetidiny l)、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0066】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、F、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ フルオロアルキルである。

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、メチル、又は CF_3 であり、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0067】

幾つかの実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキシドは、以下の式 (I b) の構造を有する：

【0068】

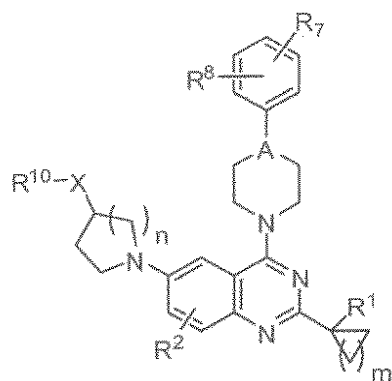
10

20

30

40

【化 1 2】



式 (Ib).

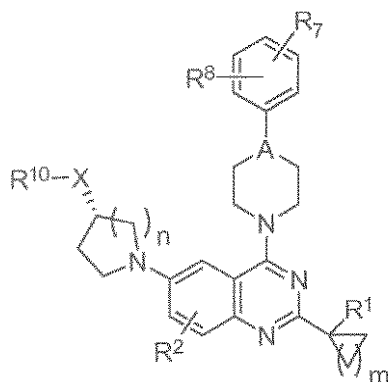
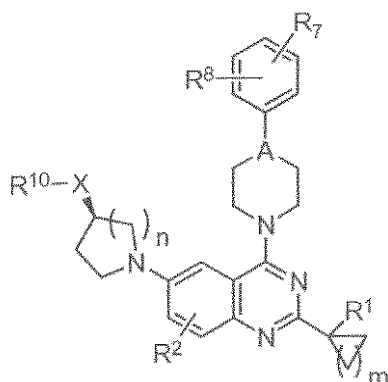
10

【0 0 6 9】

幾つかの実施形態において、式 (I b) の化合物は、以下の構造の 1 つを有する：

【0 0 7 0】

【化 1 3】



20

【0 0 7 1】

幾つかの実施形態において、A は CH である。

30

【0 0 7 2】

幾つかの実施形態において、A は N である。

【0 0 7 3】

幾つかの実施形態において、m は 1 又は 2 である。幾つかの実施形態において、m は 1 である。幾つかの実施形態において、m は 2 である。

【0 0 7 4】

幾つかの実施形態において、n は 1 又は 2 である。幾つかの実施形態において、n は 1 である。幾つかの実施形態において、n は 2 である。

【0 0 7 5】

幾つかの実施形態において、X は O である。幾つかの実施形態において、X は $-N(R^b)$ である。幾つかの実施形態では、X は NH である。

40

【0 0 7 6】

幾つかの実施形態において、 R^{10} は水素又は $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^{10} は水素である。

【0 0 7 7】

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ又は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R^8 はメトキシである。幾つかの実施形態において、 R^8 は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態において、 R^8 は $-N(R^a)_2$ であり、 $-N(R^a)_2$ はジメチルアミノ又はアゼチジニルである。

【0 0 7 8】

50

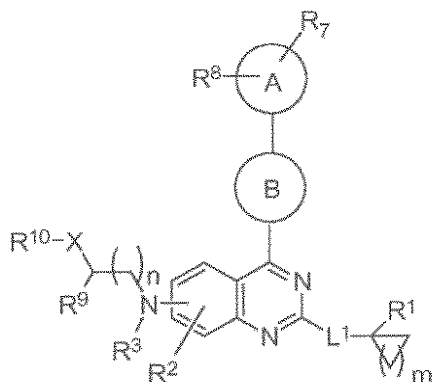
幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は C_1-C_4 ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素又はハロゲンである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素である。

【0079】

別の態様において、本明細書には、式 (II) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキシドが提供され：

【0080】

【化14】



式 (II)

式中、

環 A は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；又は、

R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R$

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルであり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は1、2、又は3であり；及び

m は、1、2、3、又は4である。

【0081】

幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式6員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式5員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフエンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフエンである。

【0082】

幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキル又はフェニルである。幾つかの実施形態において、環Aはフェニルである。

【0083】

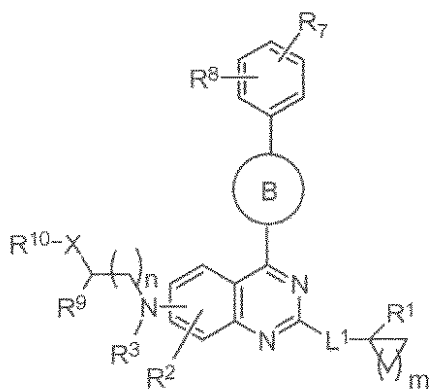
幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0084】

幾つかの実施形態において、式(II)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の構造を有する：

【0085】

【化 1 5】



10

【0086】

幾つかの実施形態において、 L^1 は存在しない。

【0087】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

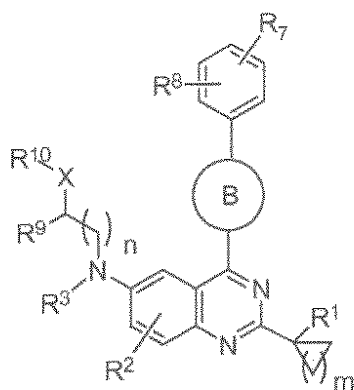
【0088】

20

幾つかの実施形態において、式 (II) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の式 (IIa) の構造を有する：

【0089】

【化 1 6】



30

式 (IIa).

【0090】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

40

及び R^3 は水素、又は C_1-C_4 アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は、F又は C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、F、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 はメチル又は CF_3 である。

【0091】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；及び、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0092】

50

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、F、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルである。及び、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成する。幾つかの実施形態において、 R^3 と R^9 は、介在する原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル (azetidynyl)、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0093】

幾つかの実施形態において、 R^1 はメチル又は CF_3 である。

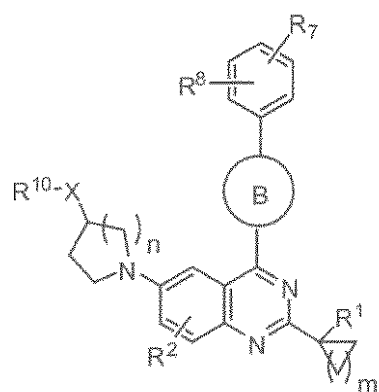
10

【0094】

幾つかの実施形態において、式 (II) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキッドは、以下の式 (IIb) の構造を有する：

【0095】

【化17】



式 (IIb).

20

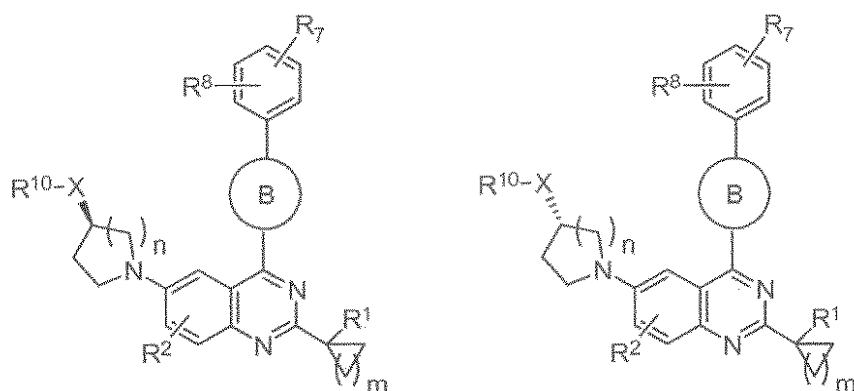
【0096】

幾つかの実施形態において、式 (IIb) の化合物は、以下の構造の1つを有する：

【0097】

30

【化18】



40

【0098】

幾つかの実施形態において、 m は1又は2である。幾つかの実施形態において、 m は1である。幾つかの実施形態において、 m は2である。

【0099】

幾つかの実施形態において、 n は1又は2である。幾つかの実施形態において、 n は1である。幾つかの実施形態において、 n は2である。

【0100】

幾つかの実施形態において、 X はOである。幾つかの実施形態において、 X は $-N(R^b)$

50

) ーである。幾つかの実施形態では、XはNHである。

【0101】

幾つかの実施形態において、 R^{10} は水素又は $C_1 - C_4$ アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^{10} は水素である。

【0102】

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ又は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態では、 R^8 はメトキシである。幾つかの実施形態において、 R^8 は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態において、 R^8 は $-N(R^a)_2$ であり、 $-N(R^a)_2$ はジメチルアミノである。幾つかの実施形態において、 R^8 は $-N(R^a)_2$ であり、 $-N(R^a)_2$ はアゼチジニルである。

10

【0103】

幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素又はハロゲンである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素である。

【0104】

幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル、又は2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニルである。

20

【0105】

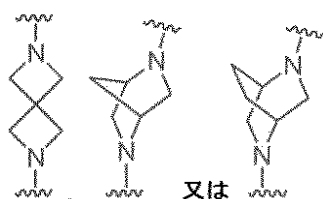
幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。

【0106】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0107】

【化19】



30

である。

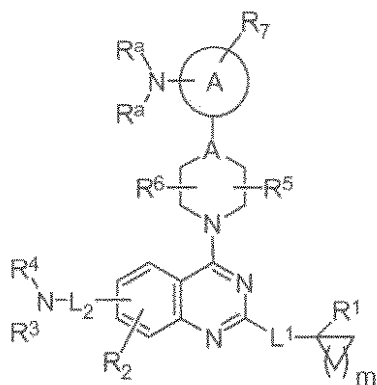
【0108】

別の態様において、本明細書には、式(III)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され：

【0109】

40

【化 20】



式 (III)

式中

環 A は、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

A は N 又は CH であり；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は C_1-C_4 アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R$

R^{11} 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

10

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

m は、1、2、3、又は4であり；及び

但し、化合物は、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N, N-ジメチルキナゾリン-6-アミン、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N-エチル-N-メチルキナゾリン-6-アミン、4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N, N-ジメチルキナゾリン-6-アミンではない。

20

【0110】

幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフェンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフェンである。

【0111】

幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキル又はフェニルである。幾つかの実施形態において、環Aはフェニルである。

30

【0112】

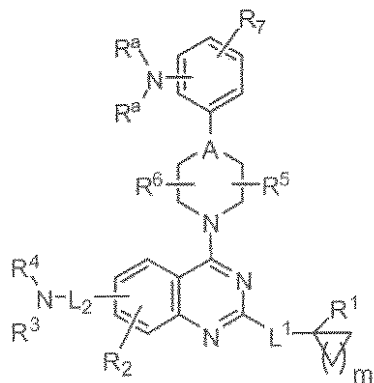
幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0113】

幾つかの実施形態において、式(III)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の構造を有する：

【0114】

【化 2 1】



10

【0 1 1 5】

幾つかの実施形態において、 L^1 は存在せず；及び L^2 は存在しない。

【0 1 1 6】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

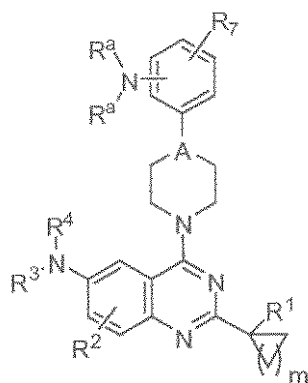
【0 1 1 7】

20

幾つかの実施形態において、式 (I I I) の、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N -オキシドは、以下の式 (I I I a) の構造を有する：

【0 1 1 8】

【化 2 2】



30

式 (IIIa).

【0 1 1 9】

幾つかの実施形態において、 R^3 は水素又は C_1-C_4 アルキルであり；及び、 R^4 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルキレン- OR^{10} 、又は C_1-C_4 アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ である。幾つかの実施形態において、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成する。幾つかの実施形態において、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し、 C_2-C_6 複素環は 5 又は 6 員の複素環である。幾つかの実施形態において、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し、 C_2-C_6 複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

40

【0 1 2 0】

幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成する。幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキ

50

ルを形成し、ここで、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル (azetidényl)、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0121】

幾つかの実施形態において、AはCHである。

【0122】

幾つかの実施形態において、AはNである。

【0123】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_4 アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ である。 10

【0124】

幾つかの実施形態において、mは1又は2である。

【0125】

幾つかの実施形態において、 R^a はそれぞれ独立して、水素と $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択され；又は、結合される窒素と一緒に得られる R^2 は、随意に置換した $C_2 - C_4$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0126】

幾つかの実施形態において、 R^a はそれぞれメチルである。幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、アゼチジニル又はアゼチジニル環を形成する。 20

【0127】

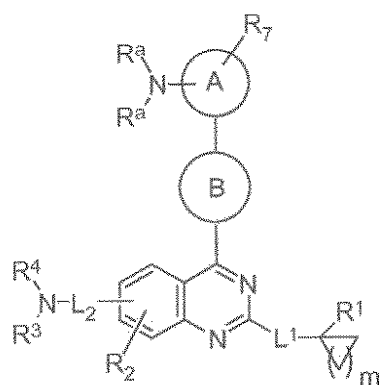
幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである。

【0128】

また別の態様において、本明細書には、式 (IV) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキッドが提供され：

【0129】

【化23】



式 (IV)

式中、

環Aは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリアルであり；

環Bは、随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり；

L^1 は、存在しないか、 $C_1 - C_4$ アルキレン、 $C_1 - C_4$ アルケニレン、 $C_1 - C_4$ アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-C(=O)R^1$ 50

^{1} 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

m は、1、2、3、又は4である。

【0130】

幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフェンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフェンである。

【0131】

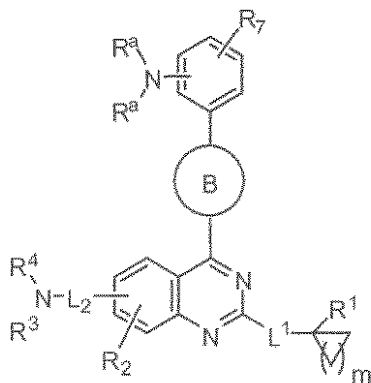
幾つかの実施形態において、環AはC₃－C₆シクロアルキル又はフェニルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0132】

幾つかの実施形態において、式（IV）の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN－オキシドは、以下の構造を有する：

【0133】

【化24】



【0134】

幾つかの実施形態において、L¹は存在せず；及びL²は存在しない。

【0135】

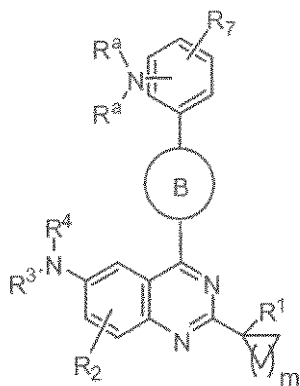
幾つかの実施形態において、R²は、水素、ハロゲン、－CN、－OH、－NO₂、随意に置換したC₁－C₄アルキル、随意に置換したC₁－C₄アルコキシ、随意に置換したC₁－C₄ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、R²は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

【0136】

幾つかの実施形態において、式（IV）の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN－オキシドは、以下の式（IVa）の構造を有する：

【0137】

【化25】



式 (IVa).

【0138】

幾つかの実施形態において、R³は水素又はC₁－C₄アルキルであり；及び、R⁴は、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルキレン－OR¹⁰、又はC₁－C₄アルキレン－N(R^b)(R¹⁰)である。幾つかの実施形態において、R¹⁰とR^bは、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、C₂－C₆複素環を形成する。幾つかの実施形態において、C₂－C₆複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルであ

る。

【0139】

幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0140】

幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0141】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ である。

【0142】

幾つかの実施形態において、 m は 1 又は 2 である。

【0143】

幾つかの実施形態において、 R^a はそれぞれ独立して、水素と $C_1 - C_4$ アルキルから成る群から選択され；又は、結合される窒素と一緒に得られる R^2 は、随意に置換した $C_2 - C_4$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0144】

幾つかの実施形態において、 R^a はそれぞれメチルである。幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、アゼチジニル又はアゼチジニル環を形成する。

【0145】

幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素又はハロゲンである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素である。

【0146】

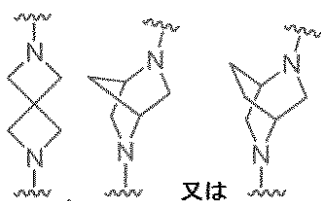
幾つかの実施形態において、環 B は、N を含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は N を含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環 B は、N を含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は N を含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、N を含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は N を含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル、又は 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニルである。

【0147】

幾つかの実施形態において、環 B は

【0148】

【化 26】



である。

【0149】

10

20

30

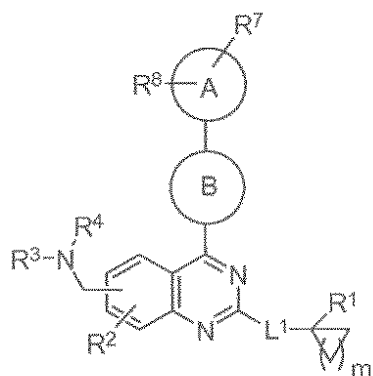
40

50

別の態様において、本明細書には、式 (V) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され：

【0150】

【化27】



式 (V)

式中：

環Aは、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり、環Bが置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 C_1-C_4 アルキル又は C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- $C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

10

20

30

40

50

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；及び

m は、1、2、3、又は4である。

【0151】

幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキル又はフェニルである。幾つかの実施形態において、環Aはフェニルである。幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環A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、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0152】

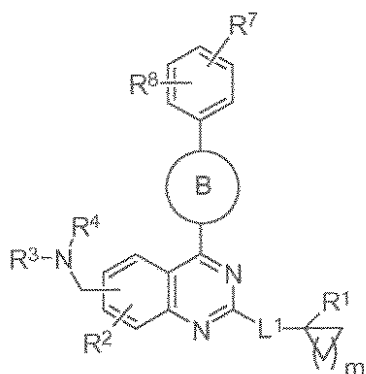
幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフェンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフェンである。

【0153】

幾つかの実施形態において、式(V)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の構造を有する：

【0154】

【化28】



【0155】

幾つかの実施形態において、 L^1 は存在しない。

【0156】

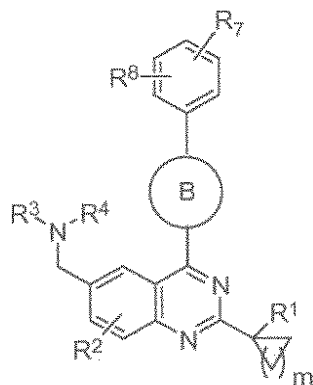
幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

【0157】

幾つかの実施形態において、式(V)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキッドは、以下の式(Va)の構造を有する：

【0158】

【化29】



式 (Va)

【0159】

幾つかの実施形態において、 R^3 は水素又は C_1-C_4 アルキルであり；及び、 R^4 は、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)$ (R^{10}) である。幾つかの実施形態において、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成する。幾つかの実施形態において、 C_2-C_6 複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

【0160】

幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0161】

幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0162】

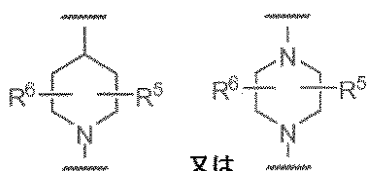
幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0163】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0164】

【化30】



10

20

30

40

50

であり；及び、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 は一緒に得られてオキソを形成する。幾つかの実施形態において、 R^5 と R^6 は各々水素である。

【0165】

幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル、デカヒドロ

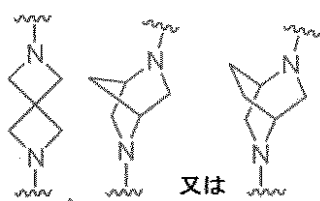
10

【0166】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0167】

【化31】



20

である。

【0168】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は $-N(R^a)_2$ である。

【0169】

幾つかの実施形態において、 m は1又は2である。

【0170】

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_4 アルコキシ又は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態では、 C_1-C_4 アルコキシはメトキシである。幾つかの実施形態において、 $-N(R^a)_2$ はジメチルアミノである。幾つかの実施形態において、 $-N(R^a)_2$ はアゼチジニルである。

30

【0171】

幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は C_1-C_4 ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素又はハロゲンである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素である。

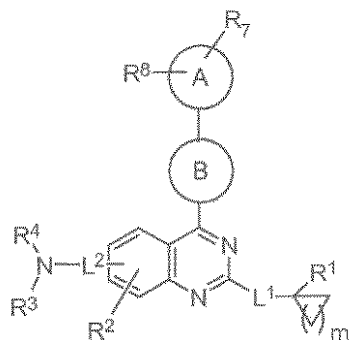
【0172】

また別の態様において、本明細書には、式(VI)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキドが提供され：

40

【0173】

【化 3 2】



式 (VI)

式中、

環 A は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環 B は、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり、環 B が置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる 2 つの R^a は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

L^1 は、存在しないか、 $C_1 - C_4$ アルキレン、 $C_1 - C_4$ アルケニレン、 $C_1 - C_4$ アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

R^b は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルコキシ、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、随意に置換した $C_3 - C_6$ シクロアルキル、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールであり；

L^2 は、存在しないか、又は随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキレンであり；

R^3 は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C_1 - C_4$ アルキレン $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキレン $-OR^{10}$ 、又は $-C_1 - C_4$ アルキレン $-N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^{10} と R^b は、それらが結合される N 原子と一緒に得られることで、 $C_2 - C_6$ 複素環を形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 - C_4$ アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 が一緒に得られてオキソを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R$

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

X は、 $-O-$ 又は $-N(R^b)-$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

n は1、2、又は3であり；及び

m は、1、2、3、又は4である。

【0174】

幾つかの実施形態において、環Aは C_3-C_6 シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環A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、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0175】

幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式5員又は6員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式5員ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aは単環式6員ヘテロアリールである。

【0176】

幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフエンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフエンである。

【0177】

幾つかの実施形態において、 L^1 は存在せず；及び L^2 は存在しないか、又は $-CH_2-$ である。

【0178】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^2 は、水素、ハロゲン、又はメチルである。

【0179】

幾つかの実施形態において、 R^3 は水素又は C_1-C_4 アルキルであり；及び、 R^4 は、 C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ である。幾つかの実施形態において、 R^{10} と R^b は、それらが結合されるN原子と一緒に得られることで、 C_2-C_6 複素環を形成する。幾つかの実

10

20

30

40

50

施形態において、 $C_2 - C_6$ 複素環は、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

【0180】

幾つかの実施形態において、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0181】

幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した $C_2 - C_5$ ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

10

【0182】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態において、 R^1 は水素である。幾つかの実施形態において、 R^1 はメチルである。 R^1 は F である。 R^1 は CF_3 である。

【0183】

幾つかの実施形態において、 m は 1 又は 2 である。

【0184】

幾つかの実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_4$ ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^7 は水素又はハロゲンである。 R^7 は水素である。

20

【0185】

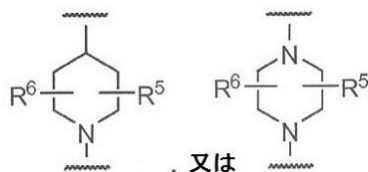
幾つかの実施形態において、環 B は、N を含有する随意に置換した単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0186】

幾つかの実施形態において、環 B は

【0187】

【化33】



30

であり；及び、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $C_1 - C_4$ アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 は一緒に得られてオキソを形成する。幾つかの実施形態において、 R^5 と R^6 は各々水素である。

【0188】

幾つかの実施形態において、環 B は、N を含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又は N を含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、N を含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニル、又は 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニルである。

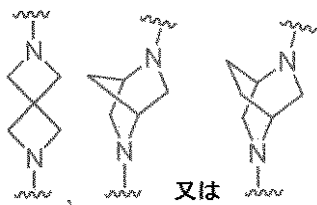
40

【0189】

幾つかの実施形態において、環 B は

【0190】

【化 3 4】



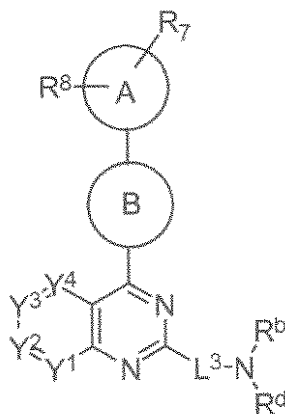
である。

【0191】

別の態様において、本明細書には、式(VII)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され：

【0192】

【化 3 5】



式 (VII)

式中：

環Aは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり；

環Bは置換される場合、それは後に R^5 と R^6 で置換され；

L^3 は、存在しないか、又は随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキレンであり；

R^b は、水素、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^d は、水素、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ ハロアルキル、又は随意に置換した $C_1 - C_6$ ヘテロシクロアルキルであり、 R^d は置換される場合、それは後に R^1 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^b と R^d は、随意に置換した $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキルを形成し；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少なくとも1つが CR^2 である場合、N及び CR^2 から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^3)-R^4$ 、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルキル、随意に置換した $C_1 - C_4$ アルコキシ、随意に置換した C_1

10

20

30

40

50

—C₄ ハロアルキル、随意に置換したC₁—C₄ ハロアルコキシ、随意に置換したC₃—C₆ シクロアルキル、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R³ は、水素、C₁—C₄ アルキル、又はC₁—C₄ ハロアルキルであり；

R⁴ は、水素、随意に置換したC₁—C₄ アルキル、—C₁—C₄ アルキレン—C(=O)OR¹¹、—C₁—C₄ アルキレン—OR¹⁰、又は—C₁—C₄ アルキレン—N(R^b)(R¹⁰)であり；

R¹⁰ は、水素、C₁—C₄ アルキル、C₁—C₄ フルオロアルキル、—C(=O)R¹¹、—C(=O)—O—R¹¹、—C(=O)N(R¹²)R¹³、—S(=O)₂R¹¹、又は—C(=O)R¹¹であり；又は、R^bとR¹⁰は、それらが結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られるR³とR⁴は、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁵とR⁶はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、—OH、及びC₁—C₄ アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、R⁵とR⁶が一緒に得られてオキソを形成し；

R⁷は、水素、ハロゲン、—CN、—OH、—NO₂、—N(R¹²)—R¹³、—C(=O)—N(R¹²)—R¹³、—NR¹²C(=O)R¹¹、—C(=O)—O—R¹¹、—O—C(=O)—R¹¹、—SR¹²、—S(=O)R¹¹、—S(=O)₂R¹¹、—N(R¹²)S(=O)₂R¹¹、—S(=O)₂—N(R¹²)—R¹³、—C(=O)R¹¹、随意に置換したC₁—C₄ アルキル、随意に置換したC₁—C₄ アルコキシ、随意に置換したC₁—C₄ ハロアルキル、随意に置換したC₁—C₄ ハロアルコキシ、随意に置換したC₃—C₆ シクロアルキル、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリールであり；

R⁸は、水素、—OH、C₁—C₄ アルキル、C₁—C₄ フルオロアルキル、C₁—C₄ アルコキシ、C₁—C₄ フルオロアルコキシ、又は—N(R^a)₂であり；

R¹¹はそれぞれ独立して、随意に置換したC₁—C₄ アルキル、随意に置換したC₁—C₄ フルオロアルキル、随意に置換したC₃—C₆ シクロアルキル、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R¹²とR¹³の各々は独立して、水素、随意に置換したC₁—C₄ アルキル、随意に置換したC₁—C₄ フルオロアルキル、随意に置換したC₃—C₆ シクロアルキル、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、R¹²とR¹³は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換したC₂—C₆ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0193】

幾つかの実施形態において、環AはC₃—C₆ シクロアルキル又はフェニルである。

【0194】

幾つかの実施形態において、環A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、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環Aはシクロペンチルである。

【0195】

幾つかの実施形態において、環Aは単環式ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフェンである。幾つかの実施形態において、環Aはピリジンである。幾つかの実施形態において、環Aはチオフェンである。

【0196】

幾つかの実施形態において、式(VII)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩

10

20

30

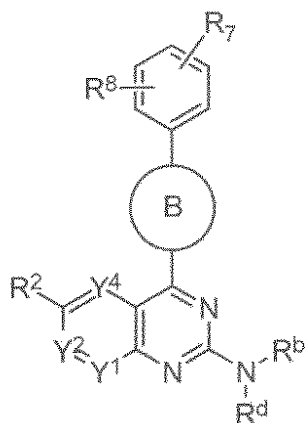
40

50

、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドは、以下の式(VIIa)の構造を有する：

【0197】

【化36】



式(VIIa)

【0198】

幾つかの実施形態において、 Y^1 はNである。幾つかの実施形態において、 Y^2 はNである。幾つかの実施形態において、 Y^4 はNである。

【0199】

幾つかの実施形態において、 R^2 は $-N(R^3)-R^4$ であり；及び Y^2 はCHである。

【0200】

幾つかの実施形態において、 Y^2 は CR^2 であり；及び、 R^2 はそれぞれ独立して、水素及び随意に置換 C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシはメトキシである。

【0201】

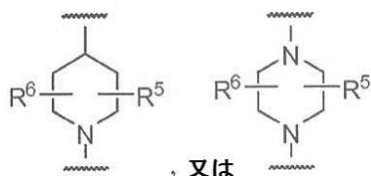
幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0202】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0203】

【化37】



、又は

であり；及び、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 は一緒に得られてオキシを形成する。幾つかの実施形態において、 R^5 と R^6 は各々水素である。

【0204】

幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、デカヒドロ

10

20

30

40

50

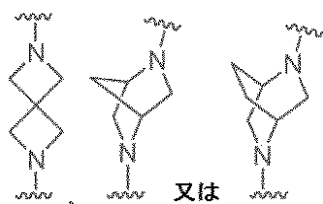
ー2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル、又は2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニルである。

【0205】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0206】

【化38】



10

である。

【0207】

幾つかの実施形態において、 R^b は水素又は随意に置換した C_1-C_4 アルキルであり；及び、 R^d は随意に置換した C_1-C_4 アルキル又は随意に置換した C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルであり；又は、結合される窒素と一緒に得られる R^b と R^d は、随意に置換した C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルを形成する。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_5 複素環は、随意に置換したピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

20

【0208】

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_4 アルコキシ又は $-N(R^a)_2$ であり；及び、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、又は C_1-C_4 ハロアルコキシである。幾つかの実施形態において、 R^8 はメトキシ又は $-N(R^a)_2$ である。幾つかの実施形態において、 $-N(R^a)_2$ は、ジメチルアミノ、アゼリジニル、又はアゼチジニルである。幾つかの実施形態において、 $-N(R^a)_2$ はジメチルアミノである。幾つかの実施形態において、 $-N(R^a)_2$ はアゼチジニルである。

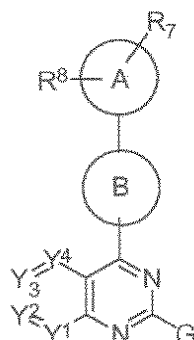
【0209】

30

また別の態様において、本明細書には、式(VIII)の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又はN-オキシドが提供され：

【0210】

【化39】



式(VIII)

40

式中：

環Aは、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、又は単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、随意に置換したヘテロシクロアルキルであり；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 はそれぞれ独立して、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少な

50

くとも1つがNである場合、N及び CR^2 から選択され；

Gは、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、 $-L^1-R^d$ 、又は $-L^3-N(R^b)-R^d$ であり；

L^1 は、存在しないか、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_4 アルケニレン、 C_1-C_4 アルキニレン、又は $-N(R^b)-$ であり；

L^3 は、存在しないか、又は随意に置換した C_1-C_4 アルキレンであり；

R^b は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；

R^d は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、又は随意に置換した C_1-C_6 ヘテロシクロアルキルであり、 R^d は置換される場合、それは後に R^1 で置換され；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^b と R^d は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^3)-R^4$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリアルであり；

R^3 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；

R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^{10}$ 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン $-N(R^b)(R^{10})$ であり；

R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^b と R^{10} は、それらが結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

又は、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)-R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})-R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシ、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルキル、随意に置換した C_1-C_4 ハロアルコキシ、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、随意に置換した5又は6員のヘテロアリアルであり；

R^8 は、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 フルオロアルコキシ、又は $-N(R^a)_2$ であり；

R^a はそれぞれ独立して、水素及び C_1-C_4 アルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ から成る群から選択され、又は、それらが結合される窒素と一緒に得られる2つの R^a は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

10

20

30

40

50

R^{11} はそれぞれ独立して、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；

R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、随意に置換した C_1-C_4 フルオロアルキル、随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキル、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した 5 又は 6 員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し；

但し、化合物は、2-シクロプロピル-6-メトキシ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン、又は2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジンではない。

【0211】

幾つかの実施形態において、環 A は C_3-C_6 シクロアルキル又はフェニルである。

【0212】

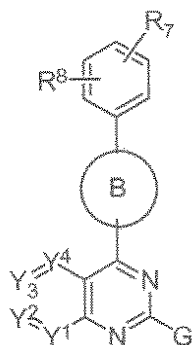
幾つかの実施形態において、環 A はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。幾つかの実施形態において、環 A はシクロペンチルである。

【0213】

幾つかの実施形態において、式 (VII) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキシドは、以下の構造を有する：

【0214】

【化40】



【0215】

幾つかの実施形態において、環 A は単環式ヘテロアリールである。

【0216】

幾つかの実施形態において、環 A はピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、又はチオフェンである。幾つかの実施形態において、環 A はピリジンである。幾つかの実施形態において、環 A はチオフェンである。

【0217】

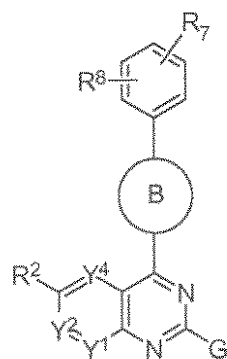
幾つかの実施形態において、 Y^1 は N である。幾つかの実施形態において、 Y^2 は N である。幾つかの実施形態において、 Y^3 は N である。幾つかの実施形態において、 Y^4 は N である。

【0218】

幾つかの実施形態において、式 (VII) の化合物、或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ、又は N-オキシドは、以下の式 (VIIa) の構造を有する：

【0219】

【化 4 1】



式 (VIIIa).

【0 2 2 0】

幾つかの実施形態において、 Y^2 はNであり； R^2 は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^3 は、水素又は C_1-C_4 アルキルであり；及び、 R^4 は、水素、随意に置換した C_1-C_4 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^{10} 、又は $-C_1-C_4$ アルキレン- $N(R^b)(R^{10})$ であり；及び、 R^{10} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、又は $-C(=O)R^{11}$ であり；又は、 R^b と R^{10} は、それらが結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成する。幾つかの実施形態において、 R^b と R^{10} は、結合される窒素と一緒に得られることで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルである。

【0 2 2 1】

幾つかの実施形態において、 Y^2 はNであり； R^2 は $-N(R^3)-R^4$ であり；及び、結合される窒素と一緒に得られる R^3 と R^4 は、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0 2 2 2】

幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換したアゼチジニル、随意に置換したピロリジニル、又は随意に置換したピペリジニルである。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_2-C_6 ヘテロシクロアルキルは、随意に置換ピロリジニルである。

【0 2 2 3】

幾つかの実施形態において、 Y^2 は CR^2 であり；及び、 R^2 はそれぞれ独立して、水素及び随意に置換 C_1-C_4 アルコキシから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、随意に置換した C_1-C_4 アルコキシはメトキシである。

【0 2 2 4】

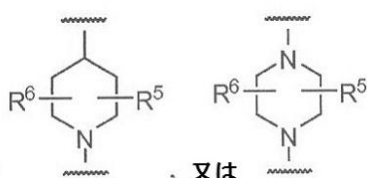
幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した単環式ヘテロシクロアルキルである。

【0 2 2 5】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0 2 2 6】

【化 4 2】



10

20

30

40

50

であり；及び、 R^5 と R^6 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、及び C_1-C_4 アルキルから選択され、又は、同じ炭素上にある場合、 R^5 と R^6 は一緒に得られてオキソを形成する。

【0227】

幾つかの実施形態において、 R^5 と R^6 は各々水素である。

【0228】

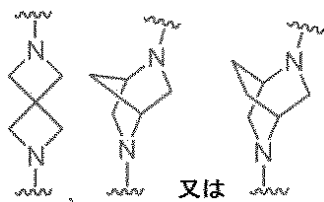
幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、環Bは、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルであり、ここで、Nを含有する随意に置換した二環式ヘテロシクロアルキル、又はNを含有する随意に置換した三環式ヘテロシクロアルキルは、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル、デカヒドロ-2, 6-ナフチリジニル、デカヒドロ-2, 7-ナフチリジニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジニル、又は2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタニルである。

【0229】

幾つかの実施形態において、環Bは

【0230】

【化43】



である。

【0231】

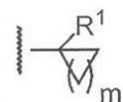
幾つかの実施形態において、Gは $-L^1-R^d$ であり； L^1 は存在せず；及び、 R^d は随意に置換した C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0232】

幾つかの実施形態において、 R^d は

【0233】

【化44】



であり； R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルであり；及び、 m は1又は2である。

【0234】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 ハロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 は、水素、F、 C_1-C_4 アルキル、又は C_1-C_4 フルオロアルキルである。

【0235】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、F又は C_1-C_4 フルオロアルキルである。幾つかの実施形態において、 R^1 はF又は CF_3 である。

【0236】

幾つかの実施形態において、 R^d は、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルである。幾つかの実施形態において、 R^d はシクロプロピルである。幾つかの実施形態において、 R^1 はF、メチル、又は CF_3 である。幾つかの実施形態において、 R^1 は

【 0 2 3 7 】

10

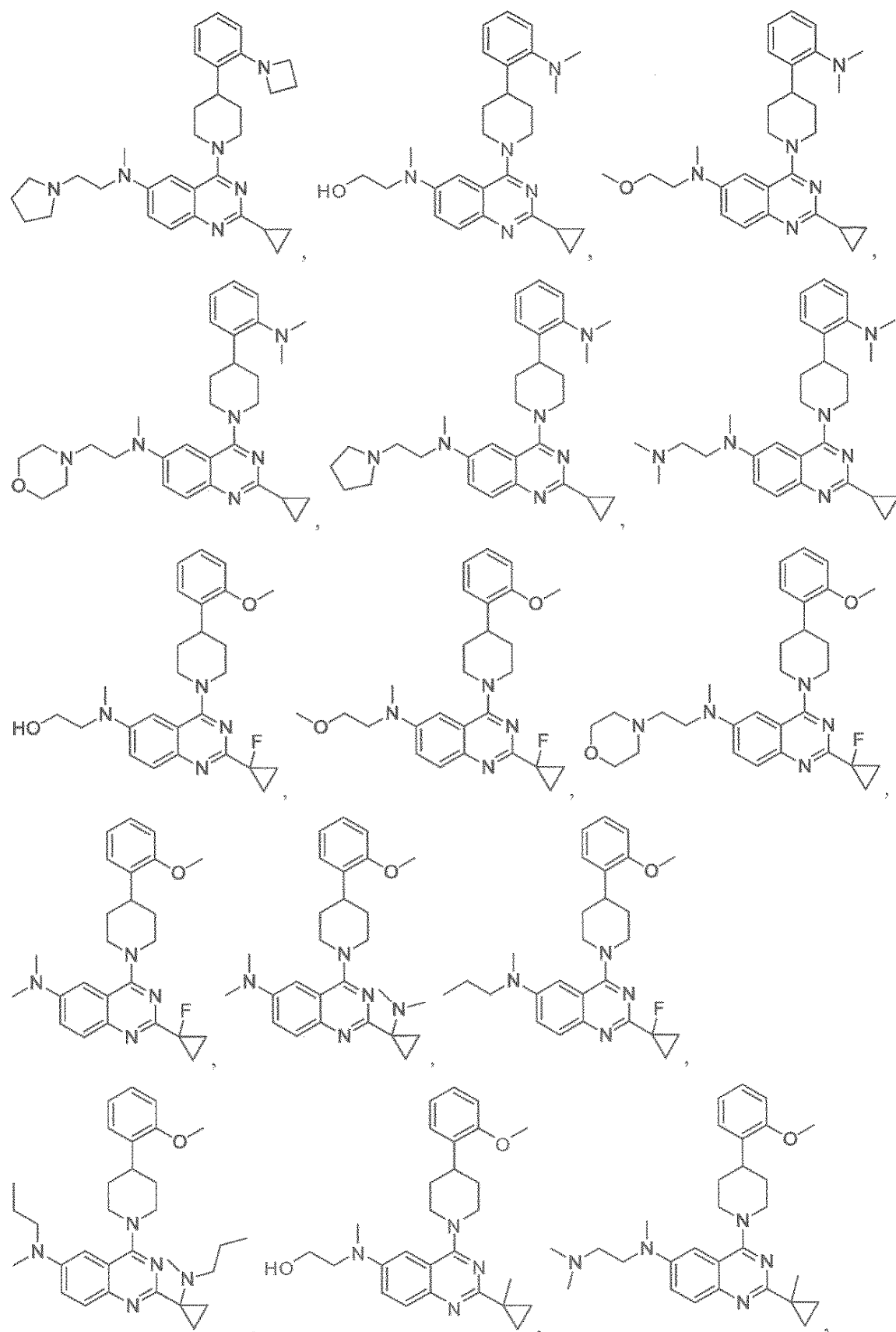
【 0 2 3 9 】



30

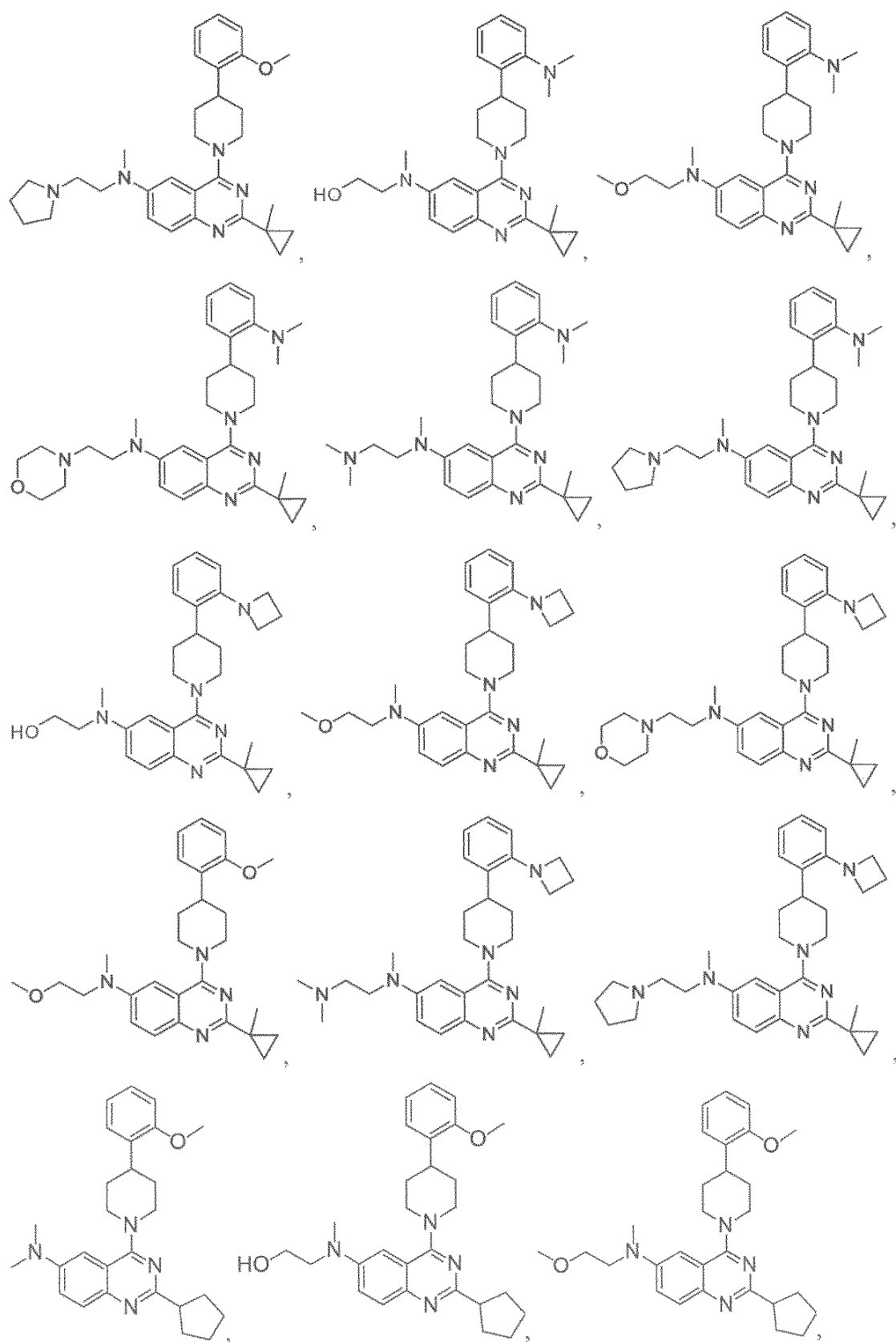
【 0 2 4 0 】

【化 4 6】



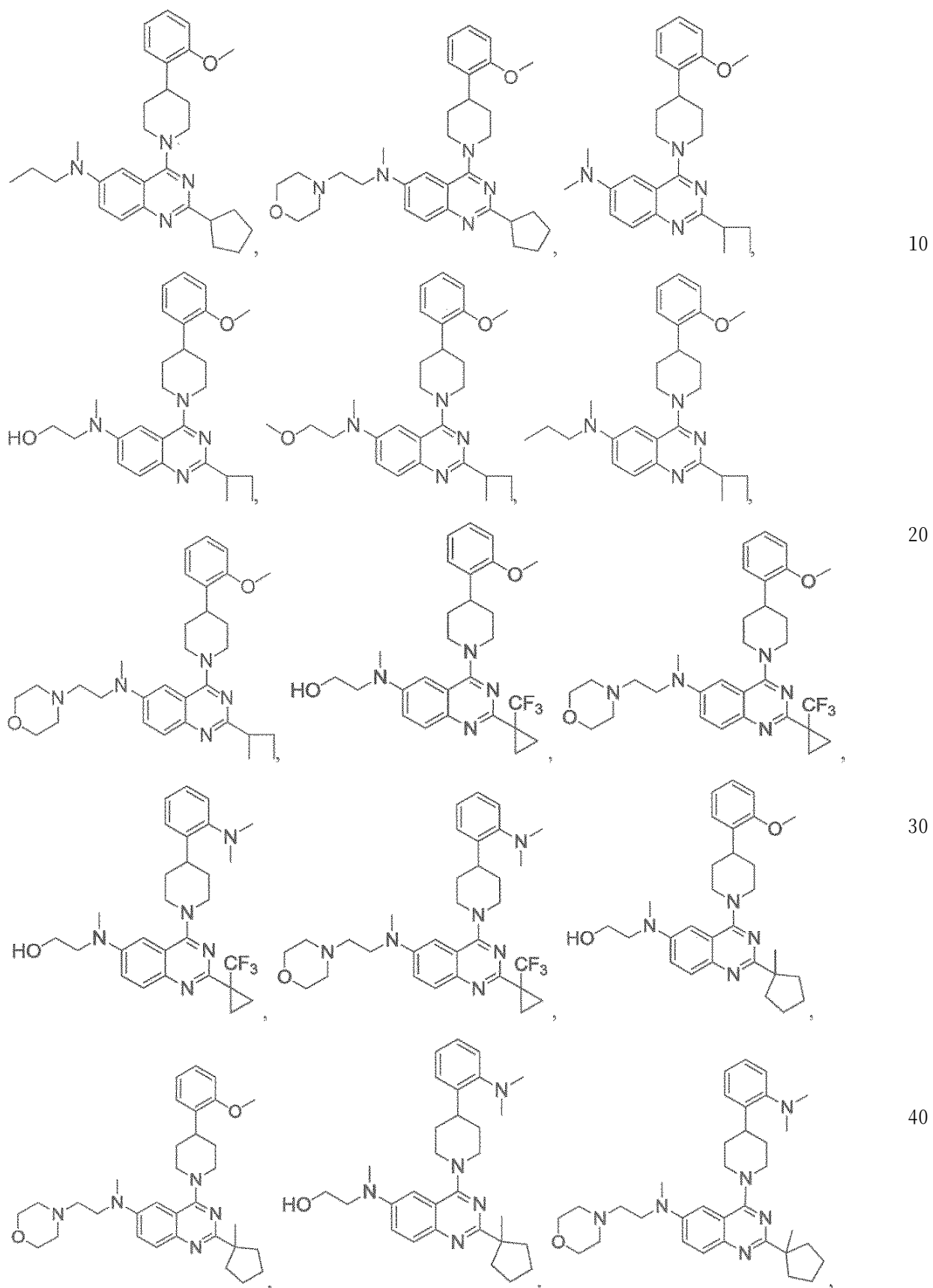
【 0 2 4 1】

【化 4 7】



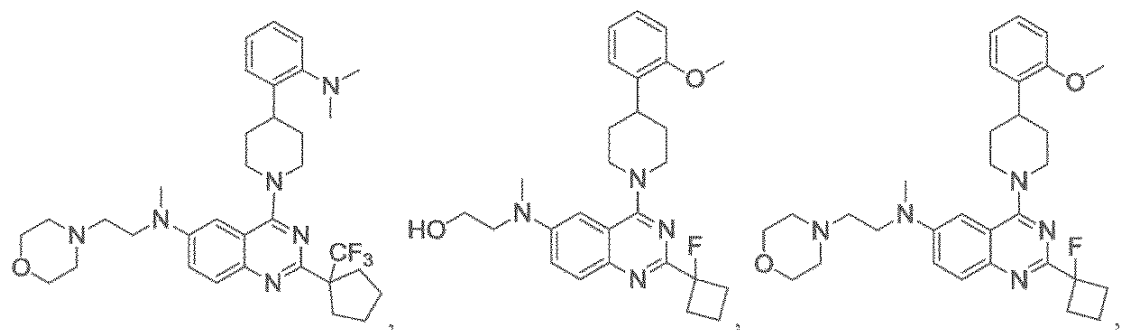
【0 2 4 2】

【化 4 8】

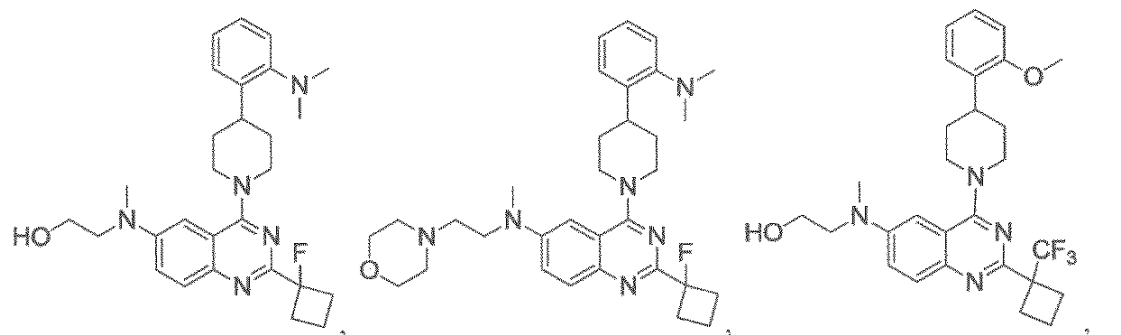


【 0 2 4 3】

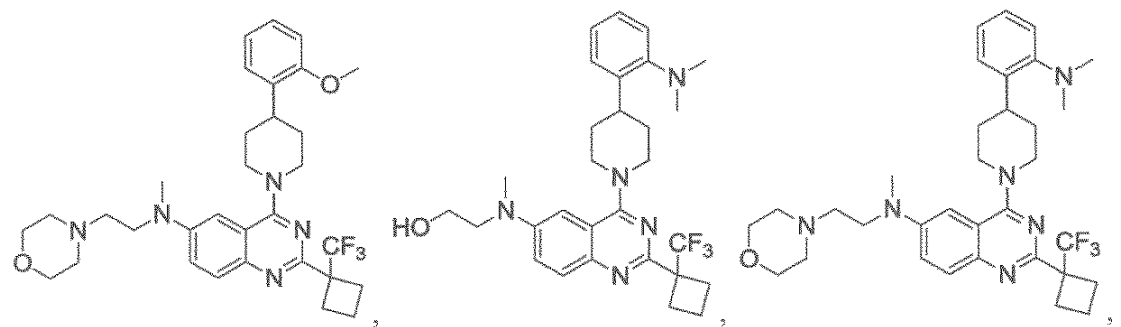
10



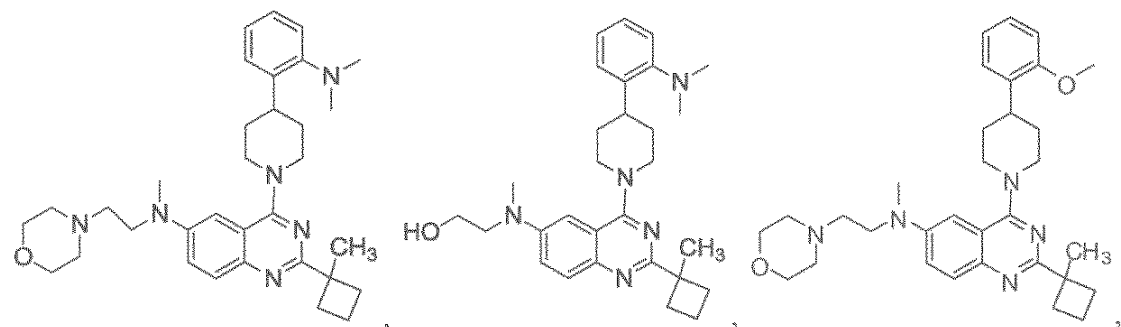
20



30

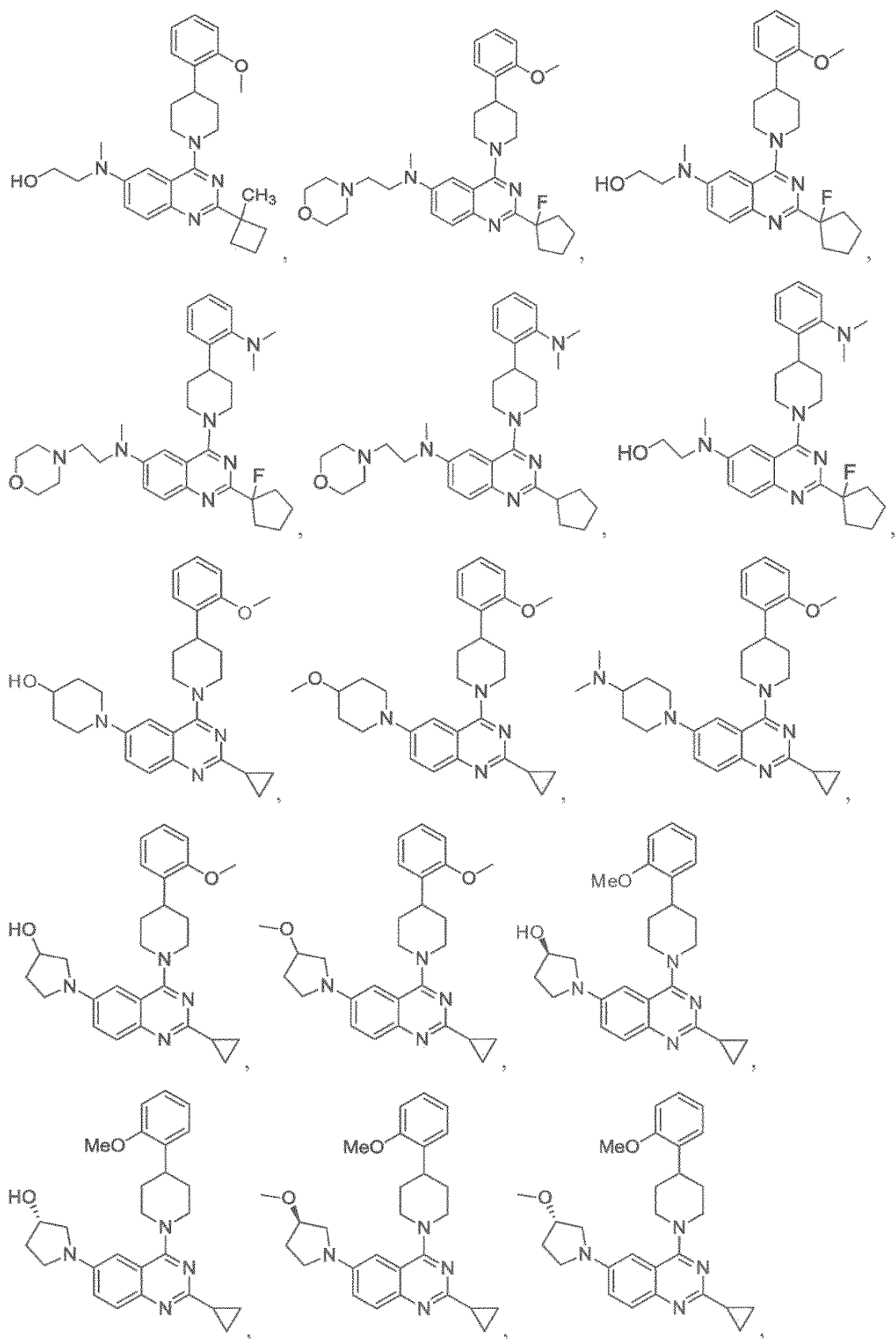


40



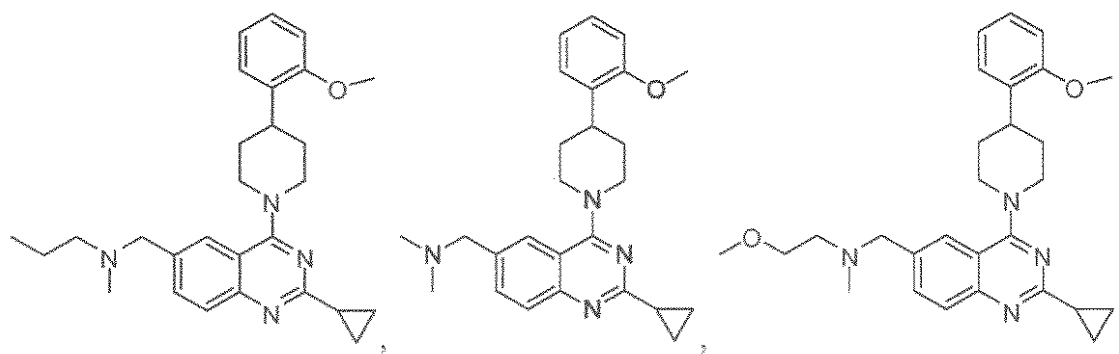
【 0 2 4 4 】

【化 5 0】

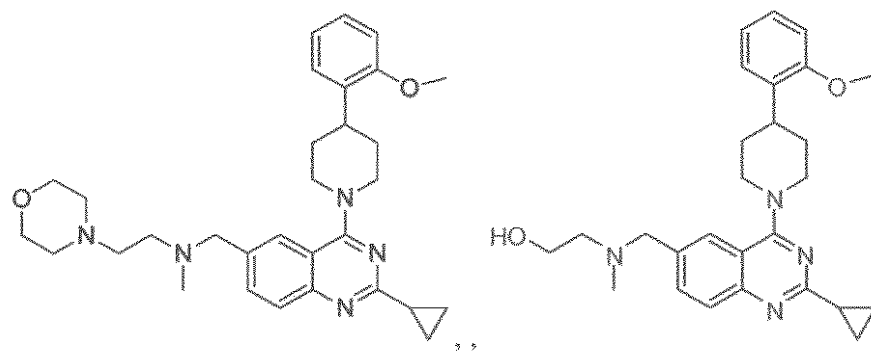


【 0 2 4 5】

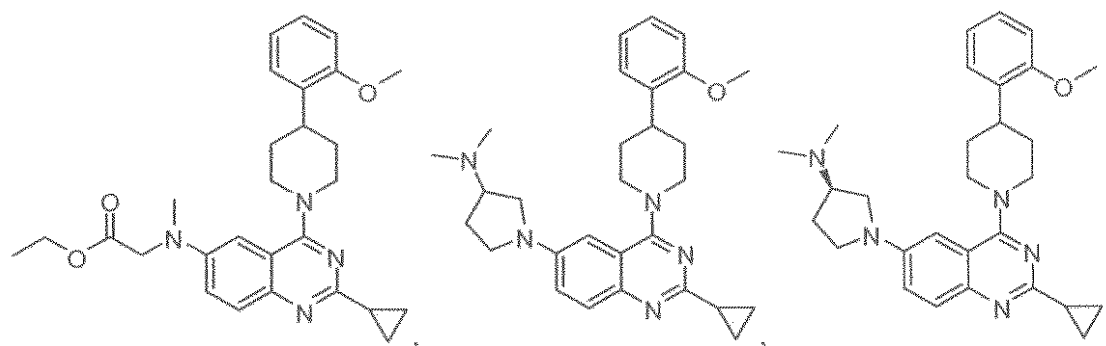
【化 5 1】



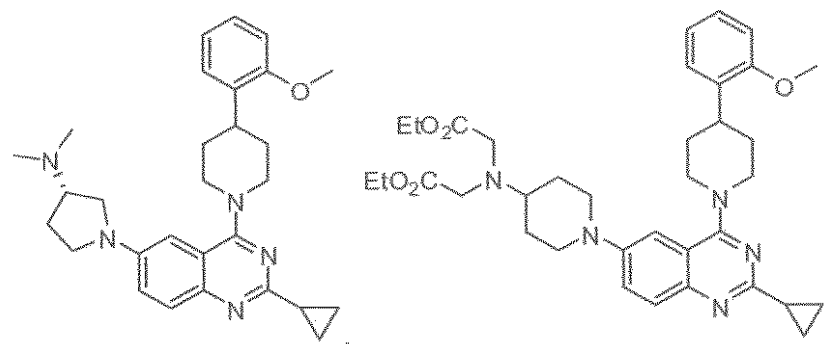
10



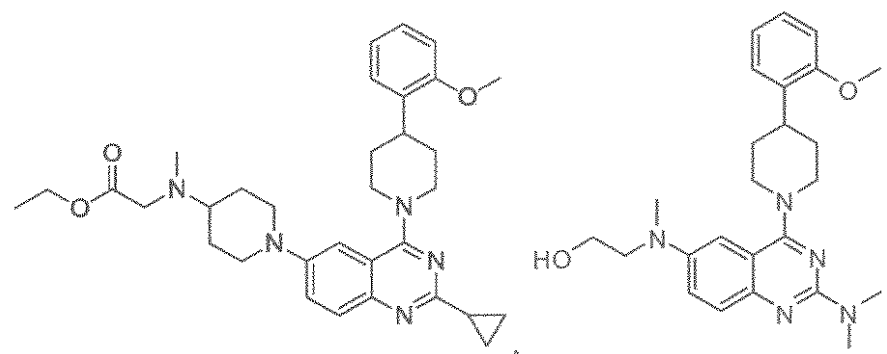
20



30



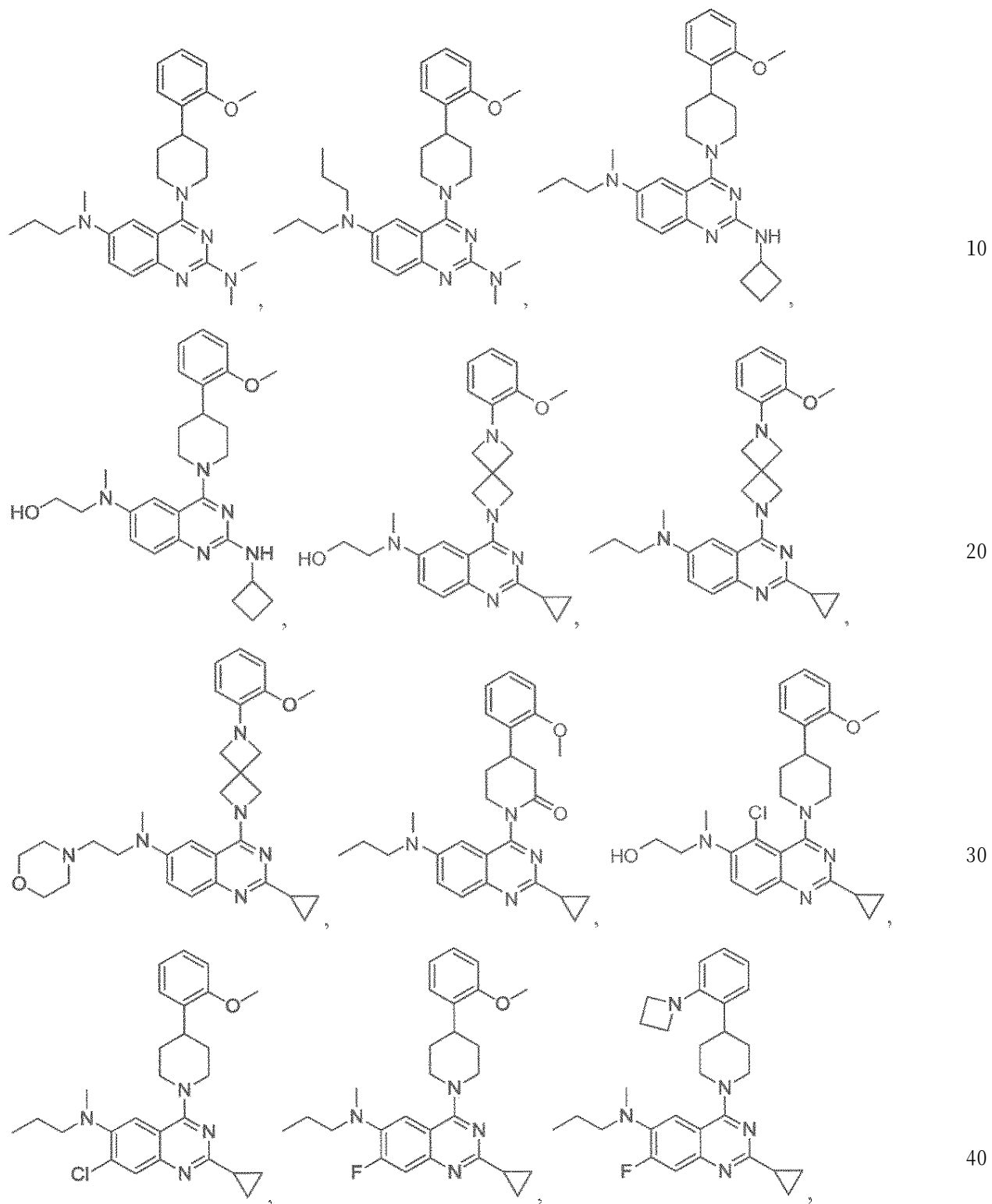
40



【 0 2 4 6 】

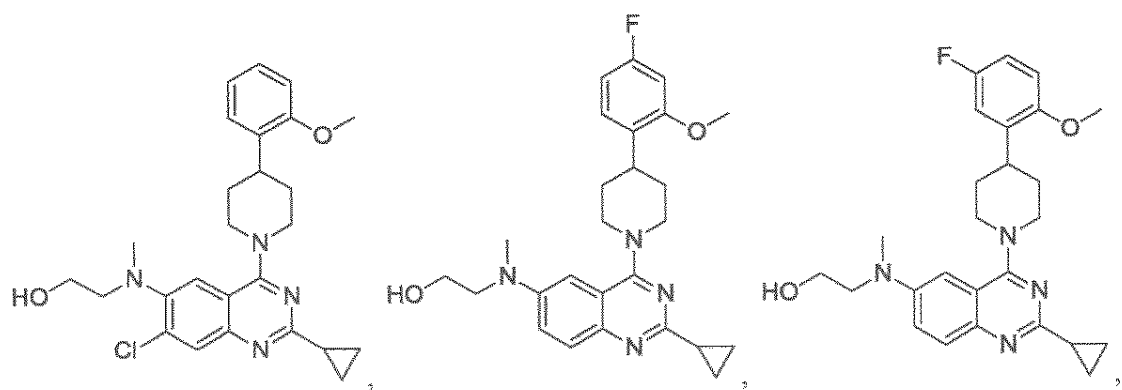
50

【化 5 2】

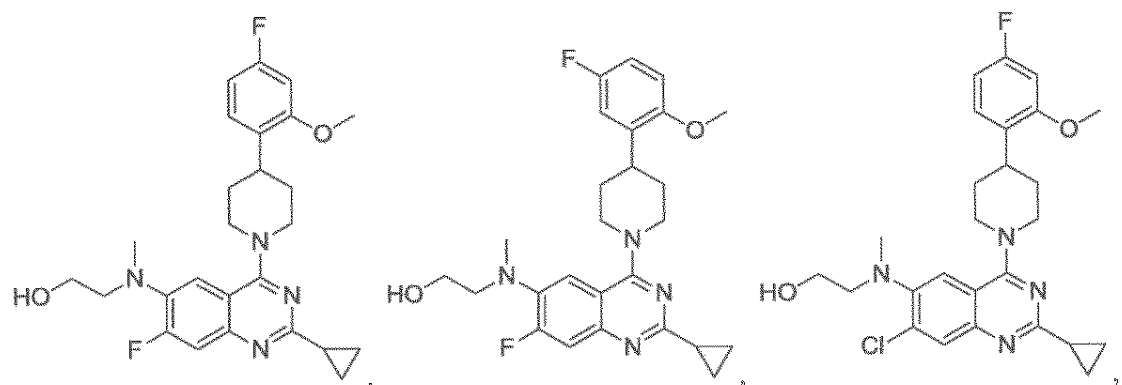


【 0 2 4 7】

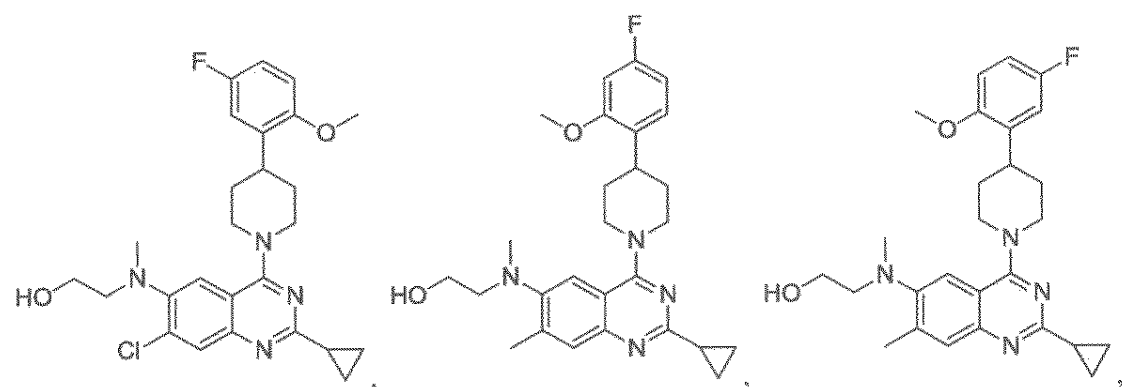
【化 5 3】



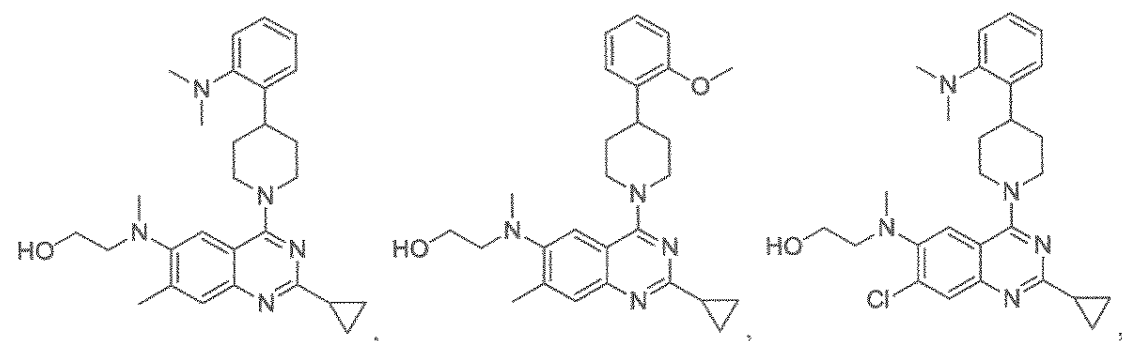
10



20



30



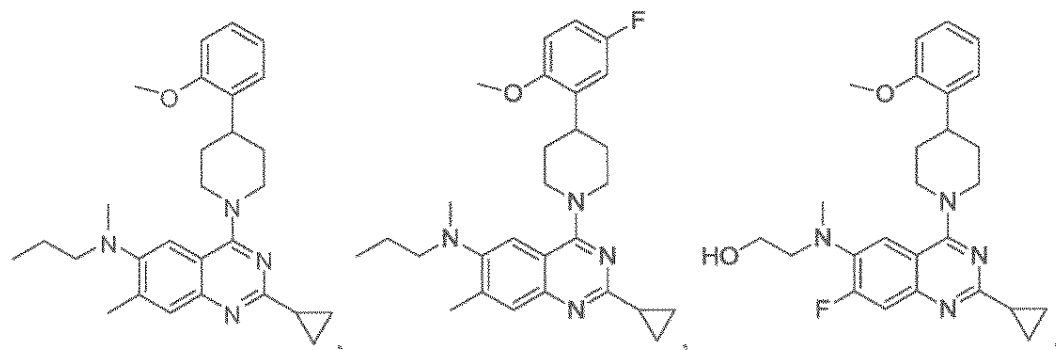
40

【 0 2 4 8】

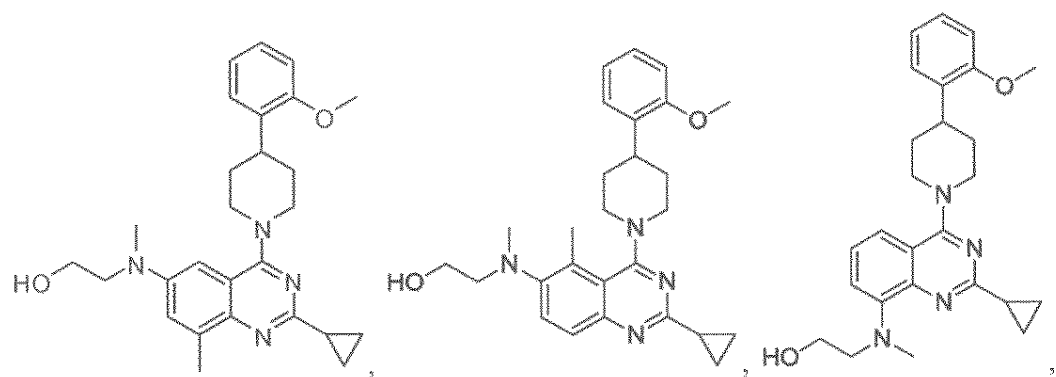
The figure displays three chemical structures, labeled 1, 2, and 3, which are derivatives of a quinazoline core.

- Structure 1:** A quinazoline ring system substituted at position 2 with a cyclopropyl group, at position 6 with a chlorine atom, and at position 7 with a dimethylaminoethoxy group ($\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). The nitrogen at position 4 is connected via a piperidine ring to a benzene ring, which is further substituted with a morpholin-4-yl group.
- Structure 2:** Similar to Structure 1, but the chlorine atom at position 6 is replaced by a fluorine atom.
- Structure 3:** Similar to Structure 1, but the chlorine atom at position 6 is replaced by a methyl group.

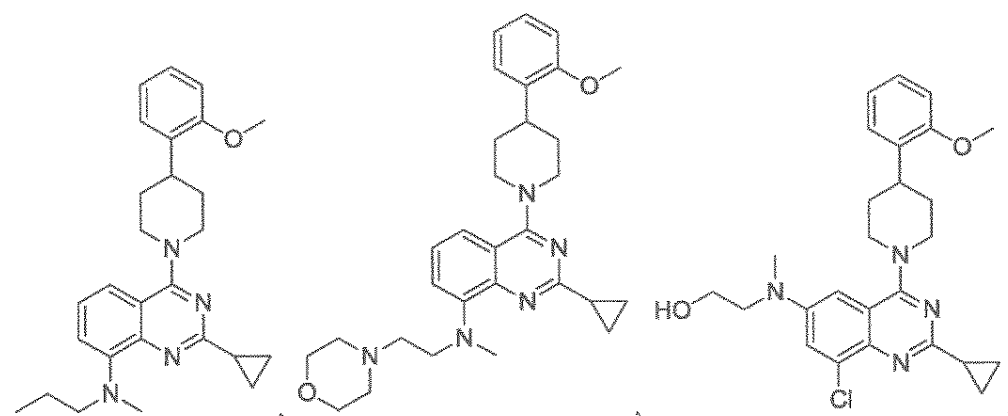
10



20

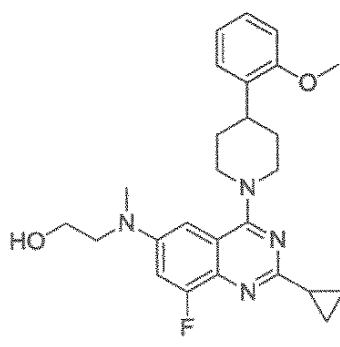
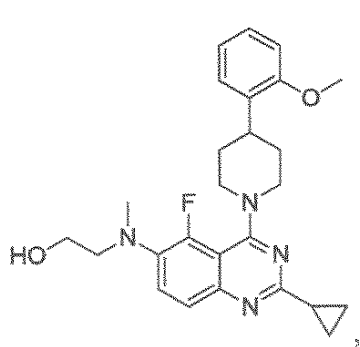
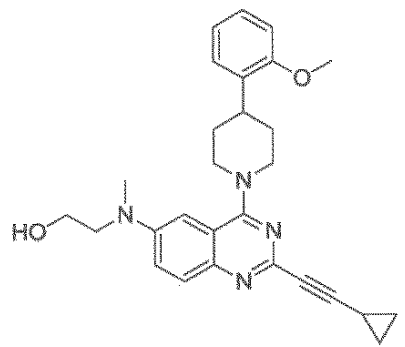
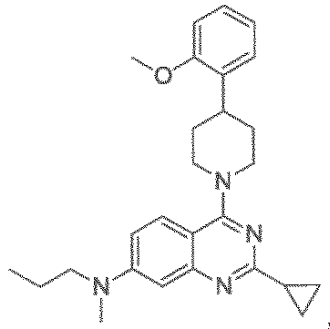
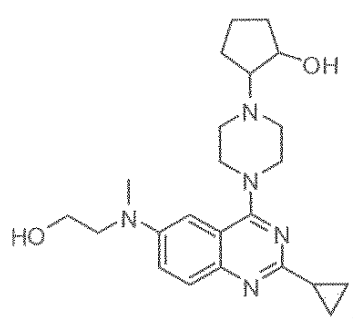
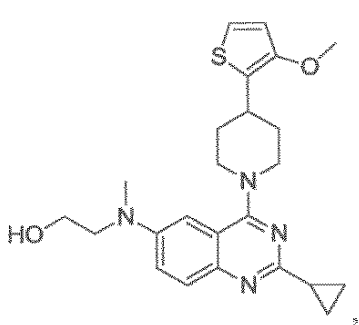
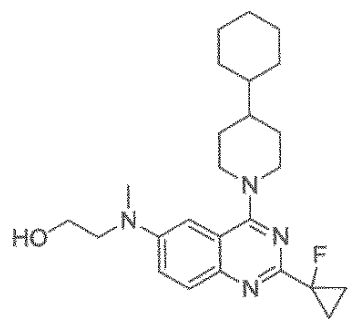
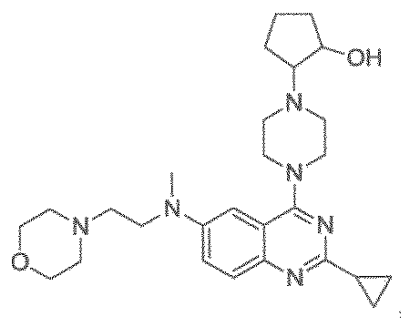
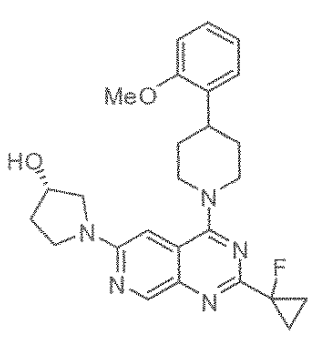
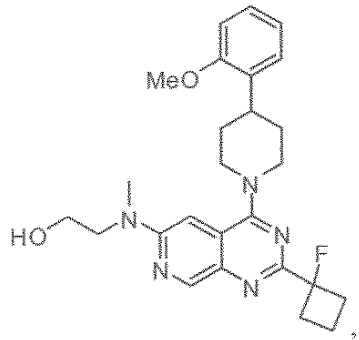


30



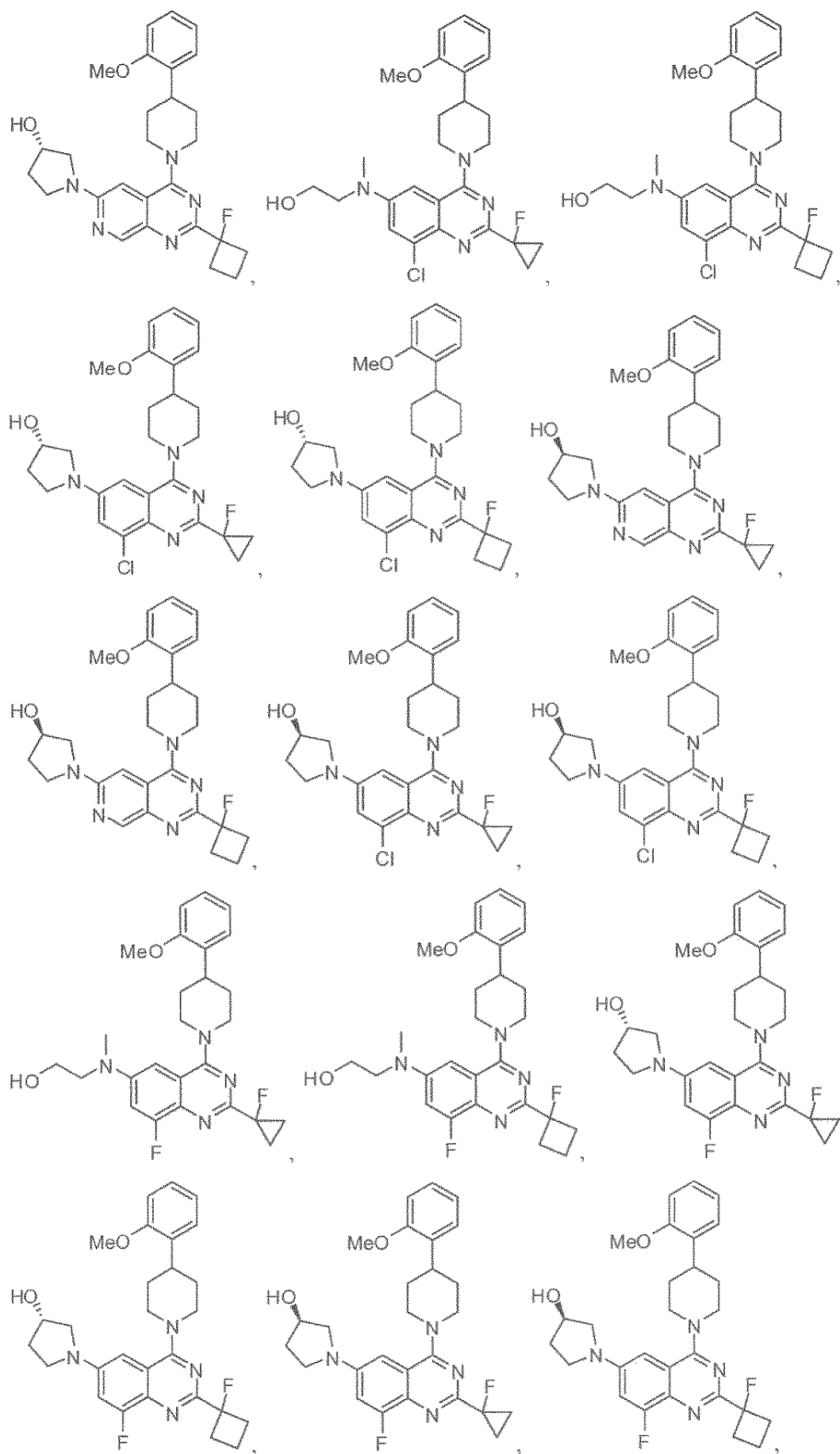
40

【 0 2 4 9 】

CCN(C)C1=CC=C2C(=C1)N=C(N2C3=CC=CC=C3C4=CC(OC)=CC=C4)C5=CC=CC=C5CN(CCN1CCOCC1)c2nc3nc(C4CC5CC(C4)CC5)c6nc(N7CCCN(C7Cc8ccc(OC)cc8))nc3n2COc1ccc(cc1)C2CCCN(C2)c3nc4c(ncn4C5CC5)N(CCN5O)cc3CCN(C)c1ccc2nc3c(ncn3C4CC4)c5ccc(cc25)N6CCN(CC6)C7CCCC7OCOc1ccc(cc1)C2CCN(CC2)c3nc4nc(C5CC5)c6nc(NCCO)cnc36

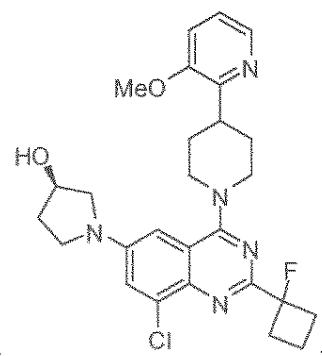
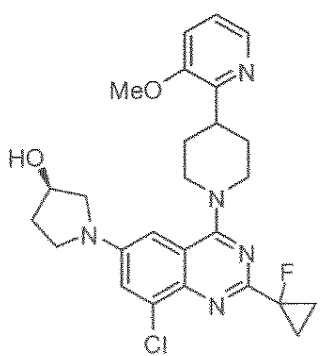
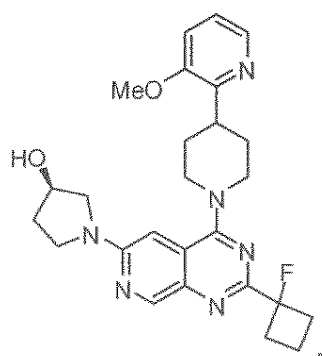
【 0 2 5 0 】

【化 5 6】

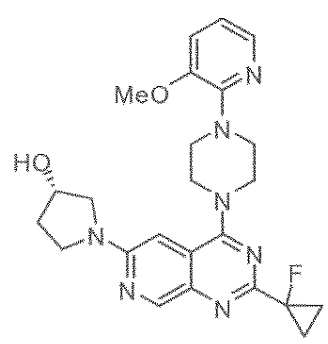
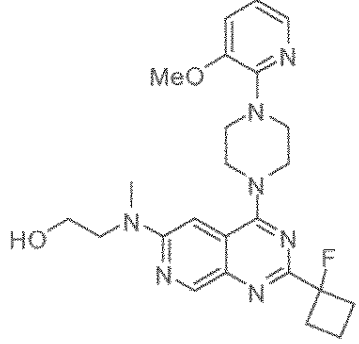
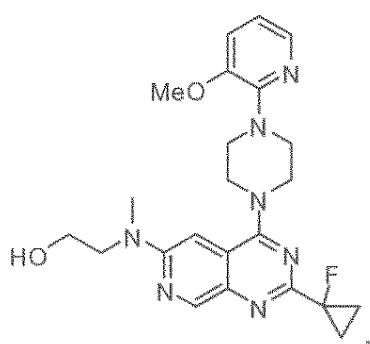


【 0 2 5 1】

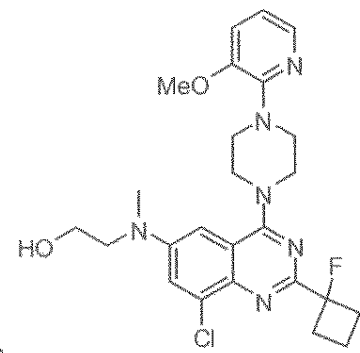
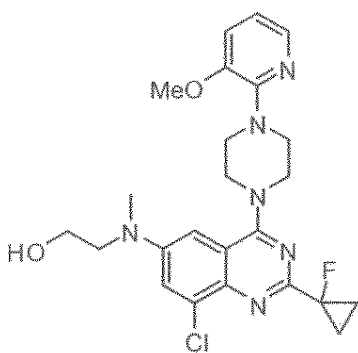
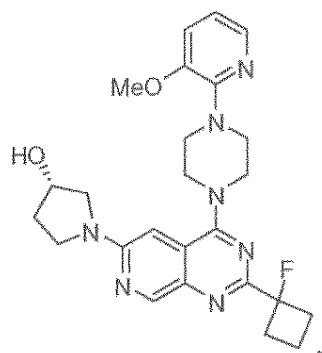
【化 5 8】



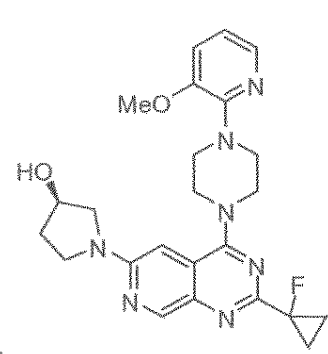
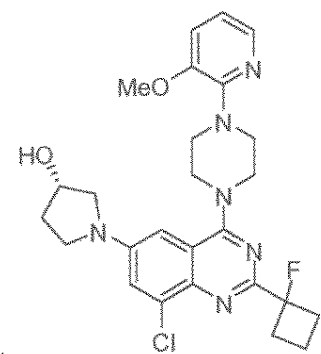
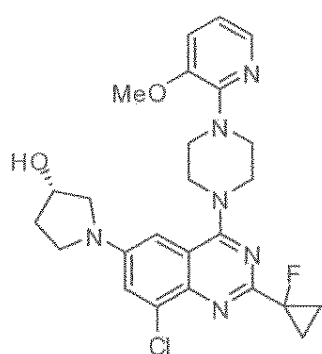
10



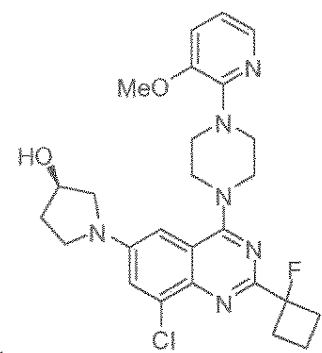
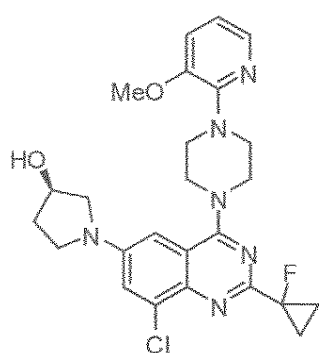
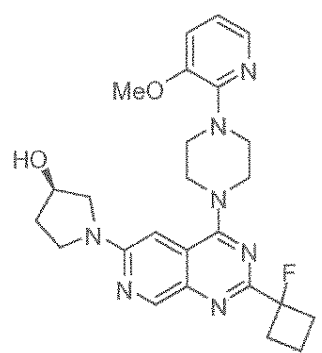
20



30



40



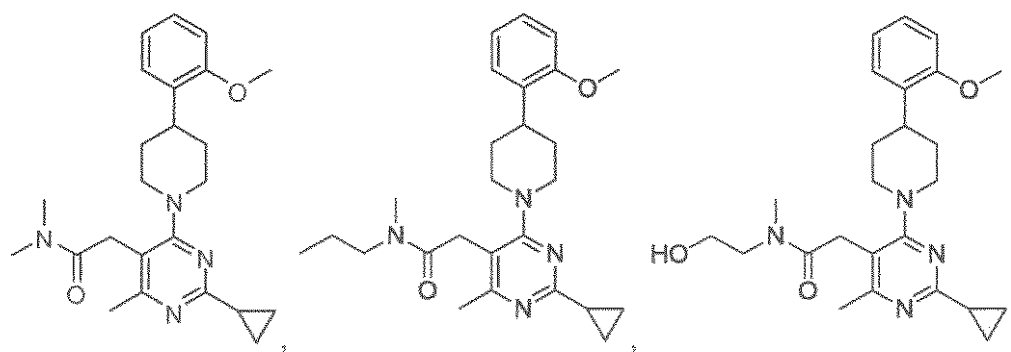
【 0 2 5 3 】

50

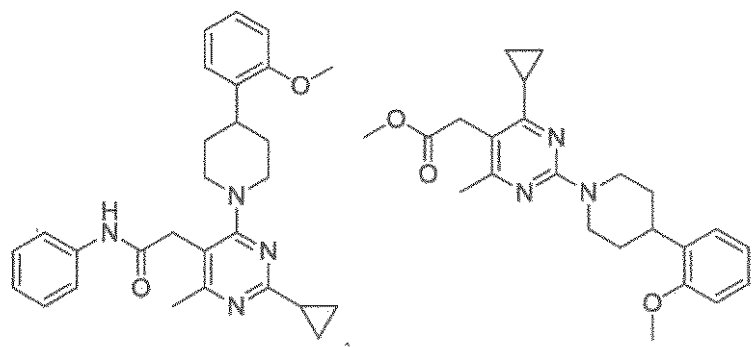
Chemical structures 1 through 12 are displayed, showing various substituted quinazoline derivatives. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some structures having a comma to their right, indicating they are part of a series. The structures feature a central quinazoline core with various substituents, including hydroxymethyl groups, methoxy groups, and different ring systems (cyclopentyl, piperidinyl, morpholinyl, etc.).

【 0 2 5 4 】

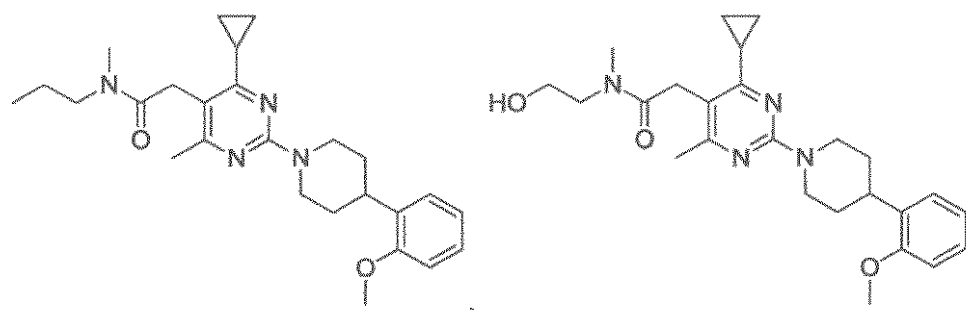
【化 6 0】



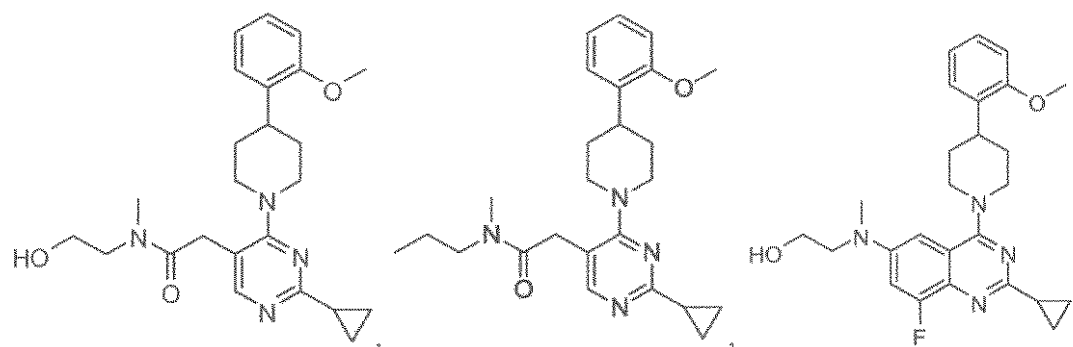
10



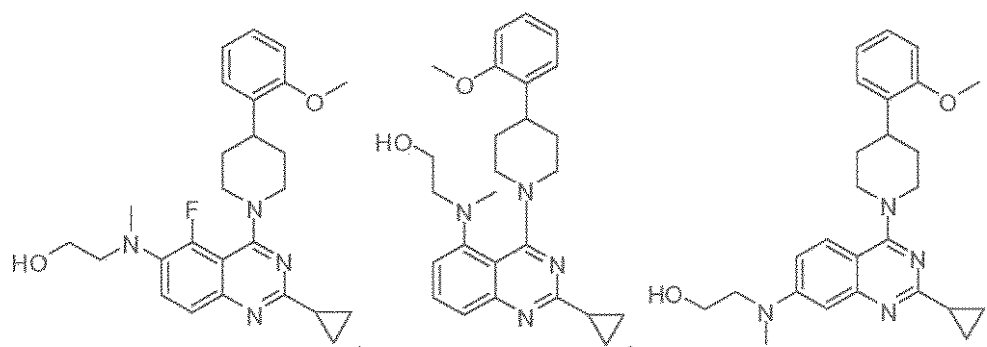
20



30

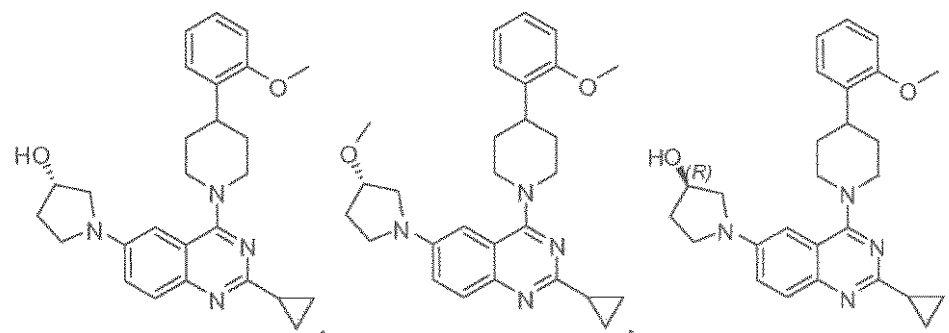


40

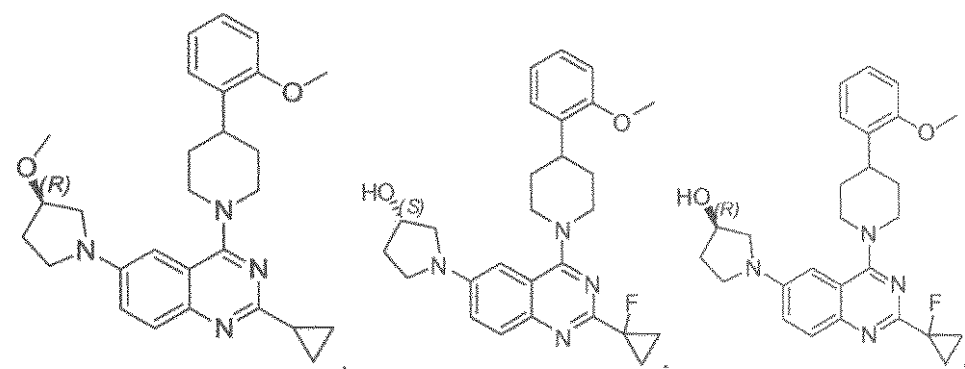


【 0 2 5 5 】

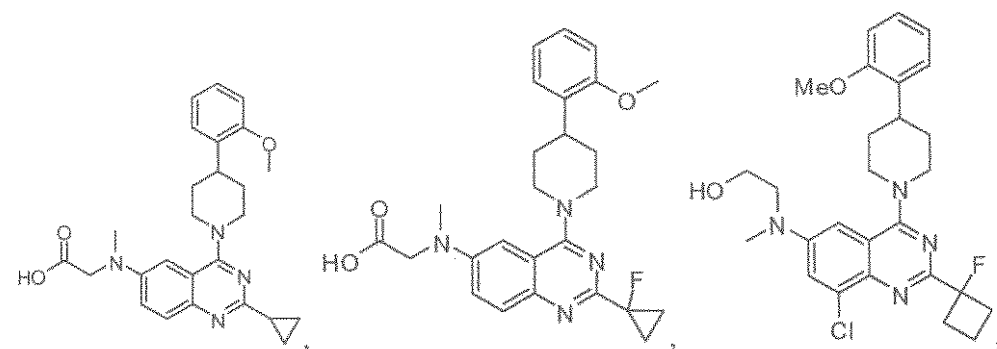
10



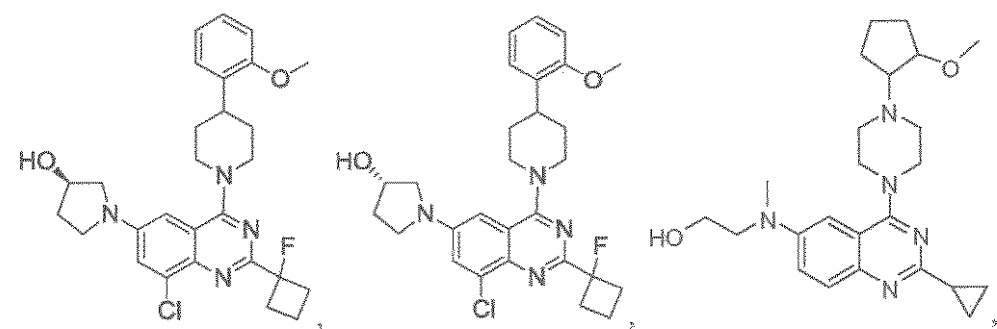
20



30

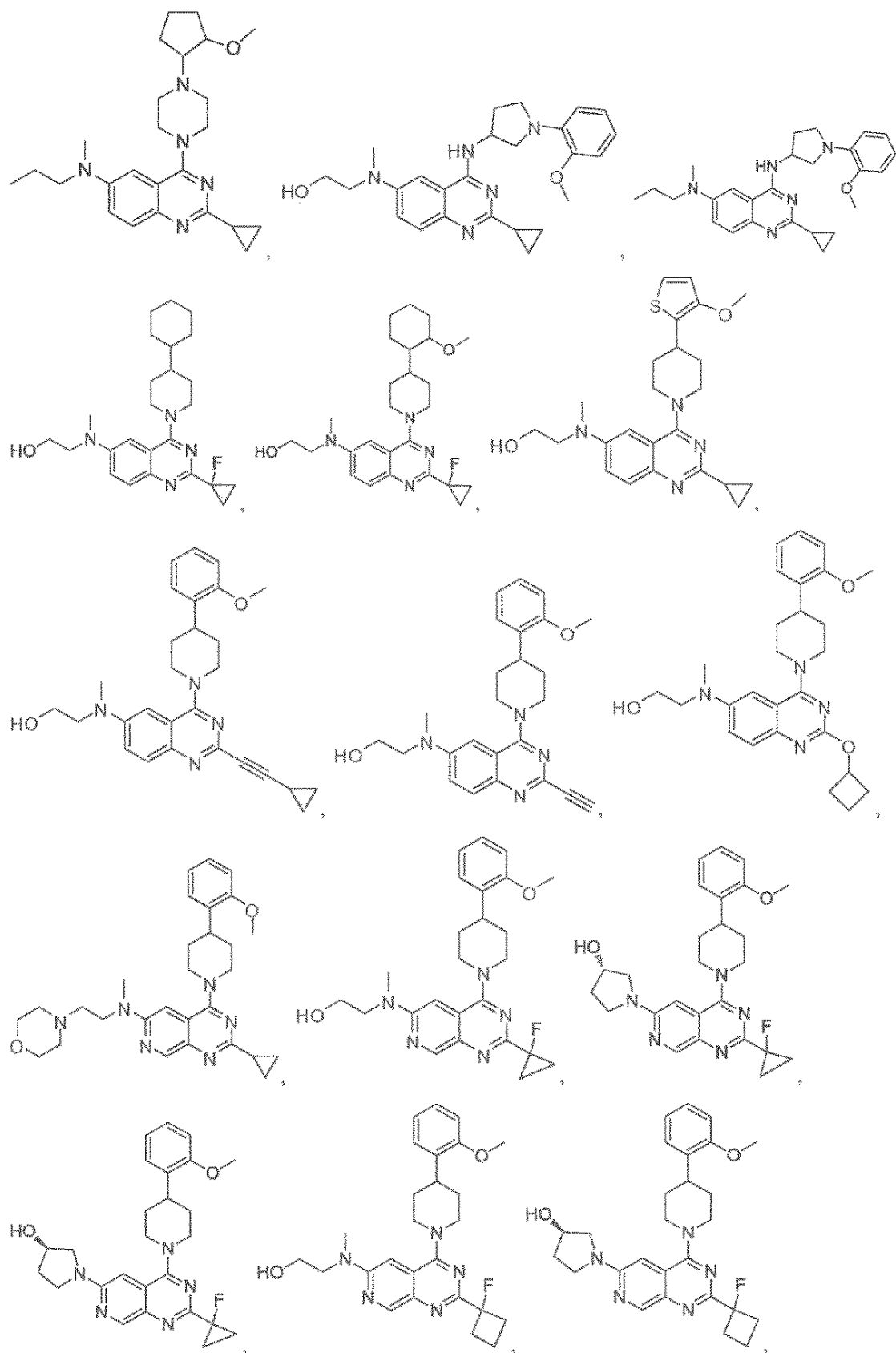


40



【 0 2 5 6 】

【化 6 2】

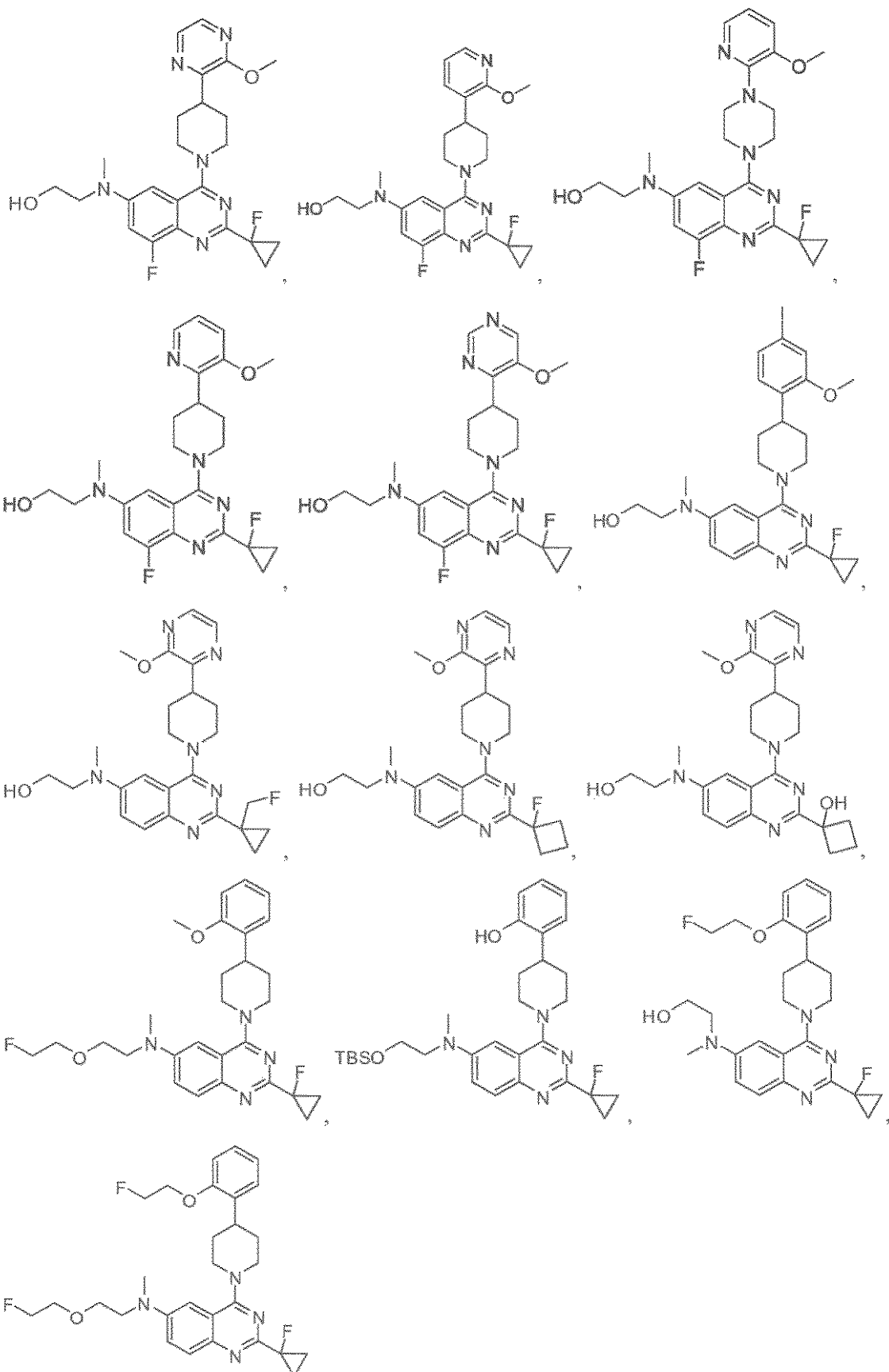


【0 2 5 7】

Chemical structures of four compounds (1, 2, 3, 4) are shown, all featuring a quinazoline core. Compound 1 has a 4-methoxyphenyl group at position 4, a cyclobutyl group at position 2, and a (2S,3S)-2-hydroxy-2-methylpyrrolidin-3-yl group at position 6. Compound 2 has a 4-methoxyphenyl group at position 4, a 2-chlorophenyl group at position 6, and a (2S,3S)-2-hydroxy-2-methylpyrrolidin-3-yl group at position 8. Compound 3 has a 4-methoxyphenyl group at position 4, a 2-chlorophenyl group at position 6, and a (2S,3S)-2-hydroxy-2-methylpyrrolidin-3-yl group at position 8. Compound 4 has a 4-methoxyphenyl group at position 4, a 2-chlorophenyl group at position 6, and a (2S,3S)-2-hydroxy-2-methylpyrrolidin-3-yl group at position 8.

【 0 2 5 8 】

【化 6 4】



【0259】

<化合物の更なる形態>

1つの態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)

、(V I I)、又は(V I I I)の化合物は、1つ以上の立体中心を持ち、各立体中心はR又はSの構成の何れかに独立して存在する。本明細書に提示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、同様にそれらの適切な混合物全てを含む。本明細書提供の化合物及び方法は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン(E)、及びツザメン(Z)異性体、同様にそれらの適切な混合物を全て含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオ異性体の化合物／塩を形成し、ジアステレオマーを分離し、及び、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。幾つかの実施形態において、エナンチオマーの分離は、本明細書に記載の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて行われる。別の実施形態において、ジアステレオマーは、溶解度の差異に基づき分離／分解技術によって分離される。他の実施形態において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィー、又はジアステレオマー塩の形成により実行され、及び、再結晶、クロマトグラフィー、或いはそれらの任意の組み合わせにより実行される。文献「Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc, 1981」参照。1つの態様において、立体異性体は立体選択的合成により得られる。

10

【0260】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物へと変換される薬剤を表す。幾つかの状況において、プロドラッグは親薬物よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解度を有し得る。幾つかの実施形態において、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、本明細書に記載されるような化合物であり、それは、水溶性が可動性に対して有害である細胞膜をわたる伝達を促進するためにエステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後、一旦水溶性が有益である細胞内に入ると、カルボン酸、活性体へと代謝的に加水分解される。プロドラッグの更なる例は、ペプチドが代謝されることで活性部分を明らかにする、酸基に結合された短鎖ペプチド(ポリアミノ酸)であり得る。特定の実施形態において、インビボでの投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的に、薬学的に、又は治療上活性な形態へと化学的に変換される。特定の実施形態において、プロドラッグは、1以上の工程又はプロセスによって、化合物の、生物学的、薬学的、又は治療上活性な形態へと酵素的に代謝される。

20

30

【0261】

1つの態様において、プロドラッグは、薬物の代謝の安定性又は輸送特性を変更し、副作用又は毒性を覆い、薬物の香味を改善し、或いは薬物の他の特性又は特質を変更するように設計することができる。薬物動態、薬力学のプロセス及びインビボでの薬物代謝の知識により、一旦薬学的に活性な化合物が知られると、その化合物のプロドラッグの設計が可能である。(例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi and V. Ste

40

50

lla, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series を参照)。

【0262】

幾つかの場合において、本明細書に記載される化合物の幾つかは、別の派生的又は活性な化合物のためのプロドラッグでもよい。

【0263】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の芳香環部上の部位は、様々な代謝反応に敏感である。それ故、芳香環構造上の適切な置換基の取り込みは、この代謝経路を縮小し、最小限に抑え、又は排除する。特異的な実施形態において、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らす又は排除する適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、又はアルキル基である。

【0264】

別の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、同位体的に（例えば、放射性同位体を用いて）、又は、限定されないが発色団又は蛍光部分、生物発光標識、又は化学発光標識の使用を含む、別の他の手段により標識化される。

【0265】

本明細書に記載される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、1以上の原子が、通常は自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる、原子質量又は質量数を備える原子で置換されるという事実が無ければ、前記化合物は本明細書に提示される様々な式及び構造に列挙されたものと同じである。本化合物に組み込むことが出来る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体であり、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などである。一つの態様において、本明細書に記載の同位体的に標識化された化合物、例えば、 ^3H や ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイにおいて役立つ。一つの態様において、重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボでの半減期の増加、又は必要投与量の減少などの、代謝的安定性から生じる特定の治療上の利点を与える。

【0266】

追加の又は更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物は、必要とする生物体への投与後に代謝され、それにより、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために、後に使用される代謝物質を生成する。

【0267】

「薬学的に許容可能な」は、本明細書で使用されるように、化合物の生物活性又は性質を無効化せず、及び総体的に無毒である、担体或いは希釈剤のような物質を指し、即ち、該物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又は、この物質が含まれる組成物の成分の何れかと有害に相互作用することなく、個体に投与される。

【0268】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、投与される生物体に対して著しい刺激作用を起こさず、化合物の生物活性及び特性を抑止しない化合物の製剤を表す。幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物を酸と反応させることによって得られる。薬学的に許容可能な塩は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)の化合物を塩基と反応させ、塩を形成することによっても得られる。

【0269】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成されるか、及び／又は使用されてもよい。薬学的に許容可能な塩のタイプは、限定されないが：(1) 酸付加塩であって、化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容可能な：例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸と；或いは、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ

10

20

30

40

50

ン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロー〔2.2.2〕オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプタン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプルピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、エタンスルホン酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸と反応させることにより形成される、酸付加塩；(2)塩であって、酸性プロトンが親化合物に存在する場合、例えばアルカリ金属イオン(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えば、マグネシウム、又はカルシウム)、又はアルミニウムといった金属イオンにより化合物が置き換えられる、塩を含む。場合によっては、本明細書に記載される化合物は、限定されないがエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と調和することもある。他の場合において、本明細書に記載されて化合物は、限定されないがアルギニンやリジンなどの、アミノ酸を持つ塩を形成することもある。酸性プロトンを含む化合物で塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどを含む。

10

20

【0270】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、その溶媒付加形態、特に溶媒和物を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含み、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成されてもよい。水和物は溶媒が水である時に形成され、又は、アルコールは溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に都合よく調製又は形成することができる。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在し得る。一般的に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

30

【0271】

<化合物の合成>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成は、科学文献に記載される手段を用いて、本明細書に記載される方法を用いて、又はそれらの組み合わせにより、達成される。加えて、本明細書に提示される溶媒、温度、及びその他の反応条件は異なることがある。

【0272】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、限定されないがSigma-Aldrich、Fisher Scientific (Fisher Chemicals)及びAcros Organicsなどの、商用の供給源から合成され、又はそこから得られる。更なる実施形態において、本明細書に記載される化合物、及び、異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される技術と材料、同様に、次のような当該技術分野で認識されるものを用いて合成され、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley

40

50

and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及び Greene and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これら全ては、そのような開示のための参照により組み込まれる)である。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は反応に由来するものでもよく、この反応は、本明細書で提供されるような式に見出される様々な部分の導入のための、適切な試薬及び条件の使用によって修飾され得る。

10

ガイドとして、以下の合成法が利用されてもよい。

【0273】

記載される反応において、反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、又はカルボキシ基を保護することが必要とされ、これらは、反応における望まない関与を回避するために、最終産物において所望される。保護基の作成又はそれらの除去に適応可能な技術の詳細な記載は、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」及び「Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994」に記載されており、これら文献はこのような開示のための参照により本明細書に組み込まれる。

20

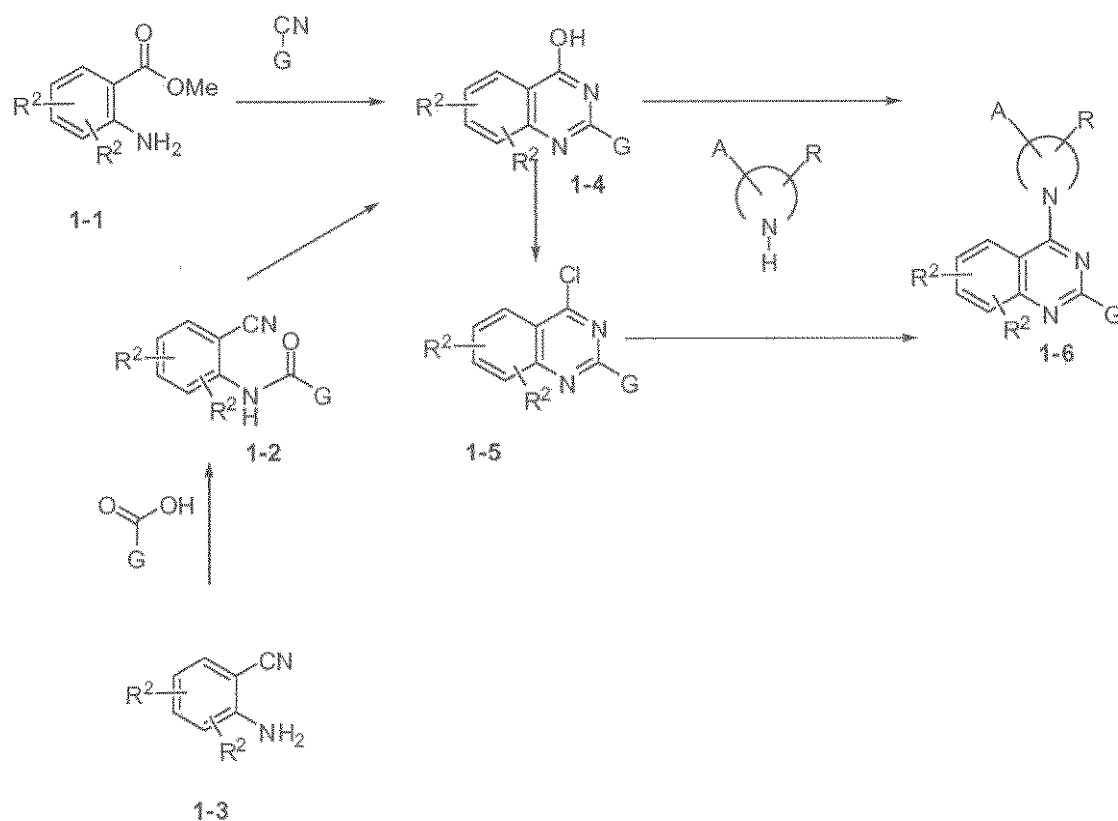
【0274】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、模式図Aで示されるように調製される。

【0275】

【化 6 5】

模式図A



【0 2 7 6】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるキナゾリン由来の化合物 1-6 の合成は、模式図 A に示されるように適切に置換したメチルアントラニラート 1-1 から出発して達成される。置換カルボニトリルで置換したメチルアントラニラート (1-1) の酸で触媒された (即ち、HCl) 縮合により、4-ヒドロキシキナゾリン中間体 (1-4) を得た。様々な置換アリールピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンでの、結果として生じる 4-クロロキナゾリン中間体 (1-5) のアミノ化の後、4-ヒドロキシキナゾリン中間体の塩素化 (即ち、POCl₃) により、キナゾリンアナログ 1-6 を得た。幾つかの実施形態において、4-ヒドロキシキナゾリン中間体 (1-4) を、カップリング試薬 (即ち、BOP) 及び塩基 (即ち、DBU) を用いて、様々な置換アリールピペリジン、ピペラジン、又はピロリジンと反応させることで、キナゾリンアナログ 1-6 を得た。幾つかの実施形態において、4-ヒドロキシキナゾリン中間体 (1-4) の合成は、1) N-(2-シアノフェニル) アミド誘導体 1-2 を得るための、アミドカップリング試薬 (即ち、HATU) を用いた置換アントラニロニトリル (1-3) と置換カルボン酸のアミド縮合、及び、2) 4-ヒドロキシキナゾリン中間体 (1-4) を得るための、塩基性 (即ち、NaOH) 及び酸性 (即ち、H₂O₂) 条件下での環化により、2 工程で達成される。

【0 2 7 7】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、模式図 B で示されるように調製される。

【0 2 7 8】

10

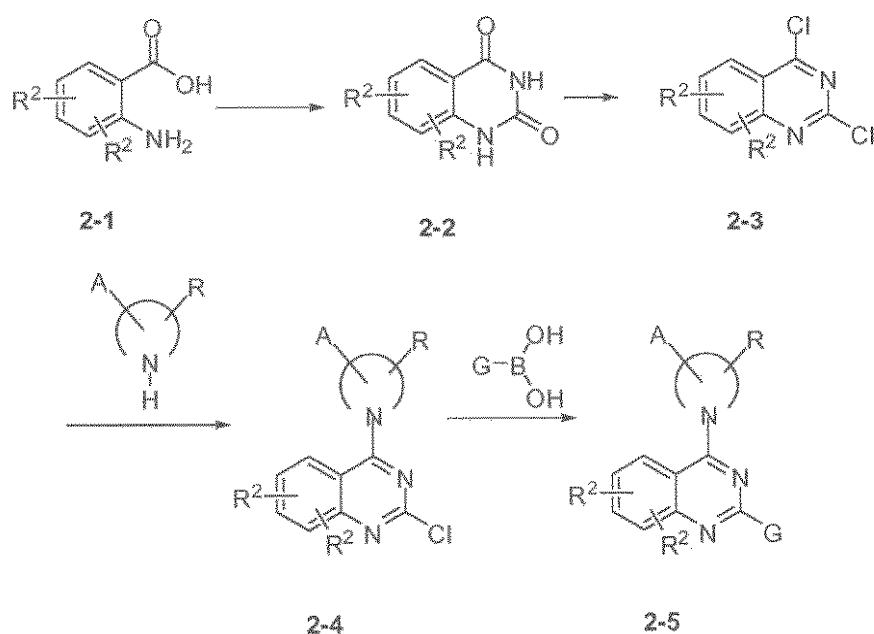
20

30

40

【化 6 6】

模式図B:



10

【0 2 7 9】

20

幾つかの実施形態において、適切に置換したアントラニル酸 2-1 を用いて、模式図 B に示されるようにキナゾリン化合物 2-5 を調製する。幾つかの実施形態において、シアナート塩（即ち、KOCN）でのアントラニル酸 2-1 の環化により、キナゾリン-（1 H，3 H）-ジオン化合物 2-2 を得た。幾つかの実施形態において、キナゾリン-（1 H，3 H）-ジオン化合物 2-2 を塩素化して、2，4-ジクロロキナゾリン化合物 2-3 を得た。幾つかの実施形態において、塩素化剤は POC1₃ である。幾つかの実施形態において、ジクロロキナゾリン化合物 2-3 を、随意に置換したアリアルピペリジンを用いて 4-位置で選択的にアミノ化して、構造 2-4 の化合物を得た。幾つかの実施形態において、構造 2-4 の化合物及び適切に置換したボロン酸との、パラジウムで触媒した Suzuki 型の反応により、キナゾリンアナログ 2-5 を得た。

30

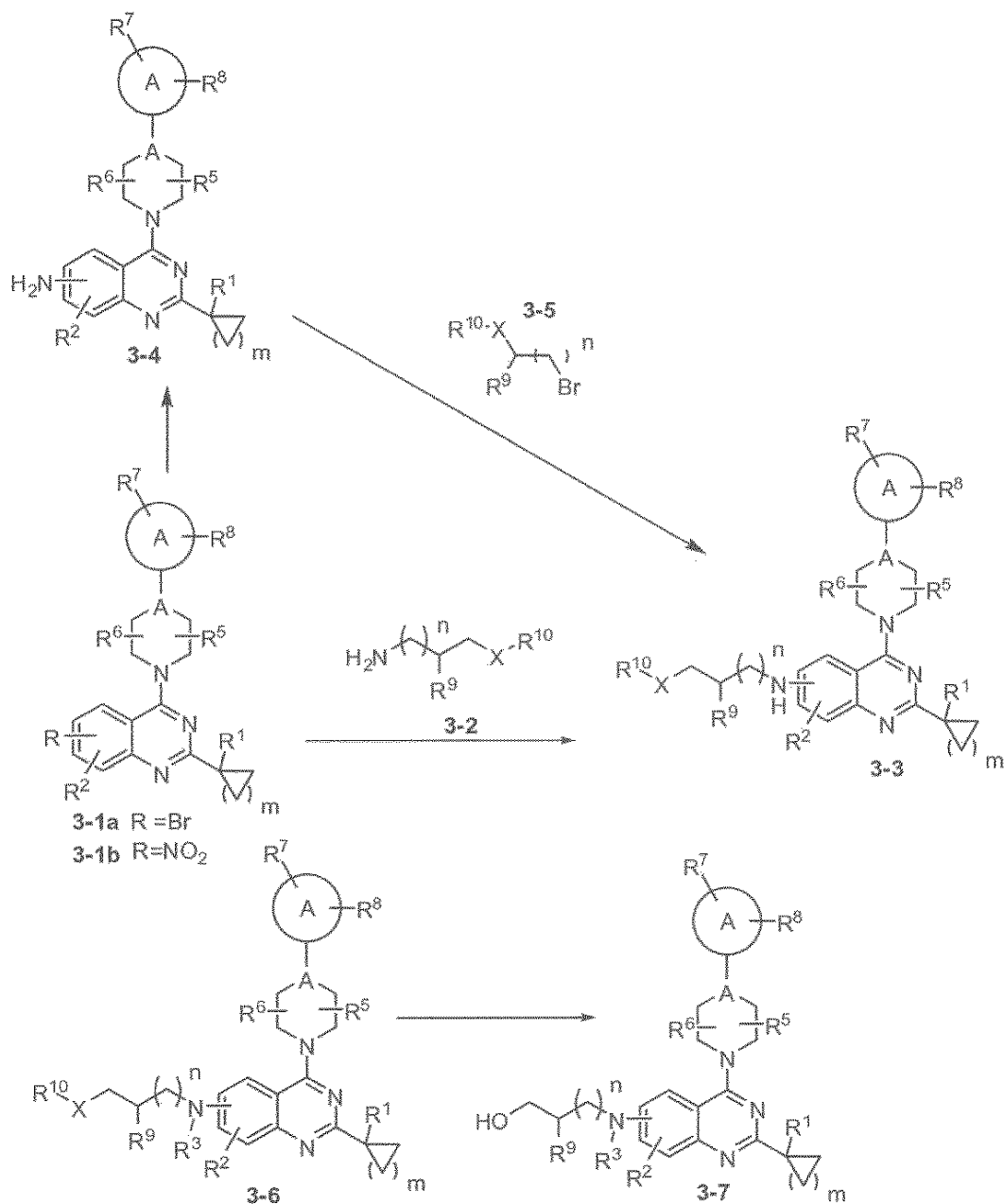
【0 2 8 0】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、模式図 C で示されるように調製される。

【0 2 8 1】

【化 6 7】

模式図C:



【0282】

幾つかの実施形態において、適切に置換したブローキノザリン-4-オール 3-1a (模式図A又は模式図Bの何れかに記載される手順から合成)を、Buchwald型の反応条件を用いて適切に置換したアニリン 3-2と反応させることで、キノザリン誘導体 3-3を得た。幾つかの代替的な実施形態において、適切に置換したニトロキノザリン-4-オール 3-1b (模式図A又は模式図Bの何れかに記載される手順から合成)を、アニリン誘導体 3-4に水素化した。幾つかの実施形態において、これらアニリンを更に、ハロゲン化アルキル (3-5)と反応させて、キノザリン誘導体 3-3を得た。幾つかの実施形態において、キノザリン誘導体 3-3を更に、還元アミド化条件を使用して適切に置換したアルデヒドを反応させることにより官能化して、誘導体 3-6を得た。幾つかの実施形態において、XがOであり、R¹⁰がシリル保護基である場合、キノザリン誘導体 3-6を、フッ化物源の存在下で脱保護することで、化合物 3-7を得ることができる。

【0283】

10

20

30

40

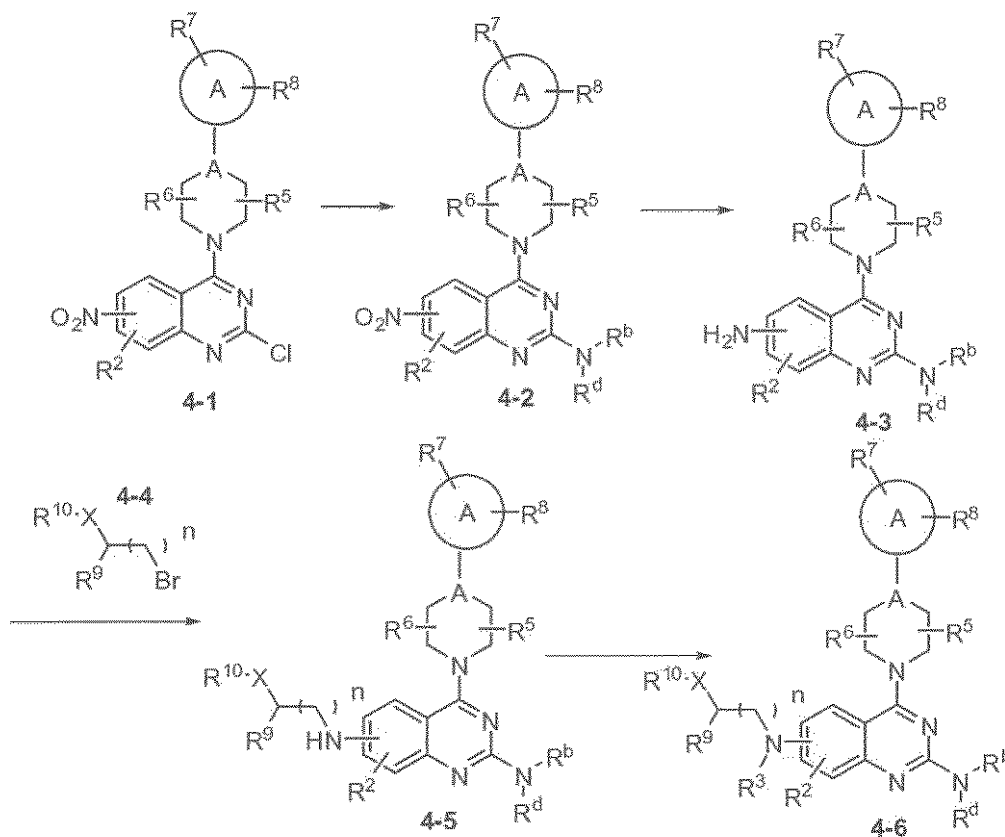
50

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、模式図Dで示されるように調製される。

【0284】

【化68】

模式図D:



【0285】

幾つかの実施形態において、化合物4-1のニトロ置換キナゾリン環上の2-クロロを、適切なアミンにより置き換えることで、化合物4-2を得る。幾つかの実施形態において、ニトロ基をアミノに還元することで、化合物4-3を得る。幾つかの実施形態において、キナゾリン4-3を更に適切なハロゲン化アルキル(4-4)と反応させることで、置換したキナゾリン4-5を得て、それは、幾つかの実施形態において、還元アミノ化条件下で適切なアルデヒドを用いて更に官能化することで、化合物4-6を得る。

【0286】

上述の反応は例示的なものあることを理解されたい。

【0287】

1つの態様において、化合物は、実施例のセクションに記載されるように合成される。

【0288】

<定義>

以下の記載において、特定の具体的な詳細が、様々な実施形態の徹底的な理解を提供するために説明される。しかし、当業者は、本発明がこれら詳細を必要とすることなく実行され得ることを理解する。他の例において、周知の構造は、実施形態の記載を不必要に不明瞭にするのを回避するために、詳しく示されておらず、又は記載されていない。文脈が他に要求しない限り、後述の明細書及び請求項の全体にわたって、用語「含む(comprise)」、及び、「含む(comprises)」及び「含んでいる(comprising)」などのその変形は、広い包括的な意味(即ち、「含むが、これらに限定されない(including, but not limited to)」)で解釈されなければならない。更に、本明細書で提供される見出しは、利便性のためだけのものであり、請

求された本発明の範囲又は意味を解釈するものではない。本明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、他に文脈が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「又は」は通常、文脈が他のものを明確に指定しない限り、「及び／又は」を含む意味で利用されることにも、留意されたい。

【0289】

下記の用語は、本明細書で使用されるように、他に示されない限り以下の意味を持つ：

【0290】

「アミノ」は -NH_2 ラジカルを指す。

【0291】

「シアノ」は -CN ラジカルを指す。

10

【0292】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は -OH ラジカルを指す。

【0293】

「ニトロ」は -NO_2 ラジカルを指す。

【0294】

「オキソ」は $=\text{O}$ 置換基を指す。

【0295】

「チオキソ」は $=\text{S}$ 置換基を指す。

【0296】

「アルキル」は直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指し、1から30の炭素原子を有し、単結合により分子の残りに結合される。1から10の炭素原子の任意の数を含むアルキルが含まれる。10までの炭素原子を含むアルキルは、 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ アルキルと称され、同様に、例えば、6までの炭素原子を含むアルキルは $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキルである。他の数の炭素原子を含むアルキル（及び、本明細書に定義される他の部分）は、同様に表わされる。アルキル基は、限定されないが、 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_9$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_7$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_5$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1\text{--C}_2$ アルキル、 $\text{C}_2\text{--C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3\text{--C}_8$ アルキル、及び $\text{C}_4\text{--C}_8$ アルキルを含む。典型的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル（ i so-プロピル）、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（ t -ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを含む。本明細書に別段の定めが無い限り、アルキル基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、分子の残りを遊離基に結合する、直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。

20

30

【0297】

「アルコキシ」は、Rが定義されるようなアルキルラジカルである、式 -OR のラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

【0298】

「ヘテロアルキレン」は、上述のようなアルキルラジカルを指し、そこでは、アルキルの1つ以上の炭素原子はO、N、又はS原子で置き換えられる。「ヘテロアルキレン」又は「ヘテロアルキレン鎖」は、分子の残りを遊離基に結合する、直鎖又は分枝鎖の二価のヘテロアルキル鎖を指す。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロアルキル又はヘテロアルキレン鎖は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。典型的なヘテロアルキル基は、限定されないが、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、又は $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(Me)}_2$ を含む。典型的なヘテロアルキレン基は、限定されないが、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、又は $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ を含む。

40

【0299】

「アルキルアミノ」は、Rがそれぞれ独立して、定義されるようなアルキルラジカルで

50

ある、式-NHR又は-NRRのラジカルを指す。本明細書に別段の定めが無い限り、アルキルアミノ基は、以下に記載されるように随意に置換されてもよい。

【0300】

「アリール」は、水素、6乃至30の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、縮合した又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよい。アリールラジカルは、限定されないが、ベンゼン、インダン、インデン、及びナフタレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、用語「アリール」又は接頭語「ar」（「アラルキル」などにおける）は、随意に置換したアリールラジカルを含むことを意味する。

10

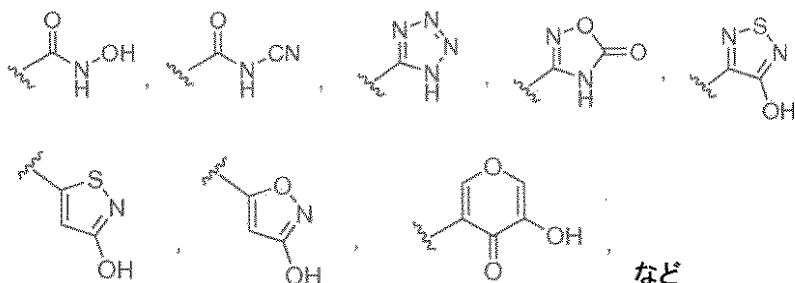
【0301】

「カルボキシ」は-CO₂Hを指す。幾つかの実施形態において、カルボン酸部分は「カルボン酸バイオイソスター（bioisostere）」と置き換えられ、これは、カルボン酸部分として類似の物理的及び／又は化学的性質を示す官能基又は部分を表す。カルボン酸バイオイソスターは、カルボン酸基のものと類似の生物学的性質を備える。カルボン酸部分を伴う化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されたカルボン酸部分を備えることがあり、カルボン酸含有化合物と比較した場合に同様の物理的及び／又は生物学的性質を備える。例えば、一つの実施形態において、カルボン酸バイオイソスターは、生理学的なpHにて、略同じ範囲までカルボン酸基としてイオン化する。カルボン酸のバイオイソスターの例は、以下のものを含むが、これらに限定されない。

20

【0302】

【化69】



30

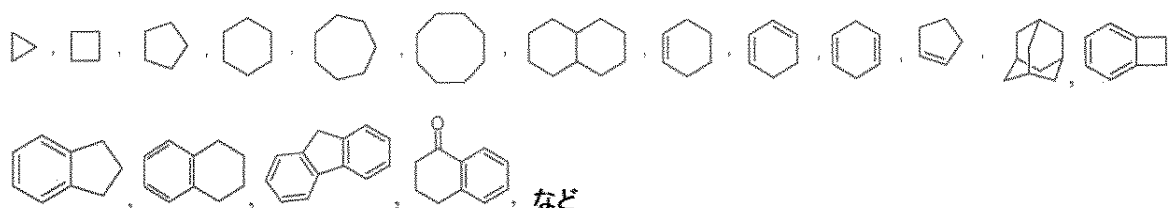
【0303】

「シクロアルキル」は、飽和又は不飽和であり、且つ単結合により分子の残りに結合される、縮合又は架橋した環系を含み得る、安定した、非芳香族の、単環式又は多環式の環状炭素を指す。典型的なシクロアルキルは、限定されないが、3から15の炭素原子、3から10の炭素原子、3から8の炭素原子、3から6の炭素原子、3から5の炭素原子、又は3から4の炭素原子を持つシクロアルキルを含む。単環式シクロアルキルラジカルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環式ラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、及び7,7-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。本明細書に別段の定めがない限り、シクロアルキル基は、随意に置換されてもよい。シクロアルキル基の実例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

40

【0304】

【化70】



50

【0305】

「縮合した」は、既存の環構造に縮合される、本明細書に記載の任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環又はヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環又は縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子と置き換えられてもよい。

【0306】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

【0307】

「ハロアルキル」は、上記に定義されるように、1以上のハロラジカルにより置換される、上記に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどである。本明細書に別段の定めが無い限り、ハロアルキル基が随意に置換されてもよい。

【0308】

「ペルハロ」又は「ペルフルオロ」は、それぞれ、水素原子がそれぞれハロ原子又はフッ素原子と置き換えられた部分を指す。

【0309】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」又は「ヘテロシクロアルキル」は、2から13の炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄から成る群から選択される1から6のヘテロ原子とを含む、安定した3から14員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合又は架橋した環系を含み得る、単環式又は二環式の環系でもよく；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、随意に酸化されてもよく；窒素原子は随意に四級化されてもよく；及び、ヘテロシクリルラジカルは、部分的又は完全に飽和されてもよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリジニル (piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルを含む。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリル基は、随意に置換されてもよい。非芳香族ヘテロ環としても称される、ヘテロシクロアルキル基の実例は、以下のものを含む：

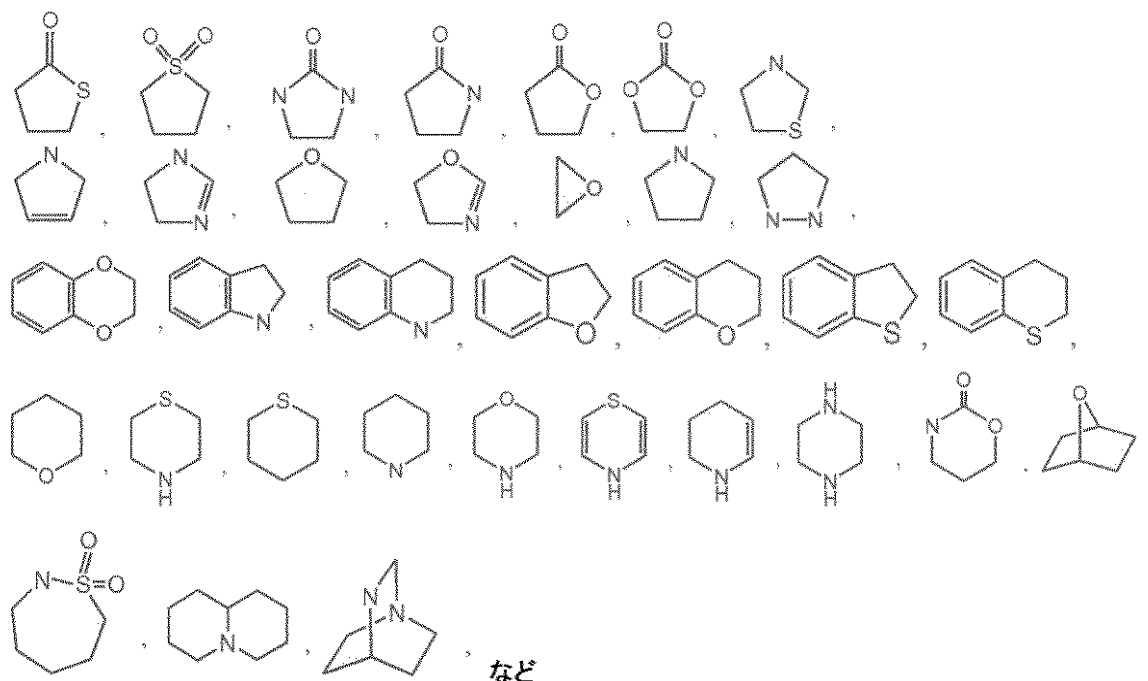
【0310】

10

20

30

【化 7 1】



10

用語「ヘテロシクロアルキル」はまた、限定されないが、単糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態を全て含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に2から10の炭素を持つ。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環の中に2から8の炭素を持つ。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは環の中に2から8の炭素と、1又は2のN原子を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する、（ヘテロ原子を含む）原子（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロシクロアルキル基が随意に置換されてもよい。

20

【0311】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1から13の炭素原子と、窒素、酸素、亜リン酸、及び硫黄から成る群から選択される1から6のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む、5から14員の環系のラジカルを指す。本発明の目的のために、ヘテロアリールラジカルは、縮合又は架橋した環系を含み得る、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく；ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、随意に酸化されてもよく；窒素原子は随意に四級化されてもよい。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル (dioxepiny l)、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジ

30

40

50

ニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（即ちチエニル）を含む。本明細書に別段の定めが無い限り、ヘテロアリール基が随意に置換されてもよい。

【0312】

上記の基は全て、置換又は非置換であってもよい。本明細書で使用されるように、用語「置換した」は、上述の基が更に官能化され得ることを意味し、ここで、少なくとも1つの水素原子は、非水素原子置換基への結合と置き換えられる。本明細書に別段の定めが無い限り、置換基は、次のものから選択された1以上の置換基を含む場合がある：オキソ、 $-CO_2H$ 、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、チオオキシ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリール、アラルキル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルアルキルカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、ペルフルオロアルキル、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、又はペルフルオロアルコキシ。「置換した」はまた、オキソ、カルボニル、カルボキシ、及びエステルの基における酸素、及び、イミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの群における窒素などのヘテロ原子に対する高位結合（例えば、二重結合又は三重結合）によって、1以上の水素原子が置き換えられる、上述の基の何れかを意味する。例えば、「置換した」は、1以上の水素原子が、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、及び $-SO_2NR_gR_h$ で置き換えられる、上記の基の何れかを意味する。「置換した」はまた、1つ以上の水素原子が、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 、 $-SH$ 、 $-SR_g$ 、又は $-SSR_g$ で置き換えられる、上述の基の何れかを意味する。前述のものにおいて、 R_g と R_h は同じ又は異なるものであり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及び/又はヘテロアリールアルキルである。加えて、前述の置換基の各々はまた、上記の置換基の1以上で随意に置換されてもよい。幾つかの実施形態において、随意の置換基は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})R^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=O)R^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、随意に置換したアルキル、随意に置換したシクロアルキル、随意に置換したヘテロシクロアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したハロアルキル、随意に置換したハロアルコキシ、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから選択され； R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、随意に置換したアルキル、随意に置換したシクロアルキル、随意に置換したヘテロシクロアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したハロアルキル、随意に置換したハロアルコキシ、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換したヘテロシクロアルキルを形成し； R^{15} は、随意に置換したアルキル、随意に置換したシクロアルキル、随意に置換したヘテロシクロアルキル、随意に置換したアルコキシ、随意に置換したハロアルキル、随意に置換したハロアルコキシ、随意に置換したフェニル、及び随意に置換した5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択され；幾つかの実施形態において、随意の置換基は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{12})R^{13}$ 、 $-C(=O)N(R^{12})R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)-O-R^{11}$ 、 $-O-C(=$

10

20

30

40

50

O) R^{11} 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{11}$ 、 $-S(=O)_2R^{11}$ 、 $-N(R^{12})S(=O)_2R^{11}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{12})R^{13}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フェニル、及び5又は6員のヘテロアリールから選択され； R^{12} と R^{13} の各々は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フェニル、及び5又は6員のヘテロアリールから成る群から独立して選択され；又は、 R^{12} と R^{13} は、同じ窒素原子上にある場合、それらが結合される窒素原子と一緒に得られることで、随意に置換したヘテロシクロアルキルを形成し； R^{15} は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フェニル、及び5又は6員のヘテロアリールから成る群から選択される。

10

【0313】

用語「同時投与」などは、本明細書に使用されるように、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路、若しくは、同じ又は異なる投与時間で薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

【0314】

用語「有効な量」又は「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置される疾患又は疾病の1以上の症状をある程度和らげる、投与される薬剤又は化合物の十分な量を表す。その結果、疾患の兆候、症状、又は原因を減少及び／又は軽減し、或いは生物系の任意の他の所望の改変をもたらすことができる。例えば、治療上の使用に「有効な量」は、疾患の症状を臨床的に大きく減少するのに必要とされる、本明細書に記載の化合物を含む組成物の量である。適切で「有効」な量は、いかなる個体の場合でも、用量増加試験などの技術を使用して定められてもよい。

20

【0315】

用語「医薬配合物」は、本明細書で使用されるように、1より多くの活性成分の混合又は組み合わせから結果として生じる生成物を意味し、活性成分の固定配合と非固定配合の両方を含む。用語「固定配合」は、活性成分、例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物と助剤の両方が、単一の実体又は投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「非固定配合」は、活性成分、例えば、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物と助剤が、具体的な介入時間の制限無しに、同時に、一斉に、又は連続して別個の実体として患者に投与されることを意味し、ここで、そのような投与は、患者の身体中の2つの化合物の有効なレベルをもたらす。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与に適応する。

30

【0316】

用語「被験体」又は「患者」は哺乳動物を含む。哺乳動物の例は、限定されないがヒトを含む。一つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0317】

用語「処置する(treat)」、「処置している(treating)」、及び「処置(treatment)」は、本明細書に用いられる場合、予防的及び／又は治療的に何れかで、疾患又は疾病の少なくとも1つの症状を軽減、減少、又は改善すること、更なる症状を予防すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病の進行を停止すること、疾患又は疾病を緩和すること、疾患又は疾病を退行させること、疾患又は疾病により生じる状態を緩和すること、或いは疾患又は疾病を止めることを含む。

40

【0318】

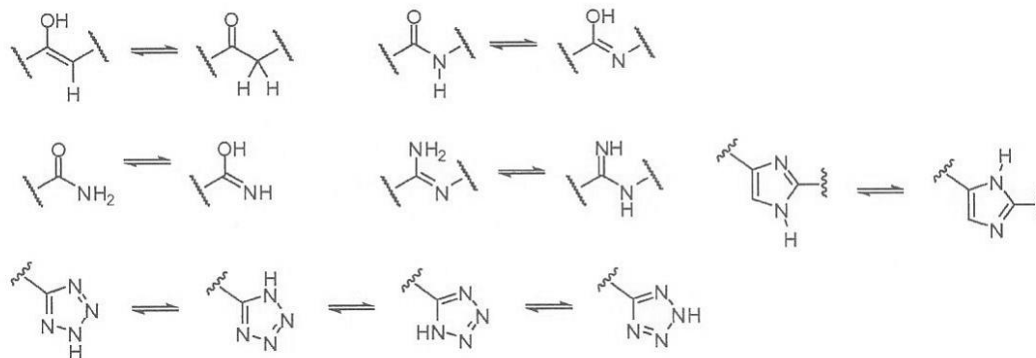
「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書に提示された化合物は、互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、単結合及び隣接した二重結合の切り換え(switch)を伴う水素原子の移動によって相互転換可能な化合物である。互変異性化が可能である配列を結合する際に、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体が考慮される。互

50

変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及び pH を含む様々な因子に依存する。互変体の相互転換の幾つかの例は次のものを含む：

【0319】

【化72】



10

【0320】

<投与及び医薬組成物>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物へと処方される。医薬組成物は、活性化合物の、薬学的に使用され得る製剤への処理を促進する、1以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用する従来の方法で、処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 及び、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) において見出され得、それらは開示のために、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0321】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物と、他の化学成分（即ち、薬学的に許容可能な不活性成分）（担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、加湿剤 (moistening agents)、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤 (wetting agents)、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、又はそれらの1以上の組み合わせなど）との混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。

40

【0322】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内注入、くも膜下内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、鼻腔内注入）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、様々な方法で被験体に投与可能である。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散、自己乳化分散、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル、固形剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、即時混合且つ制御放出製剤を含むが、これらに限定されない。

【0323】

50

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、経口投与される。

【0324】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、局所投与される。そのような実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト、シャンプー、スクラブ、ラブ(rubs)、スミア(smears)、薬用スティック、薬用包帯、バーム、クリーム剤、又は軟膏剤などの、様々な局所投与可能な組成物に処方される。1つの態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、皮膚に局所投与される。

10

【0325】

1つの態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、吸入により投与される。

【0326】

別の態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、経鼻投与用に処方される。そのような製剤は、鼻スプレー、鼻ミストなどを含む。

【0327】

別の態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、点眼薬として処方される。

20

【0328】

前述の態様の何れかにおいて、更なる実施形態があり、該実施形態において、有効な量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、(a) 哺乳動物に全身投与され；及び／又は(b) 哺乳動物に経口投与され；及び／又は(c) 哺乳動物に静脈内投与され；又は(d) 哺乳動物に吸入により投与され；又は(e) 哺乳動物に経鼻投与により投与され；及び／又は(f) 哺乳動物に注入により投与され；及び／又は(g) 哺乳動物に局所投与され；及び／又は(h) 点眼投与により投与され；及び／又は(i) 哺乳動物に直腸投与され；及び／又は(j) 哺乳動物に非全身に、又は特定位置に投与される。

30

【0329】

前述の態様の何れかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i) 化合物は1回で投与され；(ii) 化合物は1日以上期間において哺乳動物に複数回投与され；(iii) 化合物は頻繁に投与され；又は(iv) 化合物は連続的に投与される。

【0330】

前述の態様の何れかにおいて、化合物の有効な量の複数回投与を含む更なる実施形態が提供され、該実施形態において、(i) 化合物は一回量で連続的又は断続的に投与され；(ii) 複数回投与の間隔は6時間毎であり；(iii) 化合物は8時間毎に哺乳動物に投与され；(iv) 化合物は12時間毎に哺乳動物に投与され；(v) 化合物は24時間毎に哺乳動物に投与される。更なる又は代替的な実施形態において、方法は休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断され、又は、投与される化合物の投与量は一時的に減らされ；休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間は、2日から1年まで変動する。

40

【0331】

特定の実施形態において、本明細書に記載されるような化合物は、全身法ではなく特定位置で投与される。

【0332】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は局所投与される。幾つの実施形態において、本明細書に記載の化合物は全身投与される。

50

【0333】

幾つかの実施形態において、医薬製剤は、錠剤の形態である。他の医薬製剤において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物の医薬製剤は、カプセル剤の形態である。

【0334】

1つの態様において、経口投与用の液体製剤の剤形は、水性の経口分散剤、乳剤、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、及びシロップ剤を含むが、これらに限定されない群から選択された水性懸濁液又は水溶液の形態である。

【0335】

吸入による投与のために、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物は、エアロゾル、霧、又は粉末として使用するために処方される。

10

【0336】

頬側投与又は舌下投与のために、組成物は、従来の方法で処方される錠剤、ロゼンジ、又はゲル剤の形態を取り得る。

【0337】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物は、経皮剤形として調製される。

【0338】

1つの態様において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物は、筋肉内、皮下、又は静脈内の注入に適切な医薬組成物へと処方される。

20

【0339】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は局所投与されてもよく、且つ、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、クリーム剤、又は軟膏剤などの、様々な局所投与可能な組成物へと処方され得る。

【0340】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物は、浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー状坐剤、又は保持浣腸などの直腸組成物として処方される。

30

【0341】

<投薬の方法及び処置レジメン>

1つの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の化合物は、本明細書に記載される疾患又は疾病の処置用の薬の調製に使用される。加えて、そのような処置を必要とする被験体における本明細書に記載される疾患又は疾病の何れかを処置する方法は、治療上有効な量で、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は (VIII) の少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、又は溶媒和物を含む医薬組成物の、前記被験体への投与を含む。

【0342】

40

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、予防的及び／又は治療的処置のために投与される。特定の治療用途において、組成物は、疾患又は疾病の症状を治療するか、又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、既に疾患又は疾病を患う被験体に投与される。この使用に有効な量は、疾患又は疾病の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬への反応性、並びに処置を行う医師の判断に依存する。治療上有効な量は、投与量増加臨床試験などを含むが、これらに限定されない方法により随意に決定される。

【0343】

予防用途において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害、又は疾病の影響を受け易く、又はさもなくばその危険に曝されている患者に投与され

50

る。

【0344】

特定の実施形態において、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、又は一時的に中止され得る（即ち、「休業日」）。

【0345】

成人の処置に利用される投与量は、典型的に1日当たり0.01mg－5000mg、又は1日当たり1mg－1000mgの範囲内にある。1つの実施形態において、所望の用量は、一回量、又は分割量で都合良く提供される。

【0346】

<併用処置>

特定の例において、別の治療剤と組み合わせて、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の少なくとも1つの化合物を投与することが適切である。

【0347】

1つの特異的な実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、第2の治療剤と同時に投与され、ここで、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物と第2の治療剤は、処置される疾患、障害、又は疾病の異なる態様を調節し、それにより、治療剤のみの投与よりも全体的に優れた利益をもたらす。

【0348】

本明細書に記載される併用療法に関して、同時投与された化合物の投与量は、利用される同時薬物（c o o r d r u g）のタイプ、利用される特定の薬物、処置される疾患又は疾病などに依存して、異なる。付加的な実施形態において、1以上の他の治療剤と同時に投与されると、本明細書で提供される化合物は、1以上の他の治療剤と同時に、又は連続して投与される。

【0349】

投与が同時の場合、複数の治療剤は、ほんの一例であるが、単一の統合形態、又は複数の形態で提供される。

【0350】

幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、抗炎症剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、抗精神病薬と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、神経弛緩剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、異型の抗精神病剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、ドーパミンアゴニストと組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、抗コリン作用薬と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、COMT阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、鎮痛剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、又は（VIII）の化合物は、抗うつ剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。

【0351】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、NSAID、COX-2阻害剤、オピエート、モルヒネ作用薬、又はそれらの組み合わせと組み合わせて哺乳動物に投与される。

【0352】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)の化合物は、抗統合失調症薬と組み合わせて投与される。

【0353】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、ソラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、チオチキセン、トリフルオペラジン、ペルフェナジン、チオリダジン、クロザピン、アリピプラゾール、ジブラシドン、パリペリドン、ルラシドン、リスペリドン、アセナピン、クエチアピン、オランザピン、ジヒドレキシジン、ロキシンドール、又はそれらの組み合わせと組み合わせて、哺乳動物に投与される。

【0354】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)の化合物は、抗パーキンソン薬と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、L-DOPA、カルビドパ、カルビドパ/L-DOPA、ロピニロール、プラミベキソール、ロチゴチン、アマンタジン、トリヘキシフェニジル、ベンザトロピン、セレギリン、ラサギリン、トルカポン、エンタカポン、アポモルヒネ、プロモクリプチン、ジヒドレキシジン、ジナプソリン、リスリド、ベルゴリド、ピリベジル、ロキシンドール、スマニロール、又はそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【0355】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、薬物乱用の処置に使用される他の治療剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。

【0356】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、卒中の処置と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、血栓溶解剤と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)又は組み換え型組織プラスミノゲン活性化因子と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、アルテプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、又はそれらの組み合わせと組み合わせて哺乳動物に投与される。

【0357】

幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、神経障害性疼痛の処置と組み合わせて哺乳動物に投与される。幾つかの実施形態において、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、又は(VIII)の化合物は、デュロキセチン、ベンラファキシン、及びミルナシプラン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、デシプラミン、ブプロピオン、プレガバリン、ガバペンチン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、メタドン、ケトベミドン、リドカイン、ガリウムマルトラート、カブサイシン、A型ボツリヌス毒素、ケタミン、デキストロメトर्फアン、メマンチ

10

20

30

40

50

ン、αリポ酸、ベンフォチアミン、又はそれらの組み合わせと組み合わせて哺乳動物に投与される。

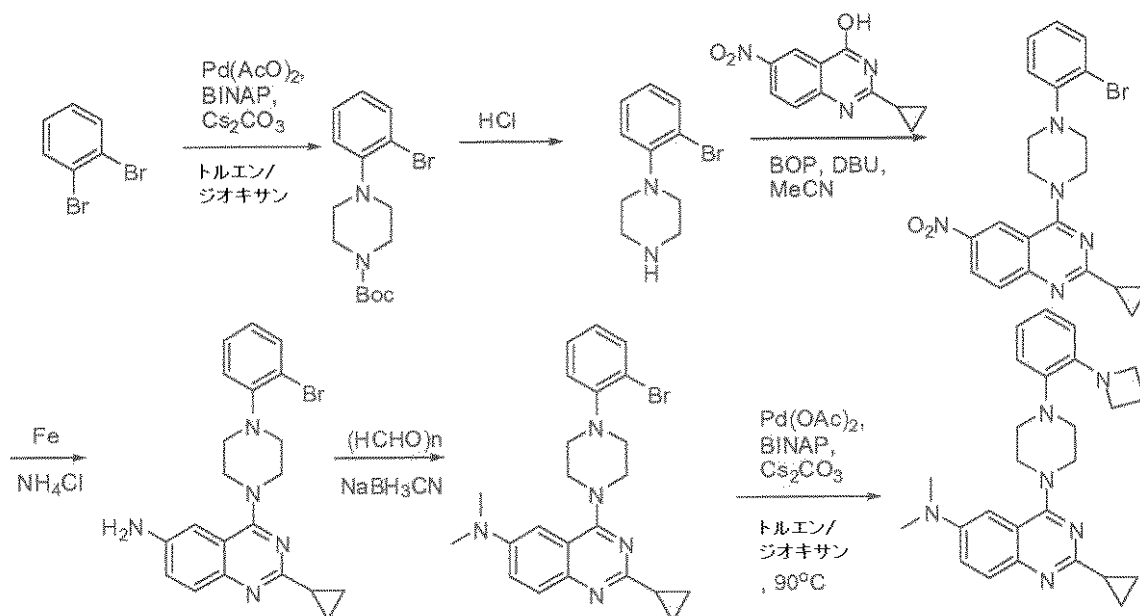
【实施例】

【 0 3 5 8 】

以下の実施例は、開示された実施形態を示すが、それを制限しないように意図される。空気と湿気に敏感な試薬及び溶媒に関する全ての反応を、標準の化学技術を使用して、窒素雰囲気下で行った。無水溶媒を、Sigma-Aldrich又はEMD Biosciencesから購入し、新しく使用した。全ての有機試薬を購入したものとして使用した。分析の薄層クロマトグラフィーを、Partisil K6Fシリカゲル60 Å、250 µmで行った。マイクロ波支援化反応を、CEM Discoverのシステムを使用して行った。¹Hと¹³Cの化学シフトを、対応する溶媒中のppmにおいてδ値で報告する。合成材料上でのクロマトグラフィーのために使用される溶媒は全て、Fisher Scientific HPLCの等級であり、水をMillipore Milli-Q PPで濾過した。合成材料のLCMS分析をWaters Autopurification system上で完了し、それは、2767のサンプルマネージャー、2545の二元性の勾配モジュール、システム流体工学オーガナイザー、2489のUV/ビス検出器、及び3100の質量検出器から成り、MassLynxソフトウェアで全て制御される。Sunfire分析C18 5 µmカラム(4.6 × 50 mm)と段階的な勾配{9分間、10%[(水+0.1%のTFA)において(MeCN+0.1%のTFA)]から98%[(水+0.1%のTFA)において(MeCN+0.1%のTFA)]}を、最終的な化合物の分析LCMSのために使用した。最終的な化合物を、溶離剤として酢酸エチル/ヘキサンでのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。合成材料のためのNMRスペクトルを全て、Bruker Avance II 400又はDRX-500 MHzの器機上で記録した。MestReNova 7のプログラムを使用して、NMRスペクトルを処理且つ解釈した。高分解能質量分析(HRMS)スペクトルを、電子スプレーイオン化(ESI)でのAgilent 6224A Accurate-Mass Time-of-Flight (TOF) LC/MSシステム上で行なった。

【 0 3 5 9 】

【化 7 3】

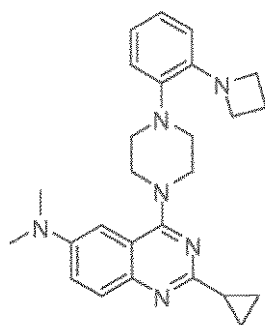


【 0 3 6 0 】

実施例 1： { 4 - [4 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - シクロプロピル - キナゾリン - 6 - イル } - ジメチル - アミンの調製

【0361】

【化74】



10

【0362】

1, 2-ジブロモベンゼン (2.36 g、10 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.86 g、10 mmol)、Pd(OAc)₂ (224.5 mg、1.0 mmol)、BINAP (1.2 g、2.0 mmol)、Cs₂CO₃ (6.5 g、20 mmol)、及びトルエン/1, 4-ジオキサエン (15 mL/15 mL) の混合物を、一晩で 90 °C に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/50) により精製して、無色の油として tert-ブチル 4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.8 g、収率：53%) を得た。

20

【0363】

tert-ブチル 4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.4 mmol) 及び HCl/EtOAc (2 M、20 mL) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固形物を乾燥して、白色固形物として 1-(2-ブロモフェニル) ピペラジン (1.0 g、収率：85%) を得た。MeCN (20 mL) 中の、2-シクロプロピル-6-ニトロキナゾリン-4-オール (700 mg、3.0 mmol)、1-(2-ブロモフェニル) ピペラジン (924 mg、3.33 mmol)、BOP (2.0 g、4.54 mmol)、及び DBU (921 mg、6.06 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空内で乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/50) により精製して、黄色の半固形物として 4-(4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-6-ニトロキナゾリン (550 mg、収率：40%) を得た。

30

【0364】

MeOH (20 mL) 中の、4-(4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-6-ニトロキナゾリン (550 mg、1.21 mmol)、活性な鉄粉 (340 mg、6.05 mmol)、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) の混合物を 2 時間、85 °C に加熱した。室温に冷却後、混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮し、有機溶媒の大半を除去した。水相を DCM (10 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/20) により精製して、黄色の半固形物として 4-(4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピルキナゾリン-6-アミン (350 mg、収率：68%) を得た。

40

【0365】

MeOH (5 mL) 中の、4-(4-(2-ブロモフェニル) ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピルキナゾリン-6-アミン (300 mg、0.71 mmol)、NaBH₃CN (447.3 mg、7.1 mmol)、HCHO (H₂O において 40%、0.5 mL) の溶液を、室温で一晩撹拌した。15 mL の水を加え、混合物を EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。有機質層を水 (15 mL) とブライン (15 mL) で洗浄し

50

、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶液を濃縮して残留物を得て、それを分取TLCにより精製して、黄色の半固形物として4-(4-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N,N-ジメチルキナゾリン-6-アミン(250mg、収率：78%)を得た。

【0366】

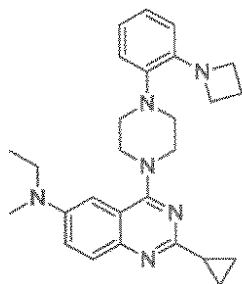
4-(4-(2-ブロモフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-シクロプロピル-N,N-ジメチルキナゾリン-6-アミン(150mg、0.33mmol)、アゼチジン(38mg、0.66mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.4mg、0.033mmol)、BINAP(41mg、0.066mmol)、 Cs_2CO_3 (324mg、0.99mmol)、及びトルエン/1,4-ジオキサン(5mL/5mL)の溶液を、一晩で90℃に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3/7)、その後分取HPLCにより精製して、黄色固形物として{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン(33mg、収率：21%)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)： δ = 7.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.07-3.00 (m, 10H), 2.21-2.07 (m, 3H), 1.02-0.99 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H)。MS： m/z 429.3 ($M+H^+$)。

【0367】

実施例2：{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-エチル-メチル-アミンの調製

【0368】

【化75】

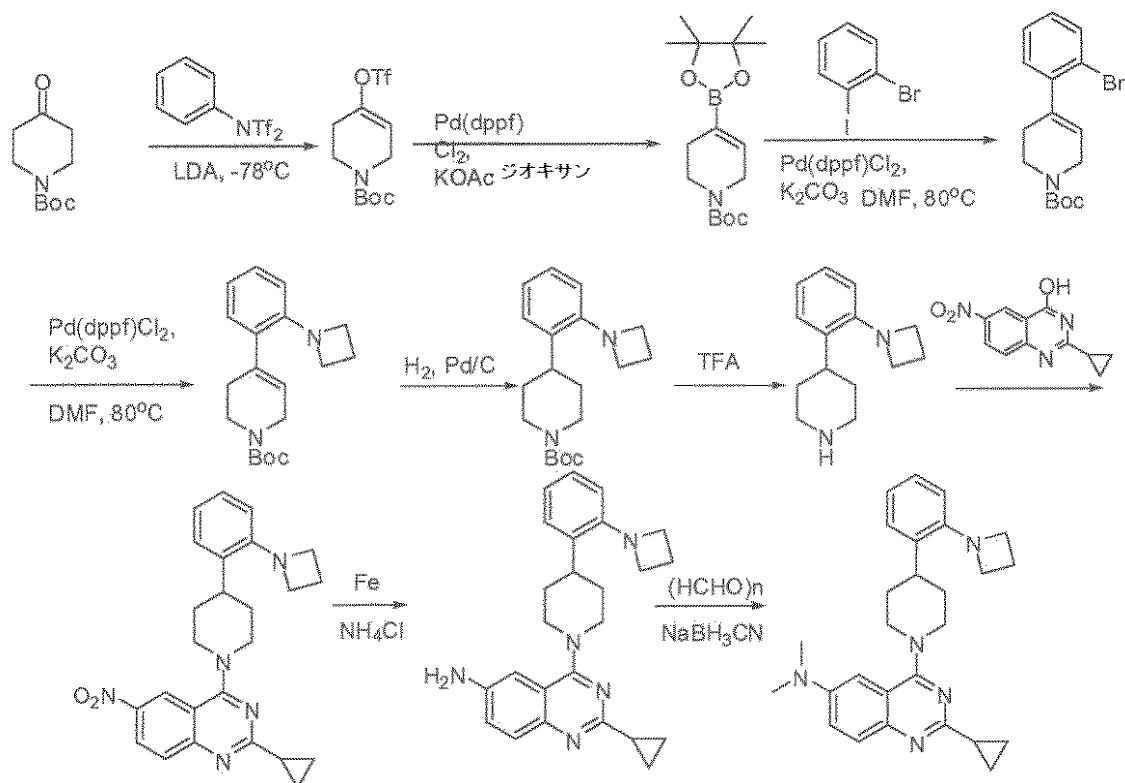


【0369】

ホルムアルデヒドをアセトアルデヒドと置き換えることを除いて、表題化合物を、{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンについて記載されるように調製した。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3)： δ = 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 4H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 3H), 1.17-1.14 (m, 5H), 0.98-0.96 (m, 2H)。MS： m/z 443.3 ($M+H^+$)。

【0370】

【化 7 6】



10

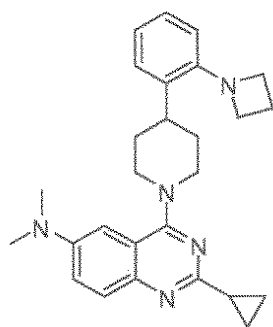
20

【0371】

実施例 3：4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの調製

【0372】

【化 7 7】



30

【0373】

LDA (2M、65 mL) を、 -78°C で 300 mL の乾燥 THF の中、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (20 g、100 mmol) の溶液に加え、混合物を 30 分間攪拌した。乾燥 THF (100 mL) 中の N, N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アニリンの溶液を -78°C でゆっくり加え、混合物を室温に暖め、一晩乾燥した。反応物を飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) と水 (400 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。有機質層を水 (50 mL) とブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶液を濃縮して乾燥し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=50/1) により精製して、黄色の油として化合物 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (24.5 g、収率：74%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ = 5.76 (s, 1H), 4.04 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.47 (s,

40

50

9 H)。

【0374】

化合物4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(24.5g、74mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(21.6g、85mmol)、KOAc(25.4g、259mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.6g、2.22mmol)、dppf(1.23g、2.22mmol)、及び250mLの1, 4-ジオキサンを、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(500mL)に注ぎ、EtOAc(200mL)で抽出した。有機質層を水(100mL)とブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA=20/1)により精製して、白色固形物として化合物4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(28g、定量)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ = 6.45(s, 1H), 3.94(d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.62(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.22(s, 2H), 1.45(s, 9H), 1.25(s, 12H)。

10

【0375】

化合物4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(16.1g、52mmol)、1-ブロモ-2-ヨードベンゼン(9.8g、35mmol)、K₂CO₃(19.3g、140mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.25g、1.75mmol)、225mLの1, 4-ジオキサン、及び75mLの水の混合物を、70℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(500mL)に注ぎ、EtOAc(300mL)で抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA=60/1)により精製して、白色固形物として化合物4-(2-ブロモフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8g、収率: 67%)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ = 7.55(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.1-7.09(m, 2H), 5.62(s, 1H), 4.04(d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.64(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42(s, 2H), 1.50(s, 9H)。

20

30

【0376】

化合物4-(2-ブロモフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.1g、20.11mmol)、アゼチジン(1.4g、24.1mmol)、Pd(AcO)₂(451mg、2.01mmol)、BINAP(2.5g、4.02mmol)、Cs₂CO₃(13.07g、40.22mmol)、及びトルエン/1, 4-ジオキサン(40mL/40mL)の混合物を、90℃で攪拌した。濾過と濃縮の結果、茶色の残留物を得て、それをシリカゲルカラム(PE/EA=60/1)により精製して、黄色の油として化合物4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.0g、79%)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ = 7.16-7.12(m, 1H), 6.96(dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 6.76(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.62(m, 1H), 4.01(d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.78(t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.61(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40(s, 2H), 2.26-2.16(m, 2H), 1.49(s, 9H)。

40

【0377】

50

与えられた化合物 4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸、tert-ブチルエステル (5.0 g、15.9 mmol)、湿った 10% の Pd/C (1 g)、及び MeOH (200 mL) を一晚、50 psi の H₂ の下、40℃ で撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、無色の油として 4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.0 g、定量) を得た。

【0378】

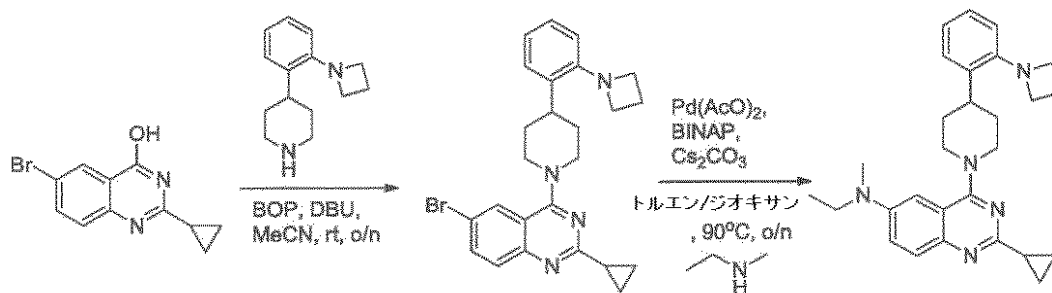
化合物 4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.0 g、15.9 mmol) の混合物を DCM (80 mL) の中で溶解し、CF₃CO₂H (80 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) で処理し、EtOAc (100 mL × 5) で抽出した。有機質層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、白色固形物として化合物 4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン (2.5 g、収率：74%) を得た。

【0379】

表題化合物を、最後の 3 工程にわたり、{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンについて記載されるように調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.76 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.81-3.04 (m, 8H), 2.35-2.23 (m, 3H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H)。MS: m/z 428.2 (M+H⁺)。

【0380】

【化 78】

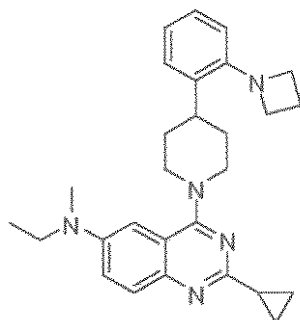


【0381】

実施例 4: {4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-エチル-メチル-アミンの調製

【0382】

【化 79】



10

20

30

40

50

【0383】

ACN (50 mL) 中の 6-ブロモ-2-シクロプロピルキナゾリン-4-オール (530 mg、2.0 mmol) の溶液に、4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペリジン (475 mg、2.2 mmol)、BOP (1.33 g、3 mmol)、及び DBU (912 mg、6.0 mmol) を加えた。混合物を一晩、室温で攪拌した。結果として生じる固形物を濾過によって集め、所望の化合物を得た。濾液を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機質層を、水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA、10/1-5/1) により精製して、白色固形物として 4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-6-ブロモ-2-シクロプロピルキナゾリン (590 mg、収率：64%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ = 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 7.2, 4H), 3.32-3.02 (m, 3H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H)。MS : m/z 462.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

10

【0384】

4-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-6-ブロモ-2-シクロプロピルキナゾリン (100 mg、0.22 mmol)、N-メチルエタンアミン (26 mg、0.44 mmol)、Pd(OAc) $_2$ (5 mg、0.022 mmol)、BINAP (27.4 mg、0.044 mmol)、 Cs_2CO_3 (143 mg、0.44 mmol)、及びトルエン/1, 4-ジオキサン (5 mL/5 mL) の溶液を、一晩で 90°C に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、乾燥した。残留物を、分取 TLC (純粋な EtOA)、その後分取 HPLC により精製して、黄色固形物として {4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピルキナゾリン-6-イル}-エチルメチルアミン (24 mg、収率：21%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ = 7.77-7.74 (m, 1H), 7.33-7.13 (m, 3H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 6H), 2.33-2.22 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 5H), 0.98-0.96 (m, 2H)。MS : m/z 442.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

30

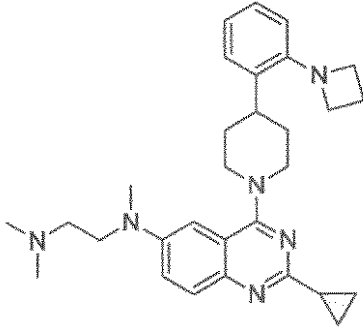
【0385】

実施例 5 : N-{4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピルキナゾリン-6-イル}-N, N', N'-トリメチルエタン-1, 2-ジアミンの調製

40

【0386】

【化 8 0】



10

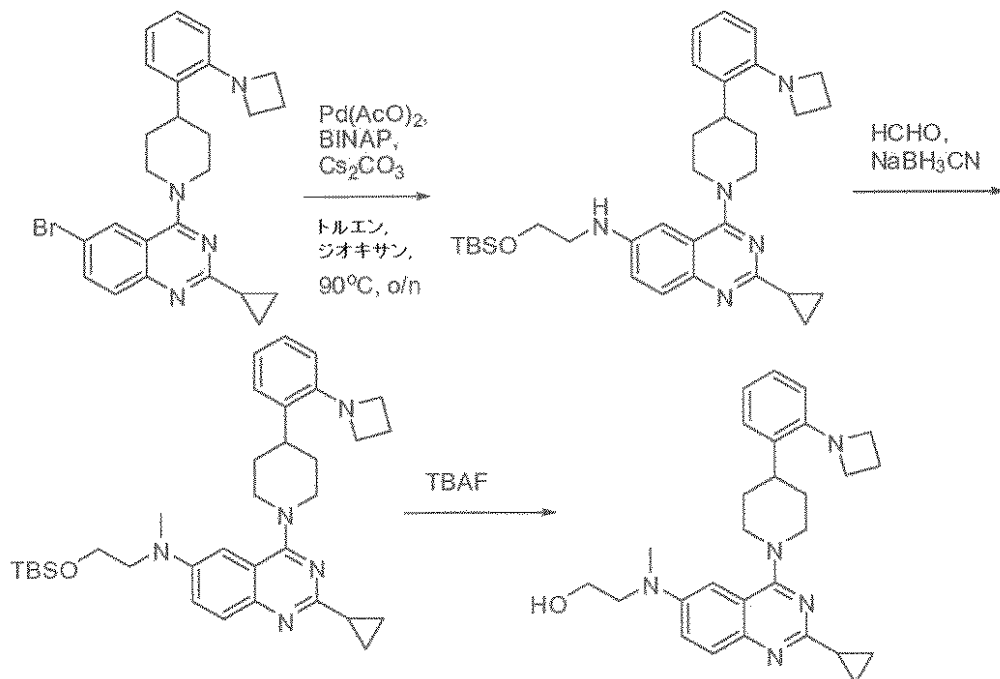
【0 3 8 7】

表題化合物を、{4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-エチル-メチル-アミンについて記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ = 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09-2.94 (m, 6H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 8H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H)。MS: m/z 485.3 (M+H⁺)。

20

【0 3 8 8】

【化 8 1】



30

40

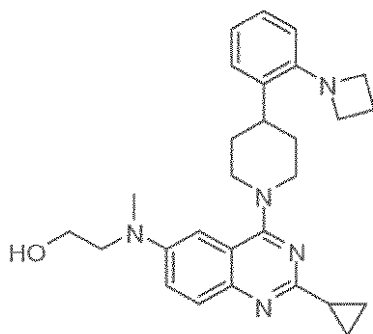
【0 3 8 9】

実施例 6: 2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製

50

【0390】

【化82】



10

【0391】

4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-
 ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン (150 mg、0.32 mmol)、2-(
 tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチルアミン (112 mg、0.64 m
 mol)、Pd(OAc)₂ (7.2 mg、0.032 mmol)、BINAP (46 m
 g、0.064 mmol)、Cs₂CO₃ (209 mg、0.64 mmol)、及びトル
 エン/1,4-ジオキサン (5 mL/5 mL) の溶液を、一晩で90℃に加熱した。反応
 混合物を濾過し、濾液を濃縮して、黄色のゲルとして粗製物 {4-[4-(2-アゼチジ
 ン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン
 -6-イル} - [2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ア
 ミン (粗製350 mg、収率：定量) を得た。

20

【0392】

MeOH (20 mL) 中の粗製物 {4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)
 -ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル} - [2-(
 tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-アミン (粗製350 mg、
 0.32 mmol) の溶液に、HCHO (H₂Oにおいて38%、0.52 mL)、その
 後NaBH(AcO)₃ (678 mg、3.2 mmol) とNaBH₃CN (202 mg
 、3.2 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。結果として生じる溶液を飽和
 NaHCO₃ (30 mL) に注ぎ、水相をEtOAc (20 mL) で抽出した。有機質層
 を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、黄色のゲルとして粗製物 {
 4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シ
 クロプロピル-キナゾリン-6-イル} - [2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニ
 ルオキシ)-エチル]-メチル-アミン (精製することなく次の工程に直接使用) を得た
 。

30

【0393】

THF (10 mL) 中の粗製物 {4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)
 -ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル} - [2-(
 tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-メチル-アミン (粗製、0.
 32 mmol) の溶液に、TBAF (THFにおいて1 M、1 mL) を加えた。溶液を室
 温で一晩攪拌した。結果として生じる溶液を濃縮し、分取TLC (DCM/MeOH=1
 0/1) により精製し、その後分取HPLCにより更に精製して、黄色のゲルとして2-
 ({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2
 -シクロプロピル-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール (30 mg
 、収率：3工程にわたり20%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) :
 δ = 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (dd,
 J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H),
 6.96-6.90 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.4, 1H
), 4.37-4.31 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 6H),
 3.58-3.54 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 6H), 2

40

50

. 35-2.30 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

MS: m/z 458.3 ($M+H^+$)。

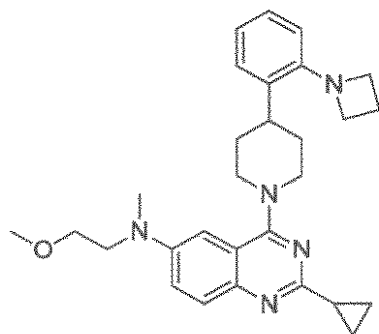
【0394】

実施例7: {4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシ-エチル)-メチル-アミンの調製

【0395】

【化83】

10



20

【0396】

表題化合物を、2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 6H), 2.32-2.29 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.96-0.94 (m, 2H)。MS: m/z 472.3 ($M+H^+$)。

30

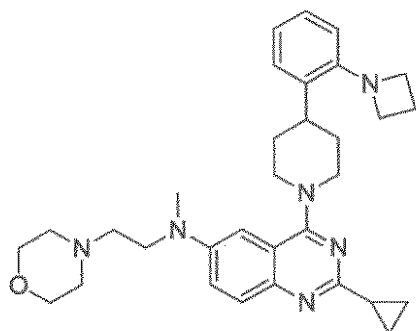
【0397】

実施例8: {4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製

【0398】

【化84】

40



50

【0399】

表題化合物を、2-（{4-〔4-（2-アゼチジン-1-イル-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 7.72（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 7.31（dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H）, 7.21（d, J = 6.8 Hz, 1H）, 7.15（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.90-6.85（m, 2H）, 6.61（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.33（d, J = 12.8 Hz, 2H）, 3.94（t, J = 7.2 Hz, 4H）, 3.69（t, J = 4.4 Hz, 4H）, 3.56（t, J = 7.2 Hz, 2H）, 3.09-3.00（m, 6H）, 2.58-2.50（m, 6H）, 2.34-2.27（m, 2H）, 2.20-2.16（m, 1H）, 2.02-1.90（m, 4H）, 1.16-1.13（m, 2H）, 0.98-0.93（m, 2H）。MS：m/z 527.3（M+H⁺）。

10

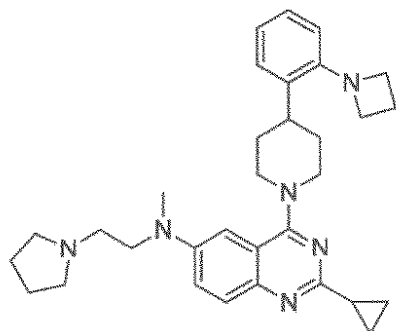
【0400】

実施例9：{4-〔4-（2-アゼチジン-1-イル-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-（2-ピロリジン-1-イル-エチル）-アミンの調製

【0401】

【化85】

20



30

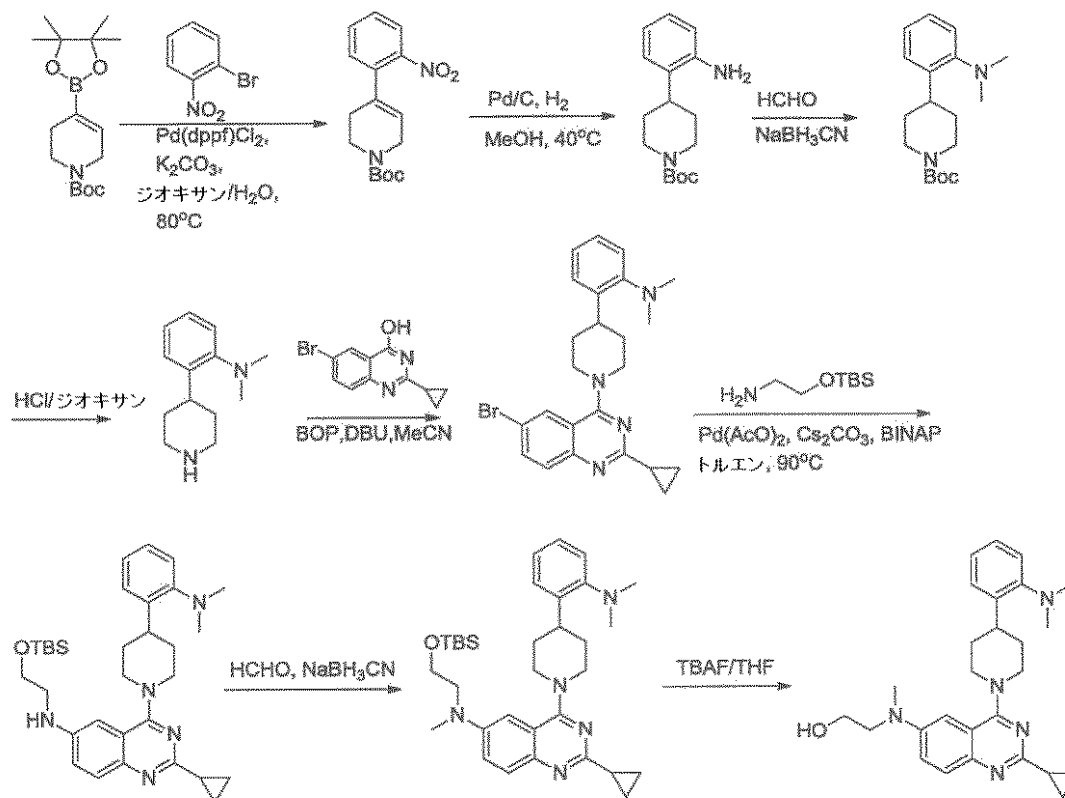
【0402】

表題化合物を、2-（{4-〔4-（2-アゼチジン-1-イル-フェニル）-ピペリジン-1-イル〕-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ = 7.57（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 7.38（dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H）, 7.14（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.07（t, J = 7.2 Hz, 1H）, 6.80-6.76（m, 2H）, 6.52（d, J = 8.0, 1H）, 4.22（d, J = 12.4 Hz, 2H）, 3.86（t, J = 7.6 Hz, 4H）, 3.53（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 3.08-2.92（m, 6H）, 2.61-2.50（m, 6H）, 2.25-2.18（m, 2H）, 2.06-2.02（m, 1H）, 1.91-1.79（m, 4H）, 1.65（s, 4H）, 1.01-0.98（m, 2H）, 0.91-0.87（m, 2H）。MS：m/z 511.3（M+H⁺）。

40

【0403】

【化 8 6】



10

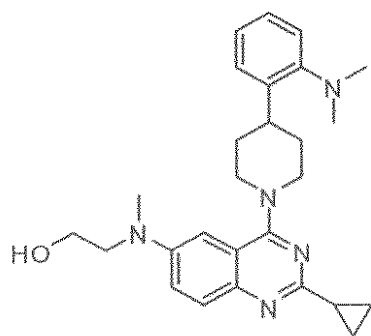
20

【0404】

実施例 10：2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製

【0405】

【化 8 7】



30

【0406】

tert-ブチル 4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（10.1 g、32.7 mmol）、1-ブロモ-2-ニトロベンゼン（4.4 g、21.8 mmol）、K₂CO₃（12.0 g、87.2 mmol）、Pd（dppf）Cl₂（0.78 g、1.09 mmol）、90 mL の 1, 4-ジオキサン、及び 30 mL の水の混合物を、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を水（200 mL）に注ぎ、EtOAc（200 mL）で抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム（PE/EA=60/1）により精製して、黄色の油として tert-ブチル 4-（2-ニトロフェニル）-5, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（4.5 g、収率：68%）を得た。MS：m/z 204.9（M+H⁺）。

40

50

【0407】

tert-ブチル4-(2-ニトロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(3.1g、15.2mmol)、湿った10%のPd/C(0.6g)、及びMeOH(35mL)の混合物を一晩、50psiのH₂の下、40℃で攪拌した。反応混合物を濾過し、tert-ブチル4-(2-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの溶液を得て、それを次の工程に直接使用した。MS:m/z 177.0(M+H⁺)。

【0408】

MeOH(70mL)中のtert-ブチル4-(2-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラートの溶液に、HCHO(H₂Oにおいて38%、7mL)、その後NaBH(AcO)₃(6.4g、30.2mmol)、及びNaBH₃CN(4.8g、76mmol)を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。結果として生じる溶液を飽和NaHCO₃(100mL)に注ぎ、水相をEtOAc(100mL)で抽出した。有機質層を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム(PE/EA=15/1)により精製して、白色固形物としてtert-ブチル4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.5g、収率:2工程にわたり33%)を得た。MS:m/z 305.0(M+H⁺)。

【0409】

EA(15mL)中のtert-ブチル4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.5g、4.93mmol)の溶液に、HCl/ジオキサン(5M、15mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮して、白色固形物としてN,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)アニリンのHCl塩(1.2g、収率:88%)を得た。MS:m/z 204.8(M+H⁺)。

【0410】

MeCN(50mL)中の、N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)アニリン(600mg、2.16mmol)、6-ブロモ-2-シクロプロピルキナゾリン-4-オール(530mg、2.0mmol)、BOP(1.33g、3.0mmol)、及びDBU(1.2g、8mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを乾燥して、白色固形物として2-(1-(6-ブロモ-2-シクロプロピルキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-N,N-ジメチルアニリン(730mg、収率:81%)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃):δ = 7.98(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.28-7.07(m, 4H), 4.42-4.37(m, 2H), 3.53-3.48(m, 1H), 3.27-3.18(m, 2H), 2.70(s, 6H), 2.21-2.15(m, 1H), 1.92-1.86(m, 4H), 1.21-1.16(m, 2H), 1.03-0.97(m, 2H)。

【0411】

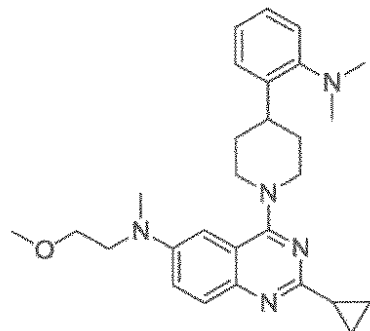
表題化合物を、最後の3工程にわたり、2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピルキナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃):δ = 7.83(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.30-7.11(m, 4H), 6.98(d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.46(d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.88(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.59-3.49(m, 3H), 3.23-3.15(m, 2H), 3.06(s, 3H), 2.71(s, 6H), 2.32-2.28(m, 1H), 1.95-1.77(m, 4H), 1.27-1.17(m, 2H), 1.05-1.00(m, 2H)。MS:m/z 446.3(M+H⁺)。

【0412】

実施例11：{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシエチル)-メチルアミンの調製

【0413】

【化88】



10

【0414】

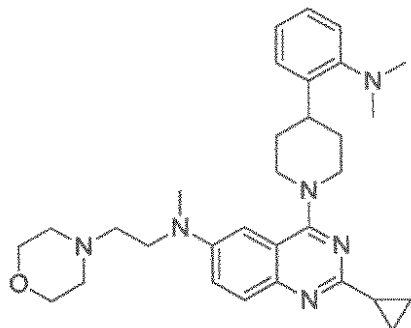
表題化合物を、2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.31-8.28 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.40-3.31 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 4H)。MS: m/z 460.3 (M+H⁺)。 20

【0415】

実施例12：{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イルエチル)-アミンの調製 30

【0416】

【化89】



40

【0417】

表題化合物を、2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32-8.30 (m, 1H), 7.37-7.10 (m, 5H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 7H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 7H), 2.58-2.48 (m, 6H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.28 50

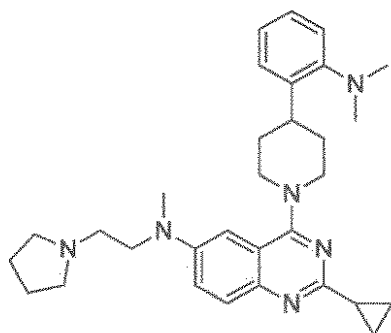
−1.18 (m, 4H)。MS: m/z 515.4 ($M+H^+$)。

【0418】

実施例13: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-6-イル}-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミンの調製

【0419】

【化90】



10

【0420】

表題化合物を、2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.01–7.98 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24–7.16 (m, 3H), 7.11–7.07 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.55–4.51 (m, 2H), 3.86–3.84 (m, 2H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.33–3.27 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01–2.90 (m, 4H), 2.74 (s, 6H), 2.45–2.42 (m, 1H), 2.02–1.82 (m, 10H), 1.26–1.17 (m, 2H), 1.08–1.06 (m, 2H)。MS: m/z 499.3 ($M+H^+$)。

20

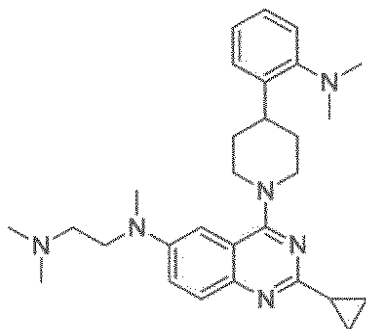
30

【0421】

実施例14: N-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-N, N', N'-トリメチル-エタン-1, 2-ジアミンの調製

【0422】

【化91】



40

【0423】

表題化合物を、2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.93 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 10.0, 3. 50

2 Hz, 1H), 7.26–7.16 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50–4.47 (m, 2H), 3.58–3.52 (m, 3H), 3.24–3.18 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.93–1.88 (m, 4H), 1.18–1.17 (m, 2H), 1.04–1.01 (m, 2H)。MS: m/z 473.3 (M+H⁺)。

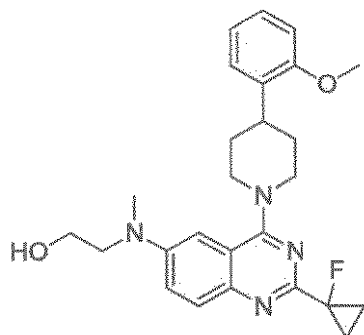
【0424】

実施例15: 2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製

10

【0425】

【化92】



20

【0426】

表題化合物を、実施例の2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.98–6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.89–3.85 (m, 5H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31–3.25 (m, 1H), 3.17–3.06 (m, 5H), 1.98–1.84 (m, 4H), 1.61–1.47 (m, 4H)。MS: m/z 451.2 (M+H⁺)。

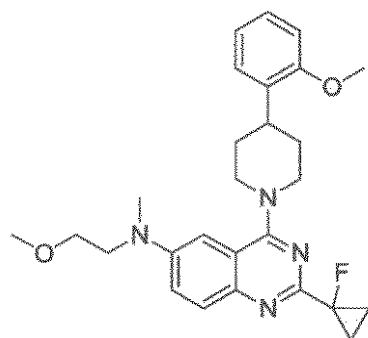
30

【0427】

実施例16: {2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシエチル)-メチル-アミンの調製

【0428】

【化93】



40

【0429】

50

表題化合物を、2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 7.87（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.36（dd, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.26-7.20（m, 2H）, 6.98-6.88（m, 3H）, 4.35（d, J = 12.8 Hz, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.60（s, 4H）, 3.36（s, 3H）, 3.30-3.25（m, 1H）, 3.15-3.07（m, 5H）, 1.97-1.84（m, 4H）, 1.53-1.44（m, 4H）。MS：m/z 465.2（M+H⁺）。

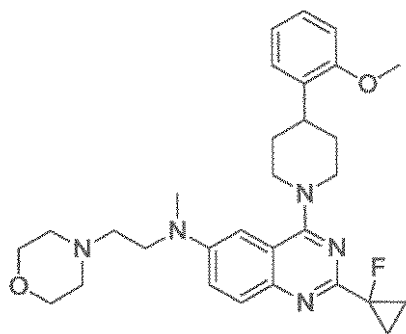
10

【0430】

実施例17：{2-（1-フルオロ-シクロプロピル）-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-（2-モルホリン-4-イル-エチル）-アミンの調製

【0431】

【化94】



20

【0432】

表題化合物を、2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように調製した。

【0433】

30

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 7.87（d, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.34（dd, J = 9.2 Hz, 1H）, 7.26-7.20（m, 2H）, 6.96（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.90-6.86（m, 2H）, 4.33（d, J = 13.2 Hz, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.69（t, J = 4.4 Hz, 1H）, 3.58（s, J = 7.2 Hz, 3H）, 3.31-3.25（m, 1H）, 3.15-3.05（m, 5H）, 2.59-2.51（m, 6H）, 1.97-1.85（m, 4H）, 1.53-1.46（m, 4H）。MS：m/z 520.3（M+H⁺）。

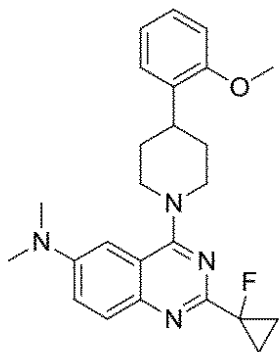
【0434】

40

実施例18：{2-（1-フルオロ-シクロプロピル）-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの調製物

【0435】

【化 9 5】



10

【0 4 3 6】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3): $\delta = 7.90$ (dd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.2$ Hz, 1H), $7.26-7.20$ (m, 2H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), $6.90-6.88$ (m, 2H), 4.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), $3.32-3.24$ (m, 1H), $3.16-3.08$ (m, 2H), 3.05 (s, 6 H), $1.98-1.84$ (m, 4H), $1.63-1.44$ (m, 4H). MS: m/z 421.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

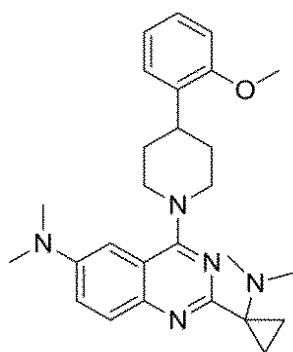
20

【0 4 3 7】

実施例 19: {2-(1-ジメチルアミノシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの調製物

【0 4 3 8】

【化 9 6】



30

【0 4 3 9】

表題化合物を、{2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの副産物として調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): $\delta = 7.96-7.92$ (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), $6.86-6.76$ (m, 3H), 6.47 (s, 1H), $5.02-5.94$ (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), $3.71-3.65$ (m, 2H), $3.53-3.44$ (m, 1H), $3.20-3.18$ (m, 8H), 2.87 (s, 6H), $2.05-2.03$ (m, 4H). MS: m/z 446.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40

【0 4 4 0】

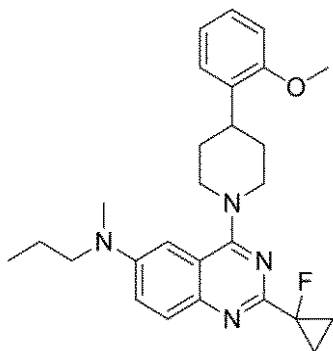
実施例 20: {2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェ

50

ニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - プロピル - アミン
の調製物

【0441】

【化97】



10

【0442】

2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS : m/z 421.2 (M + H⁺).

20

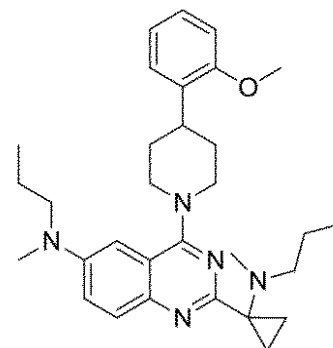
【0443】

実施例 21 : { 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - [1 (メチル - プロピル - アミノ) - シクロプロピル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - プロピル - アミンの調製物

30

【0444】

【化98】



40

【0445】

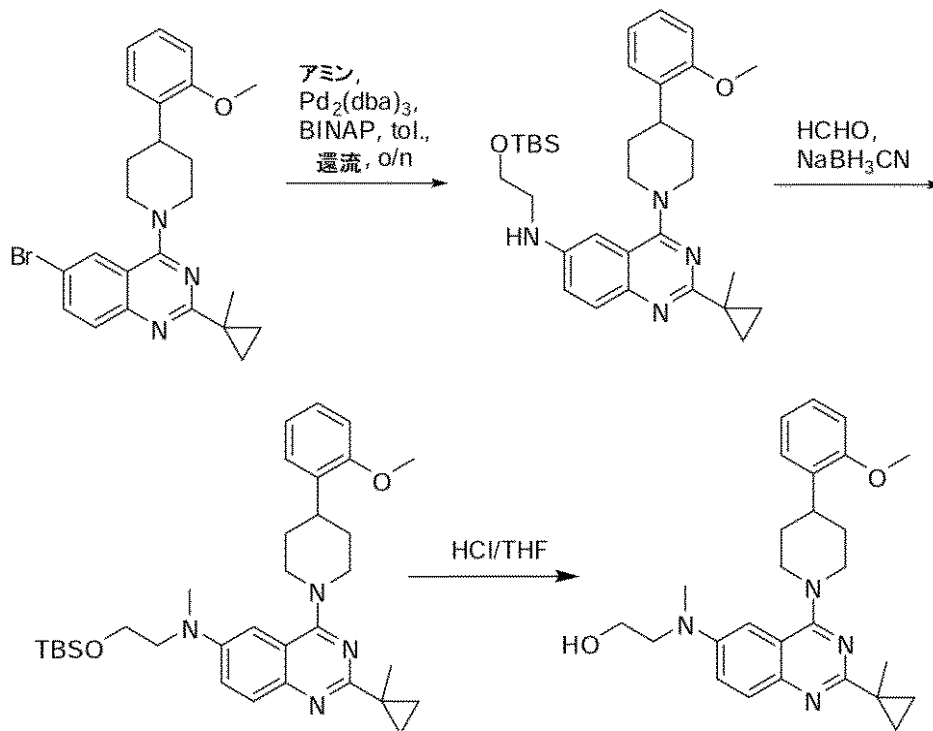
表題化合物を、{ 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 6 - イル } - メチル - プロピル - アミンの副産物として調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 8.06 - 7.97 (m, 3H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 3H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 5.11 - 5.08 (m, 2H), 4.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 -

50

3.72 (m, 2H), 3.60–3.51 (m, 3H), 3.34–3.16 (m, 7H), 2.90 (s, 3H), 2.13 (s, 4H), 1.92–1.86 (m, 2H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.01–0.96 (m, 6H). MS: m/z 502.3 (M+H⁺).

【0446】

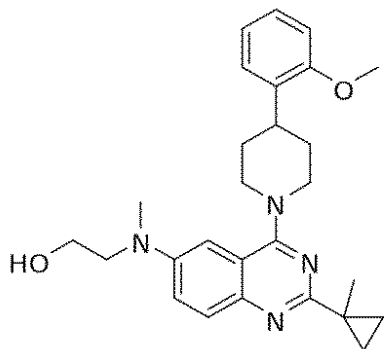
【化99】



実施例22：2-〔4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

【0447】

【化100】



【0448】

2-〔4-〔4-(2-メチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ}-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.79–7.75 (m, 1H), 7.35–7.21 (m, 3H), 7.00–6.89 (m, 3H), 4.34 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.87–3.85 (m, 5H), 3.56–3.53 (m, 2H), 3.30–3.09 (m, 3H)

10

20

30

40

50

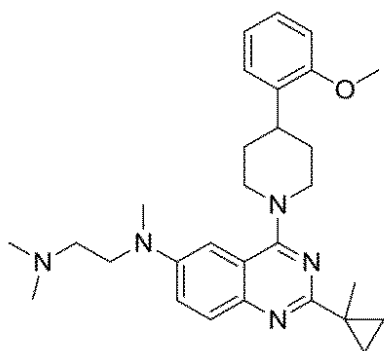
), 3.05 (s, 3H), 2.00–1.84 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.43–1.40 (m, 2H), 0.82–0.81 (m, 2H). MS: m/z 447.3 ($M+H^+$).

【0449】

実施例23: N-[4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミンの調製物

【0450】

【化101】



10

【0451】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.90 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 6.91–6.79 (m, 3H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.24–3.10 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.63–2.60 (m, 2H), 2.36 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.42–1.38 (m, 2H), 0.82–0.79 (m, 2H). MS: m/z 474.3 ($M+H^+$).

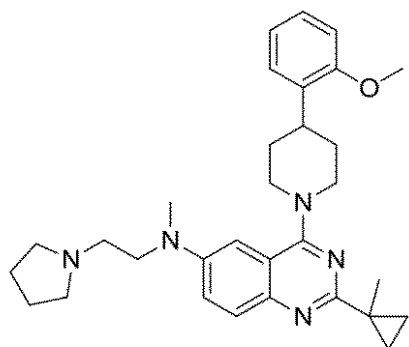
30

【0452】

実施例24: [4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミンの調製物

【0453】

【化102】



40

【0454】

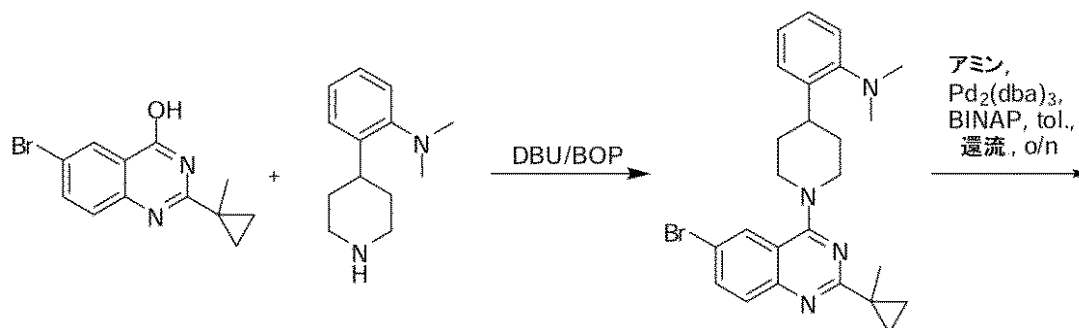
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

50

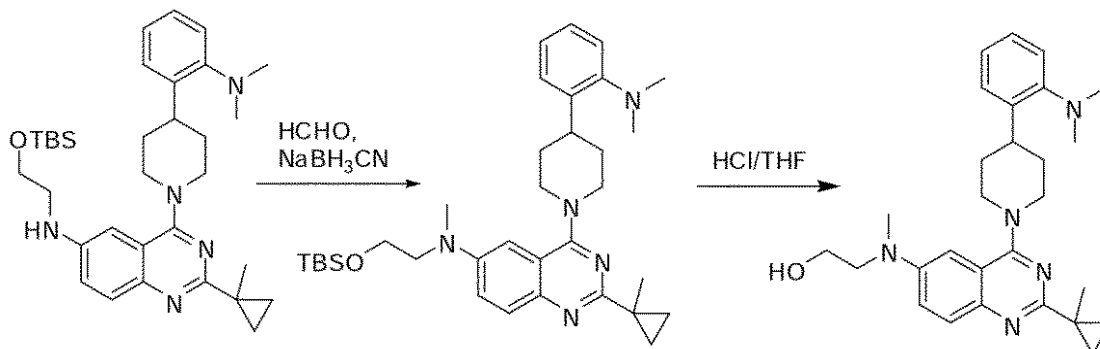
: δ = 8.45 (b r s, 1H), 7.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27–7.17 (m, 1H), 7.02–6.88 (m, 3H), 4.62 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.03 (b r s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.42–3.17 (m, 9H), 3.12 (s, 3H), 2.12 (b r s, 4H), 2.07–2.03 (m, 2H), 1.87–1.54 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.42–1.38 (m, 2H), 0.82–0.79 (m, 2H). MS: m/z 500.3 ($M+H^+$).

【0455】

【化103】



10



20

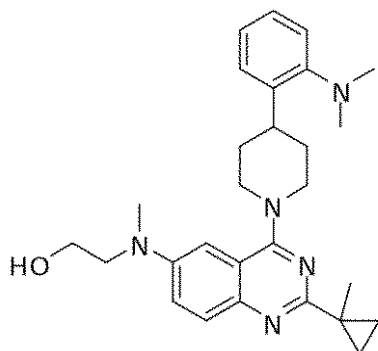
【0456】

実施例25: 2- { [4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチルシクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ } -エタノールの調製物

30

【0457】

【化104】



40

【0458】

2- ({ 2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.92–7.82 (m, 1H), 7.38–7.11 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.89–3.86

50

(m, 2H), 3.56–3.49 (m, 2H), 3.20–3.12 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.71 (s, 6H), 2.11–1.65 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.44–1.40 (m, 2H), 0.82–0.81 (m, 2H). MS: m/z 460.3 (M+H⁺).

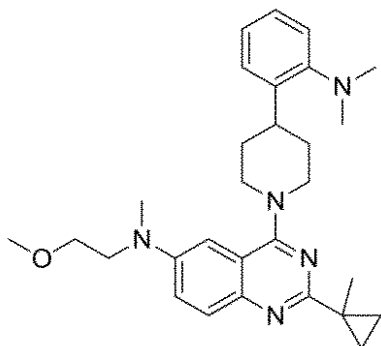
【0459】

実施例26: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-(2-メトキシエチル)-メチルアミンの調製物

【0460】

【化105】

10



20

【0461】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36–7.12 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 4.35 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.50–3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.18–3.08 (m, 5H), 3.05 (s, 6H), 2.00–1.84 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.43–1.40 (m, 2H), 0.82–0.81 (m, 2H). MS: m/z 474.3 (M+H⁺).

30

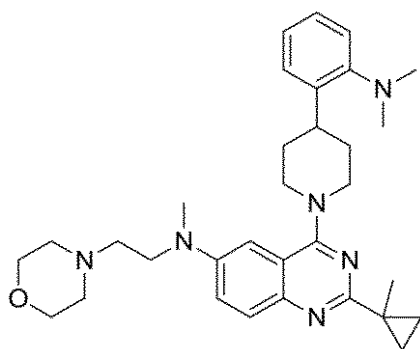
【0462】

実施例27: [4-[4-(2-ジメチルアミノ-1-ビニルプロペニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イルエチル)-アミンの調製物

【0463】

【化106】

40



【0464】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

50

$\delta = 7.77$ (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), $7.34 - 7.11$ (m, 6H), 6.90 (brs, 1H), 4.33 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), $3.73 - 3.70$ (m, 4H), $3.61 - 3.50$ (m, 3H), $3.18 - 3.09$ (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), $2.61 - 2.52$ (m, 6H), $2.30 - 2.24$ (m, 1H), $1.99 - 1.92$ (m, 4H), 1.64 (s, 3H), $1.45 - 1.41$ (m, 2H), $0.83 - 0.79$ (m, 2H). MS: m/z 529.4 ($M + H^+$).

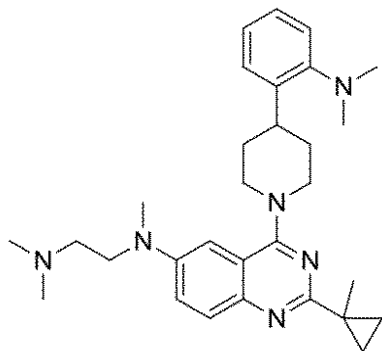
【0465】

実施例28: N-[4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミンの調製物

10

【0466】

【化107】



20

【0467】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (brs, 1H), $7.34 - 7.25$ (m, 2H), $7.24 - 6.95$ (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), $3.53 - 3.39$ (m, 3H), $3.10 - 3.04$ (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.62 (d, $J = 12.8$ Hz, 6H), 2.50 (brs, 2H), 2.25 (d, $J = 19.6$ Hz, 6H), $1.92 - 1.83$ (m, 4H), 1.51 (s, 3H), $1.37 - 1.33$ (m, 2H), $0.77 - 0.73$ (m, 2H). MS: m/z 487.3 ($M + H^+$).

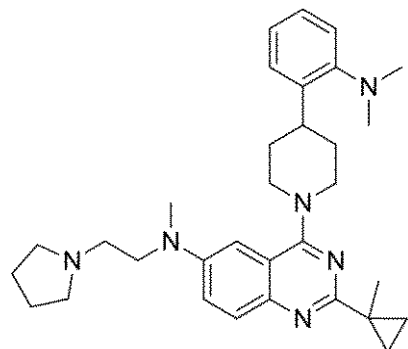
30

【0468】

実施例29: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミンの調製物

【0469】

【化108】



40

50

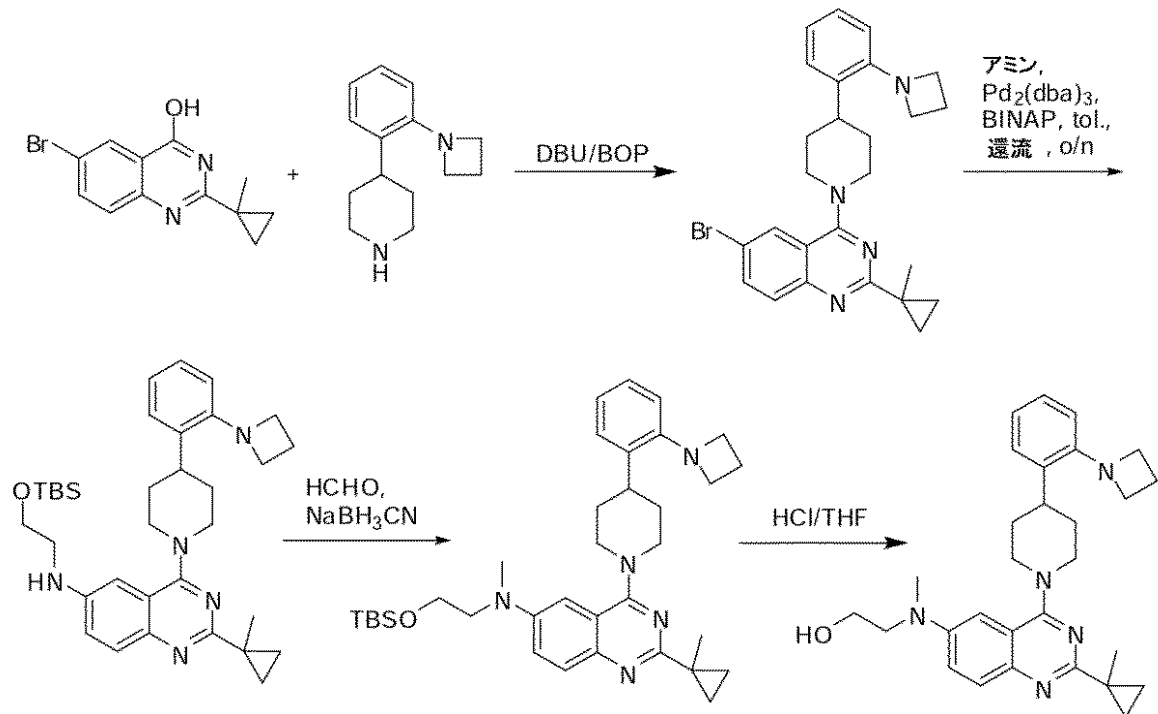
【0470】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ=7.67(d, J=9.6Hz, 1H), 7.27-7.01(m, 5H), 6.83(s, 1H), 4.23(d, J=12.4Hz, 2H), 3.53-3.47(m, 3H), 3.07-2.95(m, 5H), 2.70-2.50(m, 12H), 2.00-1.72(m, 8H), 1.55(s, 3H), 1.35-1.31(m, 2H), 0.73-0.69(m, 2H). MS:m/z 513.3 (M+H⁺).

10

【0471】

【化109】



20

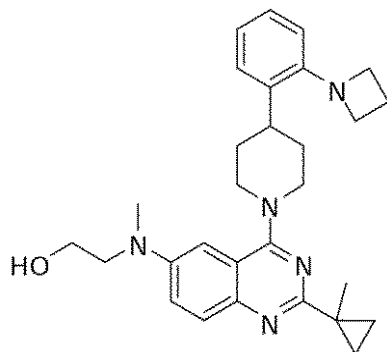
30

【0472】

実施例30: 2-{[4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

【0473】

【化110】



40

【0474】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリ

50

ジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3): $\delta = 8.12$ (br s, 1H), $7.39-7.35$ (m, 1H), $7.21-7.14$ (m, 2H), $6.95-6.90$ (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), $3.98-3.93$ (m, 5H), $3.59-3.55$ (m, 2H), $3.22-3.13$ (m, 3H), 3.06 (s, 3H), $2.35-2.31$ (m, 2H), $2.06-1.87$ (m, 4H), 1.70 (s, 3H), $1.51-1.47$ (m, 2H), $0.89-0.87$ (m, 2H). MS: m/z 472.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

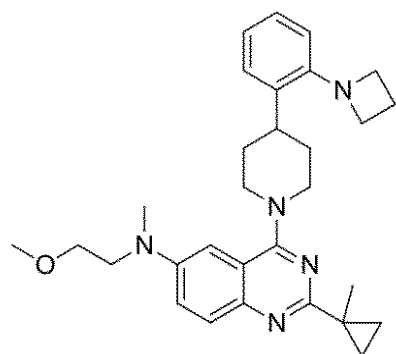
【0475】

10

実施例31: [4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]- (2-メトキシ-エチル)-メチル-アミンの調製物

【0476】

【化111】



20

【0477】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), $7.36-7.15$ (m, 3H), $7.94-6.91$ (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), $3.99-3.94$ (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.38 (s, 3H), $3.11-3.02$ (m, 6H), $2.35-2.31$ (m, 2H), $2.00-1.93$ (m, 4H), 1.65 (s, 3H), $1.43-1.42$ (m, 2H), $0.82-0.81$ (m, 2H). MS: m/z 486.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

30

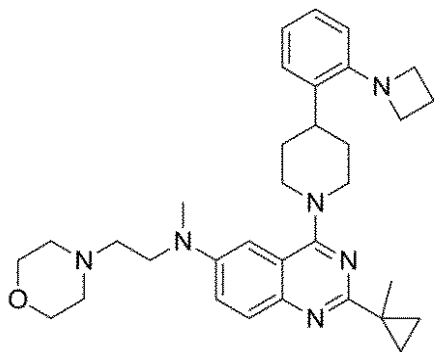
【0478】

実施例32: [4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

40

【0479】

【化 1 1 2】



10

【0 4 8 0】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 6H), 2.60-2.52 (m, 6H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 2H), 0.81-0.80 (m, 2H). MS: m/z 541.4 (M+H⁺).

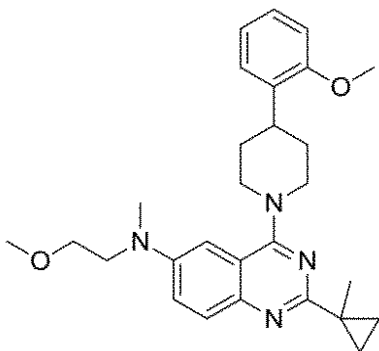
20

【0 4 8 1】

実施例 33: N-(2-メトキシエチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)キナゾリン-6-アミンの調製物

【0 4 8 2】

【化 1 1 3】



30

【0 4 8 3】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (br s, 1H), 7.36-7.20 (m, 3H), 7.01-6.88 (m, 3H), 4.41 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H). MS: m/z 461.0 (m+H⁺).

40

【0 4 8 4】

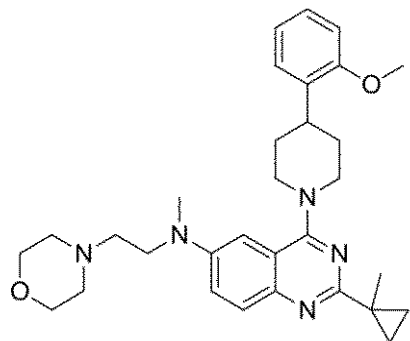
実施例 34: 4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル

50

－2－（1－メチルシクロプロピル）－N－（2－モルホリノエチル）－キナゾリン－6－アミンの調製物

【0485】

【化114】



10

【0486】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（300MHz、CDCl₃）：δ=7.75（d，J=9.0 Hz，1H），7.33-7.21（m，3H），7.00-6.90（m，3H），4.33（d，J=13.8 Hz，2H），3.87（s，3H），3.72-3.69（m，4H），3.60-3.55（m，2H），3.13-3.08（m，3H），3.05（s，3H），2.60-2.50（m，6H），1.97-1.89（m，4H），1.65（s，3H），1.42（s，2H），0.82-0.79（m，2H），MS：m/z 516.0（m+H⁺）。

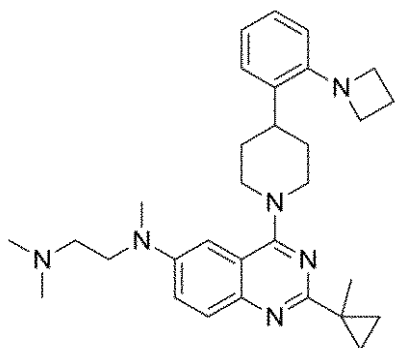
20

【0487】

実施例35：N-[4-[4-（2-アゼチジン-1-イルフェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-メチルシクロプロピル）-キナゾリン-6-イル]-N，N'，N'-トリメチル-エタン-1，2-ジアミンの調製物

【0488】

【化115】



30

40

【0489】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ=7.77（bs，1H），7.4-7.27（m，1H），7.21-7.13（m，2H），6.90-6.87（m，2H），6.61（d，J=8 Hz，1H），4.35-4.31（m，2H），3.96-3.92（m，4H），3.61-3.56（m，2H），3.11-2.90（m，3H），3.00（s，3H），2.59-2.56（m，1H），2.35-2.28（m，7H），2

50

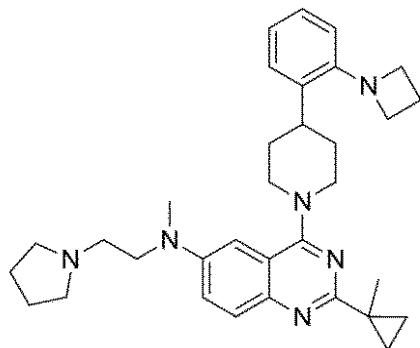
. 00-1. 90 (m, 4H), 1. 66-1. 63 (m, 2H), 1. 45-1. 39 (m, 2H), 0. 81-0. 80 (m, 2H). MS: m/z 499. 3 (M + H⁺).

【0490】

実施例36: [4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミンの調製物

【0491】

【化116】



10

【0492】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7. 87 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 7. 36-7. 27 (m, 1H), 7. 21-7. 14 (m, 2H), 6. 92-6. 87 (m, 2H), 6. 63 (d, J = 8. 1 Hz, 1H), 4. 39-4. 33 (m, 2H), 3. 98-3. 86 (m, 6H), 3. 17-2. 93 (m, 12H), 2. 36-2. 34 (m, 2H), 2. 07-1. 64 (m, 8H), 1. 61 (s, 3H), 1. 45-1. 43 (m, 2H), 0. 83-0. 81 (m, 2H).

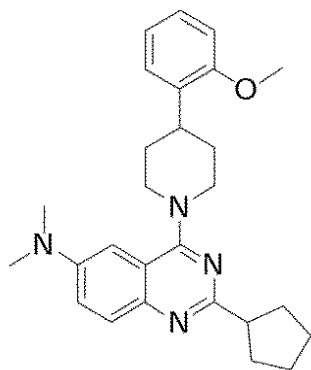
20

【0493】

実施例37: {2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの調製物

【0494】

【化117】



40

【0495】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7. 90 (b r s, 1H), 7. 30-7. 28 (m, 1H), 7. 24-7

50

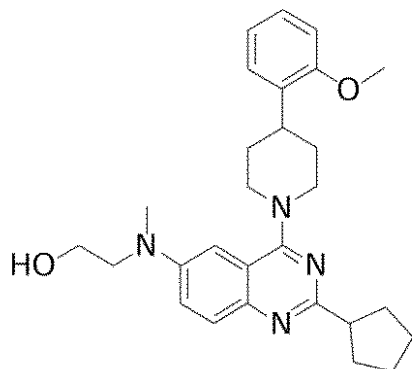
. 21 (m, 2H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.91–6.87 (m, 2H), 6.43–6.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46–3.28 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.12–1.70 (m, 12H). MS: m/z 431.2 (M+H⁺).

【0496】

実施例38: 2-({2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0497】

【化118】



【0498】

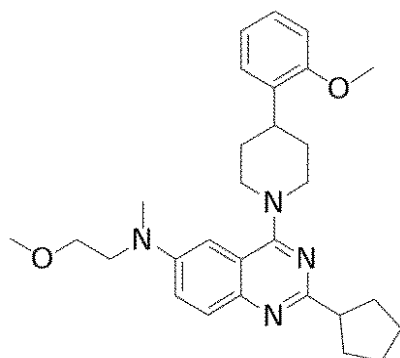
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.98–6.89 (m, 3H), 4.44–4.39 (m, 2H), 3.89–3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57–3.54 (m, 2H), 3.33–3.27 (m, 2H), 3.21–3.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.12–1.73 (m, 10H), 1.70–1.63 (m, 2H). MS: m/z 461.2 (M+H⁺)

【0499】

実施例39: {2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシエチル)-メチル-アミンの調製物

【0500】

【化119】



【0501】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記

10

20

30

40

50

載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 7.85$ (b r s, 1H), $7.38-7.36$ (m, 1H), $7.25-7.23$ (m, 1H), $7.19-7.17$ (m, 1H), $4.93-4.90$ (b r s, 2H), 3.87 (s, 3H), $3.80-3.70$ (m, 1H), $3.59-3.36$ (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), $2.21-2.07$ (m, 4H), $1.97-1.60$ (m, 11H). MS: m/z 475.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

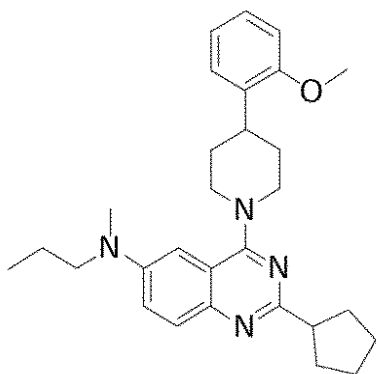
【0502】

実施例40：2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

10

【0503】

【化120】



20

【0504】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 7.78-7.74$ (m, 1H), $7.31-7.29$ (m, 1H), $7.28-7.20$ (m, 2H), $6.99-6.85$ (m, 3H), 4.41 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), $3.38-3.28$ (m, 4H), $3.27-3.12$ (m, 2H), 3.02 (s, 3H), $2.10-1.70$ (m, 10H), $1.69-1.61$ (m, 4H), 0.95 (t, d, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: m/z 459.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

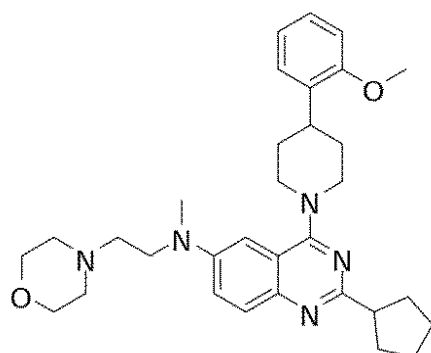
30

【0505】

実施例41：2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0506】

【化121】



40

【0507】

50

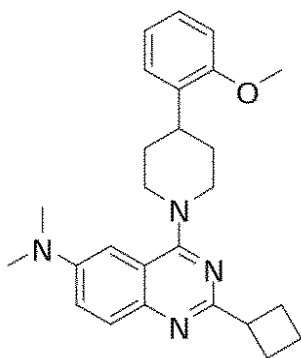
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.83-7.75(m, 1H), 7.33-7.30(m, 1H), 7.25-7.21(m, 2H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.91-6.88(m, 2H), 4.45-4.35(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.70-3.68(m, 4H), 3.59-3.55(m, 2H), 3.33-3.30(m, 2H), 3.21-3.15(m, 2H), 3.04(s, 3H), 2.58-2.54(m, 2H), 2.50(bs, 4H), 2.15-1.71(m, 10H), 1.68-1.50(m, 2H). MS:m/z 530.3(M+H⁺)。 10

【0508】

実施例42: {2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミンの調製物

【0509】

【化122】



【0510】

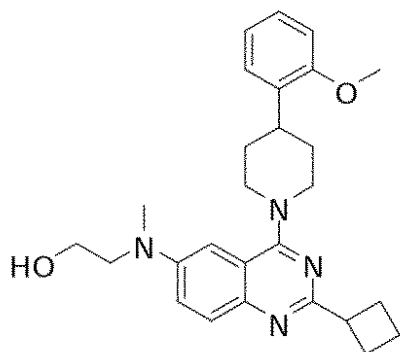
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ=7.69(d, J=9.2Hz, 1H), 7.28-7.13(m, 3H), 6.92-6.82(m, 3H), 4.39(d, J=12.8Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.70-3.66(m, 1H), 3.25-3.09(m, 3H), 2.96(s, 6H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.31-2.27(m, 2H), 1.99-1.88(m, 6H). MS:m/z 417.2(M+H⁺)。 30

【0511】

実施例43: 2-({2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0512】

【化123】



20

30

40

50

【0513】

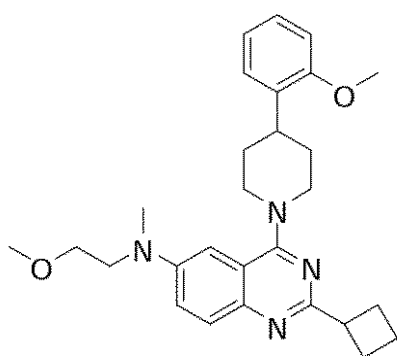
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.67(d, J=9.2Hz, 1H), 7.26-7.20(m, 3H), 6.99-6.89(m, 3H), 4.44(d, J=12.4Hz, 2H), 3.86-3.73(m, 6H), 3.54-3.53(m, 2H), 3.31-3.16(m, 3H), 3.04(s, 3H), 2.54-2.49(m, 2H), 2.35-2.33(m, 2H), 2.06-1.93(m, 6H). MS:m/z 447.2(M+H⁺)。 10

【0514】

実施例44: 2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシエチル)-メチル-アミンの調製物

【0515】

【化124】



20

【0516】

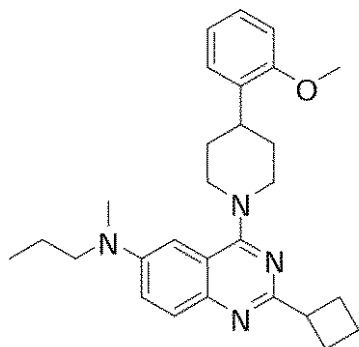
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.28-7.27(m, 1H), 7.26-7.13(m, 2H), 6.91-6.82(m, 3H), 4.41(d, J=12.8Hz, 2H), 3.79(m, 3H), 3.76-3.68(m, 1H), 3.67-3.54(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.28-3.25(m, 4H), 3.16-3.10(m, 2H), 2.99(s, 3H), 2.48-2.42(m, 2H), 2.31-2.27(m, 2H), 1.99-1.87(m, 6H). MS:m/z 461.3(M+H⁺)。 30

【0517】

実施例45: {2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物 40

【0518】

【化 1 2 5】



10

【0 5 1 9】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3): δ = 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 3H), 7.00–6.86 (m, 3H), 4.45 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.38–3.30 (m, 3H), 3.21–3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.55–2.50 (m, 2H), 2.36–2.34 (m, 2H), 2.06–1.96 (m, 6H), 1.67–1.61 (m, 2H), 0.95 (t, 3H). MS: m/z 445.3 ($M+H^+$).

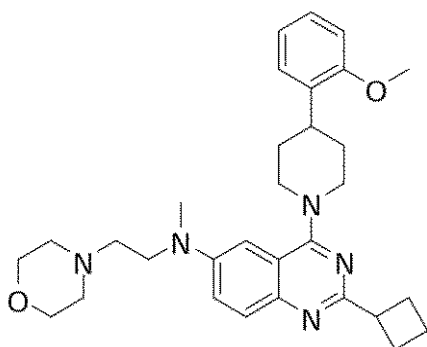
20

【0 5 2 0】

実施例 46: {2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0 5 2 1】

【化 1 2 6】



30

【0 5 2 2】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28–7.27 (m, 1H), 7.26–7.13 (m, 2H), 6.91–6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.71 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.94–3.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77–3.62 (m, 4H), 3.61–3.48 (m, 2H), 3.31–3.25 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.50–2.30 (m, 10H), 2.05–1.86 (m, 6H). MS: m/z 516.3 ($M+H^+$).

40

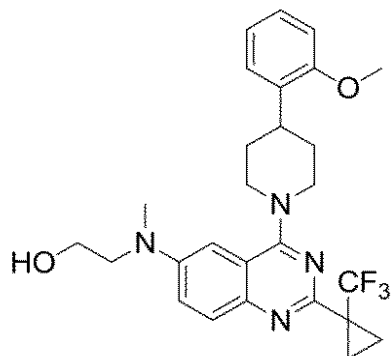
【0 5 2 3】

50

実施例 47：2- { [4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製物

【0524】

【化127】



10

【0525】

2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 3H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H). MS: m/z 501.2 (M+H⁺).

20

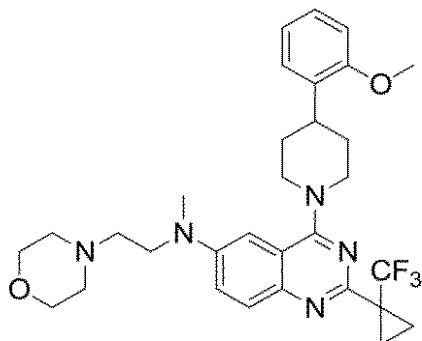
【0526】

実施例 48：[4 (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -アミンの調製物

30

【0527】

【化128】



40

【0528】

2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 3H), 6.95-6.88 (m, 3H), 4.42 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.57 (m, 6H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.32-3.14 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62-

50

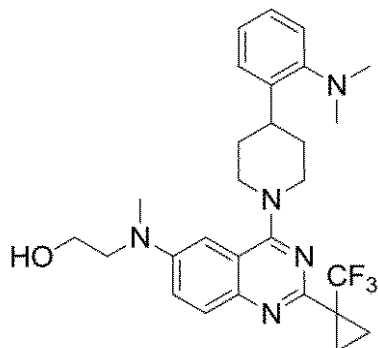
2.49 (m, 6H), 2.01–1.69 (m, 4H), 0.92–0.85 (m, 2H). MS: m/z 570.3 ($M+H^+$).

【0529】

実施例49: 2- { [4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製物

【0530】

【化129】



10

【0531】

実施例の2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39–7.39 (m, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.21–7.09 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.88–3.85 (m, 2H), 3.58–3.50 (m, 3H), 3.22–3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 1.96–1.81 (m, 4H), 1.63 (bs, 2H), 1.45–1.43 (bs, 2H). MS: m/z 514.2 ($M+H^+$).

20

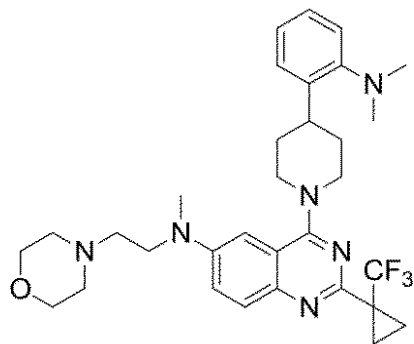
【0532】

実施例50: [4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル) -キナゾリン-6-イル] -メチル- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -アミンの調製物

30

【0533】

【化130】



40

【0534】

2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33–7.08 (m, 5H)

50

, 6.87 (s, 1H), 4.39 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.70 (brs, 4H), 3.58–3.50 (m, 3H), 3.20–3.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.59–2.51 (m, 6H), 1.94–1.91 (m, 4H), 1.61–1.59 (m, 2H), 1.44–1.42 (m, 2H). MS: m/z 583.3 ($M+H^+$).

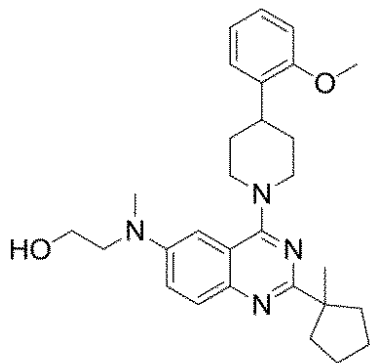
【0535】

実施例51: 2- { [4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチルシクロペンチル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製物

【0536】

10

【化131】



20

【0537】

2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.40$ (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.00–6.89 (m, 3H), 4.42 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.88–3.86 (m, 5H), 3.57–3.55 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.42–2.40 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 4H), 1.75–1.65 (m, 5H), 1.54–1.48 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 4H). MS: m/z 475.3 ($M+H^+$).

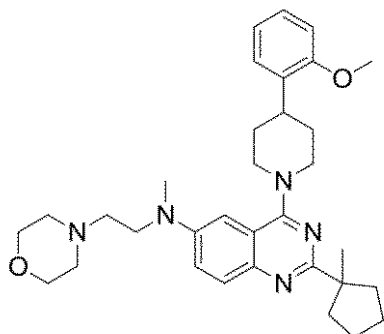
30

【0538】

実施例52: 4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-メチルシクロペンチル) -キナゾリン-6-イル] -メチル- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -アミンの調製物

【0539】

【化132】



40

【0540】

50

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：
 δ = 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.83-6.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.56-3.28 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57-2.40 (m, 8H), 2.07-1.71 (m, 12H), 1.60-1.58 (m, 3H). MS: m/z 544.3 (M+H⁺).

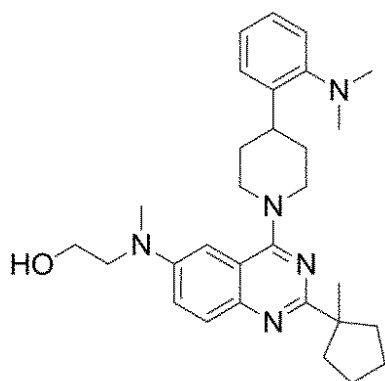
【0541】

10

実施例53：{[4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-メチルシクロペンチル）-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

【0542】

【化133】



20

【0543】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃）：
 δ = 8.30 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.87 (bs, 1H), 4.84 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.80 (bs, 2H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.32-2.26 (m, 2H), 1.97-1.52 (m, 10H), 1.37 (s, 3H). MS: m/z 488.3 (M+H⁺).

30

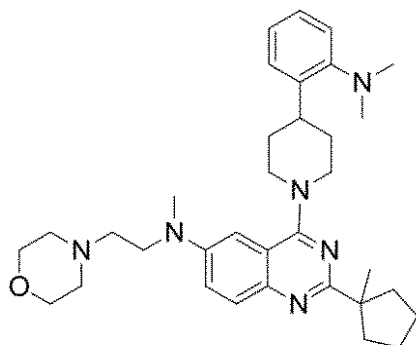
【0544】

実施例54：[4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-メチルシクロペンチル）-キナゾリン-6-イル]-メチル-（2-モルホリン-4-イル-エチル）-アミンの調製物

40

【0545】

【化 1 3 4】



10

【0 5 4 6】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.45-7.35(m, 2H), 7.23-7.18(m, 4H), 6.88(bs, 1H), 5.00(d, J=13.8Hz, 2H), 3.79-3.69(m, 10H), 3.07(s, 3H), 2.71-2.64(m, 9H), 2.40-2.30(m, 3H), 2.04-1.70(m, 11H), 1.60(s, 3H). MS:m/z 557.4(M+H⁺).

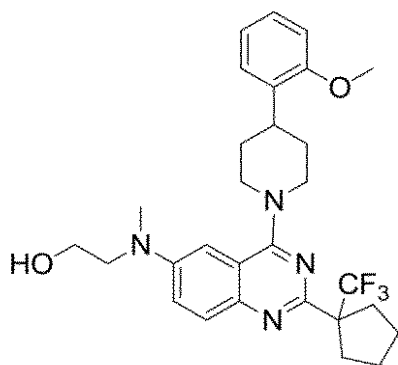
20

【0 5 4 7】

実施例 55: 2-{[4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

【0 5 4 8】

【化 1 3 5】



30

【0 5 4 9】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.23-7.20(m, 2H), 6.98-6.88(m, 3H), 4.43(d, J=12.8Hz, 2H), 3.88-3.87(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.59-3.56(m, 2H), 3.21-3.15(m, 3H), 3H), 3.07(s, 3H), 2.86-2.83(m, 2H), 2.24-2.20(m, 2H), 1.96-1.90(m, 4H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.66-1.63(m, 4H). MS:m/z 529.3(M+H⁺).

40

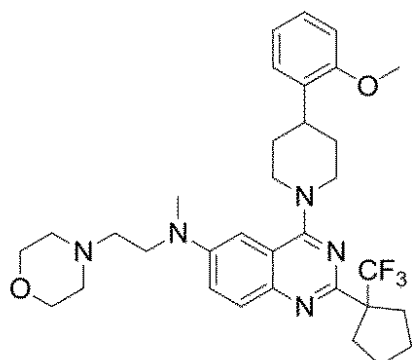
【0 5 5 0】

実施例 56: [4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-

50

【 0 5 5 1 】

【化 1 3 6】



10

【 0 5 5 2 】

2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.23-7.20(m, 2H), 6.98-6.88(m, 3H), 4.40(d, J=12.8Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.71-3.60(m, 6H), 3.30-3.15(m, 3H), 3.06(s, 3H), 2.89-2.83(m, 2H), 2.58-2.52(m, 5H), 2.24-2.17(m, 2H), 1.97-1.91(m, 4H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.66-1.62(m, 4H). MS:m/z 598.3(M+H⁺)。

20

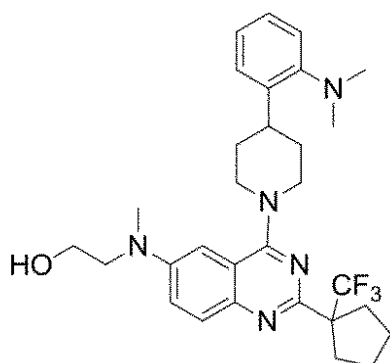
【 0 5 5 3 】

実施例 57: 2- { [4- [4- (2-ジメチルアミノフェニル) -ピペリジン-1-イル] -2- (1-トリフルオロメチル-シクロペンチル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ } -エタノールの調製物

【 0 5 5 4 】

【化 1 3 7】

30



40

【 0 5 5 5 】

2-((2-シクロプロピル-4-[[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.2 (bs, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 4.58 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 3H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.94-1.92 (m

50

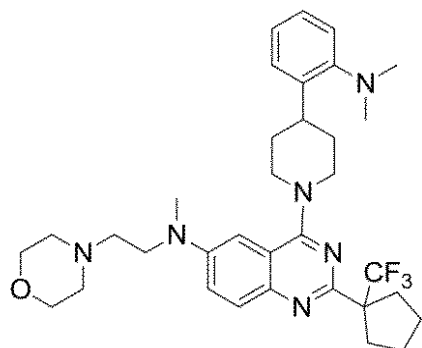
, 2 H), 1.79–1.78 (m, 2 H), 1.69–1.66 (m, 2 H). MS: m/z 542.3 (M+H⁺).

【0556】

実施例 58: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチルシクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0557】

【化138】



10

【0558】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.29–7.26 (m, 1 H), 7.25–7.02 (m, 4 H), 6.83 (s, 1 H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.65 (bs, 4 H), 3.55–3.45 (m, 3 H), 3.16–3.10 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.82–2.76 (m, 2 H), 2.63 (s, 6 H), 2.53–2.47 (m, 6 H), 2.18–2.11 (m, 2 H), 1.91–1.80 (m, 4 H), 1.70–1.68 (m, 2 H), 1.59–1.56 (m, 2 H). MS: m/z 611.3 (M+H⁺).

20

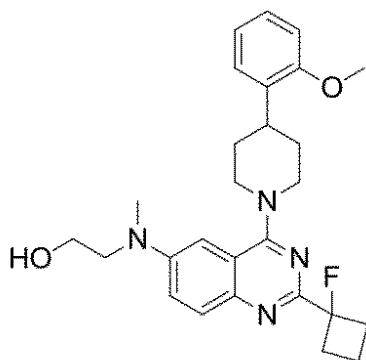
30

【0559】

実施例 59: 2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0560】

【化139】



40

【0561】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

50

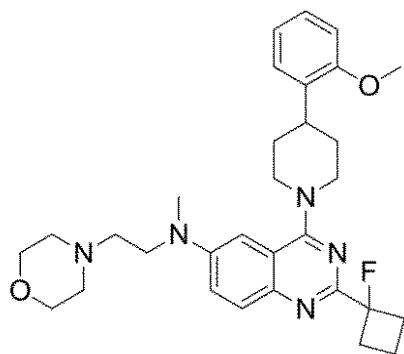
$\delta = 7.78$ (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), $7.32 - 7.29$ (m, 1H), $7.19 - 7.14$ (m, 2H), $6.91 - 6.82$ (m, 3H), 4.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), $3.82 - 3.80$ (m, 2H), 3.79 (s, 3H), $3.52 - 3.49$ (m, 2H), $3.24 - 3.12$ (m, 3H), 3.00 (s, 3H), $2.81 - 2.76$ (m, 2H), $2.60 - 2.54$ (m, 2H), $1.97 - 1.83$ (m, 6H). MS: m/z 465.2 ($M + H^+$).

【0562】

実施例60: {2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0563】

【化140】



【0564】

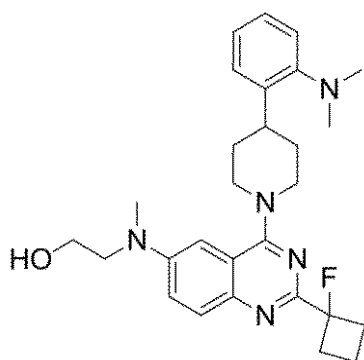
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), $7.38 - 7.20$ (m, 3H), $7.01 - 6.91$ (m, 3H), 4.46 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), $3.72 - 3.70$ (m, 4H), $3.63 - 3.58$ (m, 2H), $3.34 - 3.18$ (m, 3H), 3.08 (s, 3H), $2.91 - 2.87$ (m, 2H), $2.73 - 2.52$ (m, 8H), $2.01 - 1.94$ (m, 6H). MS: m/z 534.3 ($M + H^+$).

【0565】

実施例61: 2-{ [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロシクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール

【0566】

【化141】



【0567】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリ

10

20

30

40

50

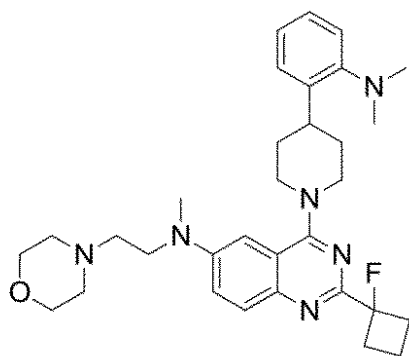
ジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 7.83$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), $7.37-7.10$ (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.87 (br s, 2H), $3.59-3.53$ (m, 3H), $3.25-3.10$ (m, 2H), 3.07 (s, 3H), $2.87-2.86$ (m, 2H), 2.70 (s, 6H), $2.64-2.62$ (m, 2H), $2.01-1.94$ (m, 6H). MS : m/z 478.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0568】

実施例62 : [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロシクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)アミンの調製物

【0569】

【化142】



【0570】

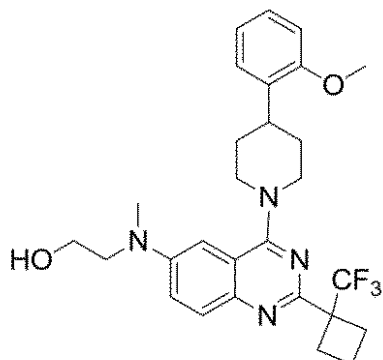
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : $\delta = 7.90$ (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), $7.37-7.09$ (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), $3.76-3.52$ (m, 7H), $3.26-3.20$ (m, 2H), 3.08 (s, 3H), $2.91-2.83$ (m, 2H), 2.71 (s, 6H), $2.68-2.54$ (m, 7H), $2.00-1.94$ (m, 7H). MS : m/z 547.4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0571】

実施例63 : 2-{ [4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチルシクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

【0572】

【化143】



【0573】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.86（d, J=6.8 Hz, 1H）, 7.43-7.40（m, 1H）, 7.26-7.20（m, 2H）, 7.00-6.88（m, 3H）, 4.45（d, J=13.2 Hz, 2H）, 3.388-3.87（m, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.60-3.57（m, 2H）, 3.33-3.18（m, 3H）, 3.08（s, 3H）, 2.94-2.87（m, 2H）, 2.76-2.69（m, 2H）, 2.12-2.05（m, 1H）, 1.96-1.73（m, 5H）。MS：m/z 515.2（M+H⁺）。

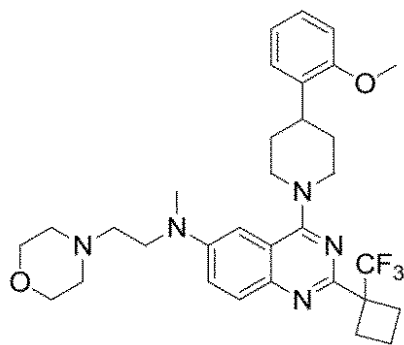
10

【0574】

実施例64：[4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-トリフルオロメチル-シクロブチル）-キナゾリン-6-イル]-メチル-（2-モルホリン-4-イル-エチル）-アミンの調製物

【0575】

【化144】



20

【0576】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.83（d, J=9.2 Hz, 1H）, 7.36-7.33（m, 1H）, 7.26-7.20（m, 2H）, 6.98-6.88（m, 3H）, 4.41（d, J=12.8 Hz, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.71-3.70（m, 4H）, 3.61-3.58（m, 2H）, 3.31-3.15（m, 3H）, 3.07（s, 3H）, 2.93-2.86（m, 2H）, 2.76-2.71（m, 2H）, 2.68-2.52（m, 6H）, 2.10-2.07（m, 1H）, 1.97-1.91（m, 5H）。MS：m/z 584.3（M+H⁺）。

30

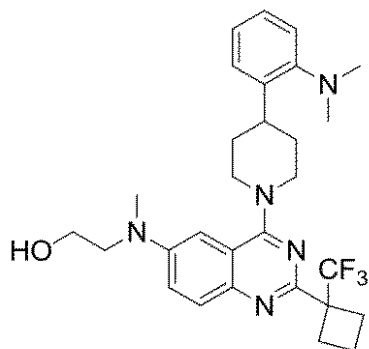
【0577】

実施例65：2-{[4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-トリフルオロメチル-シクロブチル）-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製物

40

【0578】

【化 1 4 5】



10

【0 5 7 9】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51-7.00 (m, 6H), 4.42 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 3H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.25-1.80 (m, 6H). MS: m/z 528.3 (M+H⁺).

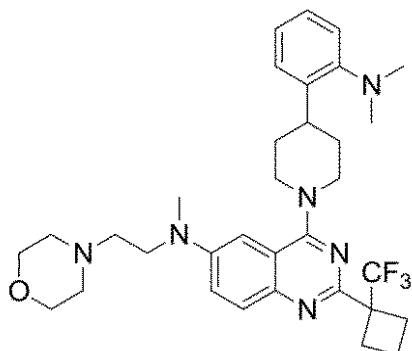
20

【0 5 8 0】

実施例 66: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0 5 8 1】

【化 1 4 6】



30

【0 5 8 2】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.27-7.07 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.70-2.49 (m, 6H), 2.10-1.86 (m, 6H). MS: m/z 597.3 (M+H⁺).

40

【0 5 8 3】

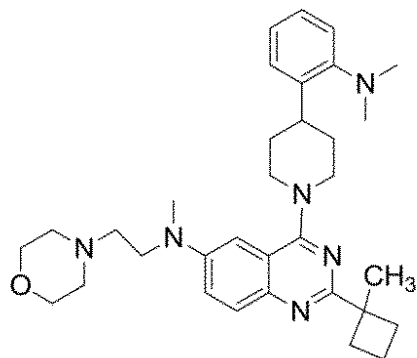
実施例 67: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]

50

ー 2 ー (1 ー メチルシクロブチル) ー キナゾリン ー 6 ー イル] ー メチルー (2 ー モルホリン ー 4 ー イル ー エチル) アミン の調製物

【 0 5 8 4 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 5 8 5 】

2 ー ({ 2 ー シクロプロピル ー 4 ー [4 ー (2 ー ジメチルアミノ ー フェニル) ピペリジン ー 1 ー イル] ー キナゾリン ー 6 ー イル} ー メチルー アミノ) ー エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.29–7.28 (m, 1H), 7.18–7.17 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.60–3.43 (m, 7H), 3.33–3.02 (m, 5H), 2.68–2.61 (m, 9H), 2.50–2.42 (m, 4H), 2.01–1.78 (m, 8H), 1.54 (s, 3H). MS : m/z 543.4 (M+H⁺).

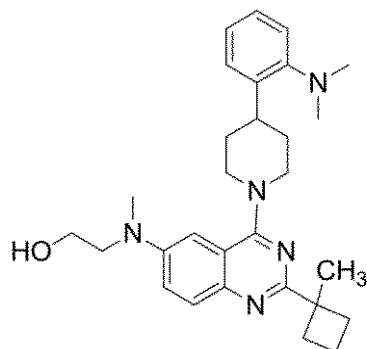
20

【 0 5 8 6 】

実施例 68 : 2 ー { [4 ー [4 ー (2 ー ジメチルアミノ ー フェニル) ー ピペリジン ー 1 ー イル] ー 2 ー (1 ー メチルシクロブチル) ー キナゾリン ー 6 ー イル] ー メチルー アミノ} ー エタノールの調製物

【 0 5 8 7 】

【 化 1 4 8 】



30

【 0 5 8 8 】

2 ー ({ 2 ー シクロプロピル ー 4 ー [4 ー (2 ー ジメチルアミノ ー フェニル) ー ピペリジン ー 1 ー イル] ー キナゾリン ー 6 ー イル} ー メチルー アミノ) ー エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.24–7.14 (m, 2H), 7.00–6.93 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.88–3.84 (m, 2H), 3.64–3.49 (m, 3H), 3.39–3.34 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.80–2.73 (m, 2H), 2.68–2.64 (m, 6H), 2.21–1.50 (m, 10H), 1.25 (s, 3H), 0.90–0.81 (m, 2H). MS : m/z 474.

40

50

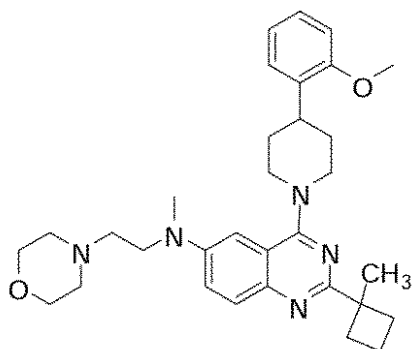
3 ($M+H^+$)。

【0589】

実施例69：[4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0590】

【化149】



10

【0591】

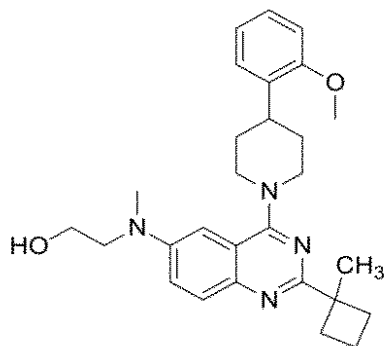
2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 6H), 3.30-3.07 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 6H), 1.53 (s, 3H). MS: m/z 530.3 ($M+H^+$)。 20

【0592】

実施例70：2-{ [4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ} -エタノールの調製物 30

【0593】

【化150】



40

【0594】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.32 (d, J = 11.6 Hz 50

, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.60–3.58 (m, 2 H), 3.51–3.48 (m, 2 H), 3.12–3.09 (m, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.67–2.61 (m, 4 H), 2.01–1.80 (m, 6 H), 1.54 (s, 3 H). MS: m/z 461.3 ($M+H^+$).

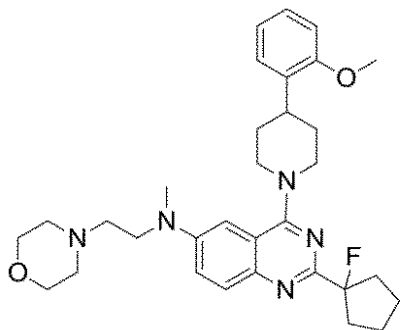
【0595】

実施例71: {2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0596】

【化151】

10



20

【0597】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35–7.32 (m, 1 H), 7.26–7.20 (m, 2 H), 6.96–6.89 (m, 3 H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71–3.60 (m, 6 H), 3.30–3.15 (m, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.61–2.57 (m, 2 H), 2.49–2.40 (m, 4 H), 2.38–2.02 (m, 4 H), 2.01–1.89 (m, 8 H). MS: m/z 548.3 ($M+H^+$).

30

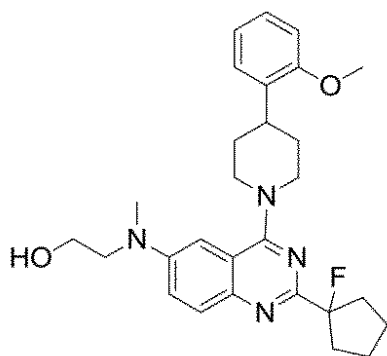
【0598】

実施例72: 2-({2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0599】

【化152】

40



【0600】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

50

$\delta = 7.94$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), $7.35 - 7.29$ (m, 1H), $7.26 - 7.21$ (m, 2H), $6.99 - 6.89$ (m, 3H), 4.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), $3.89 - 3.85$ (m, 5H), $3.60 - 3.57$ (m, 2H), $3.32 - 3.18$ (m, 3H), 3.06 (s, 3H), $2.61 - 2.57$ (m, 2H), $2.49 - 2.40$ (m, 4H), $2.38 - 2.02$ (m, 4H), $2.01 - 1.89$ (m, 8H). MS: m/z 479.3 ($M + H^+$).

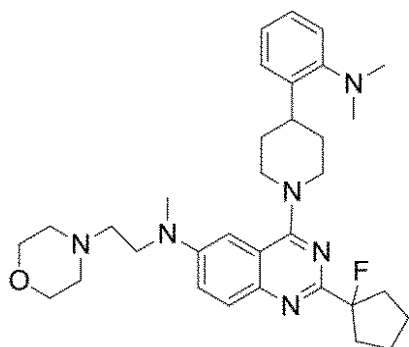
【0601】

実施例73: [4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロシクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

10

【0602】

【化153】



20

【0603】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.91$ (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), $7.33 - 7.08$ (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), $3.72 - 3.60$ (m, 4H), $3.58 - 3.50$ (m, 3H), $3.22 - 3.15$ (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), $2.61 - 2.57$ (m, 2H), $2.52 - 2.25$ (m, 8H), $2.01 - 1.87$ (m, 8H). MS: m/z 561.4 ($M + H^+$).

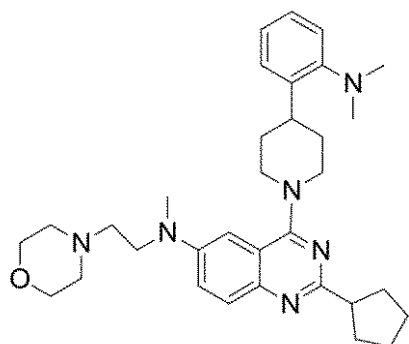
30

【0604】

実施例74: {2-シクロペンチル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン

【0605】

【化154】



40

【0606】

50

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.81（br s, 1H）, 7.33-7.32（m, 2H）, 7.26-7.21（m, 2H）, 7.12-7.09（m, 1H）, 6.92（s, 1H）, 4.40-4.37（m, 2H）, 3.70-3.68（m, 4H）, 3.60-3.57（m, 3H）, 3.20-3.14（m, 2H）, 3.06（s, 3H）, 2.95-2.91（m, 2H）, 2.70（s, 6H）, 2.60-2.56（m, 2H）, 2.52-2.51（m, 5H）, 2.10-1.92（m, 6H）, 1.57（m, 4H）。MS：m/z 541.3（M+H⁺）。

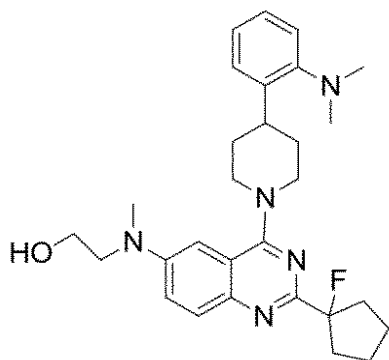
10

【0607】

実施例75：2-（{4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-2-（1-フルオロシクロペンチル）-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製物

【0608】

【化155】



20

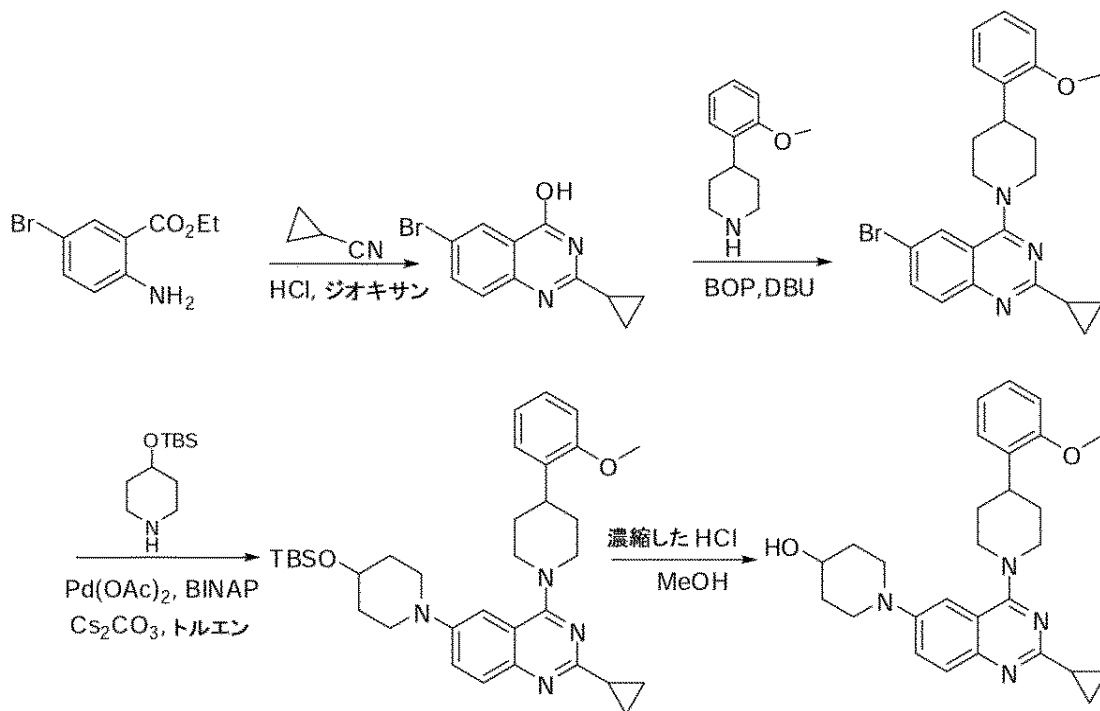
【0609】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.96（d, J=9.2 Hz, 1H）, 7.44-7.40（m, 1H）, 7.28（s, 1H）, 7.21-7.19（m, 2H）, 7.12（s, 1H）, 7.10（s, 1H）, 4.33（d, J=12.8 Hz, 2H）, 3.90-3.87（m, 2H）, 3.61-3.49（m, 3H）, 3.30-3.20（m, 2H）, 3.08（s, 3H）, 2.78（s, 6H）, 2.53-2.20（m, 4H）, 2.02-1.88（m, 8H）。MS：m/z 492.3（M+H⁺）。

30

【0610】

【化 1 5 6】

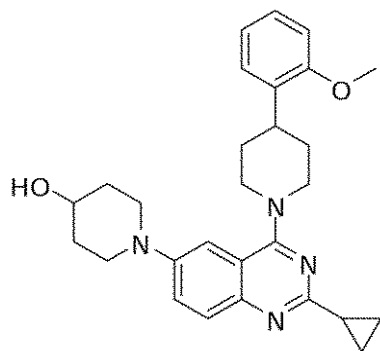


【0 6 1 1】

実施例 76：1- {2-シクロプロピル-4- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-オール

【0 6 1 2】

【化 1 5 7】



【0 6 1 3】

6 M の HCl / ジオキサン (60 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸エチルエステル (3.0 g、13.16 mmol) とシクロプロパンカルボニトリル (2.6 g、39.47 mmol) の混合物を還流で夜通し攪拌した。固形物をろ過し、真空中で乾燥させることで、粗製生成物として 6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (3.3 g、収率：95%) を得た。MS：m/z 249.1 (M+H⁺)。

【0 6 1 4】

ACN (30 mL) 中の 6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (3.3 g、13.16 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (3.3 g、14.48 mmol)、DBU (8.0 g、52.64 mmol)、および BOP (8.7 g、19.47 mmol) の混合物を、25 °C で夜通し攪拌した。混合物を水 (60 mL) と EtOAc (60 mL) に分割した。水相を EtOAc (40 mL x 2) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) によって精製することで、

40

50

白色固形物として6-ブロモ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン(4.2g、収率：73%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.97(s, 1H), 7.72-7.64(m, 2H), 7.23-7.20(m, 1H), 6.98-6.88(m, 2H), 4.40-4.36(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.30-3.19(m, 3H), 2.20-2.16(m, 1H), 1.98-1.77(m, 4H), 1.20-1.16(m, 2H), 1.03-0.98(m, 2H).

【0615】

無水トルエン(20mL)中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン(100mg、0.237mmol)、4(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ピペリジン(102mg、0.474mmol)、およびCs₂CO₃(154mg、0.474mmol)の混合物に、BINAP(30mg、0.048mmol)とPd(OAc)₂(5.0mg、0.024mmol)を加えた。混合物をN₂下で夜通し還流した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水(60mL)とEtOAc(30mL)に分割した。水相をEtOAc(15mL x 2)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物をPre-TLC(PE/EA=5/1)によって精製することで、浅黄色固形物として6-[4(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン(100mg、収率：74%)を得た。MS:m/z 572.0 (m+H⁺)。 10 20

【0616】

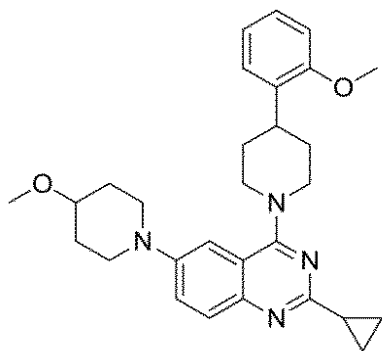
MeOH(1mL)中の6-[4(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン(100mg、0.180mmol)の溶液に、濃縮したHCl(1滴)を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(30mL)とEtOAc(30mL)とに分割した。水相をEtOAc(20mL x 2)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物をPre-TLC(DCM/MeOH=10/1)によって精製することで、黄色固形物として1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-オール(40mg、収率：48%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.73-7.71(m, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.11(d, J=2.1Hz, 1H), 6.99-6.97(m, 1H), 6.90(d, J=8.0Hz, 1H), 4.36-4.33(m, 2H), 3.91-3.89(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.54-3.52(m, 2H), 3.33-3.17(m, 3H), 3.00-2.97(m, 2H), 2.30-2.27(m, 1H), 2.07-1.72(m, 9H), 1.18-1.16(m, 2H), 1.02-1.00(m, 2H). MS:m/z 459.3 (M+H⁺)。 30 40

【0617】

実施例77: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-キナゾリン}の調製物

【0618】

【化 1 5 8】



10

【0 6 1 9】

1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピペリジン-4-オールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.84-7.79 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43-4.38 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.15 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 8H), 1.17-1.15 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H). MS: m/z 474.3 (M+H⁺).

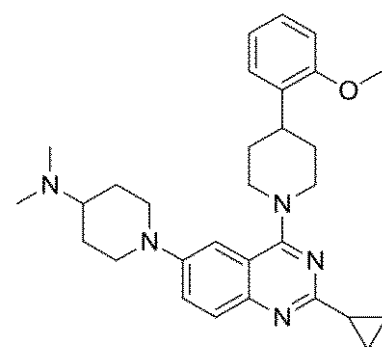
20

【0 6 2 0】

実施例 78: (1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピペリジン-4-イル) -ジメチルアミン

【0 6 2 1】

【化 1 5 9】



30

【0 6 2 2】

1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピペリジン-4-オールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.75-7.74 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.31-3.16 (m, 3H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 6H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.08-1.70 (m, 9H), 1.25-1.16 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 2H). MS: m/z 486.3 (M+H⁺)

40

50

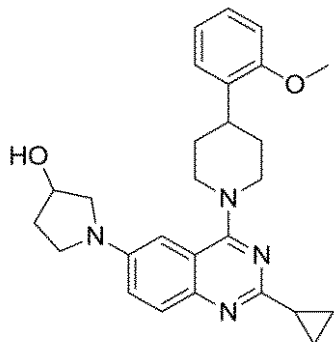
)。

【0623】

実施例79：1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オール の調製物

【0624】

【化160】



10

【0625】

1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピペリジン-4-オールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.84-7.83 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.24-1.81 (m, 8H), 1.02-1.01 (m, 2H), 1.01-0.99 (m, 2H). MS : m/z 445.3 (M+H⁺).

20

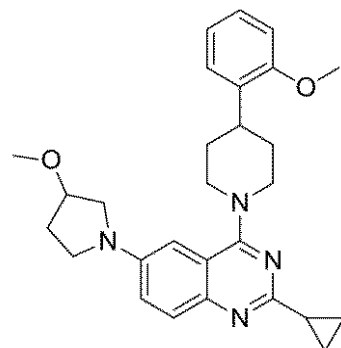
【0626】

実施例80：2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -6- (3-メトキシ-ピロリジン-1-イル) -キナゾリンの調製物

30

【0627】

【化161】



40

【0628】

1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピペリジン-4-オールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.68-7.66 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.32-4.2

50

9 (m, 2H), 4.08–4.06 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51–3.37 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22–3.19 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 2H), 2.13–2.06 (m, 2H), 1.92–1.77 (m, 6H), 1.10–1.06 (m, 2H), 0.91–0.87 (m, 2H). MS: m/z 459.2 ($M+H^+$).

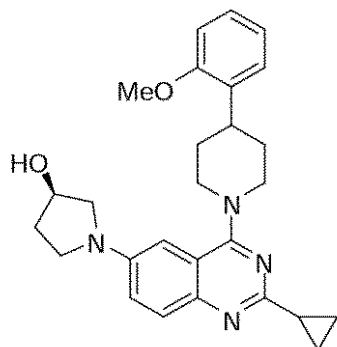
【0629】

実施例81: (R)-1- {2-シクロプロピル-4- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール (HCl 塩) の調製物

【0630】

10

【化162】



20

【0631】

1- {2-シクロプロピル-4- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-オールについて記載されるように、表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00–6.90 (m, 3H), 5.03–5.00 (m, 2H), 4.62–4.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52–3.37 (m, 6H), 3.60–3.51 (m, 6H), 2.26–2.23 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 4H), 1.97–1.91 (m, 2H), 1.37–1.29 (m, 4H). MS: m/z 445.2 ($M+H^+$).

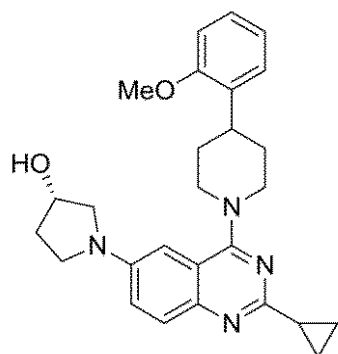
30

【0632】

実施例82: (S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オールの調製物

【0633】

【化163】



40

【0634】

2- ({2-シクロプロピル-4- [3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載さ

50

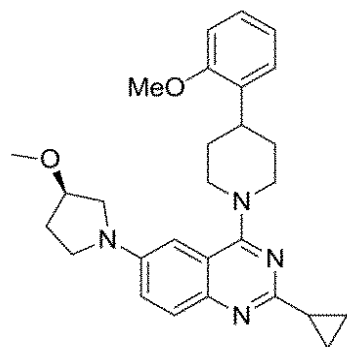
れるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 7.49 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.13–7.07 (m, 2H), 6.88–6.74 (m, 3H), 4.88 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.50–4.48 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53–3.34 (m, 6H), 2.14–1.94 (m, 5H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.26–1.15 (m, 2H). MS : m/z 445.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0635】

実施例83 : (R)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリン、HCl塩の調製物

【0636】

【化164】



【0637】

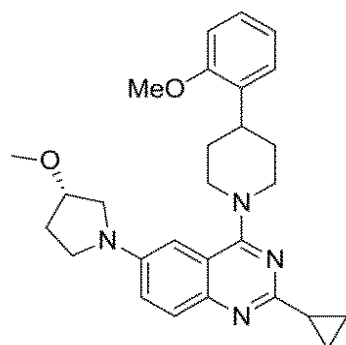
2-({2-シクロプロピル-4-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ = 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18–7.05 (m, 3H), 6.86–6.78 (m, 2H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.09–4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.50–3.35 (m, 1H), 3.40–3.20 (m, 7H), 3.11–3.00 (m, 2H), 2.12–1.96 (m, 3H), 1.85–1.78 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 0.92–0.85 (m, 2H). MS : m/z 459.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0638】

実施例84 : (S)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリンの調製物

【0639】

【化165】



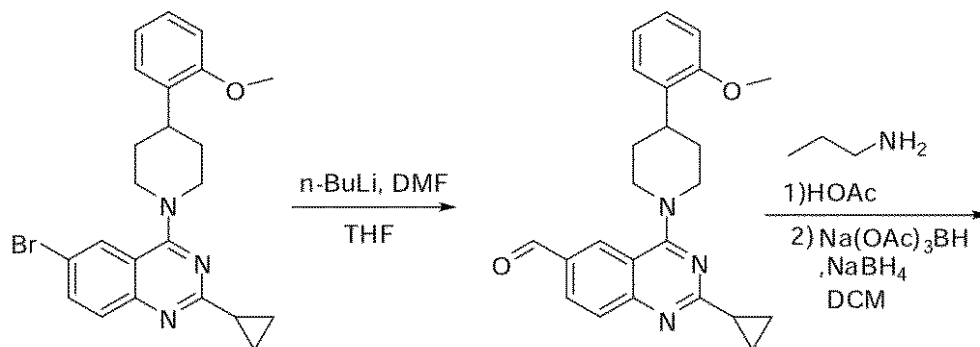
【0640】

2-({2-シクロプロピル4-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): δ=7.49(d, J=9.2Hz, 1H), 7.26(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.12-7.08(m, 2H), 6.88-6.74(m, 3H), 4.89-4.83(m, 2H), 4.10-4.07(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.50-3.32(m, 7H), 3.28(s, 3H), 2.20-1.93(m, 5H), 1.85-1.78(m, 2H), 1.24-1.12(m, 4H). MS:m/z 459.2(M+H⁺)

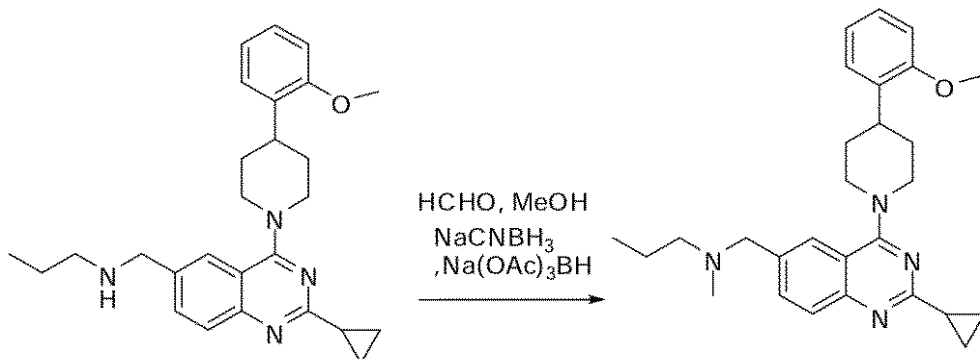
【0641】

10

【化166】



20



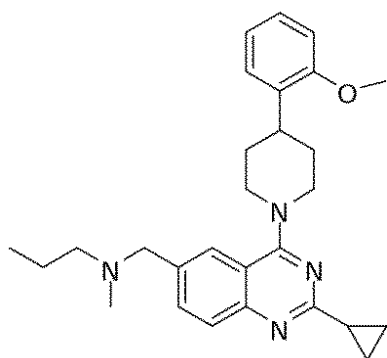
30

【0642】

実施例85: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0643】

【化167】



40

【0644】

-78°CのTHF(25mL)中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]-キナゾリン(1.09g、2.5mmol)の混合物に、n-BuLi(1mL、2.5mmol)を加えた。結果として生じ

50

る混合物を2時間 -78°C で撹拌した。その後、DMF (0.4 mL、5.0 mmol) を混合物へ加えた。反応混合物を室温まで温めて、さらに2時間撹拌した。混合物を NH_4Cl (水性の50 mL) と EtOAc (50 mL) とに分割した。水相を EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。抽出物を水 (100 mL x 2)、ブライン (100 mL) 洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1) によって精製することで、浅黄色固形物として2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-カルバルデヒド (600 mg、収率: 73%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.96 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 5H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H). MS: m/z 388.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0645】

DCM (8 mL) 中の2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-カルバルデヒド (80 mg、0.21 mmol) の混合物に、プロピルアミン (29 mg、0.42 mmol) と HOAc (1滴) を加えた。混合物を夜通し 30°C で撹拌した。その後、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (219 mg、1.04 mmol) と NaBH_4 (39 mg、1.04 mmol) を加え、結果として生じる混合物を再び 30°C で夜通し撹拌した。混合物を水 (30 mL) と DCM (30 mL) とに分割した。水相を DCM (30 mL x 2) で抽出した。抽出物を水 (50 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶液を乾燥するまで濃縮することで、無色の油として{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-プロピルアミン (89 mg、収率: 98%) を得た。MS: m/z 431.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0646】

MeOH (5 mL) 中の{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-プロピルアミン (89 mg、0.21 mmol) の混合物に、HCHO (3 mL) と HOAc (1滴) を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間撹拌した。その後、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (87 mg、0.41 mmol) と NaBCNH_3 (64 mg、1.03 mmol) を加え、結果として生じる混合物を再び室温で夜通し撹拌した。混合物を水 (30 mL) と EtOAc (30 mL) とに分割した。水相を EtOAc (30 mL x 2) で抽出した。抽出物を水 (50 mL x 2) とブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶液を濃縮して分取TLC (DCM/MeOH = 10/1) によって精製し、2NのHClで凍結乾燥させることで、白色固形物として{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチルプロピルアミン (40 mg、収率: 43%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 6.89 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15-4.78 (m, 2H), 4.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.22 (m, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.72 (s, 3H),

10

20

30

40

50

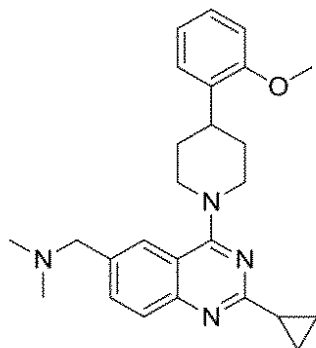
2.12–2.10 (m, 1H), 2.02–1.99 (m, 2H), 1.85–1.73 (m, 4H), 1.33–1.27 (m, 4H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS: m/z 445.3 (M+H⁺).

【0647】

実施例86: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-ジメチル-アミン

【0648】

【化168】



10

【0649】

{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-プロピル-アミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 6.88–6.79 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.41–3.40 (m, 1H), 3.22–3.20 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 2.13–2.10 (m, 1H), 2.02–2.00 (m, 2H), 1.87–1.83 (m, 2H), 1.32–1.26 (m, 4H). MS: m/z 417.2 (M+H⁺).

20

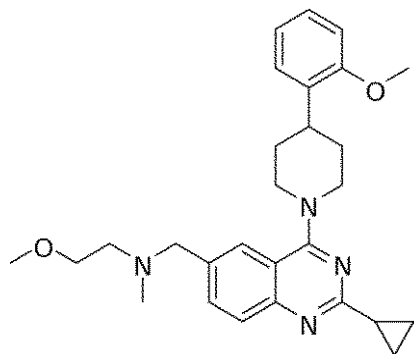
【0650】

実施例87: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミンの調製物

30

【0651】

【化169】



40

【0652】

{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-プロピル-アミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ=8.25 (s, 1H), 8.01–7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz,

50

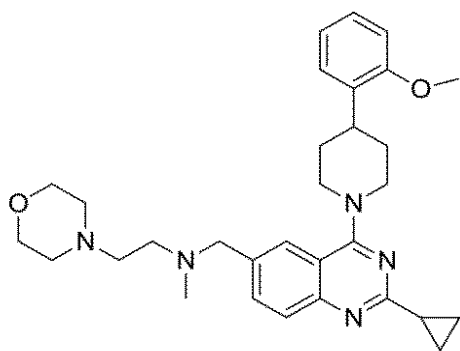
1 H), 7.12–7.08 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.68 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.42–3.38 (m, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.34–3.21 (m, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 2.12–2.11 (m, 1 H), 2.03–1.99 (m, 2 H), 1.85–1.83 (m, 2 H), 1.33–1.26 (m, 4 H). MS: m/z 461.3 (M+H⁺).

【0653】

実施例 88: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0654】

【化170】



【0655】

{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-プロピル-アミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.16–7.09 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.94–3.89 (m, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80–3.40 (m, 7 H), 3.22–3.20 (m, 5 H), 2.80 (s, 3 H), 2.12–2.11 (m, 1 H), 2.03–2.00 (m, 2 H), 1.89–1.88 (m, 2 H), 1.33–1.26 (m, 4 H). MS: m/z 516.3 (M+H⁺).

【0656】

実施例 89: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0657】

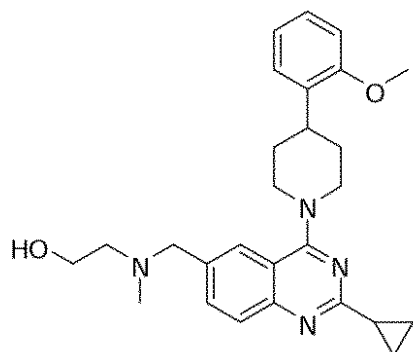
10

20

30

40

【化 1 7 1】



10

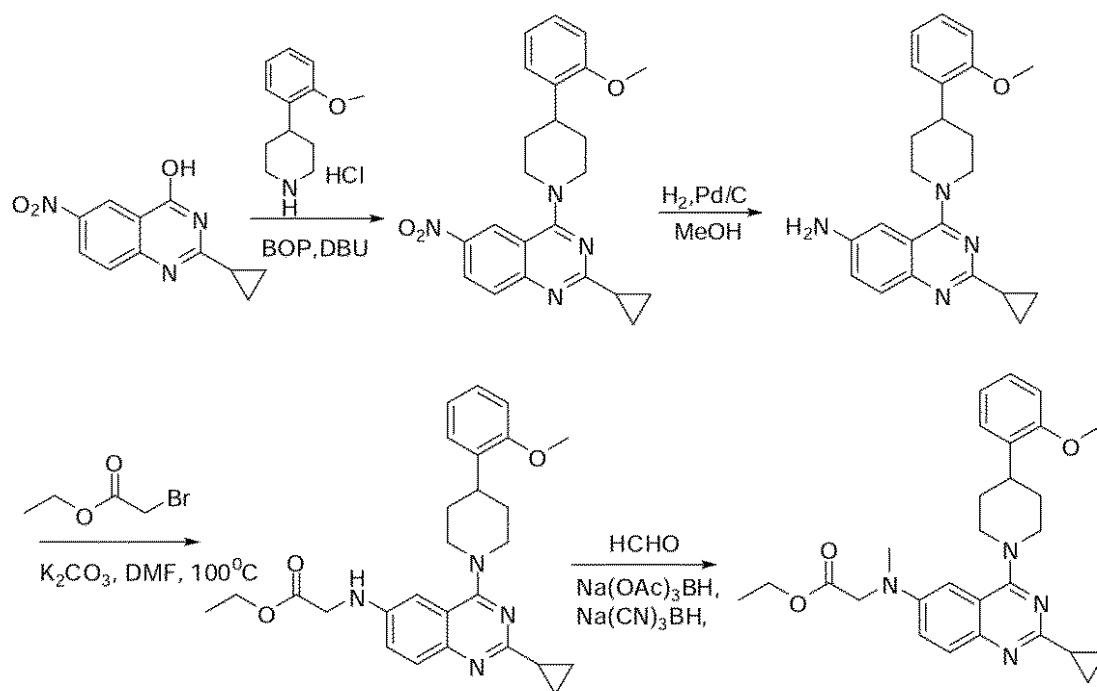
【0 6 5 8】

{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-プロピル-アミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.09–5.01 (m, 2H), 4.72–4.71 (m, 1H), 4.58–4.54 (m, 1H), 3.95 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.23–2.21 (m, 1H), 2.15–2.12 (m, 2H), 1.97–1.94 (m, 2H), 1.45–1.37 (m, 4H). MS: m/z 447.3 (M+H⁺).

20

【0 6 5 9】

【化 1 7 2】



30

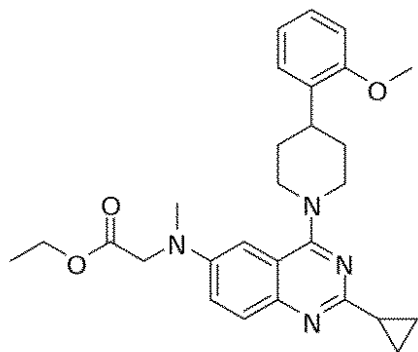
40

【0 6 6 0】

実施例 90: ({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-酢酸エチルエステルの調製物

【0 6 6 1】

【化 173】



10

【0662】

ACN (5 mL) 中の 2-シクロプロピル-6-ニトロキナゾリン-4-オール (500 mg、2.32 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (581 mg、2.55 mmol)、DBU (1.41 g、9.26 mmol)、および BOP (1.54 g、3.47 mmol) の混合物を、25 °C で夜通し攪拌した。混合物を水 (30 mL) と EtOAc (30 mL) とに分割し、EtOAc (20 mL x 2) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) によって精製することで、黄色固形物として 2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-ニトロキナゾリン (520 mg、収率：56%) を得た。MS：m/z 405.3 (M+H⁺)。

20

【0663】

MeOH (10 mL) 中の 2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-ニトロキナゾリン (260 mg、0.642 mmol) の混合物に、N₂ 下で Pd/C (10% 湿性、80 mg) を加えた。懸濁液を減圧下で脱気し、N₂ 大気で数回バージした。結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。溶媒を濾過の後に濃縮し、真空で乾燥させることで、黄色固形物として 2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミン (240 mg、収率：100%) を得た。

30

【0664】

DMF (10 mL) 中の 2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミン (160 mg、0.42 mmol) の溶液に、ブロモ酢酸エチルエステル (142 mg、0.85 mmol) と K₂CO₃ (235 mg、1.70 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で夜通し攪拌した。混合物を水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) とに分割し、EtOAc (50 mL x 2) で抽出し、有機質層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) (DCM/MeOH = 20/1) で精製することで、黄色固形物として {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミノ}-酢酸エチルエステル (170 mg、収率：87%) を得た。MS：m/z 461.3 (M+H⁺)。

40

【0665】

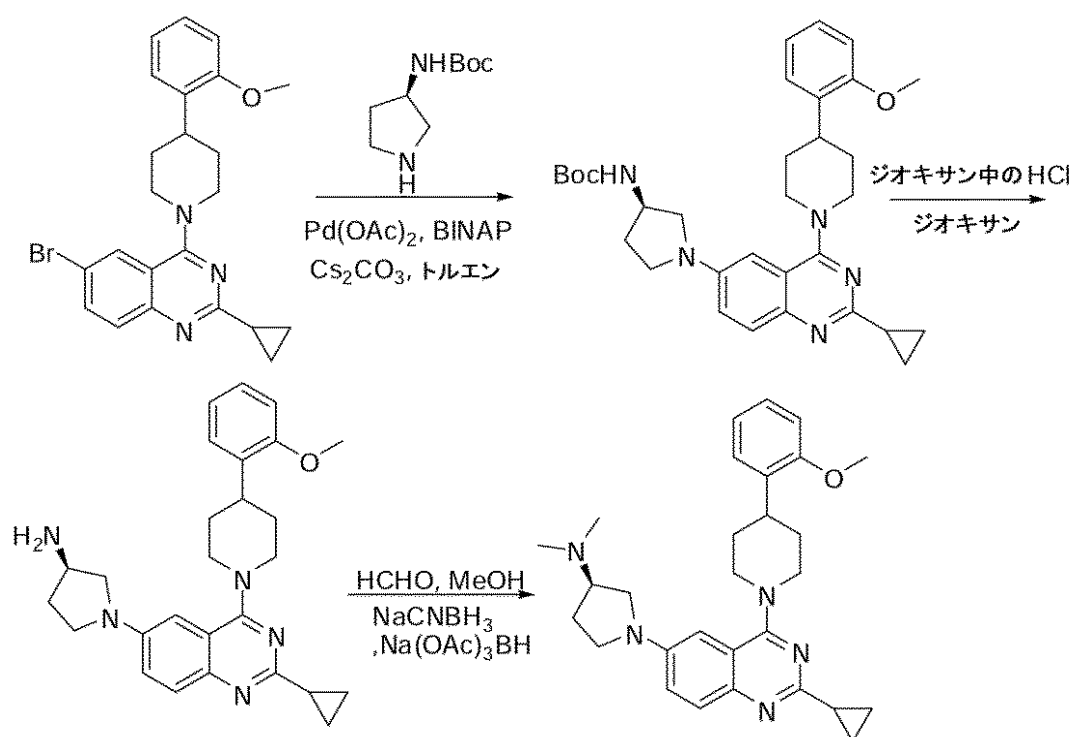
MeOH (10 mL) 中の {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミノ}-酢酸エチルエステル (170 mg、0.36 mmol) の混合物に、HCHO (5 mL) と HOAc (1 滴) を加えた。結果として生じる混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、Na(OAc)₃BH (391 mg、1.85 mmol) と NaBCNH₃ (114 mg、1.85 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を夜通し室温で攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を水 (30 mL) と EtOAc (30 mL) とに分割し、EtOAc (30 mL x

50

2) で抽出し、水 (50 mL x 2) とブライン (50 mL x 1) で有機質層を洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製し、2 N の HCl で凍結乾燥することで、黄色固形物として、({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ-酢酸エチルエステル (25.8 mg、収率：15%) を得た。¹H NMR (300 MHz、 CD_3OD) : δ = 7.62 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.02–6.93 (m, 3H), 4.97–4.91 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52–3.47 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.15–2.07 (m, 3H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.36–1.29 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS : m/z 475.3 ($M+H^+$)。 10

【0666】

【化174】

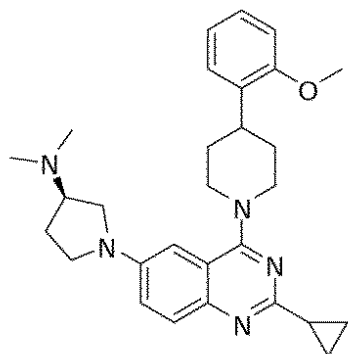


【0667】

実施例 91 : (1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミンの調製物

【0668】

【化175】



10

20

30

40

50

【0669】

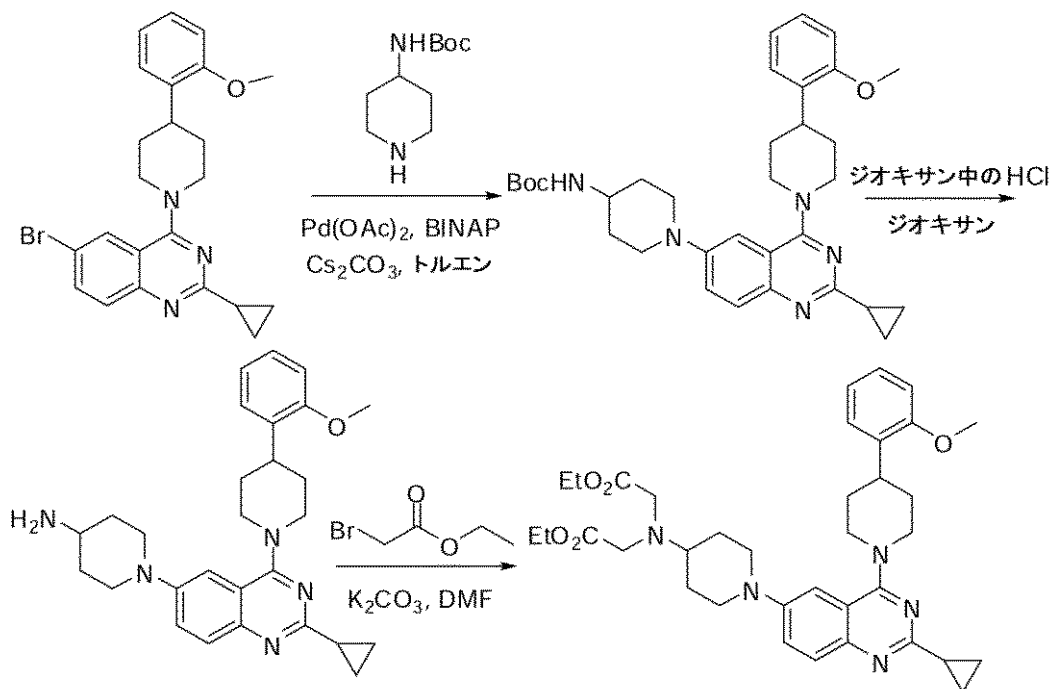
最初の2工程は、(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]酢酸エチルエステルに類似している。

【0670】

MeOH (5 mL) 中の1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-3-イルアミン (62 mg, 0.112 mmol) の混合物に、HCHO (3 mL) と HOAc (1 滴) を加えた。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌した。その後、NaBH(OAc)₃ (119 mg, 0.560 mmol) と NaBCNH₃ (35 mg, 0.560 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物を分取HPLCによって精製し、2 NのHClで凍結乾燥することで、白色固形物として(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-3-イル)-ジメチル-アミン (3.7 mg, 収率: 7%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 3H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 4H). MS: m/z 472.3 (M+H⁺)。 10

【0671】

【化176】

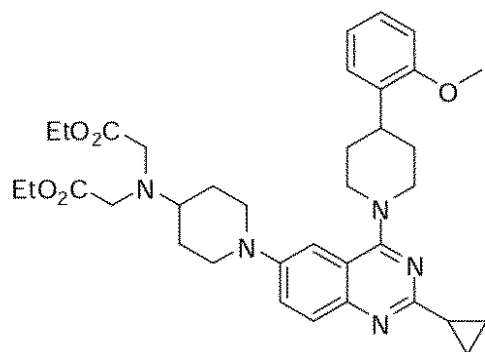


【0672】

実施例92: (1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]酢酸エチルエステルの調製物

【0673】

【化 177】



10

【0674】

無水トルエン（100 mL）中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン（1.12 g、2.557 mmol）、ピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル（1.02 g、5.114 mmol）、およびCs₂CO₃（1.67 g、5.114 mmol）の混合物に、BINAP（318 mg、0.511 mmol）とPd(OAc)₂（57 mg、0.256 mmol）を加えた。混合物を110 °CにおいてN₂下で夜通し還流した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（100 mL）とEtOAc（100 mL）とに分割した。水相をEtOAc（100 mL x 2）で抽出し、抽出物をNa₂SO₄で乾燥させた。溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 30/1）で精製することで、黄色固形物として、（1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル（3.3 g、収率：27%）を得た。MS：m/z 558.3 (M+H⁺)。

20

【0675】

ジオキサン（2 mL）中の（1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-（ピペリジン-4-イル）-カルバミン酸tert-ブチルエステル（380 mg、0.681 mmol）の溶液に、ジオキサン（4 M、0.68 mL）中のHClを加えた。反応混合物を一晩、室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、固形物を真空中で乾燥させることで、黄色固形物として、1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イルアミン（380 mg、収率：100%）を得た。MS：m/z 458.3 (M+H⁺)。

30

【0676】

DMF（2 mL）中の1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イルアミン（20 mg、0.044 mmol）の混合物に、ブromo-酢酸エチルエステル（29 mg、0.176 mmol）とK₂CO₃（24 mg、0.176 mmol）を加えた。混合物を一晩、100 °Cで攪拌した。結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を分取HPLCによって精製し、凍結乾燥させることで、白色固形物として、（1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチルアミノ]酢酸エチルエステル（3.6 mg、収率：13%）を得た。¹H NMR（300 MHz、CD₃OD）：δ = 7.81 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.99-4.97 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 6H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64-3.37 (m, 6H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.23-1.92 (m, 9H), 1.39-1.30 (m, 10H)。MS：m/z 6

40

50

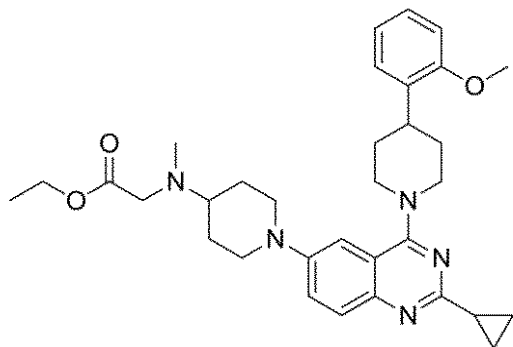
30.3 ($M+H^+$)。

【0677】

実施例93：〔(1-〔2-シクロプロピル-4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ〕酢酸エチルエステル

【0678】

【化178】



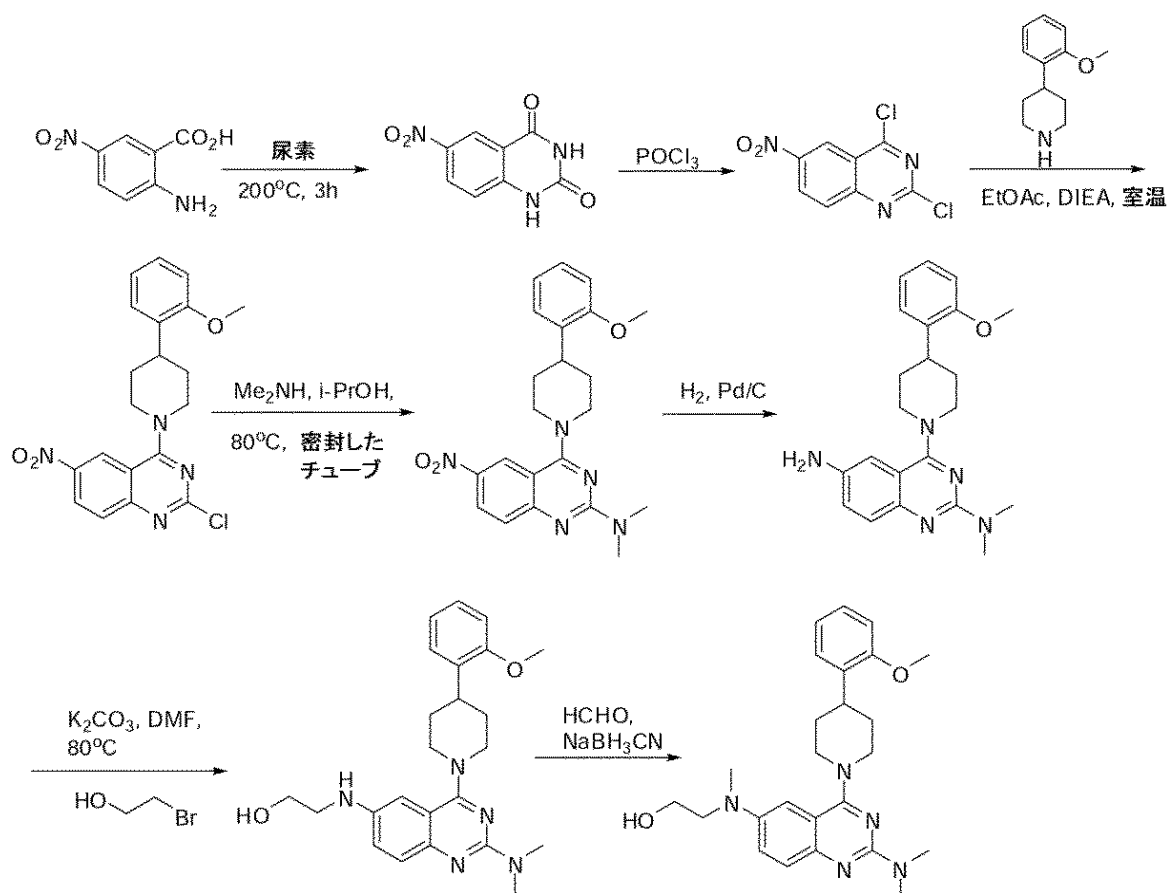
10

【0679】

(1-〔2-シクロプロピル-4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ〕酢酸エチルエステルについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ = 7.98–7.95 (m, 1H), 7.75–7.72 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 6.99–6.92 (m, 2H), 5.00–4.93 (m, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04–4.00 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77–3.50 (m, 5H), 3.27–3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34–2.13 (m, 9H), 1.39–1.31 (m, 8H). MS : m/z 558.3 ($M+H^+$)。 20

【0680】

【化 1 7 9】

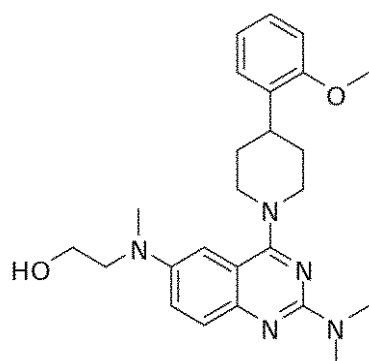


【0681】

実施例 94：2- {2-ジメチルアミノ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミノ}-エタノール

【0682】

【化 1 8 0】



【0683】

2-アミノ-5-ニトロ安息香酸 (20 g、109.8 mmol) と尿素 (33 g、549.1 mmol) の混合物を、2 時間 200 °C で加熱した。結果として生じる混合物を水で洗浄し、結果として生じる固形物をろ過して乾燥させることで、黄色固形物として、6-ニトロキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (26 g、定量) を得た。

【0684】

POCl₃ (150 mL) 中の 6-ニトロキナゾリン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン (34 g、164.14 mmol) の溶液に、ジメチルフェニルアミン (60 g、492.42 mmol) を加えた。混合物を 5 時間 110 °C で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残りの残留物を NaHCO₃ 水溶液によって中和した。水相を EtOAc (

50

80 mL x 3) で抽出した。有機相を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: PE = 2: 1) によって精製することで、黄色固形物として、2, 4-ジクロロ-6-ニトロキナゾリン (5 g、収率: 13%) を得た。

【0685】

EtOAc (50 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-6-ニトロキナゾリン (3 g、12.29 mmol) の溶液に、4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン (2.4 g、12.29 mmol) と DIEA (3.2 g、24.59 mmol) を加えた。混合物は室温で夜通し攪拌した。反応物を PE で希釈し、混合物を 15 分間攪拌した。結果として生じる固形物をろ過することで、黄色固形物として、2-クロロ-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン (4.5 g、収率: 92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 4H).

10

【0686】

i-PrOH (5 mL) 中の 2-クロロ-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン (500 mg、1.25 mmol) の溶液に、ジメチル-アミン HCl 塩 (511 mg、6.27 mmol) と TEA (1 g、10 mmol) を加えた。混合物を 3 時間 80 °C で攪拌した。混合物を真空中で乾燥するまで濃縮し、水 (10 mL) で希釈した。水相を CHCl₃ (20 mL x 3) で抽出した。有機相を濃縮することで、黄色固形物として、4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチル-6-ニトロキナゾリン-2-アミン (500 mg、収率: 98%) を得た。

20

【0687】

MeOH (20 mL) 中の 4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチル-6-ニトロキナゾリン-2-アミン (1 g、2.45 mmol) の溶液に、10% の Pd/C (200 mg) を加えた。懸濁液を H₂ 大気下において室温で夜通し攪拌した。懸濁液をろ過し、有機相を真空中で濃縮することで、黄色固形物として、4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチルキナゾリン-2, 6-ジアミン (900 mg、収率: 97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 3H), 3.23 (s, 6H), 1.94-1.78 (m, 4H). [00418] DMF (5 mL) 中の 4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチルキナゾリン-2, 6-ジアミン (300 mg、0.79 mmol) の溶液に、2-ブロモ-エタノール (119 mg、0.95 mmol) と K₂CO₃ (329 mg、2.38 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で夜通し攪拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (15 mL x 3) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することで、黄色の油として、2-(2-(ジメチルアミノ)-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (300 mg、粗製) を得た。

30

40

【0688】

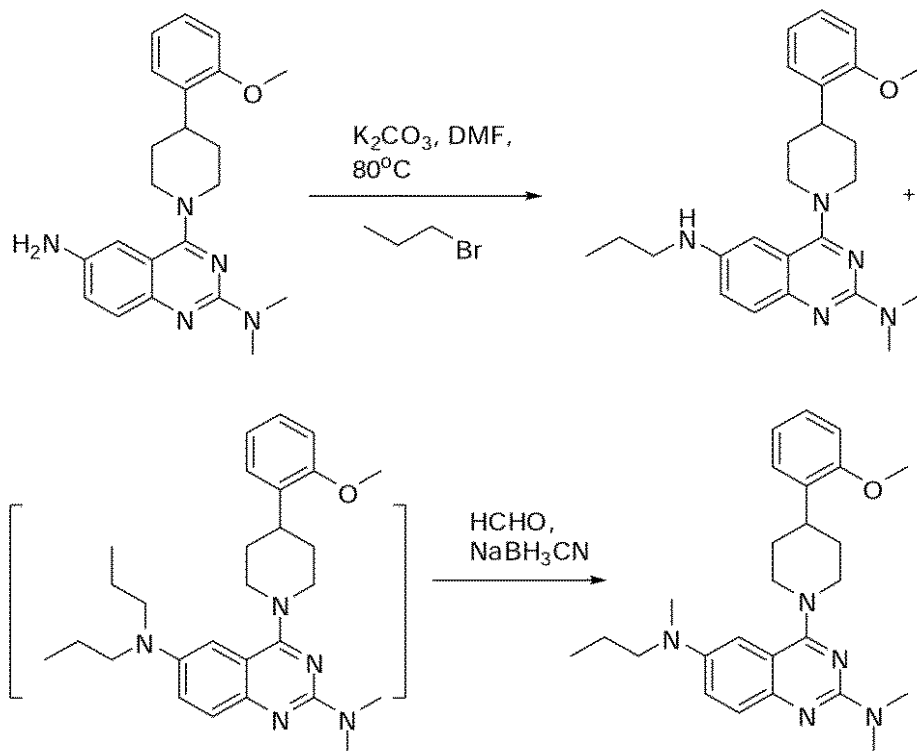
MeOH (5 mL) 中の 2-(2-(ジメチルアミノ)-4-(4-(2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (150 mg

50

、0.36mmol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(108mg、3.6mmol)と NaCNBH_3 (113mg、1.8mmol)を得た。混合物を室温で夜通し攪拌した。結果として生じる混合物を真空で濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製することで、黄色固形物として、2-{2-ジメチルアミノ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミノ}-エタノール(11mg、収率：7%)を得た。 ^1H NMR(300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)： δ =7.32-7.20(m, 4H)，7.00-6.93(m, 2H)，6.77(s, 1H)，4.59(t, J =6.8Hz, 1H)，4.28-4.23(m, 2H)，3.81(s, 3H)，3.58-3.32(m, 5H)，3.13-3.07(m, 8H)，2.95(s, 3H)，1.88-1.85(m, 4H)。LC-MS：436.2($\text{M}+\text{H}^+$)。 10

【0689】

【化181】

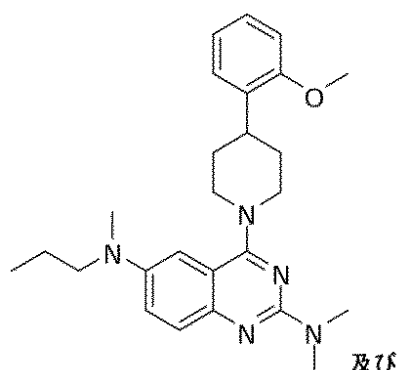


【0690】

実施例95：4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N2,N2,N6-トリメチル-N6-プロピルキナゾリン-2,6-ジアミンの調製物

【0691】

【化182】



【0692】

10

20

30

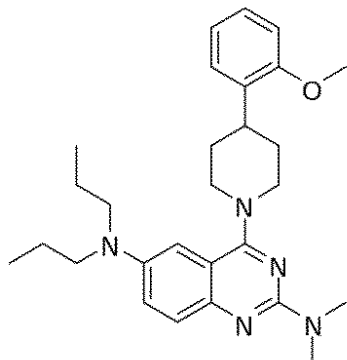
40

50

実施例 96：4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N2，N2-ジメチル-N6，N6-ジプロピルキナゾリン-2，6-ジアミンの調製物

【0693】

【化183】



10

【0694】

DMF（5 mL）中の4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N，N-ジメチルキナゾリン-2，6-ジアミン（300 mg、0.79 mmol）の溶液に、1-ブロモ-プロパン（117 mg、0.95 mmol）と K_2CO_3 （329 mg、2.38 mmol）を加えた。混合物を80 °Cで夜通し攪拌した。反応物を水（10 mL）で希釈し、混合物をEtOAc（15 mL x 3）で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製することで、黄色固形物として、副産物4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N2，N2-ジメチル-N6，N6-ジプロピルキナゾリン-2，6-ジアミン（20 mg）、および黄色の油として、中間体4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N2，N2-ジメチル-N6-プロピルキナゾリン-2，6-ジアミン（50 mg、収率：15%）を得た。副産物： ^1H NMR（400 MHz、 CD_3OD ）： δ = 7.80–7.91（m，3H），7.26–7.21（m，2H），7.00–6.92（m，2H），4.84（d， J = 13.2 Hz，2H），3.88（s，3H），3.63–3.39（m，7H），3.39（s，6H），2.12–1.97（m，4H），1.71–1.56（m，4H），0.99（t， J = 6.8 Hz，6H）。LC-MS：462.3（ $M+H^+$ ）。

20

30

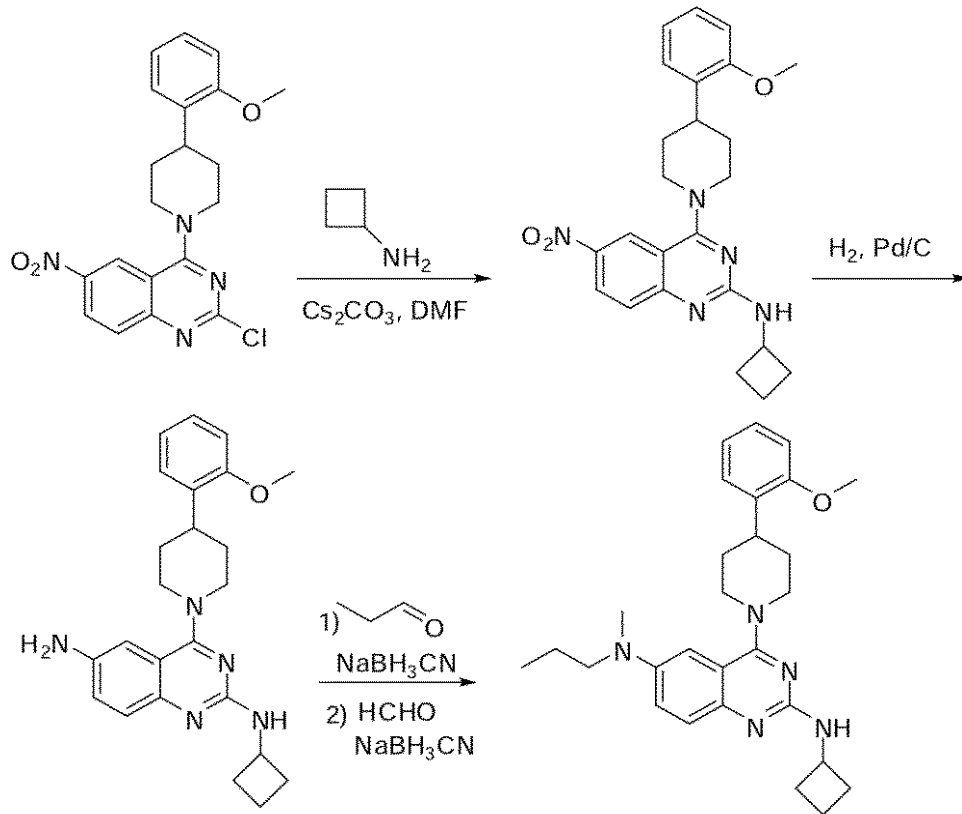
【0695】

MeOH（5 mL）中の4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N2，N2-ジメチル-N6-プロピルキナゾリン-2，6-ジアミン（150 mg、0.36 mmol）の溶液に、パラホルムアルデヒド（128 mg、3.6 mmol）と $NaCNBH_3$ （113 mg、1.8 mmol）を加えた。混合物を室温で夜通し攪拌した。結果として生じる混合物を真空下で乾燥するまで濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製することで、黄色固形物として、4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N2，N2，N6-トリメチル-N6-プロピルキナゾリン-2，6-ジアミン（15 mg、収率：10%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 CD_3OD ）： δ = 7.46（d， J = 9.2 Hz，1H），7.30–7.17（m，3H），6.96–6.87（m，3H），4.34（d， J = 12.8 Hz，2H），3.85（s，3H），3.34–3.24（m，3H），3.21（s，6H），3.13–3.06（m，2H），2.96（s，3H），1.96–1.91（m，4H），1.65–1.60（m，2H），0.95（t， J = 7.2 Hz，3H）。LC-MS：434.3（ $M+H^+$ ）。

40

【0696】

【化 1 8 4】



10

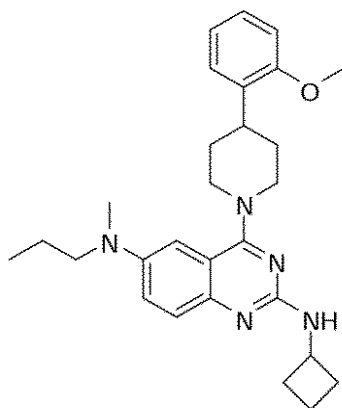
20

【0 6 9 7】

実施例 97：N2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-N6-メチル-N6-プロピルキナゾリン-2,6-ジアミン

【0 6 9 8】

【化 1 8 5】



30

40

【0 6 9 9】

4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N2,N2,N6-トリメチル-N6-プロピルキナゾリン-2,6-ジアミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.32-8.30 (m, 1H), 7.45-6.89 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46-3.26 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.10-1.48 (m, 10H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS : 460.3 (M+H⁺).

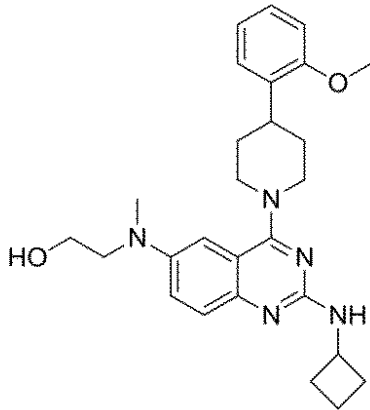
50

【0700】

実施例98：2-((2-(シクロブチルアミノ)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールの調製物

【0701】

【化186】



10

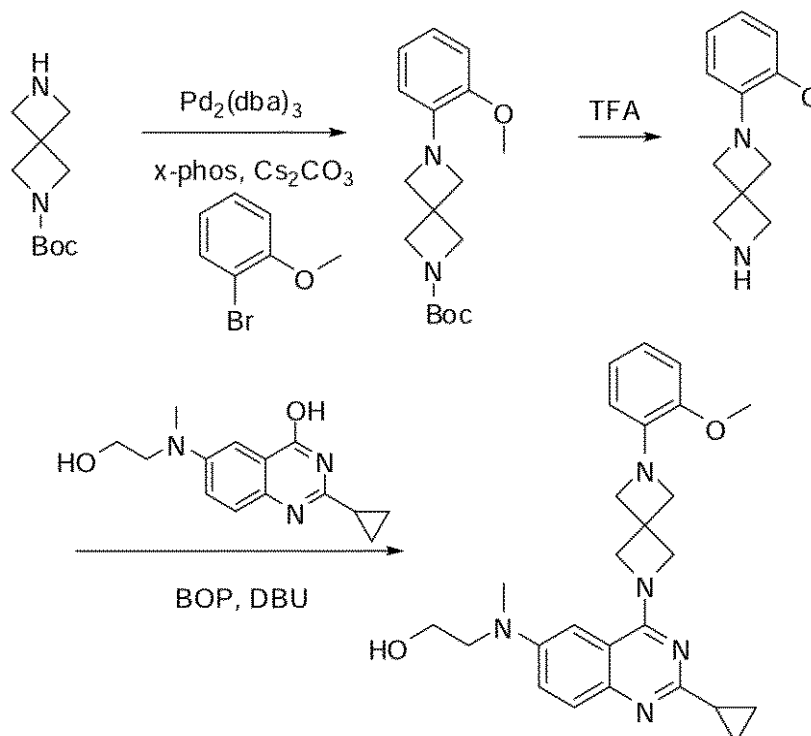
【0702】

4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N2, N2, N6-トリメチル-N6-プロピルキナゾリン-2, 6-ジアミンについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.28–7.20 (m, 4H), 7.01–6.93 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.63–6.61 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.46–4.43 (m, 1H), 4.23–4.18 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.23–3.18 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.54–2.23 (m, 2H), 2.00–1.87 (m, 6H), 1.65–1.62 (m, 2H). LC-MS: 462.3 (M+H⁺).

20

【0703】

【化187】



30

40

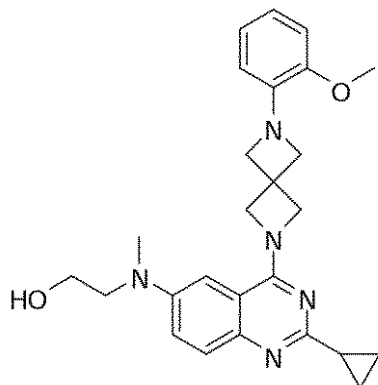
50

【0704】

実施例99：2-（{2-シクロプロピル-4-[6-（2-メトキシフェニル）-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製物

【0705】

【化188】



10

【0706】

トルエン（20 mL）中の2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（1 g、5.1 mmol）の溶液に、2-メトキシフェニルアミン（807 mg、6.56 mmol）、Pd₂（dba）₃（200 mg）、x-phos（300 mg）、およびCs₂CO₃（3.29 g、10.2 mmol）を加えた。その後、それを夜通し還流した。結果として得られたものをフラッシュカラム（PE中のEA：0～50%）によって精製することで、白色固形物として、6-（2-メトキシフェニル）-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.2 g、収率：78%）を得た。

20

【0707】

DCM（5 mL）中の6-（2-メトキシフェニル）-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（200 mg、0.66 mmol）の溶液に、TFA（5 mL）を加え、その後、これを夜通し攪拌した。結果として生じたものを真空中で濃縮することで、それ以上の精製をすることなく粗製の2-（2-メトキシフェニル）-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンを得た。

30

【0708】

最後の工程は実施例の2-〔（2-シクロプロピル-4-〔2-〔（2-メトキシフェニル）-メチル-アミノ〕-シクロペンチルアミノ〕-キナゾリン-6-イル）-メチル-アミノ〕-エタノールに似ている。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：δ = 7.55（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 7.38（d, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H）, 6.94（s, 1H）, 6.85（d, J = 5.4 Hz, 3H）, 6.55-6.53（m, 1H）, 4.61（br s, 4H）, 4.04（br s, 4H）, 3.81-3.75（m, 5H）, 3.54-3.51（m, 2H）, 3.06（s, 3H）, 2.04（m, 1H）, 1.13（s, 2H）, 0.94-0.92（m, 2H）。MS：m/z 446.2（M+H⁺）。

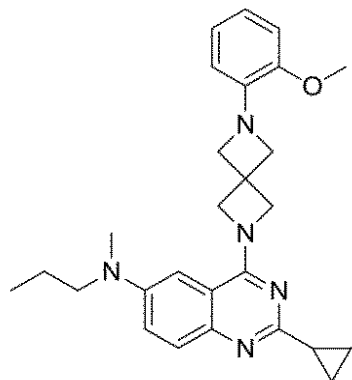
40

【0709】

実施例100：{2-シクロプロピル-4-[6-（2-メトキシフェニル）-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0710】

【化 1 8 9】



10

【0 7 1 1】

2-({2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 4H), 6.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 5H). MS: m/z 444.2 (M+H⁺).

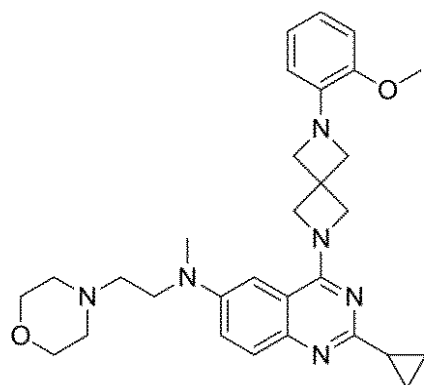
20

【0 7 1 2】

実施例 101: {2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0 7 1 3】

【化 1 9 0】



30

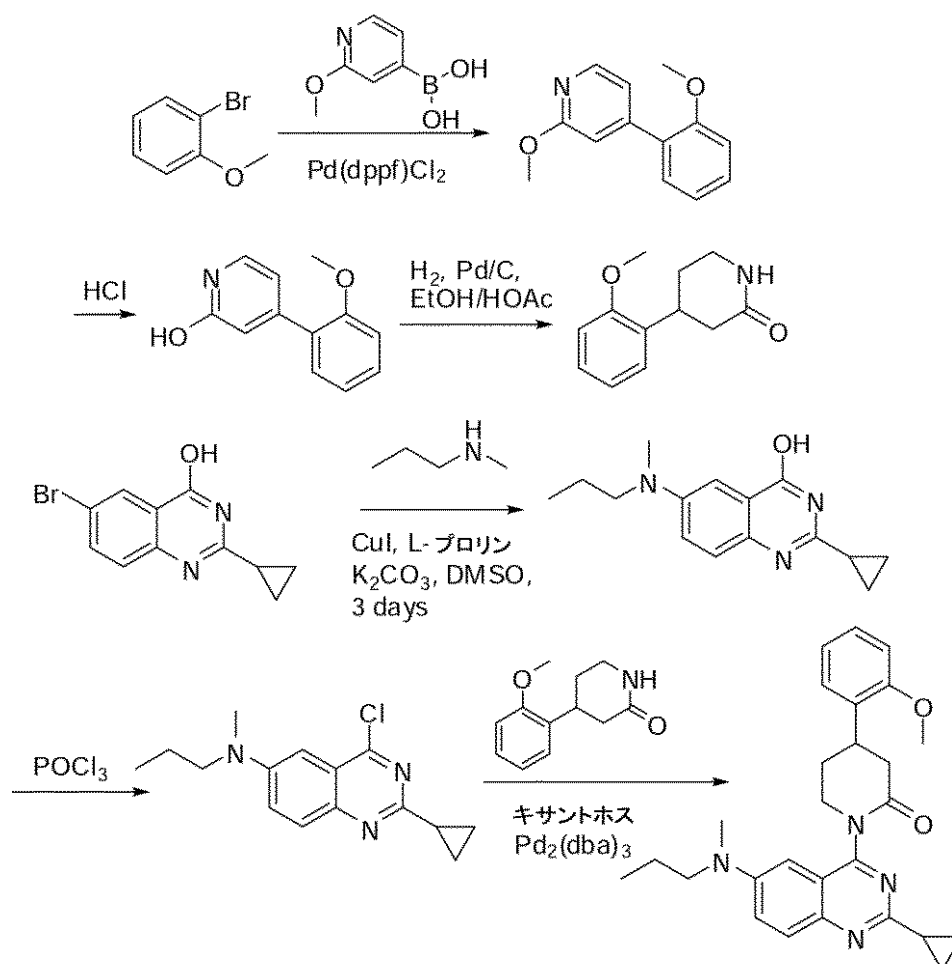
【0 7 1 4】

2-({2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): δ = 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 4H), 6.51 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.02 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 6H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.15-1

40

50

. 12 (m, 2H), 0.96 – 0.93 (m, 2H). MS: m/z 515.3
($M+H^+$)
【0715】
【化191】

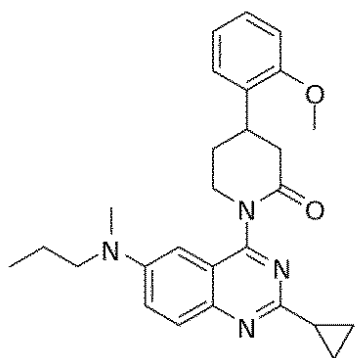


【0716】

実施例102: 1-[2-シクロプロピル-6-(メチルプロピルアミノ)キナゾリン-4-イル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オンの調製物

【0717】

【化192】



【0718】

ジオキサン (90 mL) 中の 1-ブロモ-2-メトキシベンゼン (5.1 g, 27.2 mmol)、2-メトキシピリジン (benthoxypyridine) -4-ボロン酸 (5.0 g, 32.7 mmol)、 H_2O (30 mL)、および K_2CO_3 (7.5 g, 54 mmol) の混合物に、 $Pd(dppf)Cl_2$ (222 mg, 0.27 mmol)

10

20

30

40

50

を加えた。混合物を N_2 下で $100^\circ C$ で夜通し攪拌し、室温まで冷まし、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。残留物をEA ($100\text{ mL} \times 2$)で希釈し、水で洗浄し、無水の Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過した。濾液を真空で蒸発させて残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PEからPEまで/EA = $10/1$)によって精製することで、黄色の油として (5.3 g 、収率： 91%)の2-メトキシ-4 (2-メトキシフェニル)-ピリジンを得た。MS： m/z 216.2 ($M+H^+$)。

【0719】

ジオキサン (40 mL)中の2-メトキシ-4 (2-メトキシフェニル)-ピリジン (2.2 g 、 10.2 mmol)の攪拌溶液にHCl (14 mL)を加えた。その後、混合物を夜通し加熱還流した。反応を室温に冷まして濃縮した。残留物を水とDCMで洗浄した。固形物を乾燥するまで真空で蒸発させることで、白色固形物として (1.4 g 、収率： 67%)の4 (2-メトキシフェニル)-ピリジン-2-オールを得た。MS： m/z 202.2 ($M+H^+$)。

【0720】

エタノール (20 mL)中の4 (2-メトキシフェニル)-ピリジン-2-オール (1.0 g 、 5.0 mmol)、 CH_3COOH (5 mL)およびPd/C (600 mg)の懸濁液は、3回の H_2 で脱気し、結果として生じる混合物は、16時間 H_2 (4つのMPa)の下で攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。その後、反応物をろ過し、残留物をエタノール (10 mL)で洗浄した。固形物を乾燥するまで真空で蒸発させることで、白色固形物として (800 mg 、収率： 52%)の4 (2-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-オンを得た。

【0721】

DMSO (20 mL)中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (2 g 、 7.6 mmol)の溶液に、メチル-プロピル-アミン (693 mg 、 11.4 mmol)、CuI (500 mg)、プロリン (500 mg)、および K_2CO_3 (6.4 g 、 16.7 mmol)を加えた。混合物を N_2 保護下で $90^\circ C$ で夜通し攪拌した。結果として得られたものを分取HPLCによって精製することで、(1.4 g 、収率： 75%)の2-シクロプロピル-6-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-オールを得た。

【0722】

$POCl_3$ (10 mL)中の2-シクロプロピル-6-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-オール (100 mg 、 0.39 mmol)の攪拌溶液に。その後、混合物を2時間加熱還流した。反応を室温に冷まして濃縮し、液滴で氷水 (50 mL)に加えた。混合物の水溶液を $pH=8$ になるまで飽和した $NaHCO_3$ で中和し、EA ($20\text{ mL} \times 2$)で抽出した。結合した有機質層をブライン (10 mL)洗浄し、無水の Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PEからPEまで/EA = $5/1$)によって精製することで、黄色固形物として (100 mg 、収率： 93%)の(4-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル)-メチル-プロピル-アミンを得た。MS： m/z 276.1 ($M+H^+$)。

【0723】

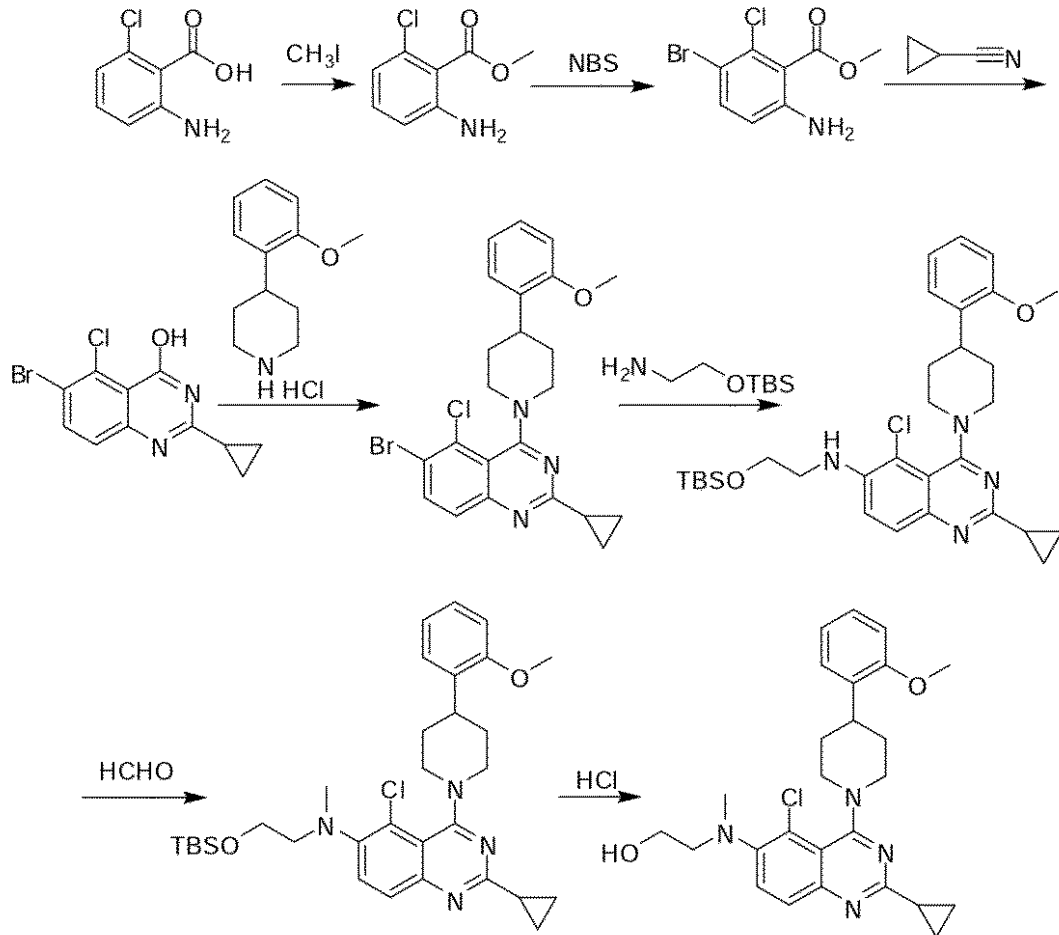
無水のTHF (20 mL)中の(4-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル)-メチル-プロピル-アミン (100 mg 、 0.36 mmol)の懸濁液に、4 (2-メトキシフェニル)-ピペリジン-2-オン (88 mg 、 0.43 mmol)、キサントホス (xant-phos) (6 mg 、 0.01 mmol)、 Cs_2CO_3 (236 mg 、 0.72 mmol)、および $Pd_2(dba)_3$ (5.0 mg 、 0.024 mmol)を加えた。混合物をo/nについて N_2 下で還流した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (60 mL)とEA (30 mL)とに分割し、EA ($15\text{ mL} \times 2$)で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取TLC (PE/EA = $5/1$)によって精製することで、浅黄色固形物として 100 mg の1-[2-シクロプロピル-6-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-イル]-4 (2-メトキシフェニル)-ピペ

リジン-2-オンを得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : $\delta = 7.67$ (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), $7.19-7.14$ (m, 2H), $6.92-6.85$ (m, 2H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), $3.66-3.62$ (m, 2H), 3.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), $2.80-2.61$ (m, 2H), $2.25-2.13$ (m, 3H), $1.59-1.53$ (m, 2H), $1.05-0.96$ (m, 4H), $0.94-0.92$ (m, 3H).
MS : m/z 445.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0724】

【化193】

10



20

30

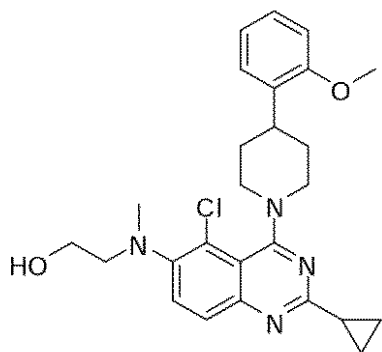
【0725】

実施例103 : 2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0726】

40

【化 1 9 4】



10

【0 7 2 7】

DMF (30 mL) 中の 2-アミノ-6-クロロ-安息香酸 (2.0 g、11.6 mmol) と K_2CO_3 (2.4 g、17.4 mmol) の混合物に、液滴のヨードメタン (0.94 mL、15.1 mmol) を加え、反応混合物を 18 時間室温で攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) でクエンチし、水層を Na_2SO_4 で乾燥させ、 Et_2O (3 × 100 mL) で抽出した。混合物をろ過し、溶媒を減圧下の蒸着によって取り除くことでオレンジの残留物が得られ、これをカラム (PE/EA = 50/1-40/1-20/1) によって精製することで、オレンジ油として 2-アミノ-6-クロロ-安息香酸メチルエステル (1.7 g、収率：82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ = 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H).

20

【0 7 2 8】

-10 °C の DMF (10 mL) 中の 2-アミノ-6-クロロ-安息香酸メチルエステル (1.7 g、9.1 mmol) の溶液に、DMF (6 mL) 中の NBS (1.6 g、9.1 mmol) を 10 分間液滴で加えた。追加が完了した後、反応混合物を 1 時間 -10 °C で攪拌した。反応を硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、水層を EA (2 × 100 mL) で抽出し、有機質層をブライン (100 mL × 2) 洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、カラム (PE/EA = 50/1-40/1) によって精製することで、オレンジの固形物として 6-アミノ-3-ブロモ-2-クロロ-安息香酸メチルエステル (2 g、収率：82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ = 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H).

30

【0 7 2 9】

HCl/ジオキサン (10 mL) 中の 6-アミノ-3-ブロモ-2-クロロ-安息香酸メチルエステル (1.0 g、3.8 mmol) とシクロプロパンカルボニトリル (1.3 g、18.8 mmol) の混合物を還流で夜通し攪拌した。固形物をろ過して乾燥させることで、白色固形物として 6-ブロモ-5-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (1.0 g、収率：91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) : δ = 8.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 4H).

40

【0 7 3 0】

ACN (20 mL) 中の 6-ブロモ-5-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (200 mg、0.67 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (167 mg、0.74 mmol)、DBU (509 mg、3.35 mmol)、および BOP (444 mg、1.0 mmol) の混合物を 16 時間 25 °C で攪拌した。固形物が現れ、これをろ過し、ACN で洗浄し、乾燥させることで、白色固形物として 6-ブロモ-5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)]

50

ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリン(153mg、収率：48%)を得た。

【0731】

無水トルエン(10mL)中の6ーブロモー5ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリン(153mg、0.32mmol)の溶液に、BINAP(60mg、0.096mmol)、Pd(OAc)₂(11mg、0.048mmol)、およびCs₂CO₃(209mg、0.64mmol)を加え、15分間、N₂でパージして、2(tertーブチルージメチルーシラニルオキシ)ーエチルアミン(114mg、0.64mmol)を加えた。混合物を16時間N₂下で還流した。混合物を室温まで冷まし、ろ過し、濾過物を濃縮することで、粗製生成物として[2(tertーブチルージメチルーシラニルオキシ)ーエチル]ー{5ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーアミンを得て、これをそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

10

【0732】

MeOH(20mL)中の[2(tertーブチルージメチルーシラニルオキシ)ーエチル]ー{5ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーアミン(粗製、~0.32mmol)の溶液に、HCHO(0.5mL、H₂O中の40%、6.4mmol)、NaBH(AcO)₃(678mg、3.2mmol)、およびNaBH₃CN(202mg、3.2mmol)を加えた。その後、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。NaHCO₃溶液を加え、その後、EA(50mL x 3)で抽出し、有機質層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、残留物をそれ以上精製することなく次の工程に使用した。

20

【0733】

MeOH(30mL)中の[2(tertーブチルージメチルーシラニルオキシ)ーエチル]ー{5ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルアミン(粗製、~0.32mmol)の溶液に、濃縮したHCl(0.3mL)を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。NH₃H₂Oを加えてpHを7~8に調整し、混合物を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、分取HPLCによってさらに精製することで、黄色固形物として(23.3mg、収率：61%)の2-({5ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルアミノ)ーエタノールを得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.71-7.56(m, 2H), 7.31-7.15(m, 2H), 7.02-6.99(m, 1H), 6.90-6.84(m, 1H), 4.30(d, J=10.4Hz, 1H), 4.08(d, J=10.0Hz, 1H), 3.84(d, J=8.0Hz, 3H), 3.68-3.67(m, 2H), 3.48-3.41(m, 1H), 3.32-3.11(m, 3H), 2.88-2.72(m, 5H), 2.18-1.96(m, 3H), 1.77-1.59(m, 1H), 1.18-1.15(m, 2H), 1.03-0.99(m, 2H). MS: m/z 467(M+H⁺).

30

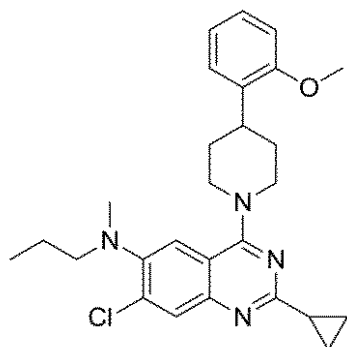
40

【0734】

実施例104: {7ークロロー2ーシクロプロピルー4ー[4ー(2ーメトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルプロピルアミンの調製物

【0735】

【化 1 9 5】



10

【0 7 3 6】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.75 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.56-1.55 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: m/z 465.2 (M+H⁺).

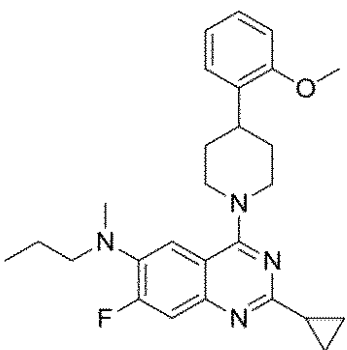
20

【0 7 3 7】

実施例 105: {2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0 7 3 8】

【化 1 9 6】



30

【0 7 3 9】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.16-1.14 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: m/z 449.2 (M+H⁺).

40

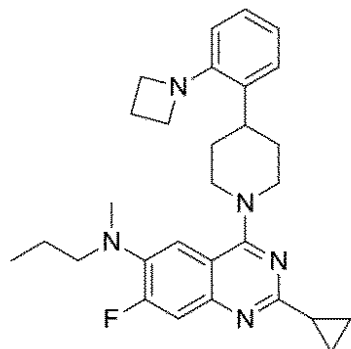
50

【0740】

実施例106：{4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-7-フルオロ-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0741】

【化197】



10

【0742】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.17-2.98 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.16-1.14 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS : m/z 474.3 (M+H⁺)

20

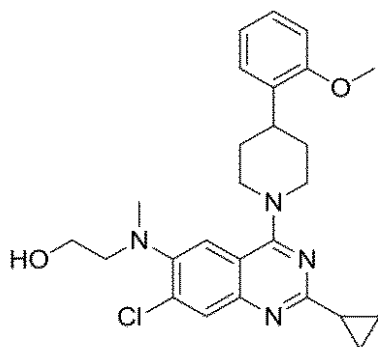
【0743】

実施例107：2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

30

【0744】

【化198】



40

【0745】

実施例の2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.32 (br s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz

50

, 1H), 4.70 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75 (brs, 1H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 5H). MS: m/z 467.2 (M+H⁺).

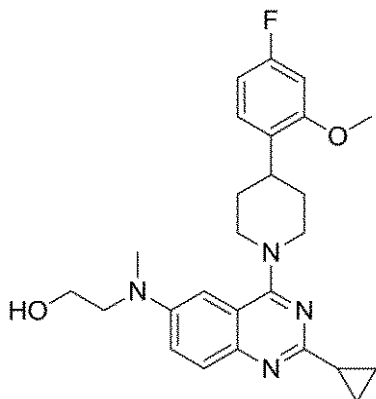
【0746】

実施例108: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0747】

10

【化199】



20

【0748】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.17 (brs, 1H), 2.19-1.83 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H). MS: m/z 451.2 (M+H⁺)

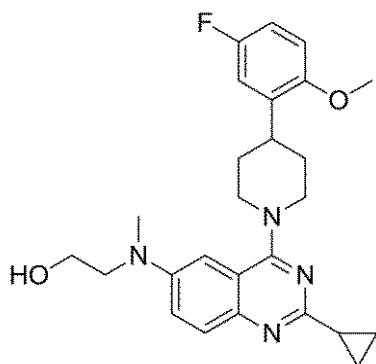
30

【0749】

実施例109: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0750】

【化200】



40

50

【0751】

2-（{5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (br s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.96-6.81 (m, 4H), 4.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.22-2.21 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 5H), 1.16-0.97 (m, 4H). MS: m/z 451.3 (M+H⁺).

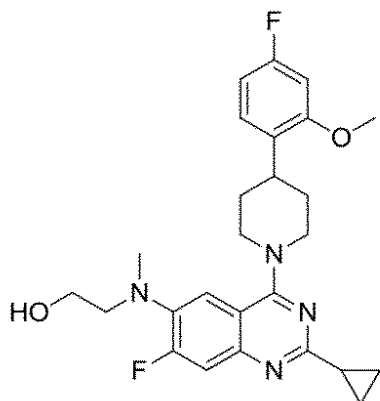
10

【0752】

実施例110: 2-（{2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0753】

【化201】



20

【0754】

2-（{5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.79-4.75 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.43-3.32 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 5H). MS: m/z 469.3 (M+H⁺).

30

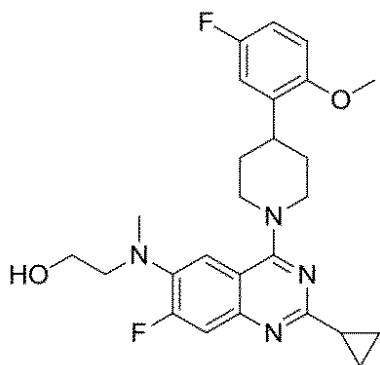
【0755】

実施例111: 2-（{2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

40

【0756】

【化 2 0 2】



10

【0 7 5 7】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ = 7.46 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93-6.83 (m, 3H), 4.32 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 5H), 3.34-3.13 (m, 5H), 2.95 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H). MS: m/z 469.3 (M+H⁺).

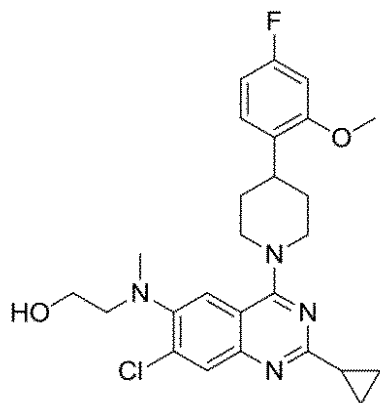
20

【0 7 5 8】

実施例 112: 2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0 7 5 9】

【化 2 0 3】



30

【0 7 6 0】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.15-7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H). MS: m/z 485.2 (M+H⁺).

40

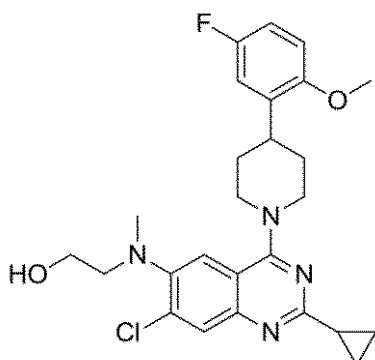
【0 7 6 1】

50

実施例 113: 2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0762】

【化204】



10

【0763】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.25 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H). MS: m/z 485.2 (M+H⁺).

20

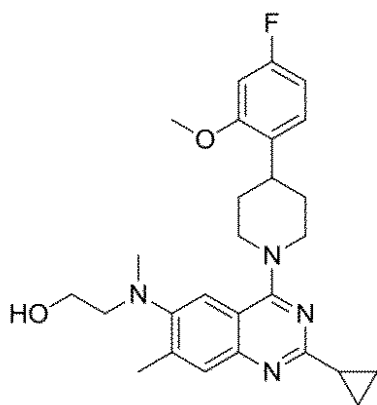
【0764】

実施例 114: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

30

【0765】

【化205】



40

【0766】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.67-6.60 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.21-3.

50

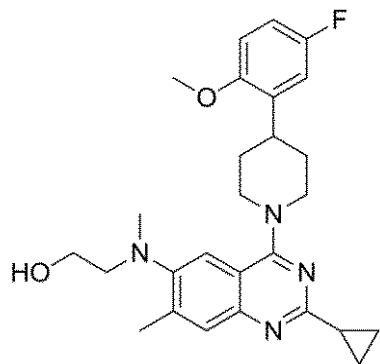
1.5 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18–2.15 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 4H), 1.17–1.15 (m, 2H), 0.99–0.97 (m, 2H). MS: m/z 429.3 ($M+H^+$).

【0767】

実施例115: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0768】

【化206】



10

【0769】

実施例の2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.62 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96–6.93 (m, 1H), 6.89–6.86 (m, 1H), 6.82–6.79 (m, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78–3.75 (m, 2H), 3.25–3.13 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.19–2.16 (m, 1H), 1.97–1.81 (m, 4H), 1.17–1.14 (m, 2H), 0.99–0.96 (m, 2H). MS: m/z 465.3 ($M+H^+$).

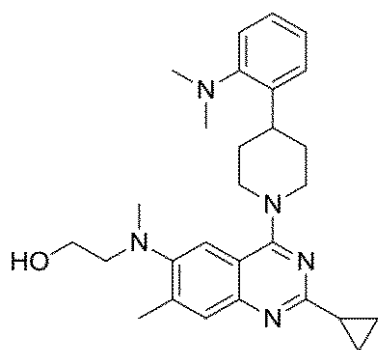
30

【0770】

実施例116: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0771】

【化207】



40

【0772】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

50

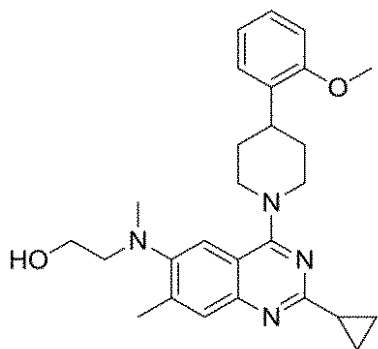
) : $\delta = 7.71$ (s, 1H), 7.43 (s, 1H), $7.28-7.09$ (m, 4H), 4.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), $3.78-3.75$ (m, 2H), $3.52-3.51$ (m, 1H), $3.26-3.15$ (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (br s, 1H), $1.93-1.91$ (m, 4H), $1.19-1.17$ (m, 2H), $1.03-1.01$ (m, 2H). MS: m/z 460.3 ($M+H^+$).

【0773】

実施例117: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0774】

【化208】



【0775】

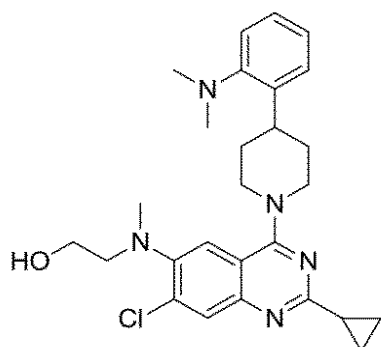
2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.62$ (s, 1H), 7.43 (s, 1H), $7.24-7.21$ (m, 2H), $6.99-6.95$ (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), $3.77-3.74$ (m, 2H), $3.31-3.26$ (m, 1H), $3.21-3.15$ (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), $2.37-2.36$ (m, 1H), $2.18-2.15$ (m, 1H), $1.98-1.87$ (m, 4H), $1.18-1.15$ (m, 2H), $0.99-0.96$ (m, 2H). MS: m/z 447.3 ($M+H^+$).

【0776】

実施例118: 2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0777】

【化209】



10

20

30

40

50

【0778】

2-（{5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 4H), 1.18-1.16 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H). MS : m/z 480.2 (M+H⁺).

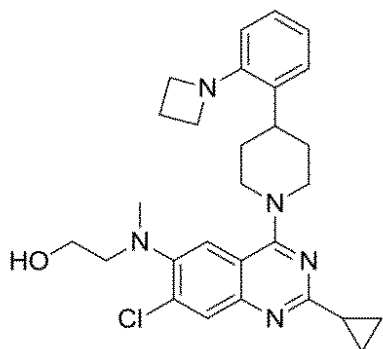
10

【0779】

実施例119: 2-（{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0780】

【化210】



20

【0781】

2-（{5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.96-3.92 (m, 4H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.17 (br s, 1H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.18-1.15 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H). MS : m/z 492.3 (M+H⁺).

30

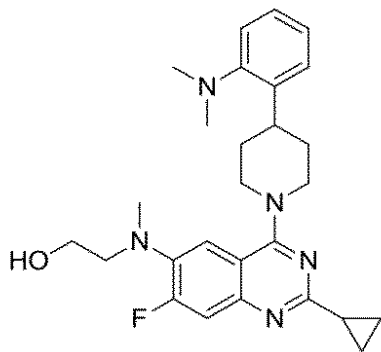
【0782】

実施例120: 2-（{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-フルオロ-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

40

【0783】

【化 2 1 1】



10

【0 7 8 4】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.12–7.09 (m, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.22–3.15 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.17–2.15 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 4H), 1.18–1.15 (m, 2H), 0.99–0.96 (m, 2H). MS : m/z 464.3 (M+H⁺).

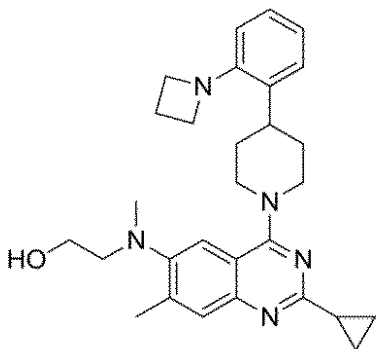
20

【0 7 8 5】

実施例 121 : 2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0 7 8 6】

【化 2 1 2】



30

【0 7 8 7】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22–7.14 (m, 2H), 6.91–6.89 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.96–3.93 (m, 4H), 3.77–3.75 (m, 2H), 3.18–3.09 (m, 5H), 2.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.35–2.20 (m, 3H), 2.02–1.89 (m, 4H), 1.17–1.15 (m, 2H), 0.99–0.97 (m, 2H). MS : m/z 472.3 (M+H⁺).

40

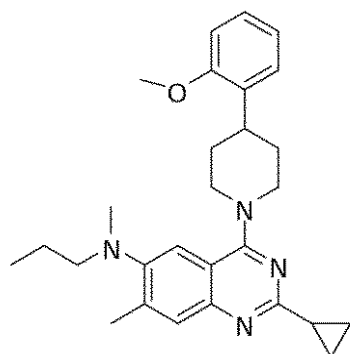
【0 7 8 8】

50

実施例 122: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0789】

【化213】



10

【0790】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 5H), 1.61-1.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 5H). MS: m/z 445.3 (M+H⁺).

20

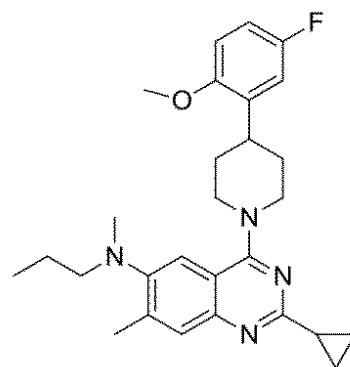
【0791】

実施例 123: {2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

30

【0792】

【化214】



40

【0793】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.82-6.81 (m, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29-3.2

50

2 (m, 1H), 3.17–3.11 (t, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.90–2.86 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21–2.16 (m, 1H), 1.97–1.82 (m, 4H), 1.62–1.56 (m, 2H), 1.16–1.14 (m, 2H), 0.98–0.89 (m, 5H). MS: m/z 463.3 ($M+H^+$).

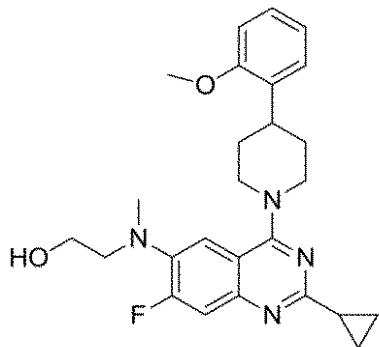
【0794】

実施例124: 2-({2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0795】

10

【化215】



20

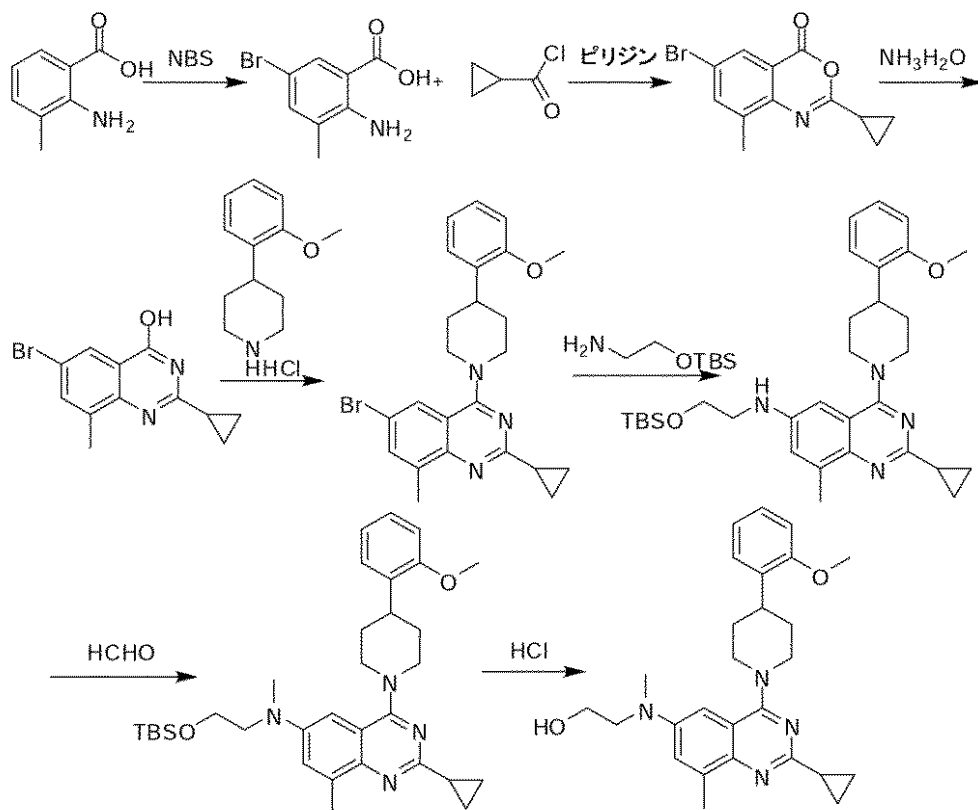
【0796】

2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=7.40$ (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 3H), 6.98–6.95 (m, 1H), 6.91–6.89 (m, 1H), 4.32 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83–3.82 (m, 2H), 3.33–3.28 (m, 3H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.99–1.87 (m, 4H), 1.18–1.14 (m, 2H), 1.00–0.97 (m, 2H). MS: m/z 463.3 ($M+H^+$).

30

【0797】

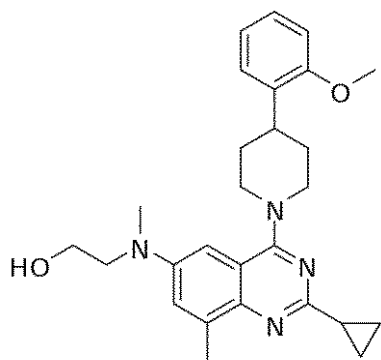
【化 2 1 6】



実施例 125: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]}-8-メチル-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【 0 7 9 8 】

【化 2 1 7】



【 0 7 9 9 】

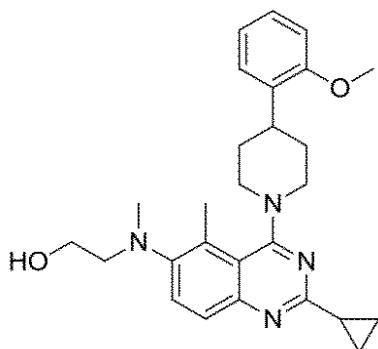
ほとんどの工程の手順は、工程2と3を除けば、2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールと類似しており、これらの工程は、{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-5-イル}-メチル-プロピル-アミンの最初の2つの工程と同一である。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26-7.21 (m, 3H), 7.01-6.85 (m, 3H), 4.34 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.89-3.85 (m, 5H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.32-3.09 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.19-1.17 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H). MS: m/z 447.2 (M+H⁺)。

【0800】

実施例126：2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製物

【0801】

【化218】



10

【0802】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.63（t，J=11.2 Hz，1H），7.52（t，J=10.4 Hz，1H），7.28-7.14（m，2H），7.00-6.83（m，2H），4.25（d，J=12.8 Hz，1H），3.95（d，J=13.6 Hz，1H），3.83（d，J=10.0 Hz，3H），3.71-3.68（m，2H），3.38-3.33（m，1H），3.18-3.15（m，2H），2.84-2.78（m，3H），2.74（s，3H），2.60（s，1H），2.18-2.16（m，1H），2.02-1.99（m，2H），1.71-1.53（m，5H），1.19-1.15（m，2H），0.98-0.97（m，2H）。MS：m/z 447.2（M+H⁺）。

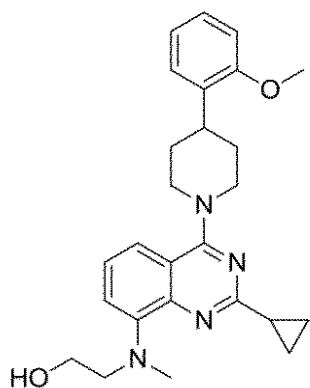
20

【0803】

実施例127：2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製物

【0804】

【化219】



40

【0805】

2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）

50

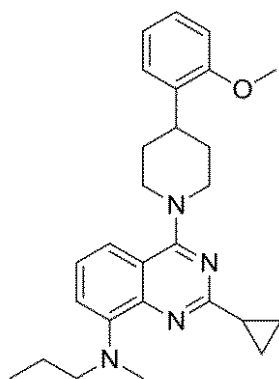
) : $\delta = 8.29$ (b r s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), $7.24-7.19$ (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), $6.97-6.95$ (m, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), $4.02-3.99$ (m, 2H), 3.85 (s, 3H), $3.46-3.43$ (m, 2H), $3.30-3.15$ (m, 3H), 2.97 (s, 3H), $2.25-2.21$ (m, 1H), $1.94-1.83$ (m, 4H), $1.17-1.15$ (m, 2H), $0.99-0.97$ (m, 2H). MS: m/z 434.3 ($M+H^+$).

【0806】

実施例128: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0807】

【化220】



【0808】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 7.36$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), $7.25-7.18$ (m, 3H), $7.00-6.96$ (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), $3.50-3.46$ (m, 2H), $3.29-3.14$ (m, 3H), 2.98 (s, 3H), $2.27-2.24$ (m, 1H), $1.94-1.91$ (m, 4H), $1.73-1.71$ (m, 2H), $1.18-1.16$ (m, 2H), $0.98-0.95$ (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). MS: m/z 431.3 ($M+H^+$).

【0809】

実施例129: {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0810】

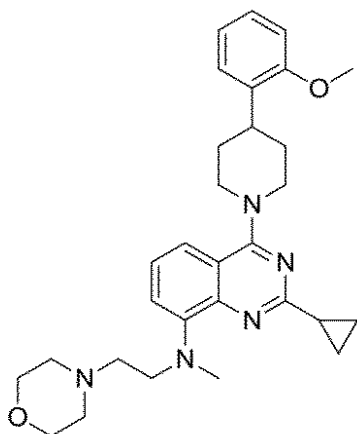
10

20

30

40

【化 2 2 1】



【 0 8 1 1 】

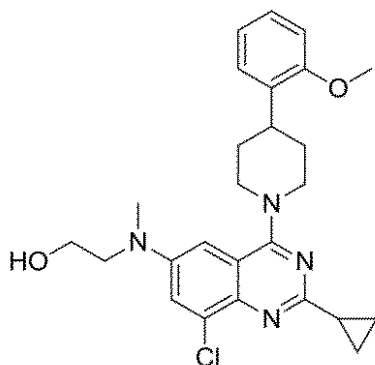
2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチルーキナゾリン-6-イル)-N-メチルーアミノ-N-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ=7.37(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24–7.17(m, 3H), 7.03–6.98(m, 1H), 6.96–6.88(m, 2H), 4.38(d, J=12.8 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.70–3.63(m, 6H), 3.17–3.10(m, 3H), 3.01(s, 3H), 2.81–2.77(m, 2H), 2.48(br s, 4H), 2.25(br s, 1H), 1.93–1.87(m, 4H), 1.17–1.16(m, 2H), 0.97–0.94(m, 2H)。MS:m/z 502.3(M+H⁺)。

【 0 8 1 2 】

実施例 130: 2-({8-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【 0 8 1 3 】

【化 2 2 2】

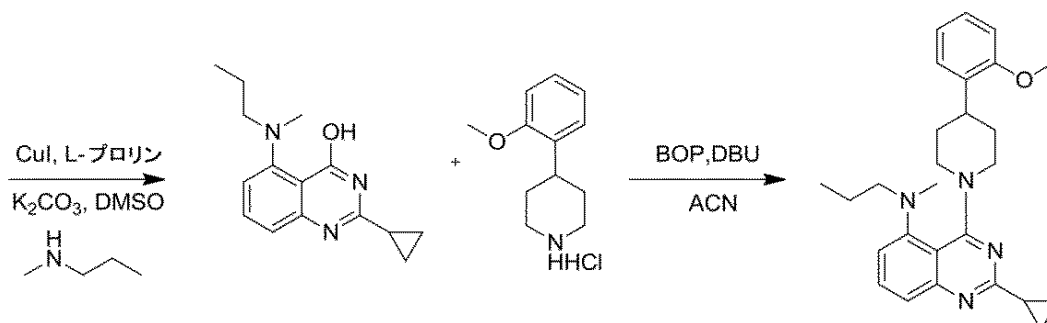
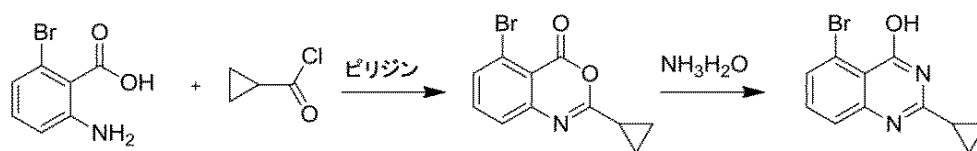


【 0 8 1 4 】

2-(2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (s, 1H), 7.24–7.20 (m, 2H), 6.98–6.88 (m, 3H), 6.90–6.84 (m, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.88–3.85 (m, 5H), 3.55–3.52 (m, 2H), 3.34–3.14 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.28–2.32 (m, 1H), 1.94–1.87 (m, 5H), 1.18–1.16 (m, 2H), 0.99–0.97 (m, 2H). MS: m/z 467.3 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0815】

【化223】



10

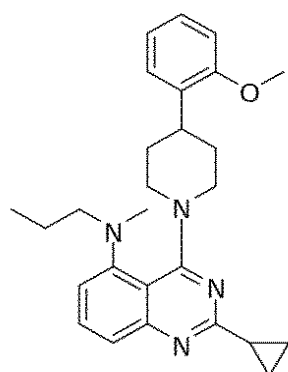
【0816】

実施例131：{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-5-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

20

【0817】

【化224】



30

【0818】

ピリジン (20 mL) 中の 2-アミノ-6-ブロモ安息香酸 (2 g、9.3 mmol) の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド (1.25 mL、13.9 mmol) を加えた。反応混合物を一晩 60 °C で攪拌した。0 °C に冷まし、氷水 (100 mL) へ注ぎ入れ、結果として生じる懸濁液をろ過して乾燥させることで、白色固形物として 5-ブロモ-2-シクロプロピル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (1.75 g、収率：71%) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ = 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.31–1.27 (m, 2H), 1.16–1.11 (m, 2H)。

40

【0819】

NH₃·H₂O (50 mL、28%) 中の 5-ブロモ-2-シクロプロピル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (1 g、3.79 mmol) の懸濁液を夜通し加熱還流した。室温に冷まして、ろ過し、ケーキを水で洗浄して乾燥させることで、白色固形物として 5-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (450 mg、45% の収率) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ = 7.64–7.62 (m, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.50–7.47 (m, 1H)

50

, 1.84–1.82 (m, 1H), 1.32–1.28 (m, 2H), 1.17–1.13 (m, 2H).

【0820】

5分間N₂でパージした後、DMSO (2 mL) 中の5-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.38 mmol)、L-プロリン (22 mg、0.19 mmol)、CuI (22 mg、0.11 mmol)、およびK₂CO₃ (105 mg、0.76 mmol) の懸濁液に、メチル-プロピル-アミン (41 mg、0.57 mmol) を加えた。その後、混合物を90 °Cに加熱し、密封したチューブで夜通し攪拌した。室温に冷まして、ろ過し、濾過物を分取HPLCによって精製することで、褐色油として2-シクロプロピル-5-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-オール (23 mg、収率：21%) を得た。MS：m/z 258.0 (M+H⁺)。 10

【0821】

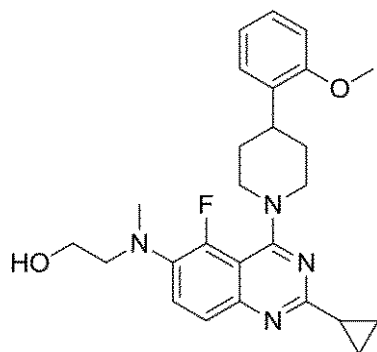
ACN (10 mL) 中の2-シクロプロピル-5-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-オール (23 mg、0.09 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (23 mg、0.1 mmol)、およびBOP (60 mg、0.14 mmol) の懸濁液に、懸濁液が透明になるまでDBU (68 mg、0.45 mmol) を加え、その後、混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を濃縮して分取TLC (DCM/MeOH=20/1) によって精製することで、黄色固形物として{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-5-イル}-メチル-プロピル-アミン (46.9 mg、収率：100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64–7.43 (m, 2H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.08–6.88 (m, 4H), 5.28 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76–3.74 (m, 1H), 3.71–3.59 (m, 1H), 3.55–3.22 (m, 3H), 3.00–2.95 (m, 3H), 2.77–2.75 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.81–1.78 (m, 3H), 1.68–1.64 (m, 2H), 1.31–1.22 (m, 3H), 1.06–1.04 (m, 2H), 0.69–0.67 (m, 2H). MS：m/z 432.3 (M+H⁺)。 20

【0822】

実施例132：2-(2-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)-(メチル)アミノ)エタノールの調製物 30

【0823】

【化225】



【0824】

2-(2-(2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.56–7.48 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6. 50

9.5 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 4H), 1.19–1.14 (m, 2H), 1.00–0.95 (m, 2H). MS: m/z 451.2 (M+H⁺).

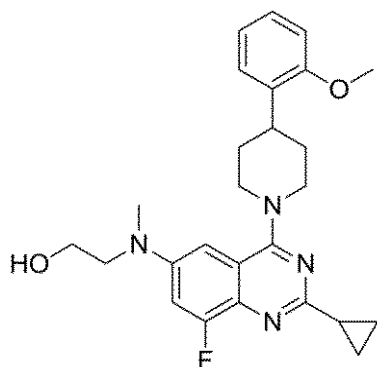
【0825】

実施例133: 2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールの調製物

10

【0826】

【化226】



20

【0827】

実施例の2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールに記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.25–7.08 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.35 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.90–3.85 (m, 5H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29–3.25 (m, 1H), 3.13 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.26–2.23 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 5H), 1.19–1.14 (m, 2H), 1.00–0.95 (m, 2H). MS: m/z 451.2 (M+H⁺).

30

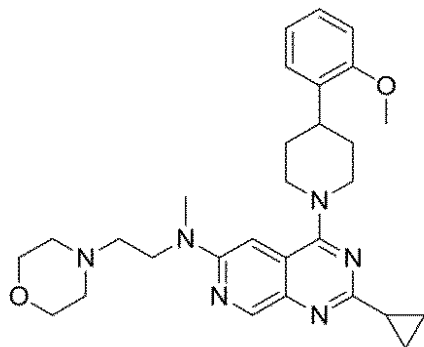
【0828】

実施例134: 2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-アミンの調製物

【0829】

40

【化 2 2 7】



10

【0 8 3 0】

実施例の 2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 8 - メチル - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ = 8.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 5H), 3.71 - 3.65 (m, 4H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 6H), 2.20 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.15 - 1.12 (m, 2H), 1.00 - 0.87 (m, 2H). MS : m/z 503.3 ($M+H^+$).

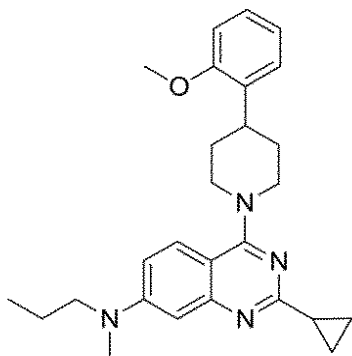
20

【0 8 3 1】

実施例 135 : 2 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - N - メチル - N - プロピルキナゾリン - 7 - アミンの調製物

【0 8 3 2】

【化 2 2 8】



30

【0 8 3 3】

実施例の 2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 8 - メチル - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ = 7.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.00 - 6.82 (m, 3H), 4.65 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 - 3.30 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.62 (m, 4H), 1.28 - 1.13 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS : m/z 431.3 ($M+H^+$).

40

【0 8 3 4】

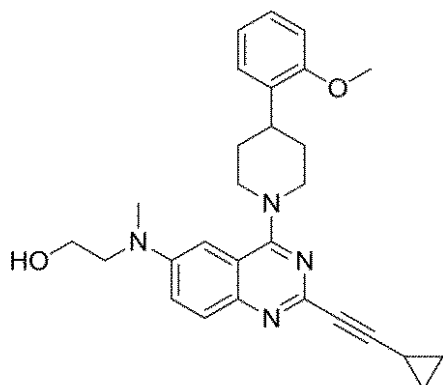
実施例 136 : 2 - ((2 - シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェ

50

ニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) (メチル) アミノ) エタノールの調製物

【0835】

【化229】



10

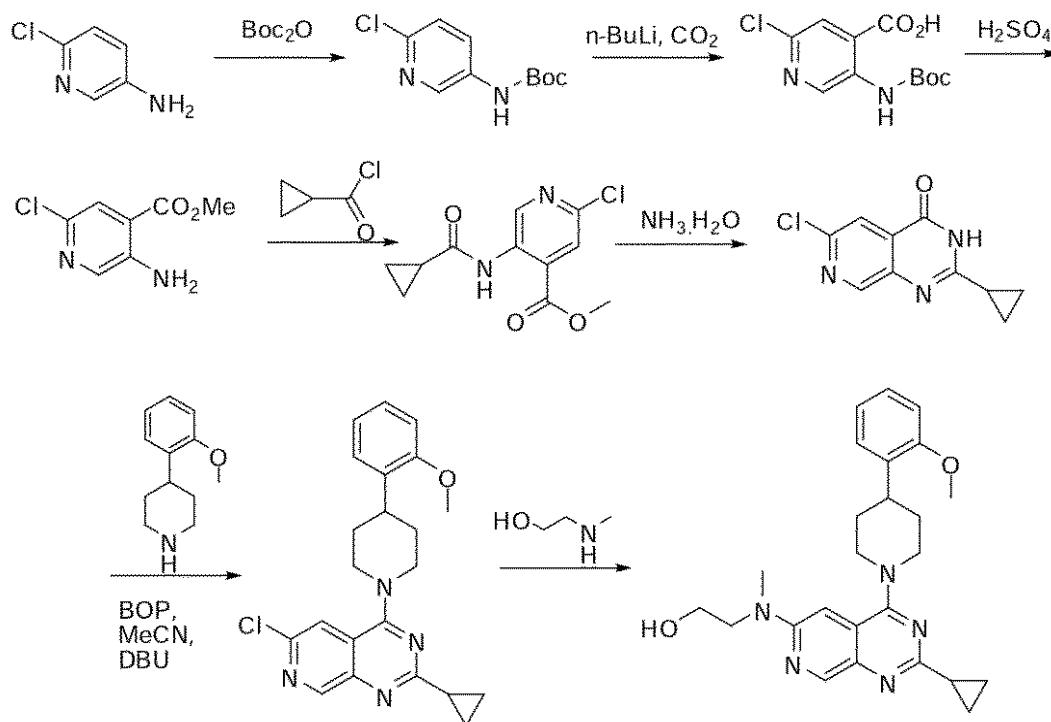
【0836】

2- {2-ジメチルアミノ-4- [4 (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イルアミノ} -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.99-6.88 (m, 3H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 5H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.00-0.86 (m, 4H). MS: m/z 457.2 (M+H⁺).

20

【0837】

【化230】



30

40

【0838】

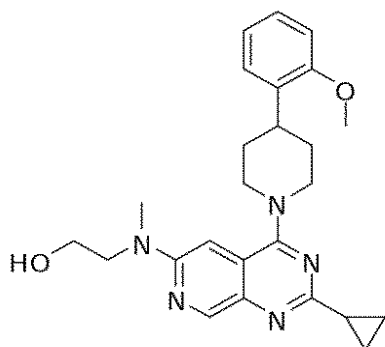
実施例137: 2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -ピリド [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} -メチル-アミノ

50

) -エタノールの調製物

【0839】

【化231】



10

【0840】

DCM (150 mL) 中の6-クロロピリジン-3-イルアミン (10 g、7.7 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で液滴の Boc_2O (18.5 g、8.46 mmol) と DMAP (0.5 g、4 mmol)、(Et₃N) (16.3 g、16.2 mmol) を以下のように加えた。混合物を室温まで温め、18時間攪拌した。反応溶液を乾燥するまで減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE から PE まで / EA = 20 / 1) によって精製することで、黄色固形物として (6-クロロピリジン-3-イル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (13.0 g、収率：76%) を得た。
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ = 8.21 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.47–1.37 (m, 9H).

20

【0841】

THF (100 mL) 中の (6-クロロピリジン-3-イル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (5.6 g、24.6 mmol) の攪拌溶液に、-78 °C において液滴で n-BuLi (29 mL、74.0 mmol) を加えた。混合物を1時間この温度で攪拌した。その後、容器を 0.7 Mbar の圧力になるまで二酸化炭素で満たし、10分間 -40 °C で攪拌した。室温に温めた後、混合物を氷水へ注ぎ入れ、pH 値を pH = 3 に調節した。水相を EA (100 mL x 2) で抽出した。結合した有機質層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空中で蒸発させることで、赤油として 5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-クロロイソニコチン酸の製品 (粗製、8.0 g) を得た。

30

【0842】

メタノール (50 mL) 中の 5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-クロロイソニコチン酸 (粗製、8.0 g) の攪拌溶液に、H₂SO₄ (5.0 mL) を加えた。その後、混合物を夜通し加熱還流した。反応を室温に冷まして、真空中で濃縮した。残留物を水で希釈した。pH = 8 になるまで混合物の水溶液を飽和した NaHCO₃ で中和し、EA (100 mL x 2) で抽出した。結合した有機質層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE から PE / EA = 2 / 1 まで) によって精製することで、黄色固形物として、5-アミノ-2-クロロイソニコチン酸メチルエステル (1.1 g、2工程の収率：24%) を得た。

40

【0843】

DCM (30 mL) 中の 5-アミノ-2-クロロイソニコチン酸メチルエステル (1.3 g、7 mmol) の攪拌溶液に、Et₃N (1.4 g、14 mmol) と 0 °C でシクロプロパンカルボニルクロリド (1.1 g、10.5 mmol) を加えた。混合物は、室温で夜通し攪拌した。混合物を真空中で蒸発させた。残留物を水 (50 mL) で希釈した。水相を EA (80 mL x 2) で抽出した。抽出物を水で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で

50

乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PEからPE/EA=10/1まで）によって精製することで、黄色固形物として（1.0 g、収率：56%）の2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボニル-アミノ）-イソニコチン酸メチルエステルを得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ = 10.56（br s, 1H）, 8.79（s, 1H）, 7.23（s, 1H）, 3.82（s, 3H）, 1.87-1.80（m, 3H）, 0.94-0.83（m, 4H）。

【0844】

NH₃・H₂O（10 mL）中の2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボニル-アミノ）-イソニコチン酸メチルエステル（1.0 g、3.9 mmol）の懸濁液を3日間、加熱還流した。反応を室温に冷まして、乾燥するまで真空で濃縮した。残留物（300 mg、収率：20%）をメタノール洗浄し、それ以上精製することなく次の工程で直接使用した。

10

【0845】

アセトニトリル（8 mL）中の6-クロロ-2-シクロプロピル-3H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オン（200 mg、0.9 mmol）の攪拌溶液に、DIEA（1.24 g、10.9 mmol）と4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン（1.12 g、4.9 mmol）を加えた。混合物は、室温で夜通し攪拌した。混合物を真空で蒸発させた。残留物（180 mg、収率：51%）をメタノール洗浄し、それ以上精製することなく次の工程で直接使用した。

20

【0846】

NMP（1 mL）中の6-クロロ-2-シクロプロピル-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド-〔3, 4-d〕ピリミジン（60 mg、0.15 mmol）の攪拌溶液に、DIEA（40 mg、0.3 mmol）と4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン（68 mg、0.9 mmol）を加えた。混合物を5時間電子レンジで170℃で加熱した。残留物をEA（200 mL）で希釈し、水で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物を分取HPLC（MeCN/H₂O 5/100から95/100まで）によって精製することで、黄色油として（25.8 mg、収率：40%）の2-（〔2-シクロプロピル-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド-〔3, 4-d〕ピリミジン-6-イル〕-メチル-アミノ）-エタノールを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 8.88（s, 1H）, 7.28-7.25（m, 2H）, 7.01-6.94（m, 1H）, 6.62（s, 1H）, 4.49-4.46（m, 2H）, 3.95-3.89（m, 7H）, 3.38-3.32（m, 1H）, 3.25-3.16（m, 5H）, 2.22-2.18（m, 1H）, 2.05-1.87（m, 4H）, 1.20-1.17（m, 2H）, 1.03-0.99（m, 2H）。MS：m/z 434.2（M+H⁺）。

30

【0847】

実施例138：2-（（2-シクロプロピル-4-（4-（3-メトキシチオフェン-2-イル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）（メチル）アミノ）エタノールの調製物

40

【0848】

COc1cc(C2CCN(CC2)c3nc(C4CC4)c5ccc(NCCO)cc53)sc1

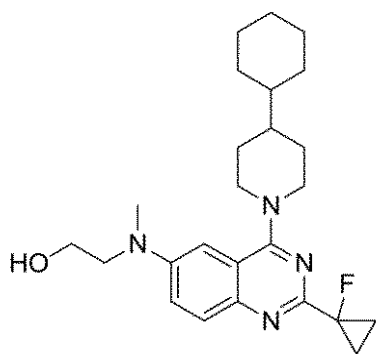
10

2-(2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57–7.52 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34–4.30 (m, 2H), 3.88–3.83 (m, 5H), 3.56–3.53 (m, 2H), 3.25–3.23 (m, 1H), 3.11 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.09–2.00 (m, 3H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.17–1.13 (m, 2H), 0.99–0.95 (m, 2H). MS: m/z 439.2 (M+H⁺)。

20

実施例 139：2-(4-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-(1-フルオロシクロプロピル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノエタノールの調製物

【化 2 3 3】



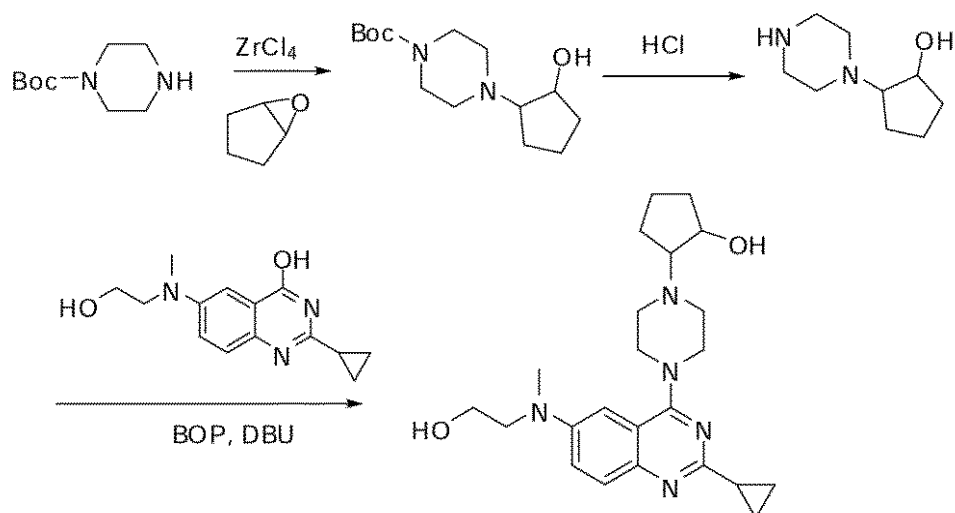
30

2-(2-(2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.83-0.98 (m, 21H). MS: m/z 427.3 (M+H⁺)。

40

50

【化 2 3 4】



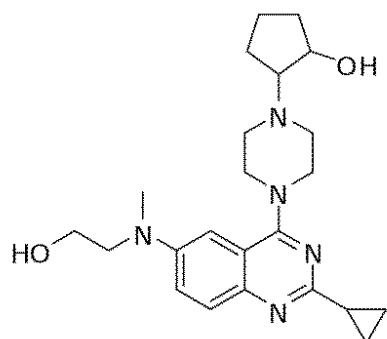
10

実施例 140：2-（4- {2-シクロプロピル-6- [（2-ヒドロキシエチル）-メチル-アミノ] -キナゾリン-4-イル} -ピペラジーン-1-イル）-シクロペンタノールの調製物

【0854】

20

【化 2 3 5】



30

【0855】

2- [（（2-シクロプロピル-4- {2- [（2-メトキシフェニル）-メチル-アミノ] -シクロペンチルアミノ} -キナゾリン-6-イル）-メチル-アミノ] -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR（300 MHz、CD₃OD）：δ = 7.65（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 7.40（dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H）, 6.82（d, J = 2.7 Hz, 1H）, 4.13-3.11（m, 1H）, 3.77-3.73（m, 2H）, 3.65-3.51（m, 4H）, 3.36-3.31（m, 2H）, 3.04（s, 3H）, 2.84-2.68（m, 4H）, 2.52-2.50（m, 1H）, 2.10-1.93（m, 3H）, 1.69-1.62（s, 3H）, 1.12-1.11（m, 1H）, 1.09-1.07（m, 2H）, 0.98-0.94（m, 2H）。MS：m/z 412.2（M+H⁺）。

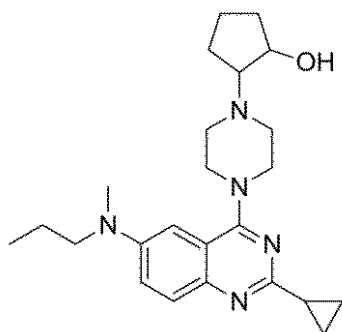
40

【0856】

実施例 141：2- {4- [2-シクロプロピル-6-（メチル-プロピル-アミノ）-キナゾリン-4-イル] -ピペラジーン-1-イル} -シクロペンタノールの調製物

【0857】

【化 2 3 6】



10

【0 8 5 8】

2-[(2-cyclopropyl-4-{2-[(2-methoxyphenyl)-methylamino]-cyclopentylamino}-quinazolin-6-yl)-methylamino]ethanolについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.15–4.12 (m, 1H), 3.63 (brs, 4H), 3.36–3.32 (m, 2H), 2.99–2.64 (m, 4H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 1H), 1.99–1.93 (m, 2H), 1.73–1.43 (m, 5H), 1.12–1.10 (m, 1H), 0.97–0.95 (m, 2H), 0.95–0.93 (m, 5H). MS: m/z 410.2 (M+H⁺).

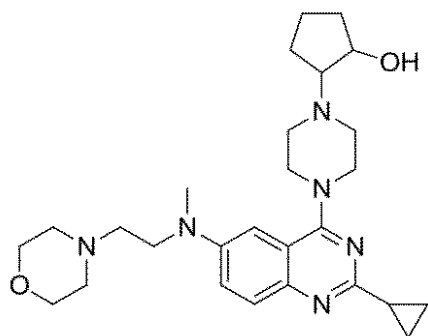
20

【0 8 5 9】

実施例 142: 2-(4-{2-cyclopropyl-6-[methyl-(2-morpholin-4-yl)-ethylamino]-quinazolin-4-yl}-piperidin-1-yl)-cyclopentanolの調製物

【0 8 6 0】

【化 2 3 7】



30

【0 8 6 1】

2-[(2-cyclopropyl-4-{2-[(2-methoxyphenyl)-methylamino]-cyclopentylamino}-quinazolin-6-yl)-methylamino]ethanolについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19–4.17 (m, 1H), 3.87 (brs, 4H), 3.73–3.65 (m, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.00–2.85 (m, 4H), 2.67–2.56 (m, 7H), 2.13–1.97 (m, 3H), 1.75–1.53 (m, 4H), 1.20–1.07 (m, 4H). MS: m/z 481.2 (M+H⁺).

40

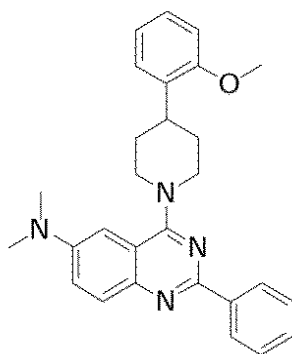
【0 8 6 2】

50

実施例 143: 4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニルキナゾリン-6-イル}-ジメチルアミンの調製物

【0863】

【化238】



10

【0864】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.24 (m, 6H), 6.96-6.89 (m, 3H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.28-3.26 (m, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.02 (bs, 4H). MS: m/z 439.2 (M+H⁺).

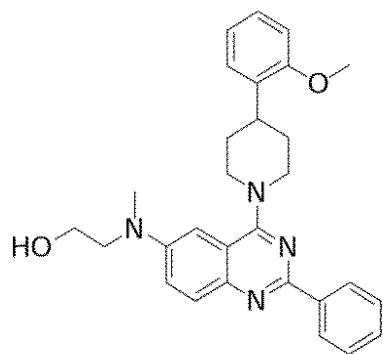
20

【0865】

実施例 144: 2-({4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニルキナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールの調製物

【0866】

【化239】



30

【0867】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 3H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87 (brs, 5H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 4H). MS: m/z 469.2 (M+H⁺).

40

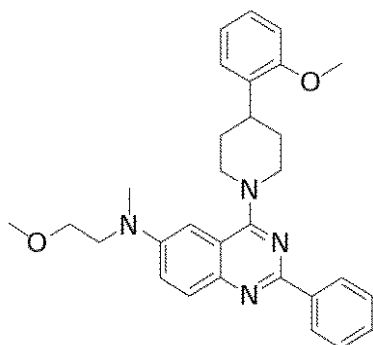
【0868】

50

実施例 145: (2-メトキシエチル)-{4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニルキナゾリン-6-イル}-メチルアミンの調製物

【0869】

【化240】



10

【0870】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.39-3.23 (m, 6H), 3.12 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 4H). MS: m/z 483.2 (M+H⁺).

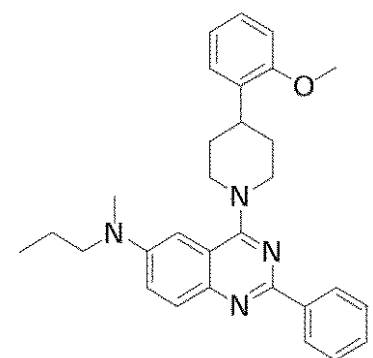
20

【0871】

実施例 146: {4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニルキナゾリン-6-イル}-メチルプロピルアミンの調製物

【0872】

【化241】



30

【0873】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50-7.26 (m, 6H), 7.00-6.93 (m, 3H), 4.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43-3.28 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 2.06 (brs, 4H), 1.71-1.70 (m, 2H), 1.00 (t, 3H). MS: m/z 467.2 (M+H⁺).

40

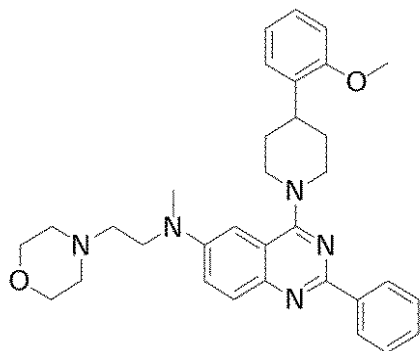
50

【0874】

実施例147：{4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製物

【0875】

【化242】



10

【0876】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.36 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 3H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75-3.64 (m, 6H), 3.41-3.24 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.76-2.51 (m, 6H), 2.06-1.99 (m, 4H). MS: m/z 538.3 (M+H⁺).

20

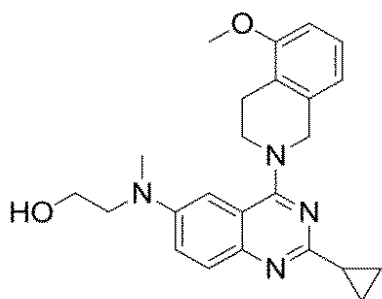
【0877】

実施例148：{ [2-シクロプロピル-4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ }-エタノールの調製物

30

【0878】

【化243】



40

【0879】

2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (brs, 2H), 3.91-3.88 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.05 (s

50

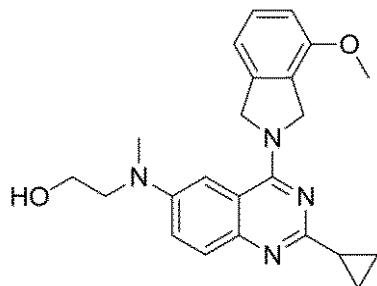
, 3 H), 2.21–2.17 (m, 1 H), 1.17–1.16 (m, 2 H), 0.98–0.95 (m, 2 H). MS: m/z 405.2 ($M+H^+$).

【0880】

実施例149: 2- { [2-シクロプロピル-4- (4-メトキシ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製物

【0881】

【化244】



10

【0882】

2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.33–7.29 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.95–3.89 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.59–3.57 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.42–2.38 (m, 1 H), 1.25–1.22 (m, 2 H), 1.06–1.04 (m, 2 H). MS: m/z 391.2 ($M+H^+$).

20

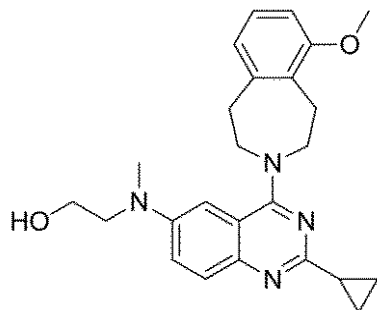
【0883】

実施例150: 2- { [2-シクロプロピル-4- (6-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン-3-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製物

30

【0884】

【化245】



40

【0885】

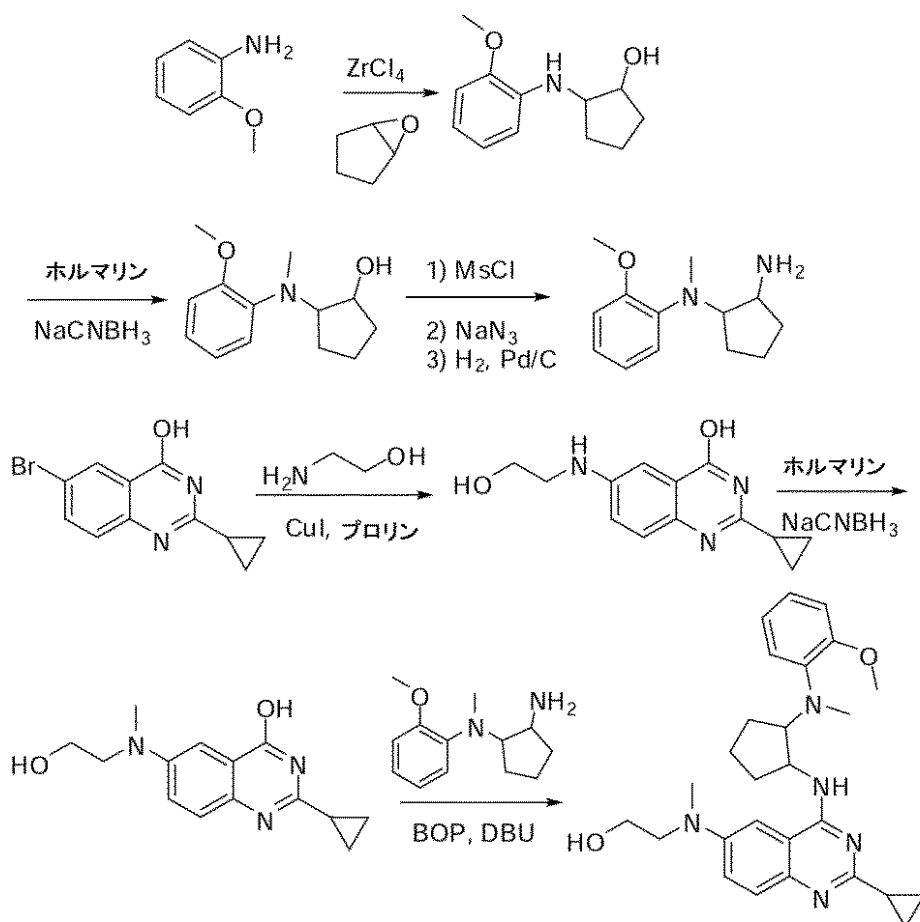
2- ({2-シクロプロピル-4- [4- (2-ジメチルアミノ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.31–7.28 (m, 1 H), 7.13–7.09 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.89–3.84 m, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.57–3.54 (m, 2 H), 3.

50

2.7-3.24 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.20-2.18 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H). MS: m/z 419.2 ($M+H^+$).

【0886】

【化246】

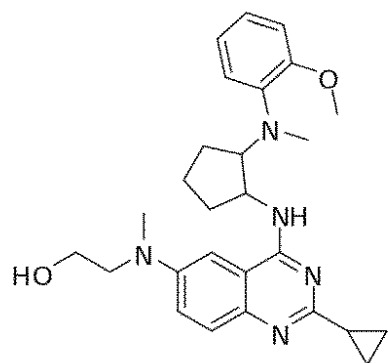


【0887】

実施例151: 2-[(2-シクロプロピル-4-{2-[(2-メトキシフェニル)-メチルアミノ]-シクロペンチルアミノ}-キナゾリン-6-イル))-メチルアミノ]-エタノールの調製物

【0888】

【化247】



【0889】

2-メトキシフェニルアミン (2.34 g, 19.0 mmol) を含む 6-オキサ-
 ビシクロ[3.1.0]ヘキサン (2.0 g, 23.8 mmol) の混合物に、 $ZrCl_4$
 (500 mg) を加え、その後、室温で夜通し攪拌した。結果として得られたものを E

10

20

30

40

50

A (50 mL) で希釈し、結果として生じる固形物をろ過した。濾液を真空で濃縮し、残留物をフラッシュカラム (PE 中の EA: 0~30%) によって精製することで、白色固形物として 2-[(2-メトキシフェニル)-メチル-アミノ]-シクロペンタノール (2.2 g、収率: 53%) を得た。

【0890】

還元的アミノ化による 2-((2-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)シクロペンタノールの調製物は、2-シクロプロピル-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オールに似ている。

【0891】

DCM 中の 2-[(2-メトキシフェニル)-メチル-アミノ]-シクロペンタノール (2.2 g、9.95 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロライド (1.24 g、11 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、混合物を EA (100 mL) で抽出した。抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させた。有機質層を真空で濃縮し、粗製生成物をそれ以上精製することなく次の工程で使用した。

【0892】

粗製生成物を DMF (40 mL) に溶解し、その後、 NaN_3 (715 mg、11 mmol) を加えた。反応溶液を 90 °C に加熱し、夜通し攪拌した。DMF の大部分を取り除くために、結果として得られたものを直接濃縮した。その後、残りの残留物を MeOH (50 mL) に溶解させ、その後、Pd/C (500 mg) を加えた。それを数回 H_2 で脱気し、LC/MS が反応が完了したことを示すまで、 H_2 バルーン圧力下において室温で攪拌した。結果として得られたものをろ過して Pd/C を取り除き、濾液をフラッシュカラム (PE 中の EA: 0~50%) によって精製することで、白色固形物として所望の中間体 N-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-シクロペンタン-1, 2-ジアミン (1.1 g、収率: 50%) を得た。

【0893】

DMSO (20 mL) 中の 6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール (2 g、7.6 mmol) の溶液に、2-アミノエタノール (693 mg、11.4 mmol)、CuI (500 mg)、プロリン (500 mg)、および Cs_2CO_3 (6.4 g、16.7 mmol) を加えた。混合物を N_2 保護下で 90 °C で夜通し攪拌した。結果として得られたものを分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として 2-シクロプロピル-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-キナゾリン-4-オール (1.4 g、収率: 75%) を得た。

【0894】

MeOH (20 mL) 中の 2-シクロプロピル-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-キナゾリン-4-オール (1.4 g、5.7 mmol) の溶液に、ホルマリン (3 mL) を加え、その後、 NaCNBH_3 (28.5 mmol) を加えた。混合物を室温で夜通し攪拌した。結果として得られたものを乾燥するまで濃縮し、残留物をフラッシュカラム (水中の C_{18} -シリカ ACN: 5%~95%) によって精製することで、白色固形物として、2-シクロプロピル-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール生成物 (1.2 g、収率: 81%) を得た。

【0895】

ACN (20 mL) 中の N-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-シクロペンタン-1, 2-ジアミン (100 mg、0.45 mmol) の溶液に、2-シクロプロピル-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (117 mg、0.45 mmol)、BOP (298 mg、0.67 mmol)、および DBU (0.5 mL) を加えた。混合物は、室温で夜通し攪拌した。溶媒を取り除き、残留物を EA (50 mL) に溶かした。混合物をブライン (30 mL x 2) で洗浄した。有機質層を分離し、無水の Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として 2-[(2-シクロプロピル-4-{2-

10

20

30

40

50

[(2-メトキシフェニル) -メチル-アミノ] -シクロペンチルアミノ} -キナゾリン-6-イル) -メチル-アミノ] -エタノール (80 mg、収率：38%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ = 7.38 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63-6.59 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 5H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 4H). MS : m/z 462.2 (M+H⁺).

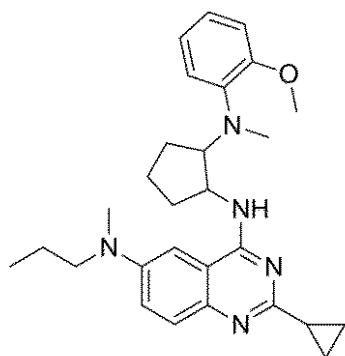
10

【0896】

実施例152 : 2-シクロプロピル-N4-{2-[(2-メトキシフェニル) -メチル-アミノ] -シクロペンチル} -N6-メチル-N6-プロピル-キナゾリン-4, 6-ジアミンの調製物

【0897】

【化248】



20

【0898】

2-[((2-シクロプロピル-4-{2-[(2-メトキシフェニル) -メチル-アミノ] -シクロペンチルアミノ} -キナゾリン-6-イル)) -メチル-アミノ] -エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。

30

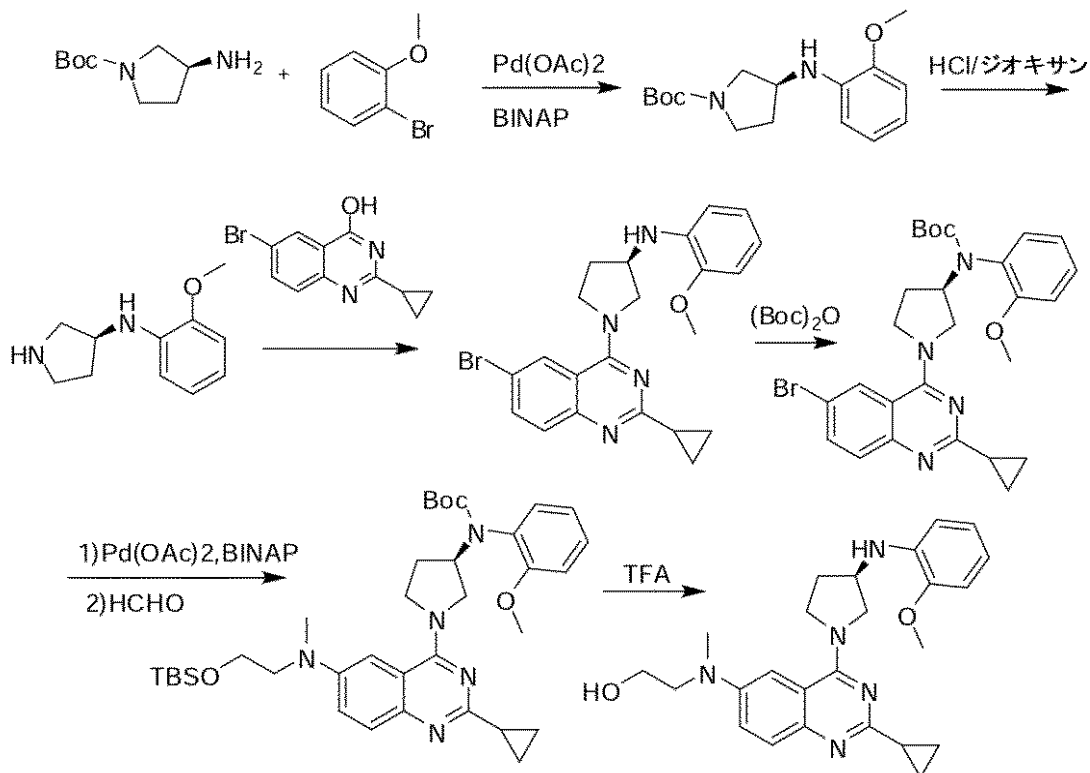
【0899】

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ = 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 5H). MS : m/z 460.3 (M+H⁺).

40

【0900】

【化 2 4 9】

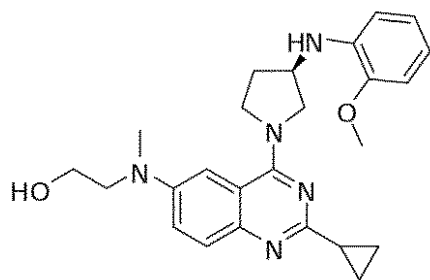


【0901】

実施例 153：2-（{2-シクロプロピル-4-[3-（2-メトキシフェニルアミノ）-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製物

【0902】

【化 2 5 0】



【0903】

無水トルエン（50 mL）中の3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.0 g、5.37 mmol）、1-ブロモ-2-メトキシベンゼン（1.2 g、6.45 mmol）、およびCs₂CO₃（3.5 g、10.8 mmol）の混合物に、BINAP（673 mg、1.1 mmol）とPd（OAc）₂（121 mg、0.54 mmol）を加えた。混合物を16時間N₂下で還流した。混合物を室温に冷まして、DCM（15 mL）で希釈し、ろ過し、濾過物を濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー（PEからPE/EA=50/1-20/1-5/1まで）によって精製することで、黄色の液体として（761 mg、収率：48%）の3-（2-メトキシフェニルアミノ）-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=6.89-6.86（m, 1H）、6.79-6.77（m, 1H）、6.71-6.69（m, 1H）、6.62-6.60（m, 1H）、4.29-4.28（m, 1H）、4.04-4.01（m, 1H）、3.84（s, 3H）、3.76-3.67（m, 1H）、3.54-3.44（m, 2

40

50

H), 3.30–3.20 (m, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

【0904】

EA (10 mL) 中の 3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (761 mg、2.6 mmol) の溶液に、HCl/ジオキサン (10 mL) を加え、その後、混合物を 5 時間室温で攪拌した。混合物を濃縮することで緑色の固形物として (2-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イルアミン塩酸塩 (700 mg、収率：100%) を得た。

【0905】

(BOC)₂O (10 mL) 中の [1-(6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-(2-メトキシフェニル)-アミン (320 mg、0.73 mmol) の懸濁液を 90 °C で夜通し攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE から PE まで / EA = 20 / 1–10 / 1–5 / 1) によって濃縮することで粗製生成物を得て、それをその後分取 HPLC によってさらに精製することで、白色固形物として (364 mg、収率：92%) の [1-(6-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8.09–8.04 (m, 1H), 7.67–7.65 (m, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.05–7.04 (m, 1H), 6.93–6.79 (m, 2H), 5.13–5.06 (m, 1H), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.74–3.58 (m, 5H), 2.25–2.23 (m, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.31–1.29 (m, 9H), 1.11–1.05 (m, 2H), 0.96–0.91 (m, 2H).

【0906】

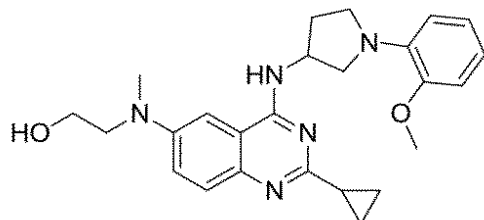
DCM (2 mL) 中の [1-(6-{[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-エチル]-メチルアミノ}-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (50 mg、0.08 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。反応混合物を濃縮して分取 HPLC (NH₄HCO₃) によって精製することで、黄色固形物として (3.1 mg、収率：30%) の 2-({2-シクロプロピル-4-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチルアミノ)-エタノールを得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 6.90–6.88 (m, 1H), 6.81–6.74 (m, 2H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33–4.20 (m, 5H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.84–3.82 (m, 5H), 3.52–3.49 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.37–2.02 (m, 4H), 1.19–0.88 (m, 4H). MS : m/z 434.2 (M+H⁺).

【0907】

実施例 154 : 2-((2-シクロプロピル-4-(1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル) (メチル)アミノ)エタノールの調製物

【0908】

【化 2 5 1】



【0 9 0 9】

2-({2-シクロプロピル-4-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.92-6.78 (m, 5H), 6.31 (br s, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 5H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H). MS: m/z 434.2 (M+H⁺).

10

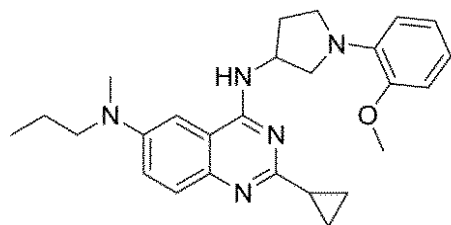
【0 9 1 0】

実施例 155: 2-シクロプロピル-N4-(1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)-N6-メチル-N6-プロピルキナゾリン-4,6-ジアミンの調製物

20

【0 9 1 1】

【化 2 5 2】



30

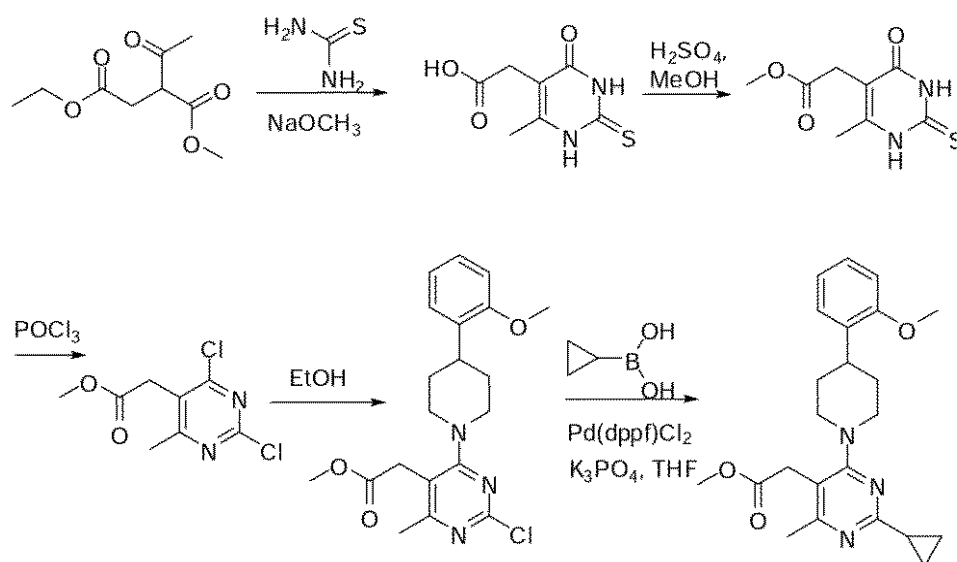
【0 9 1 2】

2-({2-シクロプロピル-4-[3-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.82-7.76 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.94-6.80 (m, 4H), 6.49 (br s, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 3H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS: m/z 432.2 (M+H⁺).

40

【0 9 1 3】

【化 2 5 3】



10

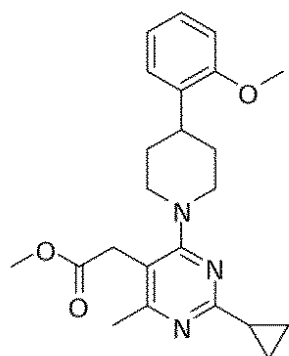
【0 9 1 4】

実施例 1 5 6：メチル 2-（2-シクロプロピル-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-6-メチルピリミジン-5-イル）酢酸塩の調製物

20

【0 9 1 5】

【化 2 5 4】



30

【0 9 1 6】

チオ尿素（7.1 g、93.5 mmol）と 2-アセチル-コハク酸 4-エチルエステル 1-メチルエステル（20.0 g、92.6 mmol）を、メタノール（300 mL）中のナトリウム（4.3 g、186.9 mmol）の溶液に室温に加え、混合物を 18 時間 N2 還流下で撹拌する。冷ました後、沈殿物をろ過にかけて取り除き、0 °C の HCl（12 N）に撹拌しながら加えた。白色沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させることで、白色粉末（7.0 g、収率：37%）として表題化合物を得た。MS：m/z 200.7（M+H⁺）。

40

【0 9 1 7】

メタノール（150 mL）中の（6-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-酢酸（7.0 g、35.0 mmol）の撹拌溶液に、H₂SO₄（7.0 mL）を加えた。その後、混合物を夜通し加熱還流した。反応を室温に冷まして濃縮した。残留物を水と EA で洗浄した。固形物を乾燥するまで真空で蒸発させることで、白色固形物として（6.1 g、収率：81.3%）の（6-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）酢酸メチルエステルを得た。

【0 9 1 8】

50

POCl₃ (100 mL) 中の (6-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-酢酸メチルエステル (6.1 g、28.5 mmol) の溶液に。その後、混合物を2日間加熱還流した。反応を室温に冷まして、真空中で濃縮した。そして、液滴で氷水 (150 mL) へ加えた。pH=8 になるまで混合物の水溶液を飽和した NaHCO₃ で中和し、EA (150 mL x 2) で抽出した。結合した有機質層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE から PE まで / EA = 5 / 1) によって精製することで、黄色固形物として (2.7 g、収率: 39.1%) の (2, 4-ジクロロ-6-メチル-ピリミジン-5-イル) 酢酸メチルエステルを得た。MS: m/z 235.1 (M+H⁺)。 10

【0919】

エタノール (20 mL) 中の (2, 4-ジクロロ-6-メチル-ピリミジン-5-イル)-酢酸メチルエステル (1.15 g、4.9 mmol) の攪拌溶液に、DIEA (1.26 g、9.8 mmol) と 4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン (1.0 g、4.4 mmol) を加えた。混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA 10/1 から 5/1) によって精製することで、黄色固形物として、950 mg (収率: 50%) の {2-クロロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル (450 mg) MS Calculated 389.1, observed [M+H] = 390.2. と、{4-クロロ-2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル (400 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 4.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.00 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.91-1.63 (m, 2H). MS: m/z 390.5 (M+H⁺)。 20

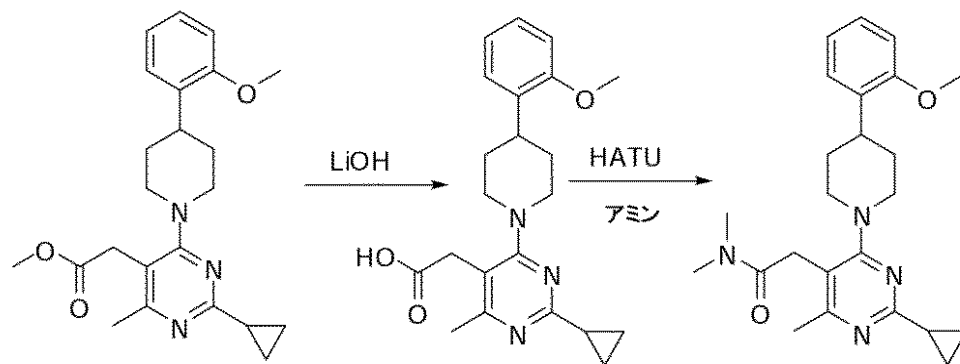
【0920】

THF (30 mL) 中の {2-クロロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル (500 mg、1.3 mmol)、シクロプロパンボロン酸 (280 mg、3.25 mmol)、および K₃PO₄ (827 mg、3.9 mmol) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (150 mg、0.18 mmol) を加えた。混合物を18時間 N₂ 下において 90 °C で攪拌し、室温に冷まし、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。残留物を EA (200 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空中で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE から PE まで / EA = 20 / 1) によって精製することで、黄色固形物として (210 mg、収率: 40%) の {2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステルを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28-7.18 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.90 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.09-0.95 (m, 4H). MS: m/z 396.3 (M+H⁺)。 30

【0921】

40

【化 2 5 5】



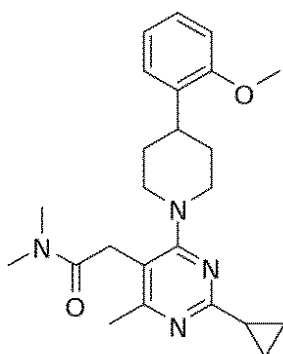
10

【0 9 2 2】

実施例 1 5 7 : 2 - { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - N , N - ジメチルアセトアミドの調製物

【0 9 2 3】

【化 2 5 6】



20

【0 9 2 4】

THF (1 0 m L) 中の { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - 酢酸メチルエステル (1 . 0 g 、 6 . 4 m m o l) と水 (2 m L) 中の L i O H (0 . 6 1 g 、 2 5 . 6 m m o l) の混合物を、液滴で加えた。反応混合物を室温で夜通し攪拌した。p H = 2 になるまで混合物を 1 N の H C l で酸性化した。懸濁液をろ過し、ケーキを水 (1 0 m L x 2) で洗浄し、その後、乾燥するまで真空中で蒸発させることで、黄色固形物として (1 3 0 m g 、 収率 : 4 8 %) の { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - 酢酸を得た。

30

【0 9 2 5】

DMF (2 m L) 中の { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - 酢酸 (6 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の攪拌溶液に、H A T U (9 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) とジメチルアミン (0 . 1 5 m L 、 0 . 3 m m o l) を加えた。混合物は、室温で夜通し攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を分取 H P L C (M e C N / H ₂ O 5 / 1 0 0 から 9 5 / 1 0 0) によって精製することで、白色固形物として (3 0 m g 、 収率 : 4 7 %) の 2 - { 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 - メチル - ピリミジン - 5 - イル } - N , N - ジメチルアセトアミドを得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : δ = 7 . 2 6 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 6 . 9 8 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 7 1 - 3 . 6 0 (m , 4 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 1 (m , 4 H) , 3 . 2 2 - 2 . 9 5 (m , 5 H) , 2 . 5 3 (s , 3 H) , 2 . 1 4 - 2

40

50

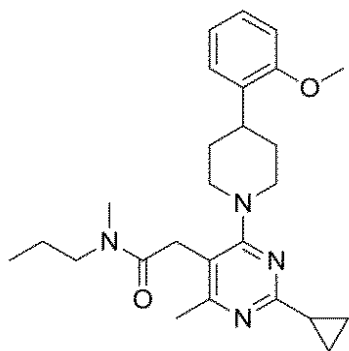
. 09 (m, 1H), 1.92 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.13–0.95 (m, 4H). MS: m/z 409.3 ($M+H^+$).

【0926】

実施例158: 2- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N-メチル-N-プロピル-アセトアミドの調製物

【0927】

【化257】



10

【0928】

2- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミドについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.25-7.22$ (m, 2H), 6.98 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67–3.62 (m, 4H), 3.44–3.32 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 3H), 3.02–2.95 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13–2.09 (m, 1H), 1.92–1.55 (m, 6H), 1.12–1.10 (m, 2H), 0.98–0.88 (m, 4H). MS: m/z 437.3 ($M+H^+$).

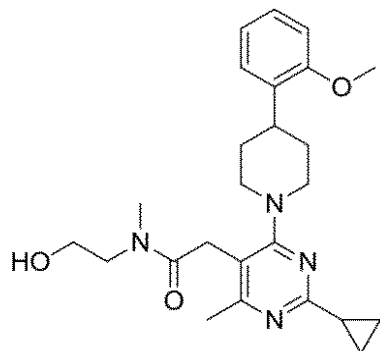
20

【0929】

実施例159: 2- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチル-アセトアミドの調製物

【0930】

【化258】



30

40

【0931】

2- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミドについて記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta=7.29-7.24$ (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 2H), 3.8

50

7-3.79 (m, 5H), 3.66-3.59 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H). MS: m/z 4329.3 (M+H⁺).

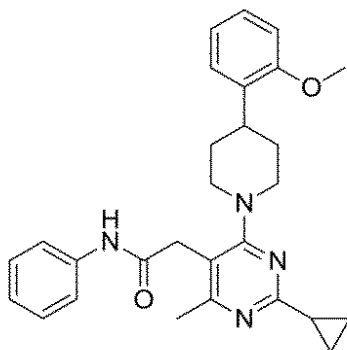
【0932】

実施例160: 2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-1-フェニル-エタノンの調製物

【0933】

10

【化259】



20

【0934】

2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミドについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=8.04 (br s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.98 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.20-3.09 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 2H). MS: m/z 457.2 (M+H⁺).

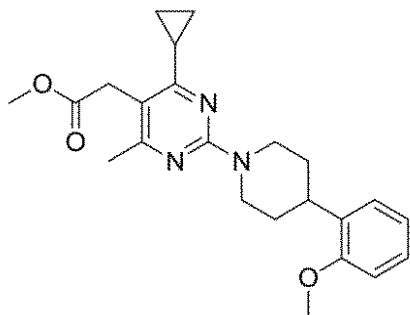
30

【0935】

実施例161: {4-シクロプロピル-2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステルの調製物

【0936】

【化260】



40

【0937】

2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミドについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

50

) : $\delta = 7.25 - 7.19$ (m, 2H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), $3.74 - 3.62$ (m, 5H), $3.26 - 3.20$ (m, 1H), $2.94 - 2.88$ (m, 2H), 2.41 (s, 3H), $2.03 - 1.99$ (m, 1H), $1.91 - 1.88$ (m, 2H), $1.71 - 1.61$ (m, 2H), $1.17 - 1.13$ (m, 2H), $0.97 - 0.92$ (m, 2H).
MS : m/z 396.2 ($M + H^+$).

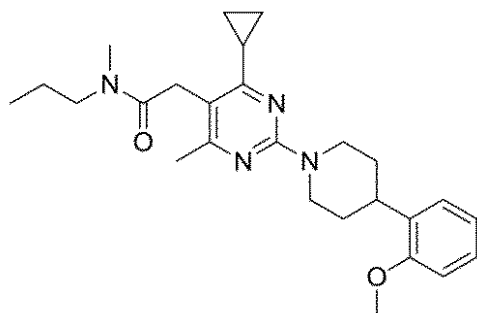
【0938】

実施例162 : 2- {4-シクロプロピル-2- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N-メチル-N-プロピル-アセトアミドの調製物

10

【0939】

【化261】



20

【0940】

実施例の2- {2-シクロプロピル-4- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N, N-ジメチル-アセトアミドで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 7.24 - 7.20$ (m, 2H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), $3.45 - 3.40$ (m, 2H), $3.26 - 3.20$ (m, 1H), $3.15 - 3.01$ (m, 3H), 2.90 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), $1.89 - 1.85$ (m, 3H), $1.73 - 1.58$ (m, 4H), $1.17 - 0.88$ (m, 7H). MS : m/z 437.3 ($M + H^+$).

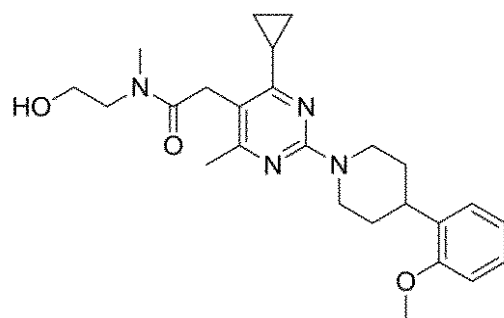
30

【0941】

実施例163 : 2- {4-シクロプロピル-2- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル] -6-メチル-ピリミジン-5-イル} -N-(2-ヒドロキシーエチル)-N-メチル-アセトアミドの調製物

【0942】

【化262】



40

【0943】

実施例の2- {2-シクロプロピル-4- [4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン

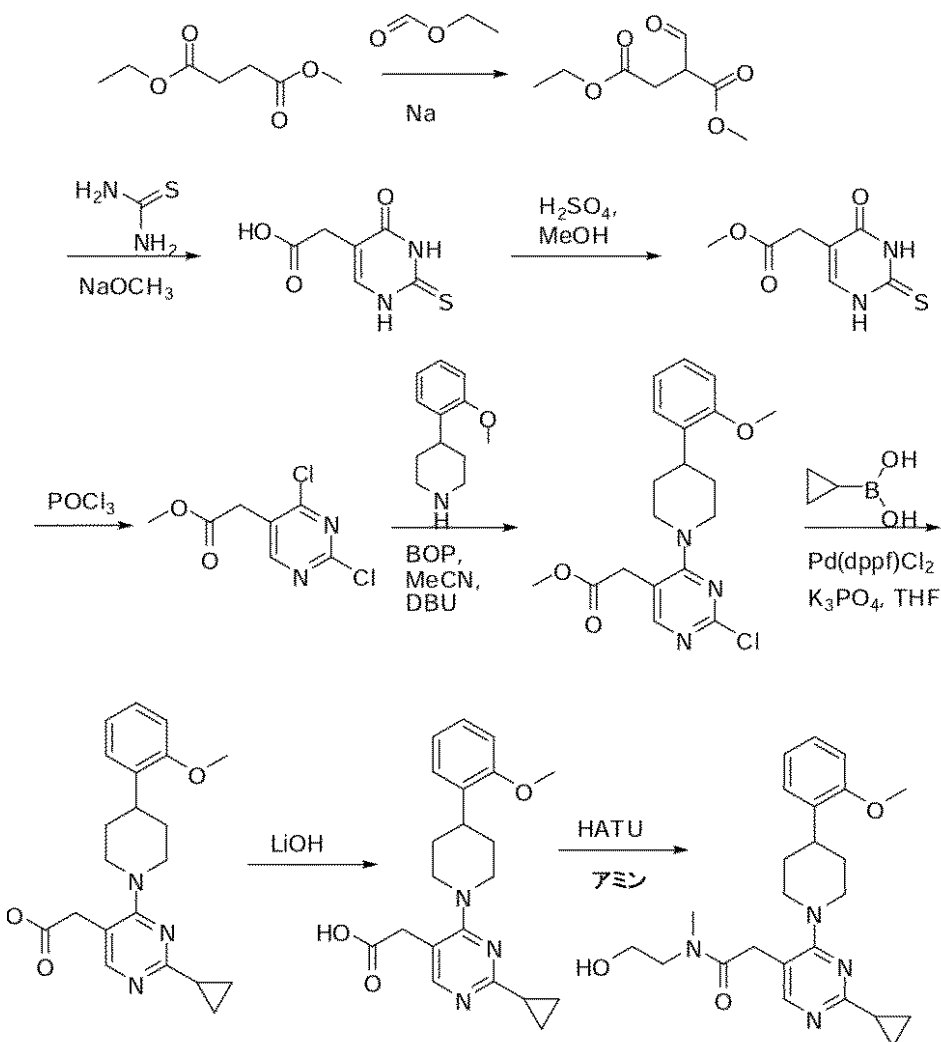
50

ン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミドに記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24–7.19 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.89–3.77 (m, 7H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.25–3.22 (m, 4H), 2.90 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90–1.63 (m, 5H), 1.17–1.15 (m, 2H), 0.94–0.89 (m, 2H). MS: m/z 439.3 (M+H⁺).

【0944】

10

【化263】



30

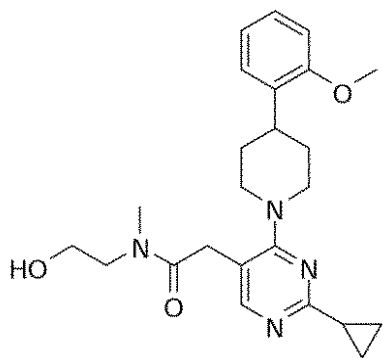
【0945】

40

実施例164: 2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピル-アセトアミドの調製物

【0946】

【化 2 6 4】



10

【0 9 4 7】

ジエチルエーテル（400 mL）中のナトリウム（7.0 g、304 mmol）の攪拌溶液に、コハク酸エチルエステルメチルエステル（50 g、287 mmol）とギ酸エチルエステル（36.1 g、488 mmol）を加えた。混合物を5時間還流した。室温へ冷ました後に、ナトリウムが完全に溶けるまで水を混合物に加え、水層を分離した。水層を6 MのHClによって中和し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和したNaHCO₃で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をそれ以上精製することなく次の工程で直接使用した。

【0 9 4 8】

チオ尿素（19.7 g、259 mmol）と2-ホルミル-コハク酸4-エチルエステル1-メチルエステル（56 g、259 mmol）を、メタノール（400 mL）中のナトリウム（12 g、518 mmol）の溶液に室温で加え、混合物を18時間N₂還流下で攪拌した。冷ました後、沈殿物をろ過にかけて取り除き、0 °CのHCl（12 N）に攪拌しながら加えた。白色沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させることで、白色粉末として表題化合物（4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-酢酸（25 g、収率：35%）を得た。

20

【0 9 4 9】

メタノール（300 mL）中の（4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-酢酸（25 g、134.4 mmol）の攪拌溶液に、H₂SO₄（15 mL）を加えた。その後、混合物を夜通し加熱還流した。反応を室温に冷まして濃縮した。残留物を水とEAで洗浄した。固形物を乾燥するまで真空で蒸発させることで、白色固形物として（13 g、収率：52%）の（4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-酢酸メチルエステルを得た。

30

【0 9 5 0】

POCl₃（100 mL）中の（4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル）-酢酸メチルエステル（13 g、65 mmol）の攪拌溶液に。その後、混合物を2日間加熱還流した。反応を室温に冷まして濃縮した。そして、液滴で氷水（150 mL）へ加えた。pH=8になるまで混合物の水溶液を飽和したNaHCO₃で中和し、EA（200 mL x 2）で抽出した。結合した有機質層をブライン（80 mL）で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PEからPE/EA=5/1）によって精製することで、黄色固形物として（7.9 g、収率：55%）の（2, 4-ジクロロ-6-メチル-ピリミジン-5-イル）-酢酸メチルエステルを得た。

40

【0 9 5 1】

エタノール（20 mL）中の（2, 4-ジクロロ-6-メチル-ピリミジン-5-イル）-酢酸メチルエステル（1.2 g、5.5 mmol）の攪拌溶液に、DIEA（1.24 g、10.9 mmol）と4（2-メトキシフェニル）-ピペリジン（1.12 g、4.9 mmol）を加えた。混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA 10/1から5/1）によって精

50

製することで、黄色固形物として（1.0 g、収率：40%）{2-クロロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステルを得た。MS Calculated 375.1, observed [M+H] = 376.3.

【0952】

THF（30 mL）中の{2-クロロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル（800 mg、2.1 mmol）、シクロプロパンボロン酸（542 mg、6.3 mmol）、および K_3PO_4 （1.34 mg、6.3 mmol）の混合物に、Pd(dppf)Cl₂（120 mg、0.21 mmol）を加えた。混合物を18時間N₂下において90°Cで攪拌し、室温に冷まして、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。残留物をEA（200 mL）で希釈し、水で洗浄し、無水のNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過した。濾液を真空で蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（PEからPEまで/EA=20/1）によって精製することで、黄色固形物として（180 mg、収率：22.5%）の{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステルを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=8.13（s, 1H）, 7.24-7.22（m, 2H）, 6.98（t, J=7.6 Hz, 1H）, 6.92（d, J=7.6 Hz, 1H）, 3.95-3.88（m, 5H）, 3.76（s, 3H）, 3.59（s, 2H）, 3.26-3.18（m, 1H）, 3.04（t, J=12.0 Hz, 2H）, 2.17-2.11（m, 1H）, 1.94-1.73（m, 4H）, 1.15-0.98（m, 4H）。MS：m/z 382.3（M+H⁺）。

【0953】

THF（10 mL）中の{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル（180 mg、0.47 mmol）と水中のLiOHの混合物を液滴で加えた。反応混合物を室温で夜通し攪拌した。pH=2になるまで混合物の水溶液をHClで酸性化した。懸濁液をろ過し、ケーキを水（10 mL x 2）で洗浄し、その後、乾燥するまで真空で蒸発させることで、黄色固形物として（90 mg、収率：52%）の{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸を得た。

【0954】

DMF（2 mL）中の{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸（60 mg、0.15 mmol）の攪拌溶液に、HATU（90 mg、0.24 mmol）とジメチルアミン（0.15 mL、0.3 mmol）を加えた。混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を真空で蒸発させ、残留物を分取HPLC（MeCN/H₂O 5/100から95/100）によって精製することで、白色固形物として（30 mg、収率：47%）の2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N,N-ジメチルアセトアミドを得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=8.08（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.24-7.21（m, 2H）, 6.98-6.90（m, 2H）, 3.87-3.74（m, 8H）, 3.61-3.45（m, 3H）, 3.32-3.16（m, 1H）, 3.14-2.96（m, 5H）, 2.14-2.11（m, 1H）, 1.91（t, J=12.0 Hz, 2H）, 1.78（q, J=12.0 Hz, 2H）, 1.12-0.97（m, 4H）。MS：m/z 425.2（M+H⁺）。

【0955】

実施例165：2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピルアセトアミドの調製物

10

20

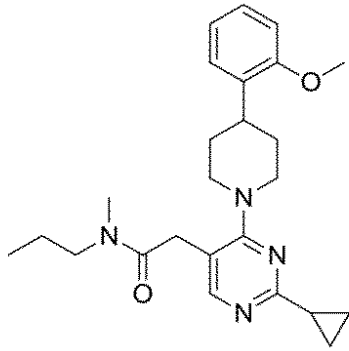
30

40

50

【0956】

【化265】



10

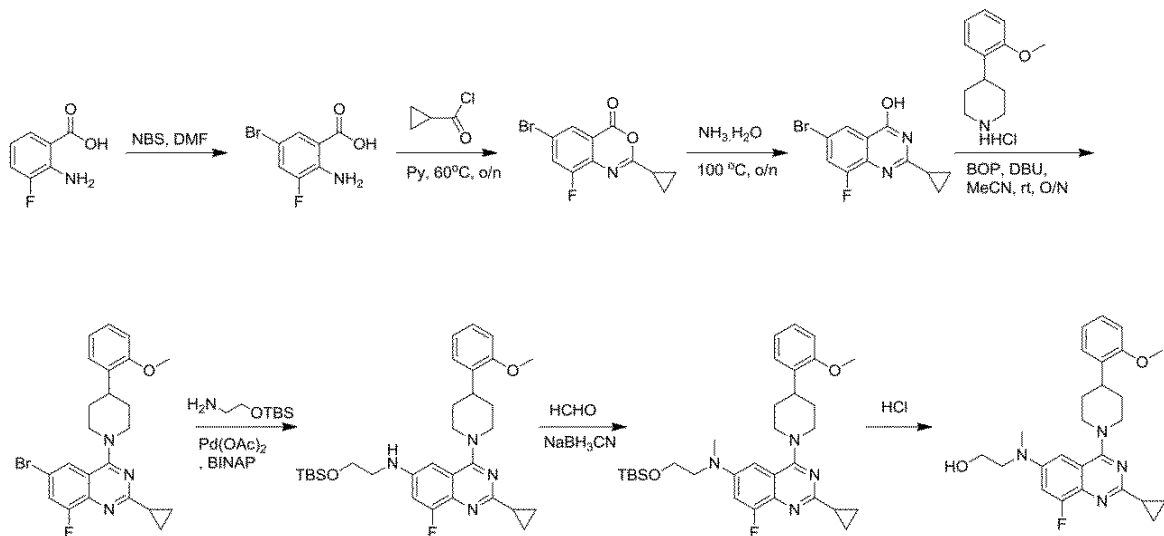
【0957】

2-〔2-シクロプロピル-4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-6-メチル-ピリミジン-5-イル〕-N,N-ジメチル-アセトアミドについて記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.22-2.94 (m, 7H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H). MS: m/z 423.3 (M+H⁺).

20

【0958】

【化266】



30

40

【0959】

実施例166: 2-(〔2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0960】

COc1ccc(cc1)C2CCN(C2)c3nc(C4CC4)n(c3)c5cc(F)cc(NCCO)c5

10

工程1：-10℃のDMF（10mL）中の2-アミノ-3-フルオロ安息香酸（1.0g、6.45mmol）の溶液に、DMF（4mL）中のNBS（1.15g、6.45mmol）を10分間液滴で加えた。追加の完了後、反応混合物を1時間-10℃で攪拌した。反応を硫酸水素ナトリウム溶液（50mL）でクエンチし、大量の固形物が沈殿した。結果として生じる固形物を濾過によって集め、真空中で乾燥させることで、黄色固形物として2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロ安息香酸（1.2g、収率：80%）を得た。

20

工程 2：ピリジン（12 mL）中の 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸（1.2 g、5.17 mmol）の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド（807 mg、7.76 mmol）を加えた。反応混合物を夜通し 60 °C で攪拌した。氷バッチで 0 °C に冷まして氷水（100 mL）へ注ぎ入れた後、結果として生じる懸濁液をろ過して乾燥させることで、黄色固形物として 6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン（751 mg、収率：51%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ = 8.12（dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H）, 7.98（s, 1H）, 2.08–1.95（m, 1H）, 1.20–1.10（m, 4H）。

30

工程 3 : $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mL、28%) 中の 6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4H-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン (751 mg、2.64 mmol) の懸濁液を、密封したチューブ内で 100 °C で夜通し加熱した。室温に冷ました後、結果として生じる固形物をろ過し、ケーキを水で洗浄して乾燥させることで、黄色固形物として 6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロキナゾリン-4-オール (521 mg、収率 : 69%) を得た。MS : m/z 282. 8 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

工程4: ACN (20 mL) 中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロキナゾリン-4-オール (200 mg, 0.71 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (177 mg, 0.78 mmol)、およびBOP (471 mg, 1.07 mmol) の懸濁液に、DBU (540 mg, 3.55 mmol) を加えた。その後、混合物を室温で夜通し攪拌した。結果として生じる固形物を濾過によって集め、真空中で乾燥させることで、白色固形物として6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン (179 mg、収率: 55%) を得た。MS: m/z 455.8 ($M+H^+$)。

40

工程5：無水トルエン（10 mL）中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン（179 mg、0.39 mmol）の溶液に、BINAP（73 mg、0.117 mmol）、Pd(OAc)₂（13 mg、0.059 mmol）、およびCs₂CO₃（254 mg、0.78 mmol）を

50

加え、5分間N₂でパージし、2-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルアミン(138mg、0.79mmol)を加えた。混合物をN₂下で夜通し攪拌した。室温に冷ました後、混合物をろ過した。濾液を濃縮することで、粗製生成物として、N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルキナゾリン-6-アミン(375mg、粗製)を得て、これをそれ以上精製することなく次の工程に使用した。MS:m/z 550.9 (M+H⁺)。

【0966】

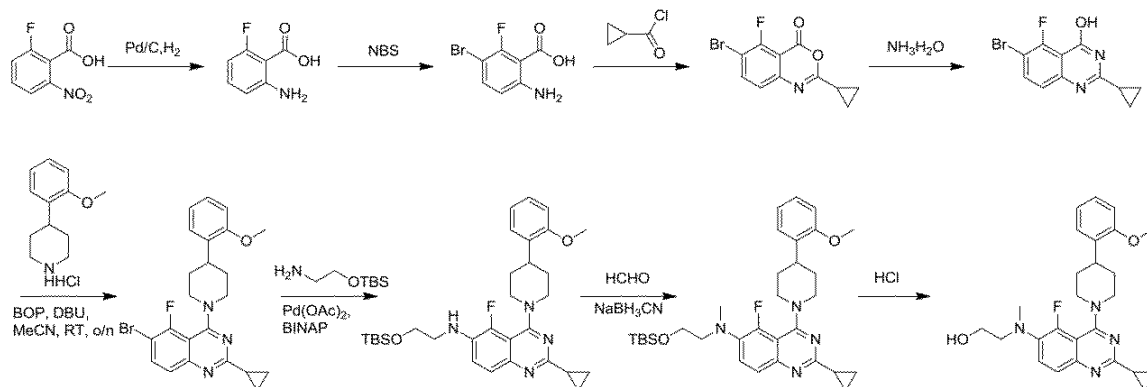
工程6: MeOH(30mL)中のN-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルキナゾリン-6-アミン(粗製、375mg、~0.39mmol)の溶液に、HCHO(0.6mL、H₂O中の40%、7.8mmol)、NaBH(AcO)₃(827mg、3.9mmol)、およびNaBH₃CN(246mg、3.9mmol)を加えた。その後、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。反応は飽和したNaHCO₃水溶液でクエンチした。混合物をEA(30mL x 2)で抽出した。有機質層をブラインで洗浄してNa₂SO₄で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物(381mg、粗製)をそれ以上精製することなく次の工程に使用した。MS:m/z 564.9 (M+H⁺)。

【0967】

工程7: MeOH(20mL)中のN-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルキナゾリン-6-アミン(粗製、381mg、~0.39mmol)の溶液に、飽和したHCl(0.1mL)を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。pHを7~8になるまでNH₃・H₂Oを加えた。混合物を濃縮し、残留物を分取TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製することで、黄色固形物として2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール(20mg、3工程の収率:11%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.24-7.21(m, 2H), 7.06(dd, J=13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.96(t, J=8.0 Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 4.36(d, J=13.2 Hz, 2H), 3.88-3.86(m, 5H), 3.54-3.52(m, 2H), 3.28-3.11(m, 3H), 3.03(s, 3H), 2.27-2.25(m, 1H), 1.98-1.86(m, 4H), 1.16-1.14(m, 2H), 0.99-0.96(m, 2H)。MS:m/z 451.2 (M+H⁺)。

【0968】

【化268】

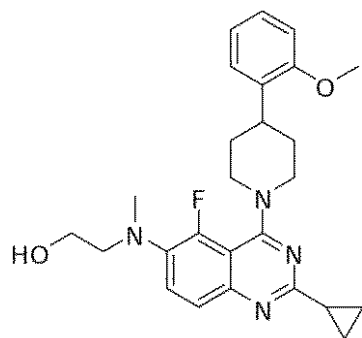


【0969】

実施例 167: 2-({2-シクロプロピル-5-フルオロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0970】

【化269】



10

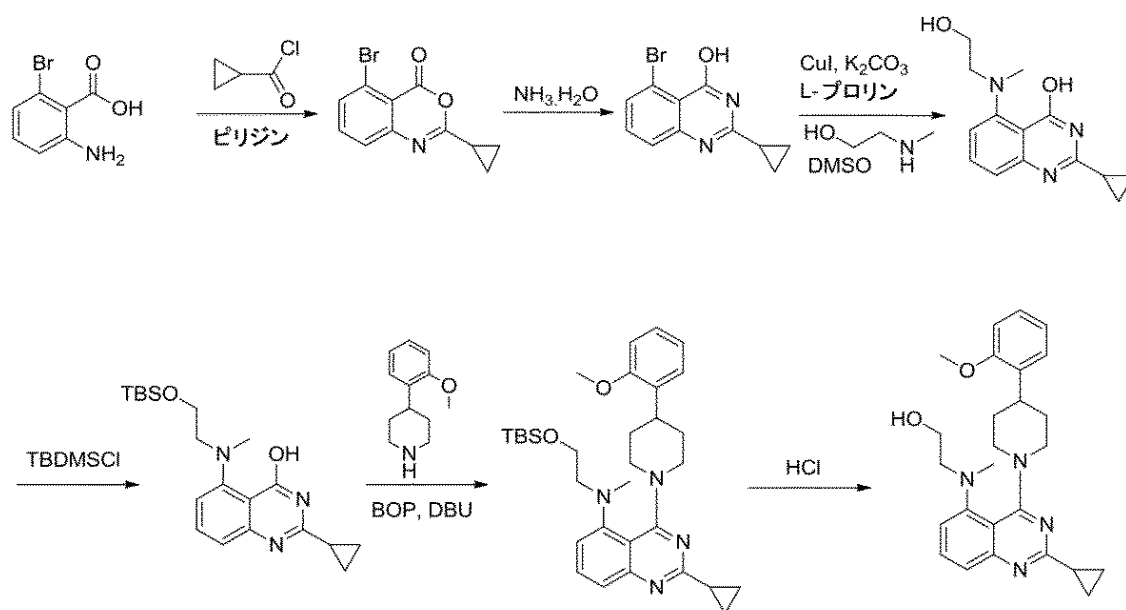
【0971】

実施例の 2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールに記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56–7.48 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 4H), 1.19–1.14 (m, 2H), 1.00–0.95 (m, 2H).

MS: m/z 451.2 (M+H⁺).

【0972】

【化270】



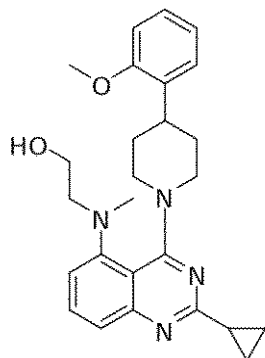
30

40

実施例 168: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-5-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

【0973】

【化 271】



10

【0974】

工程1：ピリジン（20 mL）中の2-アミノ-6-ブロモ安息香酸（2 g、9.3 mmol）の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド（1.25 mL、13.9 mmol）を加えた。反応混合物を夜通し60°Cで撹拌した。0°Cに冷まし、氷水（100 mL）へ注ぎ入れ、結果として生じる懸濁液をろ過して乾燥させることで、白色固形物として5-ブロモ-2-シクロプロピル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン（1.75 g、収率：71%）を得た。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃）：δ = 7.68（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.53（t, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.44（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 1.95–1.90（m, 1H）, 1.31–1.27（m, 2H）, 1.16–1.11（m, 2H）.

20

【0975】

工程2：NH₃・H₂O（50 mL、28%）中の5-ブロモ-2-シクロプロピル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン（1 g、3.79 mmol）の懸濁液を夜通し還流加熱した。室温に冷ましてろ過し、ケーキを水で洗浄して乾燥させることで、白色固形物として5-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール（450 mg、45%の収率）を得た。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃）：δ = 7.64–7.62（m, 1H）, 7.56–7.53（m, 1H）, 7.50–7.47（m, 1H）, 1.84–1.82（m, 1H）, 1.32–1.28（m, 2H）, 1.17–1.13（m, 2H）.

30

【0976】

工程3：5分間N₂でパージした後、DMSO（4 mL）中の5-ブロモ-2-シクロプロピル-キナゾリン-4-オール（215 mg、0.81 mmol）、L-プロリン（47 mg、0.41 mmol）、CuI（46 mg、0.24 mmol）、およびK₂CO₃（224 mg、1.62 mmol）の懸濁液に、2（メチルアミノ）エタノール（91 mg、1.22 mmol）を加えた。その後、混合物は90°Cに加熱し、密封したチューブで夜通し撹拌した。室温に冷ました後、反応物をろ過した。濾液を乾燥するまで濃縮して、残留物を分取HPLC（添加剤としてNH₄HCO₃）によって精製することで、褐色油として2-シクロプロピル-5-（（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）キナゾリン-4-オール（50 mg、収率：23%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 10.73（br s, 1H）, 7.55（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.19（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.01（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.40（br s, 1H）, 3.76–3.72（m, 2H）, 3.35–3.30（m, 2H）, 2.87（s, 3H）, 1.93–1.87（m, 1H）, 1.30–1.20（m, 2H）, 1.13–1.08（m, 2H）. MS：m/z 260.0（m+H⁺）

40

【0977】

工程4：DCM（5 mL）中の2-シクロプロピル-5-（（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）キナゾリン-4-オール（25 mg、0.097 mmol）の溶液に、TBSCl（16 mg、0.106 mmol）とTEA（19.6 mg、0.194 mmol）を加えた。

50

mol)を加え、混合物を2時間室温で撹拌した。しかし、LC-MSは反応を示さなかった。したがって、混合物を乾燥するまで濃縮し、残留物をMeCN(5mL)に溶解し、その後、K₂CO₃(27mg、0.194mmol、2eq.)とTBSCl(16mg、0.106mmol、1.1eq)を加えた。混合物を4時間60°Cで撹拌した。LC-MSは反応が完了したことを示した。反応を水(10mL)によってクエンチした。水相をDCM(20mL x 3)で抽出した。抽出物をブライン(20mL x 2)洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物(40.6mg、収率:>100%)をそれ以上精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=10.55(brs, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.13-7.08(m, 1H), 6.95-6.91(m, 1H), 3.84(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.41(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.03(s, 3H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.30-1.25(m, 2H), 1.13-1.06(m, 2H), 0.85(s, 9H), 0.01(s, 6H).

【0978】

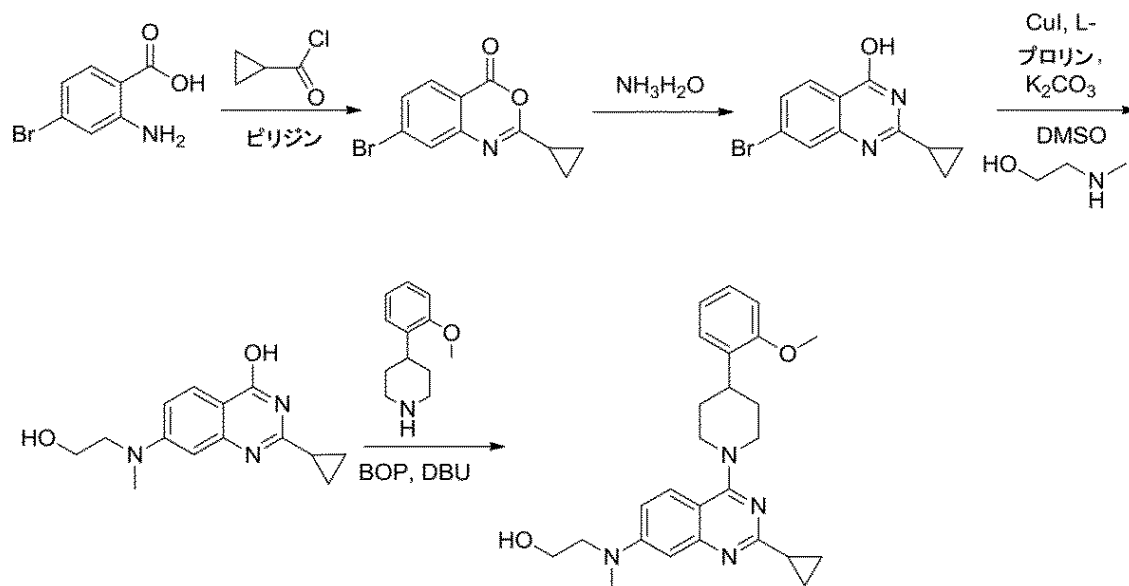
工程5: ACN(10mL)中の5((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル(メチル)アミノ)-2-シクロプロピルキナゾリン-4-オール(40mg、0.11mmol)、4(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩(26.7mg、0.12mmol)、およびBOP(73mg、0.17mmol)の懸濁液に、DBU(84mg、0.55mmol)を加えた。その後、混合物を室温で夜通し撹拌した。反応を水(10mL)でクエンチし、水相をEtOAc(20mL x 3)で抽出した。抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、溶液を乾燥するまで濃縮した。粗製生成物をそれ以上精製することなく次の工程で提出した。MS:m/z 547.0(m+H⁺)。

【0979】

工程6: MeOH(10mL)中のN-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルキナゾリン-5-アミン(粗製、100mg、~0.11mmol)の溶液に、飽和したHCl(0.1mL)を加え、反応混合物を室温で夜通し撹拌した。pHが7-8になるまでNH₃・H₂O(0.1mL)を加えた。混合物を濃縮し、残留物を分取TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製することで、黄色固形物として2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール(14mg、3工程の収率:33%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ=7.60(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.06-6.86(m, 3H), 3.83(s, 3H), 3.80-3.63(m, 2H), 3.55-3.21(m, 5H), 3.00-2.97(m, 2H), 2.65(d, J=9.6 Hz, 3H), 2.29-2.27(m, 2H), 2.04-1.89(m, 7H). MS:m/z 433.2(M+H⁺)。

【0980】

【化 2 7 2】



10

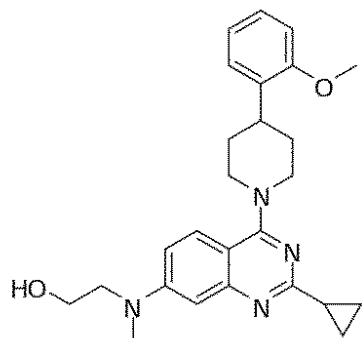
【0 9 8 1】

実施例 169：2-（{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-7-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製物

20

【0 9 8 2】

【化 2 7 3】



30

【0 9 8 3】

実施例の 2-（{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]キナゾリン-5-イル}-メチル-アミノ)-エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 4H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 5H), 3.63-3.62 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 5H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 5H), 1.16 (m, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H). MS: m/z 433.2 (M+H⁺).

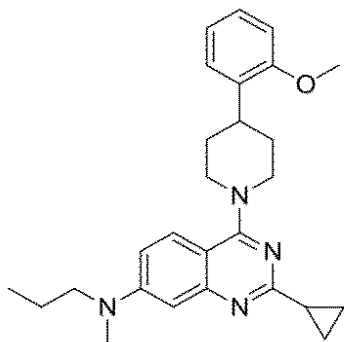
40

【0 9 8 4】

実施例 170：{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-7-イル}-メチル-プロピル-アミンの調製物

【0 9 8 5】

【化 2 7 4】



10

【0 9 8 6】

実施例の 2 - ({ 2 - シクロプロピル - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 5 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (3 0 0 MHz、 CDCl_3) : δ = 7. 6 3 (d, J = 9. 3 Hz, 1 H), 7. 2 8 - 7. 1 5 (m, 3 H), 6. 9 7 - 6. 8 9 (m, 2 H), 6. 8 3 (d d, J = 9. 0, 1. 2 Hz, 1 H), 4. 6 7 (d, J = 1 2. 0 Hz, 2 H), 3. 8 7 (s, 3 H), 3. 4 7 - 3. 3 1 (m, 5 H), 3. 1 1 (s, 3 H), 2. 5 0 - 2. 4 0 (m, 1 H), 2. 0 5 - 1. 9 8 (m, 2 H), 1. 9 2 - 1. 6 2 (m, 4 H), 1. 2 7 - 1. 1 3 (m, 4 H), 0. 9 7 (t, J = 7. 2 Hz, 3 H). MS : m/z 4 3 1. 3 ($M + H^+$) 。

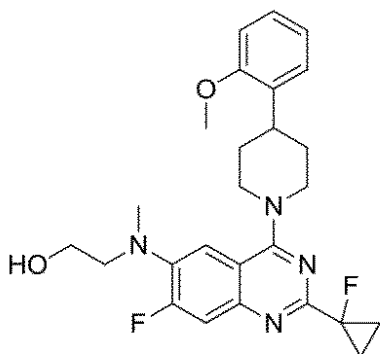
20

【0 9 8 7】

実施例 1 7 1 : (1 - フルオロ - シクロプロピル) - { 7 - フルオロ - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペリジン - 1 - イル] キナゾリン - 2 - イル } - メタノンの調製物

【0 9 8 8】

【化 2 7 5】



30

【0 9 8 9】

実施例の 2 - ((2 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) (メチル) アミノ) エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz、 CD_3OD) : δ = 7. 5 0 (d, J = 1 4. 4 Hz, 1 H), 7. 3 4 (d, J = 9. 6 Hz, 1 H), 7. 2 3 - 7. 1 8 (m, 2 H), 6. 9 8 - 6. 9 3 (m, 2 H), 4. 4 6 - 4. 4 3 (m, 2 H), 3. 8 6 - 3. 7 9 (m, 6 H), 3. 4 5 - 3. 4 2 (m, 2 H), 3. 2 7 - 3. 2 1 (m, 2 H), 3. 0 6 (s, 3 H), 1. 9 6 - 1. 9 3 (m, 4 H), 1. 5 5 - 1. 4 8 (m, 4 H). MS : m/z 4 6 9. 2 ($M + H^+$) 。

40

【0 9 9 0】

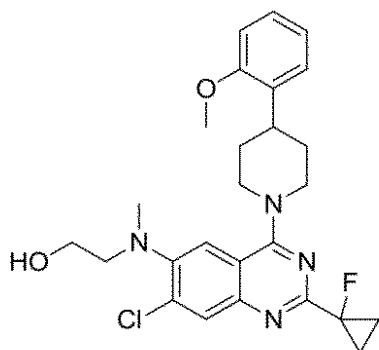
実施例 1 7 2 : { 7 - クロロ - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] -

50

4-〔4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-2-イル
}- (1-フルオロシクロプロピル)-メタノンの調製物

【0991】

【化276】



10

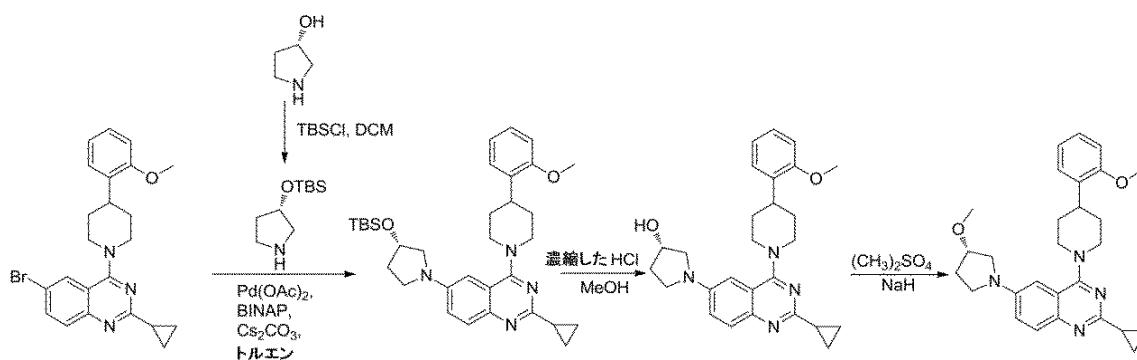
【0992】

実施例の2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールで記載されるように、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 2H), 4.96-4.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64-3.51 (m, 3H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 6H). MS : m/z 485.2 (M+H⁺).

20

【0993】

【化277】



30

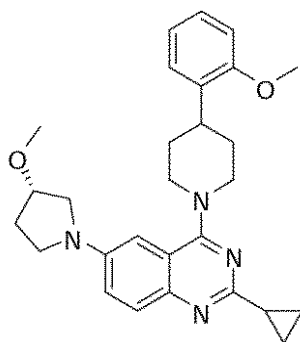
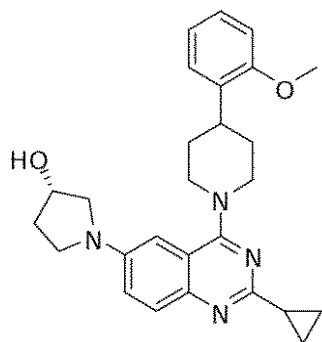
【0994】

実施例173: (S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オールの調製物、および、実施例174: (S)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリンの調製物

40

【0995】

【化 278】



10

【0996】

工程1：DCM（15 mL）中の（S）-ピロリジン-3-オール（494 mg、5.69 mmol）の混合物に、イミダゾール（772 mg、11.37 mmol）とTBS Cl（1.03 g、6.81 mmol）を加え、N₂雰囲気下で0℃に冷ました。結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物をNaHCO₃（飽和した50 mL）とDCM（50 mL）とに分割した。水相をDCM（50 mL x 2）で抽出した。結合した有機質層を水（100 mL x 2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することで、黄色油として、（S）-3（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-ピロリジン（576 mg、粗製）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：4.30–4.27（m, 1H），3.08–3.02（m, 1H），2.80–2.74（m, 3H），1.84–1.77（m, 1H），1.64–1.59（m, 1H），0.82（s, 9H），0.00（s, 6H），

20

【0997】

工程2：無水トルエン（40 mL）中の6-ブロモ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン（438 mg、1.00 mmol）、（S）-3（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-ピロリジン（402 mg、2.00 mmol）、およびCs₂CO₃（652 mg、2.00 mmol）の混合物に、BINAP（125 mg、0.20 mmol）とPd(OAc)₂（5.0 mg、0.024 mmol）を加え、混合物をN₂雰囲気下で夜通し90℃で攪拌した。懸濁液を減圧下で濃縮した。残留物を水（80 mL）とEtOAc（80 mL）とに分割した。水相をEtOAc（60 mL x 2）で抽出した。抽出物を水（100 mL x 2）とブライン（100 mL x 1）で洗浄し、その後、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EA = 3/1）によって精製することで、黄色固形物として（S）-6-[3（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-ピロリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン（470 mg、収率：84%）を得た。MS：m/z 559.1（M+H⁺）。

30

【0998】

工程3：MeOH（20 mL）中の（S）-6-[3（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ）-ピロリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン（470 mg、0.84 mmol）の溶液に、濃縮したHCl（4滴）を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をNaHCO₃（飽和した、40 mL）とEtOAc（40 mL）とに分割した。水相をEtOAc（40 mL x 2）で抽出した。結合した有機質層を水（100 mL x 2）とブライン（100 mL x 1）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH = 30/1）によって精製して凍結乾燥させることで、白色固形物として（S）-1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール（370 mg、収率：99%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：δ = 7.51（dd,

40

50

$J = 7.2, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.48 (\text{dd}, J = 7.2, 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.13-7.07 (\text{m}, 2 \text{ H}), 6.86 (\text{d}, J = 8.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 6.83-6.78 (\text{m}, 1 \text{ H}), 6.76 (\text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.90-4.87 (\text{m}, 2 \text{ H}), 4.49-4.48 (\text{m}, 1 \text{ H}), 3.75 (\text{s}, 3 \text{ H}), 3.52-3.37 (\text{m}, 6 \text{ H}), 3.23-3.22 (\text{m}, 1 \text{ H}), 2.16-2.06 (\text{m}, 1 \text{ H}), 2.03-1.96 (\text{m}, 4 \text{ H}), 1.85-1.75 (\text{m}, 2 \text{ H}), 1.26-1.15 (\text{m}, 4 \text{ H}). \text{MS}: m/z 445.2 (\text{M} + \text{H}^+).$

【0999】

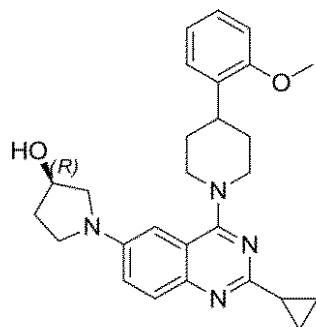
工程4：無水物のTHF（20 mL）中の（S）-1- {2-シクロプロピル-4- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オール（150 mg、0.34 mmol）の溶液に、NaH（60%、54 mg、1.35 mmol）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。その後（CH₃）₂SO₄（42 mg、0.34 mmol）を混合物へ加えた。反応混合物を室温で夜通し攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水（50 mL）とEtOAc（50 mL）とに分割した。水相をEtOAc（50 mL x 2）で抽出した。有機質層を水（80 mL x 2）とブライン（80 mL x 1）で洗浄してNa₂SO₄で乾燥させた。溶液を乾燥するまで濃縮し、残留物を分取TLC（DCM/MeOH = 10/1）によって精製し、凍結乾燥させることで、黄色固形物として（S）-2-シクロプロピル-4- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -6-（3-メトキシ-ピロリジン-1-イル）-キナゾリン（66 mg、収率：42%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）： $\delta = 7.49 (\text{d}, J = 9.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.26 (\text{dd}, J = 9.2, 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.12-7.07 (\text{m}, 2 \text{ H}), 6.86 (\text{d}, J = 8.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 6.81 (\text{t}, J = 8.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 6.76 (\text{d}, J = 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.88-4.85 (\text{m}, 2 \text{ H}), 4.10-4.09 (\text{m}, 1 \text{ H}), 3.75 (\text{s}, 3 \text{ H}), 3.51-3.31 (\text{m}, 7 \text{ H}), 3.28 (\text{s}, 3 \text{ H}), 2.16-1.95 (\text{m}, 5 \text{ H}), 1.81-1.77 (\text{m}, 2 \text{ H}), 1.24-1.15 (\text{m}, 4 \text{ H}). \text{MS}: m/z 459.2 (\text{M} + \text{H}^+).$

【1000】

実施例175：（R）-1- {2-シクロプロピル-4- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オールの調製物

【1001】

【化279】



【1002】

（S）-1- {2-シクロプロピル-4- [4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オールの基本手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）： $\delta = 7.62 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 7.42-7.39 (\text{m}, 1 \text{ H}), 7.24-7.2$

0 (m, 2H), 7.00–6.90 (m, 3H), 5.03–5.00 (m, 2H), 4.62–4.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52–3.37 (m, 6H), 3.60–3.51 (m, 6H), 2.26–2.23 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 4H), 1.97–1.91 (m, 2H), 1.37–1.29 (m, 4H). MS: m/z 445.2 ($M+H^+$).

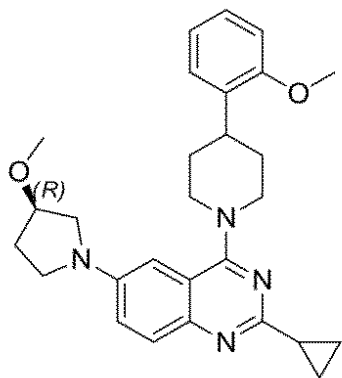
【1003】

実施例176: (R)-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-キナゾリンの調製物

【1004】

10

【化280】



20

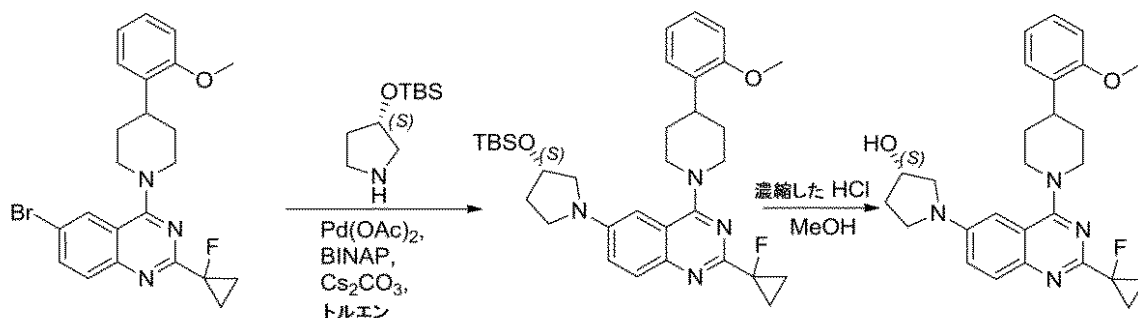
【1005】

(S)-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-キナゾリンの基本手順に従って、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18–7.06 (m, 3H), 6.86–6.80 (m, 2H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.09–4.08 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50–3.46 (m, 1H), 3.37–3.29 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.11–3.04 (m, 2H), 2.12–1.97 (m, 3H), 1.84–1.79 (m, 2H), 1.06–1.03 (m, 2H), 0.90–0.86 (m, 4H). MS: m/z 459.2 ($M+H^+$).

30

【1006】

【化281】



40

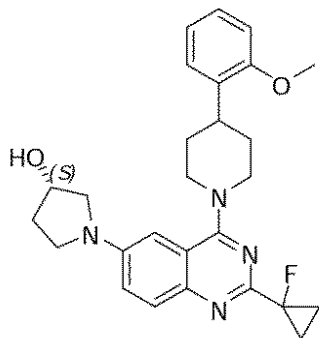
【1007】

実施例177: (S)-1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール調製物

【1008】

50

【化 2 8 2】



10

【1 0 0 9】

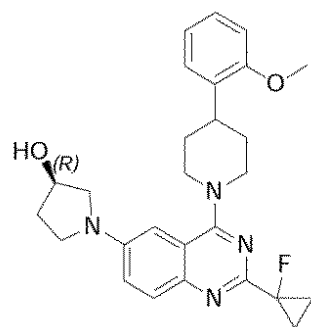
(S)-1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オールの基本手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 4H), 0.89-0.83 (m, 4H). MS : m/z 463.2 (M+H⁺)。 20

【1 0 1 0】

実施例 178 : (R)-1- {2- (1-フルオロシクロプロピル) -4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オールの調製物

【1 0 1 1】

【化 2 8 3】



30

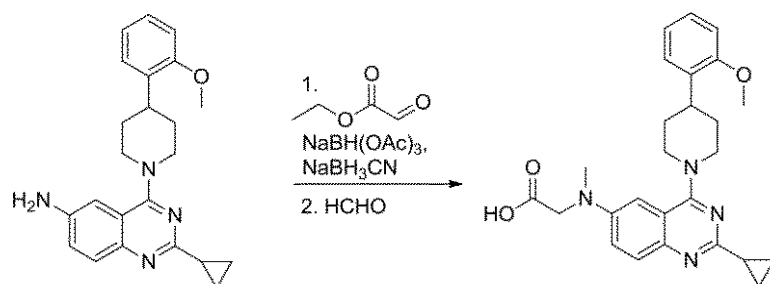
【1 0 1 2】

(S)-1- {2-シクロプロピル-4- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル} -ピロリジン-3-オールの基本手順に従って、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 1H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 4H), 0.89-0.83 (m, 4H). MS : m/z 463.2 (M+H⁺)。 40

50

【1013】

【化284】



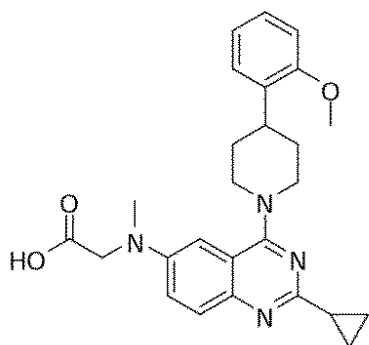
10

【1014】

実施例179：（{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-酢酸の調製物

【1015】

【化285】



20

【1016】

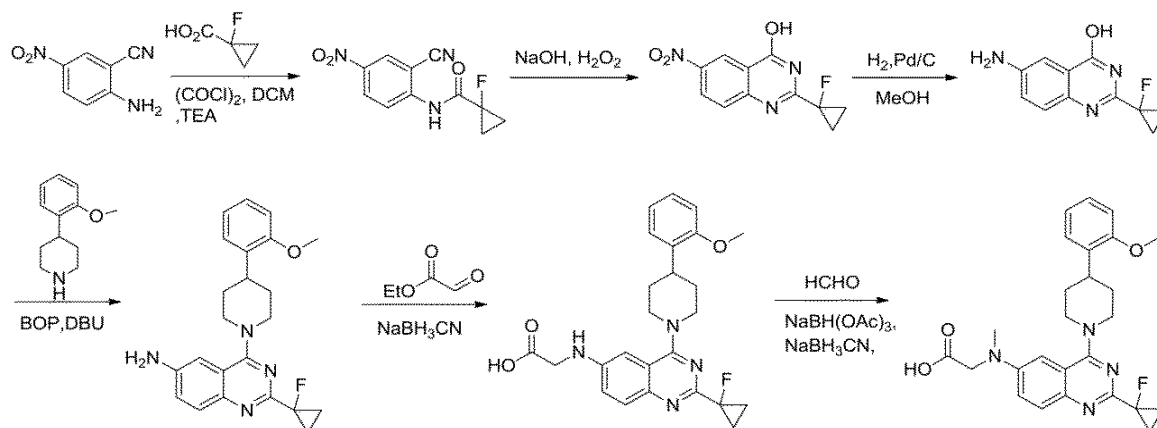
MeOH (30 mL) 中の2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-アミン (200 mg, 0.534 mmol) の溶液に、エチル 2-オキソ酢酸塩 (470 mg, 5.34 mmol) を加え、その後、NaBH₃CN (1.13 g, 5.34 mmol) と NaBH(OAc)₃ (0.335 g, 5.34 mmol) を加え、結果として生じる混合物を室温で夜通し攪拌した。その後、反応混合物にHCHO (37-40%, 1.0 mL) を加え、反応を夜通し攪拌した。反応混合物を真空で乾燥するまで濃縮した。残留物を氷水 (100 mL) で希釈し、混合物をEtOAc (100 mL x 2) で抽出した。結合した有機質層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮することで、粗製生成物を得て、これを分取HPLCによって精製することで、黄色固形物として（{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-酢酸 (35 mg, 収率: 21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.02-8.00 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.96-6.82 (m, 3H), 4.85-4.82 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.72-2.69 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 4H). MS: m/z 447.2 (M+H⁺).

30

40

【1017】

【化 2 8 6】



10

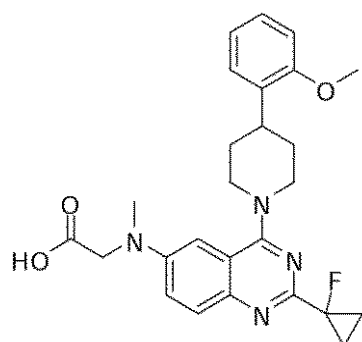
【1018】

実施例 180：2-((2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)酢酸の調製物

【1019】

【化 2 8 7】

20



30

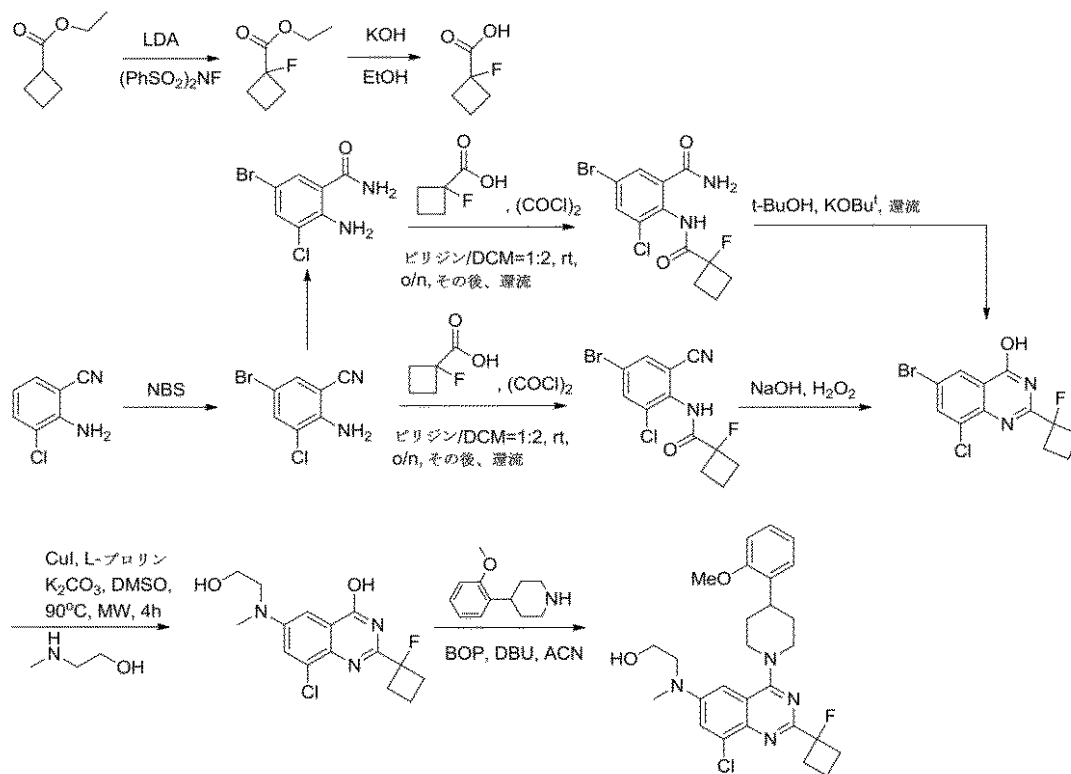
【1020】

({ 2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ)-酢酸の基本手順に従って、黄色固形物として表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.64-7.60 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 3H), 6.88-6.76 (m, 3H), 4.34-4.28 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.15-2.95 (m, 6H), 2.00-1.39 (m, 8H). MS : m/z 465.2 (M + H⁺).

【1021】

40

【化 2 8 8】

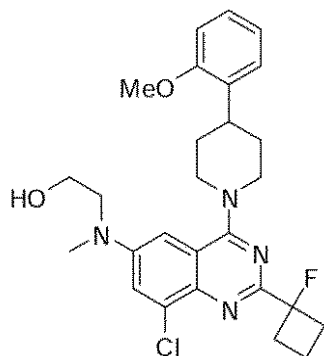


【1 0 2 2】

実施例 181：2-((8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールの調製

【1 0 2 3】

【化 2 8 9】



【1 0 2 4】

工程 1：無水 THF (500 mL) 中のエチルシクロブタンカルボン酸塩 (38.4 g、0.3 mol) および HMPA (80.5 g、0.45 mol) の溶液に、 -78°C で LDA (2M, 225 mL) を滴下で加えた。付加後、混合物を 25 分間この温度で撹拌した。N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (113.4 g、0.36 mol) を、 -78°C でそれに加えた。その後、溶液を、室温に暖め、一晩撹拌した。容積の 3 分の 1 が維持されるまで、反応溶液を濃縮した。残りの溶液を、EtOAc (500 mL) で希釈した。混合物を、1N の HCl (300 mL)、重炭酸ナトリウム溶液 (300 mL)、ブライン (300 mL x 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を除去し、褐色油として粗製生成物 (107 g の粗製物) を得た。

【1 0 2 5】

工程 2：EtOH (500 mL) 中の粗製のエチル 1-フルオロシクロブタンカルボン

40

50

酸塩（103 gの粗製物）の溶液に、KOH水溶液（100 mLの水、16.24 g、0.29 mol）を加えた。混合物を6時間室温で攪拌した。溶液を濃縮して、ほとんどのMeOHを除去した。残りの溶液を、EtOAc（500 mL）で希釈し、水（300 mL x 2）で抽出した。水層を、pH=1-2までHClで酸性化し、その後、EtOAc（500 mL x 2）で抽出した。抽出物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、褐色油として粗製の1-フルオロシクロブタンカルボン酸（8.2 g）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=2.53-2.48（m, 2H），2.35-2.20（m, 2H），2.10-1.92（m, 2H）。

【1026】

工程3：DMF（50 mL）中の2-アミノ-3-クロロベンゾニトリル（2 g、13.1 mmol）の溶液に、NBS（2.4 g、14.4 mmol）を加え、混合物を一晩室温で攪拌した。反応物を水（100 mL）でクエンチした。混合物をEtOAc（100 mL x 3）で抽出した。抽出物を濃縮乾固し、残留物を、コンビフラッシュ（EtOAc/PE=0/1-3/7）によって精製し、白色固形物として2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンゾニトリル（1.8 g、収率：58%）を得た。

【1027】

6-ブロモ-8-クロロ-2-（1-フルオロシクロブチル）キナゾリン-4-オールへの経路1：

工程4、5：無水DCM（6 mL）中の1-フルオロシクロブタンカルボン酸（300 mgの粗製物）の溶液に、0℃で塩化オキサリル（0.2 mL、2.5 mmol）および2滴のDMFを加え、混合物を2時間室温で攪拌した。ピリジン（3 mL）中に2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンゾニトリル（520 mg、2.25 mmol）の溶液を含有している別のフラッシュ（flash）に、上記の塩化アシルを加えた。反応混合物を一晩還流で攪拌した。LCMSは、望ましい質量値（330.7）を観察した。反応物を、DCM（20 mL）で希釈し、1NのHCl（10 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄した。有機質層を、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残留物を、分取HPLCによって精製し、黄色固形物としてN-（4-ブロモ-2-クロロ-6-シアノフェニル）-1-フルオロシクロブタンカルボキサミド（43 mg、収率：5.8%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.92（br s, 1H），7.78（s, J=1.0 Hz），7.68（s, J=2.4 Hz），2.78-2.68（m, 2H），2.54-2.38（m, 2H），2.00-1.54（m, 2H）。MS：m/z 330.7（M+H⁺）。

【1028】

EtOH（10 mL）中のN-（4-ブロモ-2-クロロ-6-シアノフェニル）-1-フルオロシクロブタンカルボキサミド（174 mg、0.53 mmol）の溶液に、H₂O₂（1 mL）およびNaOH（21 mg、0.53 mmol）を加え、混合物を2時間90℃で攪拌した。LCMSは、反応が良好であったことを示した。混合物を濃縮し、残留物を水（3 mL）で洗浄した。結果として生じる固形物を濾過によって集め、白色固形物として6-ブロモ-8-クロロ-2-（1-フルオロシクロブチル）キナゾリン-4-オール（136 mg、収率：28%）を得た。MS：m/z 330.7（M+H⁺）。

【1029】

6-ブロモ-8-クロロ-2-（1-フルオロシクロブチル）キナゾリン-4-オールへの経路2：

工程4、5、6：MeOH（2 mL）、水（10 mL）およびH₂O₂（2 mL）の混合溶媒中の2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンゾニトリル（2 g、8.6 mmol）の溶液に、NaOH（688 mg、17.2 mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。結果として生じる固形物を濾過によって集め、白色固形物として2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンズアミド（2.3 g、>100%の粗製収率）を得た。

【1030】

無水DCM (4 mL) 中の1-フルオロシクロブタンカルボン酸 (236 mg の粗製物) の溶液に、0℃で塩化オキサリル (254 mg、2 mmol) および2滴のDMFを加え、混合物を2時間室温で撹拌した。ピリジン (2 mL) 中に2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンズアミド (250 mg、1 mmol) の溶液を含有している別のフラッシュに、上記の塩化アシルを加えた。反応混合物を一晩還流で撹拌した。LCMSは、望ましい質量値 (348.7) を観察した。反応物を、DCM (20 mL) で希釈し、1NのHCl (10 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機質層を、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残留物を、分取TLCによって精製し、黄色固形物として5-ブロモ-3-クロロ-2-(1-フルオロシクロブタンカルボキサミド) ベンズアミド (30 mg、収率: 8.6%) を得た。MS: m/z 348.7 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 8.50 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz), 7.61 (d, J = 2.4 Hz), 6.41 (brs, 1H), 6.02 (brs, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.68-2.41 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 2H)。

【1031】

t-BuOH (10 mL) 中の5-ブロモ-3-クロロ-2-(1-フルオロシクロブタンカルボキサミド) ベンズアミド (30 mg、0.086 mmol) の溶液に、t-BuOK (11.6 mg、0.103 mmol) を加え、混合物を1.5時間還流で撹拌した。LCMSは、反応が良好であったことを示した。反応物を濃縮し、残留物 (40 mg の粗製物) を、黄色固形物としてさらなる精製なしで次の工程に使用した。MS: m/z 330.7 (M+H⁺)。

【1032】

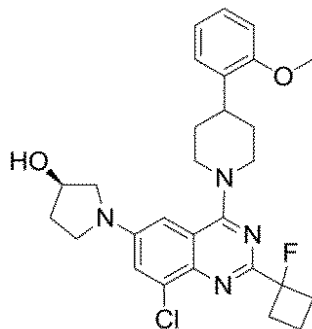
工程7: ACN (10 mL) 中の8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-6-((2-ヒドロキシーエチル)(メチル)アミノ)キナゾリン-4-オール (35 mg、0.11 mmol)、4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン塩酸塩 (30 mg、0.13 mmol) およびBOP (75 mg、0.17 mmol) の懸濁液に、DBU (50 mg、0.33 mmol) を加えた。混合物を一晩室温で撹拌した。反応物を濃縮乾固し、残留物を、分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-(8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール (11 mg、収率: 20%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 3H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 6H)。MS: m/z 499.2 (M+H⁺)。

【1033】

実施例182: 3-{8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-シクロペンタノールの調製

【1034】

【化 2 9 0】



10

【1 0 3 5】

表題化合物を、2-((8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールのための基本手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.28–7.21 (m, 3H), 6.99–6.89 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.43 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62–3.56 (m, 2H), 3.46–3.18 (m, 5H), 3.94–2.70 (m, 2H), 2.67–2.62 (m, 2H), 2.24–2.13 (m, 2H), 2.02–1.78 (m, 7H)。MS: m/z 511.2 (M+H⁺)。

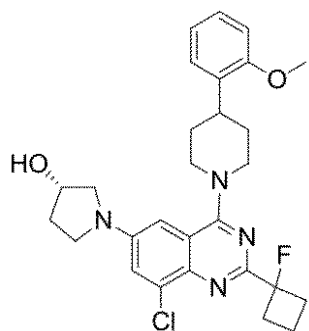
20

【1 0 3 6】

実施例 183: 3-{8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-シクロペンタノールの調製

【1 0 3 7】

【化 2 9 1】



30

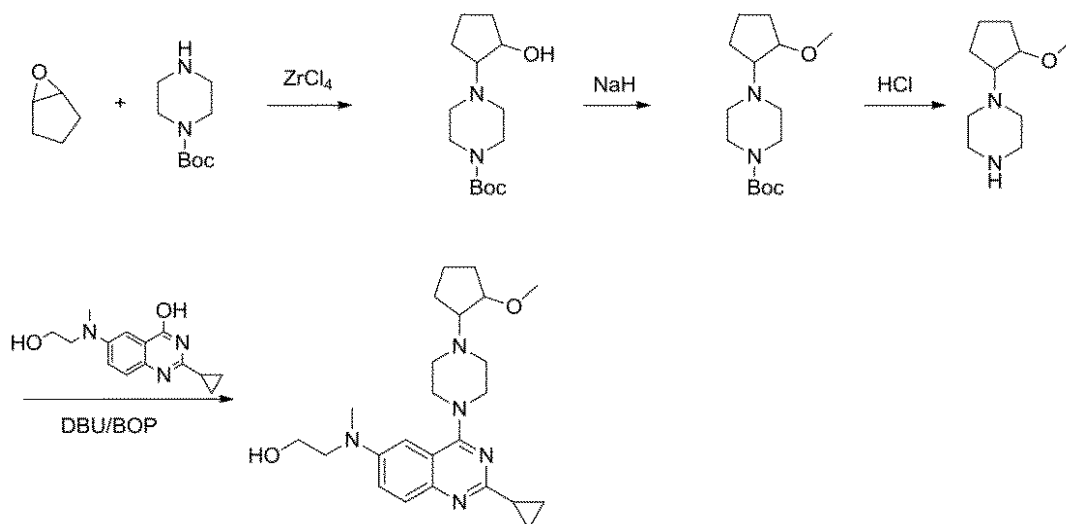
【1 0 3 8】

表題化合物を、2-((8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールのための基本手順を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 7.26–7.16 (m, 3H), 6.91–6.81 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.40–3.18 (m, 5H), 2.87–2.82 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.93–1.79 (m, 7H)。MS: m/z 511.2 (M+H⁺)。

40

【1 0 3 9】

【化 2 9 2】



10

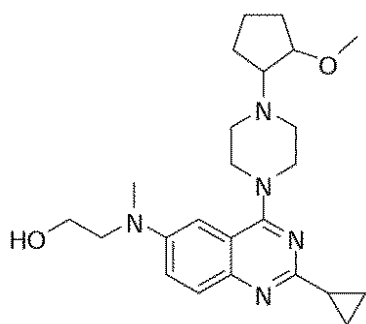
【1 0 4 0】

実施例 184：2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-メトキシシクロペンチル）-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製

20

【1 0 4 1】

【化 2 9 3】



30

【1 0 4 2】

工程 1：

6-オキサービシクロ[3.1.0]ヘキサン（5 mL）およびピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（2 g、10.7 mmol）の混合物に、ZrCl₄（246 mg、1.07 mmol）を加え、反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応混合物を、水（200 mL）でクエンチした。水層を、EtOAc（100 mL x 3）で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥した。混合物を濾過し、溶媒を減圧下の蒸発によって除去し、無色油として2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステル（1.7 g、収率：58%）を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

40

【1 0 4 3】

工程 2：室温での DMF（10 mL）中の tert-ブチル 4-（2-ヒドロキシシクロペンチル）ピペラジン-1-カルボン酸塩（1.7 g、6.29 mmol）の溶液に、NaH（310 mg、7.6 mmol）を加えた。付加を完了した後、反応混合物を、CH₃I（981 mg、6.29 mmol）を加える前に 0.5 時間室温で撹拌した。反応物を、一晩室温で撹拌し、その後、水（150 mL）でクエンチした。水層を、EtOAc（100 mL x 2）で抽出した。有機質層を、ブライン（100 mL x 2）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶液を、濃縮し、シリカゲルカラム（PE/EA = 50/1-10/1）によって精製し、無色油として tert-ブチル 4-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジン-1-カルボン酸塩（1.2 g、収率：67%）を得た。

50

【1044】

工程3：HCl／ジオキサン（10mL）中のtert-ブチル4-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジン-1-カルボン酸塩（1.2g、4.2mmol）の溶液を、一晩室温で撹拌した。固形物を、濾過し、乾燥し、白色固形物として1-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジンHCl塩（1.4g、収率：>100%）を得た。

【1045】

工程4：MeCN（20mL）中の2-シクロプロピル-6-（（2-ヒドロキシーエチル）（メチル）アミノ）キナゾリン-4-オール（100mg、0.39mmol）および1-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジン（128mg、0.58mmol）の混合物に、DBU（178mg、1.17mmol）およびBOP（165mg、0.57mmol）を加えた。反応混合物を一晩室温で撹拌した。結果として得たものを、濃縮し、分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-（（2-シクロプロピル-4-（4-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）（メチル）アミノ）エタノール-1-オール（35mg、収率：21%）を得た。

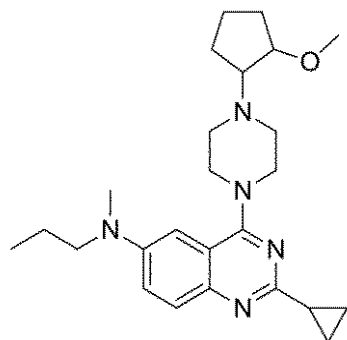
$^1\text{H NMR}$ （400MHz、DMSO- d_6 ）： δ =7.56（d， J =9.2Hz，1H），7.43（dd， J =9.6，2.8Hz，1H），6.75（d， J =1.6Hz，1H），4.76-4.74（m，1H），3.73-3.47（m，8H），3.48-3.34（m，4H），3.21（s，3H），3.01（s，3H），2.71-2.68（m，4H），2.07-2.03（m，1H），1.86-1.75（m，2H），1.60-1.49（m，4H），0.99-0.90（m，4H）。MS： m/z 426.1（ $M+H^+$ ）。

【1046】

実施例185：2-シクロプロピル-4-（4-（2-メトキシシクロペンチル）ピペラジン-1-イル）-N-メチル-N-プロピルキナゾリン-6-アミンの調製

【1047】

【化294】

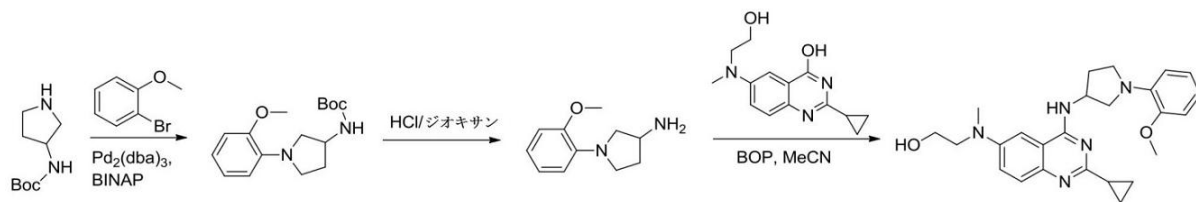


【1048】

表題化合物を、実施例2-〔〔8-フルオロ-4-〔4-（3-メトキシピラジン-2-イル）-ピペリジン-1-イル〕-2-（1-メチル-シクロプロピル）-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ〕-エタノールに記載されるように調製した。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz、DMSO- d_6 ）： δ =7.56（d， J =9.3Hz，1H），7.43（dd， J =9.3，2.7Hz，1H），6.69（d， J =2.4Hz，1H），3.68-3.63（m，1H），3.53-3.43（m，4H），3.38-3.30（m，2H），3.20（s，3H），2.98（s，3H），2.71-2.52（m，5H），2.07-1.97（m，1H），1.83-1.05（m，8H），1.00-0.85（m，7H）。MS： m/z 424.4（ $M+H^+$ ）。

【1049】

【化 2 9 5】



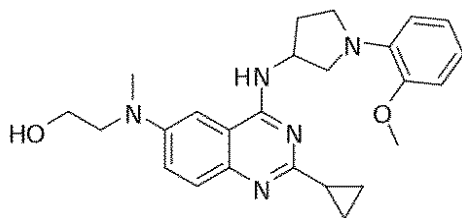
【1050】

実施例 186：2-（{2-シクロプロピル-4-[1-（2-メトキシフェニル）-ピロリジン-3-イルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製

10

【1051】

【化 2 9 6】



20

【1052】

工程 1：脱気したトルエン（20 mL）中の 2-ブロモアニソール（1.2 g、6.45 mmol）の溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ （494 mg、0.54 mmol）、BINAP（1 g、1.61 mmol）および tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバミン酸塩（1 g、5.37 mmol）の懸濁液を加え、混合物を、アルゴン下において 16.5 時間 100 °C で撹拌した。反応物を、水（30 mL）と EtOAc（20 mL）の間で分割した。有機質層を分離し、水相を EtOAc（20 mL x 2）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（10 mL x 2）で洗浄し、濃縮乾固した。粗製生成物を、コンビフラッシュ（PE/EtOAc = 50/1-20/1）によって精製し、黄色油として tert-ブチル（1-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸塩を得た。

30

【1053】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 CDCl_3 ）： δ = 6.91-6.84（m, 4H），6.73（d, J = 6.4 Hz, 1H），4.85（brs, 1H），4.30（brs, 1H），3.83（s, 3H），3.55-3.44（m, 2H），3.25-3.15（m, 2H），2.31-2.23（m, 1H），1.85-1.79（m, 1H），1.45（s, 9H）。

【1054】

工程 2：EtOAc（10 mL）中の tert-ブチル（1-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸塩の溶液に、HCl/ジオキササン（10 mL）を加え、混合物を一晩室温で撹拌した。結果として生じる固形物を濾過し、ケーキを MeOH 中に溶解した。溶液を真空内で濃縮し、HCl 塩および褐色油として 1-（2-メトキシフェニル）ピロリジン-3-アミン（294 mg、収率：70%）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ = 8.72（brs, 3H），7.38-7.36（m, 1H），7.22-7.13（m, 1H），7.00（t, J = 7.6 Hz, 1H），（brs, 1H），3.98-3.96（m, 1H），3.88（s, 3H），3.81-3.48（m, 4H），2.45-2.40（m, 1H），2.21-2.16（m, 1H）。

40

【1055】

工程 3：ACN（10 mL）中の 2-シクロプロピル-6-（（2-ヒドロキシエチ

50

ル) (メチル) アミノ) キナゾリン-4-オール (50 mg、0.19 mmol)、1-(2-メトキシフェニル) ピロリジン-3-アミン塩酸塩 (56 mg、0.21 mmol) および BOP (126 mg、0.29 mmol) の懸濁液に、DBU (144 mg、0.95 mmol) を加えた。その後、混合物を、週末に室温で攪拌した。反応物を、水 (10 mL) でクエンチし、水相を EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、溶液を濃縮乾固した。粗製物を、分取 TLC (DCM/MeOH = 30/1) および分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 2-({2-シクロプロピル-4-[1-(2-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール (6.3 mg、収率：7%) を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ = 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 3H), 6.82-6.79 (m, 2H), 6.32 (br s, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.97-0.94 (m, 2H)。MS : m/z 434.2 (M+H⁺)。

10

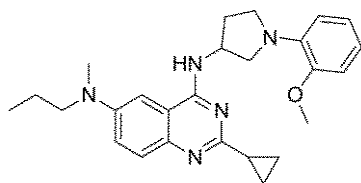
【1056】

実施例 187 : 2-シクロプロピル-N4-[1-(2-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イル]-N6-メチル-N6-プロピル-キナゾリン-4,6-ジアミンの調製

20

【1057】

【化297】



【1058】

30

表題化合物を、実施例 2-({2-シクロプロピル-4-[1-(2-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) :

δ = 7.81-7.78 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 5H)。MS : m/z 432.2 (M+H⁺)。

40

【1059】

実施例 188 : 2-{ [4-(4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-2-(1-フルオロシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製

【1060】

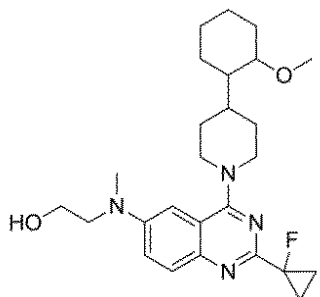
CC1(C)C2=CN3C(=N2)C(=N1)N(C3)C4CCN(CC4)C5CCCCC5CCO

10

20

実施例 189: 2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製

【化 2 9 9】



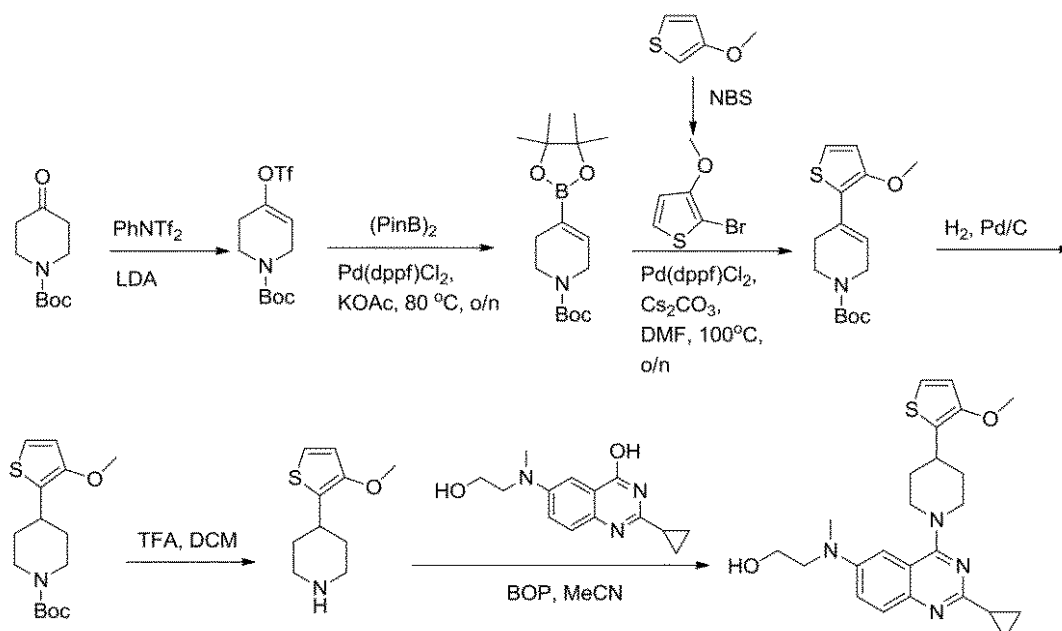
30

表題化合物を、実施例 2-（{2-シクロプロピル-4-[4-（2-ジメチルアミノ-フェニル）-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ=7.89（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.41-7.37（m, 1H）, 6.93（s, 1H）, 4.25（d, J=13.6 Hz, 2H）, 3.88（t, J=5.6 Hz, 2H）, 3.57（t, J=5.6 Hz, 2H）, 3.52（s, 1H）, 3.30（s, 3H）, 3.07（s, 3H）, 3.02-2.93（m, 2H）, 2.12（d, J=14.8 Hz, 1H）, 1.92（t, J=14.0 Hz, 2H）, 1.76（d, J=14.4 Hz, 2H）, 1.49-1.42（m, 6H）, 1.34-1.24（m, 5H）, 1.19-1.14（m, 2H）。MS:m/z 457.3（M+H⁺）。

40

【 1 0 6 5 】

【化 3 0 0】



10

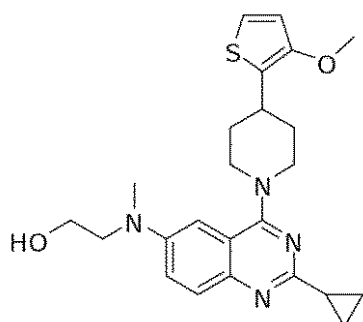
【1 0 6 6】

実施例 190: 2-({2-シクロプロピル-4-[4-(3-メトキシチオフェン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製

20

【1 0 6 7】

【化 3 0 1】



30

【1 0 6 8】

工程 1: -78°C での 600 mL の THF 中の tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸塩 (50 g、251 mmol) の溶液に、LiHMDS (THF 中に 1.0 M、325 mL、325 mmol) を滴下に加え、その後、混合物を、 -78°C で $\text{PhN}(\text{OTf})_2$ (98.5 g、276 mmol) を加える前に -78°C で 1 時間撹拌した。反応物を、室温に暖め、一晩撹拌した。溶液を水 (100 mL) でクエンチし、水相を EtOAc (200 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (500 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を真空内で蒸発させ、黄色油として粗製の tert-ブチル 4-((トリフルオロメチル)スルフォニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (80.8 g、収率: 97%) を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

40

【1 0 6 9】

工程 2: ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 4-((トリフルオロメチル)スルフォニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (2.5 g、7.55 mmol) の溶液に、 N_2 下で 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル-4',4',5',5'-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.9 g、11.3 mmol)、KOAc (1.5 g、15.1

50

mmol) および Pd(dppf)Cl₂ を加えた。混合物を一晩 80℃で撹拌した。室温に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残留物を、シリカゲルカラム (PE/E A = 20/1) によって精製し、白色固形物として tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (2 g、収率: 86% を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 6.38 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (s, 12H)。

【1070】

工程 3: DCM (50 mL) 中の 3-メトキシチオフエン (5.0 g、43.8 mmol) の溶液に、0℃で NBS (7.8 g、43.8 mmol) を加え、混合物を 0.5 時間この温度で撹拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、混合物を DCM (30 mL x 3) で抽出した。抽出物を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、黒油として 2-ブロモ-3-メトキシチオフエン (8 g、収率: 95%) を得た。注: この生成物は、室温での純粋形態で容易に悪化する。しかし、それは、溶液中で比較的安定している。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 7.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【1071】

工程 4: DMF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (500 mg、2.6 mmol) の溶液に、2-ブロモ-3-メトキシチオフエン (1.0 g、3.9 mmol)、Cs₂CO₃ (2.53 g、7.8 mmol) および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (205 mg、0.26 mmol) を加えた。混合物を、一晩 N₂ 下において 100℃で撹拌した。反応物を濃縮乾固した。残留物を、別のバッチ (200 mg の 2-ブロモ-3-メトキシチオフエン) と結合し、残留物を、シリカゲルカラム (PE/EtOAc = 20/1) によって精製し、黄色油として tert-ブチル 4-(3-メトキシチオフエン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (400 mg、収率: 13%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【1072】

工程 5: MeOH (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-メトキシチオフエン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸塩 (400 mg、1.35 mmol) の溶液に、10%の湿った Pd/C (0.2 g) を加え、懸濁液を、一晩バルーン圧力下において室温で撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、黄色油として tert-ブチル 4-(3-メトキシチオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩 (400 mg、収率: 99%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.82 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

【1073】

工程 6: DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-メトキシチオフエン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸塩 (300 mg、1.01 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を加え、混合物を、2 時間室温で撹拌した。反応物を濃縮し、ダーク油として 4-(3-メトキシチオフエン-2-イル)ピペリジンを得た。MS: m/z 198.2 (M+H⁺)。

10

20

30

40

50

【1074】

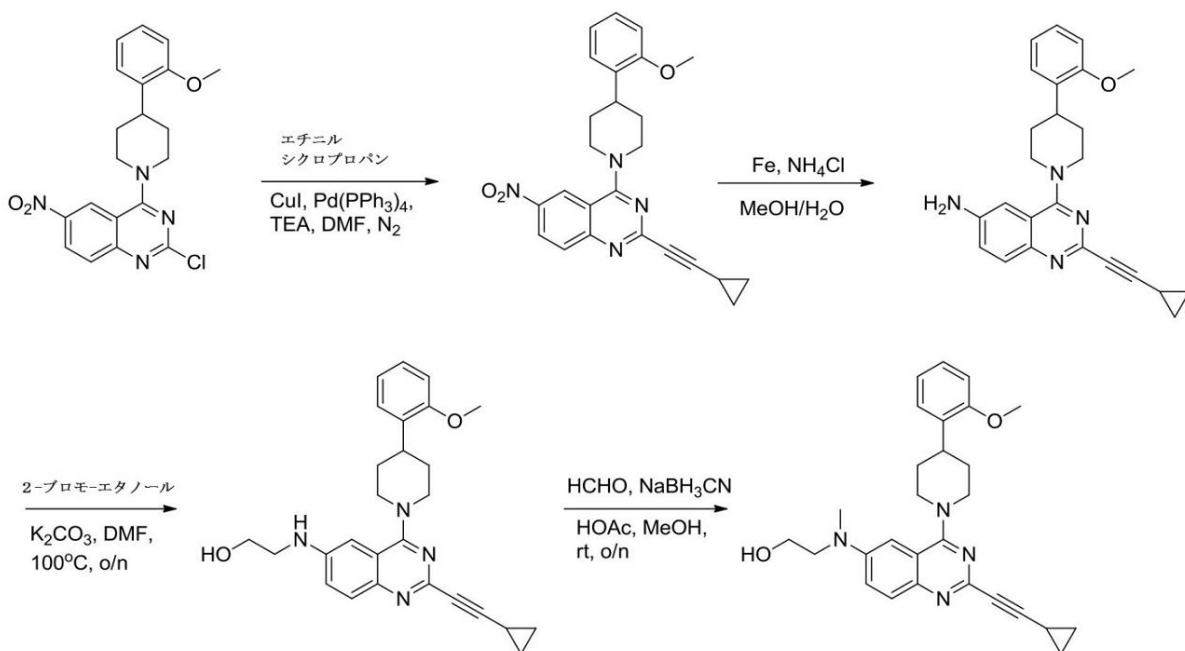
工程7：アセトニトリル（20 mL）中の化合物4-（3-メトキシチオフェン-2-イル）ピペリジン（125 mg、0.424 mmol）、2-（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）キナゾリン-4-オール（100 mg、0.386 mmol）、BOP（256 mg、0.580 mmol）およびDBU（235 mg、1.54 mmol）の混合物を、一晩室温で攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。その後、反応混合物を、氷水（100 mL）へと注ぎ、混合物を、EtOAc（50 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得て、これを、分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-（（2-シクロプロピル-4-（4-（3-メトキシチオフェン-2-イル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）（メチル）アミノ）エタノール（12 mg、収率：7%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 7.77-7.70（m, 1H），7.34（dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H），7.04（d, J = 5.6 Hz, 1H），6.92（s, 1H），6.85（d, J = 5.2 Hz, 1H），4.33-4.30（m, 2H），3.88-3.85（m, 5H），3.56-3.53（m, 2H），3.26-3.24（m, 3H），3.04（s, 3H），1.92-1.86（m, 5H），1.17-1.13（m, 2H），0.99-0.97（m, 2H）。MS：m/z 439.2（M+H⁺）。

10

【1075】

20

【化302】



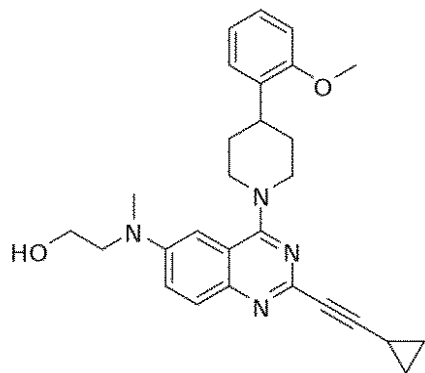
30

実施例191：2-（（2-シクロプロピルエチニル-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル）-メチル-アミノ）-エタノールの調製

40

【1076】

【化 3 0 3】



10

【1 0 7 7】

工程 1 : DMF (2 0 m L) 中の化合物 2 - クロロ - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリン (6 0 0 m g 、 1 . 5 1 m m o l) 、エチニル - シクロプロパン (5 7 3 m g 、 7 . 5 4 m m o l) 、 Cu I (6 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 、 TEA (4 5 7 m g 、 4 . 5 2 m m o l) および Pd (P Ph ₃) ₄ (1 7 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の混合物に、 3 回 N₂ を充填し、結果として生じる混合物を、一晚 1 0 0 °C に加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、濃縮し、粗製生成物を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1 ~ 5 / 1) によって精製し、茶色固形物として 2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリン (5 0 0 m g 、 7 7 % 収率) を得た。MS : m / z 4 2 9 . 2 (M + H⁺)

20

【1 0 7 8】

工程 2 : MeOH (2 0 m L) および飽和した NH₄Cl (2 m L) の混合物中の 2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - ニトロキナゾリンおよび鉄粉 (3 2 7 m g 、 5 . 8 4 m m o l) の懸濁液を、 3 0 分間加熱還流した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応懸濁液を濃縮乾固した。残留物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、混合物を EtOAc (1 0 0 m L x 2) で抽出した。抽出物を、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色固形物として粗製の 2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - アミン (5 0 0 m g 、 収率 : 9 5 %) を得た。MS : m / z 3 9 9 . 2 (M + H⁺) 。

30

【1 0 7 9】

工程 3 : DMF (1 0 m L) 中の 2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - アミン (5 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) 、 2 - ブロモエタノール (2 2 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l) および K₂CO₃ (4 8 6 m g 、 3 . 5 1 m m o l) の懸濁液を、一晚 1 0 0 °C に加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、混合物を EtOAc (1 0 0 m L x 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (1 0 0 m L x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色固形物として粗製の 2 - ((2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) アミノ) エタノール (6 0 0 m g 、 約 6 0 % の純度、 4 0 % の収率) を得た。MS : m / z 4 4 3 . 2 (M + H⁺) 。

40

【1 0 8 0】

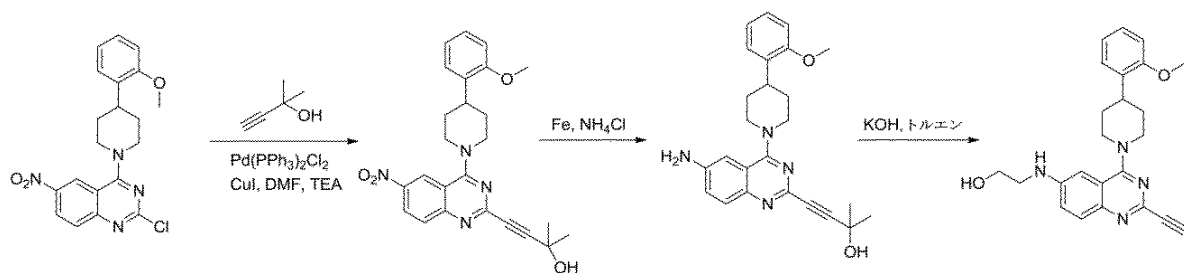
工程 4 : MeOH (2 0 m L) 中の 2 - ((2 - (シクロプロピルエチニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) アミノ) エタノール (粗製物 6 0 0 m g 、 1 . 3 5 7 m m o l) の溶液に、HCHO (1 . 0 m L) を加え、その後、NaBH₃CN (0 . 8 5 g 、 1 3 . 5 7 m m o l) および HOAc

50

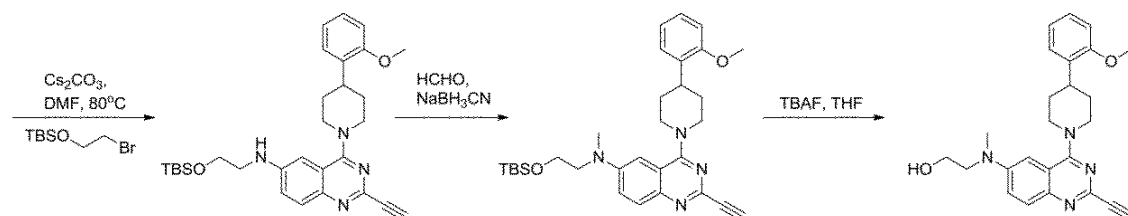
(0.68 g, 13.57 mmol)を加えて、結果として生じる混合物を一晩室温で撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、残留物を水(100 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(100 mL x 2)で抽出した。組み合わせた有機質層を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得て、これを分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-(2-(シクロプロピルエチニル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノエタノール(20 mg、収率：5%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)：δ=7.77(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36(dd, J=9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.25-7.21(m, 2H), 6.99-6.89(m, 3H), 4.44-4.40(m, 2H), 3.89-3.88(m, 5H), 3.60-3.57(m, 2H), 3.53-3.51(m, 3H), 3.07(s, 3H), 1.95-1.91(m, 4H), 1.53-1.50(m, 1H), 0.99-0.96(m, 2H), 0.91-0.88(m, 2H)。MS：m/z 457.2(M+H⁺)。

【1081】

【化304】



20



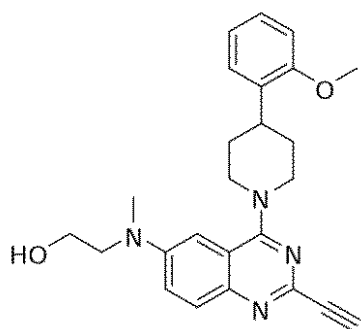
30

【1082】

実施例192：2-(2-(4-(2-エチニル-4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]キナゾリン-6-イル)メチルアミノ)エタノールの調製

【1083】

【化305】



40

【1084】

工程1：DMF(20 mL)中の2-クロロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-ニトロキナゾリン(800 mg、2.01 mmol)、2-メチルブタ-3-イン-2-オール(845 mg、10.05 mmol)、CuI(76 mg、0.04 mmol)、TEA(610 mg、6.03 mmol)およびPd(P

50

$\text{Ph}_3)_4$ (230 mg、0.02 mmol) の混合物に、3回 N_2 を充填し、結果として生じる混合物を、一晚 100 °C に加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗製生成物を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1 ~ 5/1) によって精製し、茶色固形物として望ましい 4- (4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) -6-ニトロキナゾリン-2-イル) -2-メチルブタ-3-イン-2-オール (520 mg、収率：58%) を得た。

【1085】

工程2：MeOH (20 mL) と飽和した NH_4Cl (2 mL) の混合物中の 4- (4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) -6-ニトロキナゾリン-2-イル) -2-メチルブタ-3-イン-2-オール (520 mg、1.16 mmol) および鉄粉 (326 mg、5.83 mmol) の懸濁液を、30 分間加熱還流した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応懸濁液を濃縮し、残留物を水 (100 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (100 mL x 2) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、茶色固形物として粗製の 4- (6-アミノ-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-2-イル) -2-メチルブタ-3-イン-2-オール (540 mg、収率：80%) を得た。

【1086】

工程3：トルエン (50 mL) 中の 4- (6-アミノ-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-2-イル) -2-メチルブタ-3-イン-2-オール (440 mg、1.06 mmol) の溶液に、粉碎した NaOH (850 mg、21.20 mmol) を加え、結果として生じる懸濁液を、2 時間 110 °C に加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、茶色固形物として 2- ((2-エチニル-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (350 mg、収率：78%) を得た。

【1087】

工程4：DMF (10 mL) 中の 2- ((2-エチニル-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (170 mg、0.475 mmol)、(2-ブロモ-エトキシ) -tert-ブチルジメチルシラン (568 mg、2.373 mmol) および Cs_2CO_3 (773 mg、2.373 mmol) の懸濁液を、2 時間 150 °C に加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応懸濁液を氷水 (100 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (50 mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得て、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1) によって精製し、茶色固形物として 2- ((2-エチニル-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (64 mg、収率：19%) を得た。

【1088】

工程5：MeOH (10 mL) 中の 2- ((2-エチニル-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) キナゾリン-6-イル) アミノ) エタノール (64 mg、0.124 mmol) の溶液に、HCHO (0.2 mL) を加え、その後、 NaBH_3CN (39 mg、0.62 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (131 mg、0.62 mmol) を加えて、結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を水 (50 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (30 mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色固形物として望ましい生成物 N- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -2-エチニル-4- (4- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) -N-メチルキナゾリン-6-アミン (粗製物 100 m

10

20

30

40

50

g、収率：90%)を得た。

【1089】

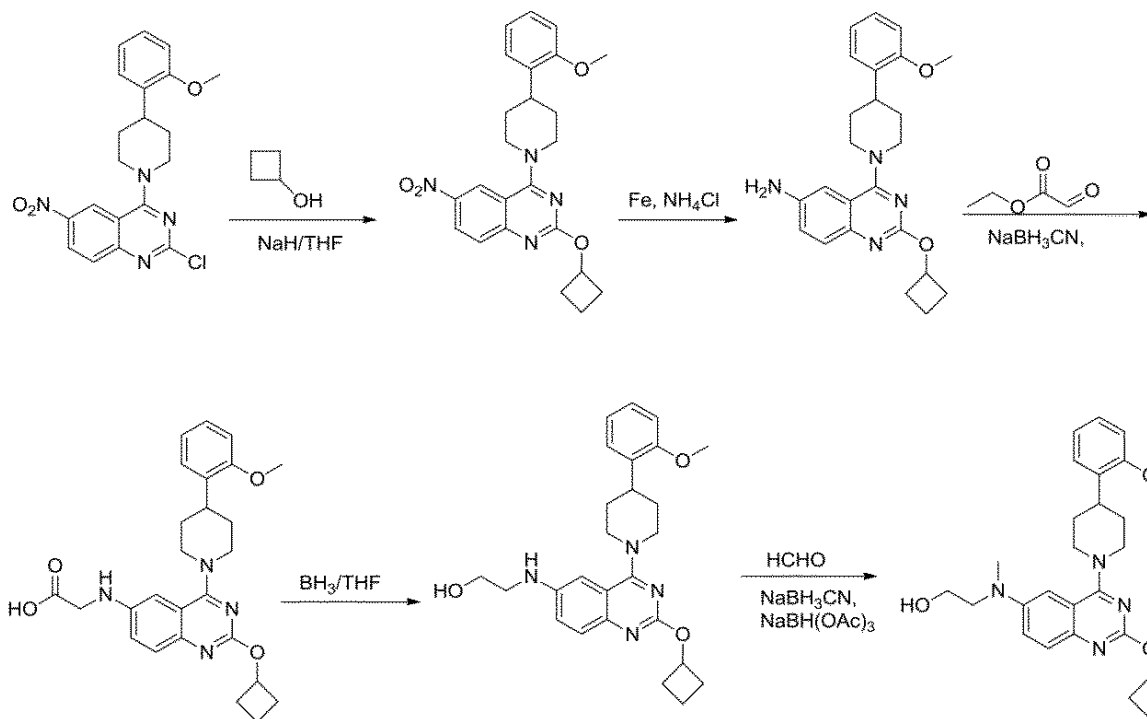
工程6：THF（10mL）中のN-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-2-エチニル-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N-メチルキナゾリン-6-アミン（粗製物100mg、0.194mmol）およびTBAF（253mg、0.968mmol）の混合物を、2時間室温で攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を、飽和したNH₄Cl（50mL）で希釈し、混合物をEtOAc（30mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得て、これを分取TLC（PE/EtOAc=1/1）によって精製し、黄色固形物として2-（（2-エチニル-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）（メチル）アミノ）エタノール（17mg、21%の収率）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ=7.77（d, J=9.6Hz, 1H）, 7.40（dd, J=9.2Hz, 2.8Hz, 1H）, 7.25-7.21（m, 2H）, 6.99-6.89（m, 3H）, 4.42-4.39（m, 2H）, 3.90-3.86（m, 5H）, 3.62-3.59（m, 2H）, 3.22-3.12（m, 3H）, 3.09（s, 3H）, 2.98（s, 1H）, 2.03-1.92（m, 4H）。MS：m/z 417.2（M+H⁺）。

10

【1090】

20

【化306】



30

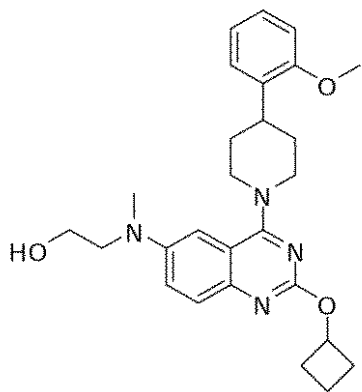
40

【1091】

実施例193：2-（（2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）（メチル）アミノ）エタノールの調製

【1092】

【化 3 0 7】



10

【1 0 9 3】

工程 1：THF（20 mL）中の NaH（鉱油中に 60%、110 mg、2.76 mmol）の懸濁液に、シクロブタノール（181 mg、2.51 mmol）を加え、反応物を 30 分間 0℃で撹拌した。その後、混合物に、追加の 2-クロロ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-6-ニトロキナゾリン（500 mg、1.26 mmol）を加え、2-クロロ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-6-ニトロキナゾリンが、TLC によって示されるように完全に消費されるまで、混合物を室温で撹拌した。反応物を、飽和した NH_4Cl （100 mL）でクエンチした。水相を EtOAc（50 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を、濾過し、濃縮し、茶色固形物として 2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-6-ニトロキナゾリン（540 mg の粗製物、80% の LC 純度、収率：79%）を得た。

20

【1 0 9 4】

工程 2：MeOH（30 mL）中の 2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-6-ニトロキナゾリン（540 mg の粗製物、1.24 mmol）の溶液に、鉄（330 mg、6.22 mmol）および飽和した NH_4Cl （5 mL）を加え、反応が、TLC によって示されるように完了するまで、混合物を 80℃で撹拌した。反応物を濃縮し、残留物を水（100 mL）で希釈した。混合物を DCM（50 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を、濾過し、濃縮し、黄色固形物として 2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-アミン（530 mg の粗製物）を得た。

30

【1 0 9 5】

工程 3：MeOH（30 mL）中の 2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-アミン（530 mg の粗製物、1.31 mmol）の溶液に、エチル 2-オキソ酢酸塩（345 mg、3.92 mmol）、 NaBH_3CN （266 mg、3.92 mmol）および NaOAc （190 mg、3.92 mmol）を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮し、残留物を水（100 mL）で希釈した。混合物を DCM（50 mL x 3）で抽出した。抽出物を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶液を、濾過し、濃縮し、黄色固形物として 2-（（2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）アミノ）酢酸（800 mg の粗製物）を得た。MS：m/z 463.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

40

【1 0 9 6】

工程 4：THF（20 mL）中の 2-（（2-シクロブトキシ-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）キナゾリン-6-イル）アミノ）酢酸（800 mg の粗製物、1.72 mmol）および $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ （8.5 mL、17.3 mmol）

50

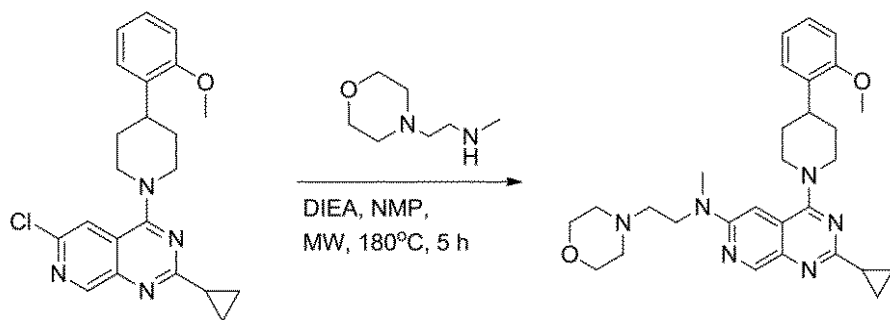
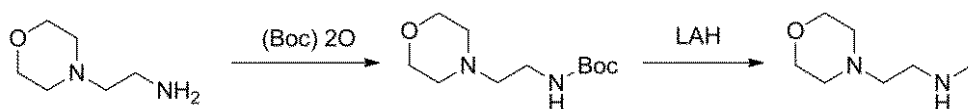
1) の混合物を、一晩加熱還流した。反応物を、MeOH (10 mL) でクエンチし、1 NのHCl (20 mL) が続いた。混合物を、1時間還流した。室温に冷却した後、反応物をEtOAc (50 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を、濾過し、濃縮し、黄色固形物として2-((2-シクロプロトキシ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)アミノ)エタノール (600 mgの粗製物) を得た。MS: m/z 449.2 (M+H⁺)。

【1097】

工程5: 反応が完了したことをLCMSが示すまで、MeOH (50 mL) 中の2-((2-シクロプロトキシ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)アミノ)エタノール (600 mgの粗製物、1.34 mmol)、HCHO (1.0 mL)、NaBH₃CN (0.84 g、13.4 mmol) およびNaBH(OAc)₃ (2.84 g、13.4 mmol) の混合物を、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を氷水 (100 mL) で希釈した。混合物をDCM (50 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶液を、濾過し、濃縮し、黄色固形物として2-({2-シクロプロトキシ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール (55 mg、5工程の収率: 9.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.02-6.87 (m, 3H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 5H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 6H)。MS: m/z 423.2 (M+H⁺)。

【1098】

【化308】



【1099】

実施例194: 2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-アミンの調製

【1100】

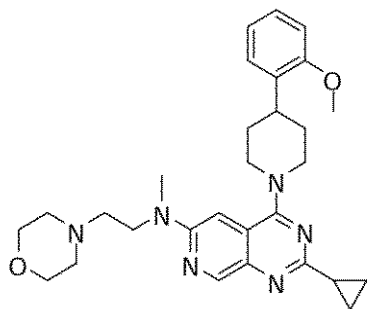
10

20

30

40

【化 3 0 9】



10

【1101】

工程1：DCM（50 mL）中の2-モルホリノエタンアミン（1.00 g、7.69 mmol）、(Boc)₂O（1.66 g、7.69 mmol）およびTEA（0.93 g、9.23 mmol）の混合物を、一晩室温で攪拌した。反応混合物を水（100 mL）で希釈した。水相をDCM（100 mL x 2）で抽出し、組み合わせた有機質層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色油としてtert-ブチル（2-モルホリノエチル）カルバミン酸塩（1.60 g、収率：90%）を得た。

【1102】

工程2：THF（50 mL）中のtert-ブチル（2-モルホリノエチル）カルバミン酸塩（1.0 g、4.4 mmol）の溶液に、LAH（0.5 g、13 mmol）を加え、結果として生じる懸濁液を、一晩加熱還流した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応懸濁液を、0℃に冷却し、その後、水（3.0 mL）でクエンチし、その後、5 NのNaOH（2.0 mL）が続いた。結果として生じる懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、黄色油としてN-メチル-2-モルホリノエタンアミン（0.35 g、収率：55%）を得た。

20

【1103】

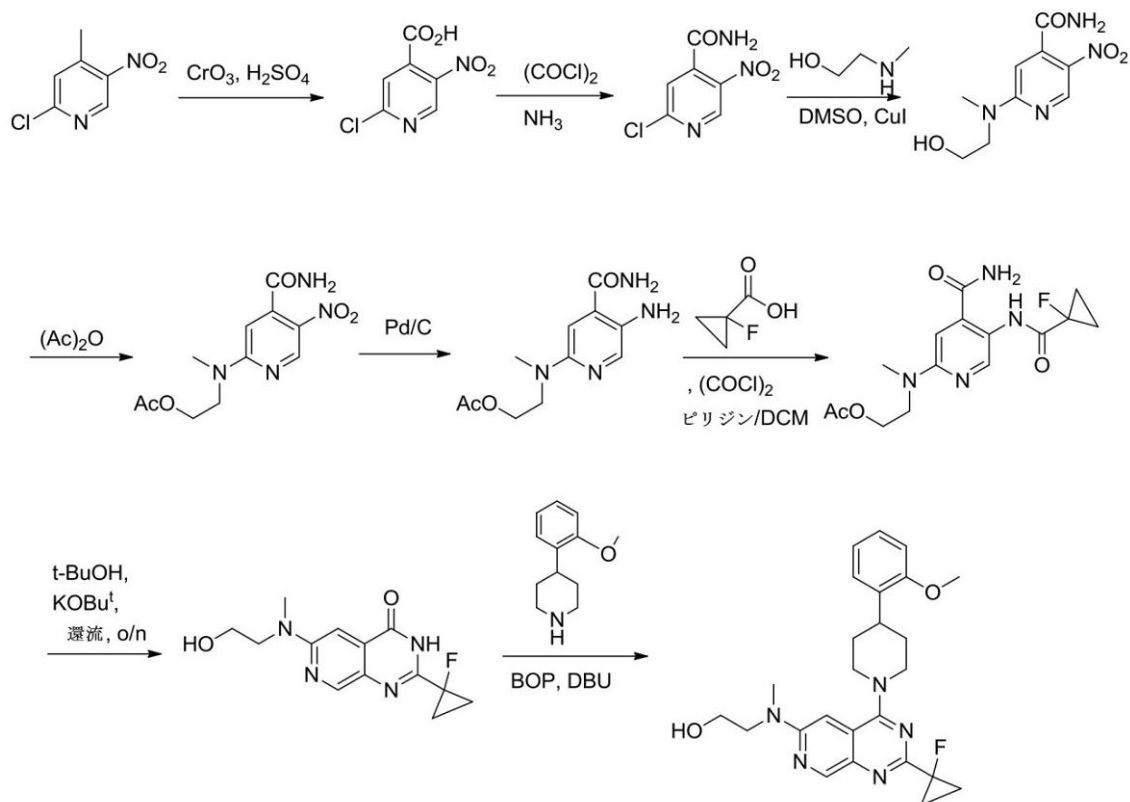
工程3：NMP（5 mL）中の6-クロロ-2-シクロプロピル-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）ピリド[3, 4-d]ピリミジン（50 mg、0.127 mmol）、N-メチル-2-モルホリノエタンアミン（37 mg、0.254 mmol）およびDIPEA（30 mg、0.280 mmol）の混合物を、5時間電子レンジ（MW）で180℃に加熱した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（20 mL）で希釈した。水相をEtOAc（50 mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（50 mL x 3）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を得て、これを分取HPLCによって精製し、黄色固形物として望ましい2-シクロプロピル-4-（4-（2-メトキシフェニル）ピペリジン-1-イル）-N-メチル-N-（2-モルホリノエチル）ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン（15 mg、収率：24%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 8.90（s, 1H），7.21（d, J = 8.0 Hz, 2H），6.98-6.89（m, 2H），6.50（s, 1H），4.44-4.41（m, 2H），3.86-3.80（m, 5H），3.69-3.67（m, 4H），3.32-3.29（m, 1H），3.19-3.12（m, 2H），3.09（s, 3H），2.60-2.52（m, 6H），1.99-1.96（m, 4H），1.15-1.12（m, 2H），0.99-0.95（m, 2H）。MS：m/z 503.3（M+H⁺）。

30

40

【1104】

【化 3 1 0】

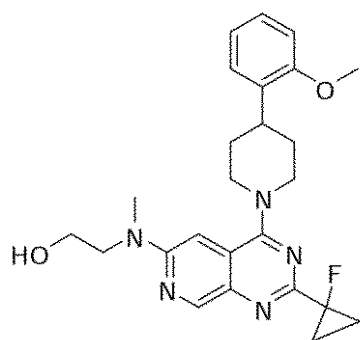


【1 1 0 5】

実施例 195：2-（{2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ）-エタノールの調製

【1 1 0 6】

【化 3 1 1】



【1 1 0 7】

工程 1：H₂SO₄（100 mL）中の 2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン（10.35 g、60 mmol）の溶液に、0℃で CrO₃（19.8 g、198 mmol）を加えた。混合物を、1 時間 0℃で攪拌し、その後、室温に暖め、一晩攪拌した。混合物を氷水（500 mL）に注いだ。結果として生じる固形物を、濾過し、乾燥し、白色固形物として 2-クロロ-5-ニトロイソニコチン酸（8.89 g、収率：73%）を得た。MS：m/z 200.9（M-H⁺）。

【1 1 0 8】

工程 2：DCM（200 mL）中の 2-クロロ-5-ニトロイソニコチン酸（4.64 g、23 mmol）の溶液に、5 滴の DMF を加えた。その後、(COCl)₂（7.27 g、57.3 mmol）を、0℃で滴下で加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。溶

40

50

媒を除去し、乾燥したTHF (200 mL)を加えた。NH₃ガスを、0.5時間溶液へと泡立たせた。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、白色固形物として2-クロロ-5-ニトロイソニコチンアミド (4.61 g、95%)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ = 9.12 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H)。

【1109】

工程3: 1, 4-ジオキサン (40 mL)中の2-クロロ-5-ニトロイソニコチンアミド (1.0 g、5.0 mmol)の溶液に、DIEPA (1.3 g、10 mmol)および2-メチルアミノ-エタノール (1.13 g、15 mmol)を加えた。混合物を一晩90℃で撹拌した。溶媒を除去し、黄色油として2-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチル-アミノ]-5-ニトロイソニコチンアミド (2.3 gの粗製物)を得た。MS: m/z 238.9 (M-H⁺)。

10

【1110】

工程4: ピリジン (5 mL)中の2-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチル-アミノ]-5-ニトロイソニコチンアミド (2.3 g、粗製物)の溶液に、Ac₂O (1.53 g、15 mmol)を加えた。混合物を1時間100℃で撹拌した。溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラム (DCM/MeOH = 40/1)によって精製し、黄色固形物として2-((4-カルバモイル-5-ニトロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エチル酢酸塩 (0.99 g、2工程の収率: 70%)を得た。MS: m/z 282.9 (M+H⁺)。

20

【1111】

工程5: MeOH (30 mL)中の2-((4-カルバモイル-5-ニトロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エチル酢酸塩 (0.99 g、3.5 mmol)の溶液に、Pd/C (0.3 g)を加えた。混合物を、4時間H₂バルーン下において室温で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、褐色油として2-((5-アミノ-4-カルバモイルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)エチル酢酸塩 (0.81 g、収率: 92%)を得た。MS: m/z 253.0 (M+H⁺)。

【1112】

工程6-8: これらの3工程は、2-((8-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノールに類似しており、黄色固形物として2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール (31 mg、3工程の収率: 3.1%)が得られる。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃): δ = 9.00 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.45 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.90-3.83 (m, 7H), 3.20-3.14 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.02-1.63 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 4H)。MS: m/z 452.2 (M+H⁺)。

30

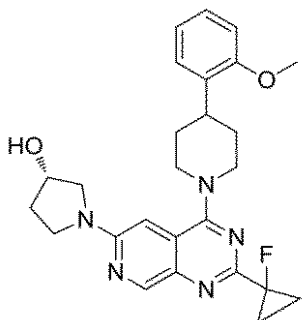
【1113】

実施例196: 1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オールの調製

40

【1114】

【化 3 1 2】



10

【1 1 1 5】

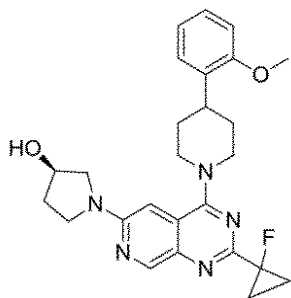
表題化合物を、2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールのための基本手順を使用して、調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.45 (d, J = 12.4 MHz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.24, 2.20 (m, 1H), 2.02-1.60 (m, 5H), 1.54-1.48 (m, 4H)。MS: m/z 464.2 (M+H⁺)。 20

【1 1 1 6】

実施例 197: 1-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オール)の調製

【1 1 1 7】

【化 3 1 3】



30

【1 1 1 8】

表題化合物を、2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールのための基本手順を使用して、調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.45 (d, J = 12.4 MHz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.24, 2.20 (m, 1H), 2.02-1.60 (m, 5H), 1.54-1.48 (m, 4H)。MS: m/z 464.2 (M+H⁺)。 40

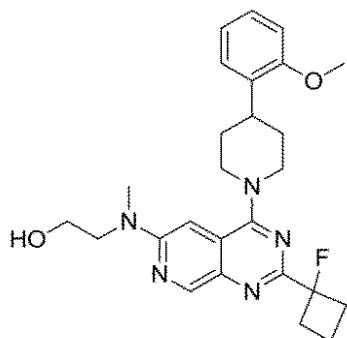
【1 1 1 9】

実施例 198: 2-({2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール 50

｝－メチルーアミノ）－エタノールの調製

【1120】

【化314】



10

【1121】

表題化合物を、2-（{2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-6-イル}－メチルーアミノ）－エタノールのための基本手順を使用して、調製した。¹H NMR（300MHz、CDCl₃）：δ=9.00（s, 1H）, 7.25-7.21（m, 2H）, 6.98-6.89（m, 2H）, 6.42（s, 1H）, 4.57（d, J=12.4MHz, 2H）, 3.91-3.82（m, 4H）, 3.86（s, 3H）, 3.34-3.23（m, 3H）, 3.14（s, 3H）, 2.85-2.83（m, 2H）, 2.69-2.61（m, 2H）, 2.05-1.90（m, 6H）。MS：m/z 466.2（M+H⁺）。

20

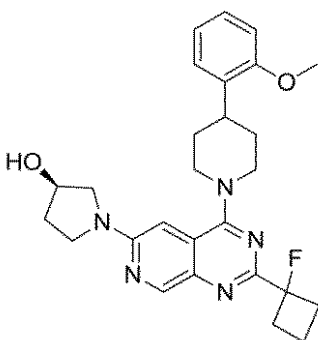
【1122】

実施例199：1-〔2-（1-フルオロシクロブチル）-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-6-イル〕-ピロリジン-3-オール

の調製

【1123】

【化315】



30

【1124】

表題化合物を、2-（{2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔4-（2-メトキシフェニル）-ピペリジン-1-イル〕-ピリド〔3, 4-d〕ピリミジン-6-イル}－メチルーアミノ）－エタノールのための基本手順を使用して、調製した。¹H NMR（300MHz、CDCl₃）：δ=9.07（s, 1H）, 7.25-7.20（m, 2H）, 6.96-6.89（m, 2H）, 6.44（s, 1H）, 4.70-4.66（m, 1H）, 4.57（d, J=12.4Hz, 2H）, 3.86（s, 3H）, 3.71-3.61（m, 4H）, 3.35-3.20（m, 3H）, 2.88-2.64（m, 4H）, 2.24-2.20（m, 4H）, 2.05-1.91（m, 4H）。MS：m/z 478.2（M+H⁺）。

40

【1125】

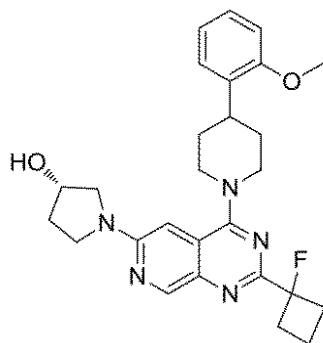
実施例200：1-〔2-（1-フルオロシクロブチル）-4-〔4-（2-メトキシ

50

ーフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーピリド[3,4-d]ピリミジンー6ーイル}
ーピロリジンー3ーオール}の調製

【1126】

【化316】



10

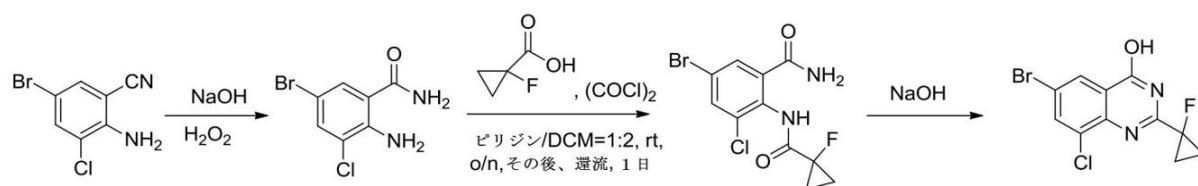
【1127】

表題化合物を、2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーピリド[3,4-d]ピリミジンー6ーイル}ーメチルアミノ)ーエタノールのための基本手順を使用して、調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.07 (s, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 6.97–6.89 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.70–4.66 (m, 1H), 4.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73–3.60 (m, 4H), 3.30–3.22 (m, 3H), 2.86–2.64 (m, 4H), 2.22–2.04 (m, 2H), 2.01–1.69 (m, 6H)。MS: m/z 478.2 (M+H⁺)。

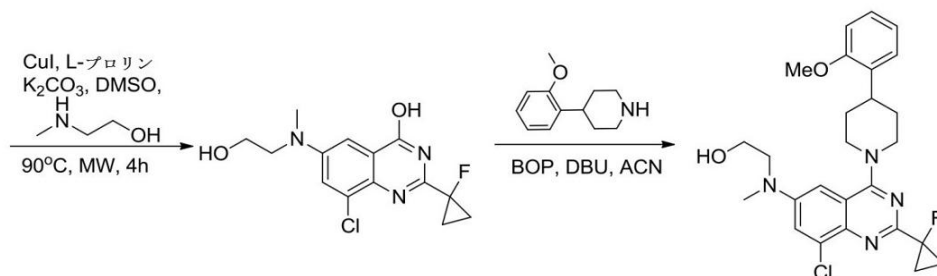
20

【1128】

【化317】



30



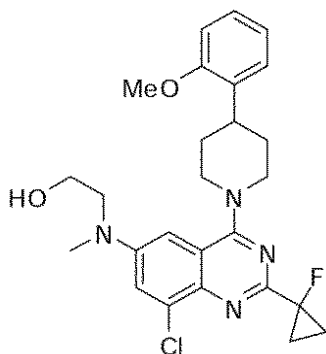
40

【1129】

実施例201: 2-({8-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)ーピペリジンー1ーイル]ーキナゾリンー6ーイル}ーメチルアミノ)ーエタノールの調製

【1130】

【化 3 1 8】



10

【1 1 3 1】

工程 1 : MeOH/H₂O (1/5、70 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンズニトリル (3.50 g、17.0 mmol) および NaOH (1.4 g、34.0 mmol) の溶液に、室温で H₂O₂ (18.5 mL、170.0 mmol) を加えた。混合物を一晩 90℃ で攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、H₂O (50 mL) で希釈し、濾過した。濾過ケーキを乾燥し、白色固形物として 2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンズアミド (3.2 g、収率 : 85%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 8.03 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 6.84 (br s, 2H)。

20

【1 1 3 2】

工程 2 :

DCM (5 mL) 中の 1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (300 mg、2.88 mmol) の混合物に、(COCl)₂ (439.0 mg、3.46 mmol) を加え、混合物を 2 時間 38℃ で攪拌した。その後、混合物を、ピリジン (10 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロベンズアミド (794.0 mg、3.2 mmol) の溶液に加えた。混合物を一晩 80℃ で攪拌した。その後、混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムによって精製し、白色固形物として 5-ブロモ-3-クロロ-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンズアミド (450 mg、収率 : 47%) を得た。MS : m/z 333.0 (M-H⁺)。

30

【1 1 3 3】

工程 3 : THF/H₂O (5 : 1、10 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロ-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)-アミノ]-ベンズアミド (450.0 mg、1.4 mmol) および NaOH (190.0 mg、2.7 mmol) の混合物を、12 時間還流した。その後、混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムによって精製し、白色固形物として 6-ブロモ-8-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-キナゾリン-4-オール (330 mg、収率 : 78%) を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ = 12.94 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 1.64-1.15 (m, 4H)。

40

【1 1 3 4】

工程 4 : DMSO (2 mL) 中の 6-ブロモ-8-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-キナゾリン-4-オール (110.0 mg、0.35 mmol)、2-メチルアミノエタノール (52.0 mg、0.70 mmol)、K₂CO₃ (120.0 mg、0.87 mmol)、L-プロリン (32 mg、0.28 mmol) および CuI (26.0 mg、0.14 mmol) の混合物を、5 時間電子レンジによって 90℃ に加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 8-クロロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (34.0 mg、収率 : 31%) を得た。

50

MS : m/z 309.9 ($M-H^+$)。

【1135】

工程5 : MeCN中の8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (34.0mg、0.11mmol)、4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン (191.0mg、0.22mmol)、BOP (99.0mg、0.22mmol) およびDBU (68mg、0.44mmol) の混合物を、一晩室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-({8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール (4.2mg、収率：7.5%) を得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) : δ = 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 5H), 3.55 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.15 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H)。MS : m/z 485.2 ($M+H^+$)。

10

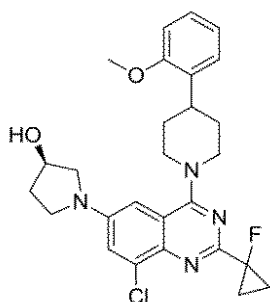
【1136】

実施例202 : 1-{8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オールの調製

20

【1137】

【化319】



30

【1138】

表題化合物を、実施例 2-({8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノールに記載されるように、調製した。¹H NMR (300MHz、CDCl₃) : δ = 7.30-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.67-6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.69-4.68 (m, 1H), 4.38-4.37 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 5H), 1.56-1.48 (m, 4H)。MS : m/z 497.2 ($M+H^+$)。

40

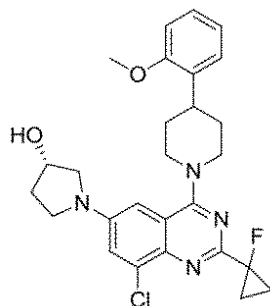
【1139】

実施例203 : 1-{8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オールの調製

【1140】

50

【化 3 2 0】



10

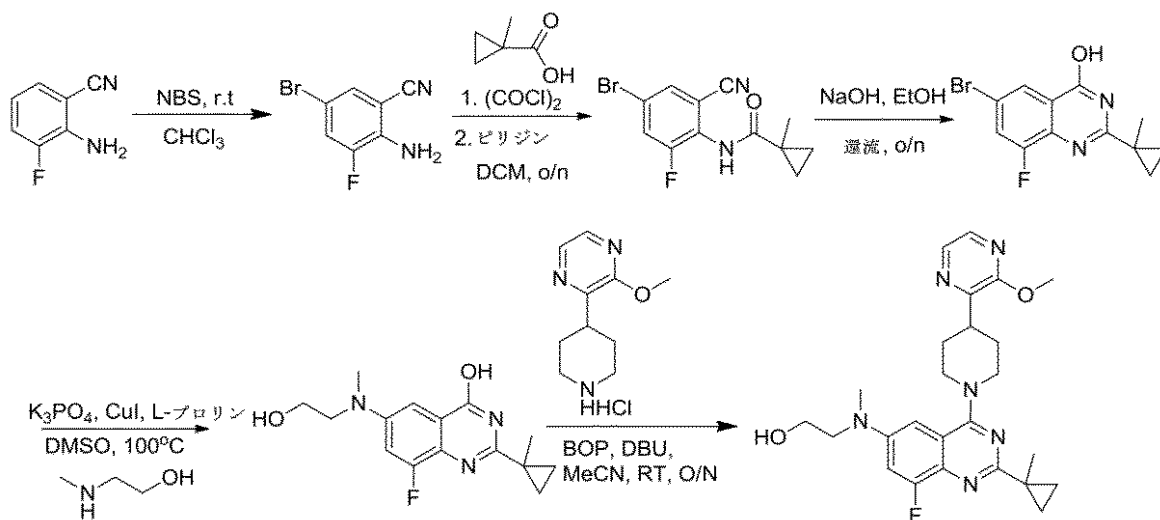
【1 1 4 1】

表題化合物を、実施例 2 - ({ 8 - クロロ - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールに記載されるように、調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.68 (m, 1H), 4.36 - 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.54 - 1.45 (m, 4H)。MS : m/z 497.2 (M+H⁺)。

20

【1 1 4 2】

【化 3 2 1】



30

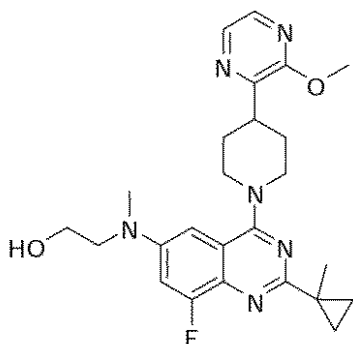
【1 1 4 3】

実施例 204 : 2 - { [8 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ } - エタノールの調製

40

【1 1 4 4】

【化 3 2 2】



10

【1145】

工程1：DCM（150mL）中の2-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル（5.4g、40.0mmol）およびNBS（7.1g、40.0mmol）の懸濁液を、一晚室温で撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応物を、 Na_2SO_3 （aq（50mL））でクエンチし、混合物をEtOAc（100mL x 3）で抽出した。組み合わせた有機質層を、ブライン（150mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、白色固形物として2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリル（8.8g、収率：99.5%）を得た。 ^1H NMR（DMSO- d_6 、400MHz）： δ = 7.60（dd, J = 12.4, 1.2 Hz, 1H）, 7.53（s, 1H）, 6.44（br s, 2H）。MS： m/z 214.0（ $M+H^+$ ）。

20

【1146】

工程2：塩化オキサリル（0.2mL）中の1-メチルシクロプロパンカルボン酸（200mg、2.00mmol）の溶液に、DMF（0.05mL）を加えた。混合物を2時間室温で撹拌した。THF（10mL）中の2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンゾニトリル（513mg、2.40mmol）、ピリジン（2.0mL）の溶液に、THF（10mL）中の1-メチルシクロプロパンカルボニルクロリドの溶液を加えた。結果として生じた混合物を、2時間室温で撹拌した。結果として得たものを、 NaHCO_3 （50mL）に加え、水相をEtOAc（40mL x 3）で抽出した。有機質層を、ブライン（50mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。溶媒を真空内で除去し、黄色固形物として1-メチルシクロプロパンカルボン酸（4-ブロモ-2-シアノ-6-フルオロフェニル）-アミド（500mg、収率：84%）を得た。

30

【1147】

工程3：エタノール（20mL）中の1-メチルシクロプロパンカルボン酸（4-ブロモ-2-シアノ-6-フルオロフェニル）-アミド（500mg、1.68mmol）の溶液に、 H_2O_2 （3mL）およびNaOH（80mg、2.01mmol）を加えた。混合物を1時間80℃で撹拌した。溶媒を真空内で除去した。水（100mL）を加えた。混合物をDCM（30mL x 3）で抽出した。有機質層を、ブライン（50mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、白色固形物として6-ブロモ-8-フルオロ-2-（1-メチルシクロプロピル）-キナゾリン-4-オール（298mg、収率：60%）を得た。 ^1H NMR（DMSO- d_6 、400MHz）： δ = 12.06–11.99（br s, 1H）, 7.95–7.92（m, 2H）, 1.46（s, 3H）, 1.28–1.25（m, 2H）, 0.83–0.77（m, 2H）。MS： m/z 296.0（ $M+H^+$ ）。

40

【1148】

工程4：DMSO（5mL）中の6-ブロモ-8-フルオロ-2-（1-メチルシクロプロピル）-キナゾリン-4-オール（298mg、1.00mmol）、L-プロリン（115mg、1.00mmol）、CuI（96mg、0.50mmol）および K_2CO_3 （553mg、4.00mmol）の溶液に、 N_2 下で2-メチルアミノエタ

50

【1 1 4 9】

10

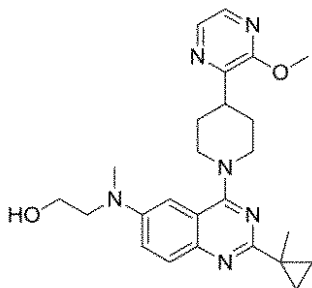
20

【 1 1 5 0 】

30

【1 1 5 1】

【化 3 2 3】



【1 1 5 2】

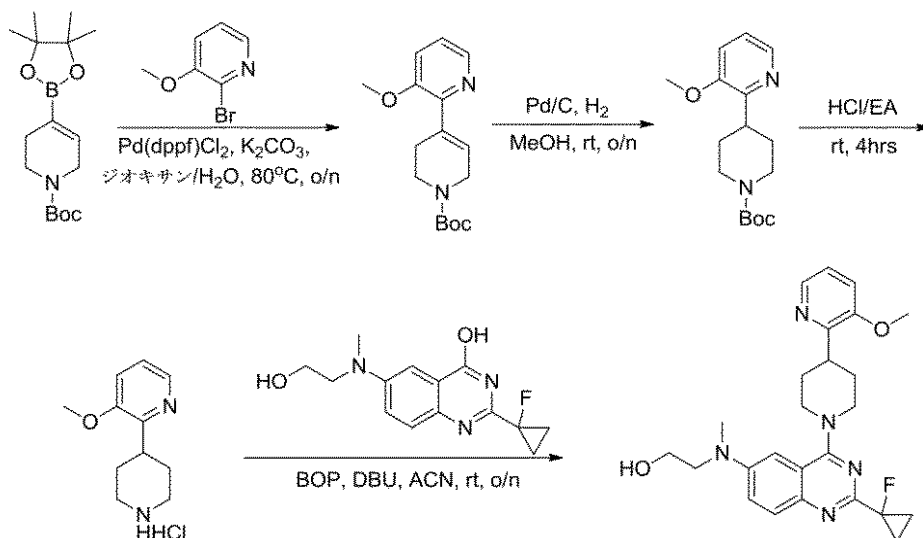
40

50

1. 99 (m, 4H), 1. 67 (s, 3H), 1. 41–1. 40 (m, 2H), 0. 81–0. 78 (m, 2H)。MS : m/z 448. 9 (M+H⁺)。

【1153】

【化324】



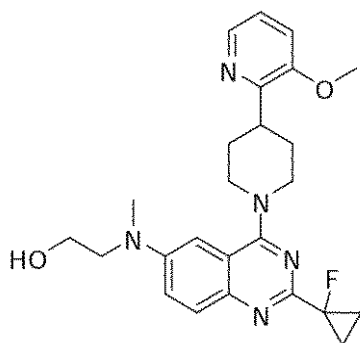
10

【1154】

実施例206：2- { [2- (1-フルオロシクロプロピル) -4- (3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4']ピピリジニル-1'-イル) -キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製

【1155】

【化325】



30

【1156】

工程1：ジオキサン/H₂O (30 mL+10 mL) 中の4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1. 45 g、4. 68 mmol) および2-ブロモ-3-メトキシピリジン (800 mg、4. 26 mmol) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (156 mg、0. 21 mmol) およびK₂CO₃ (2. 35 g、17. 0 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚N₂ 雰囲気下において80℃で攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (20 mL x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これをシリカゲルカラム (DCM/MeOH=50/1) によって精製し、黄色油として3-メトキシ-3', 6'-ジヒドロ-2'H-[2, 4']ピピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル (1. 12 g、収率：91%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8. 18 (dd, J = 4. 4, 1. 2 Hz, 1H), 7. 22–7. 11 (m, 2H), 6. 58–6. 30 (m, 1H), 4. 18–4. 08 (m, 2H),

40

50

3.84 (s, 3H), 3.67–3.57 (m, 2H), 2.70–2.60 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【1157】

工程2: MeOH (20 mL) 中の3-メトキシ-3', 6'-ジヒドロ-2'H-[2, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.12 g、3.79 mmol) の溶液に、湿った Pd/C (110 mg、10% wt) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩 H₂ 雰囲気下において室温で攪拌した。その後、Pd/C を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、無色油として3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g、収率: 100%) を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

10

【1158】

工程3: EtOAc (20 mL) 中の3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g、3.76 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (過剰) を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で攪拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc (60 mL)、エーテル (60 mL) で洗浄し、空気乾燥し、白色固形物として3-メトキシ-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[2, 4'] ビピリジニル (630 mg、収率: 73%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ = 9.62–9.43 (m, 1H), 9.32–9.10 (m, 1H), 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.41–3.31 (m, 2H), 3.10–2.92 (m, 2H), 2.32–2.12 (m, 2H), 2.01–1.85 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 4H)。

20

【1159】

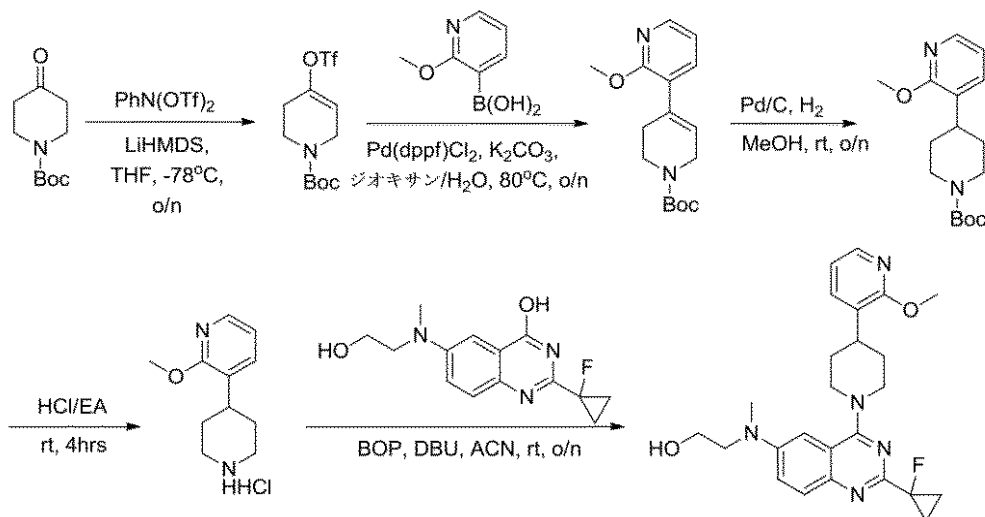
工程4: MeCN (20 mL) 中の2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.361 mmol) および3-メトキシ-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[2, 4'] ビピリジニル (91 mg、0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg、0.542 mmol) およびDBU (220 mg、1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩室温で攪拌した。その後、MeCN を真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物としてNH₄OHを用いて分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-{[2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4'] ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール (20.7 mg、収率: 13%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 8.16 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.91–3.83 (m, 5H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49–3.39 (m, 1H), 3.16–3.03 (m, 5H), 2.23–1.91 (m, 5H), 1.56–1.43 (m, 4H)。MS: m/z 452.2 (M+H⁺)。

30

40

【1160】

【化 3 2 6】



10

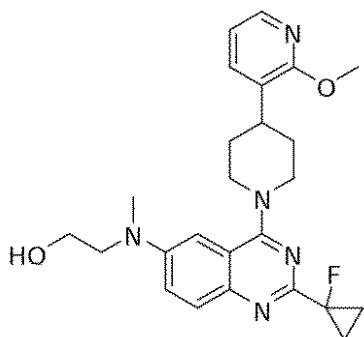
【1161】

実施例 207：2- { [2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 4 - (2 - メトキシ - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロ - 2' H - [3, 4'] ピリジニル - 1' - イル) - キナズリン - 6 - イル] - メチル - アミノ } - エタノールの調製

【1162】

20

【化 3 2 7】



30

【1163】

工程 1：乾燥した THF (100 mL) 中の 4-オキソペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.0 g、50 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下において -78℃ で LiHMDS (65 mL、65 mmol、THF 中に 1 M) を滴下で加えた。結果として生じる混合物を 1 時間 -78℃ で攪拌した。その後、PhN(OTf)₂ を反応混合物に加え、混合物を、室温に暖め、一晩攪拌した。反応混合物を、H₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。有機質層を、ブライン (50 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、黄色油として 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (12.0 g、収率：73%) を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

40

【1164】

工程 2：ジオキサン/H₂O (30 mL + 20 mL) 中の 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g、6.04 mmol) および 2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 (1.0 g、6.6 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (220 mg、0.3 mmol) および K₂CO₃ (3.33 g、24 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩 N₂ 雰囲気下において 80℃ で攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (20 mL x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、こ

50

れを、シリカゲルカラム (DCM/MeOH=50/1) によって精製し、黄色油として 2-メトキシ-3', 6'-ジヒドロ-2'H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.36 g、収率: 78%) を得た。MS: m/z 291.0 (M+H⁺)。

【1165】

工程3: MeOH (30 mL) 中の 2-メトキシ-3', 6'-ジヒドロ-2'H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.36 g、4.68 mmol) の溶液に、湿った Pd/C (140 mg、10% wt) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚 H₂ 雰囲気下において室温で攪拌した。その後、Pd/C は濾過し、濾液を真空内で濃縮し、無色油として 2-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.30 g、収率: 95%) を得た。

10

【1166】

工程4: EtOAc (20 mL) 中の 2-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.30 g、4.45 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (過剰) を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で攪拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc (60 mL)、エーテル (60 mL) で洗浄し、空気乾燥し、白色固形物として 2-メトキシ-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル (950 mg、収率: 93%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ = 9.28 (br s, 2H), 8.06 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.11-2.90 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 4H)。

20

【1167】

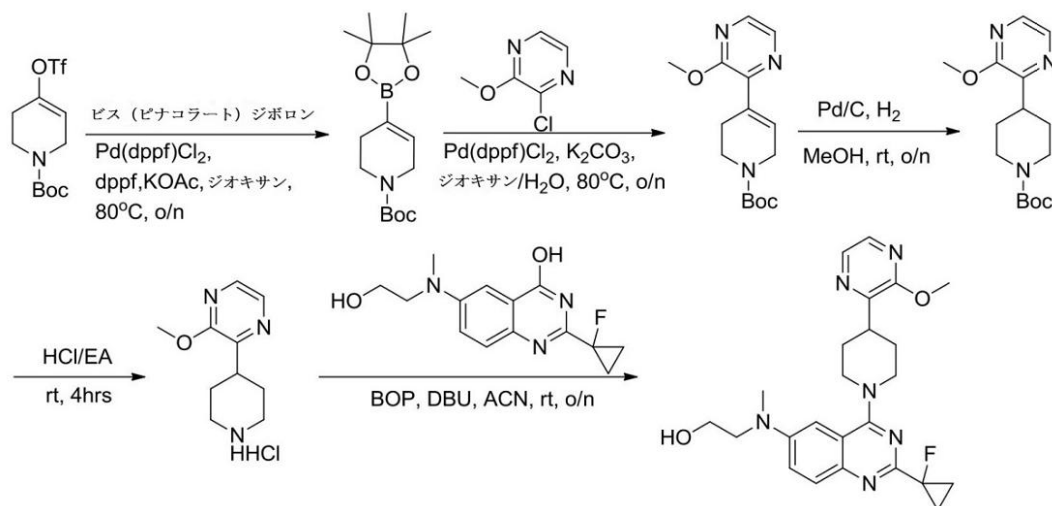
工程5: MeCN (20 mL) 中の 2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.361 mmol) および 2-メトキシ-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4'] ビピリジニル (91 mg、0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg、0.542 mmol) および DBU (220 mg、1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。その後、MeCN を真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物として NH₄OH を用いて分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 2-{[2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(2-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4'] ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール (31.6 mg、収率: 20%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.03-1.78 (m, 5H), 1.54-1.46 (m, 4H)。MS: m/z 452.2 (M+H⁺)。

30

40

【1168】

【化 3 2 8】



10

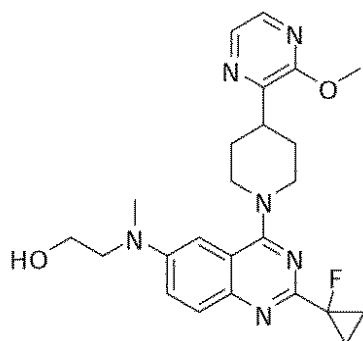
【 1 1 6 9】

実施例 208：2-（{2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔4-（3-メトキシピラジン-2-イル）-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ）-エタノールの調製

【 1 1 7 0】

20

【化 3 2 9】



30

【 1 1 7 1】

工程 1：ジオキササン（250 mL）中の 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（10.0 g、30.2 mmol）およびビス（ピナコラート）ジボロン（9.2 g、36.2 mmol）の溶液に、Pd(dppf)Cl₂（1.1 g、1.5 mmol）、dppf（0.84 g、1.5 mmol）および KOAc（10.4 g、106 mmol）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚 N₂ 下において 80 °C で攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O（100 mL）に注ぎ、EtOAc（50 mL x 3）で抽出した。抽出物を、ブライン（50 mL x 3）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム（PE/EtOAc = 50/1）によって精製し、白色固形物として 4-（4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（6.8 g、収率：73%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 6.46（br s, 1H），4.03-3.89（m, 2H），3.50-3.38（m, 2H），2.28-2.15（m, 2H），1.46（s, 9H），1.26（m, 12H）。

40

【 1 1 7 2】

工程 2：ジオキササン/H₂O（30 mL + 10 mL）中の 4-（4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピ

50

リジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.0 g、3.23 mmol) および 2-クロロ-3-メトキシ-ピラジン (425 mg、2.94 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (108 mg、0.15 mmol) および K₂CO₃ (1.62 g、11.8 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚 N₂ 雰囲気下において 80 °C で攪拌した。その後、反応混合物を、H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL x 3) で抽出した。抽出物を、ブライン (20 mL x 3) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム (DCM/MeOH = 50/1) によって精製し、黄色油として 4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (648 mg、収率：76%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.71 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 2H), 2.76-2.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

10

【1173】

工程3：MeOH (20 mL) 中の 4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (648 mg、2.22 mmol) の溶液に、湿った Pd/C (65 mg、10% wt) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚 H₂ 雰囲気下において室温で攪拌した。その後、Pd/C を濾過し、濾液を真空内で濃縮し、無色油として 4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (650 mg、収率：100%) を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

20

【1174】

工程4：EtOAc (20 mL) 中の 4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (650 mg、2.22 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (過剰) を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で攪拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc (60 mL)、エーテル (60 mL) で洗浄し、空気乾燥し、白色固形物として 2-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-ピラジン (500 mg、収率：98%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 9.24 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37-3.24 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 4H)。

30

【1175】

工程5：ACN (20 mL) 中の 2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.361 mmol) および 2-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-ピラジン (92 mg、0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg、0.542 mmol) および DBU (220 mg、1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。その後、ACN を真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物として NH₄OH を用いて分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール (36 mg、収率：22%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 87.2, 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2

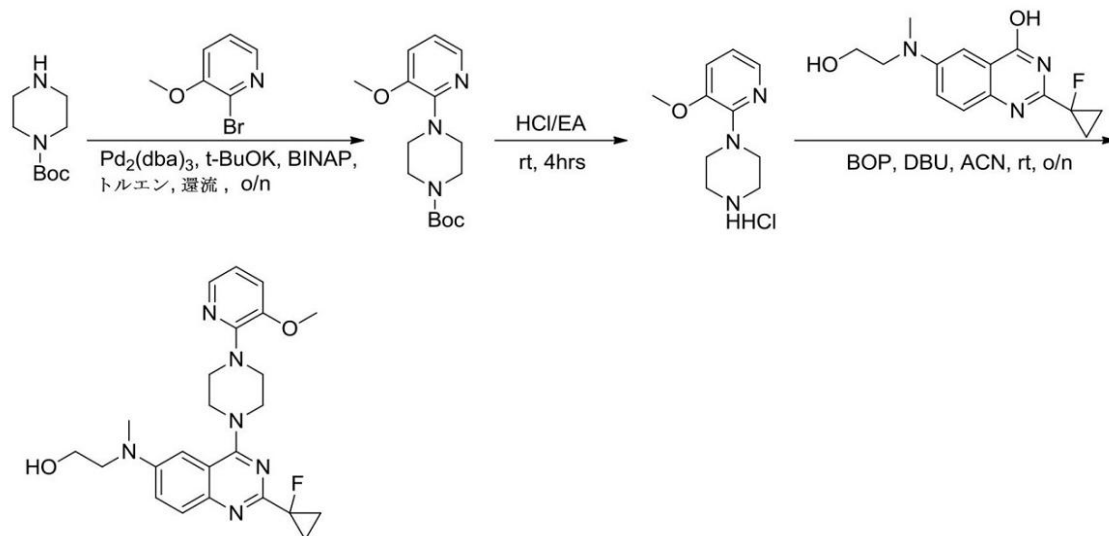
40

50

H), 3.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.38–3.28 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.16–1.96 (m, 5H), 1.56–1.46 (m, 4H)。MS: m/z 453.2 ($M+H^+$)。

【1176】

【化330】



10

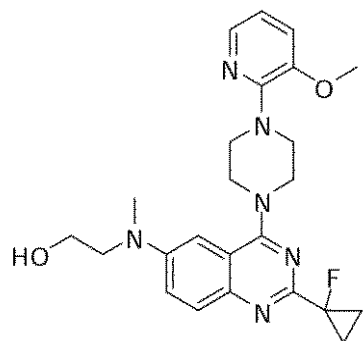
20

【1177】

実施例209: 2-({ 2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ)-エタノール) の調製

【1178】

【化331】



30

【1179】

トルエン (40 mL) 中のピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg、2.68 mmol) および 2-ブロモ-3-メトキシピリジン (500 mg、2.68 mmol) の混合物に、 $Pd_2(dba)_3$ (258 mg、0.268 mmol)、BINAP (250 mg、0.40 mmol) および t-BuOK (450 mg、4.03 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩 N_2 雰囲気下において 110 °C で攪拌した。その後、トルエンを真空内で除去し、残留物を得て、これをシリカゲルカラムによって精製し、黄色油として 4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (574 mg、収率: 74.4%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.86$ (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.48 (t, $J = 4.8$ Hz,

40

50

4 H), 1.48 (s, 9 H)。

【1180】

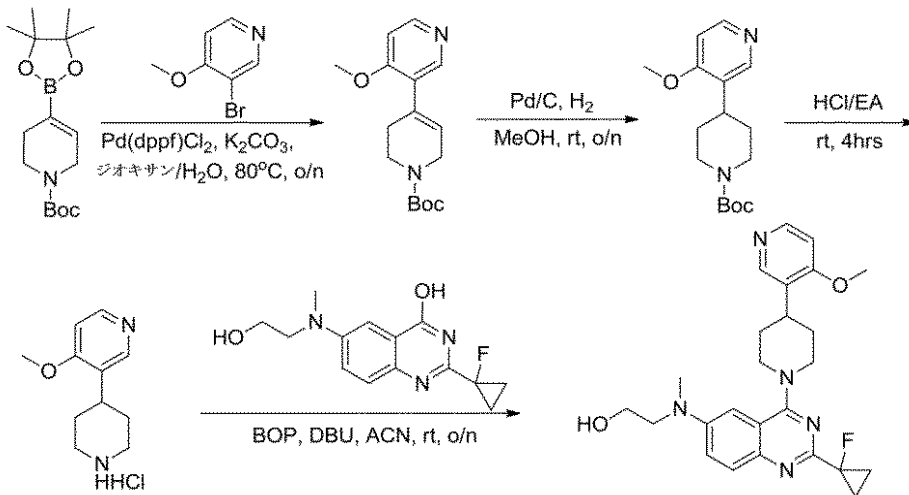
EtOAc (10 mL) 中の 4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (574 mg, 1.96 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (過剰) を加えた。結果として生じる混合物を、1 時間室温で撹拌した。その後、反応混合物から沈殿した固形物を、濾過した。ケーキを、EtOAc (50 mL) およびエーテル (50 mL) で洗浄し、黄色固形物として 1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン (448 mg, 収率: 99%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.64 (br s, 2 H), 7.79 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.82–3.70 (m, 4 H), 3.30–3.11 (m, 4 H)。

【1181】

MeCN (20 mL) 中の 2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (100 mg, 0.361 mmol) および 1-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン (92 mg, 0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg, 0.542 mmol) および DBU (220 mg, 1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を一晩室温で撹拌した。その後、MeCN を真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物として NH₄OH を用いて分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール (36.7 mg, 収率: 22.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J₁ = 9.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 3.93–3.86 (m, 5 H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.61–3.55 (m, 6 H), 3.07 (s, 3 H), 1.56–1.46 (m, 4 H)。MS: m/z 453.2 (M+H⁺)。

【1182】

【化332】

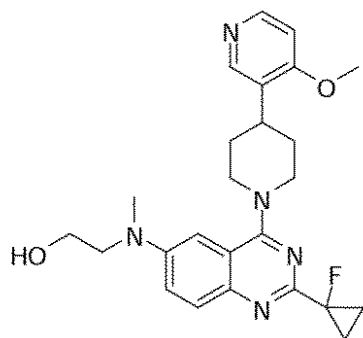


【1183】

実施例 210: 2-{ [2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(4-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ピピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製

【1184】

【化333】



10

【1185】

工程1：ジオキサン／H₂O（30mL＋10mL）中の4-（4，4，5，5-テトラメチル-〔1，3，2〕ジオキサボロラン-2-イル）-3，6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.0g、3.23mmol）および3-ブロモ-4-メトキシ-ピリジン（552mg、2.94mmol）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（108mg、0.14mmol）およびK₂CO₃（1.62g、11.8mmol）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚N₂雰囲気下において80℃で撹拌した。その後、反応混合物を、H₂O（100mL）に注ぎ、EtOAc（20mL×3）で抽出した。抽出物を、ブライン（20mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、溶出剤としてDCM：MeOH＝50：1を用いてシリカゲルカラムによって精製し、黄色油として4-メトキシ-3'，6'-ジヒドロ-2'H-〔3，4'〕ビピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル（721mg、収率：85%）を得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ＝8.40（d，J＝5.2Hz，1H），8.27（s，1H），6.79（d，J＝4.8Hz，1H），5.81（s，1H），4.12-4.02（m，2H），3.87（s，3H），3.66-3.54（m，2H），2.53-2.43（m，2H），1.49（s，9H）。

20

【1186】

工程2：MeOH（20mL）中の4-メトキシ-3'，6'-ジヒドロ-2'H-〔3，4'〕ビピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル（721mg、2.48mmol）の溶液に、湿ったPd/C（72mg、10%wt）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚H₂雰囲気下において室温で撹拌した。その後、Pd/Cを濾過し、濾液を真空内で濃縮し、白色固形物として4-メトキシ-3'，4'，5'，6'-テトラヒドロ-2'H-〔3，4'〕ビピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル（352mg、収率：48%）を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

30

【1187】

工程3：EtOAc（20mL）中の4-メトキシ-3'，4'，5'，6'-テトラヒドロ-2'H-〔3，4'〕ビピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル（352mg、12.0mmol）の溶液に、HCl／EtOAc（過剰）を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で撹拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc（60mL）、エーテル（60mL）で洗浄し、空気乾燥し、茶色固形物として4-メトキシ-1'，2'，3'，4'，5'，6'-ヘキサヒドロ-〔3，4'〕ビピリジニル（236mg、収率：86%）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ＝9.37（brs，2H），8.80（s，1H），8.48（s，1H），7.66（s，1H），4.14（s，3H），3.42-3.30（m，2H），3.28-3.15（m，1H），3.10-2.93（m，2H），2.11-1.83（m，4H）。

40

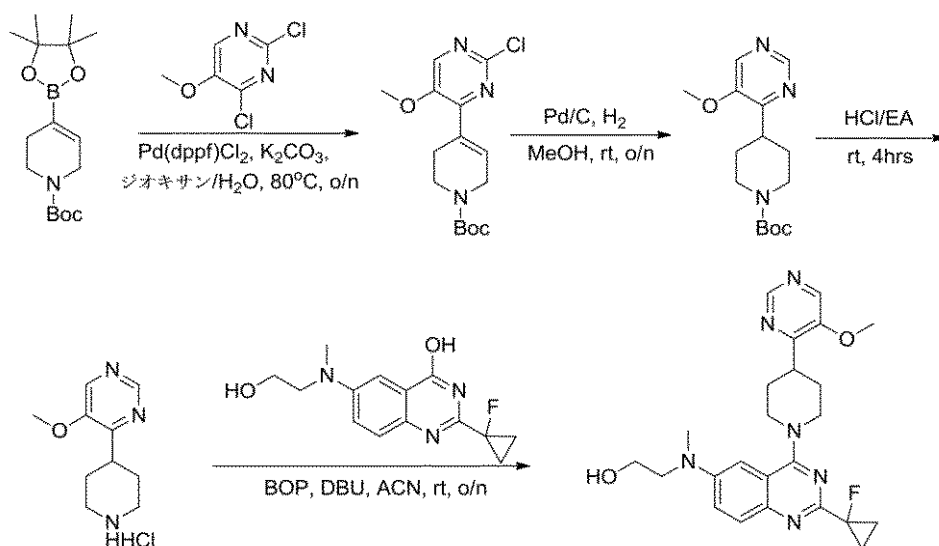
【1188】

50

工程4：ACN（20 mL）中の2-（1-フルオロシクロプロピル）-6-〔（2-ヒドロキシエチル）-メチルアミノ〕-キナゾリン-4-オール（100 mg、0.361 mmol）および4-メトキシ-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4']ピピリジニル（91 mg、0.397 mmol）の混合物に、BOP（240 mg、0.542 mmol）およびDBU（220 mg、1.44 mmol）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。その後、ACNを真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物としてNH₄OHを用いて分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-〔〔2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-（4-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ピピリジニル-1'-イル）-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ〕-エタノール（43.2 mg、収率：27%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ = 8.39（d, J = 5.2 Hz, 1H）、8.35（s, 1H）、7.85（d, J = 9.2 Hz, 1H）、7.38（dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H）、6.95（d, J = 3.2 Hz, 1H）、6.80（d, J = 5.6 Hz, 1H）、4.37-4.27（m, 2H）、3.93-3.85（m, 5H）、3.59（t, J = 5.6 Hz, 2H）、3.23-3.14（m, 1H）、3.13-3.05（m, 5H）、2.04-1.92（m, 5H）、1.55-1.45（m, 4H）。MS：m/z 452.2（M+H⁺）。

【1189】

【化334】



【1190】

実施例211：2-（〔2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔4-（5-メトキシピリミジン-4-イル）-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ）-エタノールの調製

【1191】

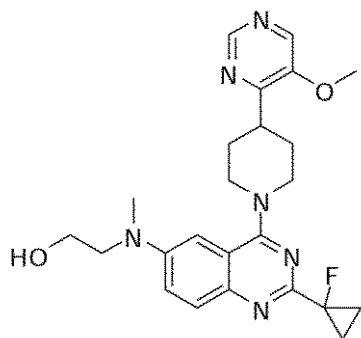
10

20

30

40

【化 3 3 5】



10

【1192】

工程1：ジオキサン／H₂O（30mL＋10mL）中の4-（4，4，5，5-テトラメチル-〔1，3，2〕ジオキサボロラン-2-イル）-3，6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.0g、3.23mmol）および2，4-ジクロロ-5-メトキシ-ピリミジン（526mg、2.94mmol）の溶液に、Pd（dppf）Cl₂（108mg、0.14mmol）およびK₂CO₃（1.62g、11.8mmol）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚N₂雰囲気下において80℃で撹拌した。その後、反応混合物を、H₂O（100mL）に注ぎ、EtOAc（20mL×3）で抽出した。抽出物を、ブライン（20mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム（DCM／MeOH＝50／1）によって精製し、黄色油として4-（2-クロロ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル）-3，6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（900mg、収率：94％）を得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ＝8.20（s，1H），7.08－6.86（m，1H），4.23－4.12（m，2H），3.96（s，3H），3.60（t，J＝5.6Hz，2H），2.72－2.61（m，2H），1.49（s，9H）。

20

【1193】

工程2：MeOH（20mL）中の4-（2-クロロ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル）-3，6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（900g、2.76mmol）の溶液に、湿ったPd／C（90mg、10％wt）を加えた。結果として生じる混合物を、一晚H₂雰囲気下において室温で撹拌した。その後、Pd／Cを濾過し、濾液を真空内で濃縮し、白色固形物として4-（5-メトキシ-ピリミジン-4-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（800g、収率：99％）を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

30

【1194】

工程3：EtOAc（20mL）中の4-（5-メトキシ-ピリミジン-4-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（800mg、2.73mmol）の溶液に、HCl／EtOAc（過剰）を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で撹拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc（60mL）、エーテル（60mL）で洗浄し、空気乾燥し、白色固形物として5-メトキシ-4-ピペリジン-4-イル-ピリミジン（620mg、収率：99％）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ＝9.24（brs，1H），9.00（brs，1H），8.78（s，1H），8.54（s，1H），3.95（s，3H），3.42－3.26（m，3H），3.09－2.95（m，2H），2.04－1.82（m，4H）。

40

【1195】

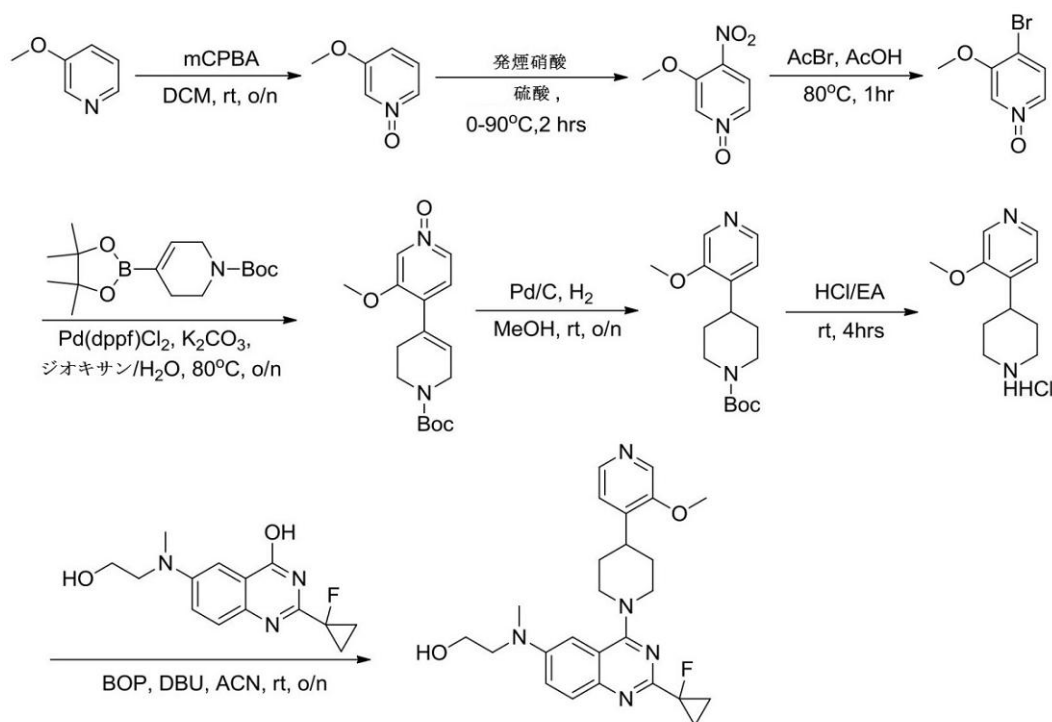
工程4：MeCN（20mL）中の2-（1-フルオロ-シクロプロピル）-6-〔（2-ヒドロキシ-エチル）-メチル-アミノ〕-キナゾリン-4-オール（100mg、

50

0.361 mmol) および 5-メトキシ-4-ピペリジン-4-イル-ピリミジン (92 mg、0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg、0.542 mmol) および DBU (220 mg、1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。その後、MeCN を真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物として NH_4OH を用いて分取 HPLC によって精製し、黄色固形物として 2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール (36.3 mg、収率：22%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : δ = 8.80 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.17-3.05 (m, 5H), 2.21-1.91 (m, 5H), 1.56-1.45 (m, 4H)。MS : m/z 453.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【1196】

【化336】



【1197】

実施例 212 : 2- {[2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(3'-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']ピピリジニル-1-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノールの調製

【1198】

10

20

30

40

COc1ccncc1C2CCN(C2)c3nc4c(ncn3C5C6CC6F5)cc(NCCO)cc4

【 1 1 9 9 】

20

30

【 1 2 0 2 】

40

50

3'-メトキシ-1'-オキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-[4, 4']ビピリジニル-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g、収率：73%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.39 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【1203】

工程5：MeOH (30 mL) 中の3'-メトキシ-1'-オキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-[4, 4']ビピリジニル-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g、3.59 mmol) の溶液に、湿ったPd/C (110 mg、10% wt) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩H₂ 雰囲気下において室温で攪拌した。その後、Pd/Cを濾過し、濾液を真空内で濃縮し、緑色固形物として3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']ビピリジニル-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (950 mg、収率：90.5%) を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。

【1204】

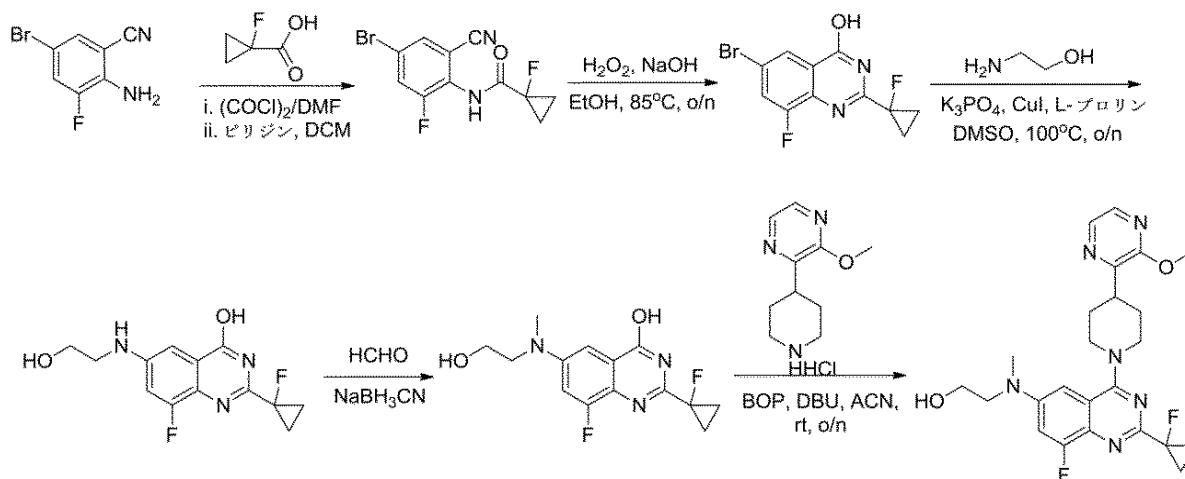
工程6：MeOH (10 mL) 中の3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']ビピリジニル-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (950 mg、3.25 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (過剰) を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で攪拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc (60 mL)、エーテル (60 mL) で洗浄し、空気乾燥し、灰色固形物として3'-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-[4, 4']ビピリジニル (560 mg、収率：75%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ = 9.30 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.11-2.94 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 4H)。

【1205】

工程7：MeCN (20 mL) 中の2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.361 mmol) および3'-メトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-[4, 4']ビピリジニル (92 mg、0.397 mmol) の混合物に、BOP (240 mg、0.542 mmol) およびDBU (220 mg、1.44 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晩室温で攪拌した。その後、MeCNを真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物としてNH₄OHを用いて分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-{[2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[4, 4']ビピリジニル-1-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール (33.2 mg、収率：21%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8.24 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.04-1.80 (m, 5H), 1.55-1.46 (m, 4H)。MS : m/z 452.2 (M+H⁺)。

【1206】

【化 3 3 8】



10

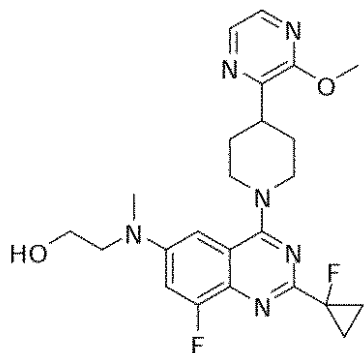
【1 2 0 7】

実施例 2 1 3 : 2 - ({ 8 - フルオロ - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 4 - [4 - (3 - メトキシピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル } - メチル - アミノ) - エタノールの調製

【1 2 0 8】

20

【化 3 3 9】



30

【1 2 0 9】

工程 1 : 乾燥した DCM (1 0 m L) 中の 1 - フルオロ - シクロプロパンカルボン酸 (4 3 4 m g 、 4 . 1 7 m m o l) の溶液に、 $(\text{COCl})_2$ (6 4 4 m g 、 5 . 0 m m o l) および 2 滴の乾燥した DMF を加えた。結果として生じた混合物を、2 時間室温で攪拌した。その後、混合物を、DCM (1 0 m L) 中の 2 - アミノ - 3 - フルオロ - ベンズニトリル (9 0 0 m g 、 4 . 1 7 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を、さらに 2 時間室温で攪拌した。その後、混合物を、 H_2O (1 0 0 m L) 、1 N の HCl (1 0 0 m L) および飽和した NaHCO_3 (5 0 m L $\times$ 2) で洗浄した。有機相を濃縮し、残留物を得て、これを、溶出剤として DCM を用いてシリカゲルカラムによって精製し、黄色固形物として 1 - フルオロ - シクロプロパンカルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェニル) - アミド (1 . 0 8 g 、収率 : 8 5 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) : δ = 8 . 0 2 (b r s , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) , 1 . 6 1 - 1 . 4 3 (m , 4 H) 。

40

【1 2 1 0】

工程 2 : EtOH (3 0 m L) 中の 1 - フルオロ - シクロプロパンカルボン酸 (4 - ブロモ - 2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェニル) - アミド (1 . 0 8 g 、 3 . 5 8 m m o l) の溶液に、 H_2O_2 (1 0 m L 、 H_2O 中に 3 0 %) および NaOH (1 7 2 m g 、 4 . 3 m m o l) を加えた。結果として生じた混合物を、一晩 8 5 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。その後、

50

反応混合物を濃縮し、10 mLの懸濁液のみを得た。結果として生じる固形物を、濾過によって集め、白色固形物として6-ブロモ-8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-キナゾリン-4-オール(702 mg、収率: 65%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ = 12.92 (brs, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 4H)。

【1211】

工程3: DMSO(20 mL)中の6-ブロモ-8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-キナゾリン-4-オール(2.17 g、7.21 mmol)および2-アミノ-エタノール(0.66 mg、10.8 mmol)の混合物に、CuI(137 mg、0.721 mmol)、L-プロリン(166 mg、1.44 mmol)およびK₃PO₄(3.06 g、14.4 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を、一晩N₂雰囲気下において100℃で攪拌した。その後、DMSOを真空内で除去して、粗製生成物、8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-キナゾリン-4-オール(4.0 g)を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。MS: m/z 281.9 (M+H⁺)。

【1212】

工程4: MeOH(100 mL)中の8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-キナゾリン-4-オール(4.0 gの粗製物)の溶液に、ホルムアルデヒド(20 mL、H₂O中に37%)を加えた。結果として生じた混合物を、2時間室温で攪拌した。その後、NaBH(OAc)₃(12.1 g、56.8 mmol)およびNaBH₃CN(3.58 g、56.8 mmol)を、反応混合物へと加えた。反応混合物を一晩室温で攪拌した。その後、混合物を、水(100 mL)に注ぎ、EtOAc(60 mL×3)で抽出した。有機質層を、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム(DCM/MeOH=20/1)によって精製し、黄色固形物として8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール(1.85 g、2工程の収率: 87%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ = 12.38 (brs, 1H), 7.16 (dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.55-1.37 (m, 4H)。MS: m/z 295.9 (M+H⁺)。

【1213】

工程5: MeCN(20 mL)中の8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-オール(150 mg、0.508 mmol)および2-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-ピラジン(128 mg、0.558 mmol)の混合物に、BOP(336 mg、0.762 mmol)およびDBU(309 mg、2.03 mmol)を加えた。結果として生じた混合物を、一晩室温で攪拌した。その後、MeCNを真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物としてNH₄OHを用いて分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-(8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ)-エタノール(76 mg、収率: 32%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ = 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.14-1.98 (m, 5H), 1.56-1.45 (m, 4H)。MS: m/z

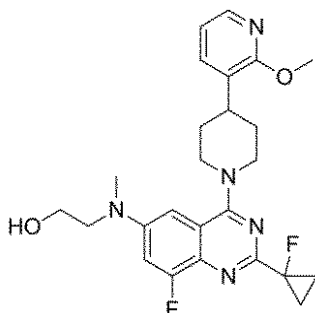
m/z 471.1 ($M+H^+$)。

【1214】

実施例 214：2-〔8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(2-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ピピリジン-1'-イル)-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ〕-エタノールの調製

【1215】

【化340】



10

【1216】

表題化合物を、実施例 2-〔8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ〕-エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 4H)。MS: m/z 470.1 ($M+H^+$)。

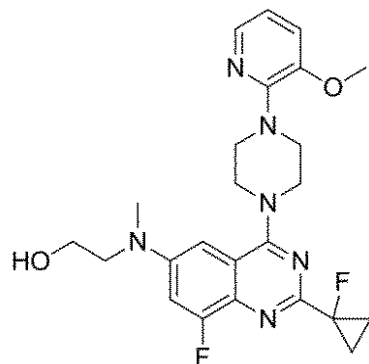
20

【1217】

実施例 215：2-〔8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ〕-エタノールの調製

【1218】

【化341】



40

【1219】

表題化合物を、実施例 2-〔8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチル-アミノ〕-エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1

50

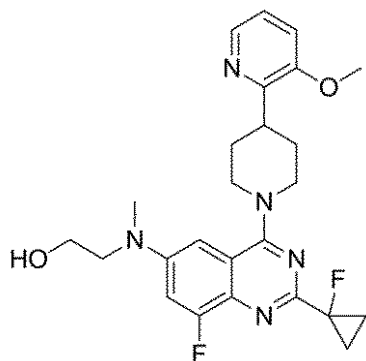
H), 7.14–7.06 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.92–3.86 (m, 5H), 3.80–3.74 (m, 4H), 3.61–3.54 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.05–1.97 (m, 1H, active proton), 1.57–1.47 (m, 4H)。MS: m/z 471.1 ($M+H^+$)。

【1220】

実施例216: 2- { [8-フルオロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(3-メトキシ-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[2, 4']ピピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル] -メチル-アミノ} -エタノールの調製

【1221】

【化342】



【1222】

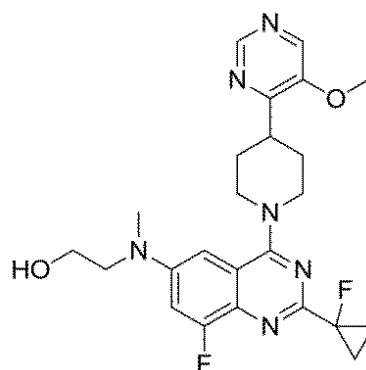
表題化合物を、実施例 2- ({8-フルオロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): $\delta = 8.16$ (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.18–7.14 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.91–3.84 (m, 5H), 3.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.51–3.40 (m, 1H), 3.17–3.07 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22–1.93 (m, 5H), 1.56–1.43 (m, 4H)。MS: m/z 470.1 ($M+H^+$)。

【1223】

実施例217: 2- ({8-フルオロ-2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(5-メトキシピリミジン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ) -エタノールの調製

【1224】

【化343】



【1225】

表題化合物を、実施例 2- ({8-フルオロ-2-(1-フルオロシクロプロピル

10

20

30

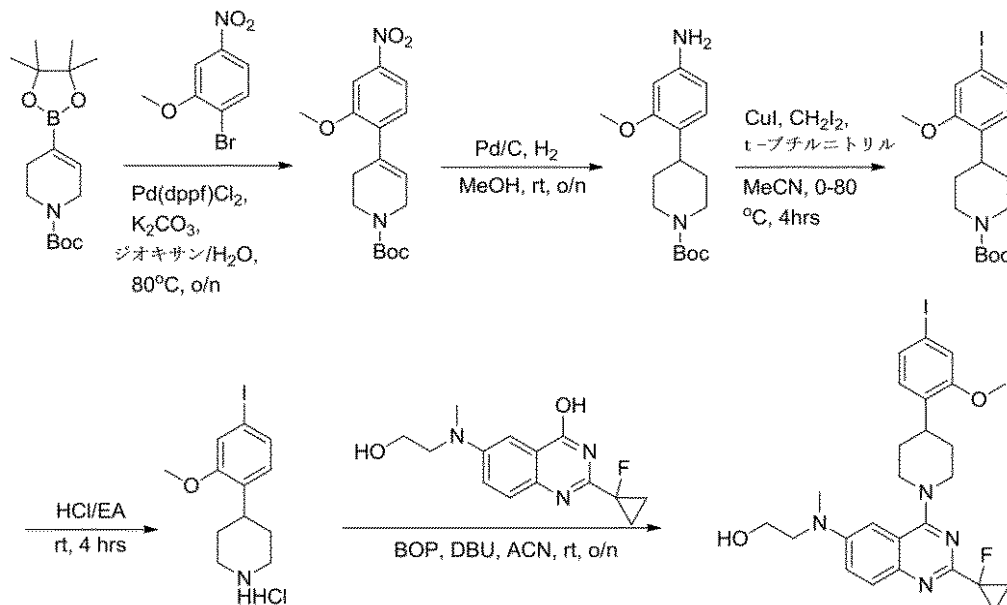
40

50

)-4-[4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールに記載されるように調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 13.2, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.13 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.28-1.91 (m, 5H), 1.56-1.43 (m, 4H)。MS: m/z 470.9 (M+H⁺)。

【1226】

【化344】

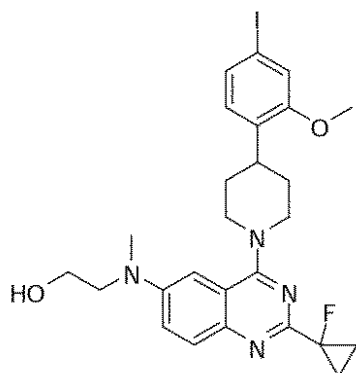


【1227】

実施例218: 2-({2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(4-ヨード-2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノールの調製

【1228】

【化345】



【1229】

工程1: ジオキサン/H₂O (240 mL + 80 mL) 中の4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (7.34 g, 23.7 mmol) および1-ブロモ-2-メトキシ-4-ニトロベンゼン (5.0 g, 21.5 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (788 mg, 1.1 mmol) およびK₂CO₃

10

20

30

40

50

(11.9 g、86.2 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を、一晚N₂雰囲気下において80℃で撹拌した。その後、反応混合物を、H₂O(200 mL)へと注ぎ、水相をEtOAc(80 mL×2)で抽出した。抽出物を、ブライン(20 mL×3)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム(PE/EtOAc=10/1)によって精製し、黄色固形物として4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.1 g、収率:98%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ=7.82 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.87 (brs, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.52-2.47 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。

【1230】

工程2: MeOH(200 mL)中の4-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.1 g、21.2 mmol)の溶液に、湿ったPd/C(710 mg、10% wt)を加えた。結果として生じる混合物を、一晚H₂雰囲気(50 psi)下において室温で撹拌した。その後、Pd/Cを濾過し、濾液を真空内で濃縮し、白色固形物として4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.5 g、収率:100%)を得て、これを、さらなる精製なしで次の工程に使用した。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ=6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.31-6.21 (m, 2H), 4.19 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【1231】

工程3: MeCN(50 mL)中の4-(4-アミノ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.0 g、6.53 mmol)の溶液に、0℃でCuI(1.86 g、9.8 mmol)、CH₂I₂(8.74 g、32.6 mmol)およびt-垂硝酸ブチル(2.02 g、19.6 mmol)を加えた。結果として生じる混合物を、1時間0℃で撹拌し、その後、さらに3時間80℃で加熱した。その後、MeCNを真空内で除去し、残留物を得て、これを、シリカゲルカラム(PE/EtOAc=10/1)によって精製し、黄色油として4-(4-ヨード-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(805 mg、収率:30%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ=7.26 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.37-4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【1232】

工程4: EtOAc(10 mL)中の4-(4-ヨード-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(800 mg、1.92 mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(過剰)を加えた。結果として生じる混合物を、4時間室温で撹拌した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過によって集めた。ケーキを、EtOAc(60 mL)、エーテル(60 mL)で洗浄し、空気乾燥し、白色固形物として4-(4-ヨード-2-メトキシフェニル)-ピペリジン(586 mg、収率:86%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ=9.03 (brs, 2H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.38-

10

20

30

40

50

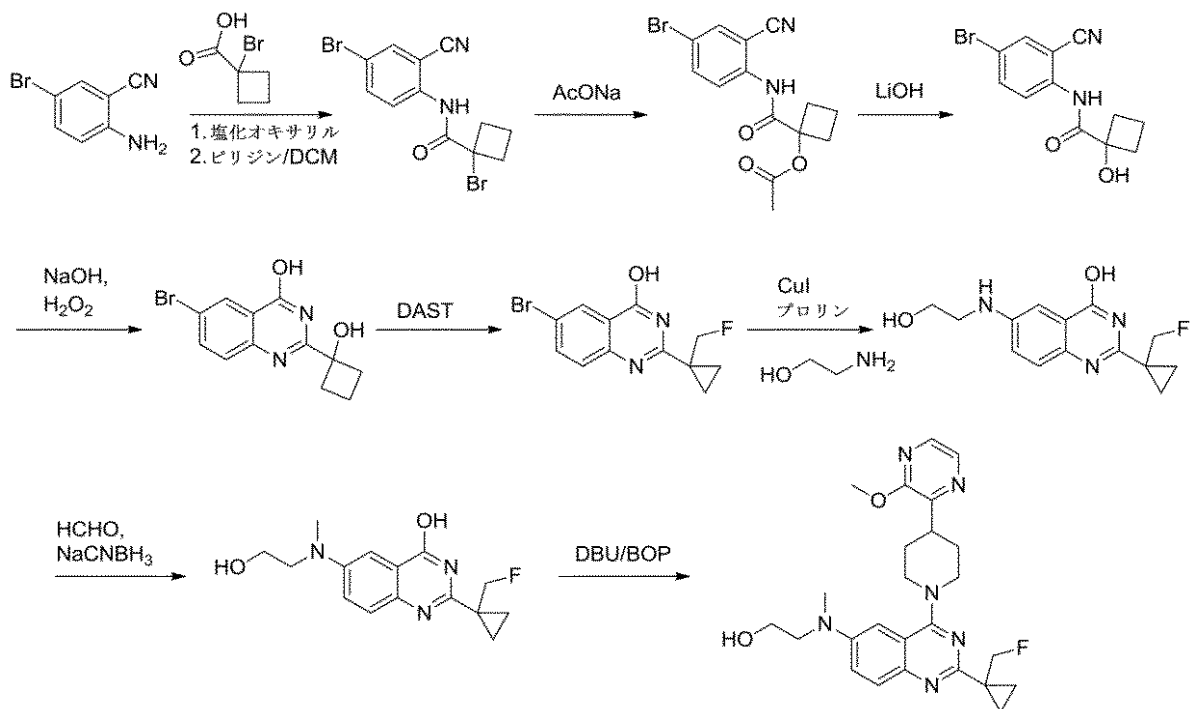
3.26 (m, 2H), 3.17–3.05 (m, 1H), 3.04–2.91 (m, 2H), 1.89–1.76 (m, 4H)。

【1233】

工程5：MeCN (50 mL) 中の2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-4-オール (250 mg、0.902 mmol) および4-(4-ヨード-2-メトキシフェニル)-ピペリジン (351 mg、0.992 mmol) の混合物に、BOP (600 mg、1.35 mmol) およびDBU (548 mg、3.61 mmol) を加えた。結果として生じる混合物を、一晚室温で攪拌した。その後、MeCNを真空内で除去し、残留物を得て、これを、添加物としてNH₄OHを用いて分取HPLCによって精製し、黄色固形物として2-〔2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(4-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ピピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ〕-エタノール (278 mg、収率：54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 4.34 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25–3.17 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.96–1.78 (m, 5H), 1.54–1.47 (m, 4H)。MS: m/z 577.1 (M+H⁺)。

【1234】

【化346】

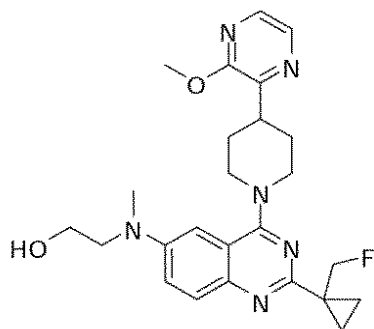


【1235】

実施例219：2-(〔2-(1-フルオロメチルシクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ)-エタノールの調製

【1236】

【化 3 4 7】



10

【1 2 3 7】

工程 1：手順は、2- { [8-フルオロ-4- [4- (3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-2- (1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ } -エタノールの工程 2 に類似している。

【1 2 3 8】

工程 2：DMF (50 mL) 中の 1-ブロモシクロブタンカルボン酸 (4-ブロモ-2-シアノフェニル)-アミド (3 g、8.4 mmol) の溶液に、AcONa (1.38 g、16.8 mmol) を加え、その後、混合物を一晩 90 °C で撹拌した。結果として得たものを、水 (200 mL) でクエンチした。水相を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機質層を、濃縮し、フラッシュカラム (PE 中の EtOAc : 0 ~ 50 %) によって精製し、白色固形物として酢酸 1- (4-ブロモ-2-シアノフェニルカルバモイル)-シクロブチルエステル (1.6 g、収率：57 %) を得た。

20

【1 2 3 9】

工程 3：THF / H₂O (5 / 1、60 mL) 中の酢酸 1- (4-ブロモ-2-シアノフェニルカルバモイル)-シクロブチルエステル (1.6 g、4.76 mmol) の溶液に、LiOH (1.3 g、23.8 mmol) を加え、その後、それを一晩室温で撹拌した。結果として得たものを、蒸発させて、THF を除去し、残留物を水 (100 mL) で希釈した。混合物を、濃縮した HCl で pH を 2 まで酸性化し、EA (100 mL × 2) で抽出した。抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、溶液を濃縮し、白色固形物として 1-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (4-ブロモ-2-シアノフェニル)-アミド (1.1 g、収率：78 %) を得た。

30

【1 2 4 0】

工程 4：手順は、2- { [8-フルオロ-4- [4- (3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-2- (1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ } -エタノールの工程 3 に類似している。

【1 2 4 1】

工程 5：DCM (50 mL) 中の 6-ブロモ-2- (1-ヒドロキシシクロブチル)-キナゾリン-4-オール (500 mg、1.7 mmol) の溶液に、DAST (355 mg、2.21 mmol) を加え、その後、混合物を 1 時間室温で撹拌した。結果として得たものを、水 (50 mL) で希釈し、pH 値は NaHCO₃ で 8 に調整した。有機質層を、分離し、濃縮乾固した。残留物を、フラッシュカラム (C₁₈-シリカ；水中に MeCN : 5 % ~ 95 % ; 40 分間) によって精製し、淡色固形物として 6-ブロモ-2- (1-フルオロメチルシクロプロピル)-キナゾリン-4-オール (280 mg、収率：56 %) を得た。

40

【1 2 4 2】

工程 6：手順は、2- { [8-フルオロ-4- [4- (3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-2- (1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ } -エタノールの工程 4 に類似している。

【1 2 4 3】

工程 7：手順は、2- ({ 2-シクロプロピルエチニル-4- [4- (2-メトキシ-

50

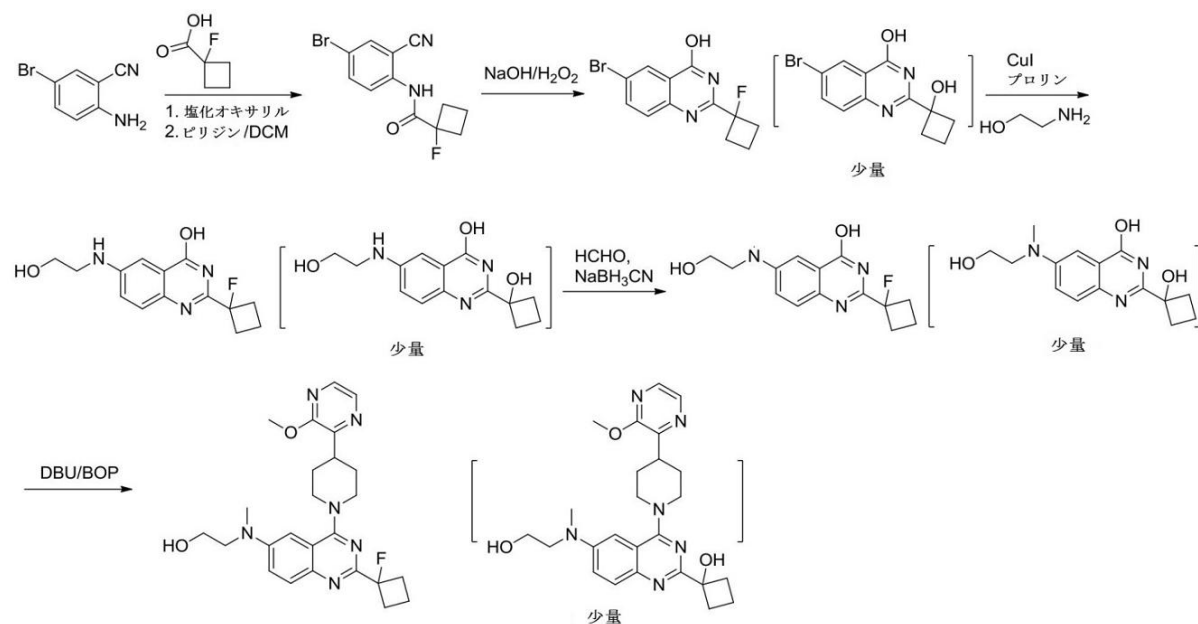
フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - アミノ) - エタノールの工程 4 に類似している。

【1244】

工程 8：手順は、2 - { [8 - フルオロ - 4 - [4 - (3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 2 - (1 - メチル - シクロプロピル) - キナゾリン - 6 - イル] - メチル - アミノ} - エタノールの工程 5 に類似しており、標的を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 48.4 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.94 - 1.93 (m, 4H), 1.38 - 1.37 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H)。MS : m/z 467.2 (M+H⁺)。

【1245】

【化348】



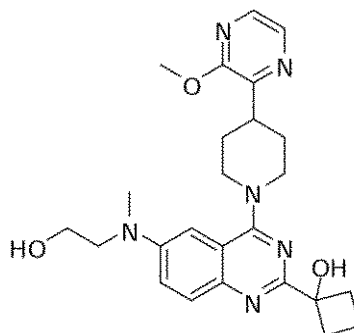
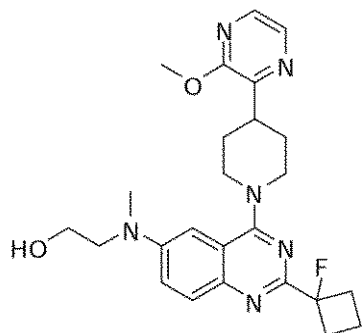
【1246】

実施例 220：2 - ({2 - (1 - フルオロ - シクロブチル) - 4 - [4 - (3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - キナゾリン - 6 - イル} - メチル - アミノ) - エタノールの調製、および

実施例 221：1 - (6 - ((2 - ヒドロキシ - エチル) (メチル) アミノ) - 4 - (4 - (3 - メトキシピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) シクロブタノールの調製

【1247】

【化 3 4 9】



10

【1 2 4 8】

工程 1：手順は、2-〔〔8-フルオロ-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ〕-エタノールの工程 2 に類似している。

【1 2 4 9】

工程 2：EtOH (50 mL) 中の 1-フルオロシクロブタンカルボン酸 (4-ブromo-2-シアノフェニル)-アミド (1.5 g、5.07 mmol) の溶液に、H₂O₂ (10 mL) を加え、その後、NaOH (406 mg、10.14 mmol) を加えて、混合物を 2 時間加熱還流した。結果として得たものを、室温に冷却し、蒸発させて、EtOH を除去した。残留物を水 (100 mL) で希釈した。水相を、濃縮した HCl で 2 まで酸性化し、その後、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。有機質層を濃縮し、残留物を、フラッシュカラム (C₁₈-シリカ；水中に MeCN：5%~95%；40 分間) によって精製し、淡色固形物として、少量の 6-ブromo-2-(1-ヒドロキシシクロブチル)-キナゾリン-4-オールとともに、6-ブromo-2-(1-フルオロシクロブチル)-キナゾリン-4-オール (1.1 g、収率：73%) を得た。

20

【1 2 5 0】

工程 3-4：手順は、2-(〔2-(1-フルオロメチルシクロプロピル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ)-エタノールの工程 3 および 4 に類似している。

30

【1 2 5 1】

工程 5：MeCN (50 mL) 中の 2-(1-フルオロシクロブチル)-6-〔(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ〕-キナゾリン-4-オール (100 mg、0.34 mmol) の溶液に、2-メトキシ-3-ピペリジン-4-イルピラジン (79 mg、0.44 mmol)、BOP (225 mg、0.51 mmol) および DBU (0.2 mL) を加え、その後、それを一晩室温で攪拌した。結果として得たものを、濃縮乾固し、残留物を、分取 HPLC によって直接精製し、黄色固形物として、2-(〔2-(1-フルオロシクロブチル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ)-エタノール (30 mg、収率：18%) および 1-〔6-〔(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ〕-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-2-イル〕-シクロブタノール (10 mg、収率：6%) を得た。

40

2-(〔2-(1-フルオロシクロブチル)-4-〔4-(3-メトキシピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-キナゾリン-6-イル〕-メチルアミノ)-エタノール：¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)：δ = 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3

50

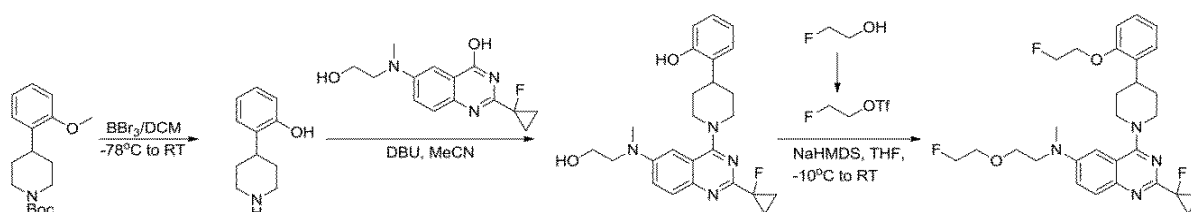
. 13 (s, 3H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.68–2.63 (m, 2H), 2.13–2.00 (m, 6H)。MS: m/z 467.2 ($M+H^+$)。

【1252】

1- {6- [(2-ヒドロキシーエチル) -メチルーアミノ] -4- [4- (3-メトキシピラジン-2-イル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-2-イル} -シクロブタノール: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49–4.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43–3.39 (m, 1H), 3.27–3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.74–2.68 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.13–1.93 (m, 7H)。MS: m/z 465.2 ($M+H^+$)。

【1253】

【化350】

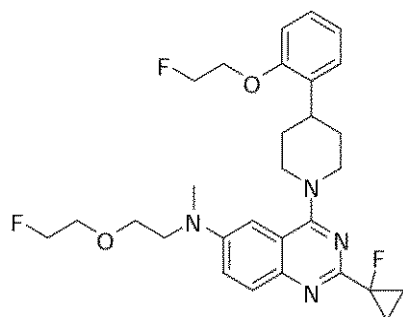


【1254】

実施例222: (2- (1-フルオロシクロプロピル) -4- {4- [2- (2-フルオロエトキシ) -フェニル] -ピペリジン-1-イル} -キナゾリン-6-イル) - [2- (2-フルオロエトキシ) -エチル] -メチルーアミンの調製

【1255】

【化351】



【1256】

工程1: DCM (35 mL) 中の4- (2-メトキシフェニル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.6 g, 8.9 mmol) の溶液に、 N_2 下において $-78^\circ C$ で BBr_3 (2.45 g, 9.8 mmol) をゆっくり加えた。反応物を、 NH_4OH でクエンチする前に、週末にわたって室温で攪拌した。混合物を、DCM (25 mL) と水 (60 mL) との間で分離した。有機質層を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、白色固形物として2-ピペリジン-4-イルフェノール (1 g、収率: 63%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 9.30 (brs, 1H), 7.09–7.04 (m, 1H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.80–6.72 (m, 2H), 3.72–3.69 (m, 1H), 3.08–3.06 (m, 1H), 2.95–2.93 (m, 1H), 2.85–2.83

(m, 1H), 2.68–2.63 (m, 1H), 1.72–1.50 (m, 4H)。

【1257】

工程2: MeCN (30 mL) 中の2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-4-オール (1 g、3.61 mmol) および BOP (2.39 g、5.41 mmol) の懸濁液に、DBU (2.2 g、14.44 mmol) を加え、混合物を30分間攪拌した。反応物に、2-ピペリジン-4-イルフェノール (639 mg、3.61 mmol) を加えた。反応物を一晩室温で攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に、水 (60 mL) を吸収させ、水相を EtOAc (60 mL) で抽出した。有機質層を、ブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (DCM/EtOAc = 1/1) によって精製し、黄色固形物として2-(1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-ピペリジン-4-イル)-フェノール (650 mg、収率: 41%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ = 9.40 (s, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 7.55–7.53 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04–7.00 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.59–4.58 (m, 1H), 4.57–4.53 (m, 2H), 3.61–3.60 (m, 2H), 3.54–3.52 (m, 2H), 3.26–3.21 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.98–1.80 (m, 4H), 1.66–1.53 (m, 4H)。MS: m/z 437.2 (M+H⁺)。

【1258】

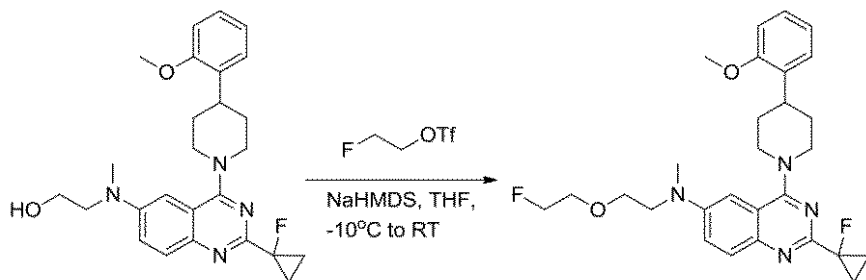
工程3: DCM (60 mL) 中の2-フルオロエタノール (3.2 g、50 mmol) の溶液に、N₂ 下での-78℃でTf₂O (15.5 g、55 mmol) を滴下で加えた。反応物を1時間10–20℃で攪拌した。その後、反応溶液を、水 (80 mL)、飽和したNaHCO₃ 溶液 (60 mL) およびブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、褐色油としてトリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロエチルエステル (7.9 g、収率: 81%) を得た。

【1259】

THF (3 mL) 中の2-(1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-6-[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-ピペリジン-4-イル)-フェノール (87 mg、0.2 mmol) の溶液に、攪拌しながら-10℃でTHF (0.22 mL、0.44 mmol) 中の2NのNaHMDSを加えた。15分後、トリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロエチルエステル (98 mg、0.5 mmol) を、-10℃で加えた。反応物を1時間室温で攪拌した。反応物を、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) との間で分離した。有機質層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮乾固した。残留物を、分取TLC (PE/EtOAc = 1/1) によって精製し、黄色固形物として(2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-[2-(2-フルオロエトキシ)-エチル]-メチルアミン (42 mg、収率: 40%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ = 8.06–8.00 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90–6.86 (m, 2H), 4.84 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.45–4.41 (m, 3H), 4.29 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.23–4.21 (m, 1H), 3.74–3.63 (m, 6H), 3.35–3.29 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.01–1.90 (m, 4H), 1.55–1.51 (m, 4H)。MS: m/z

【 1 2 6 0 】

【化 3 5 2】



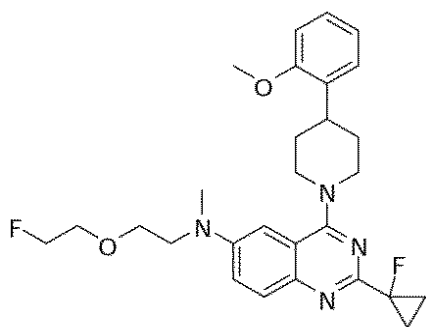
10

【 1 2 6 1 】

実施例 223: {2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-[2-(2-フルオロエトキシ)-エチル]-メチル-アミンの調製

【 1 2 6 2 】

【化 3 5 3】



20

【 1 2 6 3 】

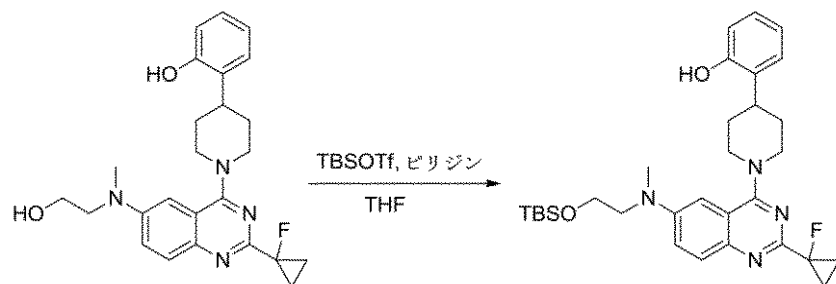
THF (3 mL) 中の 2- ({ 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) - 4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } -メチル-アミノ) -エタノール (225 mg、0.5 mmol) の溶液に、攪拌しながら -10℃ で THF (0.3 mL、0.6 mmol) 中の 2N の NaHMDs を加えた。15 分後、トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-エチルエステル (147 mg、0.75 mmol) を、-10℃ で加えた。反応物を 1 時間室温で攪拌した。反応物を、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) との間で分離した。有機質層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮乾固した。残留物を、分取 TLC (PE / EtOAc = 1 / 1) によって精製し、黄色固形物として 2- (1-フルオロ-シクロプロピル) - 4- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-1-イル] -キナゾリン-6-イル } - [2- (2-フルオロ-エトキシ) -エチル] -メチル-アミン (65 mg、収率：52%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ = 8.10-8.06 (m, 1 H) , 7.37-7.35 (m, 1 H) , 7.26-7.21 (m, 2 H) , 6.98-6.89 (m, 3 H) , 4.5-4.55 (m, 1 H) , 4.44-4.42 (m, 3 H) , 3.86 (s, 3 H) , 3.72-3.65 (m, 6 H) , 3.33-3.28 (m, 1 H) , 3.21-3.15 (m, 2 H) , 3.08 (s, 3 H) , 2.00-1.85 (m, 4 H) , 1.55-1.49 (m, 4 H) 。 MS : m/z 496.9 (M+H⁺) 。

30

40

【 1 2 6 4 】

【化 3 5 4】



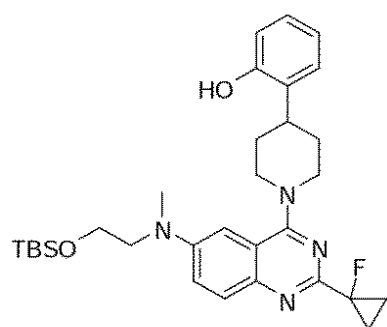
【1 2 6 5】

10

実施例 2 2 4 : 2 - { 1 - [6 - { [2 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - メチル - アミノ } - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - キナゾリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - フェノールの調製

【1 2 6 6】

【化 3 5 5】



20

【1 2 6 7】

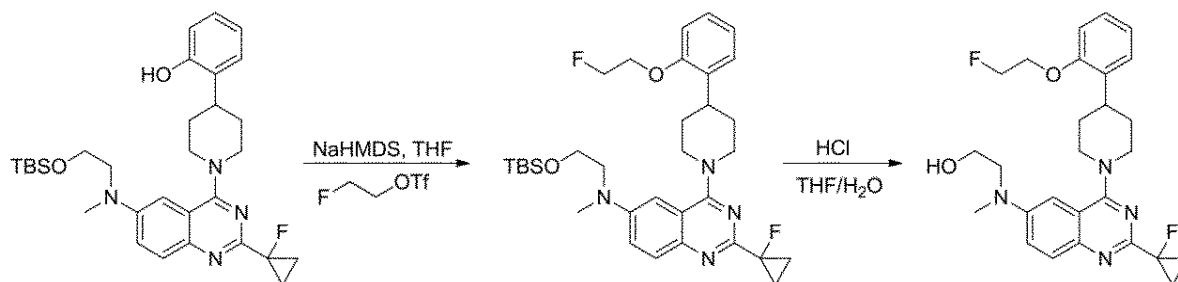
THF (1 0 m L) 中の 2 - (1 - { 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - イル) - フェノール (3 0 0 m g 、 0 . 6 9 m m o l) およびピリジン (1 0 8 m g 、 1 . 3 8 m m o l) の溶液に、攪拌しながら - 1 0 ° C で T B S O T f (2 0 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) を加えた。1 0 分後、反応物を、E t O A c (5 0 m L) と水 (7 0 m L) との間で分離した。有機質層を、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム (P E / E t O A c = 2 / 1) によって精製し、黄色固形物として 2 - { 1 - [6 - { [2 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - メチル - アミノ } - 2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - キナゾリン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - フェノール (3 5 0 m g 、 収率 : 9 2 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : δ = 9 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d d , J = 9 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 9 (m , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 7 3 (m , 3 H) , 4 . 3 3 - 4 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 8 0 - 3 . 7 7 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 2 1 - 3 . 0 8 (m , 3 H) , 3 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 9 8 - 1 . 8 0 (m , 4 H) , 1 . 4 7 - 1 . 4 0 (m , 4 H) , 0 . 7 8 (s , 9 H) , 0 . 0 0 (s , 6 H) 。 M S : m / z 5 5 1 . 2 (M + H ⁺) 。

30

40

【1 2 6 8】

【化 3 5 6】



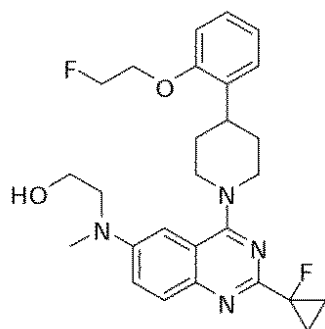
10

【1 2 6 9】

実施例 2 2 5：2-[(2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ]-エタノールの調製

【1 2 7 0】

【化 3 5 7】



20

【1 2 7 1】

THF (2 mL) 中の 2-{1-[6-{[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-エチル]-メチル-アミノ}-2-(1-フルオロシクロプロピル)-キナゾリン-4-イル]-ピペリジン-4-イル}-フェノール (80 mg、0.145 mmol) の溶液に、攪拌しながら -10℃ で THF (0.11 mL、0.22 mmol) 中の 2 N の NaHMDS を加えた。10 分後、トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロエチルエステル (31 mg、0.16 mmol) を、-10℃ で加えた。反応物を 10 分間室温で攪拌した。2 N の HCl (2 mL) を、反応物に加え、10 分間攪拌した。その後、混合物を、EA (40 mL) と飽和した NaHCO₃ 溶液 (40 mL) との間で分離した。有機質層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮乾固した。残留物を、分取 TLC (EtOAc) によって精製し、黄色固形物として 2-[(2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロエトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ]-エタノール (48 mg、収率：69%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：δ = 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.57-1.51 (m, 4H)。MS：m/z 483.2 (M+H⁺)。

30

40

【1 2 7 2】

<医薬組成物の実施例>

50

実施例 A 1：非経口組成物

注射による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、または(VIII)の化合物の100mgの水溶性塩、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ化合物または立体異性体を、2%のHPMC、DI水中の1%のTween 80、MSAでのpH₂. 2において、適量を少なくとも20mg/mLまで溶解する。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【1273】

実施例 A 2：経口組成物

経口送達のための医薬組成物を調製するために、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、または(VIII)の100mgの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、ラセミ化合物または立体異性体を、750mgのデンプンと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどのための経口剤形に組み込む。

【1274】

<生物学の実施例>

NTR1-、NTR2-、およびGPR35-U2OSの骨肉腫を含む、ハイコンテンツのイメージングアッセイ (high-content imaging assays) で利用される細胞株を、Duke University Medical Center のDr. Lawrence Barak の研究室から得た。アッセイ自体の他に細胞株の培養で使用される培地は、Cellgro/Mediatech (Manassas, VA) からの最少必須培地 (15-010-CM) およびL-グルタミン (25-005-CL)、Hyclone (Logan, UT) からのウシ胎児血清 (SH30396.03)、Tarzana, CAのOmega Scientificからのペニシリン-ストレプトマイシン溶液 (PS-20)、Invivogen (San Diego, CA) からのG418 (ant-gn-1)、およびInvitrogen (Carlsbad, CA) からのゼオシン (R250-01) から構成された。細胞株を、Corning (Corning, NY) によって供給されたT225組織培養フラスコ (431082) 中で培養した。利用した追加の試薬は、Cellgro/Mediatechからのダルベッコ燐酸緩衝生理食塩水 (DPBS) (21-031CV)、InvitrogenからのTrypsin-EDTA 0.05% (25300)、Acros Organics (Geel, Belgium) からのパラホルムアルデヒド (30528954)、InvitrogenからのHoechst 33342 (H3570) を含む。ハイコンテンツのアッセイを、Aurora Biotechnology (Poway, CA) によって供給された1536ウェルのプレート (29326) 中で実行し、これは、E&K Scientific (Santa Clara, CA) からのアルミニウムプレートのシール (seals) (T592100) を利用した。

【1275】

Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) からのニューロテンシン1ペプチド (N6383) を、NTR1の一次的なHCSアッセイにおいて陽性対照として使用した。NTR2の選択性アッセイのために、内部に合成された非特異的な、小分子3-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-5-(4-メチルベンジル)-5H-ピラゾロ [4,3-c] キノロンを、陽性対照として使用した。GPR35の選択性スクリーンには、対照としてAlexis Biochemicals (Farmingdale, NY) からのザブリナスト (ALX430-020-M010) を利用した。

【1276】

NTR1β-アレスチン (Arrestin) のアッセイを、PathHunter (商標) eXpressのキット (93-0446E2) を使用して実行し、これは、PathHunter Detection Reagents (93-0446E2) の他

に、N T S R 1 (N T R 1) C H O細胞株、およびO C C 2 培地 (3 0 - 4 0 9) を含んでいた。キットを、D i s c o v e r x (F r e m o n t , C A) から得た。アッセイでは、N T R 1 の一次的なアッセイで使用されるような対照と同じニューロテンシン1ペプチドを利用した。アッセイを、C o r n i n gからの1 5 3 6 ウェルの、白色の、中実底部の (s o l i d - b o t t o m) 組織培養プレート (3 7 2 7) において実行した。

【1 2 7 7】

N T R 1 $C a^{2+}$ 流入アッセイを、C h a n T e s t (R o c k v i l l e , M D) によって実行した。アッセイでは、N T R 1 受容体を安定して発現した、C h a n T e s t によって提供された、C H O細胞株を使用した。細胞を、成長させ、ウシ胎児血清 (1 0 4 3 7) を補足したH a mのF 1 2 (1 1 7 6 5) に蒔いた。両方とも、G i b c o / L i f e T e c h n o l o g i e s (C a r l s b a d , C A) から供給された。アッセイで使用されるD P B S (2 1 - 0 3 1 C V) を、C e l l g r o / M e d i a t e c hから得て、G 4 1 8 (a n t - g n - 1) は、I n v i v o g e nによって供給された。カルシウム動員を検知するために使用されるF l u o - 4 N W D y e (I n v i t r o g e n F 3 6 2 0 6) を、I n v i t r o g e nから外注した。アッセイでは、コーニングから供給された、化合物ソース (c o m p o u n d s o u r c e) プレートとして3 8 4 ウェルの、黒色の、オプティカルボトム (o p t i c a l b o t t o m) アッセイプレート (3 6 8 3) および3 8 4 ウェルの、透明な、非結合の (n o n - b i n d i n g) プレート (3 6 4 0) を利用した。ニューロテンシン1アゴニスト対照 (1 9 0 9) を、T o c r i s (B r i s t o l , U . K .) から得た。

【1 2 7 8】

< N T R 1 H T >

一次スクリーニング

1 5 3 6 ウェルのフォーマットにおけるハイコンテンツのイメージングベースのN T R 1 の一次スクリーンを、以下の方法で化学成分のM L S M Rライブラリを分析するために利用した。1 日目に、1 m L 当たり3 5 0 , 0 0 0 のN T R 1 - U 2 O S細胞を含有している4 μ L の細胞懸濁液を、1 5 3 6 ウェルのアッセイプレートの各ウェルに加える。細胞を、2 . 5 % のウシ胎児血清、1 % のペニシリン / ストレプトマイシン溶液、1 % のL - グルタミン、4 0 0 μ g / m L G 4 1 8 、および2 0 0 μ g / m L のゼオシン (Z e o c i n) を含有している、M E M培地に蒔く。その後、アッセイプレートを、5 % のC O ₂ の下で、3 7 ° C で一晩インキュベートする。一晩のインキュベーション後に、D M S O (最終2 0 μ M 、1 % のD M S O) 中の2 m M での6 0 n L の化合物の量を、L a b C y t e E c h o L i q u i d H a n d l e rを使用して、アッセイプレートのカラム5 - 4 8 に移した。その後、6 0 n L のD M S O を、カラム1 - 4 に分配し、これは、陽性および中性の対照ウェルとして機能した。D P B S中に溶解した3 0 0 n M のニューロテンシン1 (F A C = 1 0 0 n M) ペプチド、2 μ L の量を、カラム1 とカラム2 の陽性対照ウェルに加え、2 μ L のD P B Sのみを、K a l y p s y s のリキッドハンドラー (K a l y p s y s S y s t e m s) を使用して、カラム3 およびカラム4 の中性対照ウェルに移した。アッセイプレートを、1 分間1 0 0 0 r p m でE p p e n d o r f 5 8 1 0 の遠心分離機上で遠心分離にかけ、アッセイプレートのウェルにおける液体レベルさえも確かなものとした。その後、アッセイプレートを、1 時間インキュベーターに戻した。3 7 ° C での1 時間のインキュベーション後、各ウェル中の細胞を、M u l t i d r o p C o m b iを加えた6 % のパラホルムアルデヒド、4 μ L で固定した。アッセイプレートを、上記のように遠心分離にかけ、1 時間室温でインキュベートした。K a l y p s y s 上で、その後、プレートを1 ウェル当たり2 . 5 μ L まで吸引し、1 ウェル当たり1 1 μ L のD P B S で2 回洗浄し、その後、最終的に1 ウェル当たり2 . 5 μ L まで吸引した。C o m b i のディスペンサー上で、5 μ g / m L のH o e c h s t 3 3 3 4 2 をD P B S中に希釈した5 μ L を、アッセイプレートの各ウェルに加えた。プレートを、前に記載されたように再び遠心分離にかけ、密封し、P e r k i n E l m e r O p e r a Q E H S に充填する前に少なくとも1 時間インキュベートした。

【1279】

45陽極容量の (plate capacity) ロダー／スタッカーおよび以下のセッティングを用いて、画像取得を実行した：40×0.6のNA空中目標、688×512画素の画像サイズのために2×2のビニングに設定された取得カメラ、488nmのレーザー励起および540/75nmの発光フィルターを使用して獲得したベータアレスチン-GFP、365nmのキセノン (Xenon) ランプ励起および450/50nmの発光フィルターを使用するDAPI (核)、1ウェル当たり3フィールド。Acapella Spot Detection Algorithmを使用して、画像分析を実行した。データ解析で利用される分析の設定および測定基準 (metrics) に関しては、補足情報を参照。

10

【1280】

「スポット強度対細胞質強度の比率 (Ratio of Spot Intensity to Cytoplasmic Intensity)」の測定基準におけるニューロテンシン1対照と比較したときに40以上のパーセント活性を示したものとしてヒットした (hits) 化合物を選択した。「細胞数 (Cell Count)」が、細胞毒性を示す20以下であったのとしてヒットした化合物を、セットから除外した。

【1281】

<NTR1の単一濃度のヒット確証>

一次スクリーニングからのヒットしたものを、DMSO中の10mMの溶液としてMLSMRから注文し、受け取った。ヒット確証のアッセイを、ソースプレートの化合物濃度を例外とした一次スクリーニングと同一方法で実行し、それ故、その量を、一次スクリーニングにおけるのと同じ濃度を達成するためにアッセイプレートに移した。DMSO (最終20μM、0.2%のDMSO) 中の10mMでの12.5nLの試験化合物の量を送達した。化合物を、4回スクリーニングし、40%以上の「スポット強度対細胞質強度の比率」の測定基準に対する平均活性を有するものを、「確証された」ものとして識別した。

20

【1282】

<NTR1用量反応>

20μMで4回成功裏に確認された化合物を、その後、一次アッセイにおいて用量反応にさらした。単一濃度のヒット確証のように、アッセイを、次の変更を有する一次スクリーニングと同一方法で実行した。用量反応における初期のヒット確証のために、DMSO中の6mMおよび188μMの試験化合物、40、20、10、5および2.5nLを、40μMから0.078μMまでの範囲の最終アッセイ濃度を達成するために、ソースウェルからアッセイウェルに移した。40nLのDMSOの最終容量または0.5%の最終アッセイ濃度を達成するために、試験化合物のウェルおよび対照ウェルに、DMSOを再充填した (backfilled)。このアッセイおよび以下の用量反応アッセイに対するEC₅₀値を、一次アッセイにおけるものと同じ分析のパラメーターおよび測定基準を使用して、CBISデータベース (Cheminnovation) において計算した。続く用量反応アッセイはすべて、同じ基本プロトコルに従った。

30

【1283】

<NTR2用量反応>

NTR1用量反応アッセイに使用される操作手順を、受容体選択性を評価するために使用されるNTR2アッセイの発達に適合させた。NTR2用量反応アッセイに使用するために導入されたプロトコルは、少しの偏差はあるがNTR1用量反応実験で使用されるプロトコルと同一であった。第1に、NTR2-U2OS細胞株を、アッセイに使用したが、アッセイにおける細胞培地に加えて細胞密度も同じであるままであった。第2に、ニューロテンシン1ペプチドに対するNTR2細胞株の反応は、一次NTR1細胞株に比べて小さかったため、非特異的な、小分子3-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-5-(4-メチルベンジル)-5H-ピラゾロ[4,3-c]キノリンを、10μMの飽和濃度で使用して、より強健なシグナルウィンドウ (signal window) を生

40

50

成した。

【1284】

<GPR35用量反応>

無関係の(unrelated)GPCRに対する選択性を評価するために、GPR35用量反応アッセイを使用した。それは、少しの偏差はあるがNTR1およびNTR2の用量反応アッセイに非常に類似したプロトコルを利用した。GPR35-U2OS細胞を、他の2つのアッセイと同じ密度で且つ同じ培地に蒔いた。ザプリナストを、40 μMの終末濃度を与えるために、NTR1一次アッセイと同じ容量および同じ方法で対照ウェルに加えた。

【1285】

<NTR1 β-アレスチン用量反応>

アッセイの1日目に、OCC2培地に1 mL当たり120,000のNTSR1 (NTR1) CHO-K1細胞を含有している5 μLの細胞懸濁液を、Multidrop Combiを使用して、1536ウェルのアッセイプレートの各ウェルに加える。その後、アッセイプレートを、5%未満のCO₂下において37℃で48時間インキュベートする。2日間のインキュベーション後、DMSO中の10 mMおよび1.2 mMの試験化合物の20、10、および5 nLの量を、各試験サンプルに対して33 μMから1.03 μMまでの範囲の最終アッセイ濃度を達成するために、LabCytte Echoを有するアッセイプレートにおいてソースウェルから試験化合物のウェルに移した。20 nLのDMSOの最終容量または0.33%の最終アッセイ濃度を達成するために、試験化合物のウェルおよび対照ウェルに、DMSOを再充填した。次に、アッセイ培地中に希釈した120 nMのニューロテンシン1ペプチド(FAC=20 M) 1 μLを、Multidrop Combiを用いて陽性対照ウェルに分配し、その後、1 μLのアッセイ培地を中性対照および試験化合物のウェルのみに分配する。アッセイプレートを、1分間1000 rpmでEppendorf 5810の遠心分離機上で遠心分離にかけた。その後、アッセイプレートを、90分間室温で暗所においてインキュベートした。インキュベーション中に、検出試薬を、製造業者の指示に従って調製した。90分後、3 μLの検出試薬を、各アッセイプレートにすべてのウェルに送達する。前に記載したように、プレートを、再び遠心分離にかけ、その後、発光プロトコルを使用してPerkinElmer上で読み取る前に1時間室温でインキュベートする。

【1286】

<NTR1 Ca²⁺流入用量反応>

NTSR1 (NTR1) CHO細胞を、Multidropの液体ハンドラーを使用して、透明な底を有する、黒色の、384ウェルのアッセイプレートへと、黒の中へ1 mL当たり1.0 × 10⁶細胞の濃度で、10%のウシ胎児血清および0.4 mg/mLのG418を補足したHamのF12を含有している20 μLのアッセイ培地に蒔く。アッセイプレートを、5%のCO₂下において37℃でインキュベートする。翌日、アッセイプレートを、吸引して、増殖培地を除去し、20 μLのDPBSで1回洗浄する。その後、DPBSを、アッセイプレートから吸引し、製造業者の推奨に従って調製した25 μLのFluo-4 NWのカルシウム色素と取り替え、その後、プレートを37℃で1時間インキュベートする。色素の存在下でのインキュベーション後に、0.1%のBSAおよび高々9%のDMSOを含有しているアッセイ培地中に希釈した6X終末濃度の試験化合物およびペプチド対照の5 μLを18秒で加えて90秒間読み取るように設定された、494の励起および516の発光波長を使用して、アッセイをMolecular Devices FlexStation-III上で実行し、1.5%の最大の最終DMSO濃度を得る。パーセント活性を、100 pMでのニューロテンシン1対照ペプチドと比較した時間的経過にわたる最小値を引いた最大反応に基づいて計算する。EC₅₀値を、8点の用量依存反応において試験したこれらの化合物のために計算した。

【1287】

代表的な生物学的データを、表1に示す。

【 1 2 8 8 】

【表 1 - 1】

表 1

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
1	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		B
2	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-エチル-メチル-アミン		B
3	4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		D
4	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-エチル-メチル-アミン		D

10

20

30

40

【 1 2 8 9 】

【表 1 - 2】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
5	N-{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		C
6	2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
7	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-(2-メトキシエチル)-メチル-アミン		C
8	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		B
9	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン		D

【表 1 - 3】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
10	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
11	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}- (2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		C
12	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C
13	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン		C
14	N-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		C

【表 1 - 4】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
15	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
16	{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		B
17	{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		B
18	{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		B
19	{2-(1-ジメチルアミノ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		D

【表 1 - 5】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
20	{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		B
21	{4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-[1-(メチル-プロピル-アミノ)-シクロプロピル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
22	2-{[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		A
23	N-[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		D
24	[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン		C

【表 1 - 6】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
25	2-{[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C
26	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		D
27	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-1-ビニル-プロフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
28	N-[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		D
29	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン		D

【表 1 - 7】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
30	2-{[4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C
31	[4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		D
32	[4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
33	N-(2-メトキシエチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)キナゾリン-6-アミン		C
34	4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)-N-(2-モルホリノエチル)キナゾリン-6-アミン		C

【表 1 - 8】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
35	N-[4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		D
36	[4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチルシクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン		D
37	{2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		D
38	2-({2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
39	{2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		D

【表 1 - 9】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
40	2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
41	2-シクロペンチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
42	{2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		C or D
43	2-({2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B

【 1 2 9 7 】

【表 1-10】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
44	2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		C
45	{2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
46	{2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C
47	2-{[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)プロピル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		A
48	[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)プロピル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C

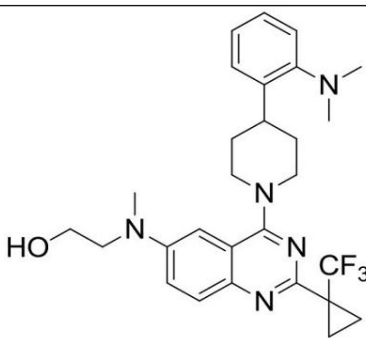
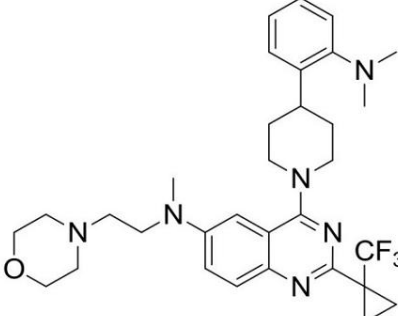
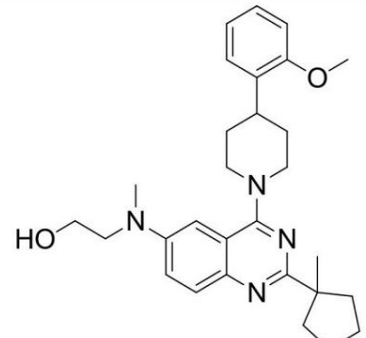
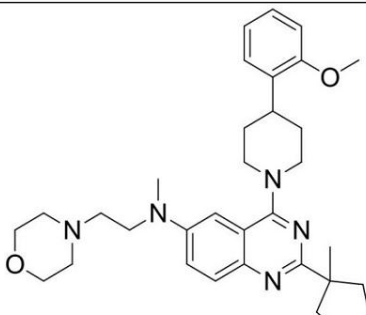
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
49	2-{[4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		B
50	[4-[4-(2-ジメチルアミノフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
51	2-{[4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C
52	4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C

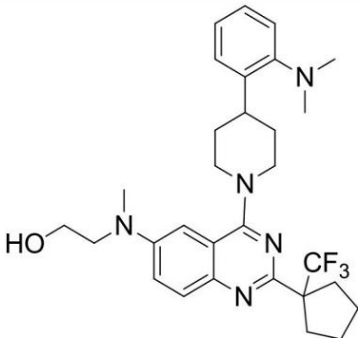
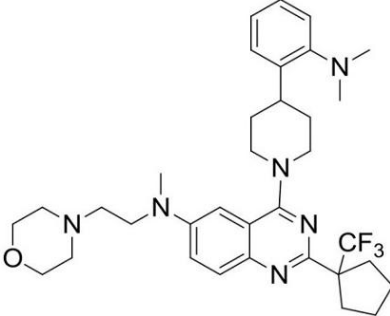
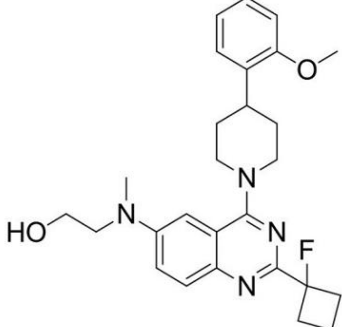
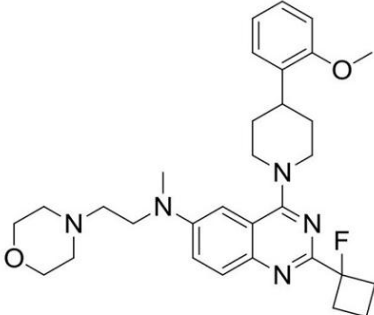
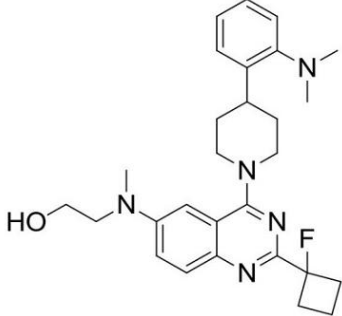
【 1 2 9 9】

【表 1 - 1 2】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
53	{[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C 10
54	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C 20
55	2-{[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C 30
56	[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C 40

【1 3 0 0】

【表 1 - 1 3】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
57	2-{{4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルペンチル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		B
58	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C
59	2-({2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
60	{2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		A
61	2-{{4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロ-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		A

【表 1 - 1 4】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
62	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロ-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		B
63	2-{[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		B
64	[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
65	2-{[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C
66	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピルブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミンの調製		D

【表 1 - 1 5】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
67	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
68	2-{[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		B
69	[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		B
70	2-{[4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロブチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		B
71	{2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C

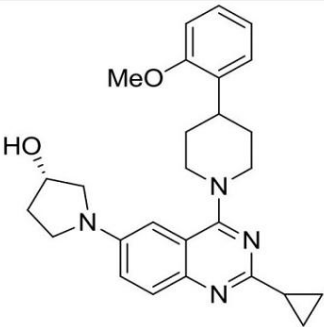
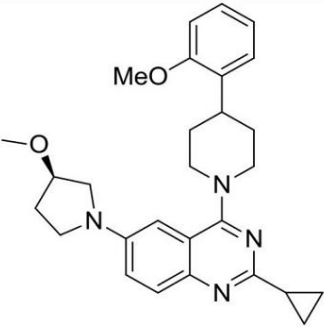
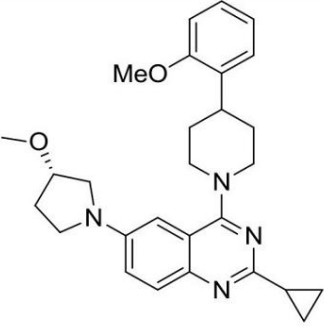
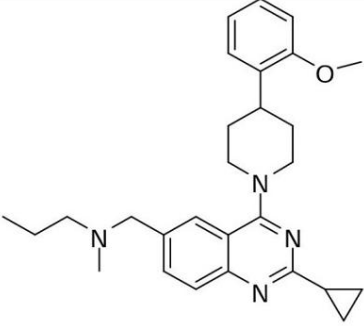
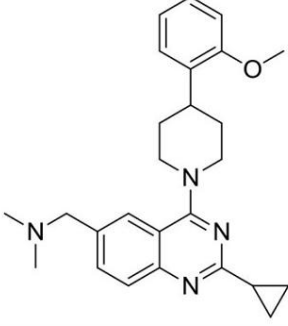
【表 1 - 1 6】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
72	2-({2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
73	[4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C
74	{2-シクロペンチル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		C
75	2-{{4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-フルオロ-シクロペンチル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		C
76	1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-オール		C

【表 1 - 1 7】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
77	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-キナゾリン		C
78	(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-ジメチル-アミン		D
79	1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
80	2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6- (3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-キナゾリン		B
81	(R)-1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール, HCl 塩		A

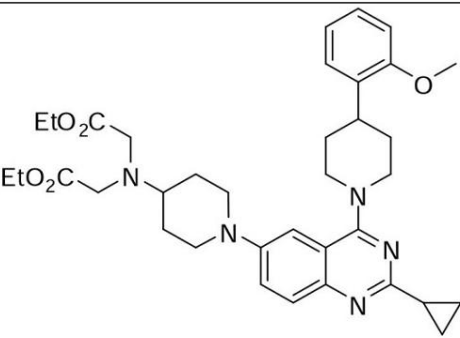
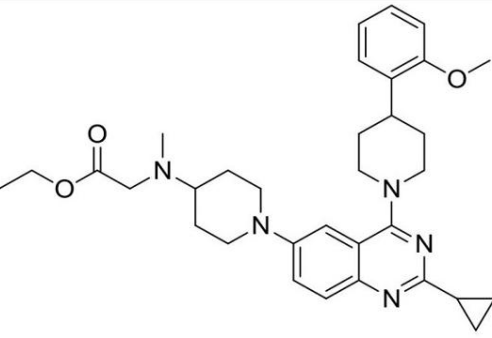
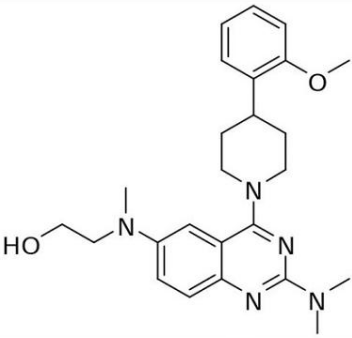
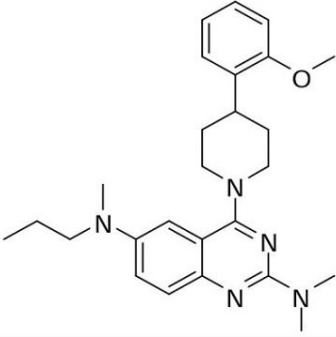
【表 1 - 1 8】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
82	(S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール		B
83	(R)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリン, HCl 塩		A
84	(S)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリン		B
85	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチルプロピル-アミン		D
86	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-ジメチル-アミン		D

【表 1 - 1 9】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
87	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン		C
88	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
89	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルメチル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
90	({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-酢酸エチルエステル		D
91	(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン		C

【表 1 - 2 0】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
92	(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-酢酸エチルエステル		D
93	[(1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミノ]-酢酸エチルエステル		D
94	2-{2-ジメチルアミノ-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イルアミノ}-エタノール		B
95	4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N2, N2, N6-トリメチル N6-プロピルキナゾリン-2, 6-ジアミン		D

【1308】

【表 1 - 2 1】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
96	4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N2, N2-ジメチル-N6, N6-ジプロピルキナゾリン-2, 6-ジアミン		D
97	N2-シクロブチル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-N6-メチル-N6-プロピルキナゾリン-2, 6-ジアミン		D
98	2-((2-(シクロブチルアミノ)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		D
99	2-({2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシフェニル)-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C

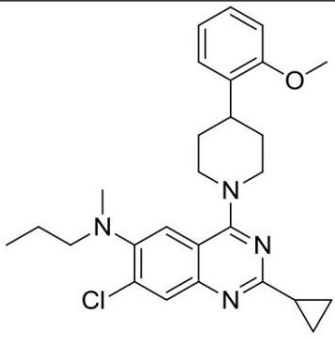
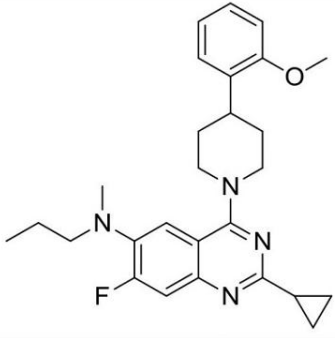
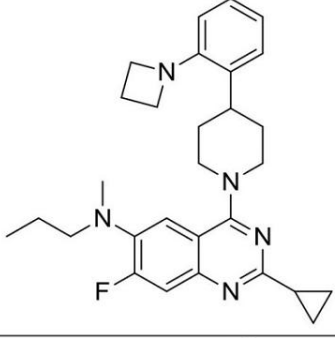
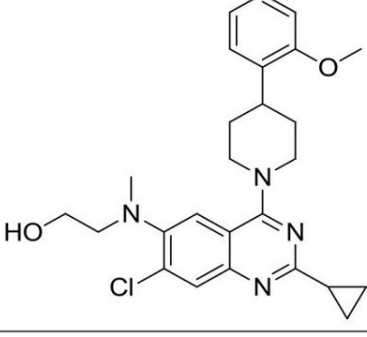
【1309】

【表 1 - 2 2】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
100	{2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシ-フェニル)-2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		C 10
101	{2-シクロプロピル-4-[6-(2-メトキシ-フェニル)-2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタ-2-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D 20
102	1-[2-シクロプロピル-6-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-イル]-4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-2-オン		D 30
103	2-({5-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A 40

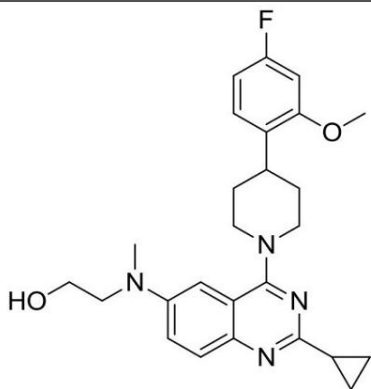
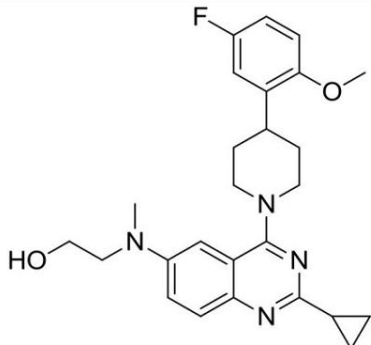
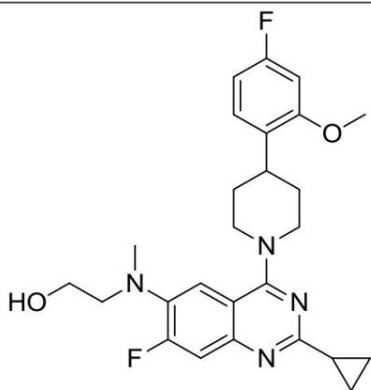
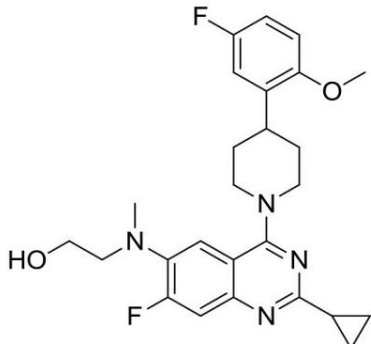
【 1 3 1 0 】

【表 1 - 2 3】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
104	{7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルプロピルアミン		D
105	{2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルプロピルアミン		C
106	{4-[4-(2-アゼチジン-1-イルフェニル)-2-シクロプロピル-7-フルオロキナゾリン-6-イル]-メチルプロピルアミン		D
107	2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチルアミノ)-エタノール		B

【 1 3 1 1 】

【表 1 - 2 4】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
108	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B 10
109	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B 20
110	2-({2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B 30
111	2-({2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B 40

【 1 3 1 2 】

【表 1 - 2 5】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
112	2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
113	2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
114	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
115	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C

【 1 3 1 3 】

【表 1 - 2 6】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
116	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
117	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
118	2-({7-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
119	2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-クロロ-2-シクロプロピル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
120	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-ジメチルアミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-フルオロ-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A

【表 1 - 2 7】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
121	2-({4-[4-(2-アゼチジン-1-イル-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-シクロプロピル-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
122	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		B
123	{2-シクロプロピル-4-[4-(5-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-7-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
124	2-({2-シクロプロピル-7-フルオロ-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
125	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-8-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A

【表 1 - 2 8】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
126	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-5-メチル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
127	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
128	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
129	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-8-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D

【 1 3 1 6 】

【表 1 - 2 9】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
130	2-({8-クロロ-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A 10
131	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-5-イル}-メチル-プロピル-アミン		C 20
132	2-((2-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		B 30
133	2-((2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		A 40

【 1 3 1 7 】

【表 1 - 3 0】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
134	2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-アミン		B
135	2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-N-プロピルキナゾリン-7-アミン		D
136	2-((2-(シクロプロピルエチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		C
137	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
138	2-((2-シクロプロピル-4-(4-(3-メトキシチオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		B

【表 1 - 3 1】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
139	2-((4-(4-シクロヘキシルピペリジン-1-イル)-2-(1-フルオロシクロプロピル) キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		D
140	2-(4-{2-シクロプロピル-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-キナゾリン-4-イル}-ピペラジン-1-イル)-シクロペンタノール		D
141	2-{4-[2-シクロプロピル-6-(メチル-プロピル-アミノ)-キナゾリン-4-イル]-ピペラジン-1-イル}-シクロペンタノール		D
142	2-(4-{2-シクロプロピル-6-[メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミノ]-キナゾリン-4-イル}-ピペラジン-1-イル)-シクロペンタノール		D
143	4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-ジメチル-アミン		D

【表 1 - 3 2】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
144	2-({4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
145	(2-メトキシ-エチル)-{4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミン		D
146	{4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-メチル-プロピル-アミン		D
147	{4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-2-フェニル-キナゾリン-6-イル}-メチル-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン		D
148	{[2-シクロプロピル-4-(5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		D

【 1 3 2 0】

【表 1 - 3 3】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
149	2-[[2-シクロプロピル-4-(4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		D
150	2-[[2-シクロプロピル-4-(6-メトキシ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-3-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		D
151	2-[(2-シクロプロピル-4-{2-[(2-メトキシ-フェニル)-メチル-アミノ]}-シクロペンチルアミノ}-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ]-エタノール		D
152	2-シクロプロピル-N4-{2-[(2-メトキシ-フェニル)-メチル-アミノ]}-シクロペンチル}-N6-メチル-N6-プロピル-キナゾリン-4,6-ジアミン		D
153	2-({2-シクロプロピル-4-[3-(2-メトキシ-フェニルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D

【 1 3 2 1 】

【表 1 - 3 4】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
154	2-((2-シクロプロピル-4-((1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		D
155	2-シクロプロピル-N4-(1-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)-N6-メチル-N6-プロピルキナゾリン-4,6-ジアミン		D
156	メチル 2-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-5-イル)酢酸塩		D
157	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド		D
158	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピル-アセトアミド		D

【 1 3 2 2 】

【表 1 - 3 5】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
159	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミド		D
160	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-1-フェニル-エタノン		D
161	{4-シクロプロピル-2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-酢酸メチルエステル		D
162	2-{4-シクロプロピル-2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピル-アセトアミド		D
163	2-{4-シクロプロピル-2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミド		D

【 1 3 2 3 】

【表 1 - 3 6】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
164	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-メチル-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピル-アセトアミド		D
165	2-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-5-イル}-N-メチル-N-プロピル-アセトアミド		D
166	2-({2-シクロプロピル-8-フルオロ-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
167	2-({2-シクロプロピル-5-フルオロ-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
168	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-5-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D

【表 1 - 3 7】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
169	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-7-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
170	{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-7-イル}-メチル-プロピル-アミン		C
171	(1-フルオロ-シクロプロピル)-{7-フルオロ-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-2-イル}-メタノン		A
172	{7-クロロ-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-2-イル}- (1-フルオロ-シクロプロピル)-メタノン		B
173	(S)-1-(2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール		B

【表 1 - 3 8】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
174	(S)-2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)キナゾリン		B
175	(R)-1-{2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
176	(R)-2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-キナゾリン		B
177	(S)-1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
178	(R)-1-{2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B

【表 1 - 3 9】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
179	({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-酢酸		A
180	2-((2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)酢酸		C
181	2-((8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル)(メチル)アミノ)エタノール		B
182	3-{8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-シクロペンタノール		C
183	3-{8-クロロ-2-(1-フルオロシクロブチル)-4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-シクロペンタノール		C

【 1 3 2 7 】

【表 1 - 4 0】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
184	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシ-シクロペンチル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
185	2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシシクロペンチル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-N-プロピルキナゾリン-6-アミン		D
186	2-({2-シクロプロピル-4-[1-(2-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
187	2-シクロプロピル-N4-[1-(2-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-N6-メチル-N6-プロピルキナゾリン-4,6-ジアミン		D
188	2-{[4-(4-シクロヘキシル-ピペリジン-1-イル)-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		D
189	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-シクロヘキシル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D

【表 1 - 4 1】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
190	2-({2-シクロプロピル-4-[4-(3-メトキシ-チオフェン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール		C
191	2-({2-シクロプロピルエチニル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール		C
192	2-({2-エチニル-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル} -メチル-アミノ)-エタノール		
193	2-((2-シクロブトキシ-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル) (メチル)アミノ)エタノール		B
194	2-シクロプロピル-4-(4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)-N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-アミン		B

【表 1 - 4 2】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
195	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
196	1-{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
197	1-{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
198	2-({2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C
199	1-{2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		C

【表 1 - 4 3】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
200	1-{2-(1-フルオロ-シクロブチル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		C
201	2-({8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		A
202	1-{8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		B
203	1-{8-クロロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-ピロリジン-3-オール		C
204	2-{{8-フルオロ-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		B

【表 1 - 4 4】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
205	2-([4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-2-(1-メチル-シクロプロピル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ)-エタノール		B
206	2-([2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(3-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ)-エタノール		B
207	2-([2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(2-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ)-エタノール		B
208	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール.		B
209	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		C

【表 1 - 4 5】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
210	2-{{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(4-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		C
211	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
212	2-{{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(3'-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[4,4']ビピリジニル-1-イル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		D
213	2-({8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
214	2-{{8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(2-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ}-エタノール		B

【表 1 - 4 6】

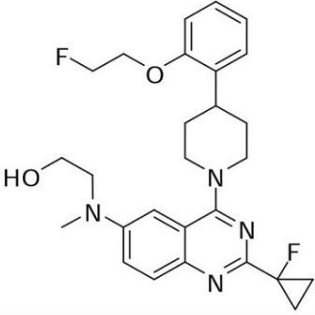
実施例	化学名	構造	EC ₅₀
215	2-({8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
216	2-[[8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-(3-メトキシ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ビピリジニル-1'-イル)-キナゾリン-6-イル]-メチル-アミノ}-エタノール		C
217	2-({8-フルオロ-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-ペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D
218	2-({2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(4-ヨード-2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		D

【 1 3 3 4】

【表 1 - 4 7】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
219	2-({2-(1-フルオロメチル-シクロプロピル)-4-[4-(3-メトキシ-ピラジン-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-メチル-アミノ)-エタノール		B
221	1-(6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-4-(4-(3-メトキシピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)シクロブタノール		D
222	(2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-エチル]-メチル-アミン		C
223	{2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-キナゾリン-6-イル}-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-エチル]-メチル-アミン		B
224	2-{1-[6-{{2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル}-メチル-アミノ}-2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-キナゾリン-4-イル]-ピペリジン-4-イル}-フェノール		C

【表 1 - 4 8】

実施例	化学名	構造	EC ₅₀
225	2-[(2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-4-{4-[2-(2-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-1-イル}-キナゾリン-6-イル)-メチル-アミノ]-エタノール		B

A は <0.5 uM であり; B は 0.5-2 uM であり; C は 2-10 uM であり; D は >10 uM である。

【 1 3 3 6】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され記載されているが、そのような実施形態が例示目的のみで提供されることは当業者にとって明白となる。多くの変更、変化および置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想到される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、これらの請求項の範囲内の方法および構造体並びにそれらの同等物が、それによって包含されるものであることが意図されている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	C S P
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	

- (72)発明者 ハーシュバーガー, ポール, エム.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1
- (72)発明者 ペッディボトゥラ, サティアマヘシュウオー
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1
- (72)発明者 マロニー, パトリック, アール.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1
- (72)発明者 ヘドリック, マイケル, ピー.
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ノース・トリー・パインズ・ロード 1 0 9 0 1

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2016-507501 (JP, A)
特表2007-510642 (JP, A)
国際公開第2011/153553 (WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)