

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-507894  
(P2011-507894A)

(43) 公表日 平成23年3月10日(2011.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-539849 (P2010-539849)  
 (86) (22) 出願日 平成20年12月19日 (2008.12.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年8月18日 (2010.8.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/087580  
 (87) 国際公開番号 W02009/086044  
 (87) 国際公開日 平成21年7月9日 (2009.7.9)  
 (31) 優先権主張番号 61/014,867  
 (32) 優先日 平成19年12月19日 (2007.12.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

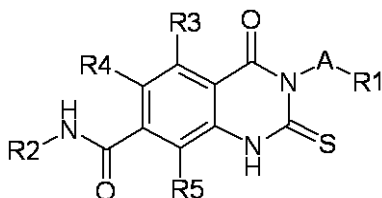
(71) 出願人 591002957  
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ  
 イアピリティ・カンパニー  
 GlaxoSmithKline LLC  
 アメリカ合衆国19102ペンシルベニア  
 州フィラデルフィア、ノース・シックステ  
 ィーンズ・ストリート200番、ワン・フ  
 ランクリン・プラザ  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、HIFプロリルヒドロキシラーゼのアンタゴニストであり、この酵素の阻害が有益である疾患、例えば貧血の治療に有用である、式(I)：

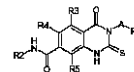


で示されるある種の4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド誘導体を提供する。

FUR2776

ABSTRACT

The invention described herein relates to certain 4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinazolinocarboxamide derivatives of formula (I)



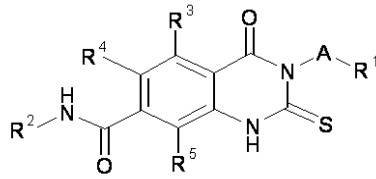
which are antagonists of HIF prolyl hydroxylases and are useful for treating diseases benefiting from the inhibition of this enzyme, anemia being one example.

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

[ 式中 :

R<sup>1</sup> は、非置換または置換 4 ~ 8 員のモノ - サイクリックヘテロアリアル、9 ~ 11 員のビスサイクリックヘテロアリアル環または非置換または置換 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキル環であり ; 各々、N、O および S からなる群から選択される 1 個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し ; ここに、該環の炭素原子は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-CN、-C(O)R<sup>6</sup>、および -C(O)OR<sup>6</sup> からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の基により置換されていてもよく ;

A は、結合、または CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> もしくは NR<sup>6</sup> であり ;

20

R<sup>2</sup> は、アリアル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル - アリアル、ヘテロアリアル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル - ヘテロアリアル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル - ヘテロサイクリル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルケニル、または C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキル - R<sup>9</sup> であり ;

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルケニル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され ;

30

R<sup>6</sup> は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群から選択され ;

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、アリアル、およびヘテロアリアルからなる群から選択されるか ; または R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である 1 個の別のヘテロ原子を含有していてもよい 5 - または 6 - または 7 員の飽和環を形成し ;

40

R<sup>9</sup> は、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> からなる群から選択され ;

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> の炭素またはヘテロ原子は、可能な場合、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロ、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> からなる群から選択され ;

50

O) OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、ここに、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、上記と同意義である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が、非置換または置換4~8員のモノ-サイクリックヘテロアリールまたは9~11員のビスサイクリックヘテロアリール環であり；

10

Aが、結合、CH<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>が、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル-ヘテロサイクリル、ヒドロカルビル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル-R<sup>9</sup>であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

20

R<sup>6</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成し；

30

R<sup>9</sup>が、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>の炭素またはヘテロ原子が、可能な場合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロ、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されており、ここに、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は上記と同意義である、請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

40

【請求項3】

R<sup>1</sup>が、非置換または置換4~8員のモノ-サイクリックヘテロアリール環であり；

Aが、結合、CH<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>が、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリールであり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、

50

- C(O)R<sup>6</sup>、- C(O)OR<sup>6</sup>、- OR<sup>6</sup>、- SR<sup>6</sup>、- S(O)R<sup>6</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、- NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、- OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成する、

請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>が、非置換または置換9~11員のピサイクリックヘテロアリール環であり；

Aが、結合、CH<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>が、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリールであり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、- C(O)R<sup>6</sup>、- C(O)OR<sup>6</sup>、- OR<sup>6</sup>、- SR<sup>6</sup>、- S(O)R<sup>6</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、- NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、- OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、- N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成する、

請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項5】

N-[(3-クロロフェニル)メチル]-3-(3,5-ジクロロ-2-ピリジニル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド；

3-[3,5-ビス(メチルオキシ)-2-ピリジニル]-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド；

3-[3,5-ビス(メチルオキシ)-2-ピリジニル]-N-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド；

3-[4,6-ビス(メチルオキシ)-2-ピリミジニル]-N-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド；

10

20

30

40

50



4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - { [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] メチル } - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - { [ 4 - ( アミノスルホニル ) フェニル ] メチル } - 3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - ( { 4 - [ ( メチルアミノ ) スルホニル ] フェニル } メチル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - { [ 4 - ( 4 - モルホリニルスルホニル ) フェニル ] メチル } - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - { [ 4 - ( アセチルアミノ ) フェニル ] メチル } - 3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - { [ ( { 3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリニル } カルボニル ) アミノ ] メチル } 安息香酸 ;

4 - { [ ( { 3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリニル } カルボニル ) アミノ ] メチル } 安息香酸 ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 2 - チエニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロピル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミドトリフルオロアセテート ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 4 - ピペリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミドトリフルオロアセテート ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - { [ 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] メチル } - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 4, 6 - ビス ( メチルオキシ ) - 2 - ピリミジニル ] - N - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50







ニル)メチル] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 5, 6 - ビス(メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 5 - (メチルオキシ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 5, 6 - ビス(メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 3 - クロロフェニル)メチル ] - 5 - (メチルオキシ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 5, 6 - ビス(メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 3 - クロロフェニル)メチル ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 5, 6 - ビス(メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 6 - (ジメチルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 2, 6 - ビス(メチルオキシ) - 4 - ピリミジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

3 - [ 4, 6 - ビス(メチルオキシ) - 5 - ピリミジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 3 - [ 6 - (メチルオキシ) - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピラジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 5 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 3 - [ 6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

6 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸;

2 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸;

2 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 4 - ピリジンカルボン酸;

6 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル)メチル]アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 2 - ピリジンカルボン酸;

3 - [ 5 - (アミノカルボニル) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド;

N - [ ( 4 - クロロフェニル)メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリダジニル ) - 2

10

20

30

40

50

- チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;  
 3 - [ 6 - (アセチルアミノ) - 3 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

5 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジニルカルボン酸 ;

5 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 2 - ピリジニルカルボン酸 ;

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 3 - イソキサゾリルメチル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ ( 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

2 - [ 7 - ( { [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸 ;

3 - [ 6 - クロロ - 5 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - ( 5 - アセチル - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル ) - N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ 6 - (メチルオキシ) - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

3 - [ 6 - クロロ - 5 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル ] - N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

;

10

20

30

40

50

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 4 - メチル - 2 - ピリミジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - シアノ - 2 - ピラジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ 3 - シアノ - 4 - ( メチルオキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

6 - [ 7 - ( { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸 ;

10

またはその医薬上許容される塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

哺乳動物の貧血の治療方法であって、有効量の請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物を、HIF プロリルヒドロキシラーゼを阻害することにより治療することができる貧血を患っている哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 7】

請求項 1 記載の式 ( I ) で示される化合物または塩もしくは溶媒和物および 1 種またはそれ以上の医薬上許容される担体、希釈剤および賦形剤を含む、医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIF プロリルヒドロキシラーゼの阻害剤であり、そして貧血が一例である、この酵素の阻害から利益を得る疾患を治療するのに使用するある特定の 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

貧血は、血液中の酸素レベルの低下をもたらす赤血球の減少または異常がある場合に起こる。貧血は、癌患者、特に化学療法を受けている患者において多くの場合起こる。貧血は、高齢者、腎疾患を有する患者、さらに慢性疾患と関連した様々な状態においてよく見られる。

30

【0003】

貧血の原因は、赤血球新生 ( 赤血球の成熟 ) の阻害をもたらすエリスロポエチン ( E p o ) 生成の減少であることが多い。E p o 生成は、低酸素誘導因子 ( H I F ) を調節するプロリルヒドロキシラーゼの阻害により増加させることができる。

【0004】

エリスロポエチン ( E p o ) 生成を増加するための 1 つの戦略は、HIF の転写活性を安定させ、そうすることによって増加させることである。HIF - サブユニット ( H I F - 1 、 H I F - 2 、 および H I F - 3 ) は、プロリルヒドロキシラーゼによるプロリン残基の水酸化の結果として通常酸素条件下でプロテオソームにより急速に分解される ( E G L N 1 , 2 , 3 ) 。プロリンの水酸化は、E 3 ユビキチンリガーゼの成分であるフォンヒッペルリンドウ ( v o n H i p p e l L i n d a u ) ( V H L ) タンパク質との相互作用を可能にする。これにより H I F - のユビキチン化が起こり、引き続いて分解が起こる。低酸素条件下では、プロリルヒドロキシラーゼの阻害活性が抑制されるため、HIF - サブユニットは安定し、E p o を含む H I F 応答遺伝子が転写される。このように、プロリルヒドロキシラーゼの阻害によって H I F - レベルの増加をもたらされ、そして E p o 生成の増加をもたらされる。

40

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

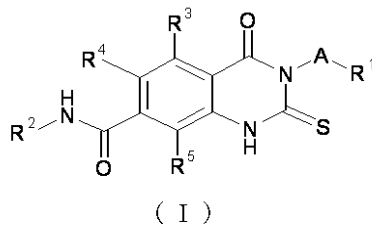
本発明の化合物は、これらのヒドロキシラーゼを阻害するための手段を提供し、Epo生成を増加させ、それによって貧血を治療する。虚血、卒中、および細胞保護作用もまた、これらの化合物を投与することによって治療することができる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

第1の目的において、本発明は、式(I)で示される化合物：

【化1】



10

[式中：

R<sup>1</sup>は、非置換または置換4～8員のモノ-サイクリックヘテロアリール、9～11員のビスサイクリックヘテロアリール環または非置換または置換4～8員のヘテロシクロアルキル環であり；各々、N、OおよびSからなる群から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し；ここに、該環の炭素原子は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-CN、-C(O)R<sup>6</sup>、および-C(O)OR<sup>6</sup>からなる群から選択される1個またはそれ以上の基により置換されていてもよく；

20

Aは、結合、CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>またはNR<sup>6</sup>であり；

R<sup>2</sup>は、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロサイクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル-ヘテロサイクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、またはC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-R<sup>9</sup>であり；

30

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

40

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成し；

R<sup>9</sup>は、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)

50

$\text{SO}_2\text{R}^8$  からなる群から選択され；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$  の炭素またはヘテロ原子は、非置換であるか、あるいは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、シアノ、ニトロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_5 - \text{C}_8$  シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立して選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、ここに、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、および  $\text{R}^8$  は、上記と同意義である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物。

#### 【0007】

本発明の第 2 の態様において、例えば貧血 (anemia) の治療に用いるための式 (I) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物が提供される。この治療的なアプローチの一例は、HIF プロリルヒドロキシラーゼを阻害することによってエリスロポエチン (Epo) の生成を増加させることによりもたらされる、貧血を治療するための方法によるものであり、その方法は、式 (I) で示される化合物をそれを必要とする患者に、Epo の生成を増加させるのに十分な量で、単独でまたは医薬上許容される賦形剤と混ぜて投与することを含む。

#### 【0008】

本発明の第 3 の態様において、式 (I) で示される化合物またはその塩、溶媒和物と、医薬上許容される担体、希釈剤および賦形剤の 1 種以上を含む医薬組成物が提供される。

#### 【0009】

第 4 の態様において、HIF プロリルヒドロキシラーゼを阻害することによって治療することができる、貧血などの HIF プロリルヒドロキシラーゼの阻害によって介在される障害の処置に用いるための薬剤の製造における式 (I) で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

誤解を避けるために、特に断りのない限り、用語「置換された」とは、1 つ以上の定義された基によって置換されたということの意味する。基が多数の代替基から選択され得る場合には、それらの選択基は同じであっても異なってもよい。

#### 【0011】

用語「独立に」とは、考えられる多数の置換基から 2 つ以上の置換基が選択される場合に、それらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。

#### 【0012】

「有効量」とは、例えば、研究者または臨床医によって、求められている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬の量を意味する。さらに、用語「治療上有効な量」とは、そのような量を受けていない対応する被験体と比べて、疾患、障害、または副作用の改善された処置、治癒、予防、または改善、あるいは疾患または障害の進行速度の減少をもたらす任意の量を意味する。この用語は、その範囲内において正常な生理学的機能を高めるのに有効な量も含む。

#### 【0013】

本明細書において用語「アルキル」とは、指定数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指し、従って、例えば、本明細書において、用語「 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル」とは、それぞれ、少なくとも 1 個 ~ 最大 10 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。本発明において有用なかかる分枝鎖または直鎖アルキル基の例には、限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-

10

20

30

40

50

ノニル、および  $n$  - デシル、ならびに最後の 5 つの直鎖アルカンの分岐類似体が含まれる。

【0014】

用語「アルケニル」（または「アルケニレン」）が使用される場合には、その用語は指定数の炭素原子と少なくとも 1 つ～最大 5 つの炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。例としては、エテニル（またはエテニレン）およびプロペニル（またはプロペニレン）が挙げられる。

【0015】

用語「アルキニル」（または「アルキニレン」）が使用される場合には、その用語は指定数の炭素原子と少なくとも 1 つ～最大 5 つの炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。例としては、エチニル（またはエチニレン）およびプロピニル（またはプロピニレン）が挙げられる。

10

【0016】

「シクロアルキル」が使用される場合には、その用語は指定数の炭素原子を含む非芳香族飽和環状炭化水素環を指す。従って、例えば、用語「 $C_3$  -  $C_8$ シクロアルキル」とは、3～8 個の炭素原子を有する非芳香族環状炭化水素環を指す。本発明において有用な例示的な「 $C_3$  -  $C_8$ シクロアルキル」基としては、限定されるものではないが、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

20

【0017】

用語「 $C_5$  -  $C_8$ シクロアルケニル」とは、指定数の炭素原子と最大 3 つの炭素 - 炭素二重結合を有する非芳香族単環式炭素環式環 (carboxycyclic ring) を指す。「シクロアルケニル」としては、一例としてシクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【0018】

「 $C_3$  -  $C_8$ ヘテロシクロアルキル」が使用される場合には、その用語は、飽和した指定数の環原子を含有するかあるいは 1 以上の不飽和度を有し、かつ O、S および / または N から選択される 1 つ以上のヘテロ原子置換体を含有する非芳香族複素環式環を意味する。かかる環は、1 以上の他の「複素環式」環またはシクロアルキル環と所望により縮合されていてもよい。「複素環式」部分の例としては、限定されるものではないが、アジリジン、チイラン、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロフラン、ピラン、1, 4 - ジオキサソラン、1, 4 - ジチアソラン、1, 3 - ジオキサソラン、1, 3 - ジオキサピラン、1, 3 - ジオキサピリジン、1, 3 - ジオキサピペリジン、2, 4 - ピペラジンジオン、ピロリジン、2 - イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエンなどが挙げられる。

30

【0019】

「アリール」とは、6 個～14 個の炭素原子を有し、ヒュッケル則に従う少なくとも 1 つの芳香環を有する、所望により置換されている単環式および多炭素環式 (polycyclic) 未縮合または縮合基を指す。アリール基の例は、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどである。

40

【0020】

「ヘテロアリール」とは、少なくとも 1 つの環がヒュッケル則に従い、指定数の環原子を有し、該環が N、O、および / または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する、所望により置換されている芳香族単環式環または多炭素環式縮合環系を意味する。「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソ - ピリジリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、1, 5 - ナフチリジニル、1,

50

6 - ナフチリジニル、1, 7 - ナフチリジニル、1, 8 - ナフチリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、インドリジニル、インドリル、イソインドリルおよびインダゾリルが挙げられる。

【0021】

アリールまたはヘテロアリール上の置換基は、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)R^6$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)N^7R^8$ 、 $-P(O)(OR^6)_2$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-N(R^7)SO_2R^6$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_8$ シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されうる。

10

【0022】

用語「所望により」とは、続いて記載される事象が起こっても起こらなくてもよいということの意味し、起こる場合も起こらない場合も含む。

【0023】

用語「溶媒和物」とは、溶質と溶媒により形成される様々な化学量論の複合体を指す。本発明のためのかかる溶媒は、溶質の生物活性に干渉しないものとする。好適な溶媒の例としては、限定されるものではないが、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、使用される溶媒は医薬上許容される溶媒である。好適な医薬上許容される溶媒の例としては、限定されるものではないが、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は水である。

20

【0024】

本明細書において、用語「医薬上許容される塩」とは、対象化合物の所望の生物活性を保有し、最小限の望ましくない毒性効果を示す塩を指す。これらの医薬上許容される塩は、対象化合物の最終的な単離および精製中に、または精製された化合物をその遊離酸もしくは遊離塩基形態で、それぞれ好適な塩基もしくは酸と独立して反応させることにより *in situ* で製造され得る。

【0025】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物は、酸性官能基、すなわち、塩を形成するのに十分なほど酸性であるものを含有してよい。代表的な塩としては、医薬上許容される金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩など）；医薬上許容される金属カチオン（ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛など）の炭素塩および重炭素塩；脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミンを含む医薬上許容される有機第 1 級、第 2 級、および第 3 級アミン（メチルアミン、エチルアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびシクロヘキシルアミンなど）が挙げられる。

30

【0026】

ある特定の実施形態では、式 (I) で示される化合物は、塩基性官能基を含有してよく、そのため、好適な酸を用いた処理により医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。好適な酸としては、医薬上許容される無機酸および医薬上許容される有機酸が挙げられる。代表的な医薬上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p - アミノサリチル酸塩 (p - aminosalicylate)、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ

40

50

安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルピン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エステル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、およびナフタレン-2-スルホン酸塩（naphthalene-2-sulfonate）が挙げられる。

【0027】

特に興味ある化合物は：

R<sup>1</sup> が、非置換または置換4～8員のモノ-サイクリックヘテロアリール、9～11員のビスサイクリックヘテロアリール環または非置換または置換4～8員のヘテロシクロアルキル環であり；各々、N、OおよびSからなる群から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し；ここに、該環の炭素原子は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-CN、-C(O)R<sup>6</sup>、および-C(O)OR<sup>6</sup>からなる群から選択される1個またはそれ以上の基により置換されていてもよく；

Aが、結合、CH<sub>2</sub>またはNHであり；

R<sup>2</sup> が、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルヘテロサイクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-ヘテロサイクリル、ヒドロカルビル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル-R<sup>9</sup>であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup> が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup> が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup> が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成し；

R<sup>9</sup> が、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>の炭素またはヘテロ原子が、非置換であるか、あるいは、可能な場合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロ、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、ここに、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、上記と同意義である、

10

20

30

40

50



化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物である。

【0028】

さらに興味ある化合物は：

R<sup>1</sup>が、非置換または置換4～8員のモノ-サイクリックヘテロアリール、9～11員のビスサイクリックヘテロアリール環であり；各々、N、OおよびSからなる群から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し；ここに、該環の炭素原子は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-CN、-C(O)R<sup>6</sup>、および-C(O)OR<sup>6</sup>からなる群から選択される1個またはそれ以上の基により置換されていてもよく；

Aが、結合、またはCH<sub>2</sub>であり；

R<sup>2</sup>が、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-アリール、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-ヘテロアリール、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル-ヘテロサイクリル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル-R<sup>9</sup>であり；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>6</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である1個の別のヘテロ原子を含有していてもよい5-または6-または7員の飽和環を形成し；

R<sup>9</sup>が、ニトロ、シアノ、ハロゲン、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>の炭素またはヘテロ原子が、非置換であるか、あるいは、可能な場合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、シアノ、ニトロ、-C(O)R<sup>6</sup>、-C(O)OR<sup>6</sup>、-SR<sup>6</sup>、-S(O)R<sup>6</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>6</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>6</sup>、-OC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)C(O)N<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立して選択される1個またはそれ以上の置換基により置換されており、ここに、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は、上記と同意義である、

化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物である。

【0029】

さらに興味ある化合物は：

R<sup>1</sup>が、非置換または置換4～8員のモノ-サイクリックヘテロアリール、9～11員のビスサイクリックヘテロアリール環であり；各々、N、OおよびSからなる群から選択される1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し；ここに、該環の炭素原子は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、-OR<sup>6</sup>、-CN、-C(O)R<sup>6</sup>、および-C(O)OR<sup>6</sup>から

なる群から選択される 1 個またはそれ以上の基により置換されていてもよく；

A が、結合、または  $\text{CH}_2$  であり；

$\text{R}^2$  が、アリール、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル - アリールであり；

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  が、各々独立して、水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$  ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_5 - \text{C}_8$  シクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

$\text{R}^6$  が、各々独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

$\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  が、各々独立して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか；または  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、それらが結合している窒素と一緒にあって、酸素、窒素または硫黄である 1 個の別のヘテロ原子を含有していてもよい 5 - または 6 - または 7 員の飽和環を形成する、

化合物またはその医薬上許容される塩または溶媒和物である。

【0030】

本明細書の特定の化合物を以下の実施例に例示する。

【0031】

式 (I) で示される化合物の製造方法はまた、本発明の範囲内に含まれる (調製に関する節に説明する方法を参照)。式 (I) で示される化合物は、結晶または非結晶形態として調製することができ、結晶である場合、溶媒和物、例えば水和物であってもよい。この発明は、化学量論的溶媒和物 (例えば、水和物)、ならびに、種々の量の溶媒 (例えば、水) を含有する化合物を範囲内に含む。

【0032】

本明細書に記載される化合物のいくつかは、1 個以上のキラル原子を含有してよく、あるいは 2 つの鏡像異性体として存在することができる。以下に主張される化合物には、鏡像異性体の混合物だけでなく精製鏡像異性体または鏡像異性体富化混合物も含まれる。また、式 (I) によって表され、または以下に主張される化合物の個々の異性体、ならびにその任意の完全または部分的平衡混合物も本発明の範囲内に含まれる。本発明はまた、1 つ以上のキラル中心が反転した異性体との混合物として主張される化合物の個々の異性体も包含する。また、主張される化合物の任意の互変異性体および互変異性体の混合物も、本明細書において上記に開示されるかまたは本明細書において以下に主張されるように、式 (I) で示される化合物の範囲内に含まれることも理解される。

【0033】

異なる異性体が存在する場合、従来の方法によりそれらを互いに分離または分割してよく、あるいは従来の方法によるかまたは立体特異的もしくは不斉合成により任意の特定の異性体を得てよい。

【0034】

治療法に用いるために、式 (I) で示される化合物、ならびに塩、溶媒和物などを純調製物として、すなわち、追加担体なしで投与することも可能であるが、担体または希釈剤とともに製造された有効成分を与えることがより通常の実施である。従って、本発明はさらに、式 (I) で示される化合物および塩、溶媒和物などと、1 種以上の医薬上許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。式 (I) で示される化合物および塩、溶媒和物などは上記のとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と混合可能であり、かつその受容者に有害でないという意味で許容されるもので

10

20

30

40

50

なければならない。本発明の別の態様によれば、式 ( I ) で示される化合物、または塩、溶媒和物などを、1 種以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む医薬製剤の製造方法も提供される。

#### 【 0 0 3 5 】

最終的な脱保護段階の前に作製し得る式 ( I ) で示される化合物のある特定の保護誘導体は、それ自体は薬理学的活性を有していなくてもよく、ある特定の場において、経口的にまたは非経口的に投与され、その後、体内で代謝されて、薬理学的に活性な本発明の化合物を生成するものであってよいことは当業者には理解されるであろう。よって、かかる誘導体は「プロドラッグ」としても記載し得る。さらに、本発明のある特定の化合物は、本発明の他の化合物のプロドラッグとしても作用し得る。本発明の化合物の全ての保護誘導体およびプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物に好適なプロドラッグの例は、*Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538* および *Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306 - 316* および *H. Bundgaard, Elsevier* による “*Design of Prodrugs*” 1985, Chapter 1 ( 出典明示により本明細書の一部とする ) に記載されている。例えば *H. Bundgaard* により “*Design of Prodrugs*” ( 出典明示により本明細書の一部とする ) において記載されているように、「プロ部分 ( *pro-moieties* ) 」として当業者に公知のある特定の部分を、本発明の化合物内に適当な官能基が存在する場合には、かかる官能基上に配置してよいことは当業者にはさらに理解されるであろう。本発明の化合物に好ましいプロドラッグには、エステル、炭素エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタールおよびケタール：が含まれる。

10

20

#### 【 0 0 3 6 】

医薬組成物は、単位用量当たり所定量の有効成分を含有する単位用量形で与えてよい。かかる単位は、治療する状態、投与経路ならびに患者の年齢、体重および状態に応じて、例えば、0.5 mg ~ 1 g、好ましくは 1 mg ~ 700 mg、より好ましくは 5 mg ~ 100 mg の式 ( I ) で示される化合物を含有してよく、または医薬組成物は、単位用量当たり所定量の有効成分を含有する単位用量形で与えてよい。好ましい単位用量組成物は、本明細書において上記に列挙される 1 日用量もしくは低水準用量、またはその適当な部分用量の有効成分を含有するものである。さらに、かかる医薬組成物は、製薬学分野で周知の方法のいずれかにより製造し得る。

30

#### 【 0 0 3 7 】

医薬組成物は、任意の適当な経路による、例えば経口 ( 口内もしくは舌下を含む ) 経路、直腸経路、鼻腔経路、局所 ( 口内、舌下もしくは経皮を含む ) 経路、腔経路または非経口 ( 皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む ) 経路による投与に適合させ得る。かかる組成物は、製薬学分野で公知の任意の方法により、例えば式 ( I ) で示される化合物を担体または賦形剤と結び付けることにより製造し得る。

40

#### 【 0 0 3 8 】

経口投与に適した医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤；散剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤；可食性フォーム剤もしくはホイップ剤；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンのような個別単位として与えてよい。

#### 【 0 0 3 9 】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を製造し、成形ゼラチンシーズに充填することにより作製される。充填操作の前に、流動促進剤および滑沢剤 ( コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなど ) を粉末混合物に添加することができる。カプセルが摂取されたときの薬剤のアベイラビリティを改善するために、崩壊剤または可溶化剤 ( 寒天、炭酸カルシウムまたは炭

50

酸ナトリウムなど)も添加することができる。

【0040】

さらに、所望によりまたは必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に組み込むこともできる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖(グルコースまたは - ラクトースなど)、トウモロコシ甘味料、天然および合成ガム(アラビアガム、トラガカントガムまたはアルギン酸ナトリウムなど)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形に使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、  
10  
ベントナイト、キサントガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を製造し、顆粒化またはスラッキングし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、錠剤にプレスすることによって製剤される。粉末混合物は、適当に粉碎された化合物を、上記の希釈剤または基剤と、さらに所望により結合剤(カルボキシメチルセルロース、アリギネート(aliginate)、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなど)、溶解遅延剤(パラフィンなど)、吸収促進剤(第四級塩など)および/または吸収剤(ベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなど)と混合することにより製造される。粉末混合物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって錠剤成形ダイにより顆粒化することができる。次に、滑沢化した混合物を錠剤に圧縮する。本発明の化合物を自由流動性不活性担体と組み合わせ、顆粒化工程またはスラッキング工程を受けることなく  
20  
錠剤に直接圧縮することができる。セラックのシーリングコート、糖またはポリマー材料のコーティングおよびワックスの光沢コーティングからなる透明または不透明保護コーティングを提供することができる。異なる単位用量を区別するために、これらのコーティングに色素を加えることができる。

【0041】

液剤、シロップ剤およびエリキシル剤のような経口流体は、一定量が所定量の式(I)で示される化合物を含有するように投与量単位形態で製造することができる。シロップ剤は、適当に香味付けした水溶液に化合物を溶解させることにより製造することができる。一方、エリキシル剤は、非毒性アルコール性媒体を使用することにより製造される。懸濁剤は、非毒性媒体中に化合物を分散させることにより製剤することができる。可溶化剤および  
30  
乳化剤(エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなど)、防腐剤、香味添加剤(ペパーミント油など)、あるいは天然甘味剤またはサッカリンもしくは他の人工甘味剤などを添加することもできる。

【0042】

必要に応じて、経口投与のため投与量単位の医薬組成物をマイクロカプセル化することができる。放出を遅延または持続させるために、例えば微粒子材料をポリマー、ワックスなどでコーティングまたは包埋することにより、製剤を製造することもできる。

【0043】

直腸投与に適した医薬組成物は、坐剤または浣腸剤として与えてよい。

【0044】

膣投与に適した医薬組成物は、膣坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として与えてよい。

【0045】

非経口投与に適した医薬製剤には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および組成物を対象とする受容者の血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射溶液;ならびに沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。医薬組成物は、単回投与用または複数回投与用容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルに入れて与えてよく、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射水の添加だけを必要とする、フリーズドライ(凍結乾燥した)状態で保存してよい。即時注射溶液および懸濁液は、滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から製造され得る。

10

20

30

40

50

## 【0046】

医薬組成物には、上記で特記した成分の他に、該当する製剤のタイプを考慮して当技術分野で慣用される他の薬剤を含めてよく、例えば経口投与に好適な製剤には香味剤を含めてよいことは理解されるべきである。

## 【0047】

本発明の化合物の治療上有効な量は、例えば、対象とする受容者の年齢および体重、治療を必要とする正確な状態およびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路を含む多数の因子に依存し、最終的には、薬物治療の担当医の自由裁量により行われるであろう。しかしながら、貧血を治療するための式(I)で示される化合物の有効量は、一般的には、1日当たり受容者の体重1kg当たり0.1~100mgの範囲内、より一般的には1日  
10  
当たり体重1kg当たり1~10mgの範囲内であろう。従って、70kgの成体哺乳動物では、1日当たりの実際の量は、通常、70~700mgであろう。この量は、1日1回用量でまたはより一般的には合計1日用量が同じになるように1日何回か(例えば2回、3回、4回、5回または6回)の低水準用量で与えてよい。塩もしくは溶媒和物などの有効量は、式(I)で示される化合物自体の有効量に対する比率として決定してよい。上記に言及した他の状態の治療についても同様の量が適切であろうと予想される。

## 【0048】

化学的背景：

本発明の化合物は、標準的な化学を含む様々な方法により作製してよい。先に定義した変数はいずれも、特に断りのない限り、引き続き先に定義した意味を有する。例示的な一  
20  
般的合成方法は以下のとおりであり、製造される本発明の特定の化合物を実施例に示す。

## 【0049】

一般式(I)および(II)で示される化合物は、以下の合成スキームにより部分的に記載されているように、有機合成の分野で公知の方法により製造してよい。以下に記載のスキーム全体において、必要に応じて化学の一般的原理に従って、感受性基または反応性基に対して保護基が使用されることは十分に理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法に従って操作される(T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。これらの基は、化合物の合成の便宜な段階で、当業者には容易に理解できる方法を用いて除去される。方法の選択ならびにそれらを実施する際の反応条件および順番は、式(I)および(II)で示される化合物の製造に矛盾しないものとする。当業者ならば、式(I)および(II)で示される化合物に立体中心が存在するかどうかは分かるであろう。従って、本発明には、考えられる両方の立体異性体が含まれ、ラセミ化合物だけでなく個々の鏡像異性体も含まれる。化合物が単一の鏡像異性体であることが望まれる場合、立体特異的合成によりまたは最終生成物もしくは任意の便宜な中間体を分割することによりそれを得てよい。最終生成物、中間体、または出発材料の分割は、当技術分野で公知の任意の好適な方法によって行ってよい。例えば、E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. ManderによるStereochemistry of Organic Compounds (Wiley-Interscience, 1994)参照。  
30  
40

## 【0050】

本明細書に記載される化合物は、市販の出発材料から作製してよくまたは公知の有機プロセス、無機プロセスおよび/もしくは酵素プロセスを用いて合成してよい。

## 【0051】

以下の略語を以下の頁において用いる：

## 【表 1】

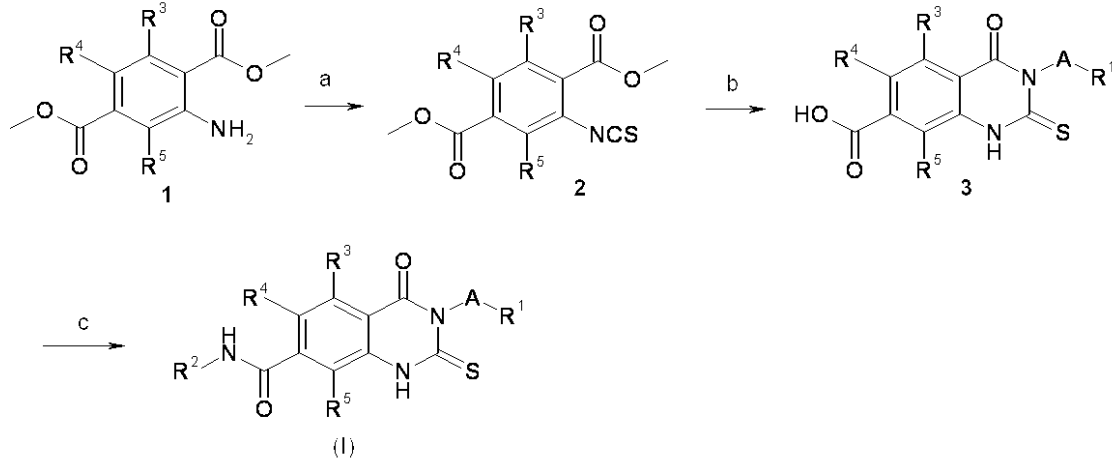
ACN	アセトニトリル	
DCE	1, 2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMHB樹脂	2, 6-ジメトキシ-4-ポリスチレンベンジルオキシベンズアルデヒド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドHCl	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOAc	酢酸	
NMP	N-メチルピロリドン	
PS-DCC	ポリマー支持ジシクロヘキシルカルボジイミド	
Rtまたはrt	室温	
Sat.	飽和	20
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
YMC	(分取クロマトグラフィー)	

## 【0052】

製造方法の説明	30
スキーム	
本発明は、化合物の合成に関するスキーム 1、2 および 3 の方法を含む：	

## 【化 2】

スキーム 1



条件： a) チオホスゲン、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、CHCl<sub>3</sub>、室温； b) i) NH<sub>2</sub>-A-R<sup>1</sup>、DMF、加熱； ii) 10%NaOH； c) R<sup>2</sup>NH<sub>2</sub>、HATU、DIEA、DMF、室温

10

## 【0053】

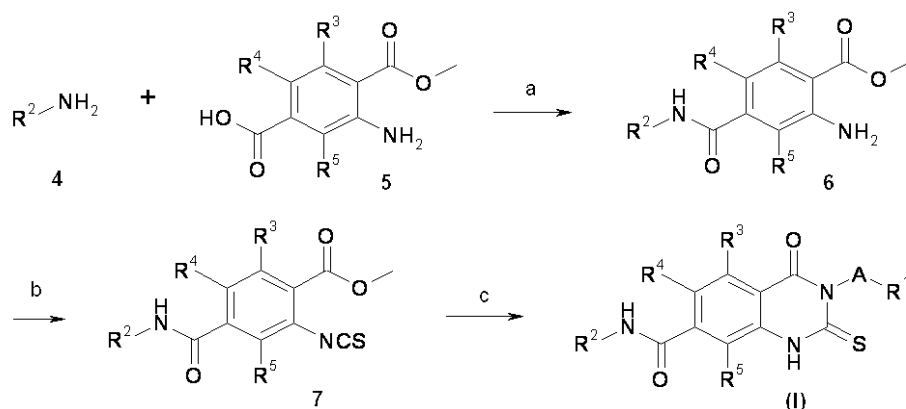
ジメチル 2 - アミノ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレートまたは適当な置換ジメチル 2 - アミノ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート 1 を、チオホスゲンと、飽和 NaHCO<sub>3</sub> および CHCl<sub>3</sub> 中、室温で反応させて、イソチオシアネート 2 を得る。種々のアミンまたはアニリン、例えば適当な置換アミノピリジン、アミノピリミジンおよびアミノチアゾールを、適当な溶媒、例えば DMF または DMSO 中、加熱してまたは室温でイソチオシアネート 2 に加えて、アミンまたはアニリンの反応に応じて、環化 4 - オキソ - 2 - チオキソキナゾリンカルボキシレートまたは未環化チオウレアまたはそれらの混合物を得る。適当な塩基、例えば NaOH を加え、4 - オキソ - 2 - チオキソキナゾリンカルボキシレートを加水分解して、対応する酸 3 を得る。存在する場合、未環化チオウレアは、容易に環化することができ、同じ塩基の存在下で同条件で加水分解して、酸 3 を得る。ある特定の場合において、アミンまたはアニリンの求核性に応じて、NaH をチオウレアの環化を促進するために用い、DIEA を環化を促進するために用いる。酸 3 と種々のアミンまたはアニリン、例えば適当な置換ベンジルアミンを、カップリング剤、例えば HATU、EDC または PS - DCC および塩基、例えば DIEA および DMA P の存在下、適当な溶媒、例えば DMF または DCM / DMF 中、室温でアミド化して、所望の式 (I) で示される化合物を得る。

30

## 【0054】

## 【化3】

## スキーム2



10

条件：a) HATU、DIEA、DMF、室温；b) チオホスゲン、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、CHCl<sub>3</sub>、室温；c) NH<sub>2</sub>-A-R<sup>1</sup>、DMSO、加熱

## 【0055】

3-アミノ-4-[(メチルオキシ)カルボニル]安息香酸または適当な置換3-アミノ-4-[(メチルオキシ)カルボニル]安息香酸5を、アミン4、例えば適当な置換ベンジルアミンと、カップリング試薬、例えばHATU、および塩基、例えばDIEAの存在下、適当な溶媒、例えばDMF中室温で反応させて、アミド6を得る。アミド6をチオホスゲンと、飽和NaHCO<sub>3</sub>およびCHCl<sub>3</sub>中室温で反応させて、イソチオシアネート7を得る。イソチオシアネート7を、種々のアミンまたはアニリン、例えば置換アミノピリジン、アミノピリジンおよびアミノチアゾールと、適当な溶媒、例えばDMF、DMSOまたはTHF中、加熱してまたは室温で反応させて、所望の式(I)で示される化合物を得る。ある場合において、用いるアミンが十分に反応性でない場合、適当な塩基が環化を促進し、または迅速にするために必要である。本願で用いられる塩基は、限定するものではないが、NaH、NaOH、およびDIEAが挙げられる。

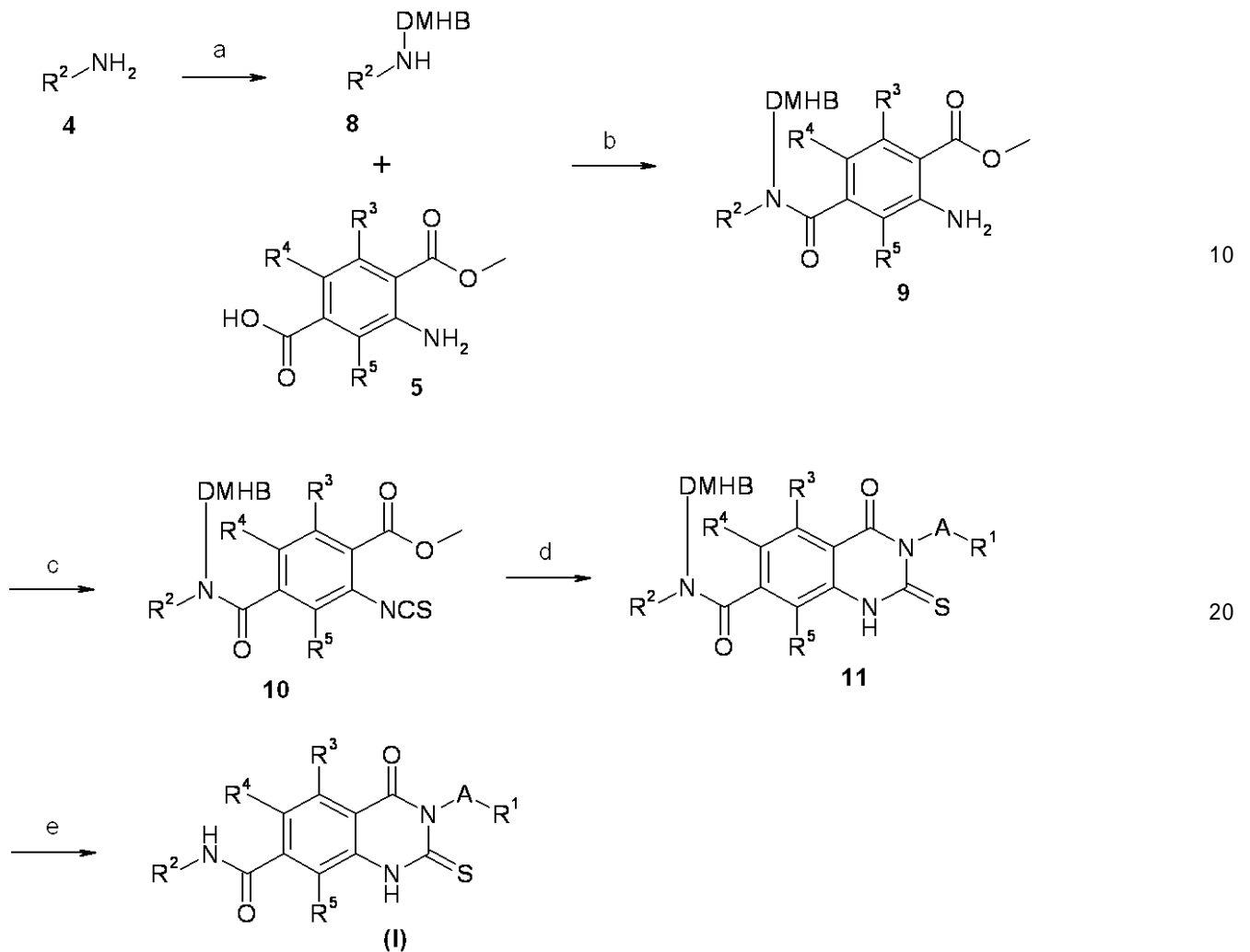
20

## 【0056】



## 【化4】

## スキーム3



条件： a) DMHB樹脂、Na(OAc)<sub>3</sub>BH、HOAc、NMP、室温；  
 b) HATU、DIEA、DMF、室温； c) チオホスゲン、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、CHCl<sub>3</sub>、室温； d) i) NH<sub>2</sub>-A-R<sup>3</sup>、DMSO、加熱；  
 ii) 10% NaOH； e) DCE中40% TFA

## 【0057】

種々のアミンまたはアニリン4、例えば適当な置換ベンジルアミンを、還元剤としてNa(OAc)<sub>3</sub>BHを用いる、NMP中HOAcの存在下で還元アミノ化反応により、DMHB樹脂に充填する。DMHB樹脂-結合アミンまたはアニリン8を、3-アミノ-4-[(メチルオキシ)カルボニル]安息香酸または適当な置換3-アミノ-4-[(メチルオキシ)カルボニル]安息香酸5と、カップリング試薬、例えばHATU、および塩基、例えばDIEAの存在下、適当な溶媒、例えば室温中DMFで反応させて、樹脂-結合アミド9を得る、アミド9を、チオホスゲンと、飽和NaHCO<sub>3</sub>およびCHCl<sub>3</sub>と室温で反応させて、樹脂-結合イソチオシアネート10を得る。イソチオシアネート10を、種々のアミンまたはアニリン、例えば適当な置換アミノピリジン、アミノピリミジンおよびアミノチアゾールと、適当溶媒、例えばDMF、DMSO、THF中、加熱によりまたは室温で反応させて、樹脂-結合生成物11を得、DCE中TFAを用いて樹脂から開裂させて、所望の式(I)で示される化合物を得る。ある場合において、用いるアミンが十分に反応性でない場合、適当な塩基が環化を促進し、または迅速にするために必要である。本願で用いられる塩基は、限定するものではないが、NaH、NaOH、およびD

IEAが挙げられる。

【実施例】

【0058】

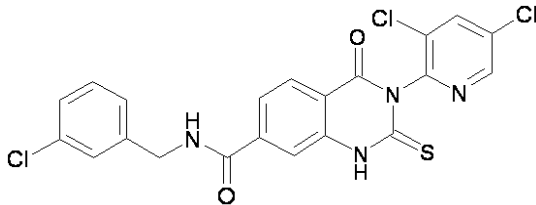
実施例

以下の実施例は、単に本発明を説明するものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

【0059】

実施例 1

【化5】



10

N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0060】

1 a ) ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート

市販のジメチル 2 - アミノ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 41 . 84 g、0 . 20 mol、1 当量 ) の飽和炭酸水素ナトリウム ( 500 mL ) およびクロロホルム ( 500 mL ) 中攪拌溶液に、チオホスゲン ( 20 . 5 mL、0 . 24 mol、1 . 2 当量 ) をゆっくりと加え、混合物を室温にて 2 . 5 時間攪拌した。相を分離し、水相を DCM ( 3 x ) で抽出した。合した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレートを固体として得 ( 1 a、50 . 3 g、100 % )、これを精製することなく次の工程に用いた。LC / MS : MS + 1 = 252 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ppm : 8 . 01 - 8 . 09 ( m , 1 H ) , 7 . 92 - 8 . 00 ( m , 1 H ) , 4 . 00 ( s , 3 H ) , 3 . 96 ( s , 3 H )

20

【0061】

1 b ) メチル 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキシレート

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、1 . 236 g、4 . 9 mmol、1 当量 ) および市販の 3 , 5 - ジクロロ - 2 - アミノピリジン ( 0 . 88 g、5 . 4 mmol、1 . 1 当量 ) の DMF ( 10 mL ) 中混合物を、80 で一晩加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、週末の間静置した。得られた固体を回収し、分取 HPLC クロマトグラフィー ( YMC 75 x 30 mm カラム、水中 0 . 1 % TFA および ACN 中 0 . 1 % TFA ) により精製して、320 mg のメチル 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキシレート ( 1 b ) を 90 % 純度 ( 収率 17 % ) で得た。

LC / MS : M + 1 = 382 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13 . 61 ( s , 1 H ) , 8 . 74 ( d , J = 2 . 27 Hz , 1 H ) , 8 . 58 ( d , J = 2 . 27 Hz , 1 H ) , 8 . 14 ( d , J = 8 . 34 Hz , 1 H ) , 8 . 06 ( d , J = 1 . 26 Hz , 1 H ) , 7 . 89 ( dd , J = 8 . 08 , 1 . 52 Hz , 1 H ) , 3 . 93 ( s , 3 H )

40

【0062】

1 c ) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

メチル 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1

50

, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキシレート ( 1 b, 224 mg, 0.58 mmol, 1 当量 ) および水酸化ナトリウム ( 93 mg, 2.32 mmol, 4 当量 ) のメタノール ( 10 mL ) 中混合物を、マイクロ波で、140 に5分間加熱した。メタノールを除去し、残った混合物を水で希釈し、ついで、1 N 塩酸で pH 6 - 7 に調節した。生成物を DCM / メタノール ( 10 / 1 ) で抽出できなかったため、水相を除去し、ついで、減圧下で乾燥して、塩化ナトリウムを含有する 3 - ( 3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC / MS : M + 1 = 368

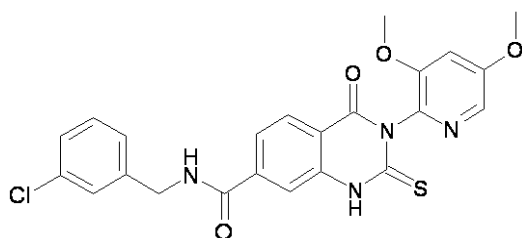
【 0063 】

3 - クロロベンジルアミン ( 45 mg, 0.32 mmol, 1.1 当量 )、HATU ( 122 mg, 0.32 mmol, 1.1 当量 ) および DIEA ( 0.06 mL, 0.32 mmol, 1.1 当量 ) を、粗 3 - ( 3, 5 - ジクロロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 上記の粗生成物の半分の量、0.29 mmol ) の乾燥 DMF ( 5 mL ) 中攪拌溶液に加えた。混合物を、室温にて1時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を、中性条件下、HPLC ( 逆相 C18 カラム ) ( 10 分で 15 - 75 % 勾配 ) で精製した。LC / MS : M + 1 = 491 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13.60 ( s, 1 H ), 9.44 ( t, J = 5.94 Hz, 1 H ), 8.74 ( d, J = 2.02 Hz, 1 H ), 8.58 ( d, J = 2.27 Hz, 1 H ), 8.12 ( d, J = 8.34 Hz, 1 H ), 7.93 ( d, J = 1.26 Hz, 1 H ), 7.83 ( dd, J = 8.34, 1 H ), 7.42 - 7.30 ( m, 4 H ), 4.515 ( d, J = 6.06 Hz, 2 H )

【 0064 】

実施例 2

【 化 6 】



N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0065 】

2 a ) メチル 3 - ( 3, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキシレート

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a, 1.14 g, 4.54 mmol, 1 当量 ) および 3, 5 - ジメトキシ - 2 - アミノピリジン ( 0.77 g, 5.0 mmol, 1.1 当量 ) の DMF ( 10 mL ) 中混合物を 80 で一晩攪拌した。冷却した混合物水で希釈した。得られた固体を濾過により回収し、DCM / ヘキサン混合物でトリチュレートして、1.36 g ( 80 % ) の標題生成物 ( 2 a ) を黄褐色固体として得た。生成物をさらに精製することなく用いた。LC / MS : M + 1 = 374 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13.31 ( s, 1 H ), 8.08 ( d, J = 8.08 Hz, 1 H ), 8.04 ( d, J = 1.26 Hz, 1 H ), 7.83 - 7.87 ( m, 2 H ), 7.25 ( d, J = 2.53 Hz, 1 H ), 3.94 ( s, 3 H ), 3.93 ( s, 3 H ), 3.79 ( s, 3 H )

【 0066 】

2 b ) 3 - ( 3, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

メチル 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキシレート ( 2 a 、 1 . 1 g 、 2 . 9 m m o l 、 1 当量 ) および水酸化ナトリウム ( 4 6 4 m g 、 1 1 . 6 m m o l 、 4 当量 ) のメタノール ( 1 2 m L ) 中混合物を、マイクロ波で、140 に5分間加熱した。メタノールを除去し、残った混合物を水で希釈し、ついで、1N塩酸でpH6-7に調節した。得られた微粉末を濾過により回収し、水で洗浄して、606mgの所望の生成物 ( 2 b ) を、減圧オープン下30 で一晩乾燥した後得た。生成物の一部を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出して、さらに320mgの所望の生成物を得た。合した生成物をさらに精製することなく用いた。収率：926mg、89%；LC/MS：M+1=360；<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm：13.70 ( br. s, 1H ) , 13.32 ( s, 1H ) , 8.06 ( d, J = 8.59 Hz, 1H ) , 8.03 ( s, 1H ) , 7.86 ( d, J = 2.53 Hz, 1H ) , 7.84 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) , 7.25 ( d, J = 2.53 Hz, 1H ) , 3.94 ( s, 3H ) , 3.79 ( s, 3H )

10

【0067】

2 c ) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 2 b 、 3 0 3 m g 、 0 . 8 4 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥ACN ( 1 0 m L ) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン ( 1 2 3 m g 、 0 . 8 5 m m o l 、 1 . 0 1 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 5 5 m L 、 3 . 1 6 m m o l 、 3 . 7 当量 ) 、 およびTBTU ( 3 1 3 m g 、 0 . 9 8 m m o l 、 1 . 1 7 当量 ) を順に加えた。混合物を室温にて2時間攪拌し ( 混合物はゆっくりと曇った ) 、ついで、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム ( 3 x ) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を蒸発させた。生成物の溶解度が小さくフラッシュクロマトグラフィーで精製できなかった。回収した物質を、酸性条件下、HPLC ( 10分で20-70%勾配 ) で精製した。収率：194mg、54%；LC/MS：M+1=483；<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm：13.29 ( s, 1H ) , 9.41 ( t, J = 5.94 Hz, 1H ) , 8.06 ( d, J = 8.34 Hz, 1H ) , 7.90 ( d, J = 1.26 Hz, 1H ) , 7.86 ( d, J = 2.53 Hz, 1H ) , 7.79 ( d, J = 8.21, 1.39 Hz, 1H ) , 7.43 - 7.29 ( m, 4H ) , 7.25 ( d, J = 2.27 Hz, 1H ) , 4.51 ( d, J = 5.81 Hz, 2H ) , 3.94 ( s, 3H ) , 3.79 ( s, 3H )

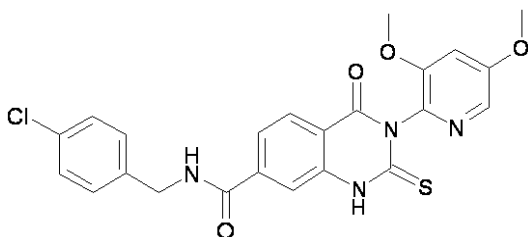
20

30

【0068】

実施例3

【化7】



40

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0069】

3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 2 b 、 3 0 3 m g 、 0 . 8 4 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥ACN ( 1 0 m L ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 1 3

50

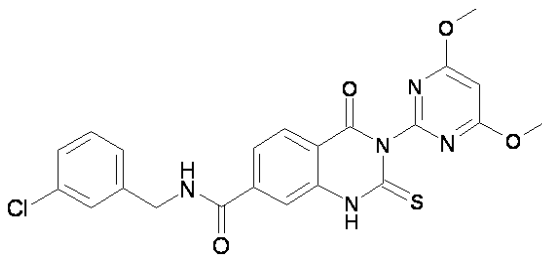
2 mg、0.91 mmol、1.08 当量)、DIEA (0.55 mL、3.16 mmol、3.7 当量)、および TBTU (313 mg、0.98 mmol、1.17 当量) を順に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し(混合物はゆっくりと曇った)、ついで、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(3x)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を蒸発させた。生成物の溶解度が小さくフラッシュクロマトグラフィーで精製できなかった。回収した物質を、酸性条件下、HPLC(10分中20~70%勾配)で精製した。収率: 101 mg、29%; LC/MS: M+1 = 483; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 13.29(s, 1H), 9.40(t, J = 5.94 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.89(d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.86(d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 8.34, 1.26 Hz, 1H), 7.45-7.34(m, 4H), 7.25(d, J = 2.27 Hz, 1H), 4.49(d, J = 6.06 Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.79(s, 3H)

10

【0070】

実施例 4

【化 8】



20

N-[3-クロロベンジル]-3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0071】

4a) 3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(1a、1.03 g、4.1 mmol、1 当量)のDMF(4 mL)中溶液に、2-アミノ-4,6-ジメトキシピリミジン(636 mg、4.1 mmol、1 当量)を加え、混合物を室温で攪拌した。さらにDMF(3 mLまで)を加えて、2時間以内に透明溶液を得た。反応物をさらに2時間攪拌し、ついで、50 で週末の間加熱した。10%水酸化ナトリウム(5 mL)を加え、混合物を50 で1時間攪拌した。冷却した混合物を6N塩酸でpH 6-7に酸性化し、得られた固体を濾過により回収し、水で洗浄した。生成物(4a)をさらに精製することなく用いた。収率: 626 mg、41%; LC/MS: M+1 = 361; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 13.73(br.s., 1H), 13.44(s, 1H), 8.09(d, J = 8.59 Hz, 1H), 8.03(3, 1H), 7.86(d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 3.89(s, 6H)

30

40

【0072】

4b) N-[3-クロロベンジル]-3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸(4a、108 mg、0.3 mmol、1 当量)の乾燥DMF(2 mL)中攪拌溶液に、3-クロロベンジルアミン(42.5 mg、0.3 mmol、1. 当量)、DIEA(0.06 mL、0.33 mmol、1.1 当量)、およびHATU(125 mg、0.33 mmol、1.1 当量)を順に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC(20-75%勾配)

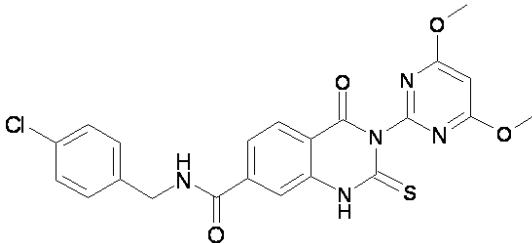
50

で精製した。収率：60 mg、41%；LC/MS：M+1=483；<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：13.44（s，1H），9.44（t，J=5.81 Hz，1H），8.08（d，J=8.59 Hz，1H），7.91（s，1H），7.81（d，J=8.59 Hz，1H），7.43-7.18（m，4H），6.45（s，1H），4.51（d，J=6.06 Hz，2H），3.89（s，6H）

【0073】

実施例 5

【化9】



10

N-[4-クロロベンジル]-3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0074】

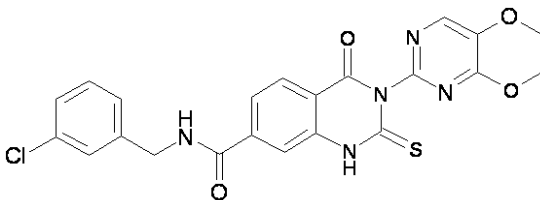
3-[[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸（4a、108 mg、0.3 mmol、1当量）の乾燥DMF（2 mL）中攪拌溶液に、4-クロロベンジルアミン（42.5 mg、0.3 mmol、1当量）、DIEA（0.06 mL、0.33 mmol、1.1当量）、およびHATU（125 mg、0.33 mmol、1.1当量）を順に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC（20-75%勾配）で精製した。収率：59 mg、40%；LC/MS：M+1=483；<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：13.43（s，1H），9.43（t，J=6.06 Hz，1H），8.08（d，J=8.08 Hz，1H），7.90（s，1H），7.81（d，J=8.08 Hz，1H），7.45-7.34（m，4H），6.45（s，1H），4.49（d，J=5.56 Hz，2H），3.89（s，6H）

20

【0075】

実施例 6

【化10】



30

N-[3-クロロベンジル]-3-[[5,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

40

【0076】

6a) 3-[[5,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート（1a、1.03 g、4.1 mmol、1当量）のDMF（5 mL）中溶液に、2-アミノ-5,6-ジメトキシピリミジン（636 mg、4.1 mmol、1当量）を加え、混合物を室温で攪拌した。20分後、さらにDMF（2 mL）を加え、透明な溶液を得、反応物を室温でさらに2時間攪拌し、ついで、50 で10時間攪拌した（3時間の加熱の後、固体を静置すると沈殿が生じた）。10%水酸化ナトリウム（5 mL）を加え、混合物を50 でさらに1時間攪拌した。冷却した混合物を6 N塩酸でpH 6-7に酸性化し、得られた固

50

体を濾過により回収し、水で洗浄した。生成物をさらに精製することなく用いた。収率：1.1 g、75%；LC/MS：M+1=361；<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：13.71（br. s.，1H），13.40（s，1H），8.39（s 1H），8.09（d，J=8.08 Hz，1H），8.03（s，1H），7.85（d，J=9.60 Hz，1H），3.97（s，3H），3.91（s，3H）  
【0077】

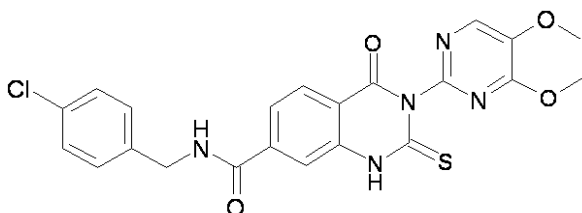
6 b) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸（6 a、180 mg、0.5 mmol、1当量）の乾燥DMF（3 mL）中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン（71 mg、0.5 mmol、1.当量）、DIEA（0.1 mL、0.55 mmol、1.1当量）、およびHATU（209 mg、0.55 mmol、1.1当量）を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC（15 - 65% 勾配）で精製した。収率：109 mg、45%；LC/MS：M+1=484；<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：13.39（br. s.，1H），9.42（t，J=6.06 Hz，1H），8.39（s，1H），8.08（d，J=8.08 Hz，1H），7.90（s，1H），7.80（d，J=8.59 Hz，1H），7.44 - 7.28（m，4H），4.51（d，J=6.06 Hz，2H），3.97（s，3H）  
20

【0078】

実施例 7

【化 1 1】



N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

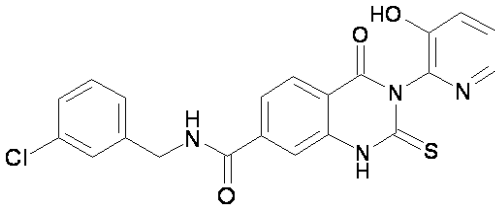
【0079】

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸（6 a、180 mg、0.5 mmol、1当量）の乾燥DMF（3 mL）中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン（71 mg、0.5 mmol、1.当量）、DIEA（0.1 mL、0.55 mmol、1.1当量）、およびHATU（209 mg、0.55 mmol、1.1当量）を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC（15 - 65% 勾配）で精製した。収率：141 mg、58%；LC/MS：M+1=484；<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm：13.39（br. s.，1H），9.42（t，J=6.06 Hz，1H），8.39（s，1H），8.07（d，J=8.08 Hz，1H），7.90（s，1H），7.79（d，J=8.59 Hz，1H），7.45 - 7.34（m，4H），4.49（d，J=5.56 Hz，2H），3.97（s，3H）  
40

【0080】

実施例 8

## 【化12】



N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0081】

8 a ) 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a 、 1 . 03 g 、 4 . 1 mmol 、 1 当量 ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、2 - アミノ - 3 - ヒドロキシピリジン ( 451 mg 、 4 . 1 mmol 、 1 当量 ) を加え、混合物を一晩室温で撹拌した。10%水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を加え、混合物を 50 で 1 時間撹拌した。冷却した混合物を 6 N 塩酸で pH 6 - 7 に酸性化し、粗酸を中性条件下 HPLC ( 10 - 50% 勾配 ) で精製した。収率 : 722 mg 、 56% ; LC / MS : M + 1 = 316 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13 . 68 ( br . s . , 1 H ) , 13 . 26 ( s , 1 H ) , 10 . 14 ( s , 1 H ) , 8 . 07 ( d , J = 8 . 08 Hz , 1 H ) , 8 . 04 - 8 . 00 ( m , 2 H ) , 7 . 84 ( d , J = 9 . 60 Hz , 1 H ) , 7 . 36 ( s , 1 H ) , 7 . 35 ( s , 1 H )

## 【0082】

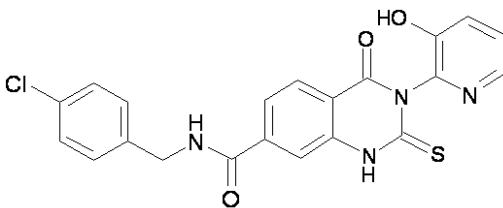
8 b ) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 8 a 、 88 mg 、 0 . 25 mmol 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中撹拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン ( 36 mg 、 0 . 25 mmol 、 1 . 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 05 mL 、 0 . 275 mmol 、 1 . 1 当量 ) 、 および HATU ( 105 mg 、 0 . 275 mmol 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を、マイクロ波を照射して、150 で 3 分間加熱し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 10 - 55% 勾配 ) で精製した。収率 : 6 mg 、 3% ; LC / MS : M + 1 = 439 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13 . 25 ( br . s . , 1 H ) , 10 . 15 ( s , 1 H ) , 9 . 41 ( t , J = 6 . 06 Hz , 1 H ) , 8 . 06 ( d , J = 8 . 08 Hz , 1 H ) , 8 . 02 ( t , J = 3 . 03 Hz , 1 H ) , 7 . 90 ( s , 1 H ) , 7 . 79 ( d , J = 8 . 08 Hz , 1 H ) , 7 . 43 - 7 . 29 ( m , 6 H ) , 4 . 51 ( d , J = 6 . 06 Hz , 2 H )

## 【0083】

## 実施例 9

## 【化13】



N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0084】

3 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 ,



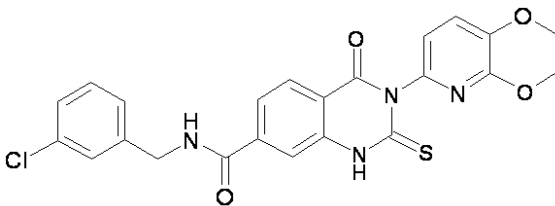
4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 8 a、88 mg、0.25 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 36 mg、0.25 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.05 mL、0.275 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 105 mg、0.275 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を、マイクロ波を照射して、150 で3分間加熱し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 10 - 55 % 勾配 ) で精製した。収率：24 mg、22 % ; LC / MS : M + 1 = 439 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 10.13 ( br. s., 1H ), 9.39 ( t, J = 6.061 Hz ), 8.04 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ), 8.01 ( t, J = 3.03 Hz, 1H ), 7.89 ( s, 1H ), 7.77 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ), 7.45 - 7.35 ( m, 4H ), 7.34 ( d, J = 3.03 Hz, 2H ), 4.49 ( d, J = 5.56 Hz, 2H )

10

【0085】

実施例 10

【化14】



20

N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0086】

10 a) 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、1.03 g、4.1 mmol、1 当量 ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、5,6 - ジメトキシ - 2 - ピリジンアミン ( 632 mg、4.1 mmol、1 当量 ) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。10 % 水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を加え、混合物を50 で1時間攪拌した。冷却した混合物を、6 N 塩酸で pH 6 - 7 に酸性化し、得られた固体を濾過により回収した。収率：1.45 g、98 % ; LC / MS : M + 1 = 356 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.78 ( s, 3H ) 3.86 ( s, 3H ) 7.01 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 7.45 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 7.79 ( d, J = 9.60 Hz, 1H ) 7.91 - 7.97 ( m, 2H ) 13.15 ( br. s., 1H )

30

【0087】

10 b) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 10 a、180 mg、0.5 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン ( 71 mg、0.5 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 209 mg、0.55 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下 HPLC ( 20 - 70 % 勾配 ) で精製した。収率：101 mg、42 % ; LC / MS : M + 1 = 483 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.78 ( s, 3H ) 3.86 ( s, 3H ) 4.50 ( d, J = 6.06 Hz, 2H ) 7.02 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 7.30 - 7.43 ( m, 4H ) 7.46 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 7.78 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 7.89 ( s, 1H ) 8.05 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ) 9.41 (

40

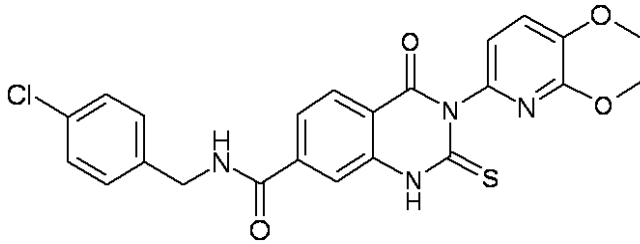
50

t, J = 6.06 Hz, 1H) 13.23 (s, 1H)

【0088】

実施例 11

【化15】



10

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0089】

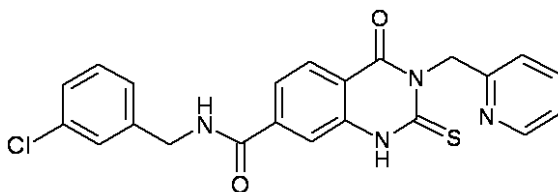
3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 10 a、180 mg、0.5 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 71 mg、0.5 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 209 mg、0.55 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、酸性条件下 HPLC ( 20 - 70 % 勾配 ) で精製した。収率 : 163 mg、67 % ; LC / MS : M + 1 = 483 ; 1H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.78 ( s, 3H) 3.86 ( s, 3H) 4.48 ( d, J = 5.56 Hz, 2H) 7.02 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.35 - 7.44 ( m, 4H) 7.46 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.77 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.89 ( s, 1H) 8.05 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 9.40 ( t, J = 6.06 Hz, 1H) 13.23 ( s, 1H)

20

【0090】

実施例 12

【化16】



30

N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0091】

12 a) 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

40

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、1.005 g、4 mmol、1 当量 ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、2 - アミノメチルピリジン ( 432 mg、4 mmol、1 当量 ) を加え、混合物室温で 1 時間攪拌した。10 % 水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を加え、混合物を 50 で 30 分間攪拌した。冷却した混合物を 6 N 塩酸で pH 6 - 7 に酸性化し、得られた固体を濾過により回収した。収率 : 1.005 g、80 % ; LC / MS : M + 1 = 314 ; 1H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 5.76 ( s, 2H) 7.24 ( dd, J = 7.07, 5.05 Hz, 1H) 7.31 ( d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.70 - 7.76 ( m, 1H) 7.83 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.01 ( s, 1H) 8.06 ( d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.42 ( d, J = 4.04 Hz, 1H) 13.24 ( s, 1H) 13.66

50

(br.s., 1H)

【0092】

12b) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

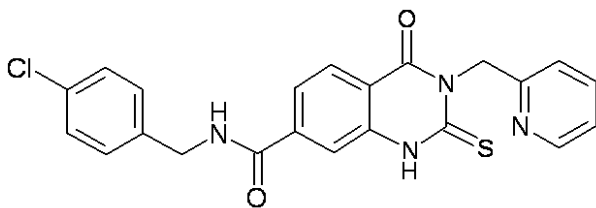
4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 12a、157mg、0.5mmol、1当量 ) の乾燥 DMF ( 3mL ) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン ( 71mg、0.5mmol、1.当量 )、DIEA ( 0.1mL、0.55mmol、1.1当量 )、および HATU ( 209mg、0.55mmol、1.1当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 15 - 65% 勾配 ) で精製した。収率：43mg、20%；LC/MS：M+1=437；<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 4.50 (d, J=6.06Hz, 2H) 5.76 (s, 2H) 7.25 (m, 1H) 7.29 - 7.43 (m, 5H) 7.70 - 7.76 (m, 1H) 7.78 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.06 (d, J=8.59Hz, 1H) 8.43 (d, J=4.04Hz, 1H) 9.39 (t, J=5.81Hz, 1H) 13.23 (s, 1H)

10

【0093】

実施例 13

【化17】



20

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0094】

4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 12a、157mg、0.5mmol、1当量 ) の乾燥 DMF ( 3mL ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 71mg、0.5mmol、1.当量 )、DIEA ( 0.1mL、0.55mmol、1.1当量 )、および HATU ( 209mg、0.55mmol、1.1当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 15 - 65% 勾配 ) で精製した。収率：50mg、23%；LC/MS：M+1=437；<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 (d, J=5.56Hz, 2H) 5.76 (s, 2H) 7.24 (m, 1H) 7.31 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.34 - 7.44 (m, 4H) 7.78 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.73 (t, J=6.82Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.05 (d, J=8.08Hz, 1H) 8.42 (d, J=4.55Hz, 1H) 9.38 (t, J=6.06Hz, 1H) 13.22 (s, 1H)

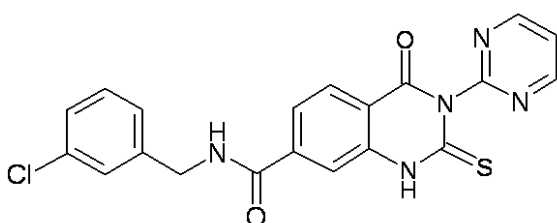
30

40

【0095】

実施例 14

【化18】



50

N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 0 9 6 】

1 4 a ) 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a 、 1 . 0 0 5 g 、 4 m m o l 、 1 当量 ) の DMF ( 8 m L ) 中溶液に、 2 - アミノ - ピリミジン ( 3 8 0 m g 、 4 m m o l 、 1 当量 ) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、 5 0 で一晩加熱した。 1 0 % 水酸化ナトリウム ( 1 m L ) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。さらに 1 0 % 水酸化ナトリウム ( 1 m L ) を加え、混合物を室温で週末の間攪拌した。さらに 1 0 % 水酸化ナトリウム ( 2 m L ) を加え、混合物を室温にてさらに 3 時間攪拌した。混合物を 6 N 塩酸で pH 6 に酸性化し、室温で一晩攪拌した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、減圧オープン中 5 0 で 2 時間乾燥した。固体に 1 N 塩酸 ( 3 m L ) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。残った固体を濾過により回収して、所望の純粋な生成物を得た。収率： 3 2 7 m g 、 2 7 % ; LC / MS : M + 1 = 3 0 1 ; 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm 7 . 6 8 ( t , J = 4 . 9 3 H z , 1 H ) 7 . 8 7 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) 8 . 0 4 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) 8 . 1 0 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) 9 . 0 4 ( d , J = 4 . 8 0 H z , 2 H ) 1 3 . 4 6 ( s , 1 H ) 1 3 . 7 2 ( b r . s . , 1 H )

10

20

【 0 0 9 7 】

1 4 b ) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 1 4 a 、 1 5 0 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 m L ) 中攪拌溶液に、 3 - クロロベンジルアミン ( 7 1 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 1 m L 、 0 . 5 5 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 および HATU ( 2 0 9 m g 、 0 . 5 5 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、酸性条件下、 HPLC ( 1 5 - 6 5 % 勾配 ) で精製した。収率： 2 5 m g 、 1 2 % ; LC / MS : M + 1 = 4 2 4 ; 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm 4 . 5 1 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) 7 . 2 9 - 7 . 4 3 ( m , 4 H ) 7 . 6 8 ( t , J = 4 . 9 3 H z , 1 H ) 7 . 8 2 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) 7 . 9 2 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) 8 . 1 0 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) 9 . 0 4 ( d , J = 5 . 0 5 H z , 2 H ) 9 . 4 4 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) 1 3 . 4 6 ( s , 1 H )

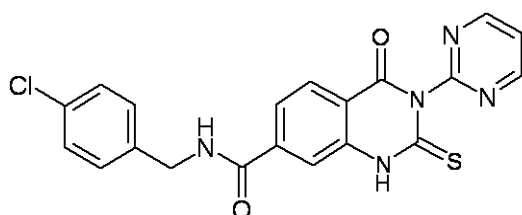
30

40

【 0 0 9 8 】

実施例 1 5

【 化 1 9 】



40

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 0 9 9 】

4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 1 4 a 、 1 5 0 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 m L ) 中攪拌溶液に、 4 - クロロベンジルアミン ( 7 1 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 1 m L 、 0 . 5 5 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 および HAT

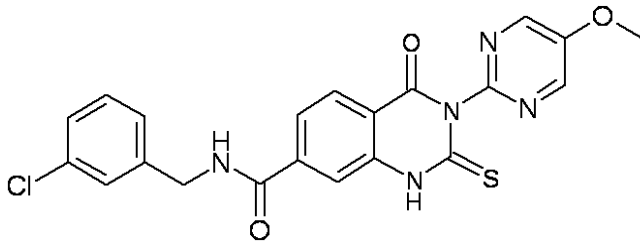
50

U (209 mg、0.55 mmol、1.1 当量) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (15 - 65 % 勾配) で精製した。収率: 116 mg、55 % ; LC/MS : M + 1 = 424 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.35 - 7.45 (m, 4H) 7.68 (t, J = 4.93 Hz, 1H) 7.81 (dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 8.09 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 9.03 (d, J = 4.80 Hz, 2H) 9.43 (t, J = 5.94 Hz, 1H) 13.46 (s, 1H)

【0100】

実施例 16

【化20】



N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0101】

16 a) 3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート (1 a、1.005 g、4 mmol、1 当量) の DMF (6 mL) 中溶液に、5 - メトキシ - 2 - ピリミジンアミン (480 mg、4 mmol、1 当量) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した (進行中に固体が沈殿した)。10 % 水酸化ナトリウム (5 mL) を加え (混合物は透明になった)、室温で4時間攪拌し、ついで、50 2時間攪拌した (LC/MS でモニターした)。冷却した混合物を6N塩酸でpH6に酸性化し、室温で一晩攪拌した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、減圧オープン中50 で2時間乾燥して、533 mgの生成物を得た。濾液を濃縮し、ついで、水に懸濁した。残った固体を回収し、乾燥して、さらに622 mgの生成物を得た。両方の固体を合し、そのLC/MSは>95%純度を示し、一方で、そのNMRは、約50%純度を示した (所望の生成物および出発アミノピリミジンの約1:1比の混合物)。この物質をさらに精製することなく用いた。収率: 1.155 g、87% (不純物が約45%と考えられる); LC/MS : M + 1 = 331 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.01 (s, 3H) 7.86 (dd, J = 8.08, 1.52 Hz, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.09 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 8.74 (s, 2H) 13.42 (br. s., 1H) 13.72 (br. s., 1H)

【0102】

16 b) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (16 a、165 mg、0.5 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (3 mL) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン (71 mg、0.5 mmol、1.1 当量)、DIEA (0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量)、および HATU (209 mg、0.55 mmol、1.1 当量) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (15 - 65 % 勾配) で精製した。収率: 88 mg、38 % ; LC/MS : M + 1 = 454 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz

10

20

30

40

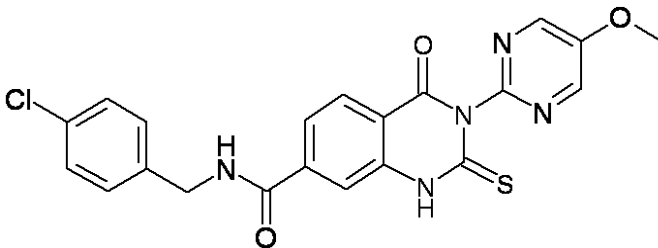
50

, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.01 (s, 3H) 4.51 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.29 - 7.45 (m, 4H) 7.81 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.74 (s, 2H) 9.43 (t, J = 6.06 Hz, 1H) 13.41 (s, 1H)

【0103】

実施例 17

【化21】



10

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0104】

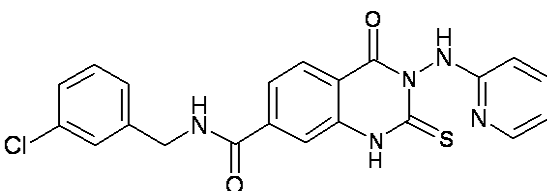
3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 16 a、165 mg、0.5 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中 攪拌 溶液 に、4 - クロロベンジルアミン ( 71 mg、0.5 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 209 mg、0.55 mmol、1.1 当量 ) を 順 に 加 えた。混 合 物 を 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し、つ い で、酸 性 条 件 下、HPLC ( 15 - 65 % 勾 配 ) で 精 製 し た。収 率：116 mg、51% ; LC / MS : M + 1 = 454 ; 1 H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.01 (s, 3H) 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.33 - 7.45 (m, 4H) 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.73 (s, 2H) 9.42 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 13.41 (s, 1H)

20

【0105】

実施例 18

【化22】



N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0106】

18 a) 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、1.005 g、4 mmol、1 当量 ) の DMF ( 5 mL ) 中 溶 液 に、2 - ヒドラジノピリジン ( 436 mg、4 mmol、1 当量 ) および 混 合 物 室 温 で 1 時 間 攪 拌 し た。10% 水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を 加 え、混 合 物 を 50 で 1 時 間 攪 拌 し た。冷 却 混 合 物 を 6 N 塩 酸 で pH 6 に 酸 性 化 し、室 温 で 一 晩 攪 拌 し た。得 ら れ た 固 体 を 冷 却 し、水 で 洗 浄 し、減 圧 オープン 中 50 で 2 時 間 乾 燥 し た。収 率：781 mg、62% ; LC / MS : M + 1 = 315 ; 1 H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 6.77 (m, 1H) 6.80 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.58 (t, J = 7.07 Hz, 1H) 7.8

40

50

3 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.93-7.99 (m, 1H) 8.01 (s, 1H)  
 ) 8.06 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 9.51 (s, 1H) 13.25 (br. s., 1H) 13.71 (br. s., 1H)

【0107】

18b) N - [ 3 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 18a、157 mg、0.5 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン ( 71 mg、0.5 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 209 mg、0.55 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下 HPLC ( 15 - 55 % 勾配 ) で精製して、生成物をその TFA 塩として得た。収率 : 70 mg、25 % ; LC / MS : M + 1 = 438 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.51 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 6.98 (br. s., 1H) 7.11 (br. s., 1H) 7.29 - 7.44 (m, 4H) 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.90 (s, 2H) 8.04 - 8.11 (m, 2H) 9.42 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 13.41 (br. s., 1H)

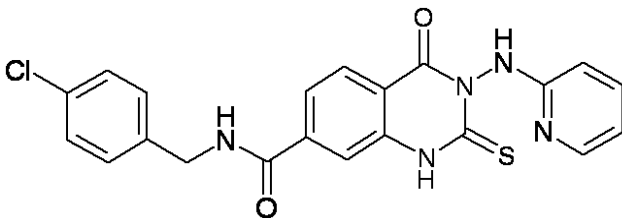
10

【0108】

実施例 19

20

【化 23】



N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0109】

30

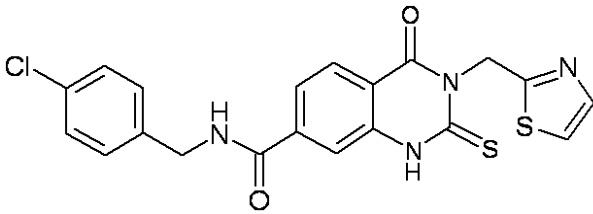
4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニルアミノ ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 18a、157 mg、0.5 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 71 mg、0.5 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.1 mL、0.55 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 209 mg、0.55 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下 HPLC ( 15 - 55 % 勾配 ) で精製して、生成物をその TFA 塩として得た。収率 : 82 mg、30 % ; LC / MS : M + 1 = 438 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 6.99 (br. s., 1H) 7.13 (br. s., 1H) 7.34 - 7.45 (m, 4H) 7.81 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.90 (s, 2H) 8.04 - 8.11 (m, 2H) 9.41 (t, J = 6.06 Hz, 1H) 13.41 (br. s., 1H)

40

【0110】

実施例 20

## 【化 2 4】



N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【 0 1 1 1 】

2 0 a ) 4 - オキソ - 3 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a 、 1 . 0 0 5 g 、 4 m m o l 、 1 当量 ) の DMF ( 6 m L ) 中溶液に、1 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチルアミン ( 5 4 7 m g 、 4 m m o l 、 1 当量 ) および混合物室温で 1 時間攪拌した。1 0 % 水酸化ナトリウム ( 5 m L ) を加え、混合物を 5 0 で 1 時間攪拌した。冷却混合物を 6 N 塩酸で pH 6 に酸性化し、室温で一晩攪拌した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、減圧オープン中 5 0 で 2 時間乾燥した。収率 : 1 . 2 2 g 、 9 6 % ; LC / MS : M + 1 = 3 2 0 ; 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 5 . 9 5 ( s , 2 H ) 7 . 6 5 ( d , J = 3 . 0 3 H z , 1 H ) 7 . 7 0 ( d , J = 3 . 5 4 H z , 1 H ) 7 . 8 4 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) 8 . 0 0 ( s , 1 H ) 8 . 0 8 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 1 3 . 3 3 ( b r . s . , 1 H ) 1 3 . 7 2 ( b r . s . , 1 H )

## 【 0 1 1 2 】

2 0 b ) N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

4 - オキソ - 3 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 2 0 a 、 1 2 0 m g 、 0 . 3 7 5 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 m L ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 5 3 m g 、 0 . 3 7 5 m m o l 、 1 . 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 0 7 m L 、 0 . 4 1 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 および HATU ( 1 5 7 m g 、 0 . 4 1 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、生成物を沈殿させた。固体を濾過により回収し、ついで、メタノール中に懸濁して、ジオキササン中 4 M 塩化水素 ( 0 . 2 5 m L 、 2 当量 ) を加えた。混合物をさらに 3 0 分間攪拌し、得られた固体を回収し、エタノールで洗浄した。メタノール中に再懸濁し、1 時間静置した。残った固体を回収し、メタノールで 1 回以上洗浄して、6 8 m g の純粋な生成物をその HCl 塩として得た。収率 : 6 1 m g 、 3 8 % ; LC / MS : M + 1 = 4 4 3 ; 1 H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4 . 4 8 ( d , J = 5 . 5 6 H z , 2 H ) 5 . 9 5 ( s , 2 H ) 7 . 3 3 - 7 . 4 4 ( m , 4 H ) 7 . 6 2 - 7 . 6 6 ( m , 1 H ) 7 . 7 0 ( d , J = 3 . 0 3 H z , 1 H ) 7 . 7 8 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 7 . 8 7 ( s , 1 H ) 8 . 0 7 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 9 . 3 9 ( t , J = 5 . 8 1 H z , 1 H ) 1 3 . 3 2 ( s , 1 H )

## 【 0 1 1 3 】

実施例 2 1

10

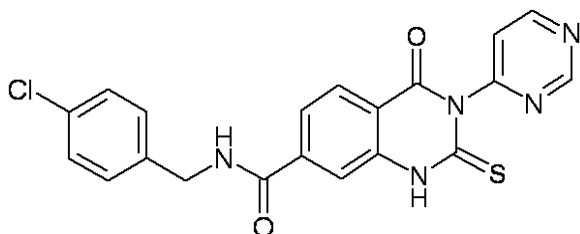
20

30

40



## 【化25】



N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0114】

21a) 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a , 1 . 005 g , 4 mmol , 1 当量 ) の DMF ( 6 mL ) 中溶液に、4 - ピリミジンアミン ( 380 mg , 4 mmol , 1 当量 ) および混合物室温で1時間攪拌した。10%水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を加え、混合物を50 で1時間攪拌した。冷却混合物を6N塩酸でpH6に酸性化し、室温で一晩攪拌した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、減圧オーブン中50 で2時間乾燥した。収率：278 mg、23%；LC/MS：M+1=301；<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.77 ( d , J = 4.04 Hz , 1H ) 7.86 ( d , J = 9.60 Hz , 1H ) 8.03 ( s , 1H ) 8.08 ( d , J = 8.08 Hz , 1H ) 9.07 ( d , J = 5.05 Hz , 1H ) 9.33 ( s , 1H ) 13.46 ( br . s . , 1H ) 13.68 ( br . s . , 1H )

20

## 【0115】

21b) N - [ 4 - クロロベンジル ] - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

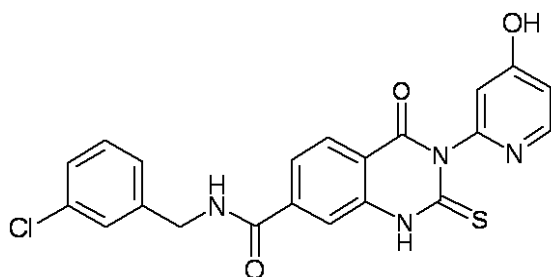
4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 21a , 135 mg , 0.45 mmol , 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 mL ) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 64 mg , 0.45 mmol , 1 . 当量 ) 、 DIEA ( 0.09 mL , 0.495 mmol , 1 . 1 当量 ) 、 および HATU ( 188 mg , 0.495 mmol , 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 15 - 65% 勾配 ) で精製した。収率：35 mg、18%；LC/MS：M+1=424；<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( d , J = 6.06 Hz , 2H ) 7.34 - 7.45 ( m , 4H ) 7.76 - 7.83 ( m , 2H ) 7.91 ( s , 1H ) 8.07 ( d , J = 8.08 Hz , 1H ) 9.06 ( d , J = 5.05 Hz , 1H ) 9.33 ( s , 1H ) 9.42 ( t , J = 6.06 Hz , 1H ) 13.44 ( s , 1H )

30

## 【0116】

実施例22

## 【化26】



N - [ 3 - クロロベンジル ] - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

50

## 【0117】

22a) 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (1 a、1.005 g、4 mmol、1 当量) の DMF (6 mL) 中溶液に、2 - アミノ - 4 - ピリジノール (440 mg、4 mmol、1 当量) および混合物を一晩室温で攪拌した。10% 水酸化ナトリウム (5 mL) を加え、混合物室温で 1 時間攪拌した。混合物を 6 N 塩酸で pH 6 に酸性化し、室温で 5 時間攪拌した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、減圧オープン中 40 °C で一晩乾燥した。収率：617 mg、49%；LC/MS：M + 1 = 316；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 6.85 (br. s., 2 H) 7.83 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.05 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 8.25 (m, 1 H) 11.05 (br. s., 0.7 H) 13.25 (br. s., 1 H), 13.58 (br. s., 0.6 H)

10

## 【0118】

22b) N - [3 - クロロベンジル] - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

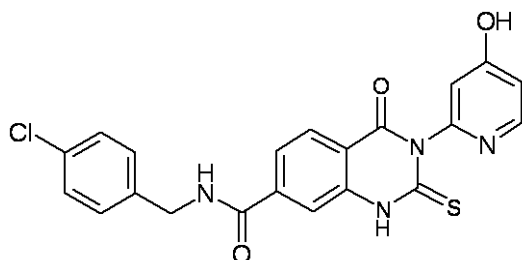
3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (22 a、110 mg、0.35 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、3 - クロロベンジルアミン (50 mg、0.35 mmol、1. 当量)、DIEA (0.07 mL、0.385 mmol、1. 1 当量)、および HATU (146 mg、0.385 mmol、1. 1 当量) を順に加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (10 - 55% 勾配) で精製した。収率：55 mg、36%；LC/MS：M + 1 = 439；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.51 (d, J = 6.06 Hz, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 7.29 - 7.43 (m, 4 H) 7.78 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.05 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 8.27 (d, J = 5.56 Hz, 1 H) 9.41 (t, J = 6.06 Hz, 1 H) 13.23 (s, 1 H)

20

## 【0119】

実施例 23

## 【化 27】



N - [4 - クロロベンジル] - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

40

## 【0120】

3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (22 a、110 mg、0.35 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン (50 mg、0.35 mmol、1. 当量)、DIEA (0.07 mL、0.385 mmol、1. 1 当量)、および HATU (146 mg、0.385 mmol、1. 1 当量) を順に加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (10 - 55% 勾配) で精製した。収率：67 mg、44%；LC/MS：M + 1 = 439；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2 H) 6.8

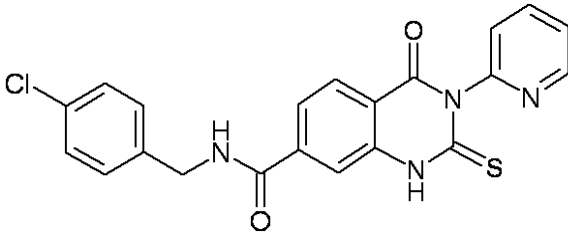
50

7.697 (m, 2H) 7.34 - 7.46 (m, 4H) 7.78 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 8.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 5.56 Hz, 1H) 9.40 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 13.26 (s, 1H)

【0121】

実施例 24

【化28】



10

N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - ( 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0122】

24a) 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、1.005 g、4 mmol、1 当量 ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、2 - アミノ - ピリジン ( 376 mg、4 mmol、1 当量 ) を加え、混合物を一晩室温で撹拌した。10%水酸化ナトリウム ( 5 mL ) を加え、混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。混合物を 6 N 塩酸で pH 6 に酸性化し、水で希釈した。得られた固体を冷却し、水で洗浄し、乾燥した。収率 : 830 mg、70% ; LC / MS : M + 1 = 300 ; 1H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 7.46 - 7.55 ( m , 2 H ) 7.84 ( d , J = 9.60 Hz , 1 H ) 7.97 - 8.04 ( m , 2 H ) 8.07 ( d , J = 8.08 Hz , 1 H ) 8.60 ( d , J = 3.03 Hz , 1 H ) 13.30 ( s , 1 H ) 13.69 ( br . s . , 1 H )

20

【0123】

24b) N - [ 4 - クロロベンジル ] - 3 - ( 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

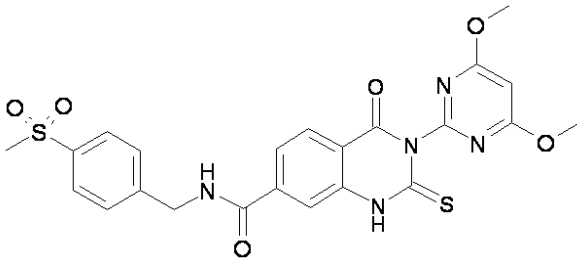
3 - ( 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 24 a、78 mg、0.26 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 37 mg、0.26 mmol、1. 当量 )、DIEA ( 0.05 mL、0.286 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 109 mg、0.286 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌し、酸性条件下、HPLC ( 25 - 55% 勾配 ) で精製した。収率 : 54 mg、50% ; LC / MS : M + 1 = 423 ; 1H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( d , J = 6.06 Hz , 2 H ) 7.35 - 7.45 ( m , 4 H ) 7.46 - 7.54 ( m , 2 H ) 7.79 ( d , J = 8.08 Hz , 1 H ) 7.90 ( s , 1 H ) 8.00 ( td , J = 7.58 , 2.02 Hz , 1 H ) 8.06 ( d , J = 8.08 Hz , 1 H ) 8.60 ( d , J = 3.54 Hz , 1 H ) 9.40 ( t , J = 6.06 Hz , 1 H ) 13.29 ( s , 1 H )

40

【0124】

実施例 25

## 【化29】



3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - N - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

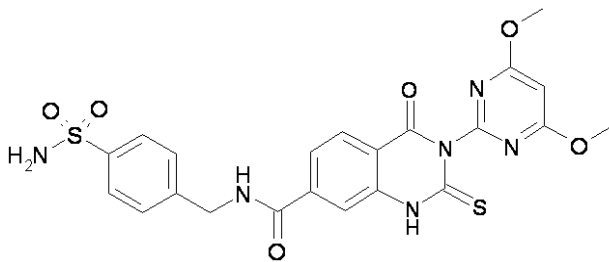
## 【0125】

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 80 mg 、 0 . 22 mmol 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、4 - ( メチルスルホニル ) ベンジルアミン塩酸塩 ( 49 mg 、 0 . 22 mmol 、 1 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 09 mL 、 0 . 5 mmol 、 2 . 2 当量 ) 、 および HATU ( 91 mg 、 0 . 24 mmol 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 30 - 60 % 勾配 ) で加えた。収率 : 58 mg 、 50 % ; LC / MS : M + 1 = 528 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3 . 20 ( s , 3 H ) 3 . 89 ( s , 6 H ) 4 . 60 ( d , J = 6 . 06 Hz , 2 H ) 6 . 45 ( s , 1 H ) 7 . 61 ( d , J = 8 . 59 Hz , 2 H ) 7 . 83 ( d , J = 8 . 59 Hz , 1 H ) 7 . 91 ( d , J = 8 . 08 Hz , 3 H ) 8 . 10 ( d , J = 8 . 08 Hz , 1 H ) 9 . 53 ( t , J = 5 . 81 Hz , 1 H ) 13 . 44 ( s , 1 H )

## 【0126】

実施例26

## 【化30】



N - [ 4 - ( アミノスルホニル ) ベンジル ] - 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0127】

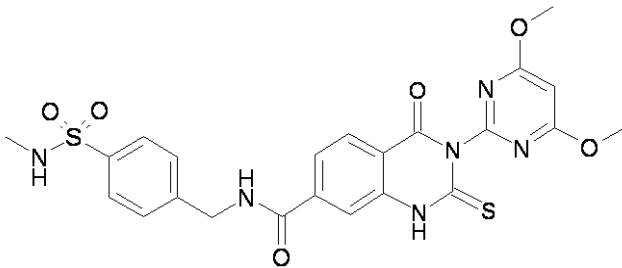
3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 80 mg 、 0 . 22 mmol 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 mL ) 中撹拌溶液に、4 - ( アミノスルホニル ) ベンジルアミン ( 41 mg 、 0 . 22 mmol 、 1 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 09 mL 、 0 . 5 mmol 、 2 . 2 当量 ) 、 および HATU ( 91 mg 、 0 . 24 mmol 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 28 - 58 % 勾配 ) で精製した。収率 : 49 mg 、 42 % ; LC / MS : M + 1 = 529 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3 . 89 ( s , 6 H ) 4 . 57 ( d , J = 6 . 06 Hz , 2 H ) 6 . 45 ( s , 1 H ) 7 . 34 ( s , 2 H ) 7 . 52 ( d , J = 8 . 59 Hz , 2 H ) 7 . 77 - 7 . 85 ( m , 3 H ) 7 . 91 ( s , 1 H ) 8 . 09 ( d

, J = 8.08 Hz, 1H) 9.49 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 13.43 (s, 1H)

【0128】

実施例 27

【化31】



10

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-N-[4-(メチルアミノスルホニル)ベンジル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0129】

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (4a、80 mg、0.22 mmol、1当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、4-(メチルアミノスルホニル)ベンジルアミン (44 mg、0.22 mmol、1当量)、DIEA (0.09 mL、0.5 mmol、2.2当量)、および HATU (91 mg、0.24 mmol、1.1当量) を順に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (30-60% 勾配) で精製した。収率: 48 mg、40%; LC/MS: M+1 = 543; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.40 (d, J = 5.05 Hz, 3H) 3.89 (s, 6H) 4.59 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 6.45 (s, 1H) 7.44 (q, J = 5.05 Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.76 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.84 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.09 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 9.50 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 13.44 (s, 1H)

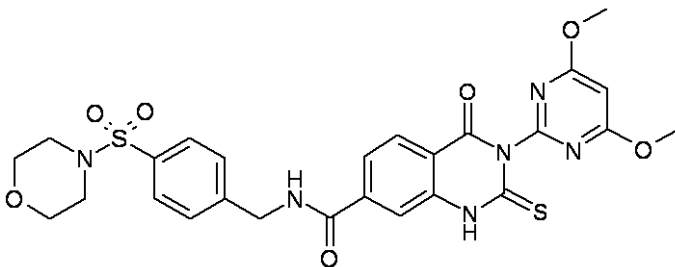
20

30

【0130】

実施例 28

【化32】



40

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-N-[4-(モルホリニルスルホニル)ベンジル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0131】

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (4a、80 mg、0.22 mmol、1当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、4-(モルホリニルスルホニル)ベンジルアミン塩酸塩 (64 mg、0.22 mmol、1当量)、DIEA (0.09 mL、0.5 mmol、2.2当量)、および HATU (91 mg、0.24 mmol、1.

50

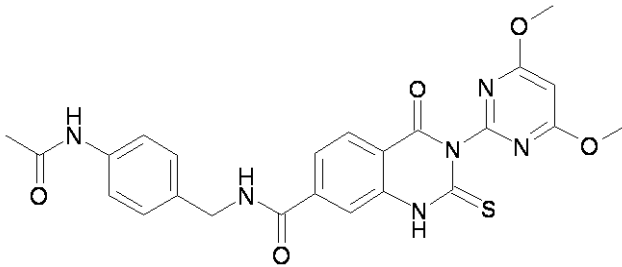
1 当量) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC (35 - 65 % 勾配) で精製した。収率: 82 mg、62 % ; LC/MS : M + 1 = 599 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.81 - 2.88 (m, 4H) 3.64 (br. s., 5H) 3.59 - 3.66 (m, 4H) 3.89 (s, 6H) 4.63 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 6.45 (s, 1H) 7.60 - 7.65 (m, 2H) 7.71 - 7.76 (m, 2H) 7.85 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.10 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 9.52 (t, J = 6.06 Hz, 1H) 13.45 (s, 1H)

【0132】

実施例 29

【化 33】

10



N - [ 4 - ( アセチルアミノ ) ベンジル ] - 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

20

【0133】

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a、80 mg、0.22 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 mL ) 中攪拌溶液に、4 - ( アセチルアミノ ) ベンジルアミン ( 36 mg、0.22 mmol、1 当量 )、DIEA ( 0.09 mL、0.5 mmol、2.2 当量 )、および HATU ( 91 mg、0.24 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 28 - 58 % 勾配 ) で精製した。収率: 43 mg、38 % ; LC/MS : M + 1 = 507 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.03 (s, 3H) 3.89 (s, 6H) 4.44 (d, J = 5.56 Hz, 2H) 6.45 (s, 1H) 7.26 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.54 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.80 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.07 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 9.34 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 9.94 (s, 1H) 13.43 (s, 1H)

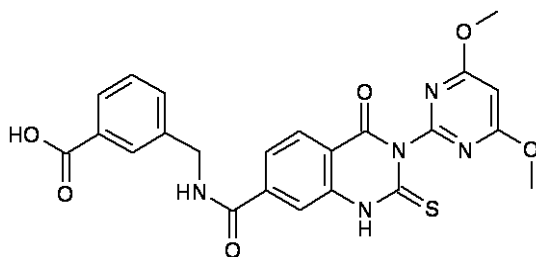
30

【0134】

実施例 30

【化 34】

40



3 - { [ ( { 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリニル } カルボニル ) アミノ ] メチル }安息香酸

【0135】

50

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a , 2 0 0 m g , 0 . 5 5 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) の乾燥 D M F ( 4 m L ) 中攪拌溶液に、H A T U ( 2 3 3 m g , 0 . 6 1 m m o l , 1 . 1 当量 ) および D I E A ( 0 . 2 1 2 m L , 1 . 2 2 m m o l , 2 . 2 当量 ) を加えた。溶液を 3 0 分間室温で攪拌した。この溶液に、メチル 3 - ( アミノメチル ) ベンゾエート塩酸塩 ( 1 1 0 m g , 0 . 5 5 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) を加え、一晚室温で攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物酢酸エチルに溶解し、ブラインで 3 回洗浄した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物をメタノール ( 5 m L ) に溶解した。1 0 N 水酸化ナトリウム ( 0 . 5 0 m L ) を攪拌しながら加え、反応物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、p H 3 - 4 に 6 N 塩酸で酸性化した。粗生成物を D M S O ( 1 m L ) 中に溶解し、酸性条件下、H P L C で精製した。収率 : 3 9 m g , 1 4 % ; L C / M S : M + 1 = 4 9 3 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 8 9 ( s , 6 H ) 4 . 5 6 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) 6 . 4 5 ( s , 1 H ) 7 . 4 9 ( t , J = 7 . 7 1 H z , 1 H ) 7 . 6 1 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 7 . 8 3 ( d d , J = 1 2 . 8 8 , 8 . 0 8 H z , 2 H ) 7 . 9 2 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 2 H ) 8 . 0 9 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) 9 . 4 8 ( t , J = 5 . 8 1 , 1 H ) 1 2 . 9 7 ( b r . s . , 1 H ) 1 3 . 4 4 ( b r . s . , 1 H )

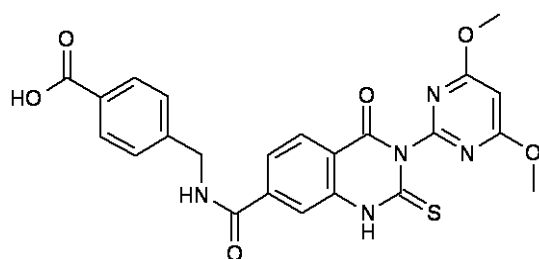
10

【 0 1 3 6 】

20

実施例 3 1

【 化 3 5 】



4 - { [ ( { 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリニル } カルボニル ) アミノ ] メチル }  
安息香酸

30

【 0 1 3 7 】

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a , 2 0 0 m g , 0 . 5 5 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) の乾燥 D M F ( 4 m L ) 中攪拌溶液に、H A T U ( 2 3 3 m g , 0 . 6 1 m m o l , 1 . 1 当量 ) および D I E A ( 0 . 2 1 2 m L , 1 . 2 2 m m o l , 2 . 2 当量 ) を加えた。溶液を 3 0 分間室温で攪拌した。この溶液に、メチル 4 - ( アミノメチル ) ベンゾエート塩酸塩 ( 1 1 0 m g , 0 . 5 5 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで 3 回洗浄した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物をメタノール ( 5 m L ) に溶解した。1 0 N 水酸化ナトリウム ( 0 . 5 0 m L ) を攪拌しながら加え、反応物を室温で 1 時間攪拌し、ついで、p H 3 - 4 に 6 M 塩酸で酸性化した。粗生成物を D M S O ( 1 m L ) 中に溶解し、酸性条件下、H P L C で精製した。収率 : 1 2 m g , 4 % ; L C / M S : M + 1 = 4 9 3 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 8 9 ( s , 6 H ) 4 . 5 8 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) 6 . 4 5 ( s , 1 H ) 7 . 4 7 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 2 H ) 7 . 8 3 ( d d , J = 8 . 2 1 , 1 . 3 9 H z , 1 H ) 7 . 9 0 - 7 . 9 7 ( m , 3 H ) 8 . 0 9 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) 9 . 4 8 ( t , J = 5 . 8 1 , 1 H ) 1 2 . 9 0 ( b r . s . , 1 H ) 1 3 . 4 4 ( s , 1 H )

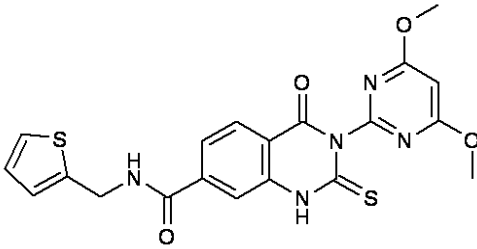
40

50

【 0 1 3 8 】

実施例 3 2

【 化 3 6 】



10

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 2 - チエニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 1 3 9 】

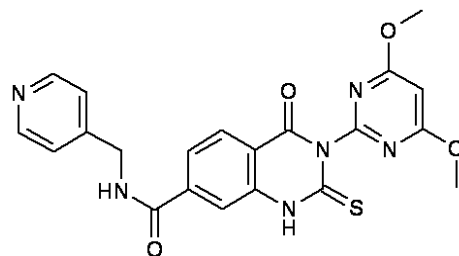
3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 m L ) 中撹拌溶液に、1 - ( 2 - チエニル ) メチルアミン ( 3 2 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および E D C ( 5 4 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を加えた。溶液を室温で一晩撹拌し、ついで、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗生成物を DMSO ( 1 m L ) 中に溶解し、ついで、酸性条件下、HPLC で精製した。収率：20 mg、16% ; LC / MS : M + 1 = 4 5 6 ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , M e O D - d <sub>4</sub> ) p p m : 3 . 9 5 ( s , 6 H ) , 4 . 7 7 ( d , J = 5 . 5 6 H z , 2 H ) , 6 . 2 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d d , J = 5 . 1 8 , 3 . 4 1 H z , 1 H ) , 7 . 0 7 ( d d , J = 3 . 4 1 , 1 . 1 4 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d d , J = 5 . 3 1 , 1 . 2 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 0 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) , 8 . 1 4 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) , 9 . 3 2 ( t , J = 5 . 5 6 H z , 1 H )

20

【 0 1 4 0 】

実施例 3 3

【 化 3 7 】



30

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

40

【 0 1 4 1 】

PS - DCC ( 3 6 0 m g 、 0 . 5 5 6 m m o l 、 3 当量 ) の 1 : 1 D C M および DMF 溶媒混合物 ( 5 m L ) 中の撹拌混合物の溶液に、3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 5 当量 ) を加えた。混合物を 3 0 分間撹拌し、ついで、1 - ( 4 - ピリジニル ) メチルアミン ( 2 0 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を加えた。混合物を 2 時間撹拌し、PS - DCC ビーズを濾過し、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。粗生成物を DMSO ( 1 m L ) に溶解し、酸性条件下、HPLC で精製した ( 1 0 分で 5 % - 3 5 % 勾配 ) 。収率：15

50

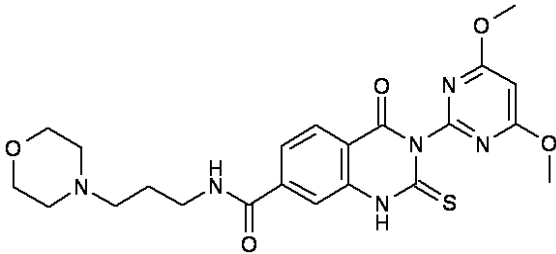


. 6 m g、19% ; LC / MS : M + 1 = 451 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD - d<sub>4</sub>) ppm : 3.96 (s, 6H), 4.88 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.30 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.79 (br. s., 2H)

【0142】

実施例 34

【化38】



10

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0143】

PS-DCC (500 mg、0.926 mmol、5当量) の 1 : 1 DCM および DMF 溶媒混合物 (7 mL) 中の攪拌混合物の溶液に、3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (4a、100 mg、0.278 mmol、1.5当量) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、ついで、DMAP (50 mg、0.278 mmol、1.5当量) および 3-(4-モルホリニル)-1-プロパンアミン (27 mg、0.185 mmol、1.0当量) を順に加えた。混合物を 3 時間攪拌した後、PS-DCC ビーズを濾過し、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。粗生成物を DMSO (1 mL) 中に溶解し、酸性条件下、HPLC で精製した (10 分中 5% - 35% 勾配)。収率 : 12.4 mg、13% ; LC / MS : M + 1 = 487 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD - d<sub>4</sub>) ppm : 2.04 - 2.15 (m, 2H), 3.17 (td, J = 12.38, 3.54 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 8.34, 1.77 Hz, 2H), 3.54 (t, 4H), 3.78 (t, J = 11.87 Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 4.08 (dd, J = 13.01, 1.89 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.21, 1.64 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.34 Hz, 1H)

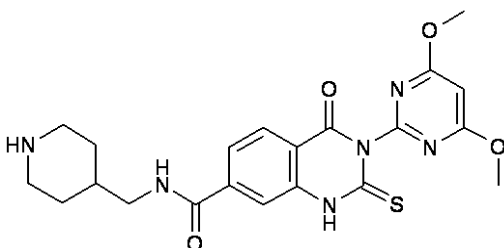
20

30

【0144】

実施例 35

【化39】



40

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-N-(4-ピペリジニルメチル)-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0145】

50

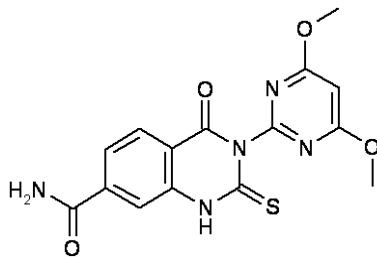
3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a , 1 0 0 m g , 0 . 2 7 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) の乾燥 D M F ( 3 m L ) 中撹拌溶液に、1 , 1 - ジメチルエチル 4 - ( アミノメチル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレート ( 6 0 m g , 0 . 2 7 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) および E D C ( 5 4 m g , 0 . 2 7 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) を加えた。溶液を室温で一晩撹拌し、ついで、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、粗物質を減圧下で一晩乾燥した。ついで、粗生成物を溶解し、1 : 1 D C M および T F A 混合物 ( 5 m L ) 中で 1 時間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、D M S O ( 1 m L ) 中粗生成物を酸性条件下、H P L C で精製した。収率 : 1 1 m g , 9 % ; L C / M S : M + 1 = 4 5 7 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O D - d <sub>4</sub> ) p p m 1 . 2 4 ( t , J = 7 . 2 0 H z , 2 H ) 1 . 4 9 ( d t , J = 1 2 . 8 2 , 3 . 1 9 H z , 2 H ) 2 . 8 8 - 3 . 0 9 ( m , 2 H ) 3 . 3 5 - 3 . 4 8 ( m , 4 H ) 3 . 9 5 ( s , 6 H ) 4 . 1 0 ( q , J = 7 . 0 7 H z , 1 H ) 6 . 3 0 ( s , 1 H ) 7 . 7 0 ( d d , J = 8 . 2 1 , 1 . 6 4 H z , 1 H ) 7 . 7 5 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) 8 . 1 5 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 8 . 8 9 ( t , J = 5 . 8 1 H z , 1 H )

10

【 0 1 4 6 】

実施例 3 6

【 化 4 0 】



20

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 1 4 7 】

30

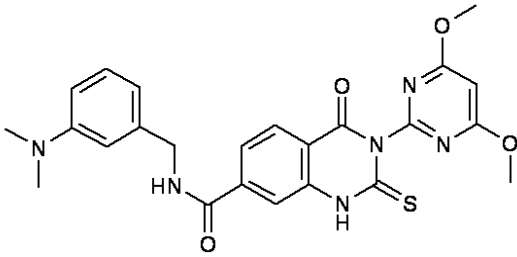
3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a , 1 0 0 m g , 0 . 2 7 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) の乾燥 D M F ( 3 m L ) 中撹拌溶液に、H A T U ( 1 1 6 m g , 0 . 3 1 m m o l , 1 . 1 当量 ) および D I E A ( 0 . 0 5 3 m L , 0 . 3 1 m m o l , 1 . 1 当量 ) を加えた。溶液を 3 0 分間室温で撹拌し、ついで、メタノール中アンモニア ( 7 N , 0 . 0 4 m L , 0 . 2 7 8 m m o l , 1 . 0 当量 ) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、D M S O ( 1 m L ) 中の粗生成物を、酸性条件下、H P L C で精製した。収率 : 3 9 m g , 3 9 % ; L C / M S : M + 1 = 3 6 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 8 8 ( s , 6 H ) 6 . 4 5 ( s , 1 H ) 7 . 7 4 - 7 . 8 0 ( m , 2 H ) 7 . 8 8 ( s , 1 H ) 8 . 0 4 ( d , J = 7 . 8 3 H z , 1 H ) 8 . 2 8 ( s , 1 H ) 1 3 . 4 4 ( s , 1 H )

40

【 0 1 4 8 】

実施例 3 7

## 【化 4 1】



3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - N - { [ 3 - ( ジメチルアミノ ) - フ  
エニル ] メチル } - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キ  
ナゾリンカルボキサミド 10

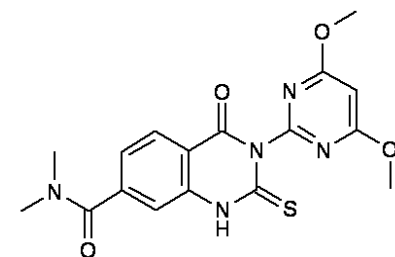
## 【 0 1 4 9 】

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2  
 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 8 m  
 m o l 、 1 . 0 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 m L ) 中 攪拌 溶液 に 、 H A T U ( 1 1 6 m g 、 0  
 . 3 1 m m o l 、 1 . 1 当量 ) および DIEA ( 0 . 0 5 3 m L 、 0 . 3 1 m m o l 、 1  
 . 1 当量 ) を加えた。溶液を 3 0 分間室温で攪拌し、ついで、3 - ( アミノメチル ) - N  
 , N - ジメチルアニリン ( 4 2 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を加え、室温で  
 一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、DMSO ( 1 m L ) 中  
 の粗物質を、酸性条件下、HPLCで精製した。収率：72 mg、53%；LC/MS：  
 M + 1 = 4 9 3 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 2 . 9 5 ( s  
 , 6 H ) 3 . 8 9 ( s , 6 H ) 4 . 4 6 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) 6 . 4 5 ( s ,  
 1 H ) 6 . 7 5 - 6 . 9 5 ( m , 3 H ) 7 . 2 3 ( t , J = 7 . 9 6 H z , 1 H ) 7 . 8  
 0 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) 7 . 9 0 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H )  
 8 . 0 8 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) 9 . 3 6 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) 1  
 3 . 4 3 ( s , 1 H ) 20

## 【 0 1 5 0 】

実施例 3 8

## 【化 4 2】



3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - N , N - ジメチル - 4 - オキソ - 2 -  
チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド 40

## 【 0 1 5 1 】

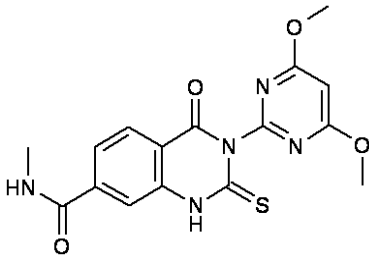
3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2  
 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 4 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 8 m  
 m o l 、 1 . 0 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 m L ) 中 攪拌 溶液 に 、 H A T U ( 1 1 6 m g 、 0  
 . 3 1 m m o l 、 1 . 1 当量 ) および DIEA ( 0 . 1 0 6 m L 、 0 . 6 1 m m o l 、 2  
 . 2 当量 ) を加えた。溶液を室温にて 3 0 分間攪拌し、ついで、N - メチルメチルアミン  
 塩酸塩 ( 2 3 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を加え、室温で一晩攪拌した。つ  
 いで、溶液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、  
 硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒をロータリーエバポレーションにより除去した。DMS  
 O ( 1 m L ) 中粗生成物を、酸性条件下、HPLCで精製した。収率：34 mg、32% 50

; LC/MS:  $M + 1 = 388$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.90 (s, 3H) 3.03 (s, 4H) 3.89 (s, 6H) 6.45 (s, 0H) 7.34 - 7.40 (m, 2H) 8.03 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 13.36 (s, 1H)

【0152】

実施例 39

【化43】



10

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-N-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0153】

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (4a、100 mg、0.278 mmol、1.0 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中撹拌溶液に、HATU (116 mg、0.31 mmol、1.1 当量) および DIEA (0.106 mL、0.61 mmol、2.2 当量) を加えた。溶液を室温にて 30 分間撹拌し、ついで、テトラヒドロフラン中メチルアミン (2 M、0.139 mL、0.278 mmol、1.0 当量) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、DMSO (1 mL) 中粗生成物を、酸性条件下、HPLC で精製した。収率: 40 mg、39%; LC/MS:  $M + 1 = 374$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.82 (d,  $J = 4.55$  Hz, 3H) 3.88 (s, 6H) 6.45 (s, 1H) 7.73 (dd,  $J = 8.21, 1.39$  Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.06 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 8.79 (d,  $J = 4.29$ , 1H) 13.43 (s, 1H)

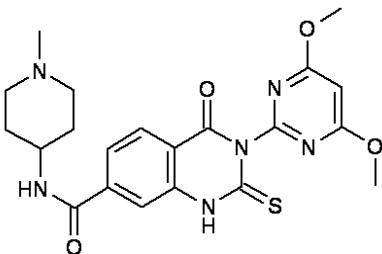
20

30

【0154】

実施例 40

【化44】



40

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0155】

3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (4a、100 mg、0.278 mmol、1.0 当量) の乾燥 DMF (2 mL) 中撹拌溶液に、HATU (116 mg、0.31 mmol、1.1 当量) および DIEA (0.106 mL、0.61 mmol、2.2 当量) . 溶液を室温にて 30 分間撹拌し、ついで、1-メチル-4-ピペリジンアミ

50

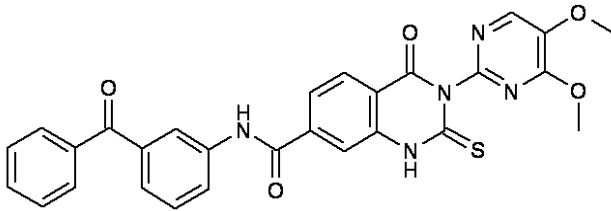
ン(32 mg、0.278 mmol、1.0当量)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、DMSO(1 mL)中粗生成物を、酸性条件下、HPLCで精製した。収率：72 mg、57%；LC/MS：M+1=457；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.68-1.85(m, 2H) 2.02-2.10(m, 2H) 2.78(d, J=4.80 Hz, 3H) 3.00-3.20(m, 2H) 3.48(d, J=12.63 Hz, 2H) 3.89(s, 6H) 3.95-4.12(m, 1H) 6.46(s, 1H) 7.77(dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 7.87(s, 1H) 8.08(d, J=8.08 Hz, 1H) 8.85(d, J=7.33 Hz, 1H) 9.29(br. s., 1H) 13.41(s, 0H)

10

【0156】

実施例 4 1

【化 4 5】



N - [ 3 - ベンゾイルフェニル ] - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

20

【0157】

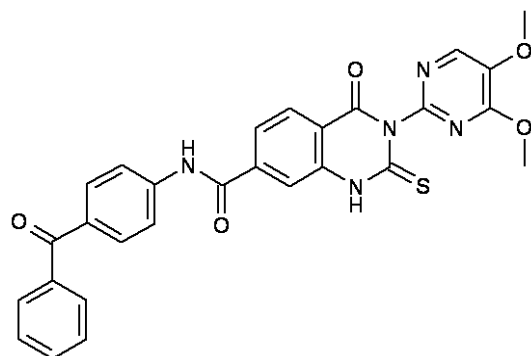
3-[4,5-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸(6a、100 mg、0.278 mmol、1.0当量)の乾燥DMF(2 mL)中攪拌溶液に、HATU(116 mg、0.31 mmol、1.1当量)およびDIEA(0.106 mL、0.61 mmol、2.2当量)を加えた。溶液を室温にて30分間攪拌し、ついで、3-アミノベンゾフェノン(55 mg、0.278 mmol、1.0当量)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、DMSO(1 mL)中の粗生成物を、酸性条件下、HPLCで精製した。収率：計算していない；LC/MS：M+1=540；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.92(s, 3H) 3.97(s, 3H) 7.49-7.56(m, 1H) 7.60(t, J=6.95 Hz, 3H) 7.71(t, J=7.45 Hz, 1H) 7.79(d, J=7.07 Hz, 2H) 7.91(dd, J=8.21, 1.39 Hz, 1H) 7.94(s, 1H) 8.13(d, J=8.34 Hz, 2H) 8.21(s, 1H) 8.40(s, 1H) 10.86(s, 1H) 13.44(s, 1H)

30

【0158】

実施例 4 2

【化 4 6】



40

50

N - [ 4 - ベンゾイルフェニル ] - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 1 5 9 】

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 6 a 、 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の乾燥 DMF ( 2 m L ) 中攪拌溶液に、HATU ( 1 1 6 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 1 . 1 当量 ) および DIEA ( 0 . 1 0 6 m L 、 0 . 6 1 m m o l 、 2 . 2 当量 ) を加えた。溶液を室温にて 3 0 分間攪拌し、ついで、4 - アミノベンゾフェノン ( 5 5 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションにより除去し、DMSO ( 1 m L ) 中の粗生成物を、酸性条件下、HPLC で精製した。収率：計算していない；LC / MS : M + 1 = 5 4 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 9 2 ( s , 3 H ) 3 . 9 8 ( s , 3 H ) 7 . 5 8 ( t , J = 7 . 5 8 H z , 2 H ) 7 . 6 9 ( t , J = 6 . 8 2 H z , 1 H ) 7 . 7 4 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 2 H ) 7 . 8 3 ( d , J = 8 . 8 4 H z , 2 H ) 7 . 9 2 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) 7 . 9 5 ( s , 1 H ) 8 . 0 0 ( d , J = 8 . 8 4 H z , 2 H ) 8 . 1 5 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) 8 . 4 0 ( s , 1 H ) 1 0 . 9 9 ( s , 1 H ) 1 3 . 4 5 ( s , 1 H )

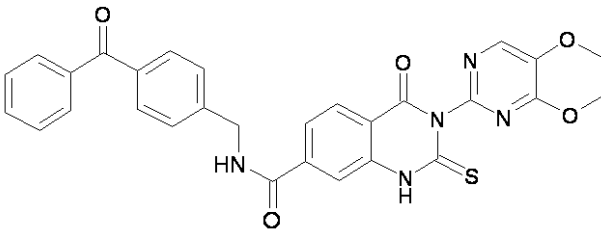
10

【 0 1 6 0 】

実施例 43

20

【 化 4 7 】



N - [ 4 - ベンゾイルベンジル ] - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

【 0 1 6 1 】

4 3 a ) 1 - ( 4 - ベンゾイルベンジル ) - 3 , 5 , 7 - トリアザ - 1 - アゾニアトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> . 7 ] デカン

文献記載の方法 ( Synthesis , ( 1 9 7 9 ) , 1 6 1 ) に従って調製した。1 0 0 m L 丸底フラスコに、4 - ( ベンゾイル ) 臭化ベンジル ( 1 g 、 3 . 6 m m o l 1 当量 ) 、 1 , 3 , 5 , 7 - テトラアザトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> . 7 ] デカン ( 0 . 5 6 g 、 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) およびヨウ化ナトリウム ( 0 . 5 4 g 、 3 . 6 m m o l 、 1 当量 ) の 4 0 m L のエタノール中混合物を加えた。溶液を一晩攪拌し、固体を濾過し、冷エタノールで 2 回洗浄して、1 . 2 2 g の白色固体 ( 1 0 0 % ) を得た。LC / MS : M + 1 = 3 3 7 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 7 . 8 7 ( m , 4 H ) , 7 . 7 2 ( m , 3 H ) , 7 . 6 2 ( m , 2 H ) , 5 . 1 5 ( s , 6 H ) , 4 . 6 2 ( d d , 6 H ) , 4 . 2 1 ( s , 2 H )

40

【 0 1 6 2 】

4 3 b ) 4 - ベンゾイルベンジルアミン

文献記載の方法 ( Synthesis , ( 1 9 7 9 ) , 1 6 1 ) に従って調製した。1 0 0 m L 丸底フラスコに、1 - ( 4 - ベンゾイルベンジル ) - 3 , 5 , 7 - トリアザ - 1 - アゾニアトリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> . 7 ] デカン ( 4 3 a 、 1 g 、 2 . 9 m m o l 1 当量 ) 、 および 1 2 N の H C l ( 2 m L ) の 3 0 m L のエタノール中溶液を加えた。溶液を 8 0 °C で 2 時間加熱し、ついで、蒸発し、水で希釈し、pH 1 2 に調節し、酢酸エチ

50

ルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、残渣を、酸性条件下、HPLC (15 - 40% 勾配) で精製した。収率 = 0.32 g (42%) ; LC/MS : M + 1 = 212 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) ppm : 8.88 (d, 2H), 8.80 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 4.22 (s, 2H)

【0163】

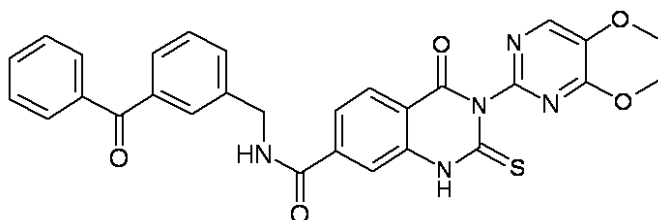
43c) N-(4-ベンゾイルベンジル)-3-[4,5-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸 (6a、60 mg、0.17 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中攪拌溶液に、4-ベンゾイルベンジルアミン (43b、38 mg、0.18 mmol、1.1 当量)、DIEA (64 μL、0.37 mmol、2.2 当量)、および HATU (68 mg、0.18 mmol、1.1 当量) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、ついで、酸性条件下、HPLC (15 - 40% 勾配) で精製した。収率 : 16 mg、17% ; LC/MS : M + 1 = 554 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 5H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 5.24 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)

【0164】

実施例 44

【化 48】



N-(3-ベンゾイルベンジル)-3-[4,5-ジメトキシ-2-ピリミジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0165】

44a) 1-(3-ベンゾイルベンジル)-3,5,7-トリアザ-1-アゾニアトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン

文献記載の方法 (Synthesis, (1979), 161) に従って調製した。100 mL 丸底フラスコに、3-ベンゾイル臭化ベンジル (1 g、3.6 mmol 1 当量)、1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン (0.56 g、4 mmol、1.1 当量) およびヨウ化ナトリウム (0.54 g、3.6 mmol、1 当量) の 40 mL のエタノール中溶液を加えた。溶液を一晩攪拌し、固体を濾過し、冷エタノールで 2 回抽出して、1.22 g の白色固体 (100%) を得た ; LC/MS : M + 1 = 337 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 7.87 (m, 4H), 7.72 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 5.15 (s, 6H), 4.61 (dd, 6H), 4.15 (s, 2H)

【0166】

44b) 3-(アミノメチル)ベンゾフェノン

文献記載の方法 (Synthesis, (1979), 161) に従って調製した。100 mL 丸底フラスコに、1-(3-ベンゾイルベンジル)-3,5,7-トリアザ-1-アゾニアトリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカン (44a、1 g、2.9 mmol

1 当量)、および 12 N の HCl (2 mL) の 30 mL のエタノール中溶液を加えた。溶液を 80 で 2 時間加熱し、ついで、蒸発し、水で希釈し、pH 12 に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させ、残渣を、酸性条件下、HPLC (15 - 40% 勾配) で精製した。収率 = 0.51 g (61%) ; LC/MS : M + 1 = 212 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 8.40 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 4.22 (s, 2H)

【0167】

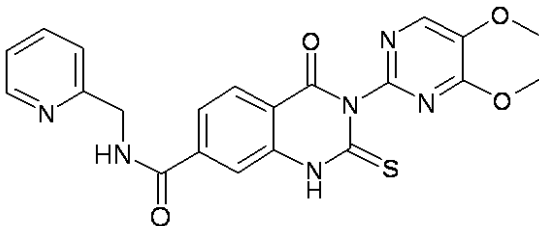
44c) N - (3 - ベンゾイルベンジル) - 3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (6a、75 mg、0.21 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中攪拌溶液に、3 - ベンゾイルベンジルアミン (44b、48 mg、0.23 mmol、1.1 当量)、DIEA (0.15 mL、0.83 mmol、4 当量)、および HATU (87 mg、0.23 mmol、1.1 当量) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。DMSO 中の残渣を、酸性条件下、HPLC (15 - 40% 勾配) で精製した。収率 : 28 mg、24% ; LC/MS : M + 1 = 554 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 8.13 (br. s., 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.45 (q, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)

【0168】

実施例 45

【化 49】



3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - N - (2 - ピリジニルメチル) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0169】

3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (6a、75 mg、0.21 mmol、1 当量) の乾燥 DMF (1 mL) 中攪拌溶液に、(2 - ピリジニルメチル) アミン (25 mg、0.23 mmol、1.1 当量)、DIEA (0.1 mL、0.46 mmol、2.2 当量)、および HATU (87 mg、0.23 mmol、1.1 当量) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、溶液を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させた。DMSO 中の残渣を、酸性条件下、HPLC (15 - 40% 勾配) で精製した。収率 : 10.5 mg、11% ; LC/MS : M + 1 = 451 ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm : 13.40 (br. s., 1H), 9.50 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)

【0170】

10

20

30

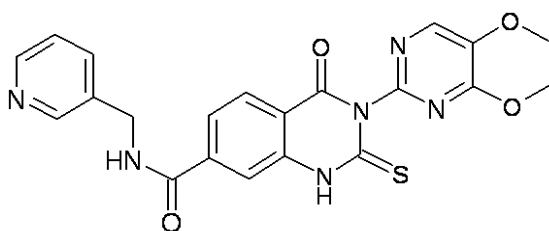
40

50



## 実施例 4 6

## 【化 5 0】



3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 3 - ピリジニルメ  
チル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【 0 1 7 1 】

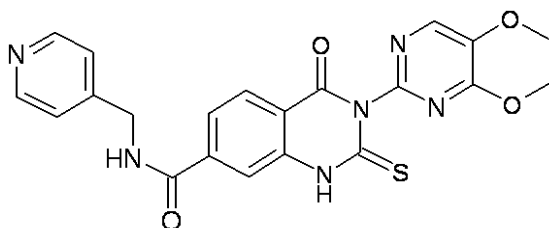
3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2  
, 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 6 a 、 7 5 m g 、 0 . 2 1 m m o  
l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 m L ) 中攪拌溶液に、 ( 3 - ピリジニルメチル ) アミン (  
2 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 1 m L 、 0 . 4 6 m m o l  
、 2 . 2 当量 ) 、 および HATU ( 8 7 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を順に加  
えた。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾  
燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。DMSO中の残渣を、酸性条件下、HPLC ( 1 5 -  
4 0 % 勾配 ) で精製した。収率 : 4 8 m g 、 5 1 % ; LC / MS : M + 1 = 4 5 1 ; <sup>1</sup>H  
- NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 3 . 4 0 ( b r . s . , 1 H )  
, 9 . 5 1 ( t , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 6 5 ( d , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s  
, 1 H ) , 8 . 1 0 ( m , 2 H ) , 7 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , 1 H ) , 7 .  
7 1 ( m , 1 H ) , 4 . 6 1 ( s , 2 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H )

20

## 【 0 1 7 2 】

## 実施例 4 7

## 【化 5 1】



30

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - N - ( 4 - ピリジニルメ  
チル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【 0 1 7 3 】

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2  
, 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 6 a 、 7 5 m g 、 0 . 2 1 m m o  
l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 m L ) 中攪拌溶液に、 ( 4 - ピリジニルメチル ) アミン (  
2 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 DIEA ( 0 . 1 m L 、 0 . 4 6 m m o l  
、 2 . 2 当量 ) 、 および HATU ( 8 7 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を順に加  
えた。混合物を室温にて一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、  
乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。DMSO中の残渣を、酸性条件下、HPLC ( 1 5  
- 4 0 % 勾配 ) で精製した。収率 : 4 3 m g 、 4 6 % ; LC / MS : M + 1 = 4 5 1 ; <sup>1</sup>  
H - NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 3 . 4 2 ( b r . s . , 1 H )  
, 9 . 6 2 ( t , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 2 H ) , 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d  
, 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d , 1 H ) , 7 . 7 6 ( m , 2 H ) , 4  
. 6 9 ( s , 2 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H )

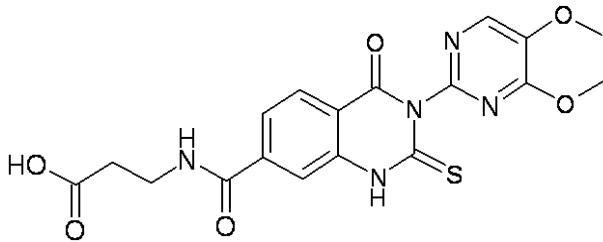
40

50

【 0 1 7 4 】

実施例 4 8

【 化 5 2 】



10

N - ( { 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリニル } カルボニル ) - グリシン

【 0 1 7 5 】

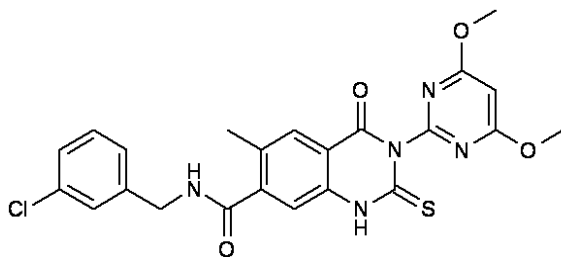
3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 6 a 、 6 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 m L ) 中攪拌溶液に、 t - ブチルグリシネート ( 2 4 m g 、 0 . 1 8 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、 DIEA ( 6 4 μ L 、 0 . 3 7 m m o l 、 2 . 2 当量 ) 、 および HATU ( 6 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し ( Mg SO<sub>4</sub> ) 、蒸発させた。残渣を 5 0 % TFA / DCM ( 1 時間、室温 ) で処理し、蒸発させ、DMSO 中の残渣を、酸性条件下、HPLC ( 1 5 - 4 5 % 勾配 ) で精製した。収率 : 2 8 m g 、 4 1 % ; LC / MS : M + 1 = 4 1 8 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 1 3 . 4 1 ( b r . s . , 1 H ) , 9 . 2 0 ( t , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 8 . 1 0 ( d , 1 H ) , 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 7 7 ( d , 1 H ) , 3 . 9 7 - 3 . 9 1 ( m , 8 H )

20

【 0 1 7 6 】

実施例 4 9

【 化 5 3 】



30

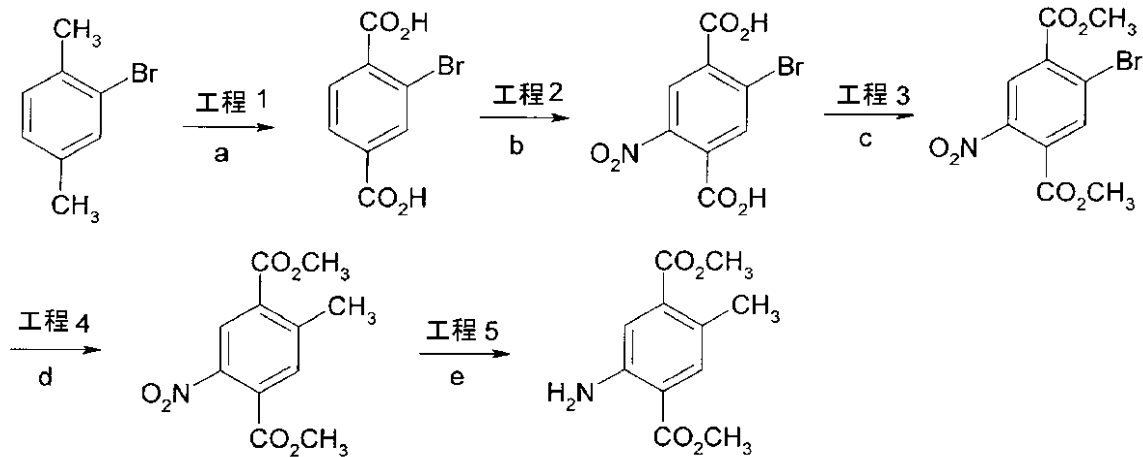
N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 1 7 7 】

4 9 a ) ジメチル 2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート

40

## 【化54】



条件： a)  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{KMnO}_4$ 、還流、5時間； b)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HNO}_3$ ； c)  $\text{MeOH}$ 、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ ； d) トルエン、 $\text{CsCO}_3$ 、トリメチルボロキシソ、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $100\sim 110^\circ\text{C}$ 、16時間； e)  $\text{MeOH}$ 、 $\text{H}_2$ ； (g)  $\text{Pd}/\text{C}$

10

## 【0178】

20

工程1：2-ブロモ-p-キシレン(18.5g、100mmol)および $\text{KMnO}_4$ (15.8g、100mmol)の水(225ml)中混合物を、2時間攪拌しながら還流した。 $\text{KMnO}_4$ の色が消失した後、TLCが出發物質の存在を示した。さらに $\text{KMnO}_4$ (15.8g、100mmol)を加え、2時間還流を続けた。TLCは出發物質の存在を示し、さらなる量の $\text{KMnO}_4$ (15.8g、100mmol)を加え、2時間還流を続けた。TLCは出發物質の存在を示した；しかし、反応物を処理した。混合物を常温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル(2×25ml)で抽出した。有機層を乾燥し、蒸発させて、6.15g(33%)の出發物質を回収した。水性濾液をロータリーエバポレーションにより半分容量に濃縮した。濃縮した水性混合物を0~5に冷却し、濃 $\text{HCl}$ でpH2に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄して、11.39g(47%)の2-ブロモテレフタル酸を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$   
ppm: 7.86(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ , Ar-H), 8.05(1H, dd,  $J=8.4\text{Hz} \& 1.6\text{Hz}$ , Ar-H), 8.28(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ , Ar-H)

30

## 【0179】

工程2：2-ブロモテレフタル酸(13.8g、56.3mmol)を、攪拌しながらゆっくりと、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (78ml)に、0~5で5分にわたって加えた。得られた混合物に、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ および濃 $\text{HNO}_3$ (15ml)の1:1混合物を20分にわたって、0~5で滴下した。混合物を100に2時間加熱した。冷却し、室温で18時間攪拌した後、混合物を100gの水に注いだ。得られた無色固体を濾過し、乾燥した。固体をエタノールから再結晶して、10.5g(64%)の2-ブロモ-5-ニトロテレフタル酸を得た； $^1\text{H-NMR}$ ： $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$  ppm: 8.14(1H, s, Ar-H), 8.34(1H, s, Ar-H)

40

## 【0180】

工程3：2-ブロモ-5-ニトロテレフタル酸(10.5g、36.2mmol)のメタノール(200ml)中懸濁液に、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (5ml)を常温で滴下した。混合物を18時間還流した。TLCは出發物質の消失を示し、少量のモノエステルと一緒に非極性生成物が形成した。メタノールをロータリーエバポレーションで蒸留し、得られた固体を水(25ml)と攪拌し、濾過し、水で洗浄した。湿った固体を酢酸エチル(100ml)中に溶解し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(25ml)で洗浄した。酢酸エチル層を乾燥

50

し、蒸発させて、8 g (69%) のジメチル 2 - ブロモ - 5 - ニトロテレフタラートを無色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR : CD<sub>3</sub>OD - d<sub>4</sub> ppm : 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 8.16 (1H, s, Ar - H), 8.41 (1H, s, Ar - H)

【0181】

工程4 : ジメチル 2 - ブロモ - 5 - ニトロテレフタラート (10.7 g ; 33.5 mmol) のトルエン (50 ml) 中溶液に、炭酸セシウム (32.7 g ; 100.5 mmol)、テトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3.8 g ; 3.3 mmol) およびトリメチルボロキシ (4.2 g ; 33.5 mmol) を、窒素雰囲気下常温で連続して加えた。混合物を100 ~ 110 に8時間窒素雰囲気下で加熱した。反応混合物の TLC は出発物質の存在を示し、混合物を室温に冷却し、さらにトリメチルボロキシ (4.2 g ; 33.5 mmol) を加えた。混合物を、再び100 ~ 110 に8時間窒素雰囲気下で加熱した。混合物を常温に冷却し、濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた褐色半固体を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中5%酢酸エチル) により精製して、6 g (70%) のジメチル 2 - メチル - 5 - ニトロテレフタラートを無色の固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR, DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2.63 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.82 (1H, s, Ar - H), 8.4 (1H, s, Ar - H)

10

【0182】

工程5 : ジメチル 2 - メチル - 5 - ニトロテレフタラート (5.7 g ; 22.4 mmol)、5% Pd/C (0.7 g) のメタノール (300 ml) 中混合物を、40 psi の水素雰囲気下で1時間、Parr水素化器にて、水素化した。混合物を窒素雰囲気下で濾過し、濾液を濃縮して、4.7 g (89%) のジメチル 2 - アミノ - 5 - メチルテレフタラートを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2.29 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.24 (1H, s, Ar - H), 7.56 (1H, s, Ar - H)

20

【0183】

49b) ジメチル 2 - イソチオシアナト - 5 - メチル - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート

30

ジメチル 2 - アミノ - 5 - メチル - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (1.00 g、4.48 mmol) のクロロホルム (12 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (12 mL) 中の二相性混合物に、チオホスゲン (618 mg、5.38 mmol) を滴下した。混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離し、水層をDCMで抽出した。合した有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物 (49b、1.21 g、4.56 mmol) を得、これを精製することなく用いた。

【0184】

49c) N - (3 - クロロベンジル) - 3 - [4, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

40

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 5 - メチル - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (49b、100 mg、0.38 mmol) および4, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン (59 mg、0.38 mmol) のDMF (0.75 mL) 中溶液を80 で一晩攪拌した。10%水酸化ナトリウム (0.5 mL) を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH6に酸性化し、反応混合物を濃縮した。水を残渣に加え、混合物を遠心分離し、上清を除去し、合計3サイクル行った。残渣を減圧下で乾燥し、DMF (1.5 mL) に溶解し、ついで、DIEA (73 uL、0.42 mmol) およびHATU (160 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、ついで、3 - クロロベンジルアミン (59 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物

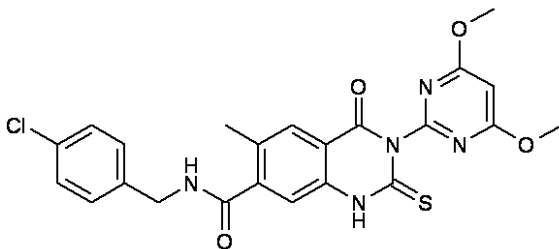
50

を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物(17.1mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.36(s, 3H), 3.89(s, 6H), 4.49(d, J=6.06Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 7.32-7.45(m, 5H), 7.87(s, 1H), 9.21(t, J=5.94Hz, 1H), 13.32(s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 498.1

【0185】

実施例50

【化55】



10

N-(4-クロロベンジル)-3-[4,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-6-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0186】

20

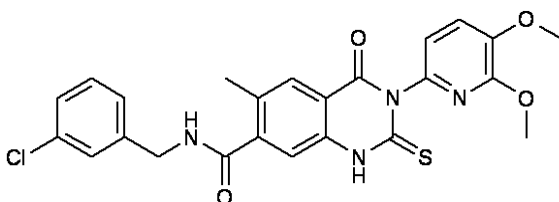
ジメチル 2-イソチオシアナト-5-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(49b, 100mg, 0.38mmol)および4,6-ジメトキシ-2-ピリジンアミン(59mg, 0.38mmol)のDMF(0.75mL)中混合物を、80で一晩攪拌した。10%水酸化ナトリウム(0.5mL)を滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH6に酸性化し、反応混合物を濃縮した。水を残渣に加え、混合物を遠心分離し、上清を除去し、合計3サイクル行った。残渣を減圧下で乾燥し、DMF(1.5mL)中に溶解し、ついで、DIEA(73μL, 0.42mmol)およびHATU(160mg, 0.42mmol)を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、ついで、4-クロロベンジルアミン(59mg, 0.42mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物(26.3mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.35(s, 3H), 3.89(s, 6H), 4.47(d, J=6.06Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 7.38-7.47(m, 5H), 7.86(s, 1H), 9.19(t, J=5.94Hz, 1H), 13.31(s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 498.1

30

【0187】

実施例51

【化56】



40

N-(3-クロロベンジル)-3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-6-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0188】

ジメチル 2-イソチオシアナト-5-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(49b, 100mg, 0.38mmol)および4,6-ジメトキシ-2-ピリジンア

50

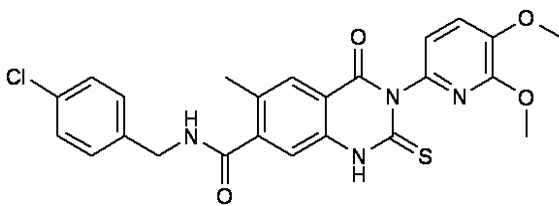
ミン (59 mg、0.38 mmol) の DMF (0.75 mL) 中混合物を一晩室温で攪拌した。10%水酸化ナトリウム (0.5 mL) を滴下し、混合物を2時間室温で攪拌した。混合物を6N塩酸で約 pH 6 に酸性化し、反応混合物を濃縮した。水を残渣に加え、混合物を遠心分離し、上清を除去し、合計3サイクル行った。残渣を減圧下で乾燥し、DMF (1.5 mL) に溶解し、ついで、DIEA (73  $\mu$ L、0.42 mmol) および HATU (160 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、ついで、3-クロロベンジルアミン (59 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (59.7 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 6H), 7.83 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 13.11 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 497.3

10

【0189】

実施例 5 2

【化 5 7】



20

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 6 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0190】

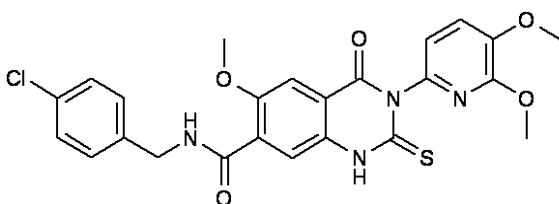
ジメチル 2-イソチオシアナト-5-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (49 b、100 mg、0.38 mmol) および 4,6-ビス(メチルオキシ)-2-ピリジンアミン (59 mg、0.38 mmol) の DMF (0.75 mL) 中混合物を一晩室温で攪拌した。10%水酸化ナトリウム (0.5 mL) を滴下し、混合物を2時間室温で攪拌した。混合物を6N塩酸で約 pH 6 に酸性化し、反応混合物を濃縮した。水を残渣に加え、混合物を遠心分離し、上清を除去し、合計3サイクル行った。残渣を減圧下で乾燥し、DMF (1.5 mL) 中に溶解し、ついで、DIEA (73  $\mu$ L、0.42 mmol) および HATU (160 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温で90分間攪拌し、ついで、4-クロロベンジルアミン (59 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (85 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm: 2.34 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 6H), 7.83 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 13.11 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 497.1

30

【0191】

実施例 5 3

【化 5 8】



40

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 6 - ( メトキシ ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリン

50

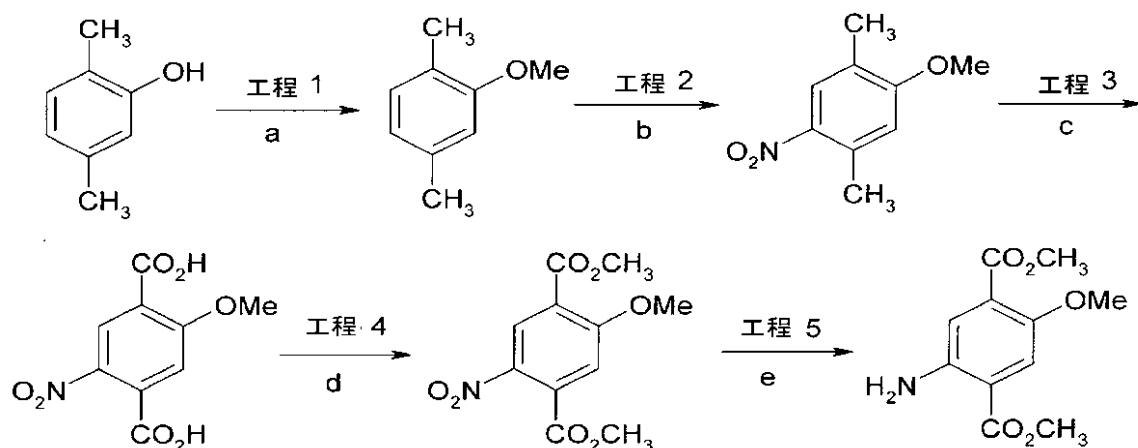
## カルボキサミド

【0192】

53a) ジメチル 2 - アミノ - 5 - (メチルオキシ) - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシル

シレート

【化59】



10

条件：a) アセトン、無水 $K_2CO_3$ 、 $(CH_3)_2SO_4$ 、還流；b) 濃 $HNO_3$ 、 $NaNO_2$ ；c)  $H_2O$ 、 $KMnO_4$ 、還流；d) (i) N-ニトロソメチルウレア、50% $KOH$ 水溶液、エーテル；(ii)  $MeOH$ ；e)  $MeOH$ 、 $H_2$ 、 $Pd/C$

20

【0193】

工程1：2, 5 - ジメチルフェノール (50 g、410 mmol)、および炭酸カリウム (68 g；490 mmol) のアセトン (600 ml) 中混合物に、硫酸ジメチル (31.02 g、246 mmol) を常温で加えた。混合物を9時間還流し、この後、TLCは出発物質の存在を示した。さらに硫酸ジメチル (31.02 g、246 mmol) を加え、反応混合物をさらに9時間還流した。反応混合物を濾過し、アセトンをロータリーエバポレーションにより除去した。得られた油を20%  $NaOH$  (100 ml) で10分間

有機層を水 (2 × 500 ml) で洗浄し、水層を中和した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、45.5 g の2 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (81%) を得た。 $^1H$  NMR:  $CDCl_3$  ppm: 2.2 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.34 (3H, s,  $CH_3$ ), 3.82 (3H, s,  $OCH_3$ ), 6.65 (1H, s, Ar-H), 6.7 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, Ar-H)

30

【0194】

工程2：氷冷濃硝酸 (500 ml) に、20分間、2 - メトキシ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (45 g、330 mmol) を撹拌しながら加えた。この冷却反応混合物に、硝酸ナトリウム (67.5 g、990 mmol) をゆっくりと1時間にわたって加え、この間温度を2以下に保持した。反応混合物を0 ~ 5 で5時間撹拌した。反応物に氷冷水 (2000 ml) を注ぎ、沈殿した固体を濾過し、冷水 (200 ml) で洗浄し、乾燥した。粗固体をエタノールおよび水 (7 : 1) から結晶化して、28 g の2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (46%) を得た。 $^1H$  NMR:  $CDCl_3$  ppm: 2.21 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.63 (3H, s,  $CH_3$ ), 3.89 (3H, s,  $OCH_3$ ), 6.64 (1H, s, Ar-H), 7.9 (1H, s, Ar-H)

40

【0195】

工程3：2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 1, 4 - ジメチルベンゼン (28 g、153 mmol) および $KMnO_4$  (79 g；500 mmol) の水 (1500 ml) 中混合物を撹拌しながら5時間還流した。 $KMnO_4$  の色が消失した後、TLCが

50

した。さらに  $\text{KMnO}_4$  (79 g; 500 mmol) を加え、5 時間還流を続けた。TLC は出発物質の存在を示し、さらなる量の  $\text{KMnO}_4$  (50.5 g; 320 mmol) を加え、5 時間還流を続けた。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーションにより濃縮して約 300 ml とした。濃縮した水性混合物を 0 ~ 5 に冷却し、濃  $\text{HCl}$  で pH 2 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄して、乾燥した後、18.5 g の 2 - メトキシ - 5 - ニトロテレフタル酸を無色固体として得た (50%)。 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{DMSO}-d_6$  ppm: 3.98 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.41 (1H, s, Ar-H), 8.3 (1H, s, Ar-H)

【0196】

工程 4: 2 - メトキシ - 5 - ニトロテレフタル酸 (15 g, 61 mmol) のメタノール (200 ml) 中溶液に、ジアゾメタン (1000 ml) [50%  $\text{KOH}$  (100 ml) 水溶液および  $\text{N}$  - ニトロソメチルウレア (60 g, 580 mmol) から調製した] のエーテル溶液を、温度を 0 ~ 5 に維持しながら 30 分にわたって加えた。反応混合物を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌し、ついで、室温にした。過剰のジアゾメタンを酢酸によりクエンチした。反応混合物を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して、15.5 g のジメチル 2 - メトキシ - 5 - ニトロテレフタレート (94%) を無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$  ppm: 3.92 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.02 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 7.11 (1H, s, Ar-H), 8.53 (1H, s, Ar-H)

10

【0197】

工程 5: ジメチル 2 - メトキシ - 5 - ニトロテレフタレート (15.5 g; 57 mmol)、5%  $\text{Pd/C}$  (1 g) のメタノール (160 ml) 中混合物を、50 psi の水素圧下で、1 時間、Parr 水素化器で水素化した。混合物を窒素雰囲気下で濾過し、濾液を濃縮して、13.5 g (99%) のジメチル 2 - アミノ - 5 - メトキシテレフタレートを黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ :  $\text{CDCl}_3$  ppm: 3.38 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.89 (3H, s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.42 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ ), 7.07 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, s, Ar-H)

20

【0198】

53b) ジメチル 2 - イソチオシアナト - 5 - メトキシ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート

30

ジメチル 2 - アミノ - 5 - メトキシ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (53a、270 mg、1.13 mmol) のクロロホルム (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 中の二相性混合物に、チオホスゲン (194 mg、1.69 mmol) を滴下し、混合物を室温で一晩攪拌した。相を分離し、水層を  $\text{DCM}$  で抽出した。合した有機層を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濃縮して、標題化合物 (302 mg、1.07 mmol) を得、これを精製することなく用いた。

【0199】

53c) 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

40

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 5 - メトキシ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (53b、100 mg、0.36 mmol) の  $\text{DMF}$  (0.6 mL) 中溶液に、4, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニアミン (55 mg、0.36 mmol) を加えた。混合物を 60 で一晩攪拌し、ついで、10% 水酸化ナトリウム (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 6 N 塩酸で約 pH 4 に酸性化し、濃縮して、残渣を得た。残渣を水で洗浄し、遠心分離し、上清を廃棄した。残渣を  $\text{DMSO}$  中に溶解し、濾過し、逆相  $\text{HPLC}$  により精製して、標題化合物 (41 mg) を得た。MS  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ) 390.0

【0200】

53d) N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル]

50



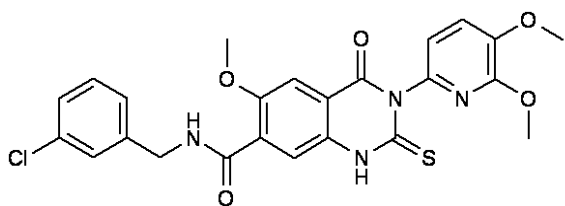
- 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 53 c、40 mg、0.10 mmol ) の DMF ( 1 mL ) 中溶液に、DIEA ( 14 mg、0.11 mmol ) および HATU ( 42 mg、0.11 mmol ) を加えた。15 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 14 mg、0.10 mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 29.2 mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.78 ( s, 3 H ) , 3.86 ( s, 3 H ) , 3.95 ( s, 3 H ) , 4.49 ( d, J = 6.06 Hz, 2 H ) , 7.01 ( d, J = 8.08 Hz, 1 H ) , 7.36 - 7.48 ( m, 5 H ) , 7.50 ( s, 1 H ) , 7.72 ( s, 1 H ) , 9.04 ( t, J = 6.06 Hz, 1 H ) , 13.14 ( s, 1 H ) ; MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 513.2

【 0201】

実施例 54

【化 60】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

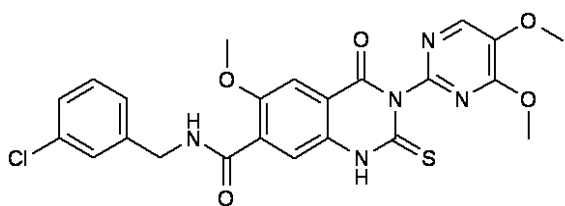
【 0202】

3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 53 c、26 mg、0.07 mmol ) の DMF ( 0.65 mL ) 中溶液に、DIEA ( 9 mg、0.07 mmol ) および HATU ( 28 mg、0.07 mmol ) を加えた。15 分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン ( 9 mg、0.07 mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 22.1 mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.78 ( s, 3 H ) , 3.86 ( s, 3 H ) , 3.96 ( s, 3 H ) , 4.52 ( d, J = 6.06 Hz, 2 H ) , 7.02 ( d, J = 8.08 Hz, 1 H ) , 7.31 - 7.36 ( m, 2 H ) , 7.38 - 7.48 ( m, 3 H ) , 7.51 ( s, 1 H ) , 7.69 ( s, 1 H ) , 9.07 ( t, J = 6.19 Hz, 1 H ) , 13.15 ( s, 1 H ) ; MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 513.2

【 0203】

実施例 55

【化 61】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

20

30

40

50

## 【0204】

55a) 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 5 - メトキシ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 53b、86mg、0.30mmol ) の DMF ( 1.5mL ) 中溶液に、4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン ( 47mg、0.30mmol ) を加えた。混合物を 60 で一晩攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム ( 0.3mL ) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH4に酸性化し、濃縮して、残渣を得た。残渣を水で洗浄し、遠心分離し、上清を廃棄した。残渣をDMSO中に溶解し、濾過し、逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た ( 36mg )。MSm/z (MH<sup>+</sup>) 390.9

10

## 【0205】

55bN - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

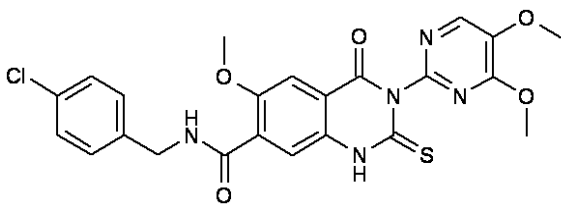
3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 55a、18mg、0.05mmol ) の DMF ( 0.5mL ) 中溶液に、DIEA ( 6mg、0.05mmol ) およびHATU ( 19mg、0.05mmol ) を加えた。60分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン ( 7mg、0.05mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物 ( 7mg ) をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.91 ( s , 3H ) , 3.96 ( s , 3H ) , 3.97 ( s , 3H ) , 4.51 ( d , J = 6.06Hz , 2H ) , 7.33 ( t , J = 6.95Hz , 2H ) , 7.37 - 7.45 ( m , 2H ) , 7.52 ( s , 1H ) , 7.68 ( s , 1H ) , 8.39 ( s , 1H ) , 9.09 ( t , J = 6.06Hz , 1H ) , 13.29 ( s , 1H ) MSm/z (MH<sup>+</sup>) 514.2

20

## 【0206】

## 実施例56

## 【化62】



30

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0207】

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 55a、18mg、0.05mmol ) の DMF ( 0.5mL ) 中溶液に、DIEA ( 6mg、0.05mmol ) およびHATU ( 19mg、0.05mmol ) を加えた。60分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 7mg、0.05mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物 ( 10mg ) をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.90 ( s , 3H ) , 3.95 ( s , 3H ) , 3.97 ( s , 3H ) , 4.49 ( d , J = 6.06Hz , 2H ) , 7.36 - 7.45 ( m , 4H ) , 7.52 ( s , 1H ) , 7.71 ( s , 1H ) , 8.39 ( s , 1H ) , 9.06 ( t , J = 6.19Hz , 1H ) , 13.28 ( s , 1H ) ; MSm/z (MH<sup>+</sup>) 514.3

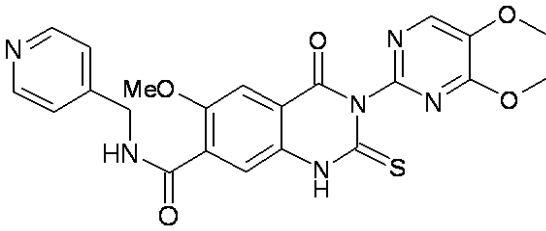
40

50

【0208】

実施例 57

【化63】



10

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0209】

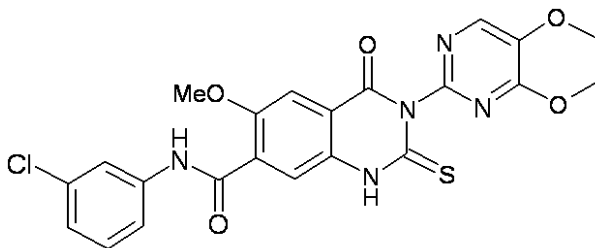
3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 55 a、27 mg、0.07 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 mL ) 中攪拌溶液に、( 4 - ピリジニルメチル ) アミン ( 8 mg、0.08 mmol、1.1 当量 )、DIEA ( 27  $\mu$ L、0.15 mmol、2.2 当量 )、および HATU ( 29 mg、0.08 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  )、蒸発させた。DMSO 中の残渣を、酸性条件下、HPLC ( 5 - 20 % 勾配 ) で精製した。収率 : 19 mg、58 % ; LC / MS :  $M + 1 = 481$  ;  $^1H$ -NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) ppm : 9.31 ( s, 1 H ) , 8.72 ( m, 2 H ) , 8.21 ( s, 1 H ) , 7.79 ( m, 2 H ) , 7.58 ( s, 1 H ) , 5.52 ( s, 1 H ) , 5.33 ( s, 1 H ) , 4.08 ( s, 3 H ) , 4.01 ( s, 6 H )

20

【0210】

実施例 58

【化64】



30

N - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0211】

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 55 a、23 mg、0.06 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 mL ) 中攪拌溶液に、3 - クロロアニリン ( 8 mg、0.07 mmol、1.1 当量 )、DIEA ( 23  $\mu$ L、0.13 mmol、2.2 当量 )、および HATU ( 25 mg、0.07 mmol、1.1 当量 ) を順に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  )、蒸発させた。DMSO 中の残渣を酸性条件下、HPLC ( 30 - 60 % 勾配 ) で精製した。収率 : 9 mg、31 % ; LC / MS :  $M + 1 = 500$  ;  $^1H$ -NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) ppm : 8.19 ( s, 1 H ) , 8.12 ( s, 1 H ) , 7.81 ( s, 1 H ) , 7.78 ( s, 1 H ) , 7.55 ( d, 1 H ) , 7.31 (

40

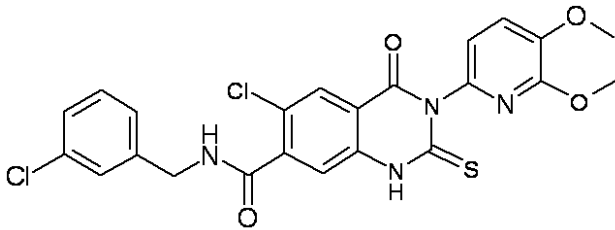
50

t, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)

【0212】

実施例 59

【化65】



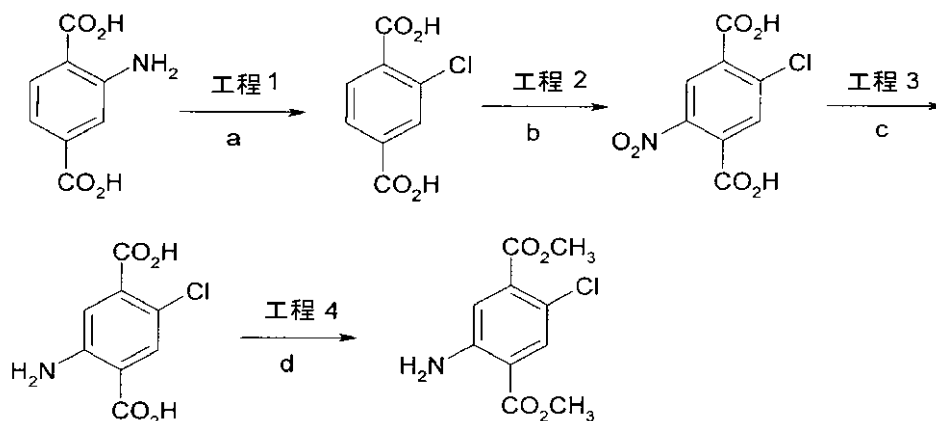
10

6 - クロロ - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0213】

a) ジメチル 2 - アミノ - 5 - クロロ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート

【化66】



20

30

条件：a) 濃HCl : H<sub>2</sub>O (1 : 2)、0~5℃、NaNO<sub>2</sub>、CuCl；b) 濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、濃HNO<sub>3</sub>；c) EtOAc、SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O、一晚；d) SOCl<sub>2</sub>、MeOH

【0214】

工程1：2-アミノテレフタル酸(10g、55mmol)の濃塩酸(14.3ml)および水(28.6ml)中懸濁液に、硝酸ナトリウム(3.8g、55mmol)の水(18ml)中溶液を、0~5℃で、15~20分にわたって加えた。0~5℃でさらに30分間攪拌し、反応混合物を冷塩化銅(12g、122mmol)の濃塩酸(60ml)中溶液に攪拌しながら加えた。反応混合物を室温にし、3時間攪拌した。混合物を濾過し、得られた固体を氷冷水(25ml)で洗浄した。粗固体を減圧下で乾燥し、ついで、水およびエタノール(9:1)から結晶化して、8gの2-クロロテレフタル酸を灰白色固体として得た(73%)。<sup>1</sup>H NMR: CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> ppm: 7.87(1H, d, J=7.8Hz, Ar-H), 7.98(1H, d, J=7.8Hz, Ar-H), 8.07(1H, s, Ar-H)

40

【0215】

工程2：2-クロロテレフタル酸(8g、40mmol)を濃硫酸(33ml)中に氷冷しながら加えた。冷却反応混合物に、濃硝酸(3.6ml)および濃硫酸(3.6ml)の1:1混合物を、0~5℃で、15分にわたって加えた。さらに反応混合物を100℃で2時間加熱し、その後、TLCは出発物質の消失を示した。ついで、混合物を室温に

50

冷却して、冷水 (250 ml) でクエンチした。沈殿した固体を濾過し、冷水 (25 ml) で洗浄し、減圧下で乾燥して、6 g の生成物 (61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: CD<sub>3</sub>OD - d<sub>4</sub> ppm: 7.93 (1H, s, Ar-H) 8.34 (1H, s, Ar-H) 【0216】

工程3: 2-クロロ-5-ニトロテレフタル酸 (10 g、41 mmol) および塩化スズ二水和物 (27.5 g、132 mmol) の酢酸エチル (375 ml) 中混合物を、一晚常温で攪拌した。TLCは出発物質の消失を示した。混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (75 ml) で洗浄した。酢酸エチル層を蒸発させ、得られた残渣を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で、pHが約7になるまで処理した。半固体反応物を酢酸エチル (500 ml) と攪拌し、濾過した。二相性濾液の有機層を分離し、乾燥し、蒸発させて、9 g の粗生成物を得た。これをメタノール (200 ml) に溶解し、チャコールで処理し、濾過し、蒸発させて、8.1 g の2-アミノ-5-クロロ-1,4-ベンゼンジカルボン酸 (92%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: CD<sub>3</sub>OD - d<sub>4</sub> ppm: 6.75 (1H, s, ArH) 7.76 (1H, s, ArH) 【0217】

工程4: 2-アミノ-5-クロロ-1,4-ベンゼンジカルボン酸 (2.16 g、10 mmol、1当量) のメタノール (25 mL) 中の氷浴で冷却した攪拌溶液に、塩化チオニル (3.57 g、30 mmol、3.0当量) を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後、反応をLCMSで確認した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (75 mL) および水 (10 mL) で希釈した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題生成物を得、これを精製することなく用いた。収率: 0.307 g、12%; LC/MS: M+1 = 244

【0218】

59b) ジメチル 2-クロロ-5-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

ジメチル 2-アミノ-5-クロロ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (59a、307 mg、1.26 mmol、1当量) の炭酸水素ナトリウム (25 mL) およびクロロホルム (25 mL) 中攪拌溶液に、チオホスゲン (174 mg、1.51 mol、1.2当量) をゆっくりと加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。相を分離し、水相をDCM (3 × 25 mL) で抽出した。合した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題生成物を得、これを精製することなく用いた。収率: 0.43 g、100%; LC/MS: M+1 = 286

【0219】

59c) 6-クロロ-3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2-クロロ-5-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (59b、0.359 g、1.26 mmol、1当量) および5,6-ジメトキシ-2-ピリジニアミン (0.194 g、1.26 mmol、1.0当量) のTHF (5 mL) 中混合物を、50 で2時間攪拌し、ついで、一晚攪拌を続けた。10%水酸化ナトリウム溶液を加えた後、混合物をLCMSでモニターし、2時間攪拌し、ついで、濃縮して、乾燥し、DMSOに溶解した。これを、HPLC (Gilson, 10-90%勾配システム、8分) で酸性条件下で精製して、223 mg の標題生成物を100%純度で得た。収率: 223 mg、45%; LC/MS: M+1 = 393.7

【0220】

59d) 6-クロロ-N-(3-クロロベンジル)-3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

3-クロロベンジルアミン (23.5 mg、0.165 mmol、1.1 eq.)、HATU (62.7 mg、0.165 mmol、1.1当量) およびDIEA (21.5 mg、0.165 mmol、1.1当量) を、粗6-クロロ-3-(5,6-ジメトキシ-

10

20

30

40

50

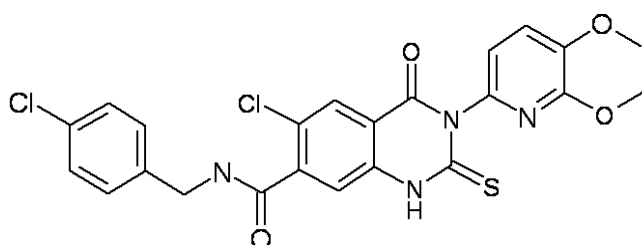
2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (59c、59mg、0.15mmol、1.0当量) の乾燥 DMF (3mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。反応混合物を冷水 (35mL) に滴下し、固体を回収し、DMSO に溶解し、濾過し、HPLC (8分で、15 - 75% 勾配) で精製した。収率 12mg : 16% ; LC/MS : M + 1 = 517 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 3.78 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.51 (d, J = 6.06Hz, 2H) 7.02 (d, J = 8.08Hz, 1H) 7.33 - 7.38 (m, 2H) 7.40 - 7.48 (m, 4H) 7.97 (s, 1H) 9.34 (t, J = 6.06Hz, 1H), 13.26 (s, 1H)

【0221】

10

実施例 60

【化 67】



6 - クロロ - N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

20

【0222】

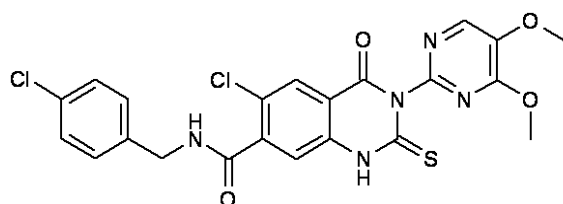
4 - クロロベンジルアミン (23.5mg、0.165mmol、1.1当量)、HATU (62.7mg、0.165mmol、1.1当量) および DIEA (21.5、0.165mmol、1.1当量) を、粗 6 - クロロ - 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (59c、59mg、0.15mmol、1.0当量) の乾燥 DMF (3mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、冷水 (35mL) に加え、沈殿した固体を濾過した。DMSO 中の固体を濾過し、中和条件下、HPLC (8分で15 - 75% 勾配) で精製した。収率 : 20mg、23% ; LC/MS : M + 1 = 517 ; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 3.78 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.48 (d, J = 6.06Hz, 2H) 7.02 (d, J = 8.08Hz, 1H) 7.39 - 7.48 (m, 6H) 7.96 (s, 1H) 9.34 (m, J = 6.06Hz, 1H), 13.24 (s, 1H)

30

【0223】

実施例 61

【化 68】



40

6 - クロロ - N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0224】

61a) 6 - クロロ - 3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

50

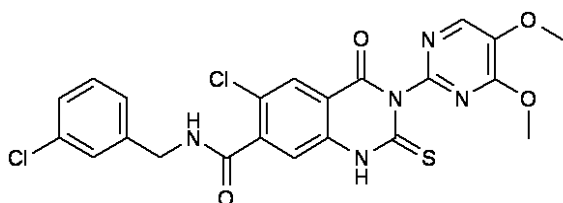
ジメチル 2 - クロロ - 5 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 59 b、100 mg、0.35 mmol ) の DMF ( 0.7 mL ) 中溶液に、4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン ( 54 mg、0.35 mmol ) を加えた。混合物を 60 で一晩攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム ( 0.5 mL ) を加え、混合物を室温で2時間攪拌し、6 N 塩酸で約 pH 4 に酸性化し、濃縮して、残渣を得た。残渣を水で洗浄し、遠心分離し、上清を廃棄した。残渣を DMSO 中に溶解し、濾過し、逆相 HPLC により精製して、標題化合物 ( 25 mg ) を得た。MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 394.7

61 b) 6 - クロロ - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

6 - クロロ - 43 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 61 a、20 mg、0.05 mmol ) の DMF ( 0.5 mL ) 中溶液に、DIEA ( 8 mg、0.06 mmol ) および HATU ( 21 mg、0.06 mmol ) を加えた。15 分間攪拌し、4 - クロロベンジルアミン ( 7 mg、0.05 mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 16.5 mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.91 ( s , 3 H ) , 3.97 ( s , 3 H ) , 4.49 ( d , J = 6.06 Hz , 2 H ) , 7.39 - 7.47 ( m , 5 H ) , 8.00 ( s , 1 H ) , 8.39 ( s , 1 H ) , 9.33 ( t , J = 6.06 Hz , 1 H ) , 13.40 ( br . s . , 1 H ) ; MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 518.1

実施例 6 2

【化 6 9】



6 - クロロ - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

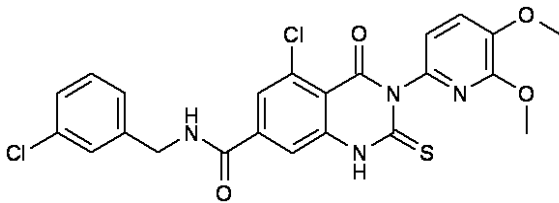
【0227】

6 - クロロ - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 61 a、21 mg、0.05 mmol ) の DMF ( 0.5 mL ) 中溶液に、DIEA ( 8 mg、0.06 mmol ) および HATU ( 22 mg、0.06 mmol ) を加えた。15 分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン ( 8 mg、0.05 mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 13.8 mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.91 ( s , 3 H ) , 3.97 ( s , 3 H ) , 4.51 ( d , J = 5.81 Hz , 2 H ) , 7.33 - 7.48 ( m , 5 H ) , 8.01 ( s , 1 H ) , 8.39 ( s , 1 H ) , 9.36 ( t , J = 6.06 Hz , 1 H ) , 13.42 ( br . s . , 1 H ) ; MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 518.1

【0228】

実施例 6 3

## 【化70】



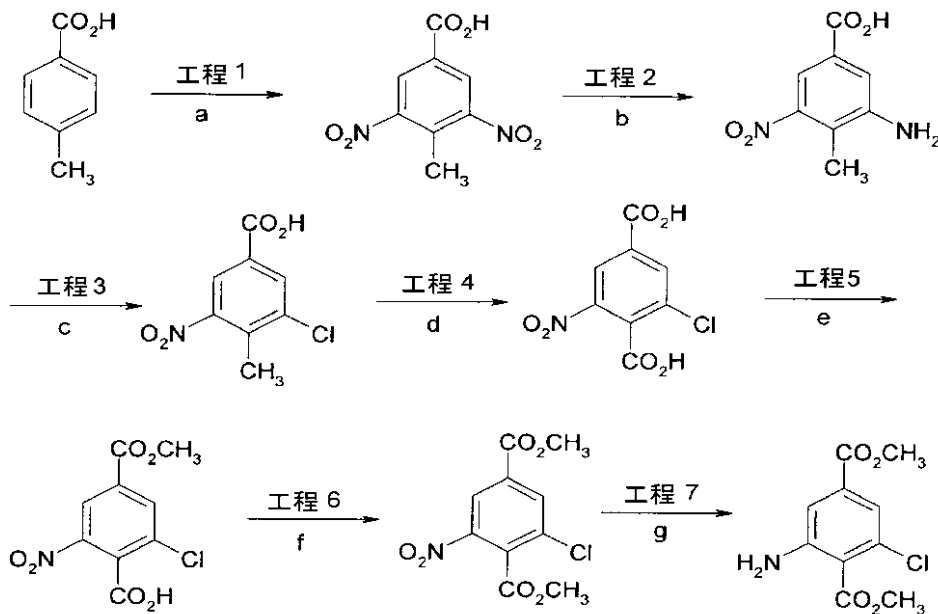
5 - クロロ - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0229】

63 a) ジメチル 2 - アミノ - 6 - クロロ - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート

## 【化71】



20

30

条件： a) 0 ~ 5 °C、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、濃 HNO<sub>3</sub>； b) NaSH、MeOH、還流；  
c) 0 ~ 5 °C、濃 HCl : H<sub>2</sub>O ( 1 : 1 )、NaNO<sub>2</sub>； d) H<sub>2</sub>O、KMnO<sub>4</sub>、還流、5 時間； e) MeOH、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、還流； f) i) N-ニトロソメチルウレア、50% KOH 水溶液、エーテル、ii) MeOH； g) トルエン、Fe/AcOH

## 【0230】

工程 1：4 - メチル安息香酸 ( 50 g、368 mmol ) を濃硫酸 ( 500 ml ) および濃硝酸 ( 200 ml ) 中に溶解し、18 ~ 20 °C で、3 時間にわたってゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。この後、暗い粘性反応混合物は、黄色の固体沈殿を少量生じ、黄色の溶液に変化した。TLC は出発物質の消失を示した。反応混合物を砕いた氷水 ( 1 kg ) に加え、30 分間攪拌した。得られた淡黄色固体を濾過し、水 ( 100 ml ) で洗浄し、減圧下で乾燥して、70 g の 4 - メチル - 3 , 5 - ジニトロ安息香酸 ( 83% ) を得た。<sup>1</sup>H - NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2.52 ( 3H, s, CH<sub>3</sub> ), 8.58 ( 2H, s, Ar - H )

40

## 【0231】

工程 2：4 - メチル - 3 , 5 - ジニトロ安息香酸 ( 70 g、307 mmol ) のメタノール ( 750 ml ) の溶液を 60 °C に加温し、30% の硫酸水素ナトリウム水溶液 ( 133 ml、539 mmol ) を、30 分にわたって加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を乾燥して蒸発させて、得られた残渣を水 ( 500 ml ) で処理した。混合物

50



を、希HClを用いてpH3に酸性化した。沈殿した生成物を酢酸エチル(3×250ml)で抽出し、酢酸エチル層を乾燥し、蒸発させて、50gの3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸を黄色固体として得た(83%)。<sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 2.14(3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.85(2H, bs, NH<sub>2</sub>), 7.41(1H, s, Ar-H), 7.56(1H, s, Ar-H), 13.31(1H, bs, COOH)

【0232】

工程3: 3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸(25g、127mmol)の濃塩酸(100ml)および水(100ml)中混合物に、硝酸ナトリウム(9.3g、135mmol)水溶液(25ml)を、0~5 で、15~20分にわたって加えた。0~5 でさらに30分間攪拌した後、反応混合物を塩化銅(27.8g、280mmol)の濃塩酸(60ml)中溶液に攪拌しながら加えた。反応混合物を室温にし、1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、氷冷水(25ml)で洗浄し、減圧下で乾燥して、21.5gの3-クロロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸を灰白色固体として得た(78%)。<sup>1</sup>H-NMR: CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> ppm: 2.58(3H, s, CH<sub>3</sub>), 8.22(1H, d, J=1.4Hz, Ar-H), 8.23(1H, d, J=1.4Hz, Ar-H)

10

【0233】

工程4: 3-クロロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸(21.5g、100mmol)およびKMnO<sub>4</sub>(31.6g; 200mmol)の水(475ml)中混合物を、4時間攪拌しながら還流した。KMnO<sub>4</sub>の色が消失した後、TLCが出発物質の存在を示した。さらにKMnO<sub>4</sub>(15.8g; 100mmol)を加え、還流を4時間続けた。TLCは出発物質の消失を示し、反応混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーションにより濃縮して、約150mlとした。濃縮した水性混合物を0~5 に冷却し、濃HClでpH2に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄して、12gの2-クロロ-6-ニトロテレフタル酸を無色固体として得た(49%)。<sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 8.35(1H, s, ArH) 8.49(1H, s, ArH)

20

【0234】

工程5: 2-クロロ-6-ニトロテレフタル酸(12g、48mmol)のメタノール(300ml)中懸濁液に、濃硫酸(7.5ml)を常温に加え、混合物を18時間還流した。反応混合物をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(25ml)に溶解し、水で洗浄した(2×20ml)。有機相を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させて、10gの2-クロロ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステルを無色固体として得た(80%)。<sup>1</sup>H-NMR: CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> ppm: 4.0(3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 8.44(1H, d, J=1.6Hz, Ar-H), 8.67(1H, d, J=1.4Hz, Ar-H)

30

【0235】

工程6: 2-クロロ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステル(10g、38mmol)のメタノール(200ml)中溶液に、ジアゾメタン(100ml)[50%KOH水溶液(56ml)およびN-ニトロソメチルウレア(14g、135mmol)から調製した]のエーテル溶液を、0~5 で、30分にわたって加えた。反応混合物を、0~5 で1時間にわたって攪拌し、ついで、常温に冷却した。過剰のジアゾメタンを酢酸を加えてクエンチした。反応混合物を乾燥し、濃縮して、10gのジメチル 2-クロロ-6-ニトロテレフタレート(96%)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> ppm: 4.0(3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 4.03(3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 8.36(1H, d, J=1.4Hz, Ar-H), 8.71(1H, d, J=1.4Hz, Ar-H)

40

【0236】

工程7: ジメチル 2-クロロ-6-ニトロテレフタレート(9.5g、35mmol)

50

のトルエン(400 ml)中溶液に、鉄(20 g、357 mmol)を常温に加え、混合物を加熱還流した。還流条件下で、酢酸(33 ml)を1時間にわたってゆっくりと加え、2時間還流を続けた。さらに酢酸(33 ml)を1時間にわたって加え、2時間還流を続けた。TLCは出発物質の存在を示したので、さらに酢酸(33 ml)を1時間にわたって加え、2時間還流を続けた。出発物質が完全に消失した後、混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー精製に付して、5 gのジメチル 2 - アミノ - 6 - クロロテレフタラートを黄色固体として得た(59%)。<sup>1</sup>H NMR: CDCl<sub>3</sub> ppm: 3.89 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 6.03 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.18 (1H, s, Ar-H), 7.3 (1H, s, Ar-H)

【0237】

63b) ジメチル 2 - クロロ - 6 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート

ジメチル 2 - アミノ - 6 - クロロ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート(63a、1.00 g、4.10 mmol)のクロロホルム(12 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(12 mL)中の二相性溶液に、チオホスゲン(566 mg、4.92 mmol)を滴下した。混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離し、水層をDCMで抽出した。合した有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物(1.17 g、4.10 mmol)を得、これを精製することなく用いた。

【0238】

63c) 5 - クロロ - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - クロロ - 6 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート(63b、250 mg、0.88 mmol)のDMF(2 mL)中溶液に、4, 5 - ビス(メチルオキシ) - 2 - ピリジニアミン(136 mg、0.88 mmol)を加えた。混合物を60 °Cで一晩攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム(1 mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH4に酸性化し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、ついで、減圧下で乾燥して、標題化合物(269 mg、0.68 mmol)を得、これを精製することなく用いた。MS m/z (MH<sup>+</sup>) 393.7

【0239】

63d) 5 - クロロ - N - (3 - クロロベンジル) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

5 - クロロ - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸(63c、100 mg、0.25 mmol)のDMF(1.3 mL)中溶液に、DIEA(36 mg、0.28 mmol)およびHATU(106 mg、0.28 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン(35 mg、0.25 mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物(27.8 mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.49 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 11.24, 1.39 Hz, 2H), 9.45 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 13.26 (br. s., 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 517.1

【0240】

実施例 64

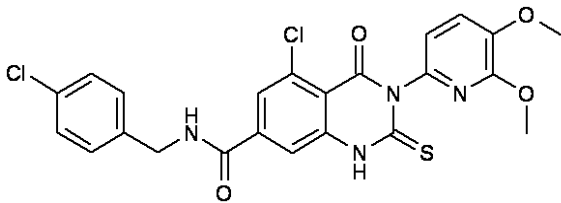
10

20

30

40

## 【化72】



5 - クロロ - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0241】

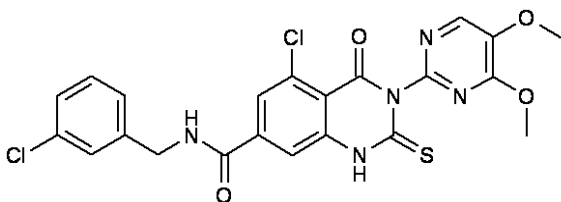
5 - クロロ - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 63c、100mg、0.25mmol ) の DMF ( 1.3mL ) 中溶液に、DIEA ( 36mg、0.28mmol ) および HATU ( 106mg、0.28mmol ) を加えた。30分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 35mg、0.25mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 5.1mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm : 3.79 ( s, 3H ), 3.85 ( s, 3H ), 4.48 ( d, J = 5.81Hz, 2H ), 7.01 ( d, J = 8.08Hz, 1H ), 7.35 - 7.44 ( m, 4H ), 7.46 ( d, J = 8.34Hz, 1H ), 7.85 ( dd, J = 10.61, 1.52Hz, 2H ), 9.45 ( t, J = 5.94Hz, 1H ), 13.26 ( s, 1H ); MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 517.1

20

## 【0242】

## 実施例65

## 【化73】



5 - クロロ - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

## 【0243】

65a) 5 - クロロ - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - クロロ - 6 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 63b、250mg、0.88mmol ) の DMF ( 1mL ) 中溶液に、4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン ( 136mg、0.88mmol ) を加えた。混合物を 60 で一晩攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム ( 1mL ) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を 6N 塩酸で約 pH 4 に酸性化し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、ついで、減圧下で乾燥して、標題化合物 ( 305mg、0.77mmol ) を得、これを精製することなく用いた。MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 394.8

40

## 【0244】

65b) 5 - クロロ - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

5 - クロロ - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオ

50

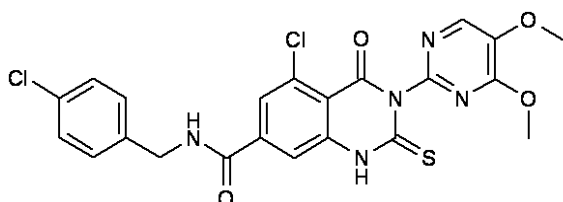
キソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (65 a、100 mg、0.25 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液に、DIEA (36 mg、0.28 mmol) および HATU (106 mg、0.28 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン (35 mg、0.25 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (38.7 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 4H), 7.87 (d, J = 2.27 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 13.42 (br. s., 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 518.0

10

【0245】

実施例 66

【化 74】



5 - クロロ - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

20

【0246】

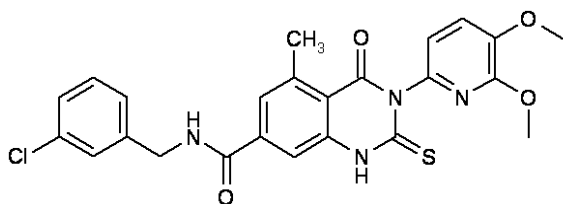
5 - クロロ - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (65 a、100 mg、0.25 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液に、DIEA (36 mg、0.28 mmol) および HATU (106 mg、0.28 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン (35 mg、0.25 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (40.5 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.48 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 4H), 7.86 (d, J = 3.03 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 13.42 (br. s., 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 518.1

30

【0247】

実施例 67

【化 75】



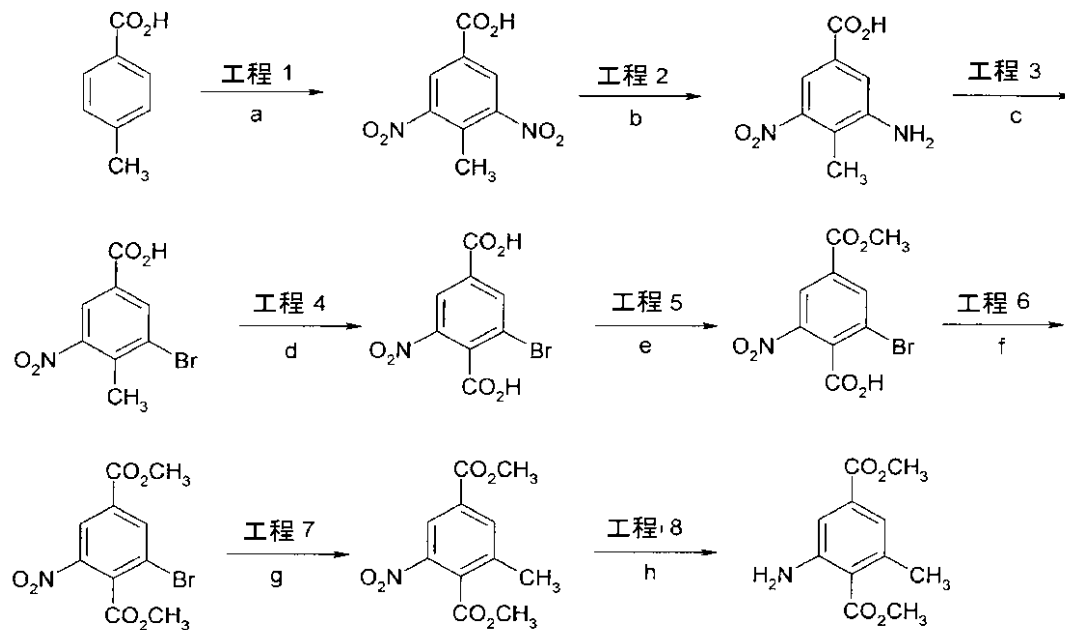
40

N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0248】

67 a) ジメチル 2 - アミノ - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート

## 【化 7 6】



10

20

条件：a) 0～5℃、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、濃 $\text{HNO}_3$ ；b)  $\text{NaSH}$ 、 $\text{MeOH}$ 、還流；  
 c) 0～5℃、濃 $\text{HCl}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1)、 $\text{NaNO}_2$ ；d)  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{KMnO}_4$ 、  
 還流、5時間；e)  $\text{MeOH}$ 、触媒量濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、還流；f) i)  $\text{N}$ -ニトロソ  
 メチルウレア、50% $\text{KOH}$ 水溶液、エーテル、ii)  $\text{MeOH}$ ；g) トルエン、  
 $\text{CsCO}_3$ 、トリメチルボロキシリン、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、100～110℃、16  
 時間；h)  $\text{MeOH}$ 、 $\text{H}_2$  (g)、 $\text{Pd}/\text{C}$

## 【0249】

工程 1：4-メチル安息香酸 (50 g、368 mmol) を濃硫酸 (500 ml) 中に  
 溶解し、濃硝酸 (200 ml) を 18～20 で 3 時間にわたって加えた。添加後、ついで、  
 反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。この期間にわたって、暗粘性反応混合物は  
 、黄色の沈殿物を少量含む黄色溶液に変化した。TLC は出発物質の消失を示した。反応  
 混合物を砕いた氷水 (1 kg) に加え、30 分間攪拌した。得られた淡黄色固体濾過し、  
 水で洗浄し (100 ml)、減圧下で乾燥して、70 g の 4-メチル-3,5-ジニトロ  
 安息香酸 (83%) を得た。 $^1\text{H-NMR}:\text{DMSO}-d_6$  ppm: 2.52 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 8.58 (2H, s, Ar-H)

30

## 【0250】

工程 2：4-メチル-3,5-ジニトロ安息香酸 (70 g、307 mmol) のメタノール  
 (750 ml) 中溶液を 60 に加温し、30% 硫酸水素ナトリウム (133 ml、  
 539 mmol) を 30 分にわたって加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物  
 を蒸発させて乾燥し、得られた残渣を水 (500 ml) で処理した。混合物を、希  $\text{HCl}$   
 で pH 3 に酸性化した。沈殿した生成物を酢酸エチル (3×250 ml) で抽出し、酢酸  
 エチル層を乾燥し、蒸発させて、50 g の 3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸  
 を黄色固体として得た (83%)。 $^1\text{H-NMR}:\text{DMSO}-d_6$  ppm: 2.14 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.85 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ ), 7.41 (1H, s, Ar-H), 7.56 (1H, s, Ar-H), 13.31 (1H, bs,  $\text{COOH}$ )

40

## 【0251】

工程 3：3-アミノ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸 (50 g、254 mmol) の  
 濃塩酸 (350 ml) および水 (350 ml) 中混合物に、0～5 で、硝酸ナトリウム

50

(18.6 g、270 mmol)の水溶液(30 ml)を、15~20分で加えた。0~5 でさらに30分間攪拌した後、反応混合物を冷臭化銅(73.21 g、516 mmol)の濃塩酸(220 ml)溶液に攪拌しながら加えた。反応混合物を0~5 で30分間攪拌し、ついで、室温にてさらに30分間攪拌した。最終的に、30~35 で30分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄した(50 ml)および減圧下で乾燥して、58 gの3-ブロモ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸を桃色固体として得た(88%)。<sup>1</sup>H-NMR: CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> ppm: 2.6(3H, s, CH<sub>3</sub>), 8.21(1H, d, J=1.4 Hz, Ar-H), 8.27(1H, d, J=1.2 Hz, Ar-H)

## 【0252】

工程4: KMnO<sub>4</sub>(176.85 g、1.12 mol)の水(2650 ml)中溶液に、常温で3-ブロモ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸(97 g、373 mmol)を加え、ついで、混合物を加熱還流した。3時間後、さらにKMnO<sub>4</sub>(58.95 g、373 mmol; 117.9 g、746 mmol; 58.95 g、373 mmol)を加え、ついで、さらに5時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーションにより濃縮して約400 mlとした。濃縮した水性混合物を0~5 に冷却し、濃HClでpH2に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄して(50 ml)、乾燥した後、85 gの2-ブロモ-6-ニトロテレフタル酸を灰白色固体として得た(79%)。<sup>1</sup>H-NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 8.12(1H, s, Ar-H) 8.31(1H, s, Ar-H)

## 【0253】

工程5: 2-ブロモ-6-ニトロテレフタル酸(80 g、276 mmol)のメタノール(2000 ml)中懸濁液に、常温で濃硫酸(25 ml)を加え、混合物を10時間還流した。反応混合物を濾過し、ロータリーエバポレーションにより濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(800 ml)に溶解し、水で洗浄した(2×50 ml)。有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させて、70 gの2-ブロモ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステルを無色固体として得た(83%)。<sup>1</sup>H-NMR: CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> ppm: 3.97(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 8.35(1H, d, J=1.2 Hz, Ar-H), 8.59(1H, d, J=1.2 Hz, Ar-H)

## 【0254】

工程6: 2-ブロモ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステル(25 g、82 mmol)のメタノール(50 ml)中溶液に、0~5 で、ジアゾメタン(340 ml)[50% KOH水溶液(156 ml)およびN-ニトロソメチルウレア(34 g、330 mmol)から調製した]のエーテル溶液を、30分にわたって加えた。反応混合物を、0~5 で1時間攪拌し、ついで、室温にした。過剰のジアゾメタンを酢酸を加えてクエンチした。反応混合物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮して、19 gのジメチル2-ブロモ-6-ニトロテレフタレート(73%)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> ppm: 4.01(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.03(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 8.36(1H, s, Ar-H), 8.7(1H, s, Ar-H)

## 【0255】

工程7: ジメチル2-ブロモ-5-ニトロテレフタレート(12 g; 38 mmol)のトルエン(50 ml)中溶液に、常温で、炭酸セシウム(36 g; 110 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.32 g; 3.8 mmol)およびトリメチルボロキシ(5.28 ml; 38 mmol)を、不活性雰囲気下(窒素)で順番に加えた。混合物を100~110 に8時間加熱した。さらに、トリメチルボロキシ(5.28 ml; 38 mmol)を加え、混合物を100~110 でさらに8時間加熱した。反応物を常温に冷却し、濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた褐色固体(11 g)を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中2.5%酢酸エチル)により精製して、5.8 g(60%)のジメチル2-メチル-6-ニトロテレフタレートを無色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> p

10

20

30

40

50

pm : 2.47 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.99 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 8.19 (1H, s, Ar-H), 8.6 (1H, s, Ar-H)

【0256】

工程8:ジメチル 2-メチル-6-ニトロテレフタレート(5.7g; 22.4mmol)、5% Pd/C(0.7g)のメタノール(228ml)中混合物を、40psiの水素圧下で2時間、Parr水素化器で水素化した。混合物を窒素雰囲気下で濾過し、濾液を濃縮して、4.2g(84%)のジメチル 2-アミノ-6-メチルテレフタートを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 2.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.15 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 8.45 (1H, d, J = 1.0 Hz, Ar-H), 8.55 (1H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H)

10

【0257】

67b)ジメチル 2-イソチオシアナト-6-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

ジメチル 2-アミノ-6-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(67a、1.00g、4.48mmol)のクロロホルム(12mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(12mL)中の二相性混合物に、チオホスゲン(618mg、5.38mmol)を滴下した。混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離し、水層をDCMで抽出した。合した有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得(1.18g、4.45mmol)、これを精製することなく用いた。

20

【0258】

67c) 3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-5-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2-イソチオシアナト-6-メチル-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(67b、250mg、0.94mmol)のDMF(2mL)中溶液に、4,5-ジメトキシ-2-ピリジニアミン(145mg、0.94mmol)を加えた。混合物を60で一晩加熱し、ついで、10%水酸化ナトリウム(1mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH4に酸性化し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、ついで、減圧下で乾燥して、標題化合物を得(296mg、0.79mmol)、これを精製することなく用いた。MSm/z(MH<sup>+</sup>)373.7

30

【0259】

67d) N-(3-クロロベンジル)-3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-5-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

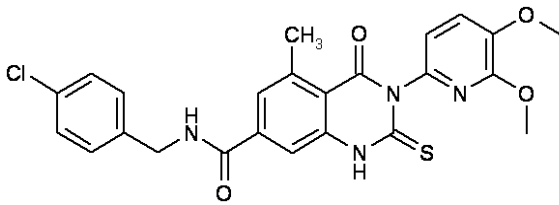
3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-5-メチル-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸(67c、100mg、0.27mmol)のDMF(1.3mL)中溶液に、DIEA(39mg、0.30mmol)およびHATU(113mg、0.30mmol)を加えた。30分間攪拌した後、3-クロロベンジルアミン(38mg、0.27mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌し、ついで、逆相HPLCにより精製して、生成物(79.2mg)をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.69 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.49 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.34 (t, J = 6.06 Hz, 1H), 13.09 (s, 1H); MSm/z(MH<sup>+</sup>)497.1

40

【0260】

実施例68

## 【化77】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0261】

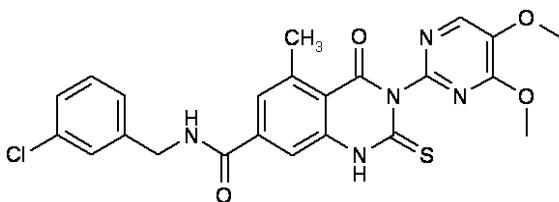
3 - [ 5 , 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 67c、100mg、0.27mmol ) の DMF ( 1.3mL ) 中溶液に、DIEA ( 39mg、0.30mmol ) および HATU ( 113mg、0.30mmol ) を加えた。30分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 38mg、0.27mmol ) を加え、混合物を室温で4時間攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 42.1mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm: 2.68 ( s , 3H ) , 3.79 ( s , 3H ) , 3.85 ( s , 3H ) , 4.48 ( d , J = 5.81 Hz , 2H ) , 7.00 ( d , J = 8.08 Hz , 1H ) , 7.35 - 7.43 ( m , 4H ) , 7.45 ( d , J = 8.34 Hz , 1H ) , 7.59 ( s , 1H ) , 7.75 ( s , 1H ) , 9.33 ( s , 1H ) , 13.09 ( s , 1H ) ; MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 497.1

20

## 【0262】

## 実施例69

## 【化78】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

## 【0263】

69a) 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸  
ジメチル 2 - イソチオシアナト - 6 - メチル - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 67b、200mg、0.75mmol ) の DMF ( 1mL ) 中溶液に、4,5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン ( 116mg、0.75mmol ) を加えた。混合物を60で一晚攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム ( 1mL ) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH4に酸性化し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、ついで、減圧下で乾燥して、標題化合物を得 ( 237mg、0.63mmol )、これを精製することなく用いた。MS m/z ( MH<sup>+</sup> ) 374.8

40

## 【0264】

69b) N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオ

50



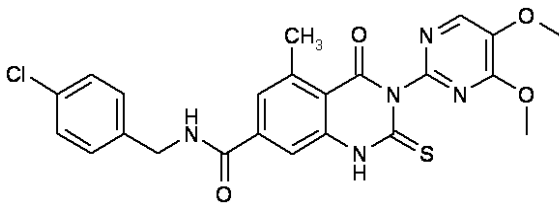
キソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (69 a、100 mg、0.27 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液に、DIEA (39 mg、0.30 mmol) および HATU (113 mg、0.30 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン (38 mg、0.27 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (36.1 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 2.70 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 13.24 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 498.1

10

【0265】

実施例 70

【化 79】



N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

20

【0266】

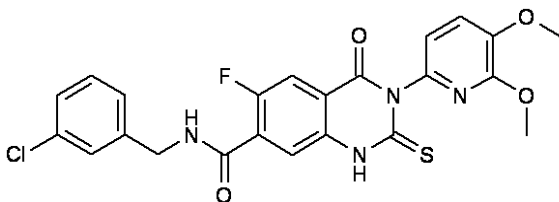
3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (69 a、100 mg、0.27 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液に、DIEA (39 mg、0.30 mmol) および HATU (113 mg、0.30 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン (38 mg、0.27 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (45.9 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm: 2.69 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.48 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 7.35 - 7.44 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.35 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 13.24 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 498.1

30

【0267】

実施例 71

【化 80】



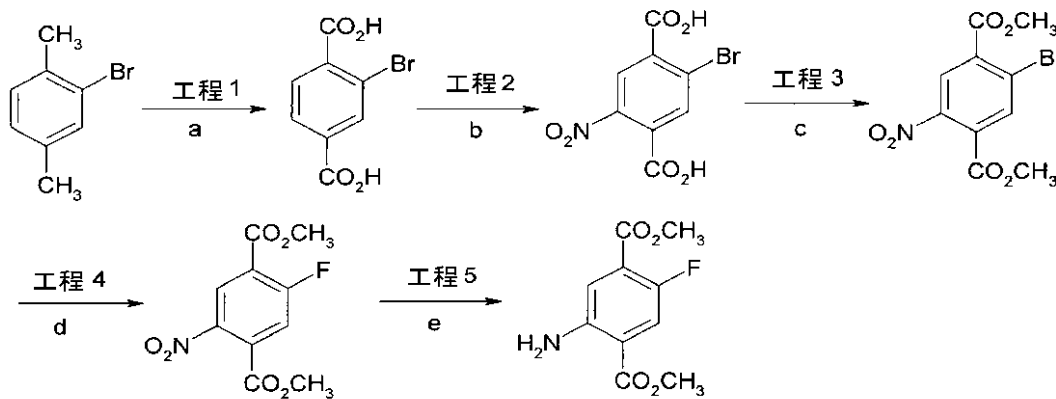
N - (3 - クロロベンジル) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

40

【0268】

71 a) ジメチル 2 - アミノ - 5 - フルオロ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート

## 【化 8 1】



条件：a)  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{KMnO}_4$ 、還流、6時間；b) 濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、濃 $\text{HNO}_3$ ；c)  $\text{MeOH}$ 、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ ；d)  $\text{DMSO}$ 、PEG 400、KF、 $90^\circ\text{C}$ ；e)  $\text{MeOH}$ 、 $\text{H}_2$  (g)、Pd/C

## 【0269】

工程 1：2 - ブロモ - p - キシレン (18.5 g、100 mmol) および  $\text{KMnO}_4$  (15.8 g ; 100 mmol) の水 (225 ml) 中混合物を、攪拌しながら 2 時間還流した。20  $\text{KMnO}_4$  の色が消失した後、TLC が出発物質の存在を示した。さらに  $\text{KMnO}_4$  (15.8 g ; 100 mmol) を加え、2 時間還流を続けた。TLC は出発物質の存在を示し、さらなる量の  $\text{KMnO}_4$  (15.8 g ; 100 mmol) を加え、2 時間還流を続けた。TLC は出発物質の存在を示したが、反応物を処理した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (2 x 25 ml) で抽出した。酢酸エチル層を乾燥し、蒸発させて、6.15 g (33%) の出発物質を回収した。水性濾液をロータリーエバポレーションにより半分容量に濃縮した。濃縮した水性混合物を 0 ~ 5 に冷却し、濃  $\text{HCl}$  で pH 2 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、11.39 g (47%) の 2 - ブロモテレフタル酸を無色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  :  $\text{CD}_3\text{OD} - d_4$  ppm : 7.86 (1H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , Ar - H), 8.05 (1H, dd,  $J = 8.4 \text{ Hz} \& 1.6 \text{ Hz}$ , Ar - H), 8.28 (1H, d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , Ar - H) 30

## 【0270】

工程 2：2 - ブロモテレフタル酸 (13.8 g、56.3 mmol) を、攪拌しながら、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (78 ml) に、0 ~ 5 で 5 分にわたって加えた。得られた混合物に、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  および濃  $\text{HNO}_3$  の 1 : 1 混合物 (15 ml) を、20 分にわたって、0 ~ 5 で加えた。ついで、混合物を 100 に 2 時間加熱した。冷却し、冷却し、18 時間常温で攪拌した後、混合物を 100 g の氷水に注いだ。得られた無色固体を濾過し、乾燥した。固体をエタノールから再結晶して、10.5 g (64%) の 2 - ブロモ - 5 - ニトロテレフタル酸を得た。 $^1\text{H NMR}$  :  $\text{CD}_3\text{OD} - d_4$  ppm : 3.96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 4.01 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) 8.16 (1H, s, ArH) 8.41 (1H, s, ArH) 40

## 【0271】

工程 3：2 - ブロモ - 5 - ニトロテレフタル酸 (10.5 g ; 36.2 mmol) のメタノール (200 ml) 中懸濁液に、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5 ml) を室温で滴下した。混合物を 18 時間還流した。TLC は出発物質の消失を示し、非極性生成物を、少量のモノエステルと一緒に得た。メタノールをロータリーエバポレーションにより蒸留し、得られた固体を水 (25 ml) と攪拌し、濾過し、水で洗浄した。湿った固体を酢酸エチル (100 ml) 中に溶解し、 $\text{NaHCO}_3$  の養和溶液 (25 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し、蒸発させて、8 g (69%) のジメチル 2 - ブロモ - 5 - ニトロテレフタラートを無色 50

固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ :  $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$  ppm: 3.96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 4.01 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) 8.16 (1H, s, ArH) 8.41 (1H, s, ArH)

## 【0272】

工程4: ジメチル 2-ブロモ-5-ニトロテレフタレート (8.5 g; 26.7 mmol)、PEG400 (1.92 g) および KF (5.35 g、92.1 mmol) の DMSO (250 mL) 中混合物を、90 で8時間加熱した。反応物の $^1\text{H-NMR}$ は、出発物質の消失と、フェノール性不純物の形成を示した。反応混合物を水 (500 mL) でクエンチし、反応物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合した酢酸エチル抽出物を水で洗浄し (25 mL)、乾燥し、蒸発させて、油性残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、 $^1\text{H-NMR}$ により見られるフェノール性不純物を含む4.5 gの生成物を得た。カラム精製物質を10%水酸化ナトリウム溶液で洗浄して、3.2 gのジメチル 2-フルオロ-5-ニトロテレフタートを黄色固体として得た (46%)。 $^1\text{H-NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3$  ppm: 3.96 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.99 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz, Ar-H), 8.59 (1H, d, J = 5.8 Hz, Ar-H)

10

## 【0273】

工程5: 鉄 (0.9 g、16.2 mmol) を含有する、ジメチル 2-フルオロ-5-ニトロテレフタレート (0.5 g; 2 mmol) のトルエン (30 mL) 中混合物を、加熱還流した。還流条件に付した後、酢酸 (0.3 mL) を1時間にわたってゆっくりと加え、2時間還流を続けた。TLCは出発物質の存在を示し、さらに酢酸 (0.3 mL) を1時間にわたって加え、2時間還流を続けた。さらに酢酸処理を繰り返し、この後、TLCはは出発物質の消失を示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー精製に付して、0.25 gのジメチル 2-アミノ-5-フルオロテレフタートを黄色固体として得た (55%)。 $^1\text{H-NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3-d_4$  ppm: 3.88 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 3.91 (3H, s, COOCH<sub>3</sub>), 5.6 (2H, brs, NH<sub>2</sub>), 7.18 (1H, d, J = 5.8 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d, J = 11.8 Hz, Ar-H)

20

## 【0274】

71b) ジメチル 2-フルオロ-5-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

ジメチル 2-アミノ-5-フルオロ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (71a、400 mg、1.76 mmol) のクロロホルム (8 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) の二相性混合物に、チオホスゲン (263 mg、2.29 mmol) を滴下した。混合物を一晩激しく攪拌した。相を分離し、水層をDCMで抽出した。合した有機層を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、濃縮して、標題化合物を得 (467 mg、1.73 mmol)、これを精製することなく用いた。

30

## 【0275】

71c) 3-[5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル]-6-フルオロ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

40

ジメチル 2-フルオロ-5-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (71b、200 mg、0.74 mmol) のDMF (1.2 mL) 中溶液に、4,5-ジメトキシ-2-ピリジニアミン (114 mg、0.74 mmol) を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム (0.6 mL) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を6N塩酸で約pH4に酸性化し、濃縮して残渣を得、これを水で洗浄し、遠心分離し、上清を廃棄した。残渣をDMSO中に溶解し、濾過し、逆相HPLCにより精製して、標題化合物を得た (190 mg)。MSm/z ( $\text{MH}^+$ ) 377.9

## 【0276】

50

71dN - (3 - クロロベンジル) - ) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル]  
- 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

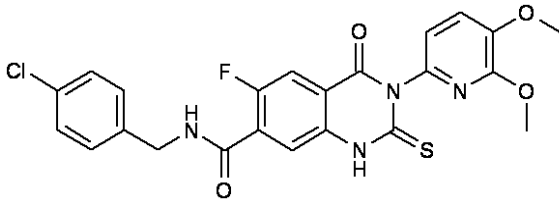
3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (71c、60 mg、0.16 mmol) の DMF (0.8 mL) 中溶液に、DIEA (41 mg、0.32 mmol) および HATU (122 mg、0.32 mmol) を加えた。60 分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン (45 mg、0.32 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (42.8 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.51 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 9.29 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 13.24 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 501.0

10

【0277】

実施例 72

【化 82】



20

N - (4 - クロロベンジル) - 3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 6 - フル  
オロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカル  
ボキサミド

【0278】

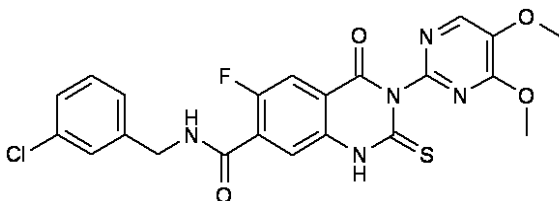
3 - [5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (71c、60 mg、0.16 mmol) の DMF (0.8 mL) 中溶液に、DIEA (41 mg、0.32 mmol) および HATU (122 mg、0.32 mmol) を加えた。60 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン (45 mg、0.32 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 (32.4 mg) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.35 - 7.48 (m, 5H), 7.64 (d, J = 5.56 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 9.27 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 13.24 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 501.2

30

【0279】

実施例 73

【化 83】



40

N - (3 - クロロベンジル) - 3 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル] - 6 - フ  
ルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカ

50

## ルボキサミド

【0280】

73a) 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - フルオロ - 5 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 71b、200mg、0.74mmol ) の DMF ( 1.3mL ) 中溶液に、4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジンアミン ( 115mg、0.74mmol ) を加えた。混合物を 65 で一晩攪拌し、ついで、10%水酸化ナトリウム ( 0.6mL ) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を 6N塩酸で約 pH 4 に酸性化し、濃縮して残渣を得、これを水で洗浄し、遠心分離し、上清を廃棄した。残渣を DMSO 中に溶解し、濾過し、逆相 HPLC により精製して、標題化合物を得た ( 130mg )。MSm/z ( MH<sup>+</sup> ) 378.9

【0281】

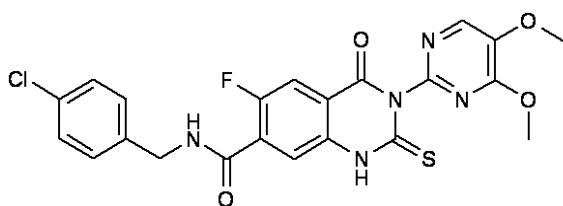
73b) N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 73a、60mg、0.16mmol ) の DMF ( 0.8mL ) 中溶液に、DIEA ( 41mg、0.32mmol ) および HATU ( 122mg、0.32mmol ) を加えた。60分間攪拌した後、3 - クロロベンジルアミン ( 45mg、0.32mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 53.5mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.91 ( s , 3H ) , 3.97 ( s , 3H ) , 4.51 ( d , J = 6.06Hz , 2H ) , 7.30 - 7.44 ( m , 4H ) , 7.66 ( d , J = 5.56Hz , 1H ) , 7.84 ( d , J = 9.35Hz , 1H ) , 8.39 ( s , 1H ) , 9.31 ( t , J = 5.94Hz , 1H ) , 13.40 ( s , 1H ) ; MSm/z ( MH<sup>+</sup> ) 501.9

【0282】

## 実施例 74

【化 84】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0283】

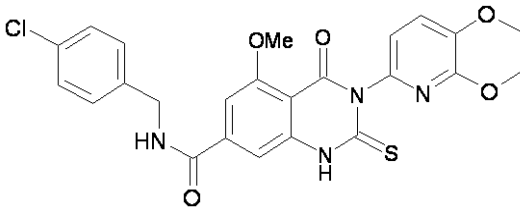
3 - [ 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ピリミジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 73a、60mg、0.16mmol ) の DMF ( 0.8mL ) 中溶液に、DIEA ( 41mg、0.32mmol ) および HATU ( 122mg、0.32mmol ) を加えた。60分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 45mg、0.32mmol ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、逆相 HPLC により精製して、生成物 ( 17.5mg ) を TFA 塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 3.91 ( s , 3H ) , 3.97 ( s , 3H ) , 4.49 ( d , J = 5.81Hz , 2H ) , 7.36 - 7.46 ( m , 4H ) , 7.65 ( d , J = 5.56Hz , 1H ) , 7.83 ( d , J = 9.09Hz , 1H ) , 8.39 ( s , 1H ) , 9.28 ( t , J = 5.94Hz , 1

H), 13.39 (s, 1H); MS m/z (MH<sup>+</sup>) 501.9

【0284】

実施例 75

【化85】



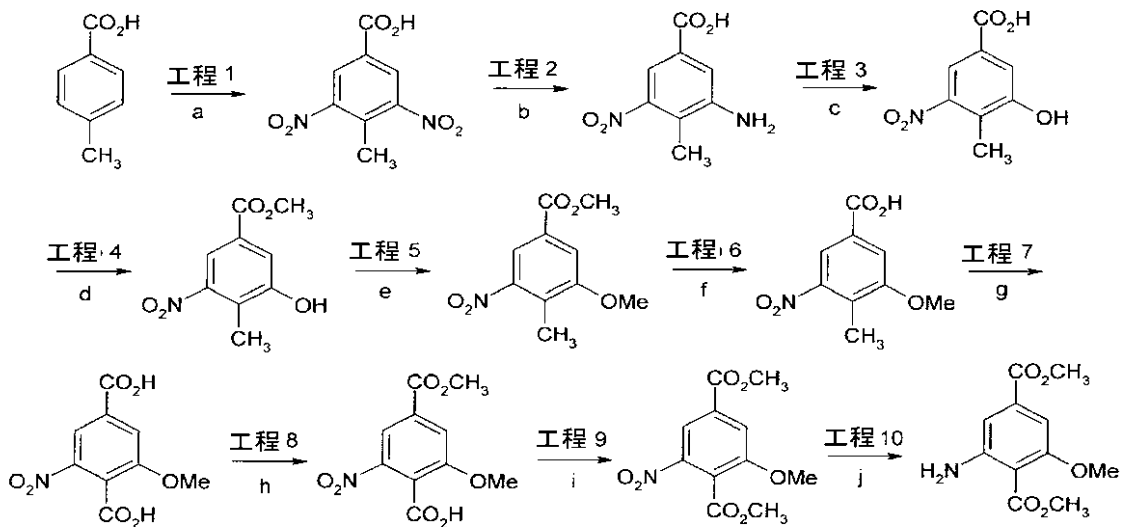
10

N-(4-クロロベンジル)-3-(5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0285】

75a) ジメチル 2-アミノ-6-(メチルオキシ)-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

【化86】



20

30

条件：a) 0～5℃、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、濃HNO<sub>3</sub>；b) NaSH、MeOH、還流；  
c) 0～5℃、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：H<sub>2</sub>O (3：1)、NaNO<sub>2</sub>、90～100℃；d)  
0～5℃、MeOH、SOCl<sub>2</sub>、還流；e) アセトン、無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>I；f) 1MのNaOH、MeOH、室温、一晩；g) H<sub>2</sub>O、KMnO<sub>4</sub>、還流、5時間；h) 0～5℃、MeOH、SOCl<sub>2</sub>、還流；i) i) N-ニトロソメチルウレア、50%KOH水溶液、エーテル、ii) MeOH；j) トルエン、Fe/AcOH、還流

40

【0286】

工程 1：4-メチル安息香酸 (50g、368mmol) を濃硫酸 (500ml) 中に溶解し、濃硝酸 (200ml) を、18～20 で3時間にわたってゆっくりと加えた。添加後、反応混合物を室温にし、2時間攪拌した。この間、暗色粘性反応混合物は、黄色固体沈殿物を少量含む、黄色の溶液に変化した。TLCは出発物質の消失を示した。反応混合物を砕いた氷水 (1kg) に注ぎ、30分間攪拌した。得られた淡黄色固体を濾過し、水で洗浄し (100ml)、減圧下で乾燥して、70gの4-メチル-3,5-ジニトロ安息香酸を得た (83%)。<sup>1</sup>H-NMR：DMSO-d<sub>6</sub> ppm：2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>) , 8.58 (2H, s, Ar-H)

【0287】

50

工程 2 : 4 - メチル - 3 , 5 - ジニトロ安息香酸 ( 70 g、307 mmol ) のメタノール ( 750 ml ) 中溶液を、60 に加温し、硫酸水素ナトリウムの 30 % 溶液 ( 133 ml、539 mmol ) を、30 分にわたってゆっくりと加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を蒸発させて乾燥し、得られた残渣を水 ( 500 ml ) で処理した。混合物を希 HCl で pH 3 に酸性化した。沈殿した生成物を酢酸エチル ( 3 × 250 ml ) で抽出し、酢酸エチル層を乾燥し、蒸発させて、50 g の 3 - アミノ - 4 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸を黄色固体として得た ( 83 % )。<sup>1</sup>H - NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2 . 14 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 5 . 85 ( 2 H , bs , NH<sub>2</sub> ) , 7 . 41 ( 1 H , s , Ar - H ) , 7 . 56 ( 1 H , s , Ar - H ) , 13 . 31 ( 1 H , bs , COOH )

10

## 【0288】

工程 3 : 濃硫酸 ( 367 . 5 ml ) および水 ( 117 . 6 ml ) の混合物を 90 ~ 100 に加熱し、3 - アミノ - 4 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸 ( 29 . 4 g、149 mmol ) を 30 分間少量ずつ加えた。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、硝酸ナトリウム ( 20 . 7 g、300 mmol ) の水溶液 ( 117 . 6 ml ) を、60 分にわたって加えた。添加後、反応混合物を 0 ~ 5 でさらに 30 分間攪拌した。ついで、反応混合物をゆっくりと 15 ~ 20 にし、ついで、90 ~ 100 に、予め加熱した油浴で、2 ~ 3 時間加熱した。室温に冷却し、水 ( 630 ml ) を加えた。沈殿した固体を濾過し、減圧下で乾燥して、15 g の 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸を淡黄色固体として得た ( 51 % )。<sup>1</sup>H - NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2 . 29 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 7 . 65 ( 1 H , s , Ar - H ) , 7 . 78 ( 1 H , s , Ar - H ) , 10 . 77 ( 1 H , s , OH )

20

## 【0289】

工程 4 : 0 ~ 5 で、3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸 ( 28 g、141 mmol ) のメタノール ( 280 ml ) 中溶液に、塩化チオニル ( 15 . 5 ml、212 mmol ) を 30 分にわたって滴下した。添加後、反応混合物を室温にし、ついで、4 時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体残渣を酢酸エチル ( 500 ml ) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。酢酸エチル抽出物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、30 g のメチル 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゾエートを無色固体として得た ( 定量的 )。粗生成物をさらに特徴付けることなく次の工程に用いた。

30

## 【0290】

工程 5 : メチル 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゾエート ( 30 g、141 mmol )、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 38 . 9 g ; 282 mmol ) のアセトン ( 300 ml ) 中混合物に、不活性雰囲気下 ( 窒素 ) で、ヨウ化メチル ( 22 . 2 g、156 mmol ) を常温で加えた。混合物を一晩同じ温度で攪拌した。反応混合物を濾過し、アセトンをロータリーエバポレーションにより除去した。得られた残渣を酢酸エチル ( 500 ml ) 中に溶解し、希 HCl で洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、30 g のメチル 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゾエートを灰白色固体として得た ( 94 % )。<sup>1</sup>H NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2 . 33 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) , 3 . 91 ( 3 H , s , OCH<sub>3</sub> ) , 3 . 97 ( 3 H , s , OCH<sub>3</sub> ) , 7 . 7 ( 1 H , s , Ar - H ) , 7 . 96 ( 1 H , s , Ar - H )

40

## 【0291】

工程 6 : メチル 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゾエート ( 30 g、132 mmol ) のメタノール ( 200 ml ) 中溶液に、室温にて 1 M の NaOH 溶液 ( 158 ml、158 mmol ) を加え、一晩攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた混合物を 5 ~ 10 に冷却し、希 HCl で pH 2 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で一部を乾燥した。部分乾燥した無色 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸は、30 g であり、これを次の工程に用いた。<sup>1</sup>H NMR : DMSO - d<sub>6</sub> ppm : 2 . 32 ( 3 H , s , CH<sub>3</sub> ) 3 . 95 (

50

3 H, s, OCH<sub>3</sub>) 7.69 (1 H, s, Ar H) 7.93 (1 H, s, Ar H)

【0292】

工程7: KMnO<sub>4</sub> (44.56 g, 282 mmol) の水 (675 ml) 中溶液に、室温にて、3-メトキシ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸 (30 g, 141 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。2時間後、さらに4時間後、さらなる量のKMnO<sub>4</sub> (44.56 g) (282 mmol) および (22.28 g) (141 mmol) を加えて還流した。出発物質の完全に消費した後、反応混合物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより約200 mlに濃縮した。濃縮した水性混合物を0~5 に冷却し、濃HClでpH2に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄して、乾燥した後、15 gの2-メトキシ-6-ニトロテレフタル酸を無色固体として得た (44%)。<sup>1</sup>H NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 3.9 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.81 (1 H, s, Ar-H), 8.06 (1 H, s, Ar-H)

10

【0293】

工程8: 2-メトキシ-6-ニトロテレフタル酸 (5 g, 21 mmol) のメタノール (280 ml) 中溶液に、0~5 で、塩化チオニル (2.4 ml, 32 mmol) を5分にわたって加えた。混合物を、ゆっくりと常温にし、ついで、4時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体残渣を酢酸エチル (150 ml) に溶解し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。酢酸エチル抽出物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、5 gの2-メトキシ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステルを無色固体として得た (93%)。<sup>1</sup>H NMR: DMSO-d<sub>6</sub> ppm: 3.93 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.92 (1 H, s, Ar-H) 8.17 (1 H, s, Ar-H)

20

【0294】

工程9: 2-メトキシ-6-ニトロ-テレフタル酸4-メチルエステル (7 g, 27 mmol) のメタノール (100 ml) 中溶液に、0~5 で、ジアゾメタン (100 ml) [50% KOH水溶液 (45 ml) およびN-ニトロソメチルウレア (11.3 g, 108 mmol) から調製した] のエーテル溶液を、30分にわたって加えた。反応混合物を、0~5 で1時間攪拌し、ついで、室温にした。過剰のジアゾメタンを酢酸を添加してクエンチした。反応混合物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、7 gのジメチル 2-メトキシ-6-ニトロテレフタレート (96%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> ppm: 3.98 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.88 (1 H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H), 8.4 (1 H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H)

30

【0295】

工程10: ジメチル 2-メトキシ-6-ニトロテレフタレート (9.45 g, 35 mmol) のトルエン (400 ml) 中溶液に、室温にて、鉄 (20 g, 357 mmol) を加え、混合物を加熱還流した。還流条件下で、酢酸 (33 ml) をゆっくりと1時間加え、2時間還流を続けた。2回以上酢酸 (33 ml, 各々) を加え、2時間後、変換が完了した。反応物を室温に冷却し、セライトにより濾過した。濾液をロータリーエバポレーションにより濃縮し、得られた残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、4.3 gのジメチル 2-アミノ-6-メトキシテレフタレートを黄色固体として得た (51%)。<sup>1</sup>H-NMR: CDCl<sub>3</sub> ppm: 3.86 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.9 (3 H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.05 (2 H, bs, NH<sub>2</sub>), 6.86 (1 H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H), 6.97 (1 H, d, J = 1.2 Hz, Ar-H)

40

【0296】

75 b) ジメチル 2-イソチオシアナト-6-メトキシ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

チオホスゲン (0.169 ml, 2.2 mmol, 1.1当量) を、ジメチル 2-アミノ-6-メトキシ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート (75 a, 478 mg, 2.

50



0 mmol、1当量)の飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)およびクロロホルム(20 mL)中の攪拌混合物にゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した。相を分離し、水相をDCM(3×20 mL)で抽出した。合した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題生成物(557 mg、収率99%、95%純度)を得、これを精製することなく用いた。LC/MS: M+1=282

【0297】

75c) 3-(5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2-イソチオシアナト-6-メトキシ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(75b、0.557 g、1.98 mmol、1当量)および5,6-ジメトキシ-2-ピリジニアミン(0.305 g、1.98 mmol、1.0当量)のTHF(20 mL)中混合物を、50 で2時間加熱し、ついで、攪拌を一晩続けた。10%水酸化ナトリウム溶液を加えた後、混合物をLCMSでモニターし、2時間攪拌し、ついで、濃縮して、乾燥した。DMSO中の残渣を氷水に注ぎ、沈殿物を濾過により回収して、標題化合物(収率、587 mg、76%、LCMSにより100%純度)を得、これを次の工程に用いた。LC/MS: M+1=390

10

【0298】

75d) N-(4-クロロベンジル)-3-(5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

20

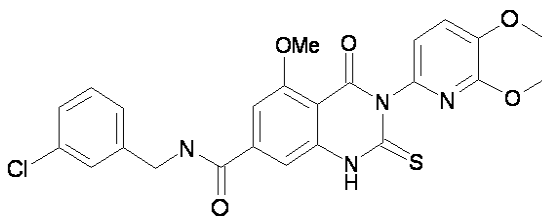
HATU(84 mg、0.22 mmol、1.1当量)を、粗3-(5,6-ジメトキシ)2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸(75c、78 mg、0.20 mmol)、4-クロロベンジルアミン(28.4 mg、0.20 mmol、1.0当量)およびTEA(0.084 mL、0.6 mmol、3当量)の乾燥DMF(3 mL)中攪拌溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、氷水(30 mL)に滴下した。固体を濾過し、DMSOに溶解し、濾過し、透明溶液を、中性条件下でHPLC(8分で15-75%勾配)で精製した(収率:36 mg、35%)。LC/MS: M+1=513. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.77(s, 3H) 3.85(s, 3H) 3.90(s, 3H) 4.50(d, J=5.81 Hz, 2H) 6.96(d, J=8.08 Hz, 1H) 7.36-7.48(m, 7H) 9.36(t, J=5.94 Hz, 1H) 13.01(s, 1H)

30

【0299】

実施例 76

【化87】



40

N-(3-クロロベンジル)-3-(5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0300】

HATU(84 mg、0.22 mmol、1.1当量)を、粗3-(5,6-ジメトキシ-2-ピリジニル)-5-メトキシ-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボン酸(75c、78 mg、0.20 mmol)、3-クロロベンジルアミン(28.4 mg、0.20 mmol、1.0当量)およびTEA(0.084 mL、0.6 mmol、3当量)の乾燥DMF(3 mL)中攪拌溶液に加えた

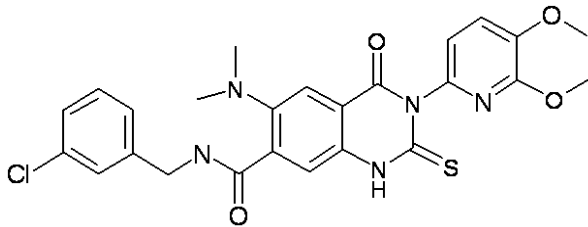
50

。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、冷水(30 mL)に加えた。固体を濾過し、DMSOに溶解し、濾過し、透明な溶液を、中和条件下でHPLC(8分で15-75%勾配)で精製した。(収率、55 mg、53%)。LC/MS: M+1=513.1 H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 3.77(s, 3H) 3.85(s, 3H) 3.90(s, 3H) 4.50(d, J=5.81 Hz, 2H) 6.96(d, J=8.08 Hz, 1H) 7.36-7.48(m, 7H) 9.36(t, J=5.94 Hz, 1H) 13.01(s, 1H)

【0301】

実施例77

【化88】

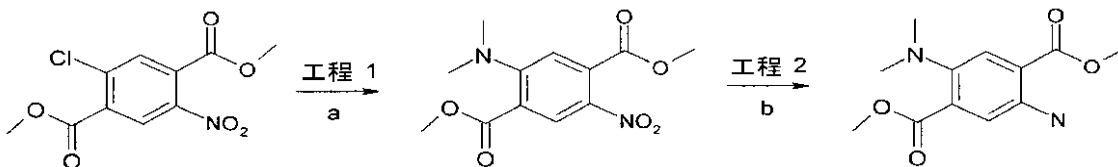


N-(3-クロロベンジル)-3-[5,6-ジメトキシ]-2-ピリジニル]-6-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キナゾリンカルボキサミド

【0302】

77a) ジメチル 2-アミノ-5-(ジメチルアミノ)-1,4-ベンゼンジカルボキシレート

【化89】



条件: a) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH、THF; b) 亜鉛ダスト、酢酸

【0303】

工程1: 5 mL マイクロ波チューブ中のジメチル 2-クロロ-5-ニトロ-1,4-ベンゼンジカルボキシレート(547 mg、2 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2 mL)に、ジメチルアミン(90 mg、2.0 mmol)を加えて黄色溶液を得た。反応物を、Biotage マイクロ波反応器にて、85 °C で15分間加熱し、LCMSで確認した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、水で洗浄した(10 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題生成物(564 mg、100%)を得、これを精製することなく用いた。LC/MS: M+1=283

【0304】

工程2: 25 mL 丸底フラスコに、ジメチルエステル(13a、564 mg、2 mmol)、亜鉛片(1.3 g、20 mmol)および酢酸(10 mL)を加えて黄色懸濁液を得た。反応物を30分間攪拌し、この時点で、LCMS(m+1=252.8)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を酢酸エチル(25 mL)で希釈し、セライトにより濾過し、酢酸エチル(10 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、乾燥し、ついで、LCMSおよびNMRで特徴付けた。収率: 505 mg、100%; LC/MS: M+1=253

【0305】

77b) ジメチル 2-ジメチルアミノ-5-イソチオシアナト-1,4-ベンゼンジ

10

20

30

40

50

カルボキシレート

チオホスゲン (0.169 mL、2.2 mmol、1.1 当量) を、ジメチル 2 - アミノ - 5 - ジメチルアミノ - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (77a、505 mg、2.0 mmol、1 当量) の飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) およびクロロホルム (20 mL) 中攪拌溶液に加え、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。相を分離し、水相を DCM (3 × 25 mL) で抽出した。合した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題生成物 (0.505 g、86%) を得、これを精製することなく用いた。LC/MS: M + 1 = 295

【0306】

77c) 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - ジメチルアミノ - 5 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (77b、0.505 g、1.72 mmol、1 当量) および 5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニアミン (0.265 g、1.72 mmol、1.0 当量) の THF (20 mL) 中混合物を、50 で一晩加熱した。10% 水酸化ナトリウム溶液を加えた後、混合物を LCMS でモニターし、2 時間攪拌し、ついで、濃縮して、乾燥した。DMSO 中の残渣をゆっくりと氷水に加え、沈殿を濾過により回収した。標題生成物 (408 mg、59%) を 100% 純度で得、次の工程に用いた。LC/MS: M + 1 = 403

【0307】

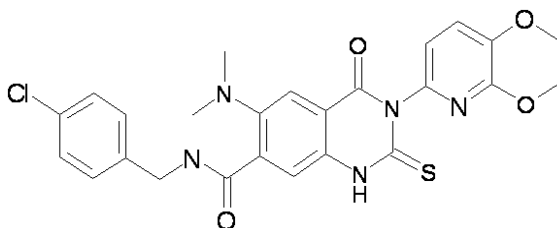
77d) N - (3 - クロロベンジル) - 3 - (5, 6 - ジメチルオキシ - 2 - ピリジニル) - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - クロロベンジルアミン (53 mg、0.373 mmol、1.0 当量)、HATU (184 mg、0.48 mmol、1.3 当量) および TEA (57 mg、0.56 mmol、1.5 当量) を、3 - (5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (77c、150 mg、0.373 mmol) の乾燥 DMF (1.5 mL) 中攪拌溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、冷水 (30 mL) に加えた。固体を濾過し、DMSO に溶解し、濾液を Gilson HPLC (8 分で 15 - 75% 勾配) で精製して、標題化合物を得た (収率: 39 mg、20%)。LC/MS: M + 1 = 527.1 H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.71 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.51 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.00 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.36 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.34 (t, J = 2.15 Hz, 1H) 7.39 - 7.49 (m, 4H) 7.53 (s, 1H) 7.57 (s, 1H) 9.42 (s, 1H) 13.09 (s, 1H)

【0308】

実施例 78

【化 90】



N - (4 - クロロベンジル) - 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0309】

HATU (123 mg、0.323 mmol、1.3 当量) を、粗 3 - (5, 6 - ジメ

10

20

30

40

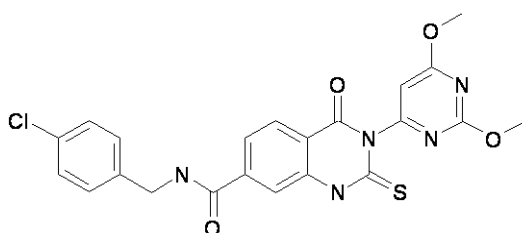
50

トキシ - 2 - ピリジニル) - 6 - ジメチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (77c, 100mg, 0.248mmol)、4 - クロロベンジルアミン (35.2mg, 0.248mmol, 1.0当量) および TEA (0.052mL, 0.373mmol, 1.5当量) の乾燥 DMF (2mL) 中撹拌溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、ついで、氷水 (35mL) に加えた。固体を濾過し、DMSO に溶解し、濾過し、透明溶液を、中性条件下 HPLC により精製した (8分で15 - 75%勾配) (収率: 26.5mg, 20.3%)。LC/MS: M + 1 = 527.1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.70 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.48 (d, J = 6.06Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.37 - 7.49 (m, 3H) 7.43 (d, J = 3.03Hz, 2H) 7.51 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 9.44 (s, 1H) 13.08 (s, 1H)

10

### 実施例 79

#### 【化91】



20

#### N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド 【0310】

#### 79a) 3 - [ 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート (1a, 100mg, 0.398mmol, 1当量) の乾燥 DMSO (1mL) 中溶液に、2, 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジンアミン (62mg, 0.398mmol, 1当量) を加えた。得られた半透明褐色混合物を 65 に一晩、撹拌しながら加熱した。水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH, 0.6mL, 10N) を添加すると、溶液は半透明緑色となり、5分後、曇った黄色に変化した。混合物を水 (2mL) で希釈し、濃 HCl で pH 2 未満に調節した。溶液は無色となり、ついで、淡黄色固体が沈殿した。固体を減圧濾過で回収し、水で洗浄し (14mL)、減圧下で乾燥して、標題化合物を 99% 純度で得た。収率: 計算していない; LC/MS: M + 1 = 361

30

#### 【0311】

#### 79b) N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 (79a, 143mg, 0.398mmol, 1当量) の乾燥 DMF (1mL) 中撹拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン (48.4μL, 0.438mmol, 1.1当量)、DIEA (76μL, 0.438mmol, 1.1当量)、および HATU (166mg, 0.438mmol, 1.1当量) を順に加えた。混合物を室温で1時間未満撹拌し、ついで、氷水 (6mL) に加え、溶液は曇った。混合物をさらに水 (4mL) で希釈し、振盪し、生成物が沈殿するまで静置した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、酸性条件下での HPLC (8分で35 - 65%勾配) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率: 23mg, 12%; LC/MS: M + 1 = 484

40

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.90 (s, 3H), 3.9

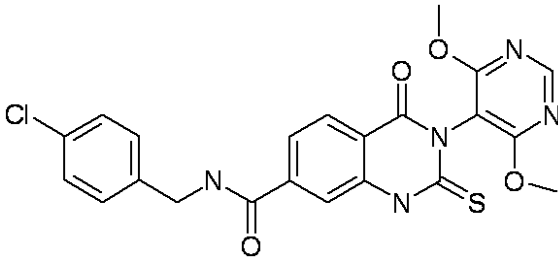
50

9 (s, 3H), 4.48 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 4H), 7.79 (dd, J = 8.34, 1.26 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 9.41 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 13.36 (s, 1H)

【0312】

実施例 80

【化92】



10

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【0313】

80 a) 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

20

4, 6 - ジメトキシ - 5 - ピリミジンアミン ( 185 mg、1.19 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMSO ( 1 mL、 ) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( NaH、2.8 mg、1 当量 ) を乾燥粉末として加えた。閉じた系で 10 分間攪拌した後、ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1, 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a、300 mg、1.19 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMSO ( 1.5 mL ) 中溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。LCMS は、出発物質が消費されて、所望の生成物およびチオウレア - 中間体が生成したことを示した。pH を水酸化ナトリウム ( 1 mL、10 N ) で高くした。室温で 10 分間攪拌した後、pH を濃塩酸 ( 1.1 mL ) でゆっくりと低くした。反応物を水に注ぎ、振盪し、生成物が沈殿するまで静置した。固体を減圧濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、標題化合物を灰白色粉末として得た。収率：計算していない；LC/MS：M + 1 = 361

30

【0314】

80 b) ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 4 , 6 - ジメトキシ - 5 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 80 a、123 mg、0.342 mmol、1 当量 ) の乾燥 DMF ( 3 mL ) 中攪拌溶液に、DIEA ( 65 μl、0.376 mmol、1.1 当量 )、および HATU ( 143 mg、0.376 mmol、1.1 当量 ) を加えた。室温で 20 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 48.4 μl、0.438 mmol、1.1 当量 ) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、ついで、氷水 ( 6 mL ) に注ぎ、固体が沈殿するまで静置した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、酸性条件下での HPLC ( 8 分で 40 - 55 % 勾配 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率：6 mg、3.6 %；LC/MS：M + 1 = 484；<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.90 (d, J = 1.01 Hz, 6H), 4.49 (d, J = 6.06 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 11.24, 0.63 Hz, 4H), 7.81 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 9.41 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 13.50 (s, 1H)

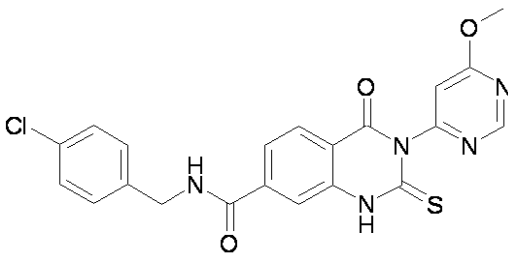
40

【0315】

50

## 実施例 8 1

## 【化 9 3】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 6 - メトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【 0 3 1 6 】

8 1 a ) 3 - [ 6 - メトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸

6 - メトキシ - 4 - ピリミジンアミン ( 1 8 5 m g 、 1 . 1 9 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 1 m l ) 中溶液に、ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a 、 2 0 0 m g 、 0 . 7 9 6 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMSO ( 2 m l ) 中溶液を加え、溶液を 6 5 に 2 . 5 日間攪拌しながら加熱した。pH を水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 m L 、 1 0 M ) で高くし、2 分間攪拌し、pH を濃塩酸 ( 2 . 2 m l ) で低くした。反応物を、1 0 分にわたって 3 0 m L の水に注ぎ、生成物が沈殿するまで静置した。固体を減圧濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して、標題化合物を灰白色粉末として得た。収率：計算していない LC / MS : M + 1 = 3 3 1

20

## 【 0 3 1 7 】

8 1 b ) N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 6 - メトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

3 - [ 6 - メトキシ - 4 - ピリミジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボン酸 ( 8 1 a 、 2 3 6 m g 、 0 . 7 9 6 m m o l 、 1 当量 ) の乾燥 DMF ( 8 m l ) 中攪拌溶液に、DIEA ( 1 5 2 μ l 、 0 . 8 7 6 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、および HATU ( 3 3 3 m g 、 0 . 8 7 6 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を加えた。室温で 1 0 分間攪拌した後、4 - クロロベンジルアミン ( 1 0 7 μ l 、 0 . 8 7 6 m m o l 、 1 . 1 当量 ) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、氷水 ( 6 m l ) に注ぎ、固体が沈殿するまで攪拌した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、酸性条件下での HPLC ( 8 分で 3 0 - 6 5 % 勾配 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率：2 0 m g 、 3 6 . 1 % ; LC / MS : M + 1 = 4 5 4 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4 . 0 2 ( s , 3 H ) , 4 . 4 9 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) , 7 . 2 1 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 5 ( m , 4 H ) , 7 . 7 9 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) , 7 . 8 9 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) , 8 . 9 2 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) , 9 . 4 2 ( t , J = 6 . 0 6 H z , 1 H ) , 1 3 . 3 9 ( s , 1 H )

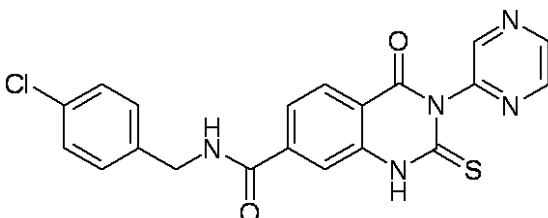
30

40

## 【 0 3 1 8 】

## 実施例 8 2

## 【化 9 4】



50

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピラジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

【 0 3 1 9 】

8 2 a ) メチル 2 - アミノ - 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) ベンゾエート

3 - アミノ - 4 - ( メトキシカルボニル ) 安息香酸 ( 2 0 g 、 0 . 1 0 m o l 、 1 当量 ) の DMF ( 2 0 5 m L ) 攪拌懸濁液に、H A T U ( 4 3 g 、 0 . 1 1 m o l 、 1 . 1 当量 ) および D I E A ( 1 9 . 6 m L 、 0 . 1 1 m o l 、 1 . 1 当量 ) を加え、混合物を、すべてが溶解するまで、室温で 1 0 分間攪拌した。この攪拌溶液に、4 - クロロベンジルアミン ( 1 3 . 7 m L 、 0 . 1 1 m o l 、 1 . 1 当量 ) の DMF ( 1 2 m l ) 中溶液に、  
シリンジで加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、LCMS は反応は完了したことを示し、反応は完了し、生成物は氷水 ( 2 L 、 各々、砕いた氷、DI 水 ) に注いだ。生成物を減圧濾過により回収し、減圧オープンにて、3 0 ° で 4 8 時間乾燥して、標題生成物を黄色クリーム色粉末として得、さらに精製することなく用いた。収率 : 3 0 g 、 9 4 % ; LC / MS : M + 1 = 3 1 9 ; <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 4 . 4 2 ( d , J = 6 . 0 6 H z , 2 H ) , 6 . 8 0 ( s , 2 H ) , 6 . 9 6 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 7 7 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , J = 1 . 5 2 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 3 6 ( m , 2 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 7 6 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) , 9 . 0 6 ( t , 1 H )

10

【 0 3 2 0 】

8 2 b ) メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート

メチル 2 - アミノ - 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) ベンゾエート ( 8 2 a 、 5 0 0 m g 、 1 . 5 7 m m o l 、 1 当量 ) の飽和炭酸水素ナトリウム ( 8 m l ) およびクロロホルム ( 8 m l ) 中攪拌溶液に、チオホスゲンを滴下した ( 0 . 1 4 5 m L 、 1 . 8 8 m m o l 、 1 . 2 当量 ) 。室温で一晩攪拌した後、生成物を D C M ( 3 × 1 5 m l ) で抽出し、合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥して濃縮した。得られた淡黄色固体をさらに精製することなく用いた。9 9 % 純度。収率 : 5 1 3 m g 、 9 1 % ; LC / MS : M + 1 = 3 6 1

20

【 0 3 2 1 】

8 2 c ) N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 2 - ピラジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 8 2 b 、 5 0 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l 、 1 当量 ) の DMSO ( 0 . 5 m l ) 中攪拌溶液に、不活性雰囲気下で、水素化ナトリウムを乾燥粉末 ( 3 . 3 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l 、 1 当量 ) として得た。得られた混合物を 5 分間室温で攪拌し、2 - ピラジニンアミン ( 1 3 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l 、 1 当量 ) の DMSO 溶液 ( 0 . 5 m l ) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、塩酸 ( 1 m L 、 1 M ) で沈殿させた。固体をメタノール ( MeOH 、 5 m l ) から再結晶し、ついで、酸性条件下、HPLC ( 8 分で 3 5 - 6 0 % 勾配 ) で再結晶して、標題化合物を淡黄色固体として得た。収率 : 1 2 m g 、 2 0 . 6 % ; LC / MS : M + 1 = 4 2 4 ; <sup>1</sup> H - NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4 . 4 9 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) , 7 . 3 4 - 7 . 4 8 ( m , 4 H ) , 7 . 8 1 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 5 2 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) , 8 . 0 9 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 2 H ) , 8 . 8 4 ( s , 1 H ) , 9 . 4 3 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) , 1 3 . 4 8 ( b r . s . , 1 H )

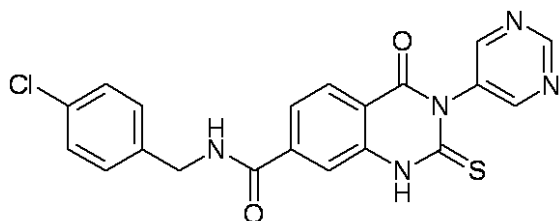
30

40

【 0 3 2 2 】

実施例 8 3

## 【化95】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 5 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

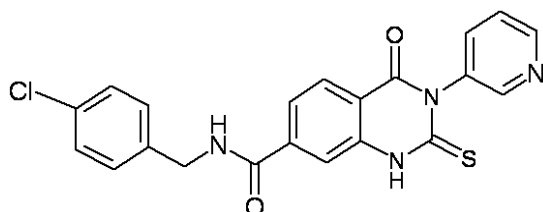
## 【0323】

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、100 mg、0.277 mmol、1当量 ) の DMSO ( 1 ml ) 中攪拌溶液に、不活性雰囲気下、水素化ナトリウムを乾燥粉末として加えた ( 6.6 mg、0.277 mmol、1当量 )。得られた混合物を室温で5分間攪拌した後、5 - ピリミジンアミン ( 26.3 mg、0.277 mmol、1当量 ) の DMSO 溶液 ( 1 ml ) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、ついで、塩酸 ( 1 mL、1 M ) で沈殿させた。固体を、酸性条件下、HPLC ( 8分で35 - 60%勾配 ) で精製して、標題化合物を白色固体として得た。収率：34 mg、30.6%；LC/MS：M + 1 = 424；<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( d, J = 6.06 Hz, 2H ), 7.33 - 7.47 ( m, 4H ), 7.82 ( dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H ), 7.92 ( d, J = 1.26 Hz, 1H ), 8.09 ( d, J = 8.08 Hz, 1H ), 8.75 ( s, 2H ), 8.84 ( s, 1H ), 9.43 ( t, J = 5.94 Hz, 1H ), 13.48 ( s, 1H )

## 【0324】

実施例 84

## 【化96】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0325】

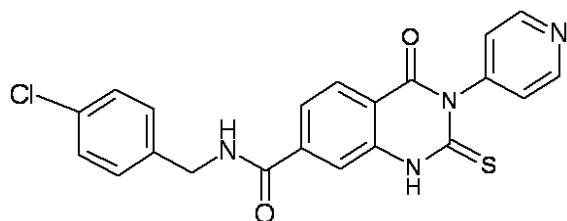
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、60 mg、0.166 mmol、1.0当量 ) および 3 - ピリジンアミン ( 0.031 g、0.33 mmol、2.0当量 ) の THF ( 1.5 mL ) 中混合物を、55 で2時間攪拌した。冷却した反応物をメタノール ( 1 mL ) で希釈し、加熱して煮沸し、冷却して、生成物を沈殿させ、これを濾過し、冷メタノールで洗浄した。収率：20.1 mg、100%純度；収率：29%；LC/MS：M + 1 = 423；<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( s, 2H ) 7.40 ( m, 4H ) 7.55 ( s, 1H ) 7.79 ( s, 1H ) 7.90 ( s, 1H ) 8.05 ( s, 1H ) 8.51 ( s, 1H ) 8.60 ( s, 1H ) 9.40 ( s, 1H ) 13.31 ( s, 1H )

## 【0326】

実施例 85



## 【化 9 7】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【 0 3 2 7 】

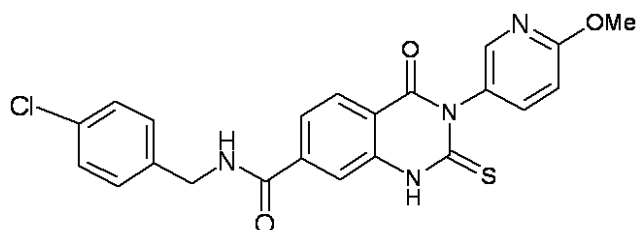
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 8 2 b、6 0 m g、0 . 1 6 6 m m o l、1 当量 ) および 4 - ピリジンアミン ( 0 . 0 3 1 g、0 . 3 3 m m o l、2 . 0 当量 ) の T H F ( 1 . 5 m L ) 中混合物を、5 5 で 2 時間加熱し、ついで、6 5 で一晩加熱した。冷却反応物をメタノール ( 1 m L ) で希釈し、加熱して、煮沸し、冷却して、生成物を沈殿させ、これを濾過し、冷メタノールで洗浄した。収率：3 0 . 1 m g、4 3 % ; 1 0 0 % 純度 ; L C / M S : M + 1 = 4 2 3 ; 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 4 . 4 7 ( s , 2 H ) 7 . 4 0 ( m , 4 H ) 7 . 5 6 ( s , 2 H ) 7 . 7 8 ( s , 1 H ) 7 . 8 9 ( s , 1 H ) 8 . 0 6 ( s , 1 H ) 8 . 7 9 ( m , 2 H ) 9 . 4 0 ( s , 1 H ) 1 3 . 3 7 ( s , 1 H )

20

## 【 0 3 2 8 】

実施例 8 6

## 【化 9 8】



30

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【 0 3 2 9 】

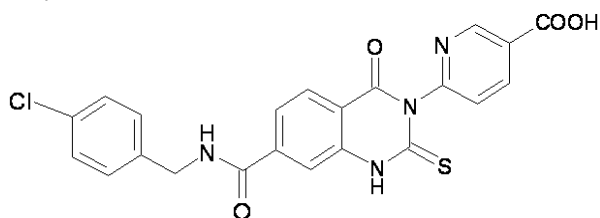
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 8 2 b、7 2 m g、0 . 2 m m o l、1 当量 ) および 6 - メトキシ - 3 - ピリジンアミン ( 2 4 . 8 m g、0 . 2 m m o l、1 . 0 当量 ) の T H F ( 2 m L ) 中混合物を、5 5 で 2 時間撹拌した。冷却した混合物を、中性条件下で H P L C ( 8 分で 1 5 - 7 5 % 勾配 ) により精製した。収率：2 0 . 6 m g、2 3 %、1 0 0 % 純度 ; L C / M S : M + 1 = 4 5 3 ; 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 3 . 9 0 ( s , 3 H ) 4 . 4 8 ( s , 2 H ) 6 . 9 5 ( s , 1 H ) 7 . 4 0 ( m , 4 H ) 7 . 6 8 ( s , 1 H ) 7 . 7 7 ( s , 1 H ) 7 . 8 9 ( s , 1 H ) 8 . 0 6 ( s , 2 H ) 9 . 4 0 ( s , 1 H ) 1 3 . 2 7 ( s , 1 H )

40

## 【 0 3 3 0 】

実施例 8 7

## 【化99】



6 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸

## 【0331】

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、0.237 g、0.66 mmol、1 当量 ) およびメチル 6 - アミノ - 3 - ピリジンカルボキシレート ( 0.100 g、0.66 mmol、1.0 当量 ) の DMF ( 1.5 mL ) 中混合物を、60 で一晩、攪拌しながら加熱した。水酸化ナトリウム溶液 ( 2 N ) を加え、エステル加水分解を LCMS でモニターした。2 時間攪拌した後、反応物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、酸性条件下で HPLC ( 8 分で 15 - 75 % 勾配 ) で精製して、55.1 mg の標題化合物を得た。収率 : 55.1 mg、18 % ; LC / MS : M + 1 = 467 ; 1 H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.48 ( s , 2 H ) 7.40 ( s , 4 H ) 7.70 ( s , 1 H ) 7.80 ( s , 1 H ) 7.92 ( s , 1 H ) 8.07 ( s , 1 H ) 8.47 ( s , 1 H ) 9.09 ( s , 1 H ) 9.42 ( s , 1 H ) 13.38 ( s , 1 H )

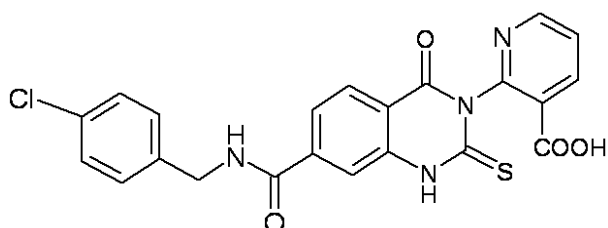
10

20

## 【0332】

実施例 88

## 【化100】



2 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸

## 【0333】

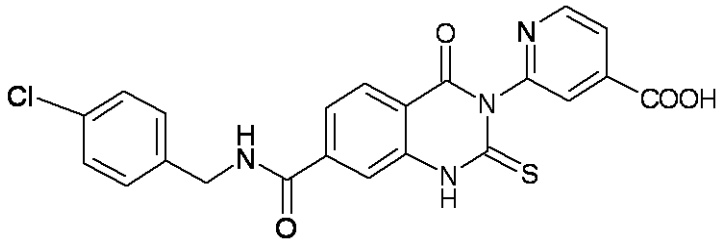
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、108 mg、0.3 mmol、1 当量 ) および 2 - アミノ - 3 - ピリジンカルボン酸 ( 42 mg、0.3 mmol、1.0 当量 ) の DMF ( 2 mL ) 中混合物を、120 で、マイクロ波容器にて、攪拌しながら加熱した。この反応混合物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下で、HPLC ( 8 分で 15 - 75 % 勾配 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 20.2 mg、14 %、97 % 純度 ; LC / MS : M + 1 = 466.8 ; 1 H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( s , 2 H ) 7.39 ( m , 4 H ) 7.69 ( s , 1 H ) 7.80 ( s , 1 H ) 7.91 ( s , 1 H ) 8.09 ( s , 1 H ) 8.50 ( s , 1 H ) 8.81 ( s , 1 H ) 9.42 ( m , 1 H ) 13.35 ( s , 1 H ) 13.35 ( s , 1 H )

40

## 【0334】

実施例 89

## 【化101】



2 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 4 - ピリジンカルボン酸

10

## 【0335】

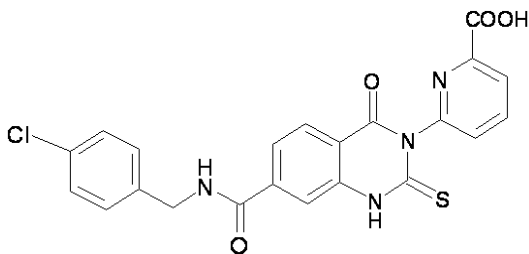
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、180 mg、0.5 mmol、1 当量 ) およびエチル 2 - アミノ - 4 - ピリジンカルボキシレート ( 83 mg、0.5 mmol、1.0 当量 ) の DMF ( 2 mL ) 中混合物を、100 で一晩、攪拌しながら加熱した。水酸化ナトリウム溶液 ( 2 N ) を加え、エステル加水分解を LCMS でモニターした。2 時間攪拌した後、反応物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、酸性条件下、HPLC ( 8 分で 15 - 75 % 勾配 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 20.1 mg、9 % ; LC / MS : M + 1 = 466.8 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.51 ( s、2 H ) 7.39 ( m、4 H ) 7.76 ( s、1 H ) 7.90 ( s、2 H ) 7.99 ( s、1 H ) 8.06 ( s、1 H ) 8.76 ( s、1 H ) 9.41 ( t、1 H ) 13.33 ( s、1 H )

20

## 【0336】

実施例 90

## 【化102】



30

6 - [ 7 - ( { ( 4 - クロロベンジル ) アミノ } カルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 2 - ピリジンカルボン酸

## 【0337】

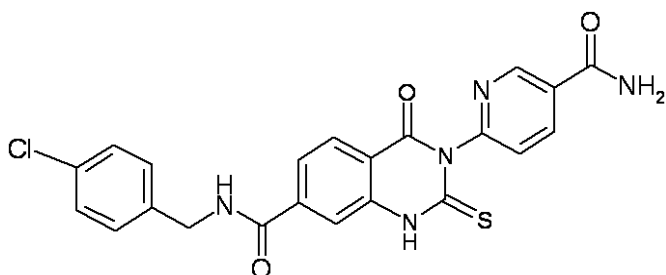
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、180 mg、0.5 mmol、1 当量 ) およびメチル 6 - アミノ - 2 - ピリジンカルボキシレート ( 76 mg、0.5 mmol、1.0 当量 ) の DMF ( 2 mL ) 中混合物を、100 で一晩、攪拌しながら加熱した。水酸化ナトリウム溶液 ( 2 N ) を加え、エステル加水分解を LCMS でモニターした。2 時間 60 で攪拌した後、反応物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、酸性条件下、HPLC ( 8 分で 30 - 60 % 勾配 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 20.1 mg、9 % ; LC / MS : M + 1 = 466.8 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.48 ( s、2 H ) 7.39 ( m、4 H ) 7.80 ( s、2 H ) 7.90 ( s、1 H ) 8.05 ( s、1 H ) 8.18 ( s、2 H ) 9.44 ( t、1 H ) 13.33 ( s、1 H )

40

## 【0338】

実施例 91

## 【化103】



3 - [ 5 - ( アミノカルボニル ) - 2 - ピリジニル ] - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0339】

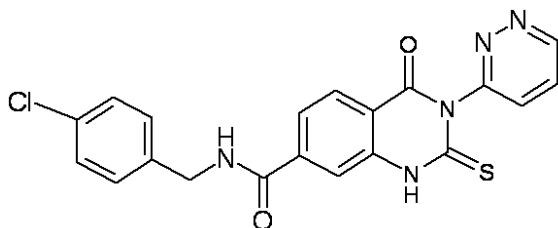
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジル ) アミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、144 mg、0.4 mmol、1 当量 ) および 6 - アミノ - 3 - ピリジンカルボキサミド ( 54 mg、0.4 mmol、1.0 当量 ) の DMSO ( 2 mL ) 中混合物を、100 で、マイクロ波容器にて、攪拌しながら加熱した。反応混合物を DMSO ( 6 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下、HPLC ( 8 分で 10 - 90 % 勾配系 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 23.1 mg、12 % ; LC / MS : M + 1 = 466 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.81 ( s、2 H ) 4.48 ( d、J = 6.32 Hz、2 H ) 7.35 - 7.42 ( m、4 H ) 7.86 ( d、J = 8.34、1.52 Hz、1 H ) 7.97 ( d、J = 8.34 Hz、1 H ) 8.26 ( dd、J = 8.72、2.40 Hz、1 H ) 8.45 ( d、J = 1.52 Hz、1 H ) 8.80 ( s、1 H ) 9.27 ( t、1 H ) 11.33 ( s、1 H ) 13.92 ( s、1 H )

20

## 【0340】

実施例 92

## 【化104】



30

N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 3 - ピリダジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0341】

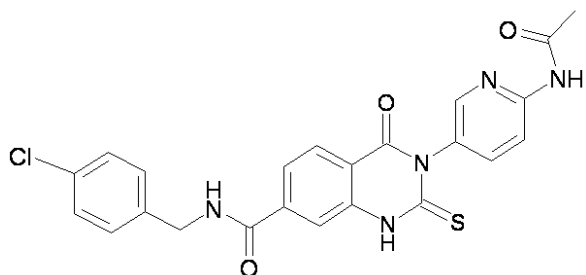
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、144 mg、0.4 mmol、1 当量 ) および 3 - ピリダジンアミン ( 38 mg、0.4 mmol、1.0 当量 ) の DMSO ( 2 mL ) 中混合物を、一晚 60 で、攪拌しながら加熱した。この混合物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下、HPLC で精製して、標題生成物を得た。収率 : 20.6 mg、12.1 % ; LC / MS : M + 1 = 424 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.50 ( s、2 H ) 7.40 ( s、4 H ) 7.82 ( s、1 H ) 7.95 ( s、3 H ) 8.09 ( s、1 H ) 9.33 ( s、1 H ) 9.39 - 9.45 ( m、1 H ) 13.47 ( s、1 H )

40

## 【0342】

実施例 93

## 【化105】



3 - [ 6 - ( アセチルアミノ ) - 3 - ピリジニル ] - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0343】

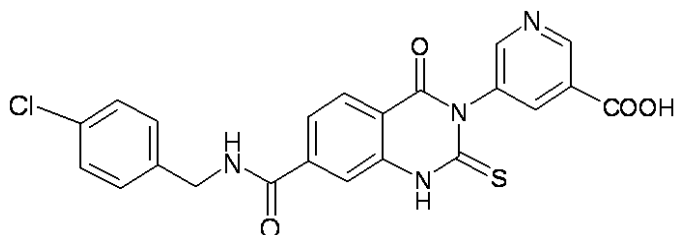
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、144 mg、0.4 mmol、1 当量 ) および N - ( 5 - アミノ - 2 - ピリジニル ) アセトアミド ( 60.4 mg、0.4 mmol、1.0 当量 ) の DMSO ( 2 mL ) 中混合物を、60 で、3 時間、攪拌しながら加熱した。反応混合物を DMSO ( 1 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下、HPLC ( 8 分で 10 - 90 % 勾配系 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 26 mg、11 % ; LC / MS : M + 1 = 480 ; 1 H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( s , 2 H ) 7.40 ( s , 4 H ) 7.72 - 7.79 ( m , 2 H ) 7.90 ( s , 1 H ) 8.08 ( s , 1 H ) 8.17 ( s , 1 H ) 8.23 ( s , 1 H ) 9.37 - 9.41 ( m , 1 H ) 10.67 ( s , 1 H )

20

## 【0344】

実施例 9 4

## 【化106】



30

5 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 3 - ピリジンカルボン酸

## 【0345】

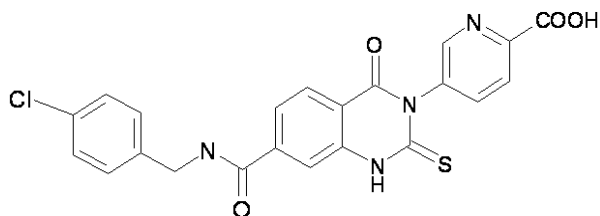
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、144 mg、0.4 mmol、1 当量 ) および 5 - アミノ - 3 - ピリジンカルボン酸 ( 55.2 mg、0.4 mmol、1.0 当量 ) の DMSO ( 2 mL ) 中混合物を、一晚 100 で攪拌しながら加熱した。反応混合物を DMSO ( 3 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下で、HPLC ( 8 分で、10 - 90 % 勾配系 ) で精製して、標題生成物を得た。収率 : 12.8 mg、7 % ; LC / MS : M + 1 = 466.8 ; 1 H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.49 ( s , 2 H ) 7.40 ( s , 4 H ) 7.79 ( s , 1 H ) 7.91 ( s , 1 H ) 8.07 ( s , 1 H ) 8.33 ( s , 1 H ) 8.76 ( s , 1 H ) 9.10 ( s , 1 H ) 9.41 ( s , 1 H ) 13.39 ( s , 1 H )

40

## 【0346】

実施例 9 5

## 【化107】



5 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 2 - ピリジンカルボン酸

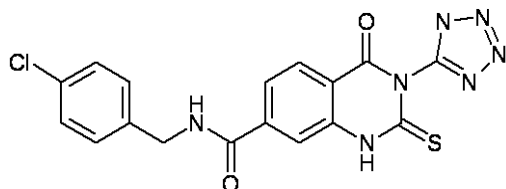
## 【0347】

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、144 mg、0.4 mmol、1 当量 ) および 5 - アミノ - 2 - ピリジンカルボン酸 ( 55.2 mg、0.4 mmol、1.0 当量 ) の DMSO ( 2 mL ) 中混合物を、一晚 100 で攪拌しながら加熱した。反応混合物を DMSO ( 3 mL ) で希釈し、濾過し、酸性条件下、HPLC ( 8 分で、10 - 90 % 勾配系 ) で精製して、標題生成物を得た。収率：22.5 mg、9 % ; LC / MS : M + 1 = 466.8 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.48 ( s , 2 H ) 7.40 ( s , 4 H ) 7.80 ( s , 1 H ) 7.91 ( s , 1 H ) 8.02 ( s , 1 H ) 8.06 ( s , 1 H ) 8.19 ( s , 1 H ) 8.67 ( s , 1 H ) 9.40 - 9.43 ( m , 1 H ) 13.39 ( s , 1 H )

## 【0348】

実施例 96

## 【化108】



N - ( 4 - クロロベンジル - 4 - オキソ - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0349】

1 H - テトラゾール - 5 - アミン ( 281 mg、3.3 mmol ) を DMSO ( 5 mL ) 中に溶解した。水素化ナトリウム ( 95 重量 %、76 mg、3 mmol ) を、室温にて攪拌し、ガスが発生した。メチル 4 - [ ( 4 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、361 mg、1 mmol ) を反応物に加え、溶液を室温で一晩攪拌し、ついで、1 N の HCl に注いだ。酢酸エチルを加え、混合物を振盪し、濾過した。濾過した固体を酢酸エチル、1 N の HCl、水およびヘキサンで洗浄し、ついで、空気乾燥して、標題化合物を得た。収率：312 mg、75 % ; LC / MS : M + 1 = 414. <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13.62 ( s , 1 H ) , 9.43 ( t , J = 6 Hz , 1 H ) , 8.08 ( d , J = 8 Hz , 1 H ) , 7.90 ( d , J = 1 Hz , 1 H ) , 7.81 ( dd , J = 8 , 1 Hz , 1 H ) , 7.42 ( d , J = 8 Hz , 2 H ) , 7.37 ( d , J = 8 Hz , 2 H ) , 4.49 ( d , J = 6 Hz , 2 H )

## 【0350】

実施例 97

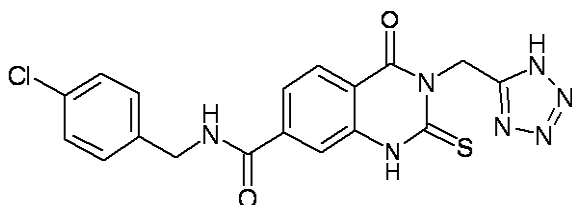
10

20

30

40

## 【化109】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0351】

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、280 mg ) および 1 mmol ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) アミンの DMF ( 5 ml ) 中混合物を、70 で 1 時間加熱し、ついで、1 N 塩酸および酢酸エチルの混合物に加えた。沈殿した固体を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミドを得た。収率：95 mg、29%；LC/MS：M + 1 = 428；<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm：13.38 ( s, 1 H ), 9.40 ( t, J = 6 Hz, 1 H ), 8.09 ( d, J = 8 Hz, 1 H ), 7.89 ( d, J = 1 Hz, 1 H ), 7.80 ( dd, J = 8, 1 Hz, 1 H ), 7.42 ( d, J = 8 Hz, 2 H ), 7.37 ( d, J = 8 Hz, 2 H ), 5.91 ( s, 2 H ), 4.48 ( d, J = 6 Hz, 2 H )

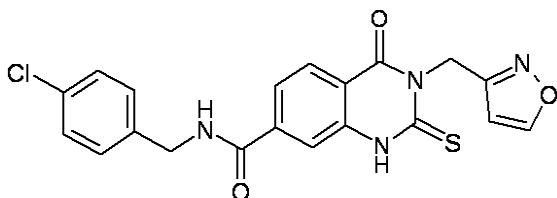
10

20

## 【0352】

実施例 98

## 【化110】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - ( 3 - イソキサゾリルメチル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0353】

メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 82 b、280 mg ) および 1 mmol 3 - ( イソキサゾリルメチル ) アミンの混合物を、70 で 1.5 時間、DMF ( 5 ml ) およびトリエチルアミン ( 0.15 ml ) 中で加熱し、ついで、1 N 塩酸および酢酸エチルの混合物に加えた。沈殿した固体を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - ( 3 - イソキサゾリルメチル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミドを得た。収率：100 mg、30%；LC/MS：M + 1 = 427；<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm：13.28 ( s, 1 H ), 9.38 ( t, J = 6 Hz, 1 H ), 8.84 ( d, J = 1 Hz, 1 H ), 8.06 ( d, J = 8 Hz, 1 H ), 7.87 ( d, J = 1 Hz, 1 H ), 7.78 ( dd, J = 8, 1 Hz, 1 H ), 7.41 ( d, J = 8 Hz, 2 H ), 7.36 ( d, J = 8 Hz, 2 H ), 6.59 ( d, J = 1 Hz, 1 H ), 5.72 ( s, 2 H ), 4.48 ( d, J = 6 Hz, 2 H ) 8 : 1 異性体

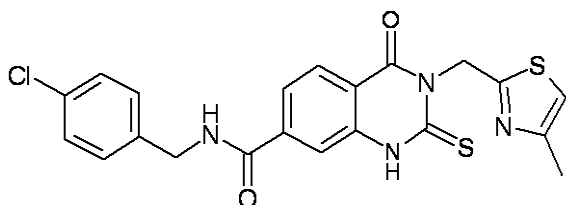
30

40

## 【0354】

実施例 99

## 【化 1 1 1】



N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【 0 3 5 5 】

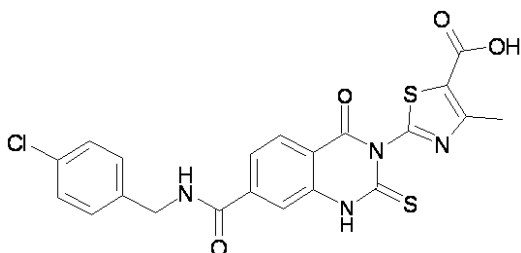
メチル 4 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 8 2 b 、 1 7 5 m g ) および [ ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] アミン ( 1 7 5 m g ) の D M S O ( 5 m l ) の混合物を、70 で1時間加熱し、ついで、1 N 塩酸に加え、沈殿物を濾過した。固体を1 N 塩酸および水で洗浄し、乾燥して、N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミドを得た。収率：2 2 0 m g 、 9 9 % ; L C / M S : M + 1 = 4 5 7 ; <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m : 1 3 . 3 0 ( s , 1 H ) , 9 . 3 8 ( t , J = 6 H z , 1 H ) , 8 . 0 7 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 7 . 8 6 ( d , J = 1 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d d , J = 8 , 1 H z , 1 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 8 H z , 2 H ) , 7 . 3 6 ( d , J = 8 H z , 2 H ) , 7 . 1 6 ( d , J = 1 H z , 1 H ) , 5 . 8 9 ( s , 2 H ) , 4 . 4 8 ( d , J = 6 H z , 2 H ) , 2 . 3 0 ( d , J = 1 H z , 3 H )

20

## 【 0 3 5 6 】

実施例 1 0 0

## 【化 1 1 2】

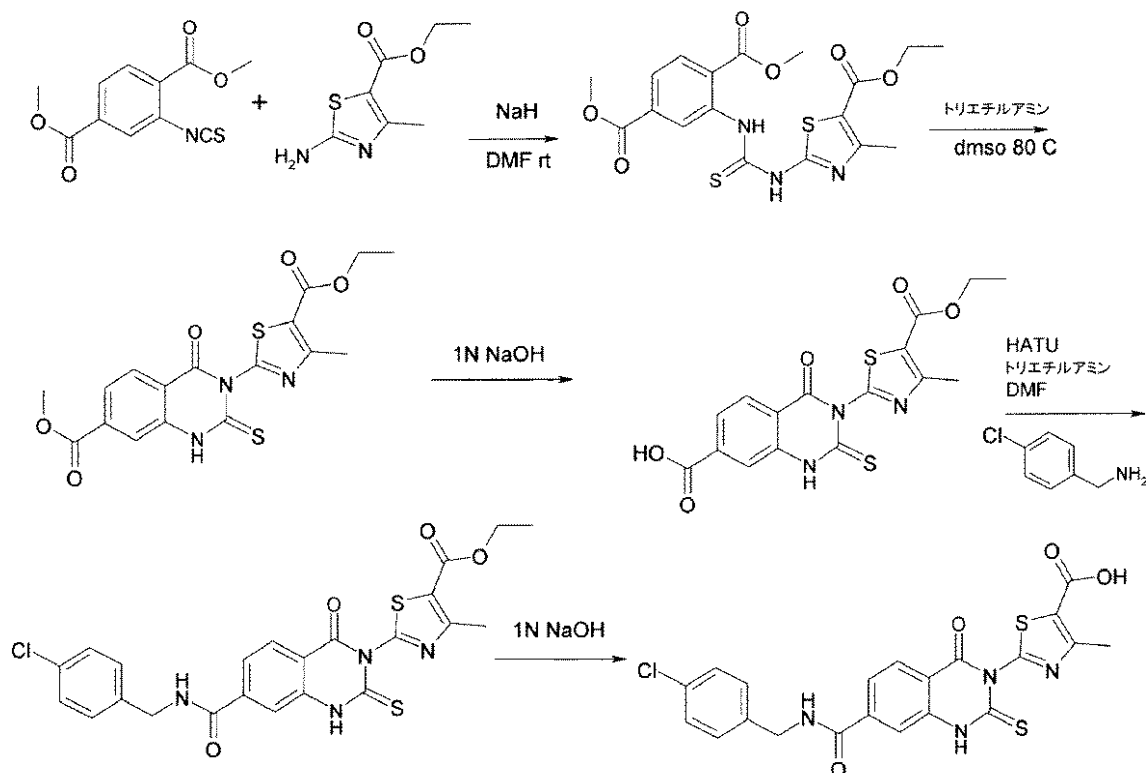


30

2 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸



## 【化 1 1 3】



10

20

## 【0357】

ジメチル 2 - イソチオシアナト - 1 , 4 - ベンゼンジカルボキシレート ( 1 a ) およびエチル 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキシレート ( 各々、 2 mmol ) を、室温で、DMSO ( 5 mL ) 中で攪拌し、水素化ナトリウム ( 2 mmol、 95% ) をゆっくりと加え、ガスが派生した。反応物を 1 時間攪拌し、1 N 塩酸で酸性化した。固体を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥した。固体をトリエチルアミン ( 0 . 3 mL ) および DMSO ( 5 mL ) に加え、80 で 2 時間加熱した。反応物を 1 N 塩酸で酸性化し、濾過し、水で洗浄し、空気乾燥した。固体を水 ( 10 mL ) に懸濁させ、水酸化ナトリウム ( 2 . 8 mL ) およびエタノール ( 3 mL ) を加え、反応物を一晩室温で攪拌した。LCMS は、35% の所望のモノ酸を示した。反応物を塩酸で酸性化し、濾過し、水で洗浄し、空気乾燥した。固体を DMF ( 10 mL ) 中に HATU ( 850 mg ) およびトリエチルアミン ( 1 mL ) と一緒に溶解し、ついで、4 - クロロベンジルアミン ( 300 mg ) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌し、1 N 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させて、固体 ( 450 mg ) を得、35% の所望のアミド ( LCMS ) を得た。固体をメタノール ( 3 mL ) に溶解し、水 ( 10 mL ) に加えた。1 N 水酸化ナトリウム ( 2 mL ) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌し、ついで、1 N 塩酸で酸性化し、濾過し、空気乾燥した。DMSO 中固体を、HPLC により精製して、2 - [ 7 - ( 4 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 ( 2 H ) - キナゾリニル ] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸を得た。収率：28 mg、3% ; LC / MS : M + 1 = 487 ; <sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm : 13 . 46 ( s , 1 H ) , 9 . 42 ( t , J = 6 Hz , 1 H ) , 8 . 06 ( d , J = 8 Hz , 1 H ) , 7 . 87 ( d , J = 1 Hz , 1 H ) , 7 . 79 ( dd , J = 8 , 1 Hz , 1 H ) , 7 . 42 ( d , J = 8 Hz , 2 H ) , 7 . 37 ( d , J = 8 Hz , 2 H ) , 4 . 49 ( d , J = 6 Hz , 2 H ) , 2 . 65 ( s , 3 H )

30

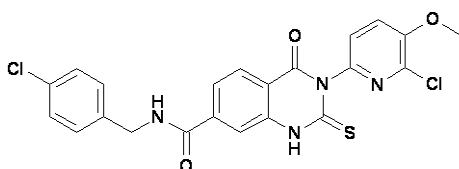
40

## 【0358】

実施例 101

50

## 【化 1 1 4】



3 - [ 6 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - ピリジニル ] - N - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【 0 3 5 9 】

6 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - ピリジンアミン ( 9 7 m g 、 1 . 1 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 4 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 8 2 b 、 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 4 m m o l 、 1 当量 ) の D M S O ( 2 . 5 m l ) 中攪拌溶液を、不活性雰囲気 ( 窒素 ) 下、6 5 に加熱した。LCMSは、12時間後に限定試薬の消費を示した。反応溶液をTeflonシリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( H P L C 、 アセトニトリル / 0 . 8 % N a O H 水 、 1 5 - 7 5 % 勾配 、 8 分 、 5 0 m l / 分 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率 : 7 8 m g 、 2 9 % 、 L C / M S : M + 1 = 4 7 8 , <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 4 . 4 9 ( d , J = 5 . 8 1 H z , 2 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 4 7 ( m , 4 H ) , 7 . 5 5 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) , 7 . 7 5 - 7 . 8 5 ( m , 2 H ) , 7 . 8 9 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) , 8 . 0 6 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) , 9 . 4 1 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) , 1 3 . 3 2 ( b r . s . , 1 H )

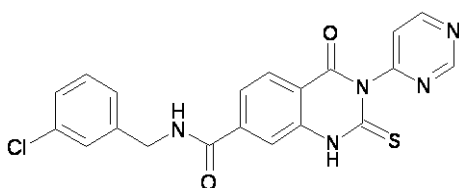
10

20

## 【 0 3 6 0 】

実施例 1 0 2

## 【化 1 1 5】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

## 【 0 3 6 1 】

1 0 2 a ) メチル 2 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロベンジルアミノカルボニル ) ベンゾエート

3 - アミノ - 4 - ( メトキシカルボニル ) 安息香酸 ( 1 . 0 g 、 5 . 1 3 m m o l 、 1 当量 ) の D M F ( 7 m l ) 中攪拌溶液に、HATU ( 2 . 1 g 、 0 . 5 . 6 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) およびDIEA ( 0 . 9 8 m l 、 0 . 1 1 m o l 、 1 . 1 当量 ) を加え、混合物を、すべてが溶解するまで、室温で5分間攪拌した。得られた溶液を、3 - クロロベンジルアミン ( 0 . 6 9 m l 、 5 . 6 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) の D M F ( 3 m l ) 中溶液に、シリンジで加え、室温で30分間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示した。溶液を氷水にシリンジで滴下し、減圧濾過により沈殿物を回収し、氷水で洗浄し、減圧下で乾燥して標題生成物を得、これを、さらに精製することなく用いた ( LCMSで、94%純度 ) 。収率 : 1 . 5 2 g 、 9 3 % ; L C / M S : M + 1 = 3 1 9 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 3 . 8 1 ( s , 3 H ) 4 . 4 4 ( d , J = 6 . 0 6 H z , 2 H ) 6 . 8 1 ( s , 2 H ) 6 . 9 7 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) 7 . 2 4 - 7 . 4 0 ( m , 5 H ) 7 . 7 7 ( d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H ) 9 . 0 7 ( t , J = 6 . 0 6 H z , 1 H )

40

50

## 【0362】

102b) メチル 4 - ( 3 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート

メチル 2 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロベンジルアミノカルボニル ) ベンゾエート ( 102a、318mg、1.0mmol、1当量 ) の飽和重炭酸ナトリウム ( 5mL ) およびクロロホルム ( 5mL ) の攪拌溶液に、チオホスゲン ( 0.092mL、1.2mmol、1.2当量 ) を滴下した。30分間室温で攪拌した後、生成物をDCMで抽出し、合した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、減圧下で乾燥した。得られた淡黄色固体をさらに精製することなく用いた。収率：362mg、98%、97%純度；LC/MS：M+1=361；<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 3.91 ( s, 3H ) 4.49 ( d, J = 6.06 Hz, 2H ) 7.26 - 7.43 ( m, 4H ) 7.94 ( dd, J = 8.08, 1.77 Hz, 1H ) 8.02 - 8.10 ( m, 2H ) 9.35 ( t, J = 6.06 Hz, 1H )

## 【0363】

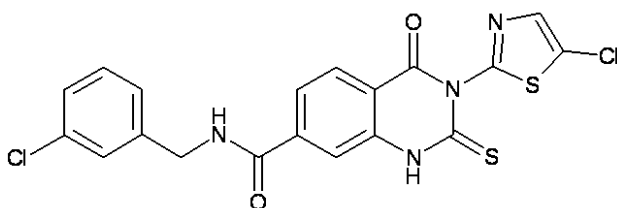
102c) N - ( 3 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 3 - ( 4 - ピリミジニル ) - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロベンジルアミノカルボニル ) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102b、100mg、0.278mmol、1当量 ) および 4 - ピリミジンアミン ( 26.4mg、0.278mmol、1.0当量 ) のDMSO ( 2mL ) 中混合物を、一晚80℃で攪拌しながら加熱した。DIEA ( 1mL ) を反応混合物に加え、室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、酸性条件下、HPLC ( 8分で、10 - 90%勾配系 ) により精製して、標題生成物を得た。収率：15.4mg、13%；LCMS M+H=424；<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 4.51 ( d, J = 5.81 Hz, 2H ) 7.28 - 7.45 ( m, 4H ) 7.78 ( dd, J = 5.05, 1.26 Hz, 1H ) 7.81 ( dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H ) 7.91 ( d, J = 1.52 Hz, 1H ) 8.08 ( d, J = 8.34 Hz, 1H ) 9.06 ( d, J = 5.05 Hz, 1H ) 9.33 ( s, 1H ) 9.43 ( t, J = 5.94 Hz, 1H ) 13.44 ( s, 1H )

## 【0364】

実施例 103

## 【化116】

N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0365】

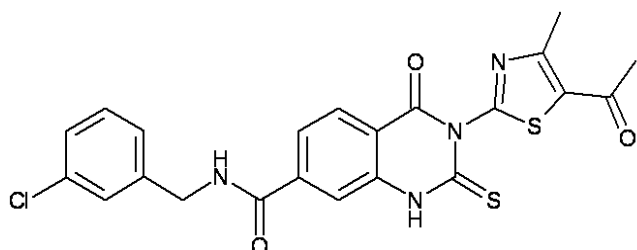
5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン ( 142mg、1.5当量 ) のDMSO ( 3.5mL ) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( NaH、15.9mg、1.2当量 ) を加え、溶液にすばやく封をして、空気への曝露を最小限にした。室温で10分間攪拌した後、メチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102b、200mg、0.554mmol、1当量 ) を、DMSO ( 0.369M ) 中溶液として、シリンジで加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が進行していないことを示したので、混合物を60℃に攪拌しながら加熱した。反応の進行をLCMSでモニターし、限定試薬 ( 102b、48時間 ) の消費を確認し、反応溶液をTeflonシリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグ

ラフィー（HPLC、25 - 70%勾配、8分、50ml/分）により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率：24mg、9.2%、LC/MS：M+1 = 463、<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）ppm 4.50（d、J = 5.81 Hz、2H）、7.27 - 7.44（m、4H）、7.79（dd、J = 8.21、1.39 Hz、1H）、7.87（d、J = 1.26 Hz、1H）、7.93（s、1H）、8.06（d、J = 8.34 Hz、1H）、9.42（t、J = 6.06 Hz、1H）、13.44（s、1H）

【0366】

実施例 104

【化117】



3 - ( 5 - アセチル - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

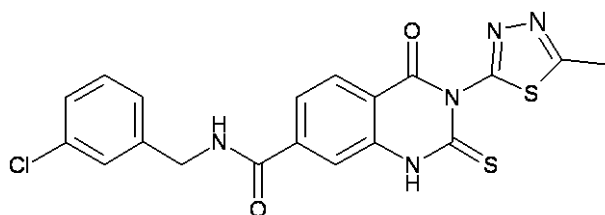
【0367】

1 - ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) エタノン ( 130mg、1.5当量 ) の DMSO ( 3.5ml ) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( NaH、15.9mg、1.2当量 ) を加え、容器に素早く封をし、空気への曝露を最小限にし、室温で10分間攪拌した。メチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102b、200mg、0.554mmol、1当量 ) を、DMSO ( 0.369M ) 中の溶液として、シリンジで加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応物が進行していないことを示したので、混合物を60 で攪拌しながら48時間加熱し、LCMSは、反応の進行に変化がないことを示した。温度を攪拌しながら80 に加熱し、さらに24時間後、限定試薬 ( 102b ) の消費をLCMSで確認した。反応溶液を、Teflonシリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、35 - 60%勾配、8分、50ml/分 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率：67mg、25%、LC/MS：M+1 = 485、<sup>1</sup>H NMR（400MHz、MeOD-d<sub>4</sub>）ppm 2.60（s、3H）、2.68（s、3H）、4.50（d、J = 6.06 Hz、2H）、7.28 - 7.43（m、4H）、7.79（dd、J = 8.21、1.39 Hz、1H）、7.87（d、J = 1.01 Hz、1H）、8.06（d、J = 8.34 Hz、1H）、9.43（t、J = 5.94 Hz、1H）、13.46（s、1H）

【0368】

実施例 105

【化118】



N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

20

30

40

50

## 【0369】

5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアゾール - 2 - アミン ( 96 mg、1.5 当量 ) の DMSO ( 3.5 ml ) 中 攪拌 溶液 に、水素化ナトリウム ( NaH、15.9 mg、1.2 当量 ) を加え、容器に素早く封をして、空気への曝露を最小限にし、室温で10分間攪拌した。メチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) を、DMSO ( 0.369 M ) 中の溶液としてシリンジで加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が進行していないことを示したので、反応混合物を攪拌しながら60に加熱した。LCMSで、48時間後、限定試薬 ( 1 b ) の消費を確認した。反応溶液を、Teflonシリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、35 - 60 % 勾配、8分、50 ml / 分 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率 : 72 mg、29 %、LC / MS : M + 1 = 443, <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.81 ( s, 3 H ), 4.51 ( d, J = 6.06 Hz, 2 H ), 7.24 - 7.49 ( m, 4 H ), 7.80 ( dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1 H ), 7.88 ( d, J = 1.26 Hz, 1 H ), 8.07 ( d, J = 8.08 Hz, 1 H ), 9.43 ( t, J = 5.94 Hz, 1 H ), 13.50 ( s, 1 H )

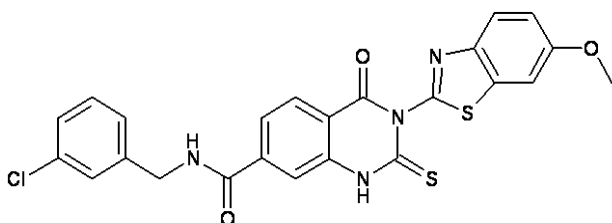
10

## 【0370】

実施例 106

## 【化119】

20



N - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 3 - [ 6 - ( メチルオキシ ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

## 【0371】

6 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン ( 150 mg、1.5 当量 ) の DMSO ( 3.5 ml ) 中 攪拌 溶液 に、水素化ナトリウム ( NaH、15.9 mg、1.2 当量 ) を加えた。容器にすばやく封をし、空気への曝露を最小限にし、室温で10分間攪拌した。メチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) を、DMSO ( 0.369 M ) 中の溶液として、シリンジで加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が進行していないことを示したので、反応混合物を攪拌しながら60に加熱し、48時間後、LCMSで、限定試薬 ( 102 b ) の消費を確認した。反応溶液をTeflonシリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、30 - 70 % 勾配、8分、50 ml / 分 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率 : 55 mg、19.3 %、LC / MS : M + 1 = 509, <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.87 ( s, 3 H ), 4.51 ( d, J = 5.81 Hz, 2 H ), 7.17 ( dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1 H ), 7.28 - 7.46 ( m, 4 H ), 7.76 ( d, J = 2.78 Hz, 1 H ), 7.80 ( dd, J = 8.34, 1.26 Hz, 1 H ), 7.89 ( d, J = 1.01 Hz, 1 H ), 7.94 ( d, J = 9.09 Hz, 1 H ), 8.08 ( d, J = 8.08 Hz, 1 H ), 9.44 ( t, J = 6.06 Hz, 1 H ), 13.47 ( s, 1 H )

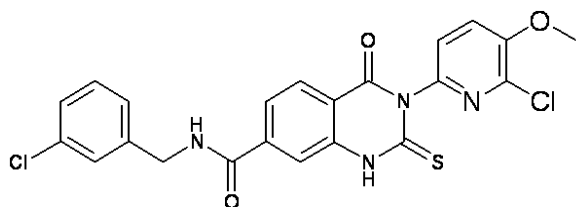
40

## 【0372】

実施例 107

50

## 【化120】



3 - [ 6 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - ピリジニル ] - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

10

## 【0373】

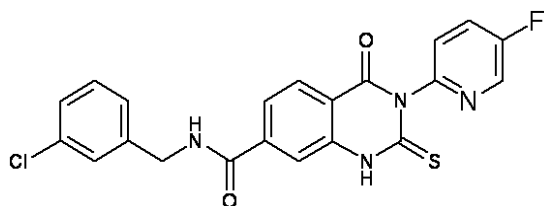
6 - クロロ - 5 - メトキシ - 2 - ピリジンアミン ( 150 mg、1.3 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) の DMSO ( 2 ml ) 中攪拌溶液を、80 に加熱した。12 時間後、LCMS で、限定試薬 ( 102 b ) の消費を確認した。反応溶液を Teflon シリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、30 - 70 % 勾配、8 分、50 ml / 分 ) により精製して、  
 標題化合物を灰白色固体として得た。収率：68 mg、25 %、LC / MS : M + 1 = 487、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 3.99 ( s、3 H )、4.51 ( d、J = 5.81 Hz、2 H )、7.26 - 7.47 ( m、4 H )、7.55 ( d、J = 8.59 Hz、1 H )、7.79 ( dd、J = 8.21、1.39 Hz、2 H )、7.90 ( d、J = 1.01 Hz、1 H )、8.07 ( d、J = 8.34 Hz、1 H )、9.43 ( t、J = 5.94 Hz、1 H )、13.33 ( s、1 H )

20

## 【0374】

実施例 108

## 【化121】



30

N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0375】

5 - フルオロ - 2 - ピリジンアミン ( 81 mg、1.3 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) の DMSO ( 2 ml ) 中攪拌溶液を 80 に加熱した。12 時間後、LCMS で、限定試薬 ( 102 b ) の消費を確認した。反応溶液を Teflon シリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、30 - 70 % 勾配、8 分、50 ml / 分 ) により精製して、  
 標題化合物を灰白色固体として得た。収率：55 mg、22 %、LC / MS : M + 1 = 441、<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 4.51 ( d、J = 5.81 Hz、2 H )、7.29 - 7.46 ( m、4 H )、7.64 ( dd、J = 8.72、4.17 Hz、1 H )、7.80 ( dd、J = 8.34、1.52 Hz、1 H )、7.91 ( d、J = 1.26 Hz、1 H )、7.97 ( td、J = 8.46、3.03 Hz、1 H )、8.07 ( d、J = 8.08 Hz、1 H )、8.62 ( d、J = 3.03 Hz、1 H )、9.42 ( t、J = 5.94 Hz、1 H )、13.33 ( s、1 H )

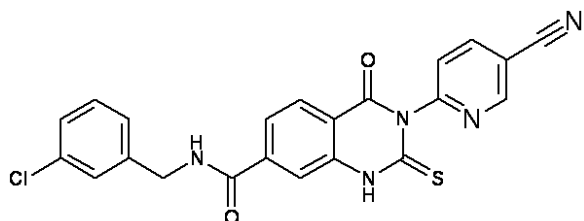
40

## 【0376】

実施例 109

50

## 【化 1 2 2】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 5 - シアノ - 2 - ピリジニル ) - 4 - オキソ - 2 -  
チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

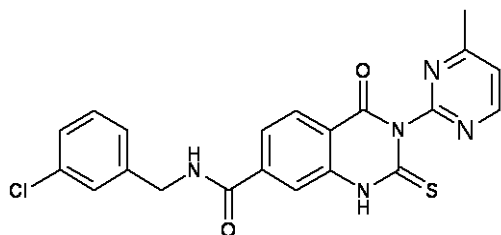
## 【 0 3 7 7 】

6 - アミノ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 8 6 m g 、 1 . 3 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 1 0 2 b 、 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 4 m m o l 、 1 当量 ) の D M S O ( 2 m l ) 中 攪 拌 溶 液 を 、 8 0 に 加 熱 し た 。 1 2 時 間 後 、 L C M S で 、 限 定 試 薬 ( 1 0 2 b ) の 消 費 を 確 認 し た 。 反 応 溶 液 を T e f l o n シ リ ン ジ フ ィ ル タ ー で 濾 過 し 、 逆 相 高 速 液 体 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( H P L C 、 3 0 - 7 0 % 勾 配 、 8 分 、 5 0 m l / 分 ) に よ り 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 を 灰 白 色 固 体 と し て 得 た 。 収 率 : 2 7 m g 、 1 1 % 、 L C / M S : M + 1 = 4 4 8 , <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 4 . 5 1 ( d , J = 6 . 0 6 H z , 2 H ) , 7 . 2 8 - 7 . 4 6 ( m , 4 H ) , 7 . 7 4 - 7 . 8 7 ( m , 2 H ) , 7 . 9 1 ( d , J = 1 . 0 1 H z , 1 H ) , 8 . 0 8 ( d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H ) , 8 . 5 6 ( d d , J = 8 . 2 1 , 2 . 1 5 H z , 1 H ) , 9 . 1 3 ( d d , J = 2 . 2 7 , 0 . 7 6 H z , 1 H ) , 9 . 4 3 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) , 1 3 . 4 3 ( s , 1 H )

## 【 0 3 7 8 】

実施例 1 1 0

## 【化 1 2 3】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 4 - メチル - 2 - ピリミジニル ) - 4 - オキソ - 2 -  
チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【 0 3 7 9 】

4 - メチル - 2 - ピリミジンアミン ( 8 6 m g 、 1 . 3 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 1 0 2 b 、 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 4 m m o l 、 1 当量 ) の D M S O ( 2 m l ) 中 攪 拌 溶 液 を 、 8 0 に 加 熱 し た 。 1 2 時 間 後 、 L C M S で 、 限 定 試 薬 ( 1 0 2 b ) の 消 費 を 確 認 し た 。 反 応 溶 液 を T e f l o n シ リ ン ジ フ ィ ル タ ー で 濾 過 し 、 逆 相 高 速 液 体 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( H P L C 、 2 0 - 6 0 % 勾 配 、 8 分 、 5 0 m l / 分 ) に よ り 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 を 灰 白 色 固 体 と し て 得 た 。 収 率 : 2 7 m g 、 1 1 % 、 L C / M S : M + 1 = 4 3 8 、 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 2 . 5 5 ( s , 3 H ) , 4 . 5 1 ( d , J = 6 . 0 6 H z , 2 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 4 6 ( m , 4 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d d , J = 8 . 3 4 , 1 . 2 6 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H ) , 8 . 0 9 ( d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H ) , 8 . 8 6 ( d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H ) , 9 . 4 3 ( t , J = 5 . 9 4 H z , 1 H ) , 1 3 . 4 2 ( s , 1 H )

## 【 0 3 8 0 】

実施例 1 1 1

10

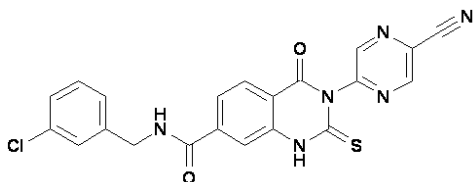
20

30

40

50

## 【化124】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - ( 5 - シアノ - 2 - ピラジニル ) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

## 【0381】

不活性雰囲気下 ( $N_2$ )、5 - アミノ - 2 - ピラジニルカルボニトリル ( 87 mg、1.3 当量 ) の DMSO ( 2 ml ) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( NaH、13.3 mg、1 当量 ) を加え、室温で 10 分間攪拌した。メチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) の DMSO ( 1 ml ) 中溶液を、シリンジで加え、混合物を室温で攪拌した。12 時間後、LCMS で、限定試薬 ( 102 b ) の消費を確認した。応溶液を Teflon シリンジフィルターで濾過し、塩基性溶出液を用いる逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、Phenomenex Gemini 10u C18 110A、50 x 100 mm 10 ミクロンカラム、アセトニトリル / 0.1%  $NH_4OH$  / 水溶出、7 - 47% 勾配、23 分、147 ml / 分 ) により精製して、標題化合物を黄色固体として得た。収率：27 mg、11%、LC/MS：M + 1 = 449， $^1H$  NMR ( 600 MHz，DMSO -  $d_6$  ) ppm 4.51 ( d，J = 6.18 Hz，2 H )，7.33 ( t，J = 6.89 Hz，2 H )，7.36 - 7.44 ( m，2 H )，7.65 ( d，J = 6.65 Hz，1 H )，7.83 ( s，1 H )，7.99 ( d，J = 8.08 Hz，1 H )，8.94 ( br. s.，1 H )，9.29 ( s，1 H )，9.35 ( br. s.，1 H )

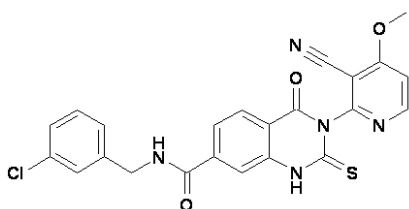
10

20

## 【0382】

実施例 112

## 【化125】



N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - [ 3 - シアノ - 4 - メトキシ - 2 - ピリジニル ] - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド

30

## 【0383】

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボニトリル ( 91 mg、1.1 当量 ) およびメチル 4 - [ ( 3 - クロロベンジルアミノ ) カルボニル ] - 2 - イソチオシアネートベンゾエート ( 102 b、200 mg、0.554 mmol、1 当量 ) の DMSO ( 2 ml ) 中攪拌溶液を、65 に加熱した。12 時間後、LCMS で、限定試薬 ( 102 b ) の消費を確認した。反応溶液を Teflon シリンジフィルターで濾過し、逆相高速液体クロマトグラフィー ( HPLC、Phenomenex Gemini 10u C18 110A、50 x 100 mm 10 ミクロンカラム、アセトニトリル / 0.1%  $NH_4OH$  / 水溶出液、7 - 47% 勾配、23 分、147 ml / 分 ) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。収率：25 mg、9.3%、LC/MS：M + 1 = 478， $^1H$  NMR ( 400 MHz，DMSO -  $d_6$  ) ppm 4.12 ( s，3 H )，4.51 ( d，J = 5.81 Hz，2 H )，7.36 ( dd，J = 17.56，7.96 Hz，4 H )，7.51 ( d，J = 6.32 Hz，1 H )，7.84 ( d，J = 7.83 Hz，1

40

50

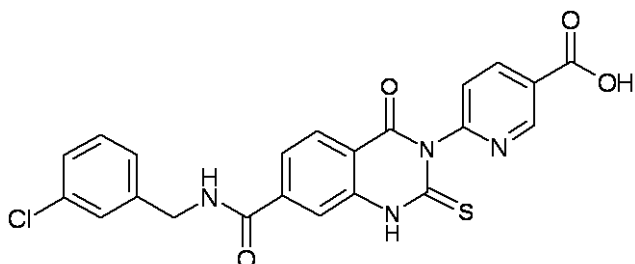


H), 7.93 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 9.45 (t, J = 5.81 Hz, 1H), 13.65 (s, 1H)

【0384】

実施例 113

【化126】



10

6-[7-(3-クロロベンジルアミノカルボニル)-4-オキソ-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-3(2H)-キナゾリニル]-3-ピリジンカルボン酸

【0385】

113 a) DMHB樹脂-結合3-クロロベンジルアミン

DMHB樹脂(10g、1.5mmol/gローディング、15mmol)のNMP(20mL)中混合物に、3-クロロベンジルアミン(10.6g、75mmol)、HOAc(10mL)およびトリアセトキシボロヒドリドナトリウム(19g、90mmol)を加えた。混合物を室温で一晩振盪し(圧力が高まるのを回避するために、反応開始から少しの間、圧を解放した)、ついで、NMP(100mL×3)、DCM(100mL×3)、メタノール(100mL×3)およびDCM(100mL×3)で洗浄した。得られた樹脂を減圧下で一晩乾燥して、DMHB樹脂結合3-クロロベンジルアミン(12.7g)を得た。

20

【0386】

113 b) DMHB樹脂結合メチル 2-アミノ-4-(3-クロロベンジルアミノカルボニル)ベンゾエート

3-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸(2.65g、13.6mmol)のDMF(60mL)中混合物に、HATU(5.17g、13.6mmol)、ついで、DIEA(2.4mL、13.6mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、ついで、上記DMHB樹脂結合3-クロロベンジルアミン(113 a、3.0g、1.26mmol/g(理論的ローディング)、3.78mmol)を含有する125mL振盪器に加えた。混合物を室温で一晩振盪させ、ついで、DMF(20mL×2)、水(20mL×2)、DMF(20mL×2)、DCM(20mL×2)、メタノール(20mL×2)、DCM(20mL×2)およびメタノール(20mL×2)で連続して洗浄した。得られた樹脂を減圧下で一晩乾燥して、DMHB樹脂結合メチル 2-アミノ-4-(3-クロロベンジルアミノカルボニル)ベンゾエート(3.85g)を得た。分析量の樹脂を、DCE中40%のTFAで10分間開裂させた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、0.5mLのメタノール中に溶解してLCMS分析に付した。LCMSは100%純度を示した; MS(ESI): 318.5[M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0387】

113 c) DMHB樹脂結合メチル 4-(3-クロロベンジルアミノカルボニル)-2-イソチオシアネートベンゾエート

DMHB樹脂結合メチル 2-アミノ-4-({[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}カルボニル)ベンゾエート(113 b、3g、(理論ローディング、1.03mmol/g)、3.09mmol)のクロロホルム(40mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)中の混合物を、室温で10分間振盪した。チオホスゲン(1.2mL、15.45mmol)をゆっくりと加え、ついで、混合物を室温で一晩振盪させた

50

。樹脂をクロロホルム (20 mL × 2)、水 (20 mL × 2)、メタノール (20 mL × 2)、DCM (20 mL × 2)、メタノール (20 mL × 2) および DCM (20 mL × 2) で洗浄した。得られた樹脂を減圧下で一晩乾燥して、DMHB樹脂結合メチル 4 - (3 - クロロベンジルアミノカルボニル) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート (3.0 g) を得た。分析量の樹脂を、DCE 中 40% の TFA で、10 分間開裂させた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、0.5 mL のメタノール中に溶解して LCMS 分析に付した。LCMS は 93% 純度を示した; MS (ESI): 361 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0388】

113d) 6 - [7 - (3 - クロロベンジルアミノカルボニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 (2H) - キナゾリニル] - 3 - ピリジンカルボン酸

容器中の DMHB樹脂結合メチル 4 - (3 - クロロベンジルアミノカルボニル) - 2 - イソチオシアネートベンゾエート (113c、300 mg、(理論ローディング、0.99 mmol/g)、0.297 mmol) の DMSO (4 mL) 中混合物に、6 - アミノ - 3 - ピリジンカルボン酸 (123 mg、0.891 mmol) を加え、混合物を 60 で一晩振盪させた。2 M 水酸化ナトリウム (0.05 mL) を加え、得られた混合物を 60 で一晩振盪させた。樹脂を DMSO、水、メタノール、DCM、およびメタノールで各々 2 回洗浄し、減圧下で乾燥して、DMHB樹脂結合 6 - [7 - (3 - クロロベンジルアミノカルボニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 (2H) - キナゾリニル] - 3 - ピリジンカルボン酸を得た。

## 【0389】

上記の樹脂結合 6 - [7 - (3 - クロロベンジルアミノカルボニル) - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 (2H) - キナゾリニル] - 3 - ピリジンカルボン酸に、DCM (4 mL) 中 40% TFA を加え、室温で 30 分間振盪させた。樹脂を濾過し、DCE で洗浄し、濾液を濃縮して、乾燥した。残渣を DMSO 中に溶解し、酸性条件下、HPLC で精製して、標題化合物を得た。収率: 12.7 mg、9.2%; MS, M + H<sup>+</sup> = 467; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 4.51 (d, J = 5.56 Hz, 2H) 7.28 - 7.44 (m, 4H) 7.70 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 7.80 (dd, J = 8.21, 1.64 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.08 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 8.46 (dd, J = 8.08, 2.27 Hz, 1H) 9.08 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 9.42 (t, J = 6.19 Hz, 1H) 13.37 (s, 1H) 13.64 (br. s., 1H)

## 【0390】

生物学的背景:

次の参考文献に、標的酵素である HIF プロリルヒドロキシラーゼ、ならびに小分子によりその阻害を測定するための方法および材料についての情報が詳説されている。

M. Hirsila, P. Koivunen, V. Gunzler, K. I. Kivirikko, and J. Myllyharju "Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor" *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 30772-30780.

C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell "The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor" *Advan. Enzyme Regul.*, 2004, 44, 75-92

M. S. Wiesener, J. S. Jurgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. Horstrup, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell, and K.-U. Eckardt "Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 in distinct cell populations of different organs" *FASEB J.*, 2003, 17, 271-273.

S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Neff, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson "Use of hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers for enhancing erythropoiesis" *PCT Int. Appl.* (2004), WO 2004108121 A1

10

20

30

40

50

C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener, and K.-U. Eckardt "Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 target gene in Hep3B and Kelly cells" *FASEB J.*, 2004, 18, 1462-1464.

【0391】

EGLN3の発現については以下を参照されたい：

R. K. Bruick and S. L. McKnight "A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF" *Science*, 2001, 294, 1337-1340.

【0392】

HIF2 - CODDの発現については以下を参照されたい：

a) P. Jaakkola, D. R. Mole, Y.-M. Tian, M. I. Wilson, J. Gielbert, S. J. Gaske II, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe "Targeting of HIF- to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O<sub>2</sub>-Regulated Prolyl Hydroxylation" *Science*, 2001, 292, 468-472.

b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr. "HIF Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O<sub>2</sub> Sensing" *Science*, 2001, 292, 464-468.

【0393】

VHL, elongin bおよびelongin cの発現については以下を参照されたい：

A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 2156-2161.

【0394】

生物学的アッセイ

EGLN3アッセイ

材料：

His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) を大腸菌 (*E. coli*) において発現させ、アミラーゼ親和性カラムから精製した。大腸菌からビオチン-VBC [6HisSumoCysVHL(2-213)、6HisSumoElonginB(1-118)、および6HisSumoElonginC(1-112)] ならびにHis-GB1-HIF2-CODD (6HisGB1teVHIF2A(467-572)) を発現させた。

【0395】

方法：

Cy5標識HIF2-CODD、およびビオチン標識VBC複合体を用いて、EGLN3阻害を判定した。EGLN3によるCy5CODD基質の水酸化によってビオチン-VBCによりそれが認識されることになる。ユウロピウム/ストレプトアビジン (Eu/SA) キレートを加えることによって生成物においてEuとCy5とが接近することになり、エネルギー移動による判定が可能になる。Cy5のEu発光に対する比率 (LANC E比) が最終的な読み出しであるが、これはこの正規化パラメーターがCy5発光単独よりもかなり変動が小さいためである。

【0396】

次に、DMSO (またはDMSO対照) 中の阻害剤50nLをCorning社製384ウェル低容量NBSプレートにスタンプし、続いて2.5μLの酵素 [50mLバッファー (50mM HEPES / 50mM KCl) + 1mLのバッファー中10mg/m

10

20

30

40

50

L BSA + 6.25  $\mu$ L の 10 mg / mL FeCl<sub>2</sub> 水溶液 + 100  $\mu$ L の 200 mM アスコルビン酸水溶液 + 15.63  $\mu$ L EGLN3 ] または対照 [ 50 mL バッファ + 1 mL のバッファ + 10 mg / mL BSA + 6.25  $\mu$ L の 10 mg / mL FeCl<sub>2</sub> 水溶液 + 100  $\mu$ L の 200 mM アスコルビン酸水溶液 ] の添加を行った。3 分のインキュベーションの後、2.5  $\mu$ L の基質 [ 50 mL バッファ + 68.6  $\mu$ L ビオチン - VBC + 70.4  $\mu$ L Eu ( at 710  $\mu$ g / mL 原液で ) + 91.6  $\mu$ L Cy5 CODD + 50  $\mu$ L の 20 mM 2 - オキソグルタル酸水溶液 + 0.3 mM CHAPS ] を加え、30 分間インキュベートした。そのプレートを画像化のため PerkinElmer 社製 ViewLux に入れた。用量応答試験では、正規化データを方程式  $y = a + (b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d)$  ( 式中、a は最小 % 活性であり、b は最大 % 活性であり、c は pIC<sub>50</sub> であり、d は傾きである ) を用いて ABASE / XC50 に当てはめた。

#### 【0397】

例示される化合物の EGLN3 アッセイにおける IC<sub>50</sub> はおよそ 1 ~ 100 ナノモルの範囲であった。この範囲は、この最初の出願の提出時点において累積されているデータに相当する。後の試験では、試薬、条件の違いおよび本明細書において上記に示したものと比べての用いる方法の違いにより IC<sub>50</sub> データにおいて変動を示すかもしれない。従って、この範囲は例示と考えるべきであり、絶対的な一連の数字と考えるべきではない。

#### 【0398】

Hep3B 細胞系統によって生産された Epoタンパク質を、ELISA法を用いて測定する。

American Type Culture Collection (ATCC) から入手した HEP3B 細胞を 96 ウェルプレート中のダルベッコの改変イーグル培地 (DMEM) + 10% FBS に  $2 \times 10^4$  細胞 / ウェルで播種する。細胞を 37 / 5% CO<sub>2</sub> / 90% 湿度 (標準的な細胞培養インキュベーション条件) でインキュベートする。一晚付着させた後、培地を除去し、試験化合物または DMSO 陰性対照を含有する無血清 DMEM と交換する。48 時間のインキュベーションの後、細胞培養培地を回収し、ELISA によりアッセイして、Epoタンパク質を定量する。

#### 【0399】

典型化合物の Hep3B ELISA アッセイにおける EC<sub>50</sub> は、本明細書において上記に概説した、試薬を用い、その条件下でおよそ 1 ~ 20 マイクロモルの範囲であった。この範囲は、この最初の出願の提出時点において累積されているデータに相当する。後の試験では、試薬、条件の違いおよび本明細書において上記に示したものと比べての用いる方法の違いにより EC<sub>50</sub> データにおいて変動を示すかもしれない。従って、この範囲は例示と考えるべきであり、絶対的な一連の数字と考えるべきではない。

#### 【0400】

これらの化合物は、上記に定義したように治療法に有用であると思われ、許容される治療計画に従って用いられるときには許容できない作用または悪影響を及ぼさないとと思われる。

#### 【0401】

前述の実施例およびアッセイを説明してきたが本発明を例示するためであり、本発明を限定するためではない。本発明者らに留保されるものは、特許請求の範囲を参照することにより決定されるべきである。

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

PCT/US2008/087580 19.03.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/87580																					
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/495, A61K 31/47 (2009.01) USPC - 514/249; 514/308; 544/236 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																							
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)- A61K 31/495, A61K 31/47 (2009.01) USPC- 514/249; 514/308; 544/236 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8)- A61K 31/495, A61K 31/47 (2009.01) USPC- 514/249; 514/308; 544/236 (text search) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (US Patent, PgPub: class. best fit), DialogClassic (Derwent, EPO, USPTO, WIPO/PCT fulltexts: keyword), GoogleScholar; search terms: quinazoline? carboxamide?, benzopyrimidine?, anemla?, prolyl?																							
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X - Y</td> <td>US 2007/0191400 A1 (GREGOR et al.) 16 August 2007 (16.08.2007), para [0017]-[0022], [0034], [0040]-[0087], [0121], [0122]</td> <td>1-5, 7 ----- 6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007/0213335 A1 (FITCH et al.) 13 September 2007 (13.09.2007), [0004]-[0020]</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008/149191 A1 (SCHNUTE et al.) 11 December 2008 (11.12.2008), entire document</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2007/062664 A1 (FRANCH et al.) 07 June 2007 (07.06.2007), entire document</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2007/0167453 A1 (TAKAHASHI et al.) 19 July 2007 (19.07.2007), entire document</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005/0004126 A1 (ANDRIANJARA et al.) 06 January 2005 (06.01.2005), entire document</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X - Y	US 2007/0191400 A1 (GREGOR et al.) 16 August 2007 (16.08.2007), para [0017]-[0022], [0034], [0040]-[0087], [0121], [0122]	1-5, 7 ----- 6	Y	US 2007/0213335 A1 (FITCH et al.) 13 September 2007 (13.09.2007), [0004]-[0020]	6	A	WO 2008/149191 A1 (SCHNUTE et al.) 11 December 2008 (11.12.2008), entire document	1-7	A	WO 2007/062664 A1 (FRANCH et al.) 07 June 2007 (07.06.2007), entire document	1-7	A	US 2007/0167453 A1 (TAKAHASHI et al.) 19 July 2007 (19.07.2007), entire document	1-7	A	US 2005/0004126 A1 (ANDRIANJARA et al.) 06 January 2005 (06.01.2005), entire document	1-7
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
X - Y	US 2007/0191400 A1 (GREGOR et al.) 16 August 2007 (16.08.2007), para [0017]-[0022], [0034], [0040]-[0087], [0121], [0122]	1-5, 7 ----- 6																					
Y	US 2007/0213335 A1 (FITCH et al.) 13 September 2007 (13.09.2007), [0004]-[0020]	6																					
A	WO 2008/149191 A1 (SCHNUTE et al.) 11 December 2008 (11.12.2008), entire document	1-7																					
A	WO 2007/062664 A1 (FRANCH et al.) 07 June 2007 (07.06.2007), entire document	1-7																					
A	US 2007/0167453 A1 (TAKAHASHI et al.) 19 July 2007 (19.07.2007), entire document	1-7																					
A	US 2005/0004126 A1 (ANDRIANJARA et al.) 06 January 2005 (06.01.2005), entire document	1-7																					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																							
Date of the actual completion of the international search 09 February 2009 (09.02.2009)		Date of mailing of the international search report 10 MAR 2009																					
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																					

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T E F L O N

(74) 代理人 100156100

弁理士 西野 満

(74) 代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72) 発明者 ディミタル・ベ・ゴチェフ

アメリカ合衆国 1 9 0 4 0 ペンシルベニア州ハットポロ、ダイアン・アベニュー 2 2 4 番

(72) 発明者 ジアン・ジン

アメリカ合衆国 1 9 3 8 0 ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、サセックス・ロード 1 0 7 番

(72) 発明者 ワン・ヨンファイ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB09 CC31 CC47 CC51  
 CC62 CC92 DD12 DD29 DD31 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC62 BC67 BC73 BC82 BC85 GA04  
 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 NA14 ZA36 ZA55 ZC20