

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年12月10日(10.12.2020)



(10) 国際公開番号
WO 2020/246487 A1

(51) 国際特許分類:

<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>C07D 519/00</i> (2006.01)
<i>A61P 35/02</i> (2006.01)	<i>A61K 31/499</i> (2006.01)
<i>C07D 471/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/502</i> (2006.01)
<i>C07D 495/20</i> (2006.01)	<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>C07D 487/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/517</i> (2006.01)
<i>C07D 487/20</i> (2006.01)	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/021849

(22) 国際出願日: 2020年6月3日(03.06.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-104413 2019年6月4日(04.06.2019) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 伊藤 雅夫(ITO Masao); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 林 法幸(HAYASHI Noriyuki); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 海老澤 正幸(EBISAWA Masayuki); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 村田 健司(MURATA Kenji); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 馬場 貴之(BABA Takayuki); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5

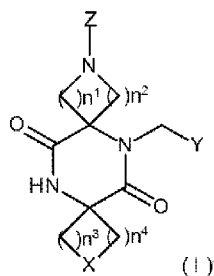
番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 武智 翔(TAKECHI Sho); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 金谷 直明(KANAYA Naoaki); 〒1348630 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共RDノバーレ株式会社内 Tokyo (JP). 石川 知樹(ISHIKAWA Tomoki); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 山本 昌司(YAMAMOTO Shoji); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 篠崎 妙子(SHINOZAKI Taeko); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: COMPOUNDS HAVING DISPIRO DIKETOPIPERAZINE STRUCTURE

(54) 発明の名称: ジスピロジクトピペラジン構造を有する化合物



(57) Abstract: The present invention provides anticancer agents that have a novel structure and demonstrate highly selective effects on cancer cells. Compounds that have a dispiro diketopiperazine structure that is represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts of such compounds, or pharmaceutical compositions that contain such compounds. (The X, Y, Z, n¹, n², n³, and n⁴ in formula (I) are as defined in the description).

(57) 要約: 本発明は、がん細胞に対して高選択的に効果を示す、新規な構造の抗がん剤を提供するものである。一般式(1)で表されるジスピロジクトピペラジン構造を有する化合物、その製薬上許容される塩、またはかかる化合物を含む医薬組成物(ここで、式(1)中のX、Y、Z、n¹、n²、n³、およびn⁴は、それぞれ、明細書中の定義と同義である。)

WO 2020/246487 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：ジスピロジケトピペラジン構造を有する化合物

技術分野

[0001] 本発明は、がん細胞に対して高選択的に効果を示し、医薬、特に抗がん剤として有用な新規化合物またはその製薬上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 1940年代以降、アルキル化剤をはじめとして多くの抗がん剤が開発されてきた（非特許文献1）。しかし、現在使われている抗がん剤の多くは、細胞毒性を有しており、すべての増殖細胞に作用を発揮するため、がん細胞および正常細胞のいずれにも影響を及ぼしてしまう。これは、大腸がんにおけるイリノテカン、乳がんにおけるタキサン、卵巣癌および小細胞肺癌におけるカルボプラチンのような成功している薬物についても当てはまる。抗がん剤のような細胞傷害性物質は、選択的抗がん特性よりもむしろ選択的抗細胞増殖作用を有するので、がん細胞対正常細胞の選択性は中程度である（非特許文献2）。こうした事情からがん細胞に対して高い選択性を有する抗がん剤の開発が求められている。また、現在までのところ、ジスピロジケトピペラジン構造を有する化合物を用いた抗がん剤は知られていない。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Nat. Rev. Cancer, 2005, 5, 65-72.

非特許文献2：Current Cancer Drug Targets, 2001, 1(1) 33-47.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] がん細胞に対して高選択的に効果を示す、新規な構造の化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

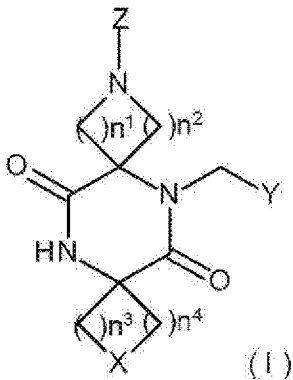
[0005] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、種々の構造を有する化合物を合成

し、がん細胞選択的に殺細胞効果を示す化合物を探索した。その結果、ジスピロジケトピペラジン構造を有する化合物が、強力かつがん細胞選択的な細胞傷害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] 本発明は、次の(1)～(13)に関する。

(1) 一般式(1)

[0007] [化1]



[0008] [式(1)中、

Zは、下記(i)から(iii)のいずれかを示し、

(i) 酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基（該9または10員の2環式芳香族複素環基は、下記A群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい）、

(ii) 1～3個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、またはフェニル基

（該6員の芳香族複素環基、およびフェニル基は、下記B群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい）、

(iii) $-CO-R^1$

(R^1 は、1または2個の窒素原子を環内に有する4～6員の脂肪族複素環基、1または2個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基、またはフェニル基を示し、

該脂肪族複素環基、芳香族複素環基、2環式芳香族複素環、およびフェニル基は、下記C群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、

n^1 および n^2 は、それぞれ独立に、1～3の整数を示し、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立に、1～3の整数を示し、

Xは、 CR^2R^3 、硫黄原子、酸素原子、または NR^4 を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはエチニル基を示すか、

R^2 と R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、1または2個の窒素原子を環内に有する3～6員の不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよく、

R^4 は、水素原子または C_1-C_6 アルキル基を示し、

Yは、フェニル基、1または2個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択される1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基

(該フェニル基、芳香族複素環基、および2環式芳香族複素環基は、下記D群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)を示す]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

A群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、アジド基、およびジアジリン基。

B群：ハロゲン原子、エチニル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、

および C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基。

C群：ハロゲン原子、シアノ基、エチニル基、および C_1-C_6 アルキル基。

D群：ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、エチニル基、アジド基、およびジアジリン基。

[0009] (2) Zが、1または2個の窒素原子を環内に有する10員の2環式芳香族複素環基であり、

該10員の2環式芳香族複素環基は、下記E群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよく、

n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、(1)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

E群：ハロゲン原子、エチニル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、および C_3-C_6 シクロアルコキシ基。

[0010] (3) Zが、チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、またはピリドピリミジニル基であり、

該チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、およびピリドピリミジニル基は、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個有しており、

n^1 および n^2 が、いずれも1である、(1)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0011] (4) Zが、 $-CO-R^5$ であり、

R^5 は、フェニル基、ピリジル基、またはアゼチジニル基を示し、

該フェニル基、ピリジル基、およびアゼチジニル基は、下記F群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1～3個有していてもよく、

n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、(1)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

F群：ハロゲン原子、および C_1-C_6 アルキル基。

[0012] (5) n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

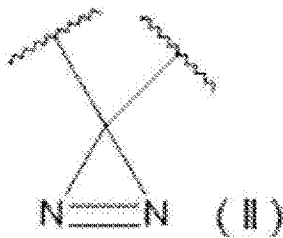
Xが、 CF_2 である、

(1) から (4) のいずれか1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0013] (6) n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、下記式 (II) である、

[0014] [化2]



[0015] (1) から (4) のいずれか1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0016] (7) Yが、フェニル基、またはピリジル基であり、

該フェニル基およびピリジル基は、下記G群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、(1) から (6) のいずれか1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

G群：ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基。

[0017] (8) Zが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個有し

ているキナゾリル基であり、

n^1 および n^2 が、いずれも1であり、

n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、 CF_2 であり、

Yが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6

アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6

アルコキシ基からなる群より独立に選ばれる置換基を1または2個有してい

るフェニル基である、

(1)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0018] (9) 下記群から選ばれるいずれか1つの化合物またはその製薬上許容される塩。

2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-{[4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

2-[2-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-{[4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

(-) -2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-6-[(4

ークロロー3-フルオロフェニル)メチル]ー11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン、

(+)ー6- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]ー2- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]ー11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン、

7- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]ー3- [(3-エチルアゼチジン-1-イル)カルボニル]ー12, 12-ジフルオロ-3, 7, 15-トリアザジスピロ [5. 2. 5⁹. 2⁶] ヘキサデカン-8, 16-ジオン、および

2- (6-ブチルピリミジン-4-イル)ー5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]ー10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン。

[0019] (10) 下記群から選ばれるいずれか1つの化合物またはその製薬上許容される塩。

2- [7- (1, 1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]ー5- { [4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}ー10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン、

2- [2-クロロ-7- (1, 1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]ー5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]ー10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン、

5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]ー2- [7- (1, 1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]ー10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン、および

2 - [7 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 2 - メトキシキナゾリン - 4 - イル] - 5 - { [4 - ジフルオロメトキシ - 3 - フルオロフェニル] メチル } - 10, 10 - ジフルオロ - 2, 5, 13 - トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン - 6, 14 - ジオン。

[0020] (11) (1) から (10) のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0021] (12) (1) から (10) のいずれか 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分とする抗がん剤。

[0022] (13) がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、(12) に記載の抗がん剤。

[0023] 本発明の別の態様としては、次の (1A) ~ (61A) に関する。

[0024] (1A) 上記一般式 (1)

[式 (1) 中、

Zは、下記(i)から(iii)のいずれかを示し、

(i) 酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を環内に有する 9 または 10 員の 2 環式芳香族複素環基 (該 9 または 10 員の 2 環式芳香族複素環基は、下記A群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい)、

(ii) 1 ~ 3 個の窒素原子を環内に有する 6 員の芳香族複素環基、またはフェニル基

(該 6 員の芳香族複素環基、およびフェニル基は、下記B群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい)、

(iii) -CO-R¹

(R¹は、1 または 2 個の窒素原子を環内に有する 4 ~ 6 員の脂肪族複素環基、

1 または 2 個の窒素原子を環内に有する 6 員の芳香族複素環基、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を環内に有する 9 または 10 員の 2 環式芳香族複素環基、またはフェニル基を示し、

該脂肪族複素環基、芳香族複素環基、2 環式芳香族複素環、およびフェニル基は、下記C群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい)、

n^1 および n^2 は、それぞれ独立に、1 ~ 3 の整数を示し、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立に、1 ~ 3 の整数を示し、

X は、 CR^2R^3 、硫黄原子、酸素原子、または NR^4 を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはエチニル基を示すか、

R^2 と R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、1 または 2 個の窒素原子を環内に有する 3 ~ 6 員の不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよく、

R^4 は、水素原子または $C_1 - C_6$ アルキル基を示し、

Y は、フェニル基、1 または 2 個の窒素原子を環内に有する 6 員の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を環内に有する 9 または 10 員の 2 環式芳香族複素環基

(該フェニル基、芳香族複素環基、および 2 環式芳香族複素環基は、下記D群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい) を示す]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

A群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシ基、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 - C$

C_6 シクロアルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、アジド基、およびジアジリン基。

B群：ハロゲン原子、エチニル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、および C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基。

C群：ハロゲン原子、シアノ基、エチニル基、および C_1-C_6 アルキル基。

D群：ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、エチニル基、アジド基、およびジアジリン基。

[0025] (2A) Zが、1または2個の窒素原子を環内に有する10員の2環式芳香族複素環基であり、

該10員の2環式芳香族複素環基は、下記E群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよく、

n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、(1A)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

E群：ハロゲン原子、エチニル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、および C_3-C_6 シクロアルコキシ基。

[0026] (3A) Zが、チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、またはピリドピリミジニル基であり、

該チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、およびピリドピリミジニル基は、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個有しており、

n^1 および n^2 が、いずれも1である、(1A)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0027] (4A) Zが、 $-CO-R^5$ であり、

R^5 は、フェニル基、ピリジル基、またはアゼチジニル基を示し、

該フェニル基、ピリジル基、およびアゼチジニル基は、下記F群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1~3個有していてもよく、

n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、(1A)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

F群：ハロゲン原子、および C_1-C_6 アルキル基。

[0028] (5A) n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、 CF_2 である、

(1A) から (4A) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0029] (6A) n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、上記式(II)である、

(1A) から (4A) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0030] (7A) Yが、フェニル基、またはピリジル基であり、

該フェニル基およびピリジル基は、下記G群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、(1A) から (6A) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

G群：ハロゲン原子、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基。

[0031] (8A) Zが、ハロゲン原子、1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよ

い C_1-C_6 アルキル基、および1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよ

い C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個

有しているキナゾリル基であり、

n^1 および n^2 が、いずれも1であり、

n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、 CF_2 であり、

Yが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1 – C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1 – C_6 アルコキシ基からなる群より独立に選ばれる置換基を1または2個有しているフェニル基である、

(1A)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0032] (9A) 下記群から選ばれるいずれか1つの(1A)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

2 – [7 – (1, 1 – ジフルオロエチル) キナゾリン – 4 – イル] – 5 – { [4 – ジフルオロメトキシ – 3 – フルオロフェニル] メチル } – 10, 10 – ジフルオロ – 2, 5, 13 – トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン – 6, 14 – ジオン、

2 – [2 – クロロ – 7 – (1, 1 – ジフルオロエチル) キナゾリン – 4 – イル] – 5 – [(4 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) メチル] – 10, 10 – ジフルオロ – 2, 5, 13 – トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン – 6, 14 – ジオン、

5 – [(4 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) メチル] – 2 – [7 – (1, 1 – ジフルオロエチル) キナゾリン – 4 – イル] – 10, 10 – ジフルオロ – 2, 5, 13 – トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン – 6, 14 – ジオン、

2 – [7 – (1, 1 – ジフルオロエチル) – 2 – メトキシキナゾリン – 4 – イル] – 5 – { [4 – ジフルオロメトキシ – 3 – フルオロフェニル] メチル } – 10, 10 – ジフルオロ – 2, 5, 13 – トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン – 6, 14 – ジオン、

(–) – 2 – (4 – クロロ – 2, 6 – ジフルオロベンゾイル) – 6 – [(4 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) メチル] – 11, 11 – ジフルオロ – 2

, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン、

(+) -6- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) カルボニル] -11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン、

7- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -3- [(3-エチルアゼチジン-1-イル) カルボニル] -12, 12-ジフルオロ-3, 7, 15-トリアザジスピロ [5. 2. 5⁹. 2⁶] ヘキサデカン-8, 16-ジオン、

2- (6-ブチルピリミジン-4-イル) -5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン、

5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7- (ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン、

5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7- (ジフルオロメトキシ) -2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン、および

5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7- (1, 1-ジフルオロエチル) -2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン。

[0033] (10A) (1A) に記載の5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7- (1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷

- . 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。
- [0034] (11A) (1A) に記載の 2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-{[4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。
- [0035] (12A) (1A) に記載の 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。
- [0036] (13A) (1A) に記載の 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。
- [0037] (14A) (1A) に記載の 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。
- [0038] (15A) (1A) に記載の 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 塩酸塩。
- [0039] (16A) (1A) に記載の 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 塩酸塩の結晶であって、CuK α 放射

線を用いた粉末X線回折において、 6.80 ± 0.2 、 13.85 ± 0.2 、 15.25 ± 0.2 、 17.20 ± 0.2 、 18.65 ± 0.2 、 19.65 ± 0.2 、 21.75 ± 0.2 、 23.20 ± 0.2 、 24.40 ± 0.2 、および 25.35 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0040] (17A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩。

[0041] (18A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.34 ± 0.2 、 10.40 ± 0.2 、 12.15 ± 0.2 、 16.20 ± 0.2 、 17.70 ± 0.2 、 19.15 ± 0.2 、 20.45 ± 0.2 、 22.75 ± 0.2 、 24.50 ± 0.2 、および 25.90 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0042] (19A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン シュウ酸塩。

[0043] (20A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン シュウ酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 10.10 ± 0.2 、 12.35 ± 0.2 、 13.30 ± 0.2 、 17.05 ± 0.2 、 $17.75 \pm 0.$

2、18.70±0.2、20.55±0.2、23.25±0.2、25.25±0.2、および29.30±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0044] (21A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンシルホン酸塩。

[0045] (22A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンシルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、6.85±0.2、10.82±0.2、11.69±0.2、13.77±0.2、15.67±0.2、16.30±0.2、18.39±0.2、20.49±0.2、22.88±0.2、および26.17±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0046] (23A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン メタンシルホン酸塩。

[0047] (24A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン メタンシルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、8.15±0.2、11.25±0.2、12.40±0.2、15.75±0.2、17.20±0.2、18.95±0.2、20.45±0.2、22.95±0.2、23.60±0.2、および24.60±0.2から選択される回折角度(2

θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0048] (25A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩。

[0049] (26A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.82 \pm 0.2、7.71 \pm 0.2、9.31 \pm 0.2、11.72 \pm 0.2、15.31 \pm 0.2、16.55 \pm 0.2、18.36 \pm 0.2、18.62 \pm 0.2、19.23 \pm 0.2、および23.38 \pm 0.2から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0050] (27A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩 水和物の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.87 \pm 0.2、9.40 \pm 0.2、10.74 \pm 0.2、13.83 \pm 0.2、15.66 \pm 0.2、16.28 \pm 0.2、16.68 \pm 0.2、18.15 \pm 0.2、18.93 \pm 0.2、および20.29 \pm 0.2から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0051] (28A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン ベンゼンスルホン酸塩。

[0052] (29A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メ

チル] - 2 - [7 - (1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル]
- 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3, 2, 5⁷
. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であ
って、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.20 \pm 0.2、
10.16 \pm 0.2、12.45 \pm 0.2、14.89 \pm 0.2、17.2
2 \pm 0.2、18.03 \pm 0.2、18.65 \pm 0.2、22.29 \pm 0.
2、22.53 \pm 0.2、および26.55 \pm 0.2から選択される回折角
度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0053] (30A) (1A) から (29A) のいずれか1つに記載の化合物、その製薬上
許容される塩または結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[0054] (31A) (1A) から (29A) のいずれか1つに記載の化合物、その製薬上
許容される塩または結晶を有効成分とする抗がん剤。

[0055] (32A) がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部が
ん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管が
ん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、
腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳
がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、
カポジ肉腫、または筋肉腫である、(31A) に記載の抗がん剤。

[0056] (33A) (1A) 乃至 (29A) のいずれか1つに記載の化合物、その製薬上
許容される塩または結晶を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[0057] (34A) がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部が
ん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管が
ん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、
腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳
がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、
カポジ肉腫、または筋肉腫である、(33A) に記載の治療方法。

[0058] (35A) がんの治療のための(1A) 乃至 (29A) のいずれか1つに記載の
化合物、その製薬上許容される塩または結晶。

- [0059] (36A) がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、(35A)に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶。
- [0060] (37A) がんを治療することに用いるための医薬組成物の製造における、(1A)乃至(29A)のいずれか1つに記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶の使用。
- [0061] (38A) がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、(37A)に記載の使用。
- [0062] 本発明の更なる別の形態としては、次の(39A)～(62A)に関する。
- [0063] (39A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオンの結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、10.20 \pm 0.2、11.20 \pm 0.2、11.75 \pm 0.2、14.30 \pm 0.2、16.55 \pm 0.2、20.10 \pm 0.2、20.70 \pm 0.2、23.45 \pm 0.2、24.15 \pm 0.2、および22.25 \pm 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [0064] (40A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリ

ン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 80 \pm 0. 2、7. 65 \pm 0. 2、14. 55 \pm 0. 2、15. 45 \pm 0. 2、14. 20 \pm 0. 2、18. 05 \pm 0. 2、20. 15 \pm 0. 2、24. 00 \pm 0. 2、27. 50 \pm 0. 2、および28. 00 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0065] (4 1A) (1A) に記載の5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7-(1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩。

[0066] (4 2A) (1A) に記載の5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7-(1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8. 45 \pm 0. 2、11. 35 \pm 0. 2、12. 30 \pm 0. 2、15. 75 \pm 0. 2、16. 65 \pm 0. 2、17. 15 \pm 0. 2、17. 80 \pm 0. 2、19. 15 \pm 0. 2、19. 85 \pm 0. 2、および24. 50 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0067] (4 3A) (1A) に記載の5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7-(1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 硫酸塩。

[0068] (4 4A) (1A) に記載の5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2- [7-(1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷

、 2^4] テトラデカン-6, 14-ジオン 硫酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.85 ± 0.2 、 8.30 ± 0.2 、 9.25 ± 0.2 、 11.05 ± 0.2 、 13.55 ± 0.2 、 17.35 ± 0.2 、 18.35 ± 0.2 、 19.00 ± 0.2 、 20.55 ± 0.2 、および 22.25 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0069] (45A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 硫酸塩。

[0070] (46A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 硫酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 10.00 ± 0.2 、 11.45 ± 0.2 、 12.35 ± 0.2 、 16.40 ± 0.2 、 17.60 ± 0.2 、 20.25 ± 0.2 、 24.00 ± 0.2 、 24.65 ± 0.2 、 25.40 ± 0.2 、および 29.25 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0071] (47A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) -2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 硫酸塩。

[0072] (48A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) -2-メトキシキナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 硫酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 8.50 ± 0.2 、 10

. 70±0.2、11.20±0.2、16.50±0.2、18.85±0.2、19.95±0.2、23.00±0.2、24.65±0.2、27.45±0.2、および27.80±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0073] (49A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 硝酸塩。

[0074] (50A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 硝酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、8.65±0.2、15.25±0.2、16.80±0.2、17.55±0.2、18.20±0.2、19.90±0.2、22.10±0.2、23.25±0.2、24.50±0.2、および29.85±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0075] (51A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩。

[0076] (52A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、6.75±0.2、8.15±0.2、12.20±0.2、12.85±0.2、15.00±0.2、16.70±0.2、18.10±0.2、18.70

±0.2、20.65±0.2、および22.10±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0077] (53A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオンメタンスルホン酸塩。

[0078] (54A) (1A)に記載の2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-{ [4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオンメタンスルホン酸塩。

[0079] (55A) (1A)に記載の2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-{ [4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオンメタンスルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、6.60±0.2、7.15±0.2、9.30±0.2、11.05±0.2、13.30±0.2、16.80±0.2、18.80±0.2、20.45±0.2、23.40±0.2、および26.85±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0080] (56A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオンp-トルエンスルホン酸塩。

[0081] (57A) (1A)に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]

−10, 10−ジフルオロ−2, 5, 13−トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン−6, 14−ジオン p−トルエンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、7. 75 \pm 0. 2、13. 05 \pm 0. 2、15. 70 \pm 0. 2、16. 00 \pm 0. 2、17. 05 \pm 0. 2、19. 15 \pm 0. 2、19. 60 \pm 0. 2、21. 45 \pm 0. 2、23. 80 \pm 0. 2、および25. 30 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0082] (58A) (1A) に記載の5−[(4−クロロ−3−フルオロフェニル)メチル]−2−[7−(ジフルオロメトキシ)キナゾリン−4−イル]−10, 10−ジフルオロ−2, 5, 13−トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン−6−14−ジオン p−トルエンスルホン酸塩。

[0083] (59A) (1A) に記載の5−[(4−クロロ−3−フルオロフェニル)メチル]−2−[7−(ジフルオロメトキシ)キナゾリン−4−イル]−10, 10−ジフルオロ−2, 5, 13−トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン−6−14−ジオン p−トルエンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 90 \pm 0. 2、8. 00 \pm 0. 2、9. 05 \pm 0. 2、10. 80 \pm 0. 2、17. 90 \pm 0. 2、19. 10 \pm 0. 2、20. 15 \pm 0. 2、22. 10 \pm 0. 2、24. 55 \pm 0. 2、および26. 40 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0084] (60A) (1A) に記載の5−[(4−クロロ−3−フルオロフェニル)メチル]−2−[7−(ジフルオロメトキシ)−2−メトキシキナゾリン−4−イル]−10, 10−ジフルオロ−2, 5, 13−トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン−6, 14−ジオン p−トルエンスルホン酸塩。

[0085] (61A) (1A) に記載の5−[(4−クロロ−3−フルオロフェニル)メチル]−2−[7−(ジフルオロメトキシ)−2−メトキシキナゾリン−4−イル]−10, 10−ジフルオロ−2, 5, 13−トリアザジスピロ [3

、 2. 57. 24] テトラデカン-6, 14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 75 \pm 0. 2、8. 15 \pm 0. 2、12. 20 \pm 0. 2、12. 85 \pm 0. 2、15. 00 \pm 0. 2、16. 70 \pm 0. 2、18. 10 \pm 0. 2、18. 70 \pm 0. 2、20. 65 \pm 0. 2、および22. 10 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[0086] (62A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5^{7.24}]テトラデカン-6,14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩。

[0087] (63A) (1A) に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5^{7.24}]テトラデカン-6,14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 65 \pm 0. 2、9. 05 \pm 0. 2、11. 20 \pm 0. 2、12. 90 \pm 0. 2、14. 25 \pm 0. 2、17. 05 \pm 0. 2、18. 10 \pm 0. 2、19. 60 \pm 0. 2、22. 85 \pm 0. 2、および25. 85 \pm 0. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

発明の効果

[0088] 本発明によって、がん細胞に対して高選択的に効果を示す、新規なジスピロジケトピペラジン構造を有した化合物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0089] [図1]実施例43の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度2 θ の値を示す。

[図2]実施例53の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度2 θ の値を示す。

[図3]実施例71の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図4]実施例72の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図5]実施例73の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図6]実施例74の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図7]実施例75の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図8]実施例76の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図9]実施例77の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図10]実施例78の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図11]実施例79結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図12]実施例80の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図13]実施例81の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図14]実施例83結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図15]実施例84の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図16]実施例85の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図17]実施例86の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図18]実施例87結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図19]実施例88の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図20]実施例89の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図21]実施例90の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

発明を実施するための形態

- [0090] 本発明において、「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等があげられる。
- [0091] 本発明において、「 C_1-C_3 アルキル基」とは、炭素数1~3個の直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、またはイソプロピル基等があげられる。
- [0092] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」とは、炭素数1~6個の直鎖または分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、または4-メチルペンチル基等があげられる。
- [0093] 本発明において、「 C_1-C_3 アルコキシ基」とは、オキシ基に上記 C_1-C_3 アルキル基が結合した基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、またはイソプロポキシ基等があげられる。
- [0094] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基に上記 C_1-C_6 アルキル基が結合した基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブ

トキシ基、または *tert*-ブトキシ基等があげられる。

[0095] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキル基」とは、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロヘキシル基等があげられる。

[0096] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルコキシ基」とは、ヒドロキシ基に上記 C_3-C_6 シクロアルキル基が結合した基であり、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、またはシクロヘキシルオキシ基等があげられる。

[0097] 本発明において、「(C_1-C_6 アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に1つの上記 C_1-C_6 アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、または *tert*-ブチルアミノ基等があげられる。

[0098] 本発明において、「ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に同一または異なる2個の上記 C_1-C_6 アルキル基が結合した基であり、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、またはジイソプロピルアミノ基等があげられる。

[0099] 本発明において、「(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基」とは、カルボニル基に上記 C_1-C_6 アルキル基が結合した基であり、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、または *tert*-ブチルカルボニル基等があげられる。

[0100] 本発明において、「(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基」とは、カルボニル基に上記 C_1-C_6 アルコキシ基が結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、または *tert*-ブトキシカルボニル基等があげられる。

- [0101] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基」とは、上記 C_1-C_6 アルキル基に上記 C_1-C_6 アルコキシ基が結合した基であり、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、またはエトキシエチル基等があげられる。
- [0102] 本発明において、「酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択される1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基」とは、環の構成原子として、炭素原子以外に酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選択される1～3個のヘテロ原子を含む、9または10員の2環式芳香族複素環から導かれる基である。例えば、チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、またはピリドピリミジニル基等があげられる。
- [0103] 本発明において、「1または2個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基」とは、環の構成原子として、炭素原子以外に1または2個の窒素原子を含む6員の芳香族複素環から導かれる基である。例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、またはピラジニル基等があげられる。
- [0104] 本発明において、「1～3個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基」とは、環の構成原子として、炭素原子以外に1～3個の窒素原子を含む6員の芳香族複素環から導かれる基である。例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、またはトリアジニル基等があげられる。
- [0105] 本発明において、「1または2個の窒素原子を環内に有する4～6員の脂肪族複素環基」とは、環の構成原子として、炭素原子以外に1または2個の窒素原子を含む4～6員の脂肪族複素環から導かれる基である。例えば、アゼチジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、またはピペラジニル基等があげられる。
- [0106] 本発明において、「1または2個の窒素原子を環内に有する3～6員の不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環」とは、環の構成原子として、炭

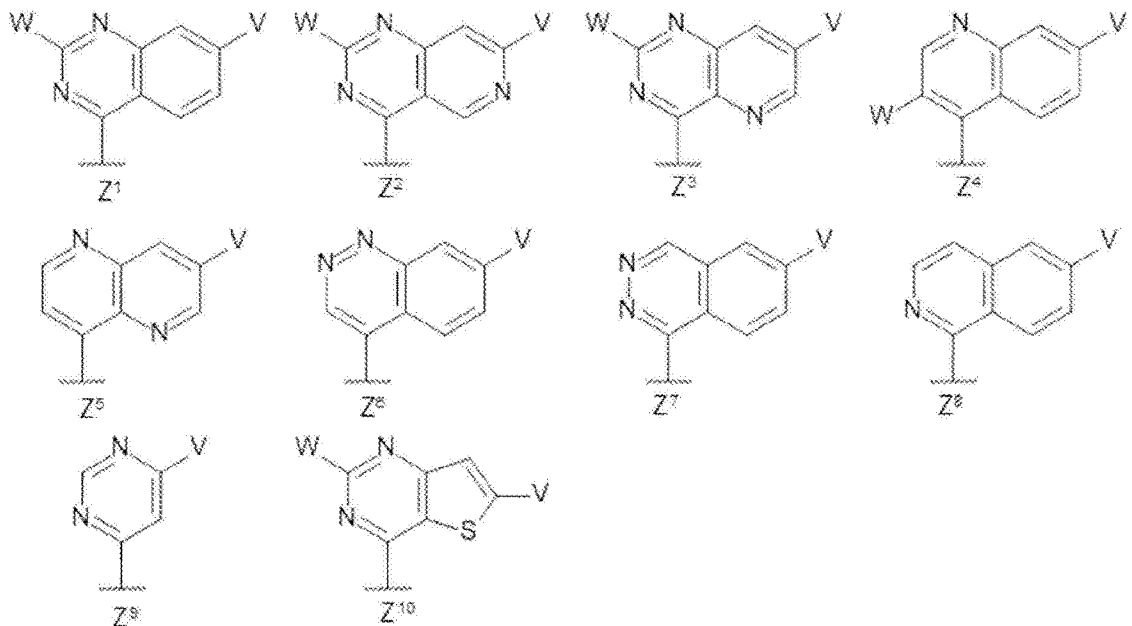
素原子以外に1または2個の窒素原子を含む3～6員の脂肪族複素環であつて、該環内に二重結合を有していてもよい環である。例えば、アジリジン環、ジアジリン環、またはアゼチジン環等があげられる。

[0107] 次に、一般式 (I) における好適な置換基について説明する。

[0108] 好適なZとしては、上記E群よりそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい、チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、またはピリドピリミジニル基である。

[0109] 好適なZの別の態様としては、下記Z¹からZ¹⁰のいずれか1つである。

[0110] [化3]



[0111] 上記Z¹からZ¹⁰において、Wは、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、(C₁–C₆アルキル)アミノ基、またはジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基を示し、Vは、ハロゲン原子、ニトロ基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁–C₆アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁–C₆アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₃–C₆シクロアルキル基、C₃–C₆シクロアルコキシ基、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基、(C₁–C₆アルキル)カルボニ

ル基、または (C_1-C_6 アルコキシ) カルボニル基を示す。

[0112] 好適なYとしては、4-メトキシフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、3-フルオロ-4-ジフルオロメトキシフェニル基、または3-フルオロ-4-メトキシフェニル基である。

[0113] 好適な n^1 および n^2 としては、 n^1 および n^2 がいずれも1である。

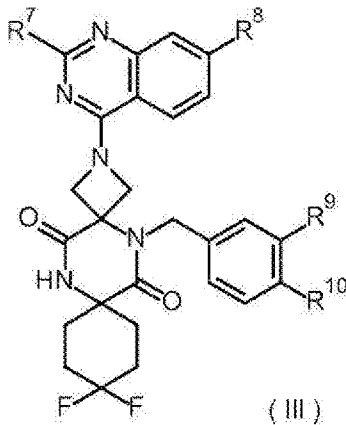
[0114] 好適な n^3 および n^4 としては、 n^3 および n^4 がいずれも2である。

[0115] 好適なXとしては、 CF_2 である。

[0116] Z、Y、 n^1 、 n^2 、 n^3 、 n^4 、Xの好適な組み合わせとしては、Zが Z^1 を示し、Yが3-フルオロ-4-クロロフェニル基を示し、 n^1 および n^2 がいずれも1を示し、 n^3 および n^4 がいずれも2を示し、Xが CF_2 である。

[0117] 本発明の好適な別の態様としては、下記の一般式 (III) である。

[0118] [化4]



[0119] 式 (III) 中、

R^7 は、水素原子、または C_1-C_3 アルコキシ基を示し、

R^8 は、1または2個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_3 アルキル基を示し、

R^9 は、水素原子、またはハロゲン原子を示し、

R^{10} は、ハロゲン原子、または1または2個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_3 アルコキシ基を示す。

[0120] 本発明において「製薬上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬

組成物として使用され得る塩をいう。酸性の置換基を有する化合物は、塩基と反応させることにより塩とすることができる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；*tert*-ブチルアミン塩、*tert*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N, N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のようなアミン塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0121] 塩基性の置換基を有する化合物は、酸と反応させることにより塩とすることができる。例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような C_1-C_6 アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0122] 本発明の一般式（1）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

- [0123] 本発明の一般式（1）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。
- [0124] また、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の一般式（1）で表される化合物に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして一般式（1）で表される化合物に変化する化合物または胃酸等により加水分解等を起こして一般式（1）で表される化合物に変化する化合物は、「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」として本発明に包含される。
- [0125] 上記プロドラッグとしては、一般式（1）で表される化合物にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、一般式（1）で表される化合物にヒドロキシ基が存在する場合には、そのヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、そのヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等が挙げられる。また、一般式（1）で表される化合物にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、またはメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。
- [0126] 本発明におけるプロドラッグは公知の方法によって一般式（1）で表され

る化合物から製造することができる。また、本発明におけるプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁～198頁に記載されているような、生理的条件において一般式(1)で表される化合物に変化するものも含まれる。

[0127] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、全ての異性体(ジアステレオ異性体、光学異性体、幾何異性体、回転異性体等)が包含される。

[0128] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(1)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0129] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、このような化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0130] 本発明の別の態様としては、一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩の結晶である。

[0131] 本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子や分子の規則正しい繰り返しで出来てなる固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体、または非晶質体とは区別される。

[0132] 本発明において、結晶には、一般式(1)で表される化合物の結晶、一般式(1)で表される化合物の水和物結晶、一般式(1)で表される化合物の

溶媒和物結晶、一般式（1）で表される化合物の製薬上許容される塩の結晶、一般式（1）で表される化合物の製薬上許容される塩の水和物結晶、及び一般式（1）で表される化合物の製薬上許容される塩の溶媒和物結晶が包含される。

[0133] 本発明の水和物結晶は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5.0水和物の形をとることができ、湿度により水和水の増減が生じることがある。

[0134] 本発明においては、一般式（1）で表される化合物及びその製薬上許容される塩が結晶形態であることは、偏光顕微鏡による観察、粉末X線結晶分析、または、単結晶X線回折測定を利用することによって確認することができる。さらに、結晶の特徴を予め測定しておいた各指標に基づくデータと比較することにより、その結晶のタイプを特定することもできる。よって、本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、このような測定手段を利用して結晶であることが確認できるものである。

[0135] 本発明においては、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が±0.2の範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。これは、一般に、計測器、試料及び試料調製の差に起因して、ピーク値に内在する変動があることから、一般的な慣行である。粉末X線回折における回折角度（ 2θ ）は±0.2の範囲内で誤差が生じうるから、上記回折角度の値は±0.2程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要があるためである。

[0136] 本発明の結晶（以下、それぞれ「本発明実施例43の結晶」、「本発明実施例53の結晶」、「本発明実施例71の結晶」、「本発明実施例72の結晶」）

晶」、「本発明実施例 7 3 の結晶」、「本発明実施例 7 4 の結晶」、「本発明実施例 7 5 の結晶」、「本発明実施例 7 6 の結晶」、「本発明実施例 7 7 の結晶」、「本発明実施例 7 8 の結晶」、「本発明実施例 7 9 の結晶」、「本発明実施例 8 0 の結晶」、「本発明実施例 8 1 の結晶」、「本発明実施例 8 3 の結晶」、「本発明実施例 8 4 の結晶」、「本発明実施例 8 5 の結晶」、「本発明実施例 8 6 の結晶」、「本発明実施例 8 7 の結晶」、「本発明実施例 8 8 の結晶」、「本発明実施例 8 9 の結晶」、「本発明実施例 9 0 の結晶」ということがある)は、医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、吸湿性または安定性に優れるものである。これらの結晶形の相違は、特に、粉末 X 線回折によって区別される。

[0137] 本発明において、「がん」は、悪性腫瘍全体を示す。

[0138] がんは、「固形がん」と「血液がん」に分類することができる。固形がんは、「上皮細胞がん」と「非上皮細胞がん」に分類することができる。上皮細胞がんは、上皮細胞から発生するがんであり、例えば、肺がん、胃がん、肝臓がん、腎臓がん、前立腺がん、膵臓がん、大腸がん、乳がん、および卵巣がん等が挙げられる。非上皮細胞がんは、骨や筋肉などの非上皮細胞から発生するがんであり、例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、および横紋筋肉腫等が挙げられる。血液がんは、造血器から発生するがんであり、例えば、悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫等に分類することができる。

[0139] 悪性リンパ腫は、例えば、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類することができる。非ホジキンリンパ腫には、例えば、マンツル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma, MCLとも呼ばれる。)、びまん性大細胞型B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCLとも呼ばれる。)、成人 T 細胞白血病/ リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLLとも呼ばれる。)、末梢性T 細胞リンパ腫, 非特定型 (Peripheral T-cell lymphoma, NOS, PTCLとも呼ばれる。)等が含まれる。

[0140] 白血病は、例えば、急性骨髄性白血病 (Acute myelogenous leukemia, AMLとも呼ばれる。)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML

とも呼ばれる。)、急性リンパ性白血病 (acute lymphoid leukemia, ALLとも呼ばれる。)、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphoid leukemia, CLLとも呼ばれる。) に分類することができる。

[0141] 本明細書では、「治療する」及びその派生語は、がんを発症した患者において、がんの臨床症状の寛解、緩和及び／又は悪化の遅延を意味する。

[0142] 本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその製薬上許容される塩は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM (生物学的応答性制御物質)、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0143] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタード-N-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディブロモマンニトールもしくはディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

[0144] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビンもしくはエノシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

[0145] 抗腫瘍抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルピシン、アクラルピシン、ドキシソルピシン、ピラルピシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキシソルピシンもしくはエピルピシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤、クロモマイシン

A3またはアクチノマイシンD等が挙げられる。

- [0146] 抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ビクリスチンもしくはビンブラスチン等のビンカルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。
- [0147] BRMとしては、例えば、腫瘍壊死因子、またはインドメタシン等が挙げられる。
- [0148] ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。
- [0149] ビタミンとしては、例えば、ビタミンC、またはビタミンA等が挙げられる。
- [0150] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、またはオシメルチニブ等が挙げられる。
- [0151] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクス、またはクレスチン等が挙げられる。
- [0152] 本発明の一般式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤(液剤)等による

経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与が挙げられる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0153] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠等とすることができる。

[0154] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0155] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等が挙げられる

。

[0156] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0157] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0158] 上記製剤に含まれる化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5～70重量%、好ましくは1～30重量%含む。

[0159] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1～6回症状に応じて投与することが望ましい。

[0160] 次に、一般式（1）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。

[0161] 本発明の一般式（1）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、

「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARAT

IONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC. 1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc. 1989年等に記載された方法がある。

[0162] その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、または、当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

[0163] このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、およびカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、T. W. GreeneおよびP. G. Wuts著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons, Inc. 2006年に記載の保護基がある。

[0164] 保護基または当該官能基に容易に変換可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

[0165] このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。

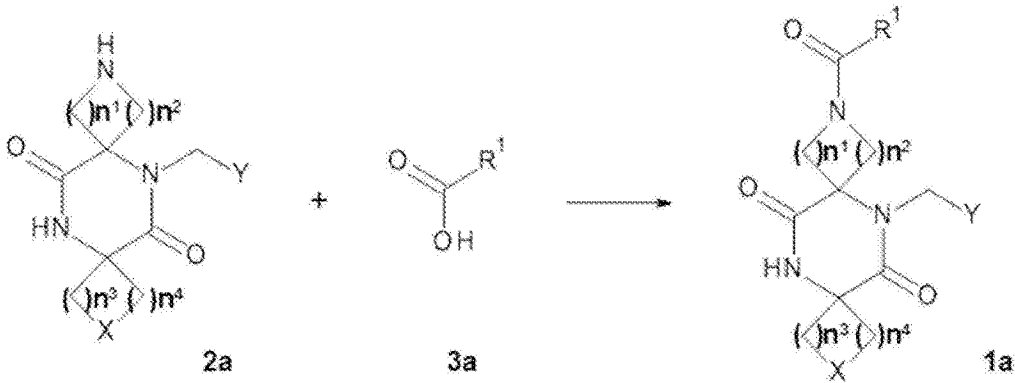
[0166] また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0167] [製造法1]

式(I)で表される化合物のうち、以下に示す化合物1aは、例えば下記方法によって製造することができる。X、Y、R¹、n¹、n²、n³、およびn⁴は明細書中の定義と同義である。

[0168]

[化5]



[0169] 化合物 2 a から化合物 1 a への変換は、反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えば N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒）中で、適当な塩基（有機塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン等、無機塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等）の存在下、化合物 2 a と化合物 3 a を適当な縮合剤（例えば N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-[1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ(モルホリノ)]ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等）を用いて縮合させることにより実施することができる。反応は、-78℃から反応に用いる溶媒の沸点までの範囲で実施できるが、0℃から50℃が好ましい。また、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等を反応促進剤として添加してもよい。

[0170] また、別法として、反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばN，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロホルム、1，2-ジメトキシエタン、アセトニトリル等、または、これらの混合溶媒）中で、化合物2 aと化合物3 aのカルボン酸ハロゲン化物を適当な塩基（有機塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2，6-ルチジン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等、無機塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等）の存在下で反応させ化合物1 aを得ることができる。反応は、-78℃から反応に用いる溶媒の沸点までの範囲で実施できるが、-10℃から室温付近で実施することが好ましい。

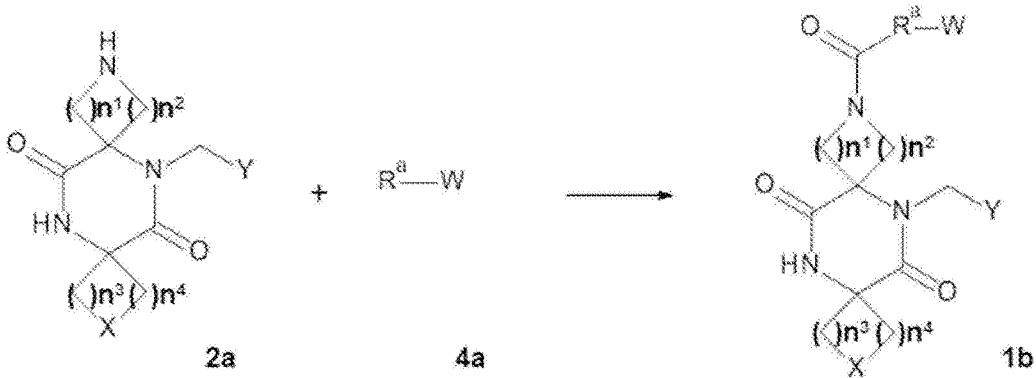
製造原料である化合物2 aは、例えば、参考例記載の方法に従って合成することができる。製造原料である化合物3 aは、市販されているものを使用することができ、または、例えば参考例記載の方法に従って合成することができる。

[0171] [製造法2]

式(I)で表される化合物のうち、以下に示す化合物1 bは、例えば下記方法によって製造することができる。X、Y、n¹、n²、n³、およびn⁴は明細書中の定義と同義である。R^aは、1または2個の窒素原子を環内に有する4～6員の脂肪族複素環基を示し、Wは、ハロゲン原子、シアノ基、エチニル基、またはC₁-C₆アルキル基を示す。

[0172]

[化6]



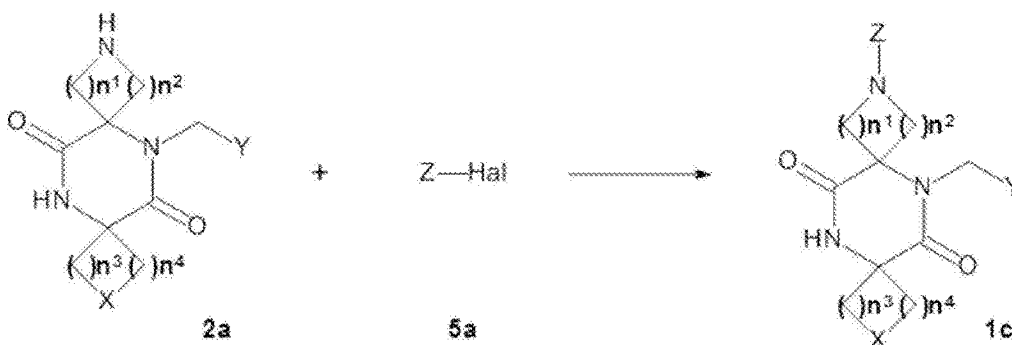
[0173] 化合物 2 a から化合物 1 b への変換は、反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えば N-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム等、または、これらの混合溶媒）中で、適当な塩基（有機塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカー 7-エン等、無機塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等）の存在下、化合物 2 a と化合物 4 a を 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸ビス（トリクロロメチル）等と反応させることにより実施することができる。反応は、-78℃から反応に用いる溶媒の沸点までの範囲で実施できるが、0℃から100℃で実施することが好ましい。化合物 4 a は、例えば東京化成工業、Enamine Ltd. 等から市販されている化合物を使用することができる。

[0174] [製造法 3]

式 (1) で表される化合物のうち、以下に示す化合物 1 c は、例えば下記方法によって製造することができる。X、Y、Z、n¹、n²、n³、および n⁴ は明細書中の定義と同義である。Hal は塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子等のハロゲン原子を示す。

[0175]

[化7]



[0176] 化合物 2 a から化合物 1 c への変換は、化合物 2 a と化合物 5 a を反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等、または、これらの混合溶媒）中で、適当な塩基（例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンのような有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基）で処理することによって実施することができる。反応は、 -30°C から反応に用いる溶媒の沸点までの範囲で実施できるが、室温から反応に用いる溶媒の沸点で実施することが好ましい。

[0177] また別法として、反応に影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等、または、これらの混合溶媒）中で、適当な塩基（例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンのような有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基）存在下、化合物 2 a と化合物 5 a を封管中またはマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。封管中またはマイクロウェーブ照射下での反応時間は 10 分から 72 時間が好ましく、30 分から 24 時間がより好ましい。化合物 5 a は、例えば東京化成工業、Sigma Aldrich 等から市販されている化合物を使用することができ、また

は、例えば参考例記載の方法に従って合成することができる。

[0178] 上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

また、化合物または製造の中間体が不斉炭素を有する場合にはエナンチオマーが存在する。これらのエナンチオマーは、分別再結晶（塩分割）やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれを単離、精製することができる。ラセミ体からエナンチオマーを分割する条件は、例えば「*Enantiomers, Racemates and Resolution*」、J. Jacques, A. Collet and S. H. Wilen、John Wiley & Sons, Inc., New York、1981年に記載のものを参考にすることができる。

実施例

[0179] 以下、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

[0180] 参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製のシリカゲル60F₂₅₄またはシリカゲル60NH₂F₂₅₄Sを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85（230-400メッシュ）、もしくは富士シリシア化学Chromatorex NH（200-350メッシュ）を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンス社の自動精製装置（Purif）もしくはバイオタージ社の自

動精製装置 (HORIZON, SP1もしくはIsolera)、またそのカラムカートリッジとして昭光サイエンス社製Purify-Packシリーズ各種、バイオタージ社製SNAPカートリッジシリーズ各種を適宜使用した。溶出溶媒は各参考例および実施例で指定した溶媒を用いた。なお、参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, μ l : マイクロリットル, ml : ミリリットル, L : リットル, MHz : メガヘルツ。

[0181] 以下の参考例および実施例において、核磁気共鳴 (以下、 ^1H NMR : 400MHz) スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値を δ 値 (ppm) にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

[0182] 以下の実施例において粉末X線回折は、Bruker D8 Discoverを用いて、X線発生条件を40kV, 40mAとし、波長1.54Å (銅のK α 線)、走査速度10°/min、走査範囲5~40°、サンプリング幅0.05°の条件で測定した。

サンプルホルダーとしてガラス試料ホルダーを用いた。

実施例79、実施例84、実施例85、及び実施例90の粉末X線回折については、Rigaku SmartLabを用いて、X線発生条件を45kV, 200mAとし、波長1.54Å (銅のK α 線)、走査速度20°/min、走査範囲3~40°、サンプリング幅0.01°の条件で測定した。

サンプルホルダーとして無反射試料ホルダーを用いた。

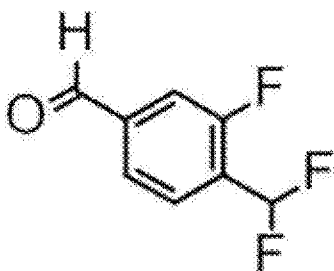
[0183] 以下の参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

CDCl_3 : 重クロロホルム、 CD_3OD : 重メタノール、 $\text{DMSO}-d_6$: 重ジメチルスルホキシド。

参考例および実施例中、特に断りのない限り、ヘキサンはn-ヘキサンを意味する。

[0184] [参考例B-1] 4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロベンズアルデヒド

[0185] [化8]



[0186] [工程1] 4-ブロモ-1-ジフルオロメチル-2-フルオロベンゼン
窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.51 g, 12.4 mmol) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、-15℃ に冷却下、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (5.31 ml, 24.7 mmol) を加えた。反応溶液を室温で15時間攪拌した後、氷冷下、飽和重曹水をゆっくり加え、発泡が収まった後にジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=5:95-70:30) で精製して、標記化合物 (2.08 g, 9.24 mmol, 75%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.51-7.44 (1H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 6.85 (1H, t, J = 55.0 Hz).

[0187] [工程2] 4-ジフルオロメチル-3-フルオロベンズアルデヒド

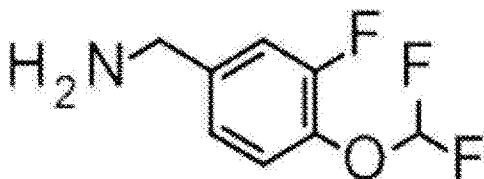
上記工程1で得られた化合物 (6.07 g, 27.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、ギ酸ナトリウム (2.94 g, 43.2 mmol)、トリフェニルホスフィン (708 mg, 2.70 mmol) を加え、窒素置換した後に超音波を用いて脱気を行った。一酸化炭素に置換した後に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (1.89 g, 2.70 mmol) を加え、再度一酸化炭素に置換し、110℃で4時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、酢酸エ

チルで希釈した後に、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝3：97－20：80）で精製して、標記化合物（610 mg, 3.50 mmol, 13%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.04–10.03 (1H, m), 7.83–7.76 (2H, m), 7.67–7.63 (1H, m), 6.94 (1H, t, $J = 54.6$ Hz).

[0188] [参考例 B-2] 1-(4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル)メタナミン

[0189] [化9]



[0190] [工程 1] 4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロベンゾニトリル

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル（6.20 g, 45.2 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（62 ml）、水（6.2 ml）に溶解させ、炭酸セシウム（20.6 g, 63.2 mmol）、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（15.9 g, 104 mmol）を加え、110°Cで4.5時間攪拌した。室温に冷却後、トルエン、水を加えて分液操作をおこなった。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝0：100－40：60）で精製して、標記化合物（7.87 g, 42.1 mmol, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53–7.47 (2H, m), 7.41–7.35 (1H, m), 6.65 (1H, t, $J = 72.1$ Hz).

[0191] [工程 2] tert-ブチル[(4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル)メチル]カルバメート

上記工程1で得られた化合物（7.87 g, 42.1 mmol）をメタ

ノール (58 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (20.2 g, 92.6 mmol) のメタノール (19 ml) 溶液、塩化ニッケル六水和物 (1.00 g, 4.21 mmol) を加えて攪拌した。氷冷下、反応液に水素化ホウ素ナトリウム (9.60 g, 250 mmol) を4回に分けて加えた。さらにメタノール (16 ml) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液にジエチレントリアミン (10.0 ml, 92.6 mmol)、メタノール (16 ml) を加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて1時間攪拌した。分液操作を行い、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50) で精製して、標記化合物 (9.74 g, 33.4 mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22-7.16 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.53 (1H, t, $J = 73.6$ Hz), 4.90 (1H, br s), 4.32-4.26 (2H, m), 1.46 (9H, s).

[0192] [工程3] 1-(4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル)メタナミン

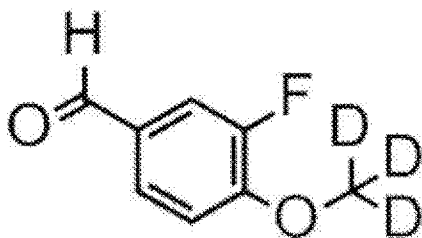
上記工程2で得られた化合物 (9.74 g, 33.4 mmol) を1,4-ジオキサン (11 ml) に溶解させ、氷冷下、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (33 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル (88 ml) を加え、30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、減圧下乾燥した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁し、氷冷下、飽和重曹水を加えてアルカリ性に調整した。分液操作後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (5.95 g, 31.1 mmol, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.23-7.15 (2H, m), 7.11-7.05 (1H, m), 6.53 (1H, t, $J = 73.6$ Hz), 3.87 (2H, s), 1.49 (2H, br s).

[0193] [参考例B-3] 3-フルオロ-4-[($^2\text{H}_3$)メトキシ]ベンズアルデヒド

ド

[0194] [化10]

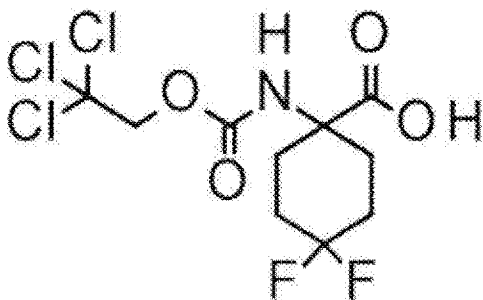
[0195] [工程1] 3-フルオロ-4-[(²H₃)メトキシ]ベンズアルデヒド

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g, 35.7 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、ヨード(²H₃)メタン (6.00 g, 41.4 mmol)、炭酸カリウム (7.40 g, 53.5 mmol) を加え、室温で4日間攪拌した。反応溶液をろ過し不溶物を除き、ろ液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=95:5-60:40) で精製して、標記化合物 (5.33 g, 33.9 mmol, 95%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.88-9.85 (1H, m), 7.69-7.59 (2H, m), 7.11-7.05 (1H, m).

[0196] [参考例C-1] 4,4-ジフルオロ-1-{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ}シクロヘキサン-1-カルボン酸

[0197] [化11]



[0198] [工程1] 8,8-ジフルオロ-1,3-ジアザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン

炭酸アンモニウム (85.3 g, 888 mmol) を水 (1 L) に溶解し、シアン化ナトリウム (9.13 g, 181 mmol) を加えた後、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン (20.0 g, 145 mmol) を加え、70°Cで15時間攪拌した。反応液を氷冷してしばらく攪拌し、生じた固体をろ取して、標記化合物 (28.6 g, 140 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.77 (1H, s), 8.53 (1H, s), 1.95–2.15 (4H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 1.69–1.77 (2H, m).

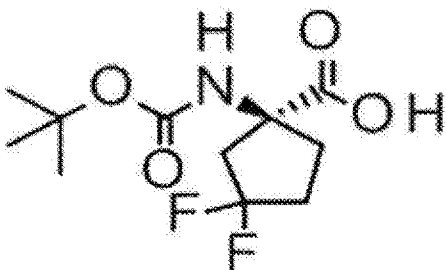
[0199] [工程2] 4,4-ジフルオロ-1-{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ}シクロヘキサノン-1-カルボン酸

上記工程1で得られた化合物 (14.3 g, 69.9 mmol) を8規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) に懸濁し、120°Cに加熱して18時間攪拌した。反応液を氷冷して、5規定塩酸水溶液 (128 ml) を加えて中和して懸濁液を得た。得られた懸濁液に氷冷下、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (17.5 ml, 69.9 mmol) と1,4-ジオキサン (73 ml) を加えて攪拌した。-5°Cに冷却しながらクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (14.1 ml, 105 mmol) の1,4-ジオキサン (105 ml) 溶液と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (105 ml) を同時に滴下し、室温で36時間攪拌させた。氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて液性をpH10付近に調整し、ジエチルエーテルで洗浄した。氷冷下、2規定塩酸水溶液を加えて液性をpH5付近に調整し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (22.8 g, 64.3 mmol, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.26 (1H, s), 5.31–5.26 (1H, br s), 4.75 (2H, s), 2.30–2.22 (4H, m), 2.20–2.06 (2H, m), 2.04–1.87 (2H, m).

[0200] [参考例C-2] (1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジフルオロシクロペンタンカルボン酸

[0201] [化12]



[0202] [工程1] 3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オン

酢酸銅(II)一水和物(45.4 mg, 0.221 mmol)、(R)-(-)-5,5'-ビス[ジ(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィノ]-4,4'-ビ-1,3-ベンゾジオキソール(264 mg, 0.221 mmol)、脱気およびアルゴン置換した脱水トルエン(25 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。ポリメチルヒドロシロキサン(2.66 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。室温で、3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)シクロペンタ-2-エン-1-オン(Tetrahedron: Asymmetry, 2013, 24, 449-456. 記載の方法により合成)(5.01 g, 22.1 mmol)の、脱気およびアルゴン置換した脱水トルエン(30 ml)溶液を、カニュラーを用いて滴下し、同温で3時間攪拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン(25 ml)を加えた後、水浴にて水酸化ナトリウム(3.01 g, 75.3 mmol)の水(25 ml)溶液を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(3.49 g, 15.3 mmol, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65-3.62 (2H, m), 2.47-2.25 (3H, m), 2.23-2.00 (3H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 0.89 (9H, s), 0.06-0.03 (6H, m).

[0203] [工程2] (3R)-3-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノン

上記工程1で得られた化合物(3.31g, 14.5mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、0℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.00mol/Lテトラヒドロフラン溶液)(17.4ml, 17.4mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(1.63g, 14.3mmol, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76–3.64 (2H, m), 2.52–2.28 (3H, m), 2.27–2.10 (2H, m), 2.08–1.97 (1H, m), 1.80–1.68 (1H, m), 1.57–1.46 (1H, m)

[0204] [工程3] (3R)-3-{[(ベンジルオキシ)メトキシ]メチル}シクロペンタノン

上記工程2で得られた化合物(1.63g, 14.3mmol)の脱水ジクロロメタン(50ml)溶液に、0℃でベンジルクロロメチルエーテル(2.97ml, 21.4mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.11ml, 35.7mmol)を加えて、室温で16時間攪拌した。0℃で、ベンジルクロロメチルエーテル(990 μ l, 7.14mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.44ml, 14.3mmol)をさらに加えて、室温で3時間攪拌した。氷を加えた後に、反応混合物を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(3.25g, 13.9mmol, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39–7.27 (5H, m), 4.77 (2H, s), 4.60 (2H, s), 3.63–3.59 (2H, m), 2.57–2.46 (1H, m), 2.43–2.27 (2H, m), 2.25–2.10 (2H, m), 2.07–1.98 (1H, m), 1.79–1.68 (1H, m).

[0205] [工程4] [(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]メトキシ}メトキシ)メチル]ベンゼン

上記工程3で得られた化合物(3.25g, 13.9mmol)のジクロロメタン(45ml)溶液に、0℃で(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(50.5ml, 347mmol)をゆっくり加え、室温で63時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり滴下して反応をクエンチした。反応混合物をジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(2.68g, 10.5mmol, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39–7.27 (5H, m), 4.76 (2H, s), 4.60 (2H, s), 3.55–3.50 (2H, m), 2.49–2.37 (1H, m), 2.32–1.78 (5H, m), 1.61–1.50 (1H, m).

[0206] [工程5] [(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]メタノール

上記工程4で得られた化合物(2.68g, 10.5mmol)のメタノール(105ml)溶液に、0℃で塩酸(5.49ml, 濃度35%, 62.7mmol)を加え、55℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(1.29g, 9.48mmol, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66–3.55 (2H, m), 2.43–1.79 (6H, m), 1.63–1.51 (1H, m), 1.45–1.40 (1H, m).

[0207] [工程6] [(1R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル]メチルカルバメート

上記工程5で得られた化合物(1.29g, 9.48mmol)のジクロロメタン(40ml)溶液に、0℃でイソシアン酸トリクロロアセチル(1.35ml, 11.4mmol)を加え、同温で30分攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をメタノール(60ml)、テトラヒドロフラン(20ml)、水(10ml)に溶解し、0℃で炭酸カリウム(6.55g, 47.4mmol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧下濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(1.70g, 9.48mmol, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.65 (2H, br s), 4.09–3.96 (2H, m), 2.54–2.42 (1H, m), 2.33–1.78 (4H, m), 1.63–1.51 (2H, m).

[0208] [工程7] (5S)-7, 7-ジフルオロ-3-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

上記工程6で得られた化合物(1.70g, 9.48mmol)、ビス[ロジウム(α, α, α' , α' -テトラメチル-1, 3-ベンゼンジプロピオン酸)](0.383g, 0.482mmol)、ヨードベンゼンジアセタート(4.07g, 12.4mmol)、酸化マグネシウム(891mg, 22.1mmol)、脱水ベンゼン(100ml)の混合物を、60℃で1時間10分攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標記化合物(940mg, 5.31mmol, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.36 (1H, br s), 4.36–4.26 (2H, m), 2.54–2.06 (6H, m).

[0209] [工程8] tert-ブチル(5S)-7, 7-ジフルオロ-2-オキシ

−3−オキサ−1−アザスピロ [4. 4] ノナン−1−カルボキシレート
上記工程7で得られた化合物 (940 mg, 5.31 mmol) のジクロロメタン (55 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (1.84 ml, 13.3 mmol)、ジ−tert−ブチルジカーボネート (2.23 g, 9.71 mmol)、4−ジメチルアミノピリジン (66.9 mg, 0.531 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。0℃で88時間静置した。氷を加えた後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル−ヘキサン) で精製して、標記化合物 (1.33 g, 4.80 mmol, 90%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.27−4.07 (2H, m), 3.06−2.92 (1H, m), 2.69−2.42 (2H, m), 2.34−2.25 (1H, m), 2.22−2.08 (1H, m), 1.99−1.90 (1H, m), 1.57 (9H, s).

[0210] [工程9] tert−ブチル [(1S)−3, 3−ジフルオロ−1−(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]カルバメート

上記工程8で得られた化合物 (1.33 g, 4.80 mmol)、メタノール (40 ml)、テトラヒドロフラン (13 ml)、水 (6.67 ml) の混合物に、室温で炭酸カリウム (3.41 g, 24.7 mmol) を加え、同温で2.5時間攪拌した。冷凍庫で16時間静置した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を濃縮して得られた残渣を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル−ヘキサン) で精製して、標記化合物 (1.11 g, 4.42 mmol, 92%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.86 (1H, br s), 3.72−3.67 (2H, m), 3.31 (1H, br s), 2.49−2.23 (3H, m), 2.23−2.08 (1H, m), 2.08−1.91 (2H, m), 1.44 (9H, s).

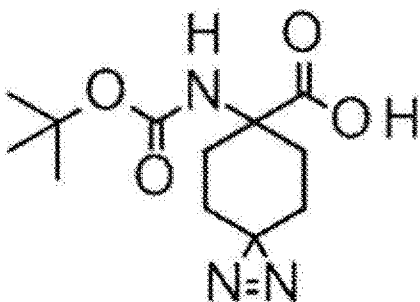
[0211] [工程10] (1S)-1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジフルオロシクロペンタンカルボン酸

上記工程9で得られた化合物(1.11g, 4.42mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルフリーラジカル(146mg, 0.916mmol)、アセトニトリル(27ml)、リン酸緩衝溶液(19.0ml, pH6.7, 0.67mol/l)の混合物に、35℃で亜塩素酸ナトリウム(3.01g, 26.6mmol)の水(29ml)溶液および次亜塩素酸ナトリウム溶液(687μl, 有効塩素5.0%以上)の水(14.5ml)溶液を30分かけて同時に滴下し、同温で16時間攪拌した。水(60ml)を加え、0℃にて4規定水酸化ナトリウム水溶液(3.65ml, 14.6mmol)でpH9から10にした後、亜硫酸ナトリウム(5.01g, 39.8mmol)の水(39ml)溶液を加えた。有機溶媒を減圧下留去した後、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を2規定塩酸水溶液(6.69ml)でpH2から3にし、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、標題化合物(1.14g, 4.30mmol, 97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.06 (1H, br s), 3.05–2.85 (1H, m), 2.60–2.22 (4H, m), 2.19–2.01 (1H, m), 1.45 (9H, s).

[0212] [参考例C-3] 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ジアザスピロ[2.5]オクター-1-エン-カルボン酸

[0213] [化13]



[0214] [工程1] ベンジル 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4

ーオキシシクロヘキサンー1ーカルボキシレート

1ー[(t e r tーブトキシカルボニル)アミノ]ー4ーオキシシクロヘキサンー1ーカルボン酸(10.0g, 38.9mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液に、氷冷、窒素気流下、ベンジルアルコール(5.20ml, 50.6mmol)、1ーエチルー3ー(3ージメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(9.70g, 50.6mmol)、4ージメチルアミノピリジン(475mg, 3.89mmol)、およびトリエチルアミン(7.30ml, 50.6mmol)を加えて、室温で4日間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルーヘキサン=30:70ー50:50)で精製して、標記化合物(11.2g, 32.3mmol, 83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.41ー7.32 (5H, m), 5.21 (2H, s), 4.95 (1H, br s), 2.55ー2.32 (8H, m), 1.44 (9H, s).

[0215] [工程2] ベンジル 6ー[(t e r tーブトキシカルボニル)アミノ]ー1,4ージアザスピロ[2.5]オクター1ーエンカルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(11.2g, 32.3mmol)のメタノール(225ml)溶液に、氷冷、窒素気流下、2mol/lアンモニアーメタノール溶液(675ml)を加え2時間攪拌後、ヒドロキシアミノーOースルホン酸(5.05g, 44.7mmol)のメタノール(45ml)溶液を加え、室温にて16時間攪拌した。減圧下反応液のアンモニアを留去後、氷冷、窒素気流下、トリエチルアミン(13.5ml, 93.6mmol)、ヨウ素(11.2g, 43.8mmol)を加え1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルーヘキサン=5:95ー40:60)で精製して、標記化合物(7.66g, 21.

3 mmol, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40–7.35(5H, m), 5.21 (2H, s), 4.79 (1H, bs), 2.32–2.12 (4H, m), 1.87–1.72 (2H, m), 1.44(9H, s), 0.90–0.75 (2H, m).

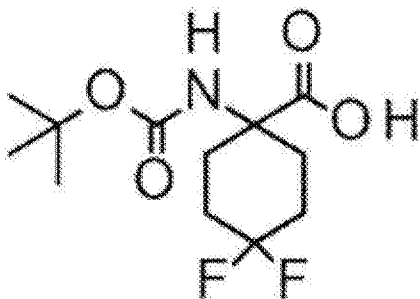
[0216] [工程3] 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1,4-ジアザスピロ[2.5]オクター-1-エンカルボン酸

上記工程2で得られた化合物(7.66g, 21.3mmol)のテトラヒドロフラン(80ml)、メタノール(50ml)および水(10ml)溶液に、水酸化リチウム水和物(1.40g, 33.4mmol)を加え、3日間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を1規定塩酸水溶液で酸性とし、ジクロロメタンで希釈し、有機層を10%クエン酸水溶液と水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=25:75-70:30)で精製して、標記化合物(4.16g, 15.5mmol, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.20 (1H, br s), 2.18–1.99 (2H, m), 1.93–1.74 (4H, m), 1.39 (9H, s), 0.65–0.52 (2H, m).

[0217] [参考例C-4] 1-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸

[0218] [化14]

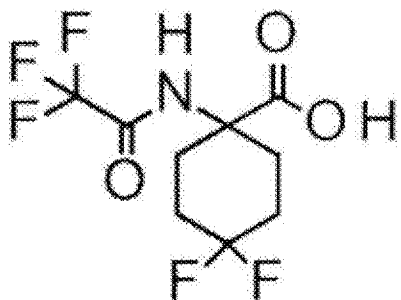


[0219] 参考例C-1の工程1で得られた化合物(36.5g, 0.179mol)を8規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml, 1.60mol)に懸濁し、120℃に加熱して25時間攪拌した。反応液を氷冷して、5規定塩

酸水溶液（320 ml, 1.60 mol）を加えて中和して懸濁液を得た。得られた懸濁液に1,4-ジオキサン（500 ml）を加え、氷冷下、4規定水酸化ナトリウム水溶液（44.8 ml, 0.179 mol）を加えた。引き続き氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート（58.6 g, 0.269 mol）と1規定水酸化ナトリウム水溶液（269 ml, 0.269 mol）を交互に加え、室温で48時間攪拌した。反応液を氷冷して、2規定塩酸水溶液（300 ml, 0.600 mol）を加え酸性に調整した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して粗製物を得た。この粗製物に酢酸エチルを少量加えた後、ヘキサンを大量に加え超音波処理した。生じた固体をろ取して、標記化合物（18.5 g, 66.2 mmol, 37%）を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.82 (1H, br s), 2.30–1.87 (8H, m), 1.45 (9H, s)

[0220] [参考例C-5] 4,4-ジフルオロ-1-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸

[0221] [化15]



[0222] [工程1] 1-アミノ-4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸

参考例C-1の工程1で得られた化合物（44.3 g, 0.217 mol）を8規定水酸化ナトリウム水溶液（271 ml, 2.17 mol）に懸濁し、120℃に加熱して28時間攪拌した。反応液を氷冷して、5規定塩酸水溶液（434 ml, 2.17 mol）を加えて中和してしばらく攪拌した。生じた固体をろ取して、標記化合物（30.8 g, 0.172 m

o l, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.71–7.53 (2H, br m), 2.52–2.48 (4H, m), 2.28–2.13 (1H, m), 2.08–1.85 (2H, m), 1.71–1.61 (1H, m).

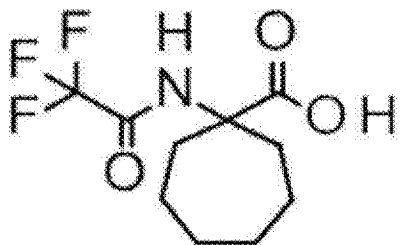
[0223] [工程2] 4, 4-ジフルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)シクロヘキサン-1-カルボン酸

上記工程1で得られた化合物(15.0g, 83.7mmol)、カリウムメトキシド(6.46g, 92.1mmol)をメタノール(20ml)に懸濁し、50℃で30分間攪拌した。室温まで放冷後、エチルトリフルオロアセテート(20.0ml, 167mmol)を加え、再度50℃で6時間攪拌した。室温に放冷後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に1規定塩酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルを加えて攪拌した。不溶物をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。2規定塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物(19.0g, 69.2mmol, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 13.09 (1H, br s), 9.51 (1H, br s), 2.28–2.19 (2H, m), 2.07–1.85 (6H, m).

[0224] [参考例C-6] 1-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)シクロヘプタン-1-カルボン酸

[0225] [化16]



[0226] [工程1] 1-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)シクロヘプタン-1-カルボン酸

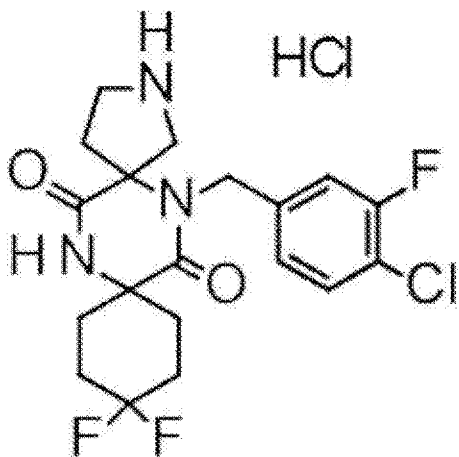
1-アミノシクロヘプタンカルボン酸(1.00g, 6.36mmol)のトリフルオロ酢酸(6ml)混合物に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸(1.77ml, 12.7mmol)を滴下し、室温に昇温して18.5

時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物にメタノールを加え再び減圧下溶媒を留去することで、標記化合物（1.17g, 4.60mmol, 72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.56 (1H, br s), 9.34 (1H, s), 2.10–1.50 (12H, m).

[0227] [参考例D-1] 6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩

[0228] [化17]



[0229] [工程1] tert-ブチル 3- {[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] (4,4-ジフルオロ-1- {[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキサン-1-カルボニル)アミノ} -3- {[2-(モルホリン-4-イル)エチル]カルバモイル}ピロリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-オキソピロリジノン-1-カルボキシレート (539mg, 2.82mmol) をメタノール (20ml) に溶解し、1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メタナミン (360 μ l, 2.82mmol) を加えて55 $^{\circ}$ Cに加熱して1時間半攪拌した。室温に戻した後、参考例C-1で得られた化合物 (1.00g, 2.82mmol)、2

ーモルホリノエチルイソシアニド (417 μ l, 2.96 mmol) を加えて再び55°Cに加温して8時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン=5:95) で精製して、標記化合物 (1.07 g, 1.30 mmol, 46%) を得た。

[0230] [工程2] tert-ブチル 6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11, 11-ジフルオロ-7, 15-ジオキソ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁵] ペンタデカン-2-カルボキシレート

亜鉛 (粉末状, 388 mg, 5.35 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁し、酢酸 (5 ml) を加えた。氷冷下、上記工程1で得られた化合物 (1.07 g, 1.30 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温に昇温して24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、セライトろ過して不溶物を除去した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をトルエン (10 ml) に溶解し、室温で酢酸 (0.5 ml) を加えた。80°Cに加温して3時間攪拌した後に、減圧下トルエンを留去した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、氷冷下飽和重曹水を加えアルカリ性に調整した。ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=5:95-100:0) で精製して、標記化合物 (221 mg, 0.429 mmol, 33%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.38-7.33 (1H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 6.98-6.86 (2H, m), 4.89-4.33 (2H, m), 3.98-3.86 (1H, m), 3.79-3.49 (3H, m), 2.55-1.95 (8H, m), 1.93-1.78 (2H, m), 1.45 (9H, br s).

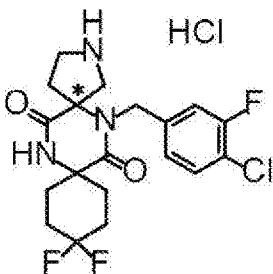
[0231] [工程3] 6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン 塩酸塩

上記工程2で得られた化合物(1.04g, 2.01mmol)を1,4-ジオキサン(10ml)に懸濁し、氷冷下、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液(5ml)を加えて14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加えてしばらく攪拌した。生じた固体をろ取して、標記化合物(537mg, 1.19mmol, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.48–7.43 (1H, m), 7.14–7.10 (1H, m), 7.05–7.01 (1H, m), 4.96–4.91 (1H, m), 4.55–4.48 (1H, m), 3.78–3.73 (1H, m), 3.61–3.56 (2H, m), 3.52–3.45 (1H, m), 3.36–3.31 (1H, m), 2.63–2.55 (1H, m), 2.50–2.41 (1H, m), 2.41–1.92 (8H, m).

[0232] [参考例D-2-1] (+)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩

[0233] [化18]



[0234] [工程1] (+)-tert-ブチル 6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11,11-ジフルオロ-7,15-ジオキソ-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-2-カルボキシレート

参考例D-1の工程2で得られた化合物(7.00g, 13.6mmol)を下記条件にて光学分割を行なった。

カラム: ダイセル CHIRALPAK IG 50mmIDx250mm L

溶出溶媒: メタノール

流速: 35.4mL/min

温度：40℃

第1ピークとして標記化合物（3.30g, 6.40mmol）を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +2.121$ (c=1.0, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.32 (1H, m), 7.27–7.20 (1H, br m), 6.99–6.83 (2H, m), 4.86–4.68 (1H, br m), 4.54–4.32 (1H, br m), 3.97–3.88 (1H, m), 3.77–3.68 (1H, m), 3.63–3.53 (2H, m), 2.58–2.23 (4H, m), 2.23–2.13 (1H, m), 2.12–1.93 (2H, m), 1.91–1.80 (2H, m), 1.53–1.52 (1H, m), 1.45 (9H, br s).

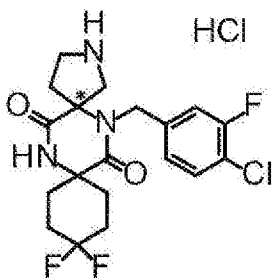
[0235] [工程2] (+) – 6 – [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] – 11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン 塩酸塩

上記工程1で得られた化合物（3.30g, 6.40mmol）を用いて、参考例D-1の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物（2.76g, 6.10mmol, 95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.48–7.43 (1H, m), 7.14–7.09 (1H, m), 7.04–7.01 (1H, m), 4.96–4.90 (1H, m), 4.55–4.48 (1H, m), 3.78–3.73 (1H, m), 3.66–3.55 (3H, m), 3.35–3.32 (1H, m), 2.64–1.92 (10H, m).

[0236] [参考例D-2-2] (–) – 6 – [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] – 11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン 塩酸塩

[0237] [化19]



[0238] [工程1] (–) – tert-ブチル 6 – [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] – 11, 11-ジフルオロ-7, 15-ジオキソ-

2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-2-カルボキシレート

参考例D-2-1と同様の操作を行い、第2ピークとして標記化合物 (3. 30 g, 6. 40 mmol) を得た。

比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -2.432$ (c = 1. 0, クロロホルム)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.84–7.68 (1H, br m), 7.38–7.32 (1H, m), 6.99–6.83 (2H, m), 4.89–4.28 (2H, m), 3.99–3.86 (1H, m), 3.80–3.43 (3H, m), 2.55–1.95 (8H, m), 1.91–1.78 (2H, m), 1.44 (9H, br s).

[0239] [工程2] (–)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン 塩酸塩

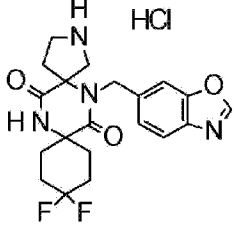
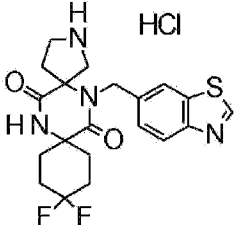
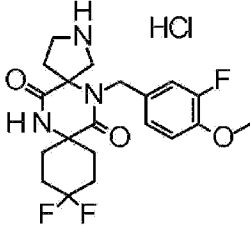
上記工程1で得られた化合物 (3. 30 g, 6. 40 mmol) を用いて、参考例D-1の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (2. 84 g, 6. 28 mmol, 98%) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.48–7.43 (1H, m), 7.13–7.09 (1H, m), 7.04–7.00 (1H, m), 4.95–4.92 (1H, m), 4.53–4.47 (1H, m), 3.77–3.73 (1H, m), 3.66 (1H, s), 3.59–3.54 (2H, m), 3.35–3.30 (1H, m), 2.63–1.91 (10H, m).

[0240] 市販のアミンおよび参考例で得られた化合物を用いて、参考例D-1と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

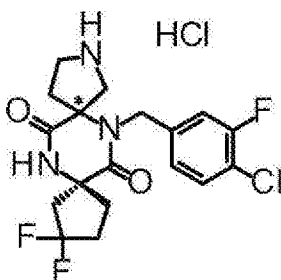
[0241]

[表1]

参考例		
D-3		6-(1,3-ベンゾキサゾール-6-イルメチル)-11,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザスピロ[4.2.5 ⁸ .2 ⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.47-9.35 (1H, m), 9.13-8.97 (2H, m), 8.72 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.72 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.78-3.55 (2H, m), 3.36-3.22 (3H, m), 2.37-1.87 (9H, m).
	製造原料 : 参考例C-1、6-(アミノメチル)ベンズオキサゾール 塩酸塩	
D-4		6-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イルメチル)-11,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザスピロ[4.2.5 ⁸ .2 ⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.58-9.48 (1H, m), 9.35 (1H, s), 9.14-9.02 (2H, m), 8.07-7.99 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.98 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.09-3.64 (3H, m), 3.53-3.22 (2H, m), 2.39-1.92 (9H, m).
	製造原料 : 参考例C-1、6-(アミノメチル)ベンゾチアゾール	
D-7		11,11-ジフルオロ-6-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-2,6,14-トリアザスピロ[4.2.5 ⁸ .2 ⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.39 (1H, br s), 9.01 (1H, br s), 7.13-7.04 (2H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.50 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.81 (3H, s), 3.71-3.63 (1H, m), 3.53-3.42 (1H, m), 3.41-3.21 (4H, m), 2.36-2.02 (8H, m).
	製造原料 : 参考例C-1、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メタナミン	

[0242] [参考例D-5] (8S)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,6,13-トリアザスピロ[4.2.4⁸.2⁵]テトラデカン-7,14-ジオン 塩酸塩

[0243] [化20]



[0244] [工程1] tert-ブチル 3-({(1S)-1-[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボニル} [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]アミノ)-3-{[2-(モルホリン-4-イル)エチル]カルバモイル}ピロリジン-1-カルボキシレート

参考例C-2で得られた化合物(1.14g, 4.30mmol)を用いて、参考例D-1の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(543mg)を得た。

[0245] [工程2] tert-ブチル (8S)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-7,14-ジオキソ-2,6,13-トリアザジスピロ[4.2.4⁸.2⁵]テトラデカン-2-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(543mg)のメタノール(6ml)溶液に、0℃でクロロトリメチルシラン(1.55ml, 12.3mmol)を加え、室温で6時間攪拌後、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン(8ml)溶液に、室温でトリエチルアミン(3.20ml, 23.1mmol)を加え、50℃で3時間攪拌、室温で16時間静置、50℃で4時間攪拌した。0℃でジ-tert-ブチルジカーボネート(532mg, 2.32mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、低極性化合物(103mg, 0.205mmol, 2工程通算収率4.8%)、高極性化合物(104mg, 0.207mmol, 2工程通算収率4.8%)を得た。

低極性化合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.39-7.33 (1H, m), 7.01-6.85 (3H, m), 4.98-4.31 (2H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.77-3.47 (3H, m), 3.25-2.94 (1H, m), 2.68-2.55 (1H, m), 2.54-2.25 (4H, m), 2.23-2.00 (2H, m), 1.44 (9H, s).

高極性化合物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39–7.33 (1H, m), 6.99–6.86 (2H, m), 6.73–6.48 (1H, m), 4.90–4.66 (1H, m), 4.62–4.37 (1H, m), 3.98–3.88 (1H, m), 3.74–3.48 (3H, m), 3.20–2.87 (1H, m), 2.77–2.25 (5H, m), 2.21–1.97 (2H, m), 1.44 (9H, s).

[0246] [工程3] (8S)–6–[(4–クロロ–3–フルオロフェニル)メチル]–10, 10–ジフルオロ–2, 6, 13–トリアザスピロ[4.2.4⁸.2⁵]テトラデカン–7, 14–ジオン 塩酸塩

上記工程2で得られた高極性化合物(104 mg, 0.207 mmol)を用いて、参考例D–1の工程3と同様の操作を行うことにより、高極性由来標記化合物(D–5–1)(93.9 mg, 0.214 mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.48–7.43 (1H, m), 7.17–7.13 (1H, m), 7.07–7.03 (1H, m), 5.02–4.96 (1H, m), 4.55–4.49 (1H, m), 3.73–3.68 (1H, m), 3.63–3.46 (2H, m), 3.36–3.33 (1H, m), 3.14–3.01 (1H, m), 2.61–2.27 (6H, m), 2.21–2.12 (1H, m).

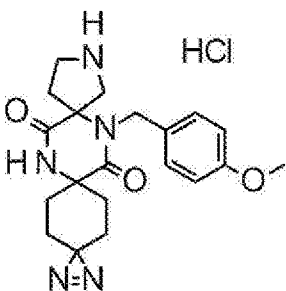
上記工程2で得られた低極性化合物(103 mg, 0.205 mmol)を用いて同様の操作を行うことにより、低極性由来標記化合物(D–5–2)(94.0 mg, 0.214 mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.51–7.42 (1H, m), 7.18–7.11 (1H, m), 7.08–7.00 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.77–3.72 (1H, m), 3.63–3.50 (2H, m), 3.39–3.34 (1H, m), 2.94–2.80 (1H, m), 2.67–2.29 (6H, m), 2.18–2.07 (1H, m).

[0247] [参考例D–6] 14–[(4–メトキシフェニル)メチル]–1, 2, 7, 11, 14–ペンタアザトリスピロ[2.2.2.4⁹.2⁶.2³]ヘプタデカン–1–エン–8, 15–ジオン 塩酸塩

[0248]

[化21]



[0249] [工程1] tert-ブチル 14-[(4-メトキシフェニル)メチル]-8,15-ジオキソ-1,2,7,11,14-ペンタアザトリスピロ[2.2.2.4⁹.2⁶.2³]ヘプタデク-1-エン-11-カルボキシレート

1-(4-メトキシフェニル)メタナミン(1.03g, 7.51mmol)、tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.38g, 7.45mmol)のメタノール(3.5ml)溶液を窒素気流下、室温で30分間攪拌した。4-(2-イソシアノエチル)モルホリン(1.05g, 7.49mmol)のメタノール(7.6ml)溶液、および参考例C-3で得られた化合物(2.00g, 7.44mmol)を加え、外温50℃で8時間攪拌した。反応液をメタノール(32ml)で希釈し、氷冷下、クロロトリメチルシラン(10.0ml, 79.2mmol)を加え室温にて16時間攪拌した。さらに、反応液にクロロトリメチルシラン(5.00ml, 39.6mmol)を加え2時間攪拌した。減圧下反応溶媒を留去し、減圧下乾燥した。残留物をスパーテルで粉状としてテトラヒドロフラン(50ml)を加え、氷冷下、トリエチルアミン(10.0ml, 69.3mmol)を加え、窒素気流下、外温50℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート(4.00g, 18.3mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、10%クエン酸水溶液と水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=50:50-75:25

)で精製して、標記化合物(672 mg, 1.39 mmol, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.80 (1H, s), 7.13–6.85 (4H, m), 4.78–4.38 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.67–3.27 (2H, m), 2.35–2.15 (4H, m), 1.92–1.67 (4H, m), 1.49–1.24 (9H, m), 1.16–1.01 (2H, m).

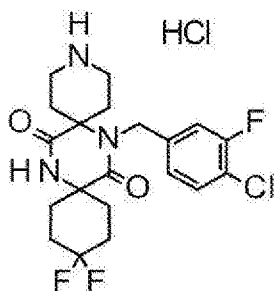
[0250] [工程2] 14-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1,2,7,11,14-ペンタアザトリスピロ[2.2.2.4⁹.2⁶.2³]ヘプタデカ-1-エン-8,15-ジオン 塩酸塩

上記工程1で得られた化合物(712 mg, 1.47 mmol)のテトラヒドロフラン(18 ml)溶液に、氷冷下、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液(18 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え攪拌した。生じた固体をろ取し、標記化合物(580 mg, 1.38 mmol, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.05 (1H, br s), 9.21 (1H, br s), 9.07 (1H, s), 7.17–6.88 (4H, m), 4.83–4.57 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.63–3.24 (4H, m), 2.48–2.08 (4H, m), 1.93–1.67 (4H, m), 1.14–1.01 (2H, m).

[0251] [参考例D-8] 7-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-12,12-ジフルオロ-3,7,15-トリアザジスピロ[5.2.5⁹.2⁶]ヘキサデカン-8,16-ジオン 塩酸塩

[0252] [化22]



[0253] [工程1] tert-ブチル 7-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-12,12-ジフルオロ-8,16-ジオキソ-3,7,15-トリアザジスピロ[5.2.5⁹.2⁶]ヘキサデカン-3-カルボキシ

レート

参考例C-4で得られた化合物(2.63g, 9.40mmol)を用いて、参考例D-6の工程1と同様の操作を行うことにより、標記化合物(348mg, 0.656mmol, 7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69 (1H, br s), 7.39–7.30 (1H, m), 6.95–6.83 (2H, m), 4.88–4.35 (2H, br m), 4.20–3.81 (2H, br m), 3.65–3.21 (2H, br m), 2.53–2.35 (2H, m), 2.35–2.19 (2H, m), 2.19–1.71 (8H, m), 1.46 (9H, s).

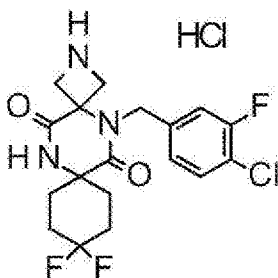
[0254] [工程2] 7-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-12,12-ジフルオロ-3,7,15-トリアザスピロ[5.2.5⁹.2⁶]ヘキサデカン-8,16-ジオン 塩酸塩

上記工程1で得られた化合物(348mg, 0.656mmol)を用いて、参考例D-1の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物(286mg, 0.614mmol, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.18–8.97 (1H, m), 8.91–8.64 (2H, m), 7.55–7.46 (1H, m), 7.28–7.20 (1H, m), 7.12–7.04 (1H, m), 4.76 (2H, s), 3.53–3.10 (4H, m), 2.36–1.72 (12H, m).

[0255] [参考例D-9] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩

[0256] [化23]



[0257] [工程1] tert-ブチル { [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]アミノ} -3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (20.0 g, 0.113 mol) をメタノール (400 ml) に溶解し、4-クロロ-3-フルオロベンジルアミン (19.0 g, 0.113 mol)、酢酸 (32.4 ml, 0.567 mol) を加えて室温で10分間攪拌した。反応液にシアン化カリウム (7.53 g, 0.113 mol) を加え、60℃で16時間攪拌した。室温に放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に水を加えて攪拌した。生じた固体をろ取して、標記化合物 (36.3 g, 0.107 mol, 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.40–7.35 (1H, m), 7.23–7.19 (1H, m), 7.12–7.09 (1H, m), 4.26 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.88 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.83 (2H, d, J = 6.7 Hz), 1.93–1.90 (1H, m), 1.45 (9H, s).

[0258] [工程2] 1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-{[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]アミノ}アゼチジン-3-カルボン酸
上記工程1で得られた化合物 (36.3 g, 0.107 mol) をジメチルスルホキシド (350 ml) に懸濁し、過酸化水素水 (17.6 ml, 0.213 mol) を加えた。氷冷下、炭酸カリウム (44.5 g, 0.320 mol) を加え、室温に昇温させながら24時間攪拌した。反応液にゆっくりと水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去し、乾燥して得られた残留物をエタノール (600 ml) に懸濁し、8規定水酸化カリウム水溶液 (57.5 ml, 0.460 mol) を加えて80℃で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後に、水で希釈し、氷冷下、2規定塩酸水溶液 (230 ml, 0.460 mol) を加えて中和した。生じた固体をろ取して標記化合物 (34.6 g, 96.4 mmol, 90%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.24 (1H, br s), 7.56–7.49 (1H, m), 7.44–7.37 (1H, m), 7.25–7.19 (1H, m), 4.09–3.94 (2H, br m), 3.81–3.70 (2H, br m), 3.68 (2H, s), 1.38 (9H, s).

[0259] [工程3] *tert*-ブチル 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル

ル)メチル] - 10, 10-ジフルオロ-6, 14-ジオキソ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-2-カルボキシレート

参考例C-5で得られた化合物 (19.7g, 71.5mmol) をジクロロメタン (350ml) に懸濁し、室温でオキサリクロリド (6.13ml, 71.5mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) を加え3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、酸クロリドを得た。別のフラスコに上記工程2で得られた化合物 (17.1g, 47.7mmol) を入れ、N,N-ジメチルホルムアミド (500ml) に懸濁した。氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (16.3ml, 95.3mmol) を加え、続いて先に調製した酸クロリドのN,N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液を滴下した。室温で14時間攪拌した後に、氷冷下、1,1'-カルボニルジイミダゾール (23.2g, 143mmol) を加え、室温で10分間、80℃で8時間攪拌した。室温に戻した後、1規定塩酸水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理を行なった。生じた固体をろ取して、標記化合物 (12.0g, 23.9mmol, 50%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.40-7.35 (1H, m), 7.07 (1H, br s), 6.99-6.93 (2H, m), 4.91 (2H, br s), 4.56-4.49 (2H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 2.39-2.25 (4H, m), 2.12-1.95 (2H, m), 1.81-1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s).

[0260] [工程4] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

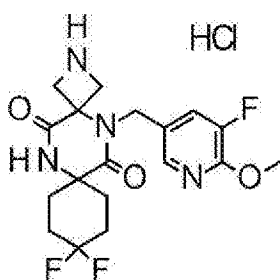
上記工程3で得られた化合物 (12.0g, 23.9mmol) をジクロロメタン (250ml) に懸濁し、氷冷下、4規定塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (125ml) を加えて14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加えてしばらく攪拌した。生じた固体をろ取して、標記

化合物 (10.5 g, 23.9 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.26–9.11 (2H, m), 7.58–7.52 (1H, m), 7.40–7.36 (1H, m), 7.19–7.15 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.42–4.33 (2H, m), 4.24–4.14 (2H, m), 2.27–2.01 (6H, m), 1.93–1.84 (2H, m).

[0261] [参考例D-10] 10, 10-ジフルオロ-5-[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

[0262] [化24]



[0263] [工程1] 1-tert-ブチル 3-エチル 3-{[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]アミノ}アゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート

1-tert-ブチル 3-エチル 3-アミノアゼチジン-1, 3-ジカルボキシレート (530 mg, 2.17 mmol) と 5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-カルボアルデヒド (404 mg, 2.60 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (15 ml) に懸濁し、酢酸 (0.75 ml)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (920 mg, 4.34 mmol) を順次加えて、室温で15時間攪拌した。そのまま減圧下溶媒を留去し、飽和重曹水を加えた後に、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=5:95-80:20) で精製して、標記化合物 (790 mg, 2.06 mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.40–4.1

9 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.64 (2H, s), 2.14 (1H, brs), 1.48 (9H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0264] [工程2] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-{[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]アミノ}アゼチジン-3-カルボン酸

上記工程1で得られた化合物(790 mg, 2.06 mmol)をエタノール(8 ml)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、1規定塩酸水溶液を加えて中和し懸濁液を得た。懸濁液をそのまま60時間静置し、析出した固体をろ取り、水で洗浄した。得られた固体を減圧下、70℃で10時間乾燥することにより、標記化合物(674 mg, 1.90 mmol, 92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.92 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.12-3.88 (5H, m), 3.85-3.76 (2H, m), 3.65 (2H, s), 1.39 (9H, s).

[0265] [工程3] tert-ブチル 10, 10-ジフルオロ-5-[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-6, 14-ジオキソ-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-2-カルボキシレート

上記工程2で得られた化合物(674 mg, 1.90 mmol)と参考例C-5で得られた化合物(522 mg, 1.90 mmol)を用いて、参考例D-9の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物(316 mg, 0.634 mmol, 33%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.93 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.79 (2H, s), 4.36-4.24 (2H, m), 4.04-3.89 (5H, m), 2.32-1.95 (6H, m), 1.89-1.73 (2H, m), 1.38 (9H, s).

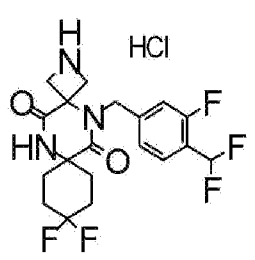
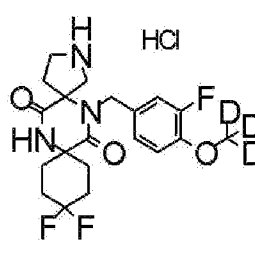
[0266] [工程4] 10, 10-ジフルオロ-5-[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

上記工程3で得られた化合物（313 mg, 0.628 mmol）を用いて、参考例D-9の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物（270 mg, 0.205 mmol, 33%）を得た。

MS (m/z) : 399 (M+H)⁺.

[0267] 参考例で得られた化合物を用いて、参考例D-10と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

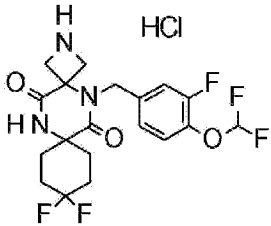
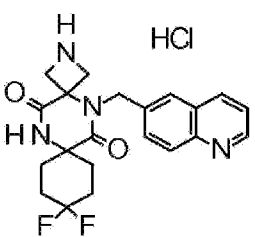
[0268] [表2]

参考例		
D-11		<p>5- {[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.58 (1H, br.s), 9.29-9.14 (2H, m), 7.62-7.56 (1H, m), 7.40-7.02 (3H, m), 5.06 (2H, s), 4.44-4.31 (2H, m), 4.26-4.11 (2H, m), 2.30-2.00 (6H, m), 1.97-1.83 (2H, m).</p> <p>製造原料 : 参考例B-1、参考例C-5</p>
D-17		<p>11,11-ジフルオロ-6-({3-フルオロ-4-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル}メチル)-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン 塩酸塩</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.78 (1H, br.s), 9.20-9.02 (2H, m), 7.14-7.05 (2H, m), 7.04-6.97 (1H, m), 4.76 (1H, d, J=16.4 Hz), 4.55 (1H, d, J=16.4 Hz), 3.71-3.62 (1H, m), 3.51-3.43 (1H, m), 3.37-3.24 (2H, m), 2.55-2.41 (1H, m), 2.35-2.03 (7H, m), 1.99-1.88 (2H, m).</p> <p>製造原料 : 参考例B-3、参考例C-1</p>

[0269] 市販の試薬および参考例で得られた化合物を用いて、参考例D-9と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

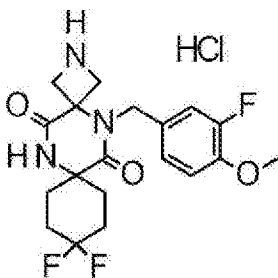
[0270]

[表3]

参考例		
D-12		5 - {[4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロフェニル]メチル} - 10, 10 - ジフルオロ - 2, 5, 13 - トリアザジスピロ [3, 2, 5 ⁷ , 2 ⁴] テトラデカン - 6, 14 - ジオン 塩酸塩 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.62 (1H, br s), 9.33-9.01 (2H, br m), 7.39-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, t, J = 73.2 Hz), 7.19-7.11 (1H, m), 4.99 (2H, s), 4.36 (2H, d, J = 11.6 Hz), 4.19 (2H, d, J = 11.6 Hz), 2.28-1.97 (6H, m), 1.95-1.79 (2H, m).
	製造原料 : 参考例 B - 2、参考例 C - 5	
D-13		10, 10 - ジフルオロ - 5 - (キノリン - 6 - イルメチル) - 2, 5, 13 - トリアザジスピロ [3, 2, 5 ⁷ , 2 ⁴] テトラデカン - 6, 14 - ジオン 塩酸塩 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.30-9.82 (1H, br m), 9.32-9.09 (3H, m), 8.96-8.76 (1H, m), 8.38-8.20 (1H, m), 8.15-7.83 (3H, m), 5.38-5.23 (2H, m), 4.48-4.31 (2H, m), 4.31-4.16 (2H, m), 2.32-1.79 (8H, m).
	製造原料 : 参考例 C - 5、キノリン - 6 - イルメタナミン	

[0271] [参考例 D - 14] 10, 10 - ジフルオロ - 5 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 2, 5, 13 - トリアザジスピロ [3, 2, 5⁷, 2⁴] テトラデカン - 6, 14 - ジオン 塩酸塩

[0272] [化25]



[0273] [工程 1] 1 - tert - ブチル 3 - メチル 3 - {[(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル]アミノ}アゼチジン - 1, 3 - ジカルボキシレート

3 - フルオロ - p - アニスアルデヒド (705 mg, 4.57 mmol) を用いて、参考例 D - 10 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (955 mg, 2.59 mmol, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 7.06–6.99 (1H, m), 6.94–6.87 (1H, m), 4.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.11 (1H, br s), 1.45 (9H, s).

[0274] [工程2] 1-tert-ブトキシカルボニル-3-{[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]アミノ}アゼチジン-3-カルボン酸

上記工程1で得られた化合物(955 mg, 2.59 mmol)を用いて、参考例D-10の工程2と同様の操作を行うことにより、標記化合物(937 mg, 2.64 mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.27–7.21 (1H, m), 7.16–7.09 (2H, m), 4.09–3.92 (2H, m), 3.86–3.71 (5H, m), 3.68 (2H, s), 1.38 (9H, s).

[0275] [工程3] 1-tert-ブチル 3-メチル 3-{[(4,4-ジフルオロ-1-{[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)カルボニル] (3-フルオロ-4-メトキシベンジル)アミノ}アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート

上記工程2で得られた化合物(937 mg, 2.64 mmol)、参考例C-1で得られた化合物(984 mg, 2.78 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(64.6 mg, 0.529 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(26 mL)混合物に、ジイソプロピルカルボジイミド(1.64 mL, 10.6 mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。この混合物に、メタノール(13 mL)を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下大部分のメタノールを留去して得られた残渣を水、酢酸エチルで分液して合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-30:70)で精製して、標記化合物(755 mg, 1.07 mmol, 41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10–7.01 (2H, m), 6.99–6.92 (1H, m), 5.16 (1H,

s), 4.99–4.68 (2H, m), 4.63–4.04 (4H, m), 4.00 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.57–2.29 (2H, m), 2.28–2.01 (4H, m), 1.99–1.77 (2H, m), 1.42 (9H, s).

[0276] [工程4] tert-ブチル 10, 10-ジフルオロ-5-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-6, 14-ジオキソ-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-2-カルボキシレート

上記工程3で得られた化合物(755 mg, 1.07 mmol)の酢酸(5 ml)、テトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、亜鉛粉末(350 mg, 5.35 mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過してテトラヒドロフランで洗い込んだろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-40:60)で精製し、標記化合物(414 mg, 0.833 mmol, 78%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.84 (1H, br s), 6.98–6.88 (3H, m), 5.02–4.70 (2H, m), 4.49 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.02 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 2.47–2.18 (4H, m), 2.18–1.97 (2H, m), 1.83–1.66 (2H, m), 1.44 (9H, s).

[0277] [工程5] 10, 10-ジフルオロ-5-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

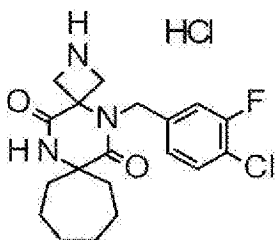
上記工程4で得られた化合物(414 mg, 0.833 mmol)を用いて、参考例D-9の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物(346 mg, 0.798 mmol, 96%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.68 (1H, br s), 9.25–9.09 (2H, br m), 7.23–6.93 (3H, m), 4.93 (2H, s), 4.41–4.28 (2H, m), 4.28–4.10 (2H, m), 3.80 (3H, s), 2.29–1.96 (6H, m), 1.94–1.77 (2H, m).

[0278] [参考例D-15] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル

] - 2, 5, 14-トリアザジスピロ [3. 2. 6⁷. 2⁴] ペンタデカン-6, 15-ジオン 塩酸塩

[0279] [化26]



[0280] [工程1] tert-ブチル 5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-6, 15-ジオキソ-2, 5, 14-トリアザジスピロ [3. 2. 6⁷. 2⁴] ペンタデカン-2-カルボキシレート

参考例C-6で得られた化合物 (508 mg, 2.01 mmol) を用いて、参考例D-9の工程3と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (182 mg, 0.379 mmol, 23%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.39-7.32 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 9.6, 2.0 Hz), 6.95-6.91 (1H, m), 6.81 (1H, s), 4.88 (2H, br s), 4.51 (2H, d, J = 10.0 Hz), 3.94 (2H, d, J = 10.0 Hz), 2.31-2.18 (2H, m), 1.83-1.71 (2H, m), 1.69-1.47 (8H, m), 1.44 (9H, s).

[0281] [工程2] 5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2, 5, 14-トリアザジスピロ [3. 2. 6⁷. 2⁴] ペンタデカン-6, 15-ジオン 塩酸塩

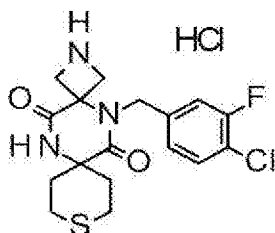
上記工程1で得られた化合物 (182 mg, 0.379 mmol) を用いて、参考例D-9の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (138 mg, 0.332 mmol, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.63 (1H, br s), 9.18 (1H, br s), 9.05 (1H, s), 7.57-7.55 (1H, m), 7.37-7.29 (1H, m), 7.16-7.07 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.40-4.26 (2H, m), 4.25-4.08 (2H, m), 2.11-1.93 (2H, m), 1.75-1.33 (10H, m).

[0282] [参考例D-16] 5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル

] -10-チア-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テ
 トラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

[0283] [化27]



[0284] [工程1] tert-ブチル 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-6, 14-ジオキソ-10-チア-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-2-カルボキシレート

参考例D-9の工程2で得られた化合物(984 mg, 2.74 mmol)、4-N-フルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ-4-カルボキシテトラヒドロチオピラン(1.10 g, 2.88 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(67.0 mg, 0.548 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(27 ml)混合物に、ジイソプロピルカルボジイミド(1.70 ml, 11.0 mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。この混合物に、メタノール(13 ml)を加えて室温にて1時間攪拌し、減圧下大部分のメタノールを留去した。得られた残渣を水、酢酸エチルで分液して合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-30:70-50:50)で精製し、粗製の中間体を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(12 ml)に溶解し、ピペリジン(2 ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸水溶液、酢酸エチルで分液して合わせた有機層を1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-35:65-50:50-100:0, アミノシリカゲル)で精製して、標記化合物(493 mg, 1

. 02 mmol, 40%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.39–7.33 (1H, m), 7.02 (1H, brs), 6.99–6.90 (2H, m), 4.89 (2H, brs), 4.53 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.95 (2H, d, J = 9.2 Hz), 2.88–2.63 (4H, m), 2.47–2.33 (2H, m), 1.90–1.79 (2H, m), 1.44 (9H, s).

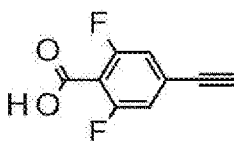
[0285] [工程2] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10-チア-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩

上記工程1で得られた化合物(193 mg, 0.399 mmol)を用いて、参考例D-9の工程4と同様の操作を行うことにより、標記化合物(149 mg, 0.353 mmol, 89%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.78 (1H, br s), 9.16 (1H, br s), 9.09 (1H, s), 7.55–7.48 (1H, m), 7.41–7.35 (1H, m), 7.17–7.11 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.40–4.25 (2H, m), 4.23–4.04 (2H, m), 2.97–2.76 (2H, m), 2.70–2.53 (2H, m), 2.16–2.00 (2H, m), 1.95–1.78 (2H, m).

[0286] [参考例X-1] 4-エチニル-2,6-ジフルオロ安息香酸

[0287] [化28]



[0288] [工程1] メチル 2,6-ジフルオロ-4-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾエート

メチル 4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンゾエート(2.00 g, 7.73 mmol)、ヨウ化銅(14.7 mg, 0.0773 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(217 mg, 0.309 mmol)をガラスチューブに入れ窒素置換した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.98 ml, 11.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)、トリメチルシリルアセチレン(1.34 ml, 9.66 mmol)を加え、窒素置換後封管して、10

0℃で2時間、マイクロウェーブ反応装置で処理した。室温に冷却後、セライトで不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝0：100－5：95）で精製して、標記化合物（1.26g, 4.71mmol, 61%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (1H, s), 7.05–7.00 (2H, m), 3.95 (3H, s), 0.25 (9H, s).

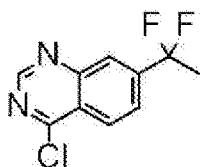
[0289] [工程2] 4-エチニル-2,6-ジフルオロ安息香酸

上記工程1で得られた化合物（1.26g, 4.71mmol）をメタノール（50ml）に溶解し、室温で炭酸カリウム（846mg, 6.12mmol）の水溶液（8ml）を加えて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、減圧下メタノールを留去した。得られた水層をジクロロメタンで洗浄後、氷冷下、1規定塩酸水溶液を加えて酸性に調整した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、標記化合物（678mg, 3.72mmol, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.13–7.08 (2H, m), 3.31 (1H, s).

[0290] [参考例Q-1] 4-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン

[0291] [化29]



[0292] [工程1] 1-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ニトロベンゼン

1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタン-1-オン（14.0g, 70.1mmol）のジクロロメタン（200ml）溶液に、氷冷下、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（50.6g

, 210 mmol) を加え、室温で48時間攪拌した。氷冷下、飽和重曹水にゆっくりと注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-10:90）で精製して、標記化合物（13.4 g, 60.5 mmol, 86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (1H, s), 7.68–7.62 (2H, m), 1.95 (3H, t, J = 18.1 Hz).

[0293] [工程2] 4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ニトロベンゾニトリル

上記工程1で得られた化合物（14.9 g, 67.4 mmol）をN-メチル-2-ピロリジノン（55 ml）に溶解し、シアン化銅（12.3 g, 135 mmol）を加えて160°Cで18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌した。生じた不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-25:75）で精製して、標記化合物（10.6 g, 49.9 mmol, 74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 2.00 (3H, t, J = 18.1 Hz).

[0294] [工程3] 4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ニトロベンズアミド

上記工程2で得られた化合物（9.43 g, 44.5 mmol）のジメチルスルホキシド（115 ml）溶液に、冷却しながら過酸化水素水（7.32 ml, 88.9 mmol）を加え、続けて炭酸カリウム（18.4 g, 133 mmol）を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を少量のジクロロメタンに懸濁し、ヘキサンを加えて超音波処理後、室温でしば

らく攪拌した。生じた固体をろ取して、標記化合物（9.43 g, 41.0 mmol, 92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (1H, s), 7.86–7.81 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.88–5.76 (2H, br m), 1.97 (3H, t, $J = 18.1$ Hz).

[0295] [工程4] 2-アミノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンズアミド
上記工程3で得られた化合物（9.43 g, 41.0 mmol）をエタノール（380 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（M）（1.8 g）を加え、水素雰囲気下、60℃に加熱して5時間攪拌した。触媒をセライトでろ去し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物（7.72 g, 38.6 mmol, 94%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.77–6.73 (1H, m), 6.14–5.43 (3H, br m), 1.88 (3H, t, $J = 18.1$ Hz).

[0296] [工程5] 7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4(3H)-オン

上記工程4で得られた化合物（2.67 g, 13.3 mmol）、ホルムアミジンアセテート（4.17 g, 40.0 mmol）をエタノール（80 ml）に溶解し、5時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物に水を加え、超音波処理後、室温でしばらく攪拌した。固体をろ取して、標記化合物（2.59 g, 12.3 mmol, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.42 (1H, br s), 8.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.71–7.67 (1H, m), 2.04 (3H, t, $J = 19.0$ Hz).

[0297] [工程6] 4-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン

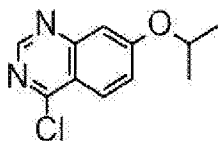
上記工程5で得られた化合物（2.59 g, 12.3 mmol）をトルエン（55 ml）に懸濁し、氷冷下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.02 ml, 34.6 mmol）、オキシ塩化リン（5.69 g, 37.0 mmol）を加えて、100℃に加熱して4時間攪拌した。室温に

戻した後、酢酸エチルで希釈した。氷冷下、飽和重曹水にゆっくりと注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80）で精製して、標記化合物（2.64 g, 11.5 mmol, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.11 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.23 (1H, s), 7.88–7.84 (1H, m), 2.04 (3H, t, $J = 18.4$ Hz).

[0298] [参考例Q-2] 4-クロロ-7-(プロパン-2-イルオキシ)キナゾリン

[0299] [化30]



[0300] [工程1] メチル 2-ブロモ-4-(プロパン-2-イルオキシ)ベンゾエート

メチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾエート (400 mg, 1.73 mmol)、炭酸カリウム (479 mg, 3.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に、2-ヨードプロパン (260 μl , 2.60 mmol) を加えて室温で64時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (457 mg, 1.67 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 4.67–4.51 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.35 (6H, d, $J = 6.0$ Hz).

[0301] [工程2] メチル 2-アミノ-4-[(プロパン-2-イル)オキシ]ベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (457 mg, 1.67 mmol)、炭酸セシウム (1.09 g, 3.34 mmol)、4,5-ビス(ジフェニル

ホスフィノ) - 9, 9-ジメチルキサンテン (96.7 mg, 0.167 mmol)、酢酸パラジウム(II) (37.5 mg, 0.167 mmol) の1, 4-ジオキサン (7 ml) 懸濁液を脱気し、ベンゾフェノンイミン (421 µl, 2.51 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、100°C で4時間加熱還流した。不溶物をろ去した後にろ液を減圧下濃縮して得られた残留物をテトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶解し、2規定塩酸水溶液 (2.5 ml) を加えて室温で15分間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-15:85) で精製して、標記化合物 (279 mg, 1.33 mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.73 (2H, br s), 4.60-4.50 (1H, m), 3.83 (3H, s), 1.33 (6H, d, $J = 6.0$ Hz).

[0302] [工程3] 7-[(プロパン-2-イル)オキシ]キナゾリン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物 (279 mg, 1.33 mmol)、ホルムアミジンアセテート (417 mg, 4.00 mmol) の2-メトキシエタノール (4 ml) 混合物を130°Cで2時間加熱還流した。室温に冷却した後、大量の水を加え、析出した固体をろ取して、標記化合物 (220 mg, 1.08 mmol, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.06 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.00-7.95 (1H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 4.85-4.72 (1H, m), 1.30 (6H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0303] [工程4] 4-クロロ-7-(プロパン-2-イルオキシ)キナゾリン

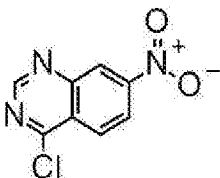
上記工程3で得られた化合物 (411 mg, 2.01 mmol) を用いて、参考例Q-1の工程6と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (

343 mg, 1.54 mmol, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.91 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32–7.25 (2H, m), 4.83–4.72 (1H, m), 1.44 (6H, d, $J = 6.4$ Hz).

[0304] [参考例Q-3] 4-クロロ-7-ニトロキナゾリン

[0305] [化31]



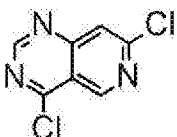
[0306] 7-ニトロ-3H-4-キナゾリン (1.80 g, 9.44 mmol)

を用いて、参考例Q-1の工程6と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (1.35 g, 6.42 mmol, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.22 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.53–8.46 (2H, m).

[0307] [参考例Q-4] 4,7-ジクロロピリド[4,3-d]ピリミジン

[0308] [化32]



[0309] [工程1] メチル 6-クロロ-4-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-3-カルボキシレート

メチル 4,6-ジクロロニコチナート (4.00 g, 19.4 mmol) のジメチルスルホキシド (40 ml) 溶液に、4-メトキシベンジルアミン (2.51 ml, 19.4 mmol)、トリエチルアミン (5.38 ml, 38.8 mmol) を順次加えて室温で74時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して水を加えて分液し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (5.67 g, 18.5 mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 8.43 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.26–7.19 (2H, m), 6.93–6.84 (2H, m), 6.56 (1H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6$ Hz)

, 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s).

[0310] [工程2] メチル 4-アミノ-6-クロロピリジン-3-カルボキシレート

上記工程1で得られた化合物(5.67g, 18.5 mmol)をトリフルオロ酢酸(48ml)に溶解し、60°Cで12時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて再度減圧下濃縮した。得られた残留物にエタノールを加えてスラリー洗浄して析出している固体を除去し、エタノールで洗浄してろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-40:60-50:50, アミノシリカゲル)で精製して、標記化合物(2.46g, 13.2 mmol, 71%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.68 (1H, s), 6.57 (1H, s), 3.90 (3H, s).

[0311] [工程3] 7-クロロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物(1.20g, 6.43 mmol)、ホルムアミジンアセテート(1.34g, 12.9 mmol)を2-メトキシエタノール(12ml)に懸濁し、130°Cで5時間加熱還流した。室温まで冷却後、ホルムアミジンアセテート(5.36g, 51.4 mmol)を追加して、140°Cで22.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧下大部分の溶媒を留去した。多量の水を加えて析出した不溶物をろ去し、水、エタノールで洗浄した。ろ液を放置後、析出してきた固体をろ取した。またろ液を減圧下濃縮し、大部分のエタノールを留去した後に析出した固体をろ取し、水で洗浄した。先にろ取した固体と合わせて乾燥して、標記化合物(550mg, 3.03 mmol, 47%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 12.75 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.73 (1H, s).

[0312] [工程4] 4,7-ジクロロピリド[4,3-d]ピリミジン

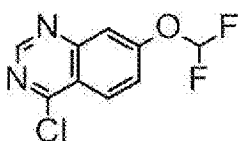
上記工程3で得られた化合物(250mg, 1.38 mmol)の塩化

チオニル (14 ml) 懸濁液にN, N-ジメチルホルムアミド (160 μ l, 2.07 mmol) を加えて、90°Cで5.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧下濃縮した。得られた残留物にトルエンを加えて再度減圧下濃縮する操作を2回繰り返し、さらにジクロロメタンに溶解して減圧下濃縮することで、標記化合物 (258 mg, 1.29 mmol, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.51 (1H, s), 9.19 (1H, s), 7.97 (1H, s).

[0313] [参考例Q-5] 4-クロロ-7-ジフルオロメトキシキナゾリン

[0314] [化33]



[0315] [工程1] メチル 2-ブロモ-4-ジフルオロメトキシベンゾエート

100°Cで加熱攪拌している炭酸カリウム (1.53 g, 11.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (16 ml) 懸濁液に、メチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾエート (1.70 g, 7.36 mmol)、ナトリウムクロロジフルオロアセテート (2.24 g, 14.7 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液を滴下漏斗で1時間かけてゆっくりと滴下した。滴下終了後、同温にて2.5時間加熱攪拌した後に室温まで冷却した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで分液し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-10:90) で精製して、標記化合物 (1.05 g, 3.72 mmol, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 72.4$ Hz), 3.93 (3H, s).

[0316] [工程2] メチル 2-アミノ-4-ジフルオロメトキシベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (1.05 g, 3.72 mmol)、炭酸

セシウム (2.42 g, 7.44 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (215 mg, 0.372 mmol)、酢酸パラジウム (83.5 mg, 0.372 mmol) の1,4-ジオキサン (16 ml) 懸濁液を脱気し、ベンゾフェノンイミン (1.01 g, 5.58 mmol) を加えて窒素雰囲気下100℃で4時間加熱還流し、室温まで冷却した。不溶物を濾過して除去し、酢酸エチルで洗い込んだろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (5.5 ml) に溶解し、2規定塩酸水溶液 (5.50 ml, 11.0 mmol) を加えて室温で15分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-15:85) で精製して、標記化合物 (730 mg, 3.36 mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 73.6$ Hz), 6.39–6.30 (2H, m), 5.86 (2H, br s), 3.86 (3H, s).

[0317] [工程3] 7-ジフルオロメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物 (730 mg, 3.36 mmol) を用いて、参考例Q-4の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (543 mg, 2.56 mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.33 (1H, br s), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (1H, s), 7.50 (1H, t, $J = 73.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz).

[0318] [工程4] 4-クロロ-7-ジフルオロメトキシキナゾリン

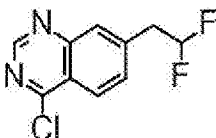
上記工程3で得られた化合物 (609 mg, 2.87 mmol) を用いて、参考例Q-4の工程4と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (618 mg, 2.68 mmol, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.03 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 72.$

0 Hz).

[0319] [参考例Q-6] 4-クロロ-7-(2,2-ジフルオロエチル)キナゾリン

[0320] [化34]



[0321] [工程1] メチル 4-ジアゾアセチル-2-ニトロベンゾエート

2-ニトロテレフタル酸1-メチル (5.00 g, 22.2 mmol) のジクロロメタン (110 ml) 懸濁液に、オキサリルクロリド (2.29 ml, 26.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) を加えて室温で2.5時間攪拌し、さらにオキサリルクロリド (571 μ l, 6.66 mmol) を加えて室温にて30分間攪拌し、減圧下濃縮して酸クロリドを得た。これをアセトニトリル (30 ml) に溶解し、氷冷下トリメチルシリルジアゾメタンの2.0Mジエチルエーテル溶液 (22.0 ml, 44.4 mmol) を加えて同温にて3時間攪拌した。酢酸を加えて過剰量のトリメチルシリルジアゾメタンをクエンチ後、水、酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-40:60-50:50) で精製して、標記化合物 (4.53 g, 18.2 mmol, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.99 (1H, s), 3.95 (3H, s).

[0322] [工程2] メチル 4-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2-ニトロベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (4.53 g, 18.2 mmol)、tert-ブチルアルコール (50 ml) の混合物を加熱還流した溶液中に、安息香酸銀 (1.25 g, 5.46 mmol) のトリエチルアミン (8 ml

) 溶液を1時間かけて滴下して加え、さらに1時間加熱還流後、室温まで冷却した。反応混合物をセライトで濾過して酢酸エチルで洗い込んだろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80）で精製した。目的物を含む分画を集め、減圧下濃縮後ジエチルエーテルに溶解して飽和重曹水で分液し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（2.73g, 9.25mmol, 51%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.64 (2H, s), 1.45 (9H, s).

[0323] [工程3] [4-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル] 酢酸

上記工程2で得られた化合物（2.73g, 9.25mmol）のジクロロメタン（45ml）溶液に、トリフルオロ酢酸（45ml）を加えて室温で6時間攪拌し、減圧下濃縮した。ジクロロメタンを加えて再度減圧下濃縮し乾燥させる事で、標記化合物（2.23g, 9.34mmol, 定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.65 (1H, br s), 7.98 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (2H, s).

[0324] [工程4] メチル 4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ニトロベンゾエート

上記工程3で得られた化合物（2.23g, 9.34mmol）のテトラヒドロフラン（50ml）溶液にジメチルスルフィドボラン錯体（1.33ml, 14.0mmol）を加えて室温で17.5時間攪拌した。水、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:1

00-60:40)で精製して、標記化合物(2.03g, 9.02mmol, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 3.98-3.88 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 1.48 (1H, t, $J = 5.2$ Hz).

[0325] [工程5] メチル 2-ニトロ-4-(2-オキソエチル)ベンゾエート
上記工程4で得られた化合物(1.13g, 5.02mmol)のジクロロメタン(25ml)溶液に、氷冷下1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン(2.34g, 5.52mmol)を加えて室温に昇温して1時間攪拌した。飽和重曹水を加えてジクロロメタンで抽出して合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-30:70)で精製し、標記化合物(814mg, 3.65mmol, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.84 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0326] [工程6] メチル 4-(2, 2-ジフルオロエチル)2-ニトロベンゾエート
上記工程5で得られた化合物(814mg, 3.65mmol)のジクロロメタン(18ml)溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(1.33ml, 6.20mmol)を加えて室温で4日間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80)で精製して、標記化合物(715mg, 2.92mmol, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.01 (1H, tt, $J = 55.6, 4.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.28 (2H, dt, $J = 17.2, 4.0$ Hz).

[0327] [工程 7] メチル 2-アミノ-4-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾエート

上記工程 6 で得られた化合物 (715 mg, 2.92 mmol) のエタノール (29 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (71.5 mg) を加えて水素雰囲気下 60°C で 1.5 時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物をセライトで濾過して酢酸エチルで洗い込んだろ液を減圧下濃縮した。再度エタノール (29 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (71.5 mg) を加えて水素雰囲気下 60°C で 2 時間加熱攪拌し、室温まで冷却してセライトでろ過し、酢酸エチルで洗い込んだ。ろ液を減圧下濃縮して、標記化合物 (605 mg, 2.81 mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.92 (1H, tt, $J = 56.4, 4.8$ Hz), 5.74 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 3.05 (2H, dt, $J = 17.2, 4.8$ Hz).

[0328] [工程 8] 7-(2,2-ジフルオロエチル)キナゾリン-4(3H)-オン

上記工程 7 で得られた化合物 (605 mg, 2.81 mmol) を用いて、参考例 Q-4 の工程 3 と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (489 mg, 2.33 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.24 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.65-7.60 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 6.35 (1H, tt, $J = 56.4, 4.4$ Hz), 3.36 (2H, dt, $J = 18.4, 4.4$ Hz).

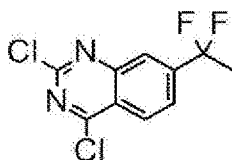
[0329] [工程 9] 4-クロロ-7-(2,2-ジフルオロエチル)キナゾリン

上記工程 8 で得られた化合物 (405 mg, 1.93 mmol) を用いて、参考例 Q-4 の工程 4 と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (404 mg, 1.77 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.05 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00–7.94 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.07 (1H, tt, $J = 56.4, 4.4$ Hz), 3.42 (2H, dt, $J = 17.2, 4.4$ Hz).

[0330] [参考例Q-7] 2,4-ジクロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン

[0331] [化35]



[0332] [工程1] 7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例Q-1の工程4で得られた化合物(7.72g, 38.6mmol)をテトラヒドロフラン(385ml)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(20.8g, 116mmol)を加え、70°Cで8時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物にジクロロメタン、1規定塩酸水溶液を加え、超音波処理を行なった。生じた固体をろ取し、1規定塩酸水溶液、水、ジクロロメタンで順次洗浄した後に減圧下乾燥して、標記化合物(6.51g, 28.8mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.45 (1H, s), 11.30 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 1.97 (3H, t, $J = 19.0$ Hz).

[0333] [工程2] 2,4-ジクロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン

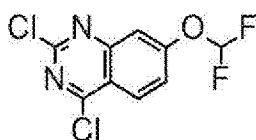
上記工程1で得られた化合物(1.39g, 6.13mmol)をトルエン(55ml)に懸濁し、氷冷下、オキシ塩化リン(3.80g, 24.5mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.15ml, 18.4mmol)を加えて、12時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻した後、氷冷した飽和重曹水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水

で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝0：100－10：90）で精製して、標記化合物（974 mg, 3.70 mmol, 60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.16 (1H, s), 7.87–7.84 (1H, m), 2.02 (3H, t, $J = 18.1$ Hz).

[0334] [参考例Q-8] 2,4-ジクロロ-7-ジフルオロメトキシキナゾリン

[0335] [化36]



[0336] [工程1] 7-ジフルオロメトキシキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例Q-5の工程2で得られた化合物（1.81 g, 8.32 mmol）、尿素（2.50 g, 41.6 mmol）の混合物を180℃で6時間加熱攪拌後、100℃まで冷却した。水を加えて100℃で5分間攪拌後、室温まで冷却して酢酸エチルを加えた後に超音波処理し、析出している固体をろ取した。固体を水、酢酸エチルで洗浄した後に減圧下乾燥して、標記化合物（1.28 g, 5.62 mmol, 68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11.26 (2H, br s), 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 72.4$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

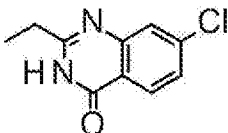
[0337] [工程2] 2,4-ジクロロ-7-ジフルオロメトキシキナゾリン

上記工程1で得られた化合物（1.28 g, 5.62 mmol）を用いて、参考例Q-7の工程2と同様の操作をすることにより、標記化合物（1.08 g, 4.07 mmol, 72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.75 (1H, t, $J = 71.6$ Hz).

[0338] [参考例Q-9] 7-クロロ-2-エチルキナゾリン-4(3H)-オン

[0339] [化37]

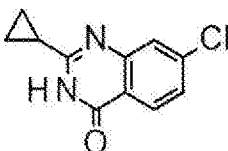


[0340] オルトプロピオン酸トリエチル (1.65 ml, 8.33 mmol)、2-アミノ-4-クロロベンズアミド (284 mg, 1.67 mmol) の混合物を 160°C で 6 時間加熱還流後、室温まで冷却し、さらにオルトプロピオン酸トリエチル (3.30 ml, 16.7 mmol) を加えて 150°C で 12 時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50-80:20) で精製して、標記化合物 (86.9 mg, 0.416 mmol, 25%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 12.32 (1H, br s), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz).

[0341] [参考例 Q-10] 7-クロロ-2-シクロプロピルキナゾリン-4(3H)-オン

[0342] [化38]



[0343] [工程 1] 7-クロロ-2-シクロプロピルキナゾリン-4(3H)-オン

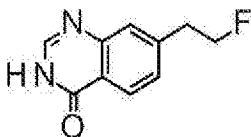
2-ブロモ-4-クロロ安息香酸 (1.00 g, 4.25 mmol)、シクロプロパンカルボキサミジン塩酸塩 (768 mg, 6.37 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 混合物に、炭酸セシウム (2.77 g, 8.49 mmol) を加えて室温で 5 分間攪拌後、ヨウ化銅

(162 mg, 0.849 mmol) を加えて窒素雰囲気下 100°C で 3.5 時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。1 規定塩酸水溶液（発泡に注意）、多量の水を加えて室温でしばらく攪拌して、析出している固体をろ取した。固体を多量の水、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥する事で標記化合物を得た (729 mg, 3.31 mmol, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.57 (1H, br s), 8.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 2.01–1.86 (1H, m), 1.16–0.94 (4H, m).

[0344] [参考例 Q-11] 7-(2-フルオロエチル)キナゾリン-4(3H)-オン

[0345] [化39]



[0346] [工程 1] メチル 4-(2-フルオロエチル)-2-ニトロベンゾエート
参考例 Q-6 の工程 4 で得られた化合物 (900 mg, 4.00 mmol)

のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (1.03 ml, 4.80 mmol) を加えて室温で 4 日間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えてジクロロメタンで抽出して合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80) で精製して、標記化合物 (654 mg, 2.88 mmol, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 4.69 (2H, dt, $J = 46.4, 6.0$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.12 (2H, dt, $J = 26.0, 6.0$ Hz).

[0347] [工程 2] メチル 2-アミノ-4-(2-フルオロエチル)ベンゾエート

上記工程 1 で得られた化合物 (654 mg, 2.88 mmol) を用い

て、参考例Q-6の工程7と同様の操作を行うことにより、標記化合物（558 mg, 2.83 mmol, 98%）を得た。

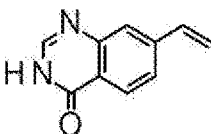
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.56–6.48 (2H, m), 5.70 (2H, br s), 4.62 (2H, dt, $J = 47.2, 6.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 2.92 (1H, dt, $J = 24.0, 6.0$ Hz).

[0348] [工程3] 7-(2-フルオロエチル)キナゾリン-4(3H)-オン
上記工程2で得られた化合物（558 mg, 2.83 mmol）を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物（383 mg, 1.99 mmol, 70%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.19 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60–7.53 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 4.72 (2H, dt, $J = 46.8, 6.0$ Hz), 3.13 (2H, dt, $J = 25.6, 6.0$ Hz).

[0349] [参考例Q-12] 7-エテニルキナゾリン-4(3H)-オン

[0350] [化40]



[0351] [工程1] 7-ヨード-4-[(オキサン-2-イル)オキシ]キナゾリン

7-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン（3.71 g, 13.6 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（65 ml）懸濁液に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（4.98 ml, 54.6 mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（260 mg, 1.36 mmol）を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80）で精製して、標記化合物（3.85 g, 10.8 mmol, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.97 (1H,

d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 4.24–4.17 (1H, m), 3.78–3.69 (1H, m), 2.07–1.98 (2H, m), 1.86–1.48 (4H, m).

[0352] [工程2] 7-エテニル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)キナゾリン

上記工程1で得られた化合物(1.00g, 2.81mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(721 μ l, 4.21mmol)、炭酸カリウム(776mg, 5.62mmol)の1,4-ジオキサン(27ml)、水(3ml)混合物に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(229mg, 0.281mmol)を加えて脱気し、窒素雰囲気下、100°Cで1時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-25:75)で精製して、標記化合物(568mg, 2.22mmol, 79%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.28 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 5.47 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.28–4.16 (1H, m), 3.82–3.67 (1H, m), 2.09–1.97 (2H, m), 1.85–1.53 (4H, m).

[0353] [工程3] 7-エテニルキナゾリン-4(3H)-オン

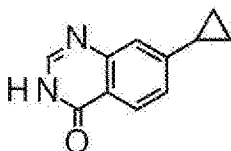
上記工程2で得られた化合物(200mg, 0.780mmol)をメタノール(5ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(148mg, 0.780mmol)を加えて50°Cで6時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮し、得られた残留物に水、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（118 mg, 0.685 mmol, 88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.22 (1H, br s), 8.10–8.04 (2H, m), 7.71–7.66 (2H, m), 6.89 (1H, dd, $J = 18.4, 10.8$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 10.8$ Hz).

[0354] [参考例Q-13] 7-シクロプロピルキナゾリン-4(3H)-オン

[0355] [化41]

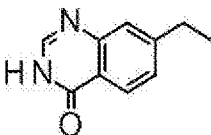


[0356] 7-ヨード-4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-キナゾリン (500 mg, 1.40 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (241 mg, 2.81 mmol)、炭酸カリウム (485 mg, 3.51 mmol) の1,4-ジオキサン (18 ml)、水 (2 ml) 混合物を脱気し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (115 mg, 0.140 mmol) を加えて窒素雰囲気下100°Cで6時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-25:75) で精製して、カップリング体を得た。これをメタノール (2 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (46.3 mg, 0.243 mmol) を加えて室温で21.5時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物を水、飽和重曹水、酢酸エチルで分液して合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80) で精製して、標記化合物 (23.2 mg, 0.125 mmol, 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.11 (1H, br s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 2.14–2.01 (1H, m), 1.11–1.00 (2H, m), 0.86–0.74 (2H, m).

[0357] [参考例Q-14] 7-エチルキナゾリン-4(3H)-オン

[0358] [化42]

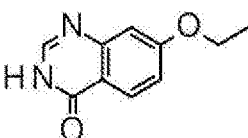


[0359] 参考例Q-12の工程3で得られた化合物 (92.0 g, 0.534 mmol) のエタノール (5 ml) 混合物に、10%パラジウム炭素 (10 mg) を加えて水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗い込んだ。ろ液を減圧下濃縮して、標記化合物 (92.4 mg, 0.530 mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.16 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0360] [参考例Q-15] 7-エトキシキナゾリン-4(3H)-オン

[0361] [化43]



[0362] [工程1] エチル 4-エトキシ-2-ニトロベンゼン

4-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸 (300 mg, 1.64 mmol)、炭酸カリウム (679 mg, 4.91 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に、ヨードエタン (394 μ l, 4.91 mmol) を加えて室温で19時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (384 mg, 1.60 mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0363] [工程2] エチル 2-アミノ-4-エトキシベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (384 mg, 1.60 mmol) のエタノール (16 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (38 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。ろ液を減圧下濃縮して、標記化合物 (338 mg, 1.62 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.76 (2H, br s), 4.29 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

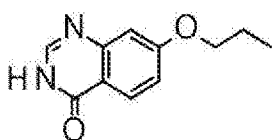
[0364] [工程3] 7-エトキシキナゾリン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物 (338 mg, 1.62 mmol) を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (175 mg, 0.920 mmol, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.08 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.10-7.01 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0365] [参考例Q-16] 7-プロポキシキナゾリン-4(3H)-オン

[0366] [化44]



[0367] [工程1] プロピル 2-ニトロ-4-プロポキシベンゾエート

1-ヨードプロパン (478 μl , 4.91 mmol) を用いて、参考例Q-15の工程1と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (421 mg, 1.58 mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.91–1.79 (2H, m), 1.78–1.66 (2H, m), 1.05 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0368] [工程2] プロピル 2-アミノ-4-プロポキシベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (421 mg, 1.58 mmol) を用いて参考例Q-15の工程2と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (371 mg, 1.56 mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.23 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.76 (2H, br s), 4.19 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.86–1.68 (4H, m), 1.07–0.94 (6H, m).

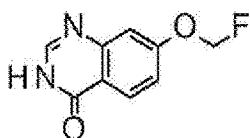
[0369] [工程3] 7-プロポキシキナゾリン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物 (371 mg, 1.56 mmol) を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (245 mg, 1.20 mmol, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.08 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.12–7.01 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.84–1.64 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0370] [参考例Q-17] 7-フルオロメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

[0371] [化45]



[0372] [工程1] メチル 4-[(メチルスルファニル)メトキシ]-2-ニトロベンゾエート

メチル 4-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾエート (500 mg, 2.54 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム (61%油性, 151 mg, 3.80 mmol)

を加えて室温に昇温して5分間攪拌後、クロロメチルメチルスルフィド (272 μ l, 3.30 mmol) を加えて室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-25:75, アミノシリカゲル) で精製して、標記化合物 (516 mg, 2.01 mmol, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 5.23 (2H, s), 3.89 (3H, s), 2.26 (3H, s).

[0373] [工程2] メチル 4-フルオロメトキシ-2-ニトロベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (516 mg, 2.01 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、スルフリルクロリド (244 μ l, 3.01 mmol) を加え室温で1時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、氷冷下テトラブチルアンモニウムフルオリド 1 mol/L テトラヒドロフラン溶液 (4.01 ml, 4.01 mmol) を加えて室温に昇温して72時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-20:80, アミノシリカゲル) で精製して、標記化合物 (322 mg, 1.41 mmol, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.79 (2H, d, $J = 52.4$ Hz), 3.90 (3H, s).

[0374] [工程3] 7-フルオロメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

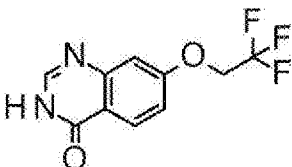
上記工程2で得られた化合物 (257 mg, 1.29 mmol) を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (185 mg, 0.954 mmol, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.23 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.09

(1H, s), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.01 (2H, d, J = 54.0 Hz).

[0375] [参考例Q-18] 7-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン

[0376] [化46]



[0377] [工程1] メチル 2-ニトロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾエート

メチル 4-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾエート (400 mg, 2.03 mmol)、炭酸カリウム (561 mg, 4.06 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (586 μ l, 4.06 mmol) を加えて室温で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (561 mg, 2.01 mmol, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.90 (3H, s).

[0378] [工程2] メチル 2-アミノ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾエート

上記工程1で得られた化合物 (561 mg, 2.01 mmol)、10%パラジウム炭素 (56.1 mg) のエタノール (20 ml) 混合物を水素雰囲気下60°Cで3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、セライトでろ過し、酢酸エチルで洗い込んだ。ろ液を減圧下濃縮する事で標記化合物 (473 mg, 1.90 mmol, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz), 6.25 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.83 (2H, br s), 4.33 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 3.85 (3H, s).

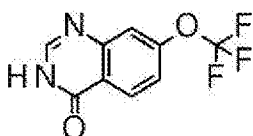
[0379] [工程3] 7-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン

上記工程2で得られた化合物(473 mg, 1.90 mmol)を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物(330 mg, 1.35 mmol, 71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.19 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 4.95 (2H, q, $J = 8.8$ Hz).

[0380] [参考例Q-19] 7-トリフルオロメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

[0381] [化47]



[0382] [工程1] 2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゾニトリル

1-クロロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンゼン(3.00 g, 12.4 mmol)を用いて、参考例Q-1の工程2と同様の操作を行なうことにより、標記化合物(1.16 g, 4.99 mmol, 40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21-8.16 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70-7.64 (1H, m).

[0383] [工程2] 2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシベンズアミド

上記工程1で得られた化合物(1.19 g, 5.13 mmol)を用いて、参考例Q-1の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物(540 mg, 2.16 mmol, 42%)を得た。

[0384] [工程3] 2-アミノ-4-トリフルオロメトキシベンズアミド

上記工程2で得られた化合物(540 mg, 2.16 mmol)のエタノール(11 ml)、水(11 ml)混合物に、ヒドロサルファイトナトリウム(4.71 g, 21.6 mmol)を加えて120℃で15時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧下大部分のエタノールを留去して得られた残留物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物(156 mg, 0.707 mmol, 33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.80 (1H, br s), 7.62 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, br s), 6.91 (2H, s), 6.64–6.57 (1H, m), 6.42–6.33 (1H, m).

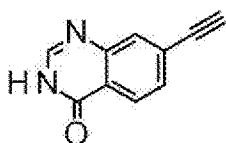
[0385] [工程4] 7-トリフルオロメトキシキナゾリン-4(3H)-オン

上記工程3で得られた化合物(156 mg, 0.707 mmol)を用いて、参考例Q-1の工程5と同様の操作を行なうことにより、標記化合物(88.6 mg, 0.385 mmol, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 11.41 (1H, br s), 8.35 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 7.41–7.33 (1H, m).

[0386] [参考例Q-20] 7-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン

[0387] [化48]



[0388] [工程1] 7-トリメチルシリルエチニルキナゾリン-4(3H)-オン

7-ヨード-1H-キナゾリン-4-オン(500 mg, 1.84 mmol)、[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(75.0 mg, 0.0919 mmol)、ヨウ化銅(I)(17.5 mg, 0.0919 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(9 ml)混合物に、窒素雰囲気下トリメチルシリルアセチレン(509 μl , 3.68 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.60 ml, 9.19 mmol)を加えて窒

温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル-ヘキサン=0:100-60:40）で精製して、標記化合物（155 mg, 0.640 mmol, 35%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.63 (1H, br s), 8.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 0.29 (9H, s).

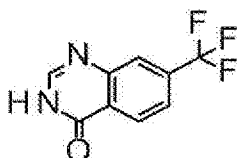
[0389] [工程2] 7-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン

上記工程1で得られた化合物（155 mg, 0.640 mmol）、炭酸カリウム（181 mg, 1.31 mmol）のメタノール（6 ml）混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物（91.6 mg, 0.538 mmol, 84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.11 (1H, br s), 8.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 3.32 (1H, s).

[0390] [参考例Q-21] 7-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン

[0391] [化49]



[0392] [工程1] 2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸

2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸（2.00 g, 8.51 mmol）を用いて、参考例Q-1の工程4と同様の操作を行なうことにより、標記化合物（1.73 g, 8.42 mmol, 99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13–7.04 (1H, m), 6.78–6.69 (1H, m).

[0393] [工程2] 7-トリフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン

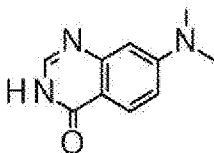
上記工程1で得られた化合物(1.73g, 8.42mmol)のホルムアミド(16ml)溶液を180°Cで4.5時間加熱攪拌した後に室温まで冷却した。水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。

ジエチルエーテル/ヘキサンを用いて再結晶を行い、析出した結晶をろ取

して、標記化合物(891mg, 4.16mmol, 49%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.11 (1H, br s), 8.43 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0394] [参考例Q-22] 7-ジメチルアミノキナゾリン-4(3H)-オン

[0395] [化50]



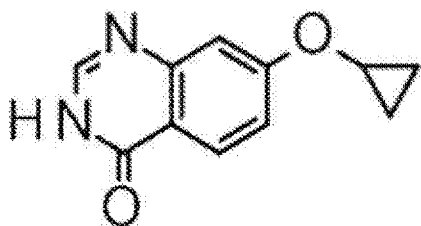
[0396] メチル 2-アミノ-4-ジメチルアミノベンゾエート(622mg, 3.20mmol)を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物(477mg, 2.52mmol, 79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11.00 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.02–7.95 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.12 (6H, s).

[0397] [参考例Q-23] 7-シクロプロピルオキシキナゾリン-4(3H)-オン

[0398]

[化51]



[0399] [工程1] メチル 2-ブロモ-4-ヒドロキシベンゾエート

2-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (6.45 g, 29.7 mmol) のメタノール (60 ml) 混合物に、氷冷下、硫酸 (3.19 ml, 59.4 mmol) を滴下した後に、70°Cで11.5時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を飽和食塩水、酢酸エチルで分液を行い、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、標記化合物 (6.75 g, 29.1 mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 3.90 (3H, s).

[0400] [工程2] メチル 2-ブロモ-4-エテニルオキシベンゾエート

酢酸銅 (II) (3.14 g, 17.3 mmol) のジクロロメタン (120 ml) 懸濁液を室温で10分間攪拌後、上記工程1で得られた化合物 (4.00 g, 17.3 mmol)、ビニルボロン酸無水物ピリジン錯体 (2.79 g, 11.6 mmol)、ピリジン (14.0 ml, 173 mmol) を加え、室温で66.5時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過して、ジクロロメタンで洗いこんだろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物にトルエンを加えて、再度減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-10:90) で精製して、標記化合物 (2.67 g, 10.4 mmol, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 4

.93 (1H, dd, J = 14.0, 2.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz), 3.91 (3H, s).

[0401] [工程3] メチル 2-ブロモ-4-シクロプロピルオキシベンゾエートジエチル亜鉛 (1.09 mol/Lヘキサン溶液) (19.1 ml, 20.8 mmol) のジクロロメタン (18 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1.59 ml, 20.8 mmol) のジクロロメタン (18 ml) 溶液を滴下し、同温にて20分間攪拌した。引き続き氷冷しながら反応液にジヨードメタン (1.67 ml, 20.8 mmol) のジクロロメタン (12 ml) 溶液を滴下し、同温にて20分間攪拌した。さらに上記工程2で得られた化合物 (2.67 g, 10.4 mmol) のジクロロメタン (12 ml) 溶液を加えて、室温まで昇温して21時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸水溶液を加えた後、しばらく攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-5:95) で精製して、標記化合物 (2.25 g, 8.29 mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.80-3.74 (1H, m), 0.88-0.75 (4H, m).

[0402] [工程4] メチル 2-アミノ-4-シクロプロピルオキシベンゾエート
上記工程3で得られた化合物 (2.25 g, 8.29 mmol) を用いて、参考例Q-2の工程2と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (1.51 g, 7.30 mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81-7.75 (1H, m), 6.35-6.28 (2H, m), 5.78 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 3.75-3.69 (1H, m), 0.81-0.73 (4H, m).

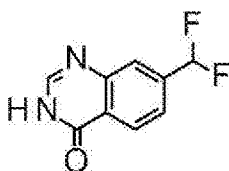
[0403] [工程5] 7-シクロプロピルオキシキナゾリン-4(3H)-オン
上記工程4で得られた化合物 (503 mg, 2.43 mmol) を用いて、参考例Q-2の工程3と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (

415 mg, 2.05 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.10 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 4.06–3.95 (1H, m), 0.90–0.81 (2H, m), 0.75–0.66 (2H, m).

[0404] [参考例Q-24] 7-ジフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン

[0405] [化52]



[0406] [工程1] 7-ブロモ-4-[(オキサン-2-イル)オキシ]キナゾリン
7-ブロモキナゾリン-4(3H)-オン (780 mg, 3.47 mmol) を用いて、参考例Q-12の工程1と同様の操作を行なうことにより、標記化合物 (1.05 g, 3.40 mmol, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 5.94–5.88 (1H, m), 4.26–4.18 (1H, m), 3.79–3.70 (1H, m), 2.09–2.00 (2H, m), 1.88–1.52 (4H, m).

[0407] [工程2] 4-[(オキサン-2-イル)オキシ]キナゾリン-7-カルボアルデヒド

上記工程1で得られた化合物 (520 mg, 1.68 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、ギ酸ナトリウム (183 mg, 2.69 mmol)、トリフェニルホスフィン (44.1 mg, 0.168 mmol) を加え、窒素置換した後に超音波を用いて脱気を行った。一酸化炭素に置換した後に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (118 mg, 0.168 mmol) を加え、再度一酸化炭素に置換し、 110°C で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈しセライトでろ過した。ろ液に水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=10:90-80:20）で精製して、標記化合物（182 mg, 0.705 mmol, 42%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.18 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 5.95-5.90 (1H, m), 4.26-4.20 (1H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 2.11-2.01 (2H, m), 1.87-1.56 (4H, m).

[0408] [工程3] 7-ジフルオロメチル-4-[(オキサン-2-イル)オキシ]キナゾリン

窒素雰囲気下、上記工程2で得られた化合物（132 mg, 0.511 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、 -15°C に冷却下、ビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（300 μl , 1.54 mmol）を加えた。反応溶液を 0°C で7時間、室温で60時間攪拌した。氷冷下、飽和重曹水をゆっくり加え、発泡が収まった後にジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン=5:95-70:30）で精製して、標記化合物（117 mg, 0.417 mmol, 82%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.34 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 55.9$ Hz), 5.95-5.91 (1H, m), 4.25-4.20 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.85-1.52 (4H, m).

[0409] [工程4] 7-ジフルオロメチルキナゾリン-4(3H)-オン

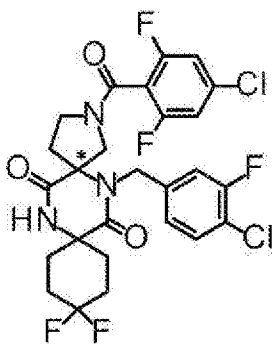
上記工程3で得られた化合物（149 mg, 0.532 mmol）をメタノール（3 ml）に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物（50.0 mg, 0.263 mmol）を加えて室温で1時間攪拌した。更に反応溶

液に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (60.0 mg, 0.315 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、飽和重曹水、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン = 2 : 98 - 8 : 92) で精製して、標記化合物 (88.4 mg, 0.451 mmol, 85%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 12.46 (1H, br s), 8.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.18 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 55.3 Hz).

[0410] [実施例 1 - 1] (−) - 2 - (4-クロロ-2, 6-ジフルオロベンゾイル) - 6 - [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 11, 11-ジフルオロ-2, 6, 14-トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン-7, 15-ジオン

[0411] [化53]



[0412] [工程 1] 参考例 D-1 で得られた化合物 (150 mg, 0.332 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (92.4 μl, 0.663 mmol) を加えて攪拌した。氷冷下、4-クロロ-2, 6-ジフルオロ安息香酸 (83.0 mg, 0.431 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (116 μl, 0.663 mmol)、N-[1-(シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ (モルホリノ)]ウロニウム ヘキサフルオロホス

フェート (156 mg, 0.365 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=5:95-100:0) で精製して、標記化合物のラセミ体 (137 mg, 0.232 mmol, 70%) を得た。

[0413] [工程2] 上記工程1で得られた化合物を以下の条件にて光学分割を行った。

カラム: ダイセル CHIRALPAK IB 20mmID x 250mm L

溶出溶媒: ヘキサン: 2-プロパノール=50:50 (V/V)

流速: 15.0 ml/min

温度: 25°C

第1ピーク (保持時間: 9.7分) を分取して、標記化合物を得た。

比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -4.798$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

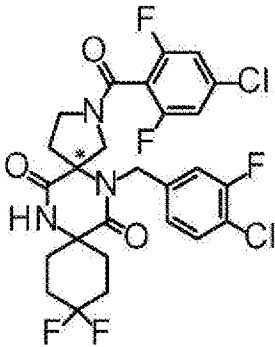
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28-8.02 (1H, m), 7.40-7.29 (1H, m), 7.07-6.78 (4H, m), 4.92-4.70 (1H, m), 4.48-4.34 (1H, m), 4.22-4.11 (1H, m), 4.09-3.97 (1H, m), 3.81-3.66 (1H, m), 3.57-3.46 (1H, m), 2.61-1.99 (8H, m), 1.95-1.83 (2H, m).

MS (m/z): 590 ($M+H$)⁺.

[0414] [実施例1-2] (+)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-11,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン

[0415]

[化54]



[0416] [工程 1] 実施例 1-1 の工程 1 で得られた化合物を、実施例 1-1 の工程 2 と同様にして光学分割を行ない、第 2 ピーク（保持時間：12.9 分）を分取して、標記化合物を得た。

比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +4.724$ ($c = 1.0$, クロロホルム)

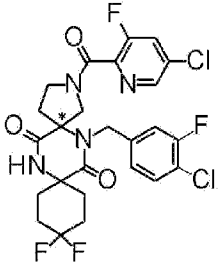
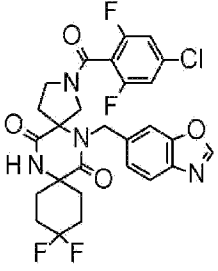

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13–7.92 (1H, m), 7.40–7.29 (1H, m), 7.07–6.78 (4H, m), 4.94–4.70 (1H, m), 4.48–4.35 (1H, m), 4.22–4.12 (1H, m), 4.07–3.98 (1H, m), 3.82–3.66 (1H, m), 3.57–3.46 (1H, m), 2.61–1.98 (8H, m), 1.95–1.84 (2H, m).

MS (m/z) : 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0417] 参考例で得られた化合物を用いて、実施例 1-1 の工程 1 と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお、実施例 6-1、6-2、7-1、および 7-2 については、実施例 1-1 の工程 2 および実施例 1-2 の工程 1 と同様の操作により光学分割を実施した。

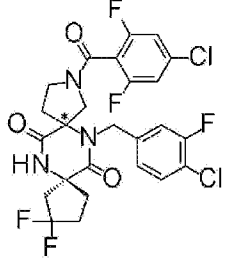
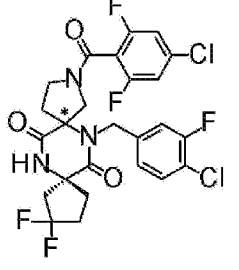
[0418]

[表4-1]

実施例		
2		<p>(+) - 6 - [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 2 - [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル] - 1,1,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁶] ペンタデカン-7,15-ジオン</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +8.095$ (c=1.0, クロロホルム) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 8.43-8.17 (1H, m), 7.61-7.50 (1H, m), 7.38-7.29 (1H, m), 6.99-6.83 (3H, m), 4.94-4.40 (2H, m), 4.28-3.73 (4H, m), 2.63-2.17 (6H, m), 2.14-1.82 (4H, m). MS (m/z): 573 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-2-1、5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸		
3		<p>6 - (1,3-ベンゾキサゾール-6-イルメチル) - 2 - (4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル) - 1,1,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁶] ペンタデカン-7,15-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 8.27-7.93 (1H, m), 7.83-7.61 (1H, m), 7.53-6.68 (4H, m), 5.24-4.83 (1H, m), 4.70-4.50 (1H, m), 4.34-3.94 (2H, m), 3.86-3.46 (2H, m), 2.69-1.76 (10H, m). MS (m/z): 577 (M-H)⁻.</p>
製造原料: 参考例D-3、4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸		
4		<p>6 - (1,3-ベンゾチアゾール-6-イルメチル) - 2 - (4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル) - 1,1,11-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ [4.2.5⁸.2⁶] ペンタデカン-7,15-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 9.01-8.99 (1H, m), 8.13-8.04 (1H, m), 7.78-7.63 (2H, m), 7.37-7.21 (1H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 5.16-4.93 (1H, m), 4.70-4.53 (1H, m), 4.26-3.98 (2H, m), 3.83-3.48 (2H, m), 2.64-1.87 (10H, m). MS (m/z): 596 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-4、4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸		

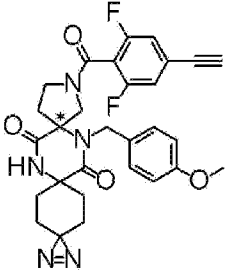
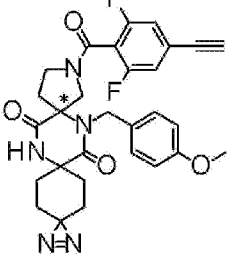
[0419]

[表4-2]

5-1		<p>(-) - (8S) - 2 - (4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル) - 6 - [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 10, 10-ジフルオロ-2,6,13-トリアザジスピロ[4.2.4⁸.2⁵]テトラデカン-7, 14-ジオンジアステレオマー-1</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -9.339$ ($c=0.947$, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.29 (1H, m), 7.06-7.01 (1H, m), 6.99-6.89 (2H, m), 6.88-6.76 (1H, m), 6.65-6.59 (1H, m), 4.91-4.33 (2H, m), 4.24-4.03 (2H, m), 3.82-3.63 (1H, m), 3.57-3.46 (1H, m), 3.22-3.03 (1H, m), 2.70-2.06 (7H, m).</p> <p>MS (m/z): 576 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-5-1、4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸		
5-2		<p>(-) - (8S) - 2 - (4-クロロ-2,6-ジフルオロベンゾイル) - 6 - [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 10, 10-ジフルオロ-2,6,13-トリアザジスピロ[4.2.4⁸.2⁵]テトラデカン-7, 14-ジオンジアステレオマー-2</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -4.083$ ($c=0.882$, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40-7.29 (1H, m), 7.06-6.77 (4H, m), 6.69-6.58 (1H, m), 4.90-4.70 (1H, m), 4.53-4.40 (1H, m), 4.23-3.97 (2H, m), 3.87-3.44 (2H, m), 3.20-2.85 (1H, m), 2.71-1.88 (7H, m).</p> <p>MS (m/z): 576 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-5-2、4-クロロ-2,6-ジフルオロ安息香酸		

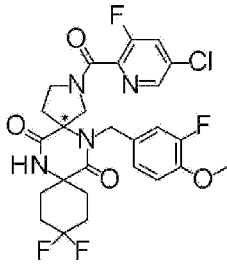
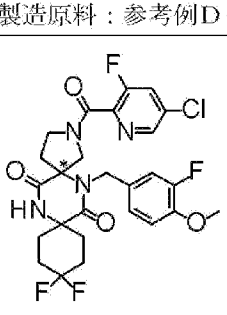
[0420]

[表4-3]

6-1		<p>(-) - 11 - (4 - エチニル - 2, 6 - ジフルオロベンゾイル) - 14 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1, 2, 7, 11, 14 - ペンタアザトリスピロ [2. 2. 2. 4⁹. 2⁶. 2³.] ヘプタデカ - 1 - エン - 8, 15 - ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALPAK IA (ヘキサン/2-プロパノール) を用いて第1ピークを分取</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = -5.808$ (c=1.007, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.17-8.00(1H, m), 7.21-6.78(6H, m), 4.98-3.22(9H, m), 2.68-2.36(4H, m), 1.99-0.87(7H, m).</p> <p>MS (m/z): 548 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-6、参考例X-1		
6-2		<p>(+) - 11 - (4 - エチニル - 2, 6 - ジフルオロベンゾイル) - 14 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1, 2, 7, 11, 14 - ペンタアザトリスピロ [2. 2. 2. 4⁹. 2⁶. 2³.] ヘプタデカ - 1 - エン - 8, 15 - ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALPAK IA (ヘキサン/2-プロパノール) を用いて第2ピークを分取</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D^{20}} = +4.403$ (c=1.006, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22-8.02(1H, m), 7.24-6.75(6H, m), 4.96-3.25(9H, m), 2.68-2.33(4H, m), 1.98-0.87(7H, m).</p> <p>MS (m/z): 548 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-6、参考例X-1		

[0421]

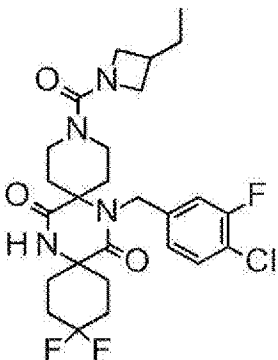
[表4-4]

7-1		<p>(+) - 2 - [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル] - 1 1, 1 1 - ジフルオロ - 6 - [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル] - 2, 6, 1 4 - トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン - 7, 1 5 - ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALPAK 1A (ヘキサン/エタノール) を用いて第1ピークを分取</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D}^{20} = +8.295$ (c=1.008, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.44-8.20 (1H, m), 7.61-7.50 (1H, m), 7.25-6.79 (4H, m), 4.90-4.79 (1H, m), 4.46-4.38 (1H, m), 4.27-3.88 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.84-3.74 (2H, m), 2.58-2.24 (6H, m), 2.13-1.72 (4H, m). MS (m/z): 569 (M+H)⁺.</p> <p>製造原料: 参考例D-7、5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸</p>
7-2		<p>(-) - 2 - [(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル] - 1 1, 1 1 - ジフルオロ - 6 - [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル] - 2, 6, 1 4 - トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン - 7, 1 5 - ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALPAK 1A (ヘキサン/エタノール) を用いて第2ピークを分取</p> <p>比旋光度 $[\alpha]_{D}^{20} = -8.046$ (c=1.006, クロロホルム)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.44-8.21 (1H, m), 7.61-7.50 (1H, m), 7.37-7.00 (1H, m), 6.95-6.79 (3H, m), 4.90-4.79 (1H, m), 4.47-4.37 (1H, m), 4.27-3.88 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.80-3.74 (2H, m), 2.58-2.20 (6H, m), 2.12-1.73 (4H, m). MS (m/z): 569 (M+H)⁺.</p> <p>製造原料: 参考例D-7、5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸</p>

[0422] [実施例8] 7 - [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 3 - [(3-エチルアゼチジン-1-イル)カルボニル] - 1 2, 1 2 - ジフルオロ - 3, 7, 1 5 - トリアザジスピロ [5. 2. 5⁹. 2⁶] ヘキサデカン - 8, 1 6 - ジオン

[0423]

[化55]



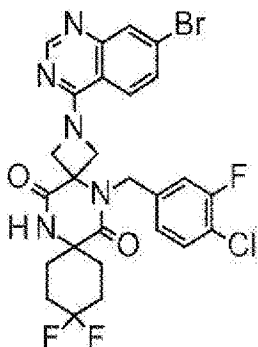
[0424] 参考例D-8で得られた化合物 (50.0 mg, 0.107 mmol) の N-メチル2-ピロリジノン (2 ml) 混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (19.1 mg, 0.118 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (93.4 μ l, 0.536 mmol) を加えて80°Cで1時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。この溶液に3-エチルアゼチジントリフルオロ酢酸 (49.7 μ l, 0.322 mmol) を加えて100°Cで20.5時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。水、飽和食塩水、酢酸エチルを加えて分液して合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=50:50-100:0) で精製して、標記化合物 (31.4 mg, 0.0580 mmol, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.06-3.97 (2H, m), 3.81-3.72 (2H, m), 3.61-3.44 (4H, m), 2.50-2.21 (5H, m), 2.15-1.72 (8H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

MS (m/z) : 541 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0425] [実施例9] 2-(7-ブロモキナゾリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0426] [化56]



[0427] 参考例D-9で得られた化合物(580mg, 1.32mmol)、7-ブロモ-4-クロロキノズリン(357mg, 1.46mmol)を2-プロパノール(13ml)に懸濁し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(923 μ l, 5.30mmol)を加えて、80°Cで6.5時間加熱還流した。室温に冷却後、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-35:65)で精製して、標記化合物(754mg, 1.24mmol, 94%)を得た。

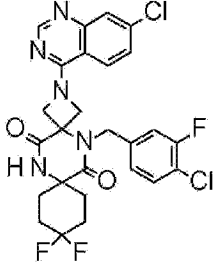
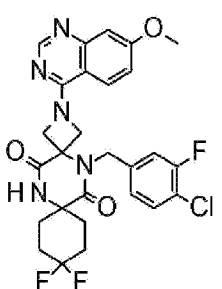
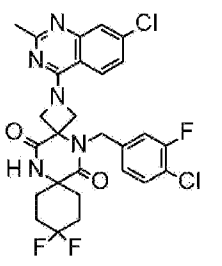
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.58 (1H, br s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.00-6.95 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.07 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.44-2.13 (4H, m), 2.13-1.90 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m).

MS (m/z) : 608 ($M+H$) $^+$.

[0428] 参考例記載の化合物を用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

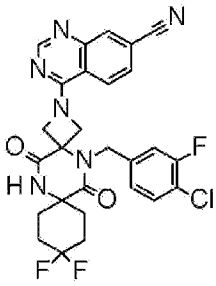
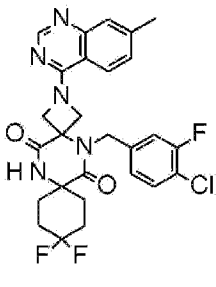
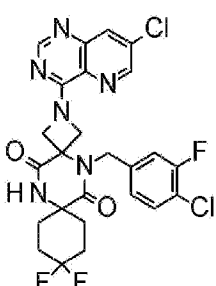
[0429]

[表5-1]

実施例		
10		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8.46 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76-7.75 (1H, m), 7.50-7.46 (1H, m), 7.42-7.37 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 5.11-4.98 (5H, m), 4.83-4.69 (2H, m), 2.35-2.06 (6H, m), 2.00-1.90 (2H, m). MS (m/z): 564 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、4,7-ジクロロキナゾリン		
11		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-(7-メトキシキナゾリン-4-イル)-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37-7.30 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.05-6.96 (2H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 6.61 (1H, br s), 5.08 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.02 (2H, br s), 4.56 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.94 (3H, s), 2.42-2.28 (4H, m), 2.10-1.91 (2H, m), 1.88-1.76 (2H, m). MS (m/z): 560 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、4-クロロ-7-メトキシキナゾリン		
12		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.82-7.81 (1H, m), 7.50-7.46 (1H, m), 7.37-7.24 (3H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 6.94-6.91 (1H, m), 5.06 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.01 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.62 (3H, s), 2.42-2.21 (4H, m), 2.11-1.93 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m). MS (m/z): 578 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、4,7-ジクロロ-2-メチルキナゾリン		

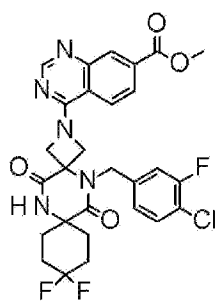
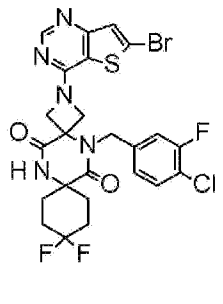
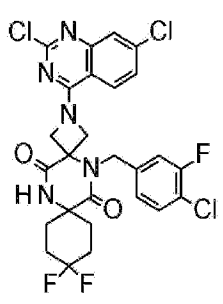
[0430]

[表5-2]

13		<p>4-[(5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-6,14-ジオキソ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-2-イル]キナゾリン-7-カルボニトリル</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.73 (1H, s), 8.25-8.22 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.56 (1H, m), 7.38-7.32 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.82 (1H, br s), 5.11 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (2H, br s), 4.62 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.43-2.24 (4H, m), 2.08-1.90 (2H, m), 1.88-1.77 (2H, m). MS (m/z): 555 (M+H)⁺.</p> <p>製造原料: 参考例D-9、4-クロロキナゾリン-7-カルボニトリル</p>
14		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-メチルキナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.64 (1H, s), 7.71-7.65 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, br s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.08 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.02 (2H, br s), 4.57 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.52 (3H, s), 2.41-2.18 (4H, m), 2.10-1.92 (2H, m), 1.86-1.74 (2H, m). MS (m/z): 544 (M+H)⁺.</p> <p>製造原料: 参考例D-9、4-クロロ-7-メチルキナゾリン</p>
15		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, s), 8.59-8.58 (1H, m), 8.10-8.09 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.01-6.97 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 5.38-5.32 (1H, m), 5.02-4.93 (4H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 2.43-2.21 (4H, m), 2.10-1.92 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m). MS (m/z): 565 (M+H)⁺.</p> <p>製造原料: 参考例D-9、4,7-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジン</p>

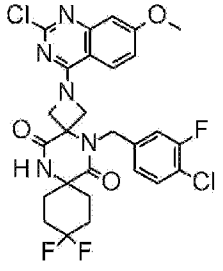
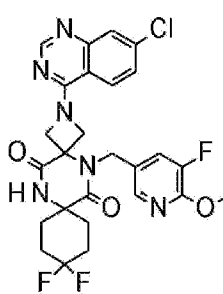
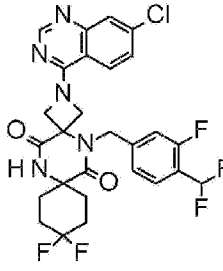
[0431]

[表5-3]

16		<p>メチル 4-〔5-〔(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル〕-10,10-ジフルオロ-6,14-ジオキソ-2,5,13-トリアザジスピロ〔3.2.5⁷.2⁴〕テトラデカン-2-イル〕キナゾリン-7-カルボキシレート</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.73 (1H, s), 8.58-8.57 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.37-7.32 (1H, m), 7.22 (1H, br s), 7.01-6.97 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 5.11 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.03 (2H, br s), 4.61 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.00 (3H, s), 2.42-2.21 (4H, m), 2.09-1.92 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m). MS (m/z): 588 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、メチル 4-クロロキナゾリン-7-カルボキシレート		
17		<p>2-(6-プロモチエノ〔3,2-d〕ピリミジン-4-イル)-5-〔(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル〕-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ〔3.2.5⁷.2⁴〕テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.55 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.39-7.33 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J = 9.6, 1.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 5.00 (2H, s), 4.95 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.41 (2H, d, J = 10.0 Hz), 2.42-2.14 (4H, m), 2.11-1.90 (2H, m), 1.86-1.72 (2H, m). MS (m/z): 614 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、6-プロモ-4-クロロチエノ〔3,2-d〕ピリミジン		
18		<p>5-〔(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル〕-2-[2,7-ジクロロキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ〔3.2.5⁷.2⁴〕テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.13 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.76-7.74 (1H, m), 7.54-7.49 (2H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.07-4.86 (3H, m), 4.79-4.68 (1H, m), 4.44-4.30 (1H, m), 2.32-2.03 (6H, m), 1.95-1.84 (2H, m). MS (m/z): 598 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、2,4,7-トリクロロキナゾリン		

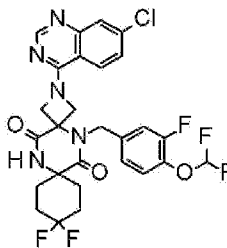
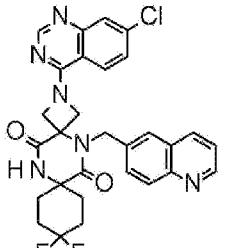
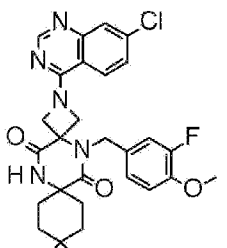
[0432]

[表5-4]

19		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(2-クロロ-7-メトキシキノゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, br s), 7.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38-7.33 (1H, m), 7.17-7.16 (1H, m), 7.02-6.96 (2H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 5.09 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.99 (2H, br s), 4.59 (2H, d, J = 10.0 Hz), 3.91 (3H, s), 2.42-2.17 (4H, m), 2.10-1.93 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m). MS (m/z): 594 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、2,4-ジクロロ-7-メトキシキノゾリン		
20		<p>2-(7-クロロキノゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-5-[(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.63 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38-7.30 (2H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 5.06 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.95 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 9.8 Hz), 3.97 (3H, s), 2.40-2.15 (4H, m), 2.08-1.87 (2H, m), 1.81-1.70 (2H, m). MS (m/z): 561 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-10、4,7-ジクロロキノゾリン		
21		<p>2-(7-クロロキノゾリン-4-イル)-5-[[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロフェニル]メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.09 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.63-7.43 (2H, m), 7.36-7.11 (3H, m), 5.35-4.18 (6H, m), 2.36-2.00 (6H, m), 1.99-1.72 (2H, m). MS (m/z): 580 (M+H)⁺.</p>
製造原料: D-11、4,7-ジクロロキノゾリン		

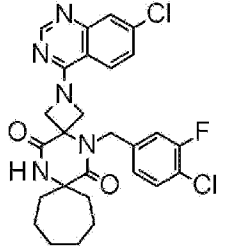
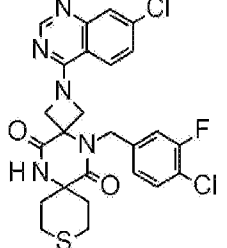
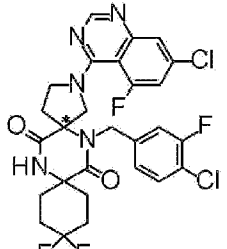
[0433]

[表5-5]

22		<p>2-(7-クロロキノゾリン-4-イル)-5-[[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.91-7.89 (1H, m), 7.78 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 72.8 Hz), 5.08 (2H, d, J = 10.4 Hz), 5.03 (2H, br s), 4.59 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.42-2.32 (2H, m), 2.30-2.15 (2H, m), 2.11-1.93 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m). MS (m/z): 596 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-12、4, 7-ジクロロキノゾリン		
23		<p>2-(7-クロロキノゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-5-(キノリン-6-イルメチル)-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.14 (1H, s), 8.87-8.79 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.25-8.18 (1H, m), 7.99-7.91 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.77-7.74 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.67-7.59 (1H, m), 7.50-7.44 (1H, m), 7.44-7.39 (1H, m), 5.38-4.18 (4H, m), 5.15 (2H, s), 2.36-2.01 (6H, m), 2.01-1.81 (2H, m). MS (m/z): 563 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-13、4, 7-ジクロロキノゾリン		
24		<p>2-(7-クロロキノゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-5-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.64 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.98-6.93 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 6.87-6.76 (2H, m), 5.04 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.97 (2H, s), 4.62 (2H, d, J = 10.0 Hz), 3.84 (3H, s), 2.45-2.23 (4H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m). MS (m/z): 560 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-14、4, 7-ジクロロキノゾリン		

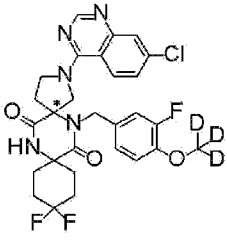
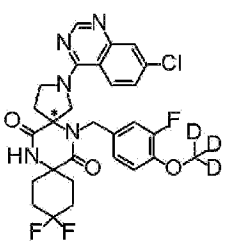
[0434]

[表5-6]

25		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)-2,5,14-トリアザジスピロ[3.2.6⁷.2⁴]ペンタデカン-6,15-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.64 (1H, s), 7.90-7.85(1H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39-7.29 (2H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 6.93-6.87 (1H, m), 6.55 (1H, br s), 5.08 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.98 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.37-2.24 (2H, m), 1.88-1.45 (10H, m). MS (m/z): 542 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-15、4,7-ジクロロキナゾリン		
26		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロキナゾリン-4-イル)-10-チア-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39-7.30 (2H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.94-6.85 (2H, m), 5.08 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.00 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.86-2.65 (4H, m), 2.53-2.35 (2H, m), 1.96-1.84 (2H, m). MS (m/z): 546 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-16、4,7-ジクロロキナゾリン		
27		<p>(-)-6-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロ-5-フルオロキナゾリン-4-イル)-1,1,1,1-ジフルオロ-2,6,14-トリアザジスピロ[4.2.5⁸.2⁵]ペンタデカン-7,15-ジオン</p> <p>比旋光度 [α]_D²⁰ = -27.179 (c = 1.0, ジメチルスルホキシド)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.55 (1H, s), 7.67-7.65 (1H, m), 7.30-7.24 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 6.88-6.78 (2H, m), 6.74-6.70 (1H, m), 4.73-4.65 (1H, m), 4.53-4.43 (1H, m), 4.29-4.13 (2H, m), 4.01-3.92 (1H, m), 2.61-2.53 (1H, m), 2.49-2.22 (6H, m), 2.11-1.96 (2H, m), 1.95-1.83 (2H, m). MS (m/z): 596 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-2-1、4,7-ジクロロ-5-フルオロキナゾリン		

[0435]

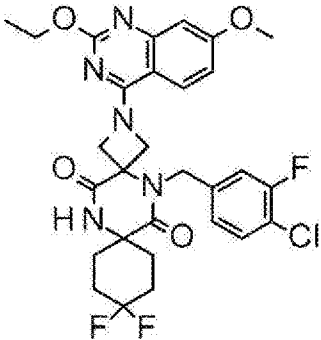
[表5-7]

28-1		<p>(-) - 2 - (7-クロロキナゾリン-4-イル) - 11, 11-ジフルオロ-6-({3-フルオロ-4-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル}メチル)-2, 6, 14-トリアザスピロ[4.2.5⁸. 2⁵]ペンタデカン-7, 15-ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALFLASH IC (ヘキサン/エタノール)を用いて第1ピークを分取</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, s), 8.52 (1H, br s), 7.97-7.79 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87-6.63 (3H, m), 4.75 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.52 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.45-4.18 (4H, m), 2.66-2.38 (4H, m), 2.37-2.01 (4H, m), 2.00-1.84 (2H, m). MS (m/z): 577, 578, 579 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-17、4, 7-ジクロロキナゾリン		
28-2		<p>(+) - 2 - (7-クロロキナゾリン-4-イル) - 11, 11-ジフルオロ-6-({3-フルオロ-4-[(²H₃)メチルオキシ]フェニル}メチル)-2, 6, 14-トリアザスピロ[4.2.5⁸. 2⁵]ペンタデカン-7, 15-ジオン</p> <p>ダイセルCHIRALFLASH IC (ヘキサン/エタノール)を用いて第2ピークを分取</p> <p>比旋光度 [α]_{D²⁰} = +23.387 (c=1.0, ジメチルスルホキシド)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, s), 8.50 (1H, br s), 7.97-7.79 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87-6.63 (3H, m), 4.75 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.52 (1H, d, J = 15.7 Hz), 4.45-4.18 (4H, m), 2.66-2.38 (4H, m), 2.37-2.01 (4H, m), 2.00-1.84 (2H, m). MS (m/z): 577, 578, 579 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-17、4, 7-ジクロロキナゾリン		

[0436] [実施例29] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[2-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イル]-10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザスピロ[3.2.5⁷. 2⁴]テトラデカン-6, 14-ジオン

[0437]

[化57]



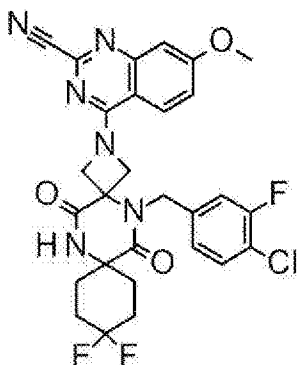
[0438] 実施例19で得られた化合物(100mg, 0.168mmol)、20%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(2ml)の混合物を80℃で6.5時間加熱還流し、室温まで冷却した。反応混合物に1規定塩酸水溶液を加えてpHを僅かに酸性域に調整後、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50)で精製した。目的物を含有するフラクションを減圧下濃縮して得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンを加えて析出した固体をろ取り、乾燥する事で、標記化合物(45.9mg, 0.0760mmol, 45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36–7.30 (1H, m), 7.27 (1H, br s), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00–6.94 (1H, m), 6.93–6.87 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 5.06 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.53 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.45 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 3.91 (3H, s), 2.43–2.14 (4H, m), 2.11–1.89 (2H, m), 1.85–1.69 (2H, m), 1.44 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

MS (m/z) : 604 ($M+H$) $^+$.

[0439] [実施例30] 4- {5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10, 10-ジフルオロ-6, 14-ジオキソ-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-2-イル}-7-メトキシキナゾリン-2-カルボニトリル

[0440] [化58]



[0441] 実施例 19 で得られた化合物 (60.0 mg, 0.101 mmol)、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (13.6 g, 0.121 mmol) のジメチルスルホキシド (1 ml)、水 (0.2 ml) 混合物に、シアン化ナトリウム (7.40 mg, 0.121 mmol) を加えて 90°C で 5 時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。水を加えて酢酸エチルで抽出して合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50) で精製する事で、標記化合物 (40.4 mg, 0.0691 mmol, 68%) を得た。

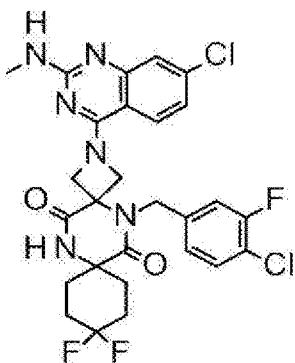
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.10 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.53–7.45 (1H, m), 7.34–7.28 (1H, m), 7.28–7.26 (1H, m), 7.25–7.19 (1H, m), 7.12–7.06 (1H, m), 5.24–5.08 (1H, m), 5.04–4.83 (3H, m), 4.81–4.64 (1H, m), 4.44–4.28 (1H, m), 3.91 (3H, s), 2.32–1.99 (6H, m), 1.96–1.76 (2H, m).

MS (m/z) : 585 ($M+H$) $^+$.

[0442] [実施例 31] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-クロロ-2-(メチルアミノ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0443]

[化59]



[0444] 実施例18で得られた化合物(80.0mg, 0.134mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)懸濁液に、メチルアミンの2.0mol/Lテトラヒドロフラン溶液(270 μ l, 0.534mmol)を加えて70°Cで5.5時間加熱還流し、室温まで冷却した。飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-80:20)で精製する事で、標記化合物(50.6mg, 0.0853mmol, 64%)を得た。

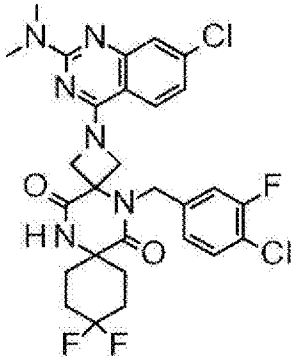
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (1H, br s), 7.37-7.31 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, br s), 7.02-6.97 (1H, m), 6.97-6.89 (2H, m), 5.08-4.86 (5H, m), 4.46 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.02 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.46-2.19 (4H, m), 2.12-1.89 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m).

MS (m/z) : 593 ($M+H$) $^+$.

[0445] [実施例32] 2-[7-クロロ-2-(ジメチルアミノ)キナゾリン-4-イル]-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0446]

[化60]



[0447] 実施例18で得られた化合物(80.0mg, 0.13mmol)のテトラヒドロフラン(1ml)懸濁液に、ジメチルアミンの2.0mmol/Lテトラヒドロフラン溶液(270 μ l, 0.534mmol)を加えて70°Cで5.5時間加熱還流し、室温まで冷却した。飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-35:65)で精製する事で、標記化合物(65.1mg, 0.107mmol, 80%)を得た。

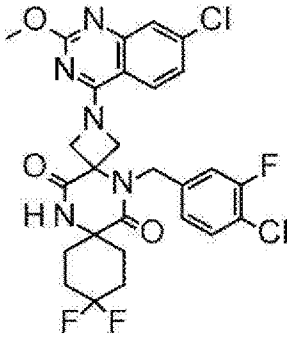
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51-7.47 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.05-6.97 (2H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 5.06-4.93 (4H, m), 4.46 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.19 (6H, s), 2.46-2.19 (4H, m), 2.13-1.90 (2H, m), 1.87-1.70 (2H, m).

MS (m/z) : 607 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0448] [実施例33] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-クロロ-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0449]

[化61]



[0450] 実施例18で得られた化合物(80.0mg, 0.134mmol)をメタノール(1ml)に懸濁し、カリウムメトキシド(37.5mg, 0.534mmol)を加え、5時間加熱還流した。室温に戻した後、1規定塩酸水溶液を用いてわずかに酸性域に調整した後に、多量の飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50)で精製して、標記化合物(68.6mg, 0.115mmol, 86%)を得た。

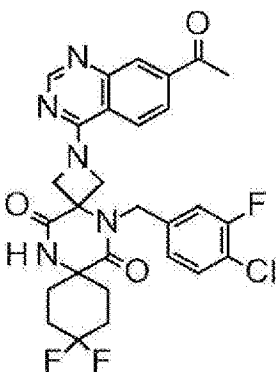
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36-7.30 (1H, m), 7.21-7.14 (2H, br m), 6.99-6.94 (1H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.07 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.02 (3H, s), 2.42-2.18 (4H, m), 2.09-1.90 (2H, m), 1.85-1.72 (2H, m).

MS (m/z) : 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0451] [実施例34] 2-(7-アセチルキナゾリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0452]

[化62]



[0453] [工程 1] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(1-ヒドロキシエチル)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5.7.2.4]テトラデカン-6,14-ジオン

実施例 9 で得られた化合物 (200 mg, 0.328 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、ギ酸ナトリウム (35.0 mg, 0.515 mmol)、トリフェニルホスフィン (10.0 mg, 0.0381 mmol) を加え、窒素置換した後に超音波を用いて脱気を行った。一酸化炭素に置換した後に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (24.0 mg, 0.0342 mmol) を加え、再度一酸化炭素に置換し、110°C で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% 酢酸エチル) で精製して、粗精製物を得た。得られた粗精製物をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、0°C 攪拌下、メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.97 M, 0.400 ml, 0.390 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後に、さらに水、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(メタノール-ジクロロメタン=1:99-10:90)で精製して、標記化合物(35.4 mg, 0.0617 mmol, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.63 (1H, s), 7.85-7.83 (1H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.00-6.95 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 5.09-4.98 (5H, m), 4.57 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 2.57 (1H, br s), 2.40-2.29 (2H, m), 2.28-2.16 (2H, m), 2.09-1.92 (2H, m), 1.83-1.74 (2H, m), 1.55 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0454] [工程2] 2-(7-アセチルキナゾリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

窒素雰囲気下、上記工程1で得られた化合物(35.4 mg, 0.0617 mmol)をジクロロメタン(2 ml)に溶解し、氷冷下、デスマーチン試薬(52.3 mg, 0.123 mmol)を加え、0°Cで30分間、室温で15時間攪拌した。氷冷下、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水を加え反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-ジクロロメタン=1:99-10:90)で精製して、標記化合物(22.2 mg, 0.0388 mmol, 63%)を得た。

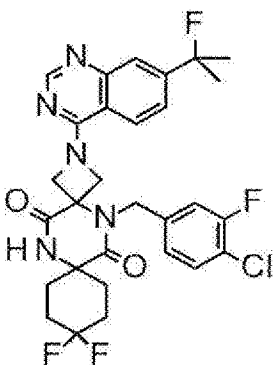
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.73 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.00-7.96 (1H, m), 7.77 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.37-7.32 (1H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 5.10 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 5.03 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 2.73 (3H, s), 2.43-2.31 (2H, m), 2.29-2.14 (2H, m), 2.11-1.92 (2H, m), 1.87-1.75 (2H, m).

MS (m/z) : 572 ($M+H$)⁺.

[0455] [実施例35] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(2-フルオロプロパン-2-イル)]

キナゾリン-4-イル] - 2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン

[0456] [化63]



[0457] [工程1] メチル 4- [5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル-10, 10-ジフルオロ-6, 14-ジオキソ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-2-イル] キナゾリン-7-カルボキシレート

実施例16で得られた化合物 (131 mg, 0.223 mmol) をテトラヒドロフラン (6 ml) に溶解し、氷冷下、1 mol/l メチルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (1.34 ml, 1.34 mmol) を滴下した。100時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてしばらく攪拌した。酢酸エチルで抽出して、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-ジクロロメタン = 5 : 95 - 10 : 90) で精製して、標記化合物 (85.8 mg, 0.146 mmol, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.67 (1H, s), 7.97-7.95 (1H, m), 7.65-7.56 (2H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 5.10 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.02 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.42-2.28 (4H, m), 2.06-1.93 (2H, m), 1.87-1.78 (2H, m), 1.66 (6H, s).

[0458] [工程2] 5- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] - 10

, 10-ジフルオロ-2-[7-(2-フルオロプロパン-2-イル)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

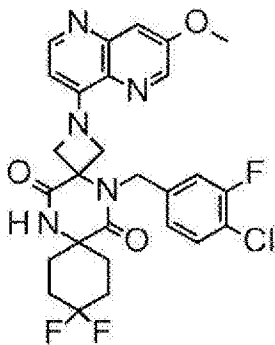
上記工程1で得られた化合物(40.0mg, 0.0680mmol)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、氷冷下、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド(11.6 μ l, 0.0884mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-ジクロロメタン=5:95)で精製して、標記化合物(27.4mg, 0.0464mmol, 68%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.68-8.65 (1H, m), 7.92-7.84 (1H, m), 7.62-7.57 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 6.55 (1H, br s), 5.10 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.03 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.42-2.29 (4H, m), 2.06-1.91 (2H, m), 1.87-1.71 (8H, m).

MS (m/z): 590 (M+H)⁺.

[0459] [実施例36] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

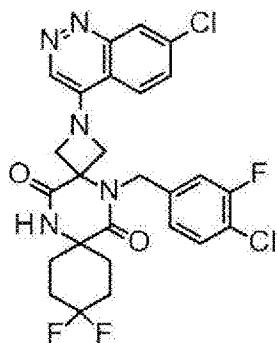
[0460] [化64]



[0461] 参考例D-9で得られた化合物(100mg, 0.228mmol)、8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン(48.8mg, 0.251mmol)、N-メチル-2-ピロリジン(2ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(156 μ l, 0.913mmol)をガラスチューブに入れ封管して、マイクロウェーブ反応装置で120 $^{\circ}$ C、3時間反応させた。酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-ジクロロメタン=5:95)で精製して、標記化合物(33.0mg, 0.0589mmol, 26%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47-8.45 (1H, m), 8.41-8.40 (1H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 6.79-6.66 (1H, m), 6.21-6.19 (1H, m), 5.11-4.93 (4H, m), 4.70-4.50 (2H, m), 3.95 (3H, s), 2.42-2.26 (4H, m), 2.09-1.92 (2H, m), 1.85-1.77 (2H, m).
 MS (m/z) : 560 (M+H) $^+$.

[0462] [実施例37] 2-(7-クロロシンノリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0463] [化65]



[0464] 参考例D-9で得られた化合物(50.0mg, 0.114mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(75.0 μ l, 0.440mmol)

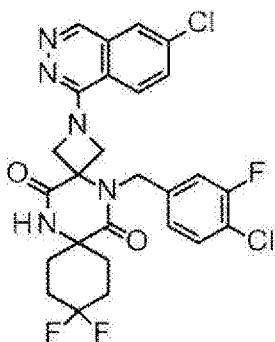
o l)、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) をガラスチューブに入れ、4, 7-ジクロロシンノリン (35.0 mg, 0.176 mmol) を加えて封管して、マイクロウェーブ反応装置で120℃、1時間反応させた。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル-ヘキサン=30:70-100:0, アミノシリカゲル) で精製して、標記化合物 (15.5 mg, 0.0275 mmol, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.11 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.54-7.49 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 5.01-4.89 (4H, m), 4.74-4.65 (2H, m), 2.29-2.04 (6H, m), 1.93-1.82 (2H, m).

MS (m/z) : 564 (M+H) $^+$.

[0465] [実施例38] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(6-クロロフタラジン-1-イル)-10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6, 14-ジオン

[0466] [化66]



[0467] 参考例D-9で得られた化合物 (50.0 mg, 0.114 mmol)、1, 6-ジクロロフタラジン (35.0 mg, 0.176 mmol) を用いて、実施例37と同様の操作を行うことにより、標記化合物 (11.7 mg, 0.0207 mmol, 18%) を得た。

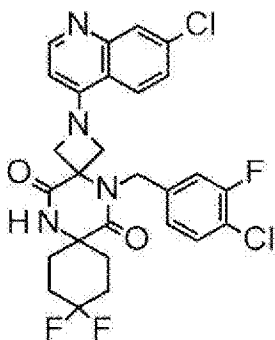
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 9.01 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.69 (1H,

dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38–7.29 (2H, m), 7.03–7.00 (1H, m), 6.99–6.95 (1H, m), 5.15–5.08 (4H, m), 4.55 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 2.41–2.31 (2H, m), 2.30–2.17 (2H, m), 2.08–1.91 (2H, m), 1.85–1.75 (2H, m).

LCMS (m/z): 564(M+H)⁺.

[0468] [実施例39] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロキノリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0469] [化67]



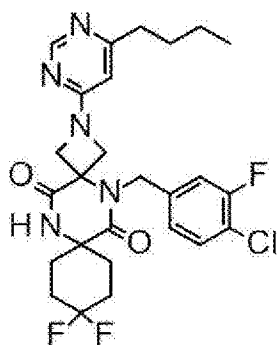
[0470] 参考例D-9で得られた化合物 (50.4 mg, 0.114 mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (38.1 mg, 0.339 mmol)、2-プロパノール (3 ml) をガラスチューブに入れ、4,7-ジクロロキノリン (35.0 mg, 0.177 mmol) を加えて封管して、マイクロウェーブ反応装置で120℃、3.5時間反応させた。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=30:70-100:0) で精製して、標記化合物 (4.00 mg, 0.00710 mmol, 6%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.59 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.41–7.35 (1H, m), 7.35–7.31 (1H, m), 7.07–7.01 (1H, m), 7.01–6.96 (1H, m), 6.83 (1H, br s), 6.28 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.13 (2H, br s), 4.88 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.45 (2H, d,

J = 9.2 Hz), 2.45–2.25 (4H, m), 2.09–1.91 (2H, m), 1.86–1.77 (2H, m).

LCMS (m/z): 563(M+H)⁺.

[0471] [実施例40] 2-(6-ブチルピリミジン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0472] [化68]



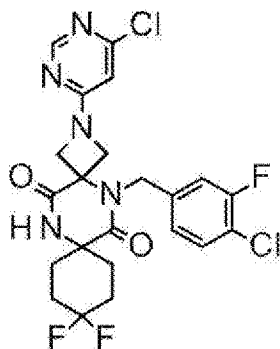
[0473] 参考例D-9で得られた化合物(50.0mg, 0.114mmol)、4-ブチル-6-クロロピリミジン(21.4mg, 0.125mmol)、2-プロパノール(2.5ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(78.1μl, 0.456mmol)をガラスチューブに入れ、封管して、マイクロウェーブ反応装置で120℃、1時間反応させた。減圧下溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-ジクロロメタン=5:95)で精製して、標記化合物(48.0mg, 0.0896mmol, 79%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.58–8.57 (1H, m), 7.39–7.34 (1H, m), 6.99–6.95 (1H, m), 6.95–6.91 (1H, m), 6.67–6.60 (1H, m), 6.08–6.07 (1H, m), 4.98 (2H, br s), 4.65 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.18 (2H, d, J = 9.2 Hz), 2.63–2.57 (2H, m), 2.40–2.26 (4H, m), 2.05–1.88 (2H, m), 1.84–1.75 (2H, m), 1.71–1.61 (2H, m), 1.41–1.33 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz).

LCMS (m/z): 536 (M+H)⁺.

[0474] [実施例41] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(6-クロロピリミジン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0475] [化69]



[0476] 参考例D-9で得られた化合物(220mg, 0.502mmol)、4,6-ジクロロピリミジン(89.7mg, 0.602mmol)を用いて、実施例40と同様の操作を行うことにより、標記化合物(233mg, 0.453mmol, 90%)を得た。

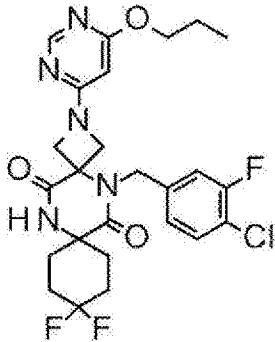
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.44-8.42 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 6.59 (1H, br s), 6.26 (1H, s), 4.95 (2H, br s), 4.66 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.41-2.27 (4H, m), 2.06-1.90 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m).

MS (m/z) : 514 (M+H)⁺.

[0477] [実施例42] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-(6-プロポキシピリミジン-4-イル)-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0478]

[化70]



[0479] 実施例41で得られた化合物(16.0mg, 0.0311mmol)と1-プロパノール(1.2ml)の混合物に対し、室温でカリウム *tert*-ブトキシド(19.7mg, 0.176mmol)を加えて、室温で10分間攪拌した。反応液を80℃に加熱して3.5時間攪拌した後、室温で一晩静置した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出したのち、得られた有機層を全てあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=20:80-80:20, アミノシリカゲル)で精製して、標記化合物(16.4mg, 0.0305mmol, 98%)を得た。

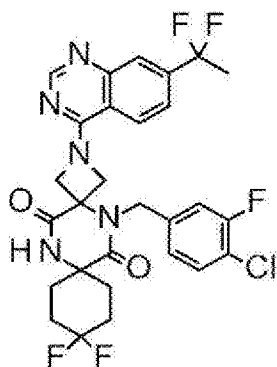
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.01 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.55-7.50 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 5.75 (1H, s), 4.87 (2H, s), 4.46-4.39 (2H, m), 4.19-4.09 (4H, m), 2.26-1.78 (8H, m), 1.71-1.64 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (m/z) : 538(M+H) $^+$.

[0480] [実施例43] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 7 .2 4]テトラデカン-6,14-ジオン

[0481]

[化71]



[0482] 参考例D-9で得られた化合物(5.71g, 13.0mmol)、参考例Q-1で得られた化合物(3.13g, 13.7mmol)を2-プロパノール(130ml)に懸濁し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.08ml, 52.1mmol)を加えて、80℃で5時間加熱還流した。室温に戻した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-35:65)で精製して、標記化合物(6.79g, 11.4mmol, 88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.71 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56–7.53 (1H, m), 7.36–7.32 (1H, m), 7.01–6.97 (1H, m), 6.94–6.91 (1H, m), 6.69 (1H, br s), 5.11 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 2.42–2.27 (4H, m), 2.06–1.92 (5H, m), 1.87–1.78 (2H, m).

MS (m/z) : 594 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0483] 参考例で得られた化合物を用いて、実施例43と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

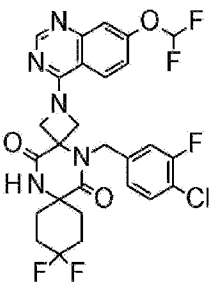
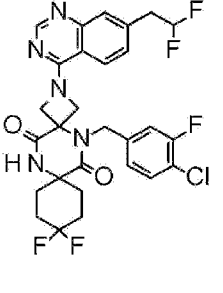
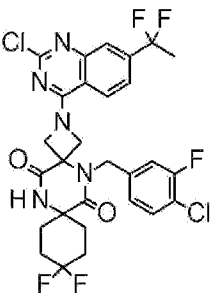
[0484]

[表6-1]

実施例		
44		5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(プロパン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 ⁷ .2 ⁴]テトラデカン-6,14-ジオン ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.58 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.43 (1H, br s), 7.36-7.30 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01-6.95 (2H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.05 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (2H, s), 4.78-4.66 (1H, m), 4.54 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.46-2.14 (4H, m), 2.11-1.89 (2H, m), 1.88-1.72 (2H, m), 1.41 (6H, d, J = 6.4 Hz). MS (m/z) : 588 (M+H) ⁺ .
	製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-2	
45		5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-(7-ニトロキナゾリン-4-イル)-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 ⁷ .2 ⁴]テトラデカン-6,14-ジオン ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.77 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, br s), 7.39-7.31 (1H, m), 7.00-6.95 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.12 (2H, d, J = 10.4 Hz), 5.02 (2H, s), 4.64 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.44-2.13 (4H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m). MS (m/z) : 575 (M+H) ⁺ .
	製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-3	
46		5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-クロロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5 ⁷ .2 ⁴]テトラデカン-6,14-ジオン ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.11 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.52-7.45 (1H, m), 7.33-7.27 (1H, m), 7.12-7.06 (1H, m), 5.28-5.11 (1H, m), 5.10-4.82 (3H, m), 4.81-4.66 (1H, m), 4.45-4.23 (1H, m), 2.31-1.99 (6H, m), 1.96-1.78 (2H, m). MS (m/z) : 565 (M+H) ⁺ .
	製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-4	

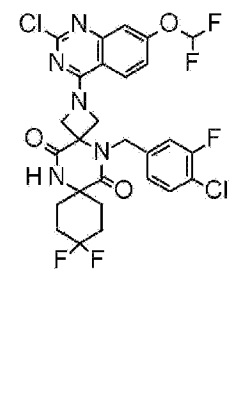
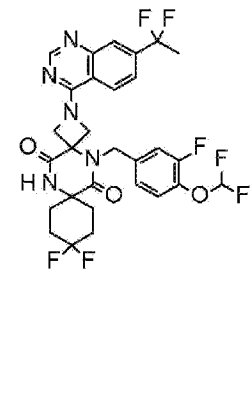
[0485]

[表6-2]

47		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,1,3-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.65 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, br s), 7.37-7.31 (1H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 6.69 (1H, t, J = 72.8 Hz), 5.07 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 9.6 Hz), 2.47-2.13 (4H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.86-1.71 (2H, m). MS (m/z) : 596 (M+H)⁺.</p>
製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-5		
48		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(2,2-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,1,3-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.67 (1H, s), 7.81-7.77 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39-7.11 (3H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 6.94-6.88 (1H, m), 6.02 (1H, tt, J = 55.6, 4.4 Hz), 5.09 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.02 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.31 (2H, td, J = 17.2, 4.4 Hz), 2.44-2.17 (4H, m), 2.09-1.88 (2H, m), 1.85-1.72 (2H, m). MS (m/z) : 594 (M+H)⁺.</p>
製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-6		
49		<p>2-[2-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,1,3-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.96 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55-7.51 (1H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.01-6.95 (2H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 5.20-5.08 (2H, m), 5.07-4.93 (2H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 2.42-2.23 (4H, m), 2.09-1.91 (5H, m), 1.87-1.77 (2H, m). MS (m/z) : 628 (M+H)⁺.</p>
製造原料 : 参考例D-9、参考例Q-7		

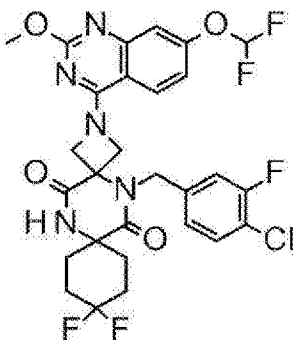
[0486]

[表6-3]

50		<p>2-[2-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.93 (1H, br s), 7.56 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.48-7.43 (1H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 6.67 (1H, t, J=72.0 Hz), 5.09 (2H, d, J=9.6 Hz), 4.99 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=9.6 Hz), 2.45-2.28 (2H, m), 2.27-2.11 (2H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.88-1.71 (2H, m). MS (m/z): 630 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-9、参考例Q-8		
51		<p>2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-[[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.71 (1H, s), 8.05-8.01 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.56-7.51 (1H, m), 7.34 (1H, br s), 7.22-7.16 (1H, m), 7.05-6.99 (1H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 6.53 (1H, t, J=72.8 Hz), 5.10 (2H, d, J=9.6 Hz), 5.03 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=9.6 Hz), 2.44-2.16 (4H, m), 2.10-1.90 (2H, m), 1.99 (3H, t, J=17.6 Hz), 1.86-1.74 (2H, m). MS (m/z): 626 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例D-12、参考例Q-1		

[0487] [実施例52] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0488] [化72]



[0489] 実施例50で得られた化合物を用いて、実施例33と同様の操作を行うこ

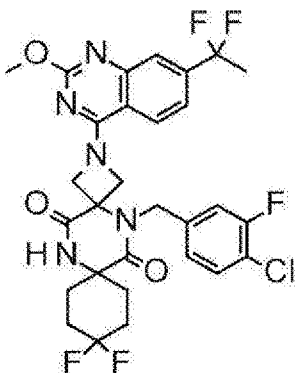
とにより、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.46 (1H, br s), 7.37–7.29 (2H, m), 7.02–6.94 (2H, m), 6.93–6.88 (1H, m), 6.67 (1H, t, $J = 72.4$ Hz), 5.07 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 2.44–2.12 (4H, m), 2.10–1.89 (2H, m), 1.86–1.70 (2H, m).

MS (m/z) : 626 ($M+H$) $^+$.

[0490] [実施例53] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキノゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0491] [化73]



[0492] 実施例49で得られた化合物を用いて、実施例33と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

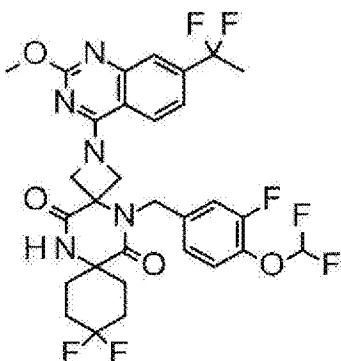
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.85 (1H, s), 7.59–7.55 (1H, m), 7.37–7.31 (2H, m), 7.13–7.09 (1H, m), 6.99–6.95 (1H, m), 6.93–6.89 (1H, m), 5.14–5.06 (2H, br m), 5.00 (2H, br s), 4.63–4.55 (2H, br m), 4.05 (3H, s), 2.41–2.21 (4H, m), 2.08–1.91 (5H, m), 1.84–1.76 (2H, m).

MS (m/z) : 624 ($M+H$) $^+$.

[0493] [実施例54] 2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキノゾリン-4-イル]-5-{ [4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル] メチル} -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジ

スピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン

[0494] [化74]



[0495] [工程1] 2-[2-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-{[4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン

参考例D-12で得られた化合物および参考例Q-7で得られた化合物を用いて、実施例43と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.97-7.93 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.44 (1H, br s), 7.24-7.15 (1H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 72.4 Hz), 5.13 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.00 (2H, s), 4.65 (2H, d, J = 9.2 Hz), 2.44-2.17 (4H, m), 2.11-1.88 (2H, m), 1.96 (3H, t, J = 17.6 Hz), 1.87-1.72 (2H, m).

MS (m/z) : 660 (M+H)⁺.

[0496] [工程2] 2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-{[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン

上記工程1で得られた化合物を用いて、実施例33と同様の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

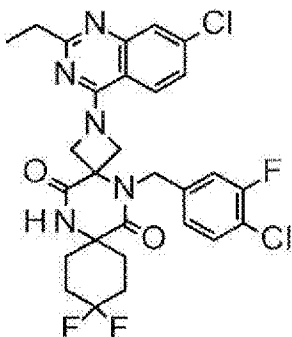
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.87-7.81 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.5

0–7.42 (1H, m), 7.37–7.30 (1H, m), 7.21–7.14 (1H, m), 7.04–6.97 (1H, m), 6.97–6.90 (1H, m), 6.52 (1H, t, J = 72.8 Hz), 5.10 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.00 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.04 (3H, s), 2.42–2.15 (4H, m), 2.10–1.88 (2H, m), 1.97 (3H, t, J = 18.4 Hz), 1.85–1.73 (2H, m).

MS (m/z) : 656 (M+H)⁺.

[0497] [実施例55] 2-(7-クロロ-2-エチルキナゾリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン

[0498] [化75]



[0499] 参考例Q-9で得られた化合物(41.9mg, 0.201mmol)、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(88.8mg, 0.201mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)混合物に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(65.4μl, 0.438mmol)を加えて室温で15分間攪拌した。この混合物に参考例D-9で得られた化合物(80.0mg, 0.183mmol)を加えて室温で64時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=0:100-50:50)で精製した

。目的物を含有するフラクションを収集して減圧下濃縮し、得られた残留物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン＝0：100－50：50， アミノシリカゲル）で精製する事で、標記化合物（52.8 mg, 0.0891 mmol, 49%）を得た。

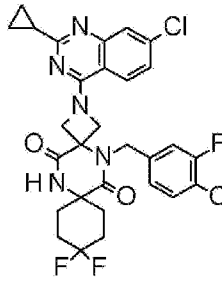
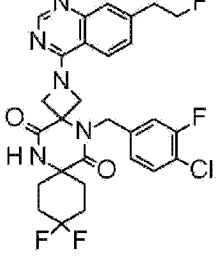
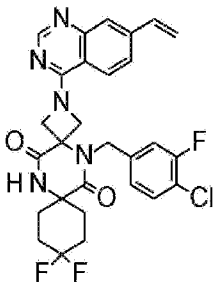
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.38–7.31 (1H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 7.03–6.88 (3H, m), 5.06 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.49–2.20 (4H, m), 2.10–1.90 (2H, m), 1.90–1.72 (2H, m), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

MS (m/z) : 592 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0500] 参考例で得られた化合物を用いて、実施例55と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

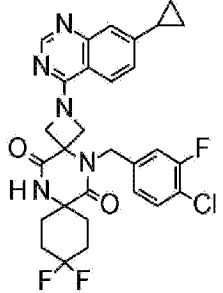
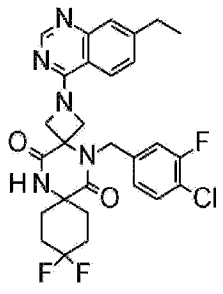
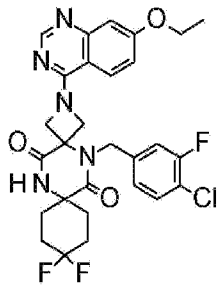
[0501]

[表7-1]

実施例		
56		<p>2-(7-クロロ-2-シクロプロピルキナゾリン-4-イル)-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 7.80-7.74 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.38-7.31 (1H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 6.87 (1H, br s), 5.04-4.96 (4H, m), 4.49 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 2.47-2.23 (4H, m), 2.19-2.09 (1H, m), 2.09-1.90 (2H, m), 1.88-1.71 (2H, m), 1.16-1.08 (2H, m), 1.04-0.93 (2H, m). MS (m/z): 604 ($M+H$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-10、参考例D-9		
57		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(2-フルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.66 (1H, s), 7.80-7.74 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.29 (2H, m), 7.14 (1H, br s), 7.02-6.95 (1H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 5.09 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.72 (2H, dt, $J=47.2, 6.0$ Hz), 4.58 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 3.18 (2H, dt, $J=25.2, 6.0$ Hz), 2.50-2.17 (4H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m). MS (m/z): 576 ($M+H$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-11、参考例D-9		
58		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-エテニルキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.66 (1H, s), 7.87-7.81 (1H, m), 7.59-7.48 (2H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.03-6.90 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J=17.6, 10.4$ Hz), 5.97 (1H, d, $J=17.6$ Hz), 5.49 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 5.10 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.59 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 2.51-2.19 (4H, m), 2.12-1.90 (2H, m), 1.88-1.75 (2H, m). MS (m/z): 556 ($M+H$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-12、参考例D-9		

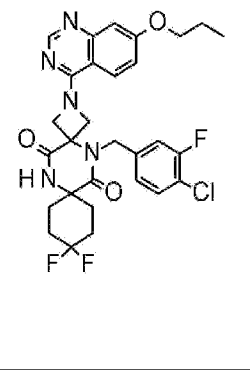
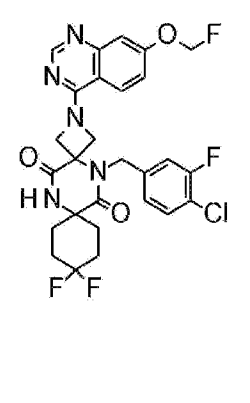
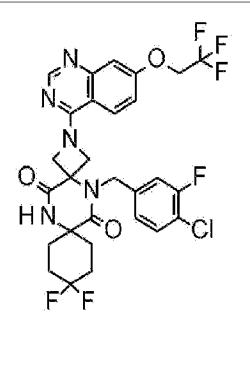
[0502]

[表7-2]

59		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-シクロプロピルキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]ヘキサカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.62 (1H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36-7.29 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.03-6.85 (3H, m), 5.07 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.43-2.21 (4H, m), 2.09-1.89 (3H, m), 1.87-1.73 (2H, m), 1.15-1.08 (2H, m), 0.91-0.82 (2H, m). MS (m/z): 570 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-13、参考例D-9		
60		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-エチルキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]ヘキサカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.65 (1H, s), 7.74-7.68 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36-7.31 (1H, m), 7.30-7.27 (1H, m), 7.02-6.96 (2H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 5.09 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.46-2.19 (4H, m), 2.11-1.89 (2H, m), 1.88-1.75 (2H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS (m/z): 558 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-14、参考例D-9		
61		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-(7-エトキシキナゾリン-4-イル)-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]ヘキサカン-6,14-ジオン</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 8.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.04-6.95 (3H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.06 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 4.55 (2H, d, $J = 9.6$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.48-2.19 (4H, m), 2.11-1.89 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m), 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). MS (m/z): 574 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
製造原料: 参考例Q-15、参考例D-9		

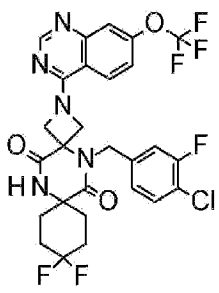
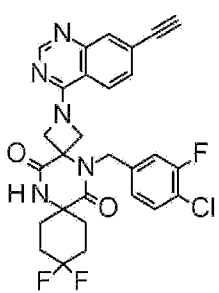
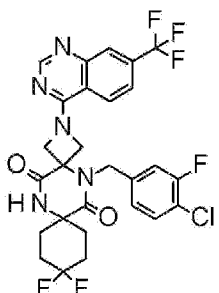
[0503]

[表7-3]

6 2		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-(7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]オクタジエン-6,14-ジオン)</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37-7.30 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05-6.89 (4H, m), 5.06 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.02 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.47-2.21 (4H, m), 2.10-1.70 (6H, m), 1.07 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS (m/z): 588 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-16、参考例D-9		
6 3		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]オクタジエン-6,14-ジオン]</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.17 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.54-7.48 (1H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.41-7.37 (1H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 6.07 (2H, d, J = 53.6 Hz), 5.47-5.25 (1H, br m), 5.23-5.05 (1H, br m), 5.05-4.74 (3H, br m), 4.64-4.39 (1H, br m), 2.34-1.99 (6H, m), 1.98-1.80 (2H, m). MS (m/z): 578 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-17、参考例D-9		
6 4		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,5,13-トリアザスピロ[3.2]オクタジエン-6,14-ジオン]</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.62 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.22-7.19 (1H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 7.02-6.89 (3H, m), 5.07 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.02 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.48 (2H, q, J = 8.0 Hz), 2.47-2.20 (4H, m), 2.11-1.89 (2H, m), 1.88-1.74 (2H, m). MS (m/z): 628 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-18、参考例D-9		

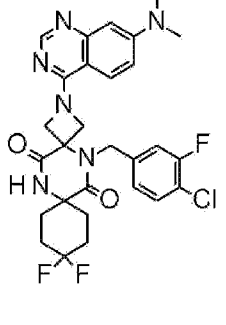
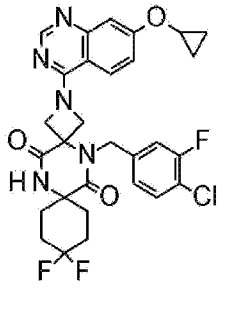
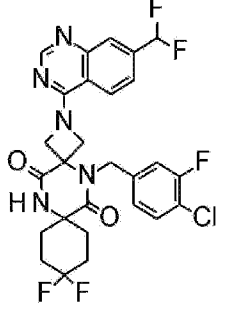
[0504]

[表7-4]

65		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5]^{7,2⁴}]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.67 (1H, s), 7.74-7.70 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37-7.32 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 6.86 (1H, br s), 5.09 (2H, d, J = 10.4 Hz), 5.02 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.46-2.21 (4H, m), 2.11-1.88 (2H, m), 1.88-1.72 (2H, m). MS (m/z): 614 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-19、参考例D-9		
66		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-エチニルキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5]^{7,2⁴}]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.67 (1H, s), 8.03-8.01 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.37-7.30 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.08 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.29 (1H, s), 2.45-2.14 (4H, m), 2.12-1.89 (2H, m), 1.87-1.70 (2H, m). MS (m/z): 554 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-20、参考例D-9		
67		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2-[7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5]^{7,2⁴}]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.74 (1H, s), 8.21-8.17 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.02 (1H, brs), 7.00-6.96 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.13 (2H, d, J = 10.4 Hz), 5.04 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 10.4 Hz), 2.46-2.17 (4H, m), 2.12-1.90 (2H, m), 1.89-1.76 (2H, m). MS (m/z): 598 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-21、参考例D-9		

[0505]

[表7-5]

68		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジメチルアミノ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.50 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.36-7.30 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.02-6.96 (1H, m), 6.95-6.85 (3H, m), 5.04 (2H, d, J = 10.0 Hz), 5.02 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 10.0 Hz), 3.10 (6H, s), 2.43-2.19 (4H, m), 2.11-1.90 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m). MS (m/z): 573 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-22、参考例D-9		
69		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(シクロプロピルオキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.60 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.37-7.30 (1H, m), 7.19 (1H, br s), 7.04-6.95 (2H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 5.06 (2H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.92-3.81 (1H, m), 2.47-2.14 (4H, m), 2.10-1.89 (2H, m), 1.86-1.71 (2H, m), 0.96-0.73 (4H, m). MS (m/z): 586 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-23、参考例D-9		
70		<p>5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.72 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.00-6.96 (1H, m), 6.94-6.63 (2H, m), 5.10 (2H, d, J = 9.8 Hz), 5.02 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 9.8 Hz), 2.43-2.19 (4H, m), 2.09-1.89 (2H, m), 1.86-1.74 (2H, m). MS (m/z): 580 (M+H)⁺.</p>
製造原料: 参考例Q-24、参考例D-9		

[0506] [取得した結晶の分析]

実施例43および実施例53で得られた化合物の結晶について、それぞれ元素分析および粉末X線回折測定を行った。

[0507] (実施例43で得られた化合物の結晶の分析結果)

実施例43で得られた化合物の結晶について、粉末X線回折パターンを図1に、表8に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値

)、及び相対強度を記載する。

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅ClF₅N₅O₂: C, 56.62; H, 4.24; Cl, 5.97; F, 15.99; N, 11.79.

Found: C, 56.48; H, 4.45; Cl, 6.15; F, 15.88; N, 11.55.

[0508] [表8]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	10.20	8.67	20	6	20.10	4.42	62
2	11.20	7.90	39	7	20.70	4.29	41
3	11.75	7.53	31	8	23.45	3.79	34
4	14.30	6.19	42	9	24.15	3.69	26
5	16.55	5.36	100	10	22.25	4.00	9

[0509] (実施例53で得られた化合物の結晶の分析結果)

実施例53で得られた化合物の結晶について、粉末X線回折パターンを図2に、表9に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

Found: C, 55.31; H, 4.88; Cl, 5.39; F, 14.50; N, 10.56.

[0510] [表9]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.80	13.00	18	6	18.05	4.91	41
2	7.65	11.56	100	7	20.15	4.41	52
3	14.55	6.09	62	8	24.00	3.71	45
4	15.45	5.74	35	9	27.50	3.24	43
5	14.20	5.16	44	10	28.00	3.19	71

[0511] [実施例71] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] - 2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10, 10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩

実施例43で得られた化合物(40.0mg, 0.0673mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、塩酸(11.6μl, 濃度35%, 0.135mmol)を加えて室温で20分間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した

。この操作を3回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶（33.5 mg）を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図3に、表10に粉末X線回折スペクトルにおける回折角（ 2θ ）、格子面間隔（ d 値）、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.18 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01–7.96 (1H, m), 7.86–7.79 (1H, m), 7.55–7.48 (1H, m), 7.37–7.31 (1H, m), 7.15–7.08 (1H, m), 5.53–5.33 (1H, m), 5.25–5.08 (1H, m), 5.03–4.83 (3H, m), 4.63–4.44 (1H, m), 2.35–1.99 (6H, m), 2.06 (3H, t, $J = 19.2$ Hz), 1.98–1.84 (2H, m).

Found: C, 53.03; H, 4.10; Cl, 11.06; F, 14.83; N, 10.78.

[0512] [表10]

ピーク番号	2θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2θ	d 値	相対強度
1	8.45	10.46	23	6	17.15	5.17	29
2	11.35	7.80	27	7	17.80	4.98	58
3	12.30	7.20	38	8	19.15	4.63	44
4	15.75	5.63	99	9	19.85	4.47	54
5	16.65	5.32	35	10	24.50	3.63	100

[0513] [実施例72] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン 塩酸塩

実施例47で得られた化合物（50.0 mg, 0.0839 mmol）をテトラヒドロフラン（2 ml）に溶解し、4規定塩酸/ジオキサソール溶液（45.0 μ l, 0.180 mmol）を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶（51.9 mg）を得た。

得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った

。粉末X線回折パターンを図4に、表11に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.19 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.79–7.41 (4H, m), 7.37–7.32 (1H, m), 7.14–7.10 (1H, m), 5.47–5.31 (1H, m), 5.23–5.08 (1H, m), 5.04–4.85 (3H, m), 4.62–4.46 (1H, m), 2.31–2.03 (7H, m), 1.97–1.85 (2H, m).

Found: C, 50.38; H, 4.04; Cl, 11.05; F, 15.09; N, 10.73.

[0514] [表11]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.80	13.00	57	6	19.65	4.52	50
2	13.85	6.39	37	7	21.75	4.09	51
3	15.25	5.81	35	8	23.20	3.83	57
4	17.20	5.16	100	9	24.40	3.65	59
5	18.65	4.76	50	10	25.35	3.51	57

[0515] [実施例73] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩

実施例52で得られた化合物 (40.0 mg, 0.0639 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、塩酸 (11.0 μl , 濃度35%, 0.128 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返す、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶 (41.6 mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図5に、表12に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.14 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.53 (

^1H , t, $J = 72.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.27–7.19 (2H, m), 7.13–7.08 (1H, m), 5.37–5.19 (1H, m), 5.14–4.69 (4H, m), 4.59–4.34 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.30–1.99 (6H, m), 1.95–1.83 (2H, m).

Found: C, 49.94; H, 3.80; Cl, 10.30; F, 14.16; N, 10.35.

[0516] [表12]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	8.34	10.60	24	6	19.15	4.63	51
2	10.40	8.51	32	7	20.45	4.34	59
3	12.15	7.28	34	8	22.75	3.91	69
4	16.20	5.47	57	9	24.50	3.63	100
5	17.70	5.01	44	10	25.90	3.44	63

[0517] [実施例74] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 硫酸塩

実施例43で得られた化合物 (40.0 mg, 0.0673 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、硫酸 (3.60 μl , 濃度 64%, 0.0673 mmol) を加えて室温で20分間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返した後に、さらに2-プロパノールを加えて析出している固体をろ取し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶 (37.7 mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図6に、表13に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 9.19 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.94–7.91 (1H, m), 7.87–7.82 (1H, m), 7.55–7.48 (1H, m), 7.37–7.30 (1H, m), 7.15–7.09 (1H, m), 5.56–5.36 (1H, m), 5.29–5.11

(1H, m), 5.06–4.82 (3H, m), 4.66–4.44 (1H, m), 2.34–2.00 (6H, m),
2.05 (3H, t, J = 19.2 Hz), 1.99–1.83 (2H, m).

Found: C, 48.08; H, 3.74; Cl, 5.22; F, 13.69; N, 9.81; S, 4.58.

[0518] [表13]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	6.85	12.90	90	6	17.35	5.11	99
2	8.30	10.65	36	7	18.35	4.83	100
3	9.25	9.56	33	8	19.00	4.67	96
4	11.05	8.01	60	9	20.55	4.32	43
5	13.55	6.53	38	10	22.25	4.00	51

[0519] [実施例75] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-
2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-
ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラ
デカン-6,14-ジオン 硫酸塩

実施例47で得られた化合物(50.0mg, 0.0839mmol)
をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、硫酸(15.0μl, 濃度6
4%, 0.139mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下濃縮
して得られた残留物にヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒を加えて超音波処理
し、生じた固体をろ取した。得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化
合物の結晶(43.1mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素
分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図7に、表
14に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、
及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.20 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 9
.1 Hz), 7.82–7.39 (4H, m), 7.38–7.30 (1H, m), 7.16–7.09 (1H, m), 5
.48–5.37 (1H, m), 5.24–5.12 (1H, m), 5.04–4.85 (3H, m), 4.61–4.51
(1H, m), 2.35–2.02 (7H, m), 1.98–1.86 (2H, m).

Found: C, 39.55; H, 4.17; Cl, 4.26; F, 11.16; N, 8.51; S, 6.50.

[0520]

[表14]

ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d 値	相対 強度
1	10.00	8.85	19	6	20.25	4.39	100
2	11.45	7.73	39	7	24.00	3.71	75
3	12.35	7.17	50	8	24.65	3.61	70
4	16.40	5.41	65	9	25.40	3.51	63
5	17.60	5.04	97	10	29.25	3.05	73

[0521] [実施例76] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン 硫酸塩

実施例52で得られた化合物(40.0mg, 0.0639mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、硫酸(3.42μl, 濃度64%, 0.0639mmol)を加えて室温で3.5時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返した後に、2-プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を2回繰り返した後に、残留物に少量の2-プロパノールを加えて超音波処理して析出している固体をろ取し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(38.7mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図8に、表15に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.14 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.27-7.19 (2H, m), 7.14-7.08 (1H, m), 5.39-5.23 (1H, m), 5.14-5.01 (1H, m), 5.00-4.77 (3H, m), 4.56-4.41 (1H, m), 4.00 (3H, s), 2.30-2.02 (6H, m), 1.96-1.82 (2H, m).

Found: C, 46.09; H, 4.06; Cl, 4.65; F, 12.74; N, 9.00; S, 4.27.

[0522]

[表15]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	8.50	10.40	100	6	19.95	4.45	78
2	10.70	8.27	38	7	23.00	3.87	55
3	11.20	7.90	38	8	24.65	3.61	30
4	16.50	5.37	51	9	27.45	3.25	40
5	18.85	4.71	71	10	27.80	3.21	50

[0523] [実施例77] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5^{7,24}]テトラデカン-6,14-ジオン 硝酸塩

実施例43で得られた化合物(40.0mg, 0.0673mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、硝酸(1.42)(43.4μl, 0.0673mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(26.1mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図9に、表16に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.19 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-7.89 (1H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 5.55-5.35 (1H, m), 5.28-5.10 (1H, m), 5.05-4.80 (3H, m), 4.65-4.46 (1H, m), 2.30-2.00 (6H, m), 2.07 (3H, t, J = 18.8 Hz), 1.99-1.84 (2H, m).

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅ClF₅N₅O₂×HNO₃: C, 51.19; H, 3.99; Cl, 5.40; F, 14.46; N, 12.79.

Found: C, 51.26; H, 3.99; Cl, 5.44; F, 14.27; N, 12.88.

[0524]

[表16]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	8.65	10.22	36	6	19.90	4.46	42
2	15.25	5.81	100	7	22.10	4.02	20
3	16.80	5.28	18	8	23.25	3.83	46
4	17.55	5.05	74	9	24.50	3.63	38
5	18.20	4.87	46	10	29.85	2.99	37

[0525] [実施例78] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン シュウ酸塩

実施例43で得られた化合物(40.0mg, 0.0673mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、シュウ酸(6.10mg, 0.0673mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(28.8mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図10に、表17に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.08 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-7.87 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.35-7.29 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 5.39-4.11 (6H, m), 2.32-1.97 (6H, m), 2.04 (3H, t, J = 18.8 Hz), 1.96-1.82 (2H, m).

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅ClF₅N₅O₂ × C₇H₈O₃S: C, 54.87; H, 4.34; Cl, 4.63; F, 12.40; N, 9.14; S, 4.18.

Found: C, 54.70; H, 4.32; Cl, 4.60; F, 12.50; N, 9.25; S, 4.12.

[0526]

[表17]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	10.10	8.76	35	6	18.70	4.75	54
2	12.35	7.17	39	7	20.55	4.32	56
3	13.30	6.66	58	8	23.25	3.83	100
4	17.05	5.20	89	9	25.25	3.53	36
5	17.75	5.00	85	10	29.30	3.05	48

[0527] [実施例79] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩

実施例43で得られた化合物(100mg, 0.169mmol)とメタンスルホン酸(17.0mg, 0.177mmol)に80%含水2-プロパノール(824μL)を加え、室温で約24時間攪拌した。析出した固体をろ取り、室温で終夜乾燥することで、標記化合物の結晶(105mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図11に、表18に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.20 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.17-8.11 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.88-7.83 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 6.09-6.07 (2H, m), 5.55-5.40 (1H, m), 5.28-5.13 (1H, m), 5.05-4.84 (3H, m), 4.64-4.49 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.25-2.00 (9H, m).

Found: C, 49.22; H, 4.41; Cl, 4.93; F, 13.65; N, 9.73; S, 4.37.

[0528]

[表18]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.85	12.90	35	6	16.30	5.44	71
2	10.82	8.18	27	7	18.39	4.82	58
3	11.69	7.57	47	8	20.49	4.33	45
4	13.77	6.43	73	9	22.88	3.89	100
5	15.67	5.66	87	10	26.17	3.41	22

[0529] [実施例80] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5^{7,24}]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩

実施例47で得られた化合物(50.0mg, 0.0839mmol)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、2mol/lメタンスルホン酸溶液(45.0μl, 0.0900mmol)を加えて室温で2時間撹拌した。生じた固体をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄した。得られた固体にエタノールを加え、減圧下濃縮する操作を3回繰り返した。得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(45.1mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図12に、表19に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.19 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.80-7.41 (4H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 5.49-5.32 (1H, m), 5.25-5.09 (1H, m), 5.06-4.84 (3H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 2.35-2.03 (10H, m), 1.98-1.86 (2H, m).

Found: C, 47.55; H, 4.14; Cl, 5.01; F, 13.64; N, 9.87; S, 4.52.

[0530] [表19]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	8.15	10.85	33	6	18.95	4.68	80
2	11.25	7.87	44	7	20.45	4.34	68
3	12.40	7.14	52	8	22.95	3.88	88
4	15.75	5.63	45	9	23.60	3.77	98
5	17.20	5.16	100	10	24.60	3.62	86

[0531] [実施例 8 1] 5 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - [7 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メトキシキナゾリン - 4 - イル] - 1 0 , 1 0 - ジフルオロ - 2 , 5 , 1 3 - トリアザジスピロ [3 . 2 . 5 ⁷ . 2 ⁴] テトラデカン - 6 , 1 4 - ジオン メタンスルホン酸塩

実施例 5 2 で得られた化合物 (4 0 . 0 m g , 0 . 0 6 3 9 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 . 5 m l) に溶解し、2 m o l / l メタンスルホン酸溶液 (3 2 . 0 μ l , 0 . 0 6 3 9 m m o l) を加えて室温で 2 0 分間攪拌した。析出した固体をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体にエタノールを加えて減圧下濃縮する操作を 3 回行った。得られた残留物に 2 - プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を 3 回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶 (3 9 . 7 m g) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末 X 線回折測定を行った。粉末 X 線回折パターンを図 1 3 に、表 2 0 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (d 値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.15 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, t, J = 72.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.28-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 5.40-5.22 (1H, m), 5.14-5.02 (1H, m), 5.01-4.78 (3H, m), 4.56-4.40 (1H, m), 4.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.26-2.00 (6H, m), 1.94-1.83 (2H, m).

Found: C, 47.78; H, 3.94; Cl, 4.84; F, 12.77; N, 9.55; S, 4.36.

[0532] [表 20]

ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度
1	6.75	13.10	100	6	16.70	5.31	34
2	8.15	10.85	28	7	18.10	4.90	34
3	12.20	7.25	21	8	18.70	4.75	76
4	12.85	6.89	32	9	20.65	4.30	25
5	15.00	5.91	29	10	22.10	4.02	41

[0533] [実施例 8 2] 5 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] -

2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩

実施例53で得られた化合物(911mg, 1.46mmol)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、2mol/lメタンスルホン酸溶液(730 μ l, 1.46mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。析出した固体をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を2回繰り返す、得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理して減圧下濃縮した。この操作を2回行って得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、析出している固体をろ取りして減圧下乾燥することで、標記化合物の非結晶性固体(735mg)を得た。得られた化合物について、元素分析を行った。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.17 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 8.4 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 5.48-5.34 (1H, m), 5.22-5.06 (1H, m), 5.03-4.83 (3H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 4.05 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28-1.97 (6H, m), 2.04 (3H, t, J = 19.2 Hz), 1.96-1.84 (2H, m).

Found: C, 50.59; H, 5.36; Cl, 4.41; F, 12.24; N, 8.51; S, 12.24.

[0534] [実施例83] 2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンジル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンスルホン酸塩

実施例54で得られた化合物(1.03g, 1.58mmol)をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、2mol/lメタンスルホン酸溶液(788 μ l, 1.58mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。析出

した固体をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄し、減圧下乾燥した。得られた固体にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返し、得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理して減圧下濃縮した。この操作を2回行って得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、析出している固体をろ取り、2-プロパノールで洗浄して減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(0.865 g)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図14に、表21に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.16 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34–7.26 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 72.8 Hz), 7.14–7.08 (1H, m), 5.51–5.32 (1H, m), 5.22–5.07 (1H, m), 5.03–4.79 (3H, m), 4.61–4.47 (1H, m), 4.04 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.27–1.99 (6H, m), 2.02 (3H, t, J = 18.8 Hz), 1.95–1.81 (2H, m).

Found: C, 48.58; H, 4.44; F, 17.17; N, 9.08; S, 17.17.

[0535] [表21]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.60	13.39	100	6	16.80	5.28	84
2	7.15	12.36	61	7	18.80	4.72	84
3	9.30	9.51	31	8	20.45	4.34	67
4	11.05	8.01	38	9	23.40	3.80	77
5	13.30	6.66	41	10	26.85	3.32	62

[0536] [実施例84] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩

実施例43で得られた化合物(500 mg, 0.842 mmol)とエタンスルホン酸(97.4 mg, 0.884 mmol)に2%含水2-プロパノール(10 ml)を加え、40℃で約15時間攪拌した。析出した固体をろ取り、室温で終夜乾燥することで、標記化合物の結晶(575 mg)

を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図15に、表22に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.20 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.17–8.11 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.89–7.83 (1H, m), 7.55–7.49 (1H, m), 7.37–7.31 (1H, m), 7.15–7.10 (1H, m), 5.55–5.40 (1H, m), 5.28–5.12 (1H, m), 5.05–4.85 (3H, m), 4.66–4.49 (1H, m), 2.39 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.29–2.00 (9H, m), 1.98–1.87 (2H, m), 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_2 \times \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 51.17; H, 4.44; Cl, 5.04; F, 13.49; N, 9.95; S, 4.55.

Found: C, 50.30; H, 4.56; Cl, 4.87; F, 13.48; N, 9.74; S, 4.76.

[0537] [表22]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	5.82	15.19	35	6	16.55	5.36	29
2	7.71	11.47	36	7	18.36	4.83	100
3	9.31	9.50	18	8	18.62	4.77	13
4	11.72	7.55	69	9	19.23	4.62	75
5	15.31	5.79	35	10	23.38	3.80	19

[0538] [実施例85] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩 1水和物

実施例43で得られた化合物 (100mg, 0.169mmol) とエタンスルホン酸 (19.5mg, 0.177mmol) に80%含水アセトン (826 μ l) を加え、室温で約24時間攪拌した。析出した固体をろ取り、室温で終夜乾燥することで、標記化合物の結晶 (114mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図16に、表23に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.19 (1H, br s), 8.89 (1H, br s), 8.16–8.11 (1H, m), 7.93 (1H, br s), 7.87–7.82 (1H, m), 7.55–7.49 (1H, m), 7.37–7.31 (1H, m), 7.14–7.10 (1H, m), 5.53–5.36 (1H, m), 5.26–5.10 (1H, m), 5.04–4.84 (3H, m), 4.64–4.48 (1H, m), 2.37 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.30–1.99 (9H, m), 1.97–1.86 (2H, m), 1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).
 Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_2 \times \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_3\text{S} \times \text{H}_2\text{O}$: C, 49.90; H, 4.61; Cl, 4.91; F, 13.15; N, 9.70; S, 4.44.

Found: C, 49.76; H, 4.58; Cl, 4.84; F, 13.16; N, 9.61; S, 4.43.

[0539] [表23]

ピーク番号	2θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2θ	d 値	相対強度
1	6.87	12.87	43	6	16.28	5.44	69
2	9.40	9.41	29	7	16.68	5.32	39
3	10.74	8.24	24	8	18.15	4.89	40
4	13.83	6.40	100	9	18.93	4.69	38
5	15.66	5.66	80	10	20.29	4.38	24

[0540] [実施例86] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩

実施例43で得られた化合物(40.0mg, 0.0673mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(12.8mg, 0.0673mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返し、得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(28.8mg)を得た。得られた化合物の結晶について、粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図17に、表24に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.18 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.93–7.89 (1H, m), 7.86–7.81 (1H, m), 7.55–7.49 (1H, m), 7

.49–7.44 (2H, m), 7.37–7.31 (1H, m), 7.15–7.07 (3H, m), 5.54–5.34 (1H, m), 5.28–5.09 (1H, m), 5.06–4.81 (3H, m), 4.65–4.42 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.27–1.99 (6H, m), 2.05 (3H, t, J = 18.8 Hz), 1.98–1.84 (2H, m).

[0541] [表24]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	7.75	11.41	100	6	19.15	4.63	90
2	13.05	6.78	33	7	19.60	4.53	67
3	15.70	5.64	30	8	21.45	4.14	36
4	16.00	5.54	15	9	23.80	3.74	41
5	17.05	5.20	15	10	25.30	3.52	42

[0542] [実施例87] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] -10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩

実施例47で得られた化合物 (50.0 mg, 0.0839 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (16.0 mg, 0.0839 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した後にテトラヒドロフラン (0.5 ml) を追加し、さらに1時間攪拌した。生じた固体をろ取り、テトラヒドロフランで洗浄した。得られた固体を減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶 (40.5 mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図18に、表25に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.19 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.80–7.41 (7H, m), 7.38–7.31 (1H, m), 7.15–7.08 (2H, m), 5.48–5.34 (1H, m), 5.24–5.11 (1H, m), 5.03–4.86 (3H, m), 4.63–4.50 (1H, m), 2.34–2.03 (10H, m), 2.00–1.86 (2H, m).

Found: C, 51.56; H, 4.38; Cl, 4.41; F, 12.08; N, 8.76; S, 3.97.

[0543] [表25]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	6.90	12.81	41	6	19.10	4.65	67
2	8.00	11.05	39	7	20.15	4.41	100
3	9.05	9.77	40	8	22.10	4.02	83
4	10.80	8.19	38	9	24.55	3.63	64
5	17.90	4.96	67	10	26.40	3.38	76

[0544] [実施例88] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン p-トルエンスルホン酸塩

実施例52で得られた化合物(40.0mg, 0.0639mmol)をテトラヒドロフラン(1.5ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(12.2mg, 0.0639mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を2回繰り返して得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返して得られた残留物に少量の2-プロパノールを加えて超音波処理し、析出している固体をろ取して減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶(41.5mg)を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図19に、表26に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.15 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.54 (1H, t, J = 72.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.47-7.43 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.27-7.19 (2H, m), 7.13-7.07 (3H, m), 5.39-5.20 (1H, m), 5.15-4.75 (4H, m), 4.56-4.38 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.26-2.00 (6H, m), 1.95-1.80 (2H, m).

Found: C, 52.29; H, 4.19; Cl, 4.17; F, 12.05; N, 8.65; S, 3.84.

[0545] [表26]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	6.75	13.10	100	6	16.70	5.31	34
2	8.15	10.85	28	7	18.10	4.90	34
3	12.20	7.25	21	8	18.70	4.75	76
4	12.85	6.89	32	9	20.65	4.30	25
5	15.00	5.91	29	10	22.10	4.02	41

[0546] [実施例89] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -
2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン-4-
イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.
2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン p-トルエンスルホン酸
塩

実施例53で得られた化合物 (40.0mg, 0.0641mmol) をテトラヒドロフラン (1.5ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (12.2mg, 0.0639mmol) を加えて室温で18.5時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残留物にエタノールを加えて再度減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返して得られた残留物に2-プロパノールを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。この操作を3回繰り返して得られた残留物にジエチルエーテルを加えて超音波処理し、減圧下濃縮した。得られた残留物に再度ジエチルエーテルを加えて超音波処理し、析出している固体をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して減圧下乾燥することで、標記化合物の結晶 (19.8mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図20に、表27に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.15 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.48-7.43 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.14-7.06 (3H, m), 5.47-5.28 (1H, m), 5.19-5.03 (1H, m), 5.02-4.78 (3H, m), 4.61-4

.43 (1H, m), 4.02 (3H, s), 2.30–1.95 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.02 (3H, t, J = 18.8 Hz), 1.94–1.83 (2H, m).

Found: C, 52.31; H, 4.65; Cl, 4.21; F, 11.52; N, 8.12; S, 4.05.

[0547] [表27]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	6.65	13.29	100	6	17.05	5.20	72
2	9.05	9.77	24	7	18.10	4.90	40
3	11.20	7.90	23	8	19.60	4.53	44
4	12.90	6.86	21	9	22.85	3.89	32
5	14.25	6.22	29	10	25.85	3.45	38

[0548] [実施例90] 5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] -2-[7-(1,1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] -10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン ベンゼンスルホン酸塩

実施例43で得られた化合物 (100 mg, 0.169 mmol) とベンゼンスルホン酸 (28.1 mg, 0.178 mmol) に80%含水2-プロパノール (825 μL) を加え、40°Cで約14時間攪拌した。析出した固体をろ取り、室温で終夜乾燥することで、標記化合物の結晶 (117 mg) を得た。得られた化合物の結晶について、元素分析および粉末X線回折測定を行った。粉末X線回折パターンを図21に、表28に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (d値)、及び相対強度を記載する。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 9.20 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.17–8.11 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.88–7.83 (1H, m), 7.61–7.56 (2H, m), 7.55–7.49 (1H, m), 7.37–7.28 (4H, m), 7.15–7.10 (1H, m), 5.54–5.40 (1H, m), 5.27–5.14 (1H, m), 5.05–4.84 (3H, m), 4.63–4.50 (1H, m), 2.31–2.00 (9H, m), 1.99–1.86 (2H, m).

Found: C, 52.92; H, 4.31; Cl, 4.46; F, 12.60; N, 8.96; S, 4.09.

[0549]

[表28]

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	6.20	14.26	100	6	18.03	4.92	30
2	10.16	8.71	17	7	18.65	4.76	55
3	12.45	7.11	93	8	22.29	3.99	25
4	14.89	5.95	80	9	22.53	3.95	32
5	17.22	5.15	24	10	26.55	3.36	39

[0550] 以下に試験例を示す。

[0551] [試験例1] SK-N-SH細胞に対するコロニー形成阻害活性評価

最終濃度10%牛胎児血清 (GE Healthcare #SH30910.03) を含むEMEM培地 (Thermo Fisher Scientific #11095-080) に懸濁したヒト神経芽腫細胞株SK-N-SH (European Collection of Authenticated Cell Cultures) を室温で1000 rpmで3分間遠心処理し、上清を除去した。bFGF (Peprotech #100-18B), EGF (Peprotech #AF-100-15), B27 (Thermo Fisher Scientific #12587-010) を含むDMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific #11330-032) 培地 (以下NS培地とする) 10 mLで細胞を懸濁し、室温で1000 rpmで3分間遠心処理し、上清を除去した。NS培地10 mLで細胞を懸濁し、 1.78×10^5 個/1 mLの細胞濃度に調製した (以下液Aとする)。40 mLのMethoCult H4100 (STEMCELL Technologies, #04100) と60 mLのNS培地を混合した (以下液Bとする)。液Aと液Bを3:5の割合で混合し、384穴プレート (Corning #3827) の各ウェルへ30 μ Lずつ分注し、37°C、5%CO₂下で24時間培養した。続いてDMSOで所定の濃度に希釈した実施例の化合物溶液をD300eデジタルディスペンサー (Tecan) を用いて添加し、37°C、5% CO₂下、1週間培養した。培養後、CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay (Promega #G9682) を用いて付属マニュアルに従い反応後、プレートリーダーで各ウェルの発光を測定した。化合物添加群 (T)、化合物非添加群 (C)、細胞非添加群 (B) の発光量より、次式に基づき細胞生存率を算出した。

[0552] [数1]

$$\text{細胞生存率 (\%)} = \left[\frac{(T - B)}{(C - B)} \right] \times 100$$

[0553] 化合物のSK-N-SH細胞のコロニー形成阻害を50%阻害する濃度（IC₅₀値）は、各濃度における細胞生存率と化合物濃度を片対数プロットして算出した。結果を表29に示す。

[0554] [試験例2] SH-SY5Y細胞、NCI-H446細胞、ARPE-19細胞に対する増殖阻害活性評価

Freedom EVO 150 (Tecan Trading AG) により実施例の化合物を希釈調製後（10 mMから19.5 μMまで、あるいは1 mMから1.95 μMまでの公比2、10濃度）、Echo555 (Labcyte Inc.) を用いて384穴組織培養用プレート (Thermo Fisher Scientific # 142761) に化合物を100 nL/wellずつ添加した（最終濃度25000 nMから48.8 nMあるいは2500 nMから4.88 nM）。作製した化合物入りプレートは使用時まで-30℃にて保管し、使用時に解凍して用いた。

ヒト神経芽腫細胞株SH-SY5Y (European Collection of Authenticated Cell Cultures) は最終濃度15%牛胎児血清 (Hyclone #SH30084.03あるいは#SH30910.03) を含むMEM/F12培地 (Thermo Fisher Scientific #11095ならびに#11765)、ヒト小細胞肺癌株NCI-H446 (American Type Culture Collection) は最終濃度10%牛胎児血清を含む RPMI1640培地 (Thermo Fisher Scientific #11875)、ヒト網膜色素上皮細胞株ARPE-19 (American Type Culture Collection) は最終濃度10%牛胎児血清を含むDMEM/F12培地 (Thermo Fisher Scientific #11330) で継代維持した。各細胞株はTrypLE Express (Thermo Fisher Scientific #12605) で剥離回収した後、室温で1000 rpmで5分間遠心処理し、上清を除去した。同様の培地で細胞を懸濁し、SH-SY5Y細胞を20000個/1 mL、NCI-H446細胞を50000個/1 mL、ARPE-19細胞を10000個/1 mLの細胞濃度に調製し、化合物入りプレートの各ウェルへ40 μLずつ分注した (day 0)。37℃、5% CO₂下、3日間培養した。化合物添加当日 (day 0) ならびに化合物添加3日後 (day 3) にATP測定用試薬であるCellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega #G9242) を10 μL/wellずつ各ウェルに添加し、EnVisionで各ウェルの発光量を測定した。化合物添加当日の発光量(C0)、3日間培養後の化合物非添加群(C3)および化合物添加群(T3)の発光量より、次式に基づき細胞増殖率を

算出した。

[0555] [数2]

$$\text{細胞増殖率 (\%)} = [(T3 - C0) / (C3 - C0)] \times 100$$

[0556] 化合物の各細胞の増殖を50%阻害する濃度 (GI50値) は、各濃度における細胞増殖率と化合物濃度を片対数プロットして算出した。結果を表29に示す

。

[0557]

[表29-1]

実施例 No.	試験例 1	試験例 2		
	SK-N-SH	SH-SY5Y	NCI-H446	ARPE-19
	IC50 (nM)	GI50 (nM)	GI50 (nM)	GI50 (nM)
1-1	12.1	289	142	664
1-2	595	5020	4590	12200
2	25.0	213	178	601
3	68.1	184	123	466
4	85.7	540	393	1210
5-1	96.7	1020	855	2660
6-1	6.38	64.1	55.0	173
6-2	1260	7260	6300	15400
7-1	11.0	80.6	48.3	276
7-2	775	4510	3950	24200
8	4.70	60.5	44.5	361
9	4.92	118	92.9	357
10	13.7	369	125	1720
11	1.39	25.4	13.4	42.8
12	18.7	217	177	828
13	40.5	366	248	1590
14	10.4	128	96.4	460
15	162	2390	1920	6130
16	35.5	1040	477	1650
17	94.7	1990	1250	5850
18	23.7	570	492	1716
19	1.70	40.2	18.5	90.2
20	25.6	141	181	1730
21	53.9	1110	549	4160
22	17.3	170	108	519
23	78.8	569	266	1490
24	3.93	57.0	48.8	5250
25	27.3	695	625	2240
26	29.3	677	394	1710
27	7.08	118	114	368
28-2	9.92	168	160	852

[0558] [表29-2]

29		2.48		49.0	23.0	94.3
30		2.95		43.0	22.8	96.3
31		43.0		680	613	2910
32		69.7		1370	1350	4240
33		19.9		229	204	1060
34		3.44		21.7	12.6	53.9
35		1.79		53.7	32.5	138
36		37.5		398	333	815
37		15.3		224	63.0	577
38		53.5		1260	658	6430
39		30.7		982	511	3020
40		13.6		197	108	680
41		2370		15800	12200	23800
42		43.0		945	467	3710
43		1.95		83.1	40.7	141
44		2.93		79.5	44.3	233
45		11.8		115	89.9	412
46		110		1610	599	3670
47		2.12		55.6	27.4	122
48		3.75		82.5	53.1	151
49		4.00		152	96.7	265
50		2.66		110	79.1	644
51		2.60		52.4	27.0	111
52		2.25		58.8	43.8	178
53		3.38		68.7	35.2	238
54		3.44		49.7	53.9	216
55		27.4		547	458	3680
56		43.9		987	823	3420
57		4.01		54.7	39.0	173
58		2.70		48.9	34.1	186
59		0.520		23.6	13.6	68.2
60		1.21		30.7	22.7	103

[0559]

[表29-3]

61		3.38		114	51.4	242
62		29.6		822	580	2230
63		2.51		59.1	30.2	124
64		56.0		986	590	2240
65		4.21		146	94.5	278
66		4.34		95.7	51.5	234
67		5.97		164	130	504
68		21.2		362	113	438
69		2.79		80.3	46.5	167
70		8.26		108	82.3	627

[0560] [試験例3] 多種類細胞に対する増殖阻害活性評価

ヒト前立腺がん細胞株LNCaP clone FGC (American Type Culture Collection)は最終濃度10%牛胎児血清 (Hyclone #SH30910.03) を含むRPMI1640培地 (富士フィルム和光純薬 #187-02705)、ヒト食道がん細胞株TE10 (理化学研究所バイオリソースセンター)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地 (Thermo Fisher Scientific #11875)、ヒト食道がん細胞株TE14 (理化学研究所バイオリソースセンター)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地 (Thermo Fisher Scientific #11875)、ヒト頭頸部がん細胞株Detroit 56 2 (American Type Culture Collection)は最終濃度10%牛胎児血清を含むEMEM培地 (富士フィルム和光純薬 #051-07615)、ヒト頭頸部がん細胞株HSC3 (理化学研究所バイオリソースセンター)は最終濃度10%牛胎児血清を含むEMEM培地 (富士フィルム和光純薬 #051-07615)、ヒト白血病細胞株AML193 (American Type Culture Collection)は最終濃度5%牛胎児血清およびITS Liquid Media Supplement (SIGMA I3146)および最終濃度5 ng/mL human GM-CSF (Miltenyi Biotec #130-095-372) を含むIMDM培地 (Thermo Fisher Scientific #12440)、ヒト肺がん細胞株NCI-H1395 (American Type Culture Collection)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地 (富士フィルム和光純薬 #187-02705)、ヒト肺がん細胞株NCI-H23 (American Type Culture Collec

tion)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地（富士フィルム和光純薬 #187-02705）、ヒト黒色腫細胞株A375(American Type Culture Collection)は最終濃度10%牛胎児血清を含むDMEM培地（富士フィルム和光純薬 #043-30085）、ヒト膵臓がん細胞株BxPC-3(American Type Culture Collection)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地（富士フィルム和光純薬 #187-02705）、ヒト肺がん細胞株LK-2 (Health Science Research Resources Bank)は最終濃度10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地（Thermo Fisher Scientific #11875）で継代維持した。各細胞株はTrypLE Express (Thermo Fisher Scientific #12605)で剥離回収した後、室温で1000 rpmで5分間遠心処理し、上清を除去した。同様の培地で細胞を懸濁し、各細胞を20000個/1 mLの細胞濃度に調製し、96穴プレート（Corning #3904）の各ウェルへ100 μ Lずつ分注し、37°C、5%CO₂下で24時間培養した。続いて各培地で所定の濃度に希釈した実施例の化合物溶液を各ウェルへ50 μ Lずつ添加し(day1)、37°C、5% CO₂下、3日間培養した。化合物添加当日(day 1)ならびに化合物添加3日後(day 4)にATP測定用試薬であるCellTiter-Glo 2.0 Assay(Promega #G9242)を30 μ L/wellずつ各ウェルに添加し、EnVisionで各ウェルの発光量を測定した。化合物添加当日の発光量(C1)、3日間培養後の化合物非添加群(C4)および化合物添加群(T4)の発光量より、次式に基づき細胞増殖率を算出した。

[0561] [数3]

$$\text{細胞増殖率 (\%)} = [(T4 - C1) / (C4 - C1)] \times 100$$

[0562] 化合物の各細胞の増殖を50%阻害する濃度（GI50値）は、各濃度における細胞増殖率と化合物濃度を片対数プロットして算出した。結果を表30に示す。

[0563]

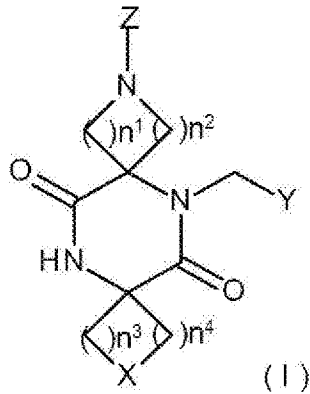
[表30]

	実施例						
	1-1	2	10	43	51	53	54
細胞株	GI50(nM)						
LNCaP	—	—	—	5.86	4.04	9.99	7.61
TE10	13.8	—	—	10.6	—	—	—
TE14	41.5	—	—	18.0	—	—	—
Detroit562	71.0	—	—	9.64	—	—	—
HSC3	93.3	—	—	66.0	—	—	—
AML193	30.1	90.4	105	—	—	—	—
NCI-H1395	73.9	—	—	—	—	—	—
NCI-H23	64.6	—	—	—	—	—	—
A375	26.7	—	95.1	—	—	—	—
BxPC3	48.7	—	160	—	—	—	—
LK2	21.3	—	75.9	—	—	—	—

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



[式 (I) 中、

Zは、下記(i)から(iii)のいずれかを示し、

(i) 酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基

(該9または10員の2環式芳香族複素環基は、下記A群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)、

(ii) 1～3個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、またはフェニル基

(該6員の芳香族複素環基、およびフェニル基は、下記B群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)、

(iii) $-CO-R^1$

(R^1 は、1または2個の窒素原子を環内に有する4～6員の脂肪族複素環基、1または2個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選ばれる1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基、またはフェニル基を示し、

該脂肪族複素環基、芳香族複素環基、2環式芳香族複素環基、および

フェニル基は、下記C群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、

n^1 および n^2 は、それぞれ独立に、1～3の整数を示し、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立に、1～3の整数を示し、

Xは、 CR^2R^3 、硫黄原子、酸素原子、または NR^4 を示し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、またはエチニル基を示すか、

R^2 と R^3 が結合する炭素原子と一緒にあって、1または2個の窒素原子を環内に有する3～6員の不飽和結合を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよく、

R^4 は、水素原子または C_1-C_6 アルキル基を示し、

Yは、フェニル基、1または2個の窒素原子を環内に有する6員の芳香族複素環基、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択される1～3個のヘテロ原子を環内に有する9または10員の2環式芳香族複素環基

(該フェニル基、芳香族複素環基、および2環式芳香族複素環基は、下記D群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)を示す]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

A群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、ビニル基、エチニル基、シアノ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_3-C_6 シクロアルコキシ基、(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、(C_1-C_6 アルキル)カルボニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)カルボニル基、アジド基、およびジアジリン基。

B群：ハロゲン原子、エチニル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコ

キシ基、および C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基。

C群：ハロゲン原子、シアノ基、エチニル基、および C_1-C_6 アルキル基。

D群：ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、エチニル基、アジド基、およびジアジリン基。

[請求項2] Zが、1または2個の窒素原子を環内に有する10員の2環式芳香族複素環基であり、

該10員の2環式芳香族複素環基は、下記E群からそれぞれ独立に選ばれる置換基を1または2個有していてもよく、

n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

E群：ハロゲン原子、エチニル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基、および C_3-C_6 シクロアルコキシ基。

[請求項3] Zが、チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、またはピリドピリミジニル基であり、

該チエノピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、シンノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、およびピリドピリミジニル基は、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個有しており、

n^1 および n^2 が、いずれも1である、請求項1に記載の化合物またはそ

の製薬上許容される塩。

[請求項4]

Zが、 $-CO-R^5$ であり、

R^5 は、フェニル基、ピリジル基、またはアゼチジニル基を示し、
該フェニル基、ピリジル基、およびアゼチジニル基は、下記F群から
それぞれ独立に選ばれる置換基を1～3個有していてもよく、
 n^1 および n^2 が、それぞれ独立に、1または2である、請求項1に記載
の化合物またはその製薬上許容される塩。

F群：ハロゲン原子、および C_1-C_6 アルキル基。

[請求項5]

n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、 CF_2 である、

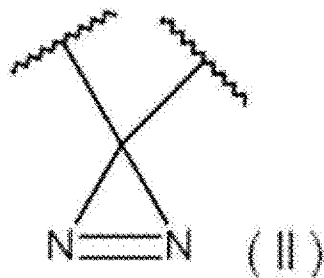
請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容
される塩。

[請求項6]

n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、下記式 (II) である、

[化2]



請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容
される塩。

[請求項7]

Yが、フェニル基、またはピリジル基であり、

該フェニル基およびピリジル基は、下記G群からそれぞれ独立に選ば
れる置換基を1または2個有していてもよい、請求項1から6のいづ
れか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

G群：ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよ
い C_1-C_6 アルキル基、および、1～3個のハロゲン原子で置換され

ていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基。

[請求項8]

Zが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群から独立に選ばれる置換基を1または2個有しているキナゾリル基であり、

n^1 および n^2 が、いずれも1であり、

n^3 および n^4 が、いずれも2であり、

Xが、 CF_2 であり、

Yが、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル基、および1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ基からなる群より独立に選ばれる置換基を1または2個有しているフェニル基である、

請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

下記群から選ばれるいずれか1つの請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-{[4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル]メチル}-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

2-[2-クロロ-7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン、

2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メトキシキナゾリン

− 4 − イル] − 5 − { [4 − ジフルオロメトキシ − 3 − フルオロフェニル] メチル} − 10, 10 − ジフルオロ − 2, 5, 13 − トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン − 6, 14 − ジオン、

(−) − 2 − (4 − クロロ − 2, 6 − ジフルオロベンゾイル) − 6 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 11, 11 − ジフルオロ − 2, 6, 14 − トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン − 7, 15 − ジオン、

(+) − 6 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 2 − [(5 − クロロ − 3 − フルオロピリジン − 2 − イル) カルボニル] − 11, 11 − ジフルオロ − 2, 6, 14 − トリアザジスピロ [4. 2. 5⁸. 2⁵] ペンタデカン − 7, 15 − ジオン、

7 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 3 − [(3 − エチルアゼチジン − 1 − イル) カルボニル] − 12, 12 − ジフルオロ − 3, 7, 15 − トリアザジスピロ [5. 2. 5⁹. 2⁶] ヘキサデカン − 8, 16 − ジオン、

2 − (6 − ブチルピリミジン − 4 − イル) − 5 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 10, 10 − ジフルオロ − 2, 5, 13 − トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン − 6, 14 − ジオン、

5 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 2 − [7 − (ジフルオロメトキシ) キナゾリン − 4 − イル] − 10, 10 − ジフルオロ − 2, 5, 13 − トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン − 6 − 14 − ジオン、

5 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 2 − [7 − (ジフルオロメトキシ) − 2 − メトキシキナゾリン − 4 − イル] − 10, 10 − ジフルオロ − 2, 5, 13 − トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン − 6, 14 − ジオン、および

5 − [(4 − クロロ − 3 − フルオロフェニル) メチル] − 2 − [7 −

(1, 1-ジフルオロエチル) - 2-メトキシキナゾリン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオン。

[請求項10] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] - 2-[7-(1, 1-ジフルオロエチル) キナゾリン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。

[請求項11] 請求項1に記載の2-[7-(1, 1-ジフルオロエチル) - 2-メトキシキナゾリン-4-イル] - 5-{ [4-ジフルオロメトキシ-3-フルオロフェニル] メチル} - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。

[請求項12] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] - 2-[7-(ジフルオロメトキシ) キナゾリン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6-14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。

[請求項13] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] - 2-[7-(ジフルオロメトキシ) - 2-メトキシキナゾリン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。

[請求項14] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル) メチル] - 2-[7-(1, 1-ジフルオロエチル) - 2-メトキシキナゾリン-4-イル] - 10, 10-ジフルオロ-2, 5, 13-トリアザジスピロ [3. 2. 5⁷. 2⁴] テトラデカン-6, 14-ジオンまたはその製薬上許容される塩。

- [請求項15] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 塩酸塩。
- [請求項16] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6-14-ジオン 塩酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.80 \pm 0.2、13.85 \pm 0.2、15.25 \pm 0.2、17.20 \pm 0.2、18.65 \pm 0.2、19.65 \pm 0.2、21.75 \pm 0.2、23.20 \pm 0.2、24.40 \pm 0.2、および25.35 \pm 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項17] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩。
- [請求項18] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシキナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ [3.2.5⁷.2⁴] テトラデカン-6,14-ジオン 塩酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8.34 \pm 0.2、10.40 \pm 0.2、12.15 \pm 0.2、16.20 \pm 0.2、17.70 \pm 0.2、19.15 \pm 0.2、20.45 \pm 0.2、22.75 \pm 0.2、24.50 \pm 0.2、および25.90 \pm 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくと

も5つのピークを有する結晶。

[請求項19] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン シュウ酸塩。

[請求項20] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン シュウ酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、10.10 \pm 0.2、12.35 \pm 0.2、13.30 \pm 0.2、17.05 \pm 0.2、17.75 \pm 0.2、18.70 \pm 0.2、20.55 \pm 0.2、23.25 \pm 0.2、25.25 \pm 0.2、および29.30 \pm 0.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項21] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンサルホン酸塩。

[請求項22] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン メタンサルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.85 \pm 0.2、10.82 \pm 0.2、11.69 \pm 0.2、13.77 \pm 0.2、15.67 \pm 0.2、16.30 \pm 0.2

、18.39±0.2、20.49±0.2、22.88±0.2、および26.17±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項23] 請求項1に記載の5-[4-クロロ-3-フルオロフェニル]メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン メタンシルホン酸塩。

[請求項24] 請求項1に記載の5-[4-クロロ-3-フルオロフェニル]メチル]-2-[7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6-14-ジオン メタンシルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、8.15±0.2、11.25±0.2、12.40±0.2、15.75±0.2、17.20±0.2、18.95±0.2、20.45±0.2、22.95±0.2、23.60±0.2、および24.60±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項25] 請求項1に記載の5-[4-クロロ-3-フルオロフェニル]メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン エタンシルホン酸塩。

[請求項26] 請求項1に記載の5-[4-クロロ-3-フルオロフェニル]メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン エタンシルホン酸塩の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折に

において、 5.82 ± 0.2 、 7.71 ± 0.2 、 9.31 ± 0.2 、 11.72 ± 0.2 、 15.31 ± 0.2 、 16.55 ± 0.2 、 18.36 ± 0.2 、 18.62 ± 0.2 、 19.23 ± 0.2 、および 23.38 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項27] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン エタンスルホン酸塩 水和物の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.87 ± 0.2 、 9.40 ± 0.2 、 10.74 ± 0.2 、 13.83 ± 0.2 、 15.66 ± 0.2 、 16.28 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 18.15 ± 0.2 、 18.93 ± 0.2 、および 20.29 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項28] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項29] 請求項1に記載の5-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-2-[7-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-4-イル]-10,10-ジフルオロ-2,5,13-トリアザジスピロ[3.2.5⁷.2⁴]テトラデカン-6,14-ジオン ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、 6.20 ± 0.2 、 10.16 ± 0.2 、 12.45 ± 0.2 、 14.89 ± 0.2 、 17.22 ± 0.2 、 18.03 ± 0.2 、 18.65 ± 0.2 、 22.29 ± 0.2 、 22.53 ± 0.2

、および26.55±0.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項30] 請求項1から29のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項31] 請求項1から29のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶を有効成分とする抗がん剤。

[請求項32] がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、請求項31に記載の抗がん剤。

[請求項33] 請求項1乃至29のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[請求項34] がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、請求項33に記載の治療方法。

[請求項35] がんの治療のための請求項1乃至29のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶。

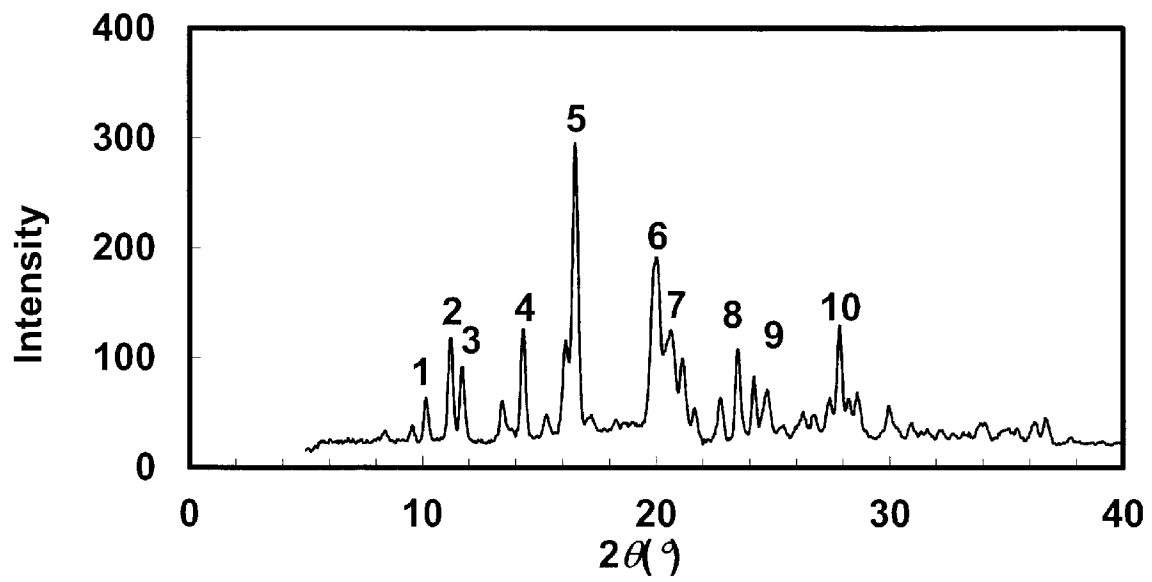
[請求項36] がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神

経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、請求項 35 に記載の化合物、その製薬上許容される塩または結晶。

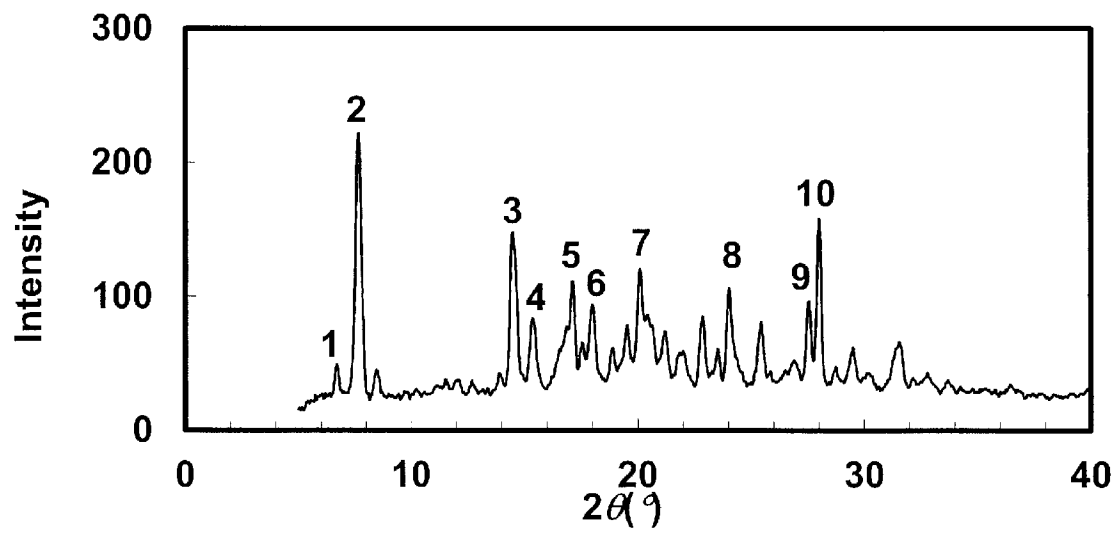
[請求項37] がんを治療するために用いるための医薬組成物の製造における、請求項 1 乃至 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩または結晶の使用。

[請求項38] がんが、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、膀胱がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、睾丸がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、または筋肉腫である、請求項 37 に記載の使用。

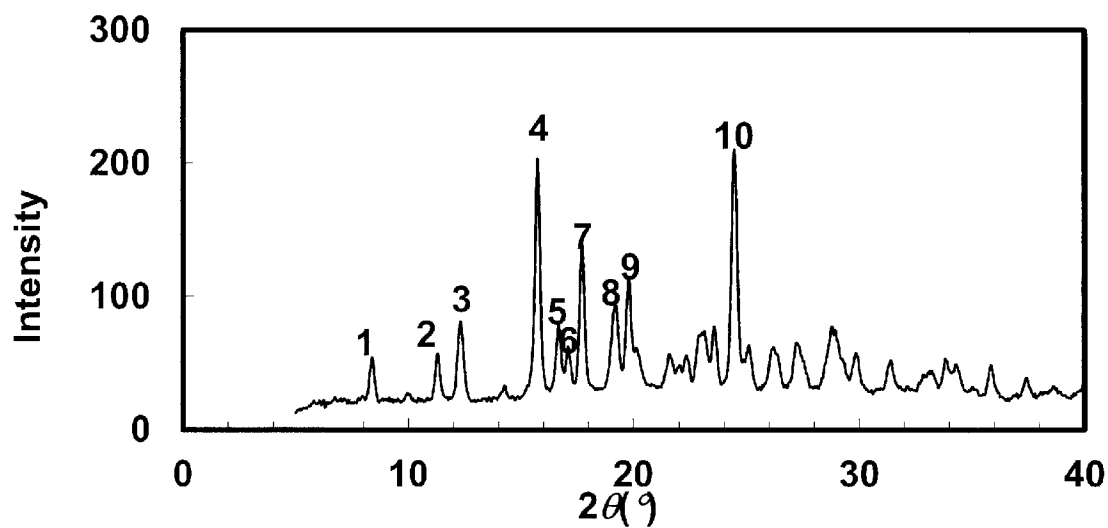
[図1]



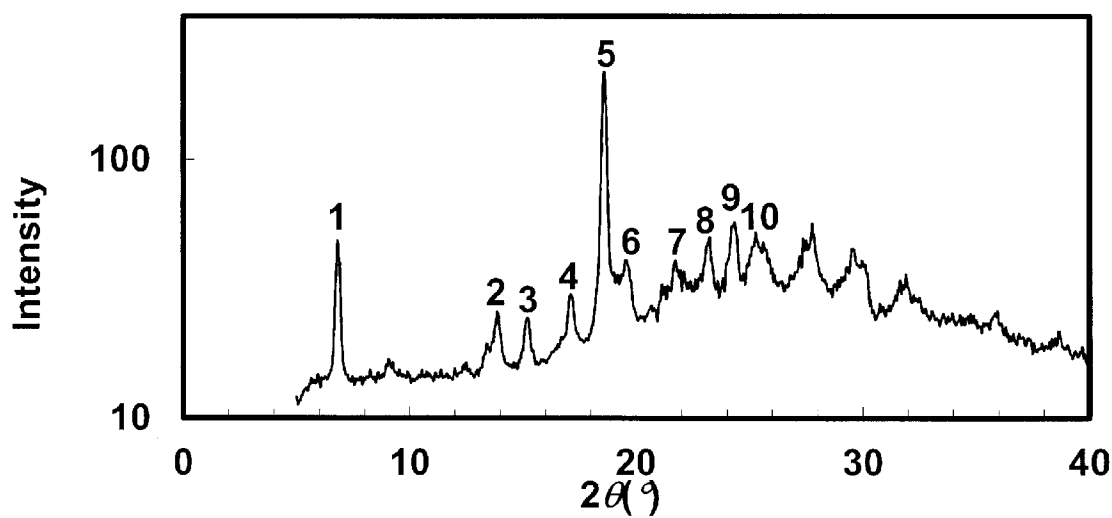
[図2]



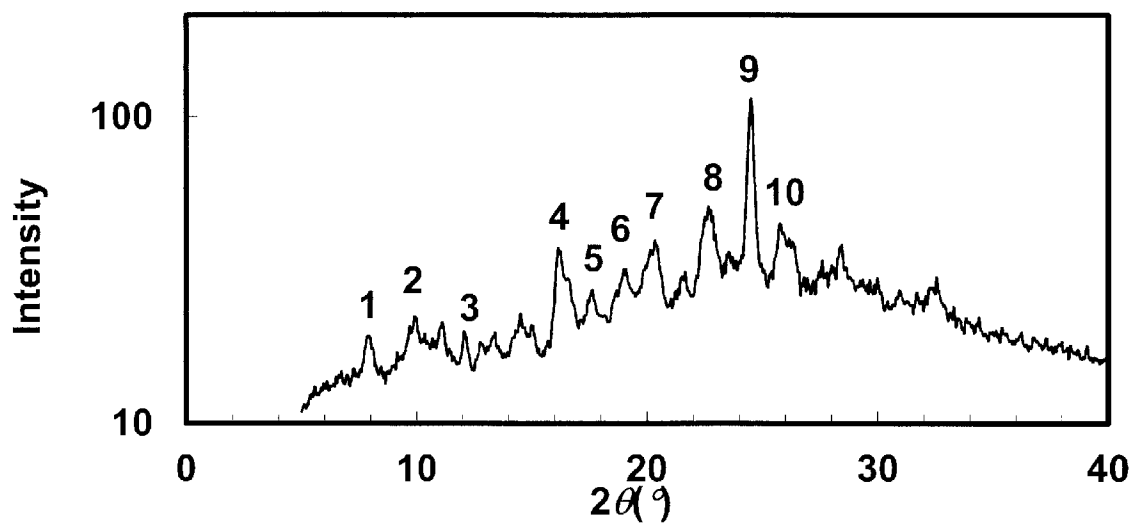
[図3]



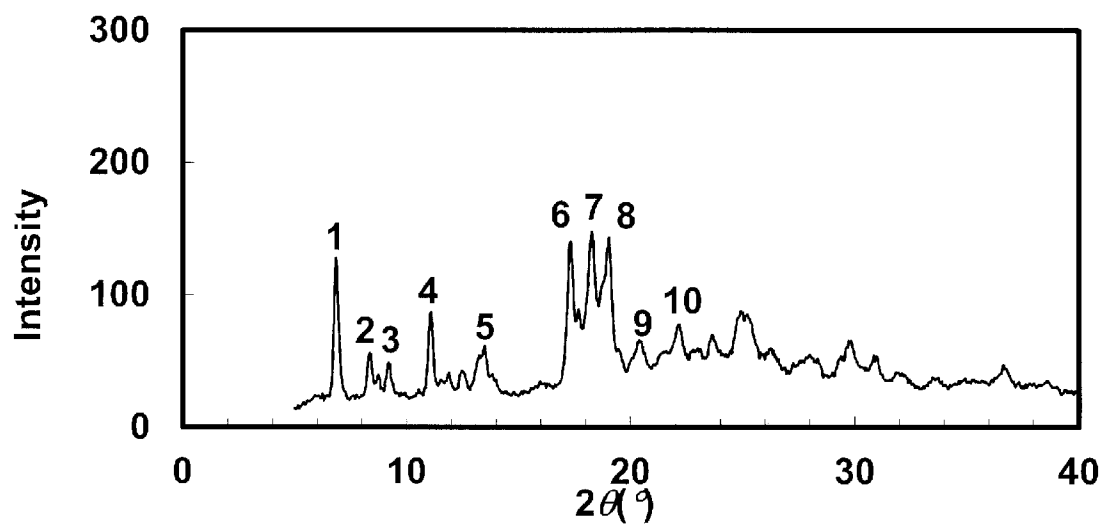
[図4]



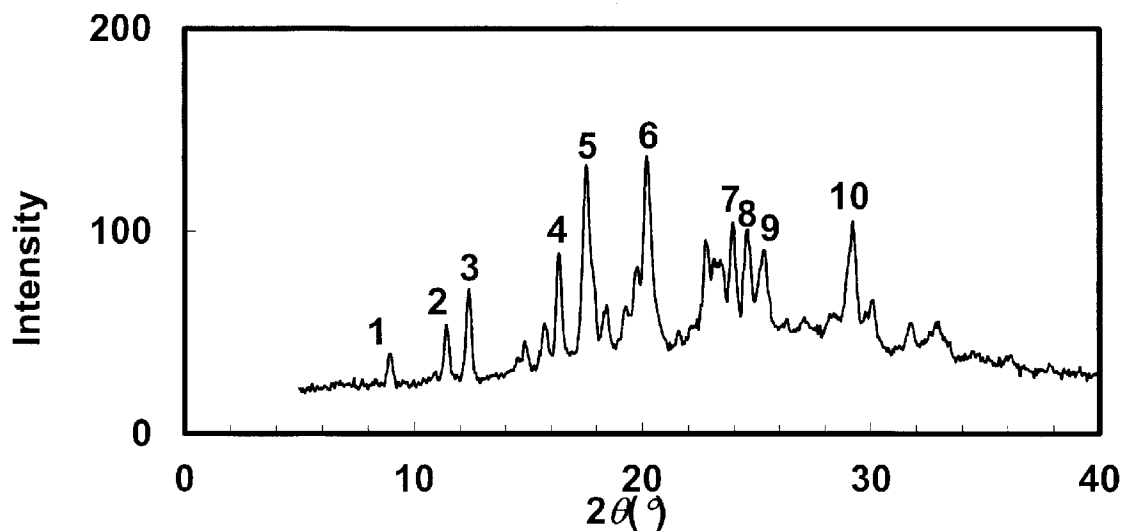
[図5]



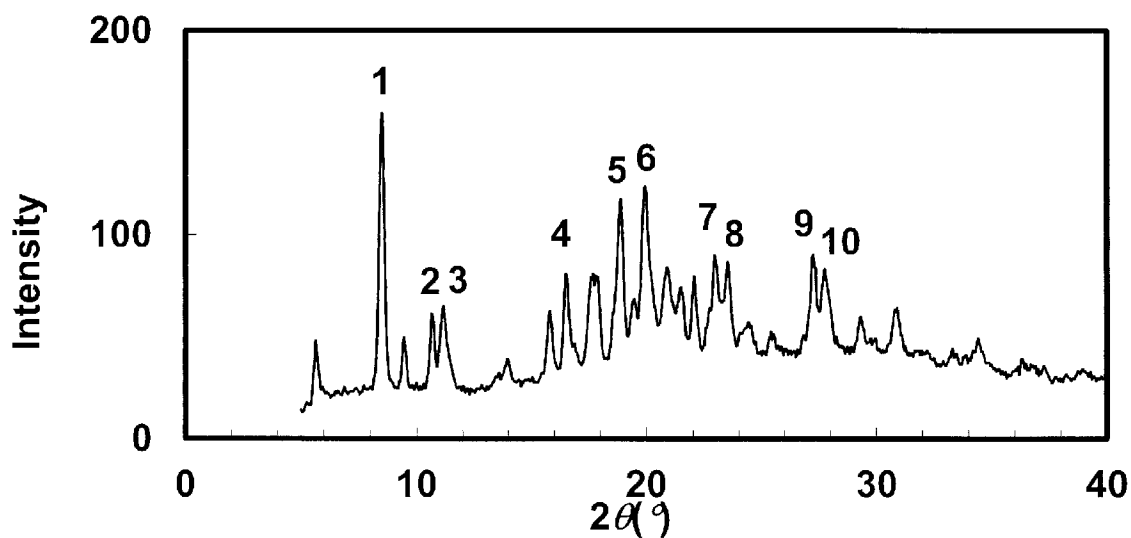
[図6]



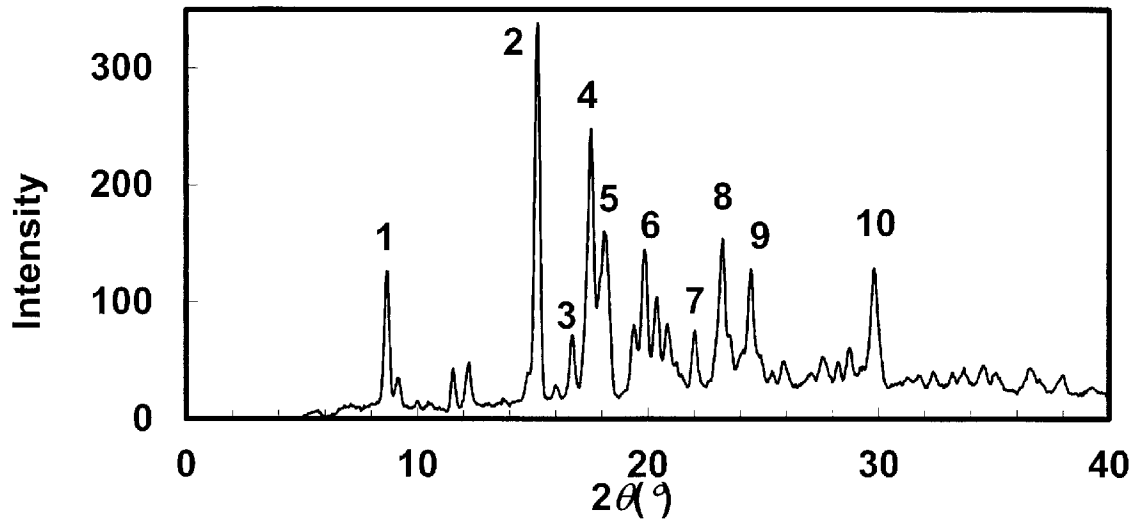
[図7]



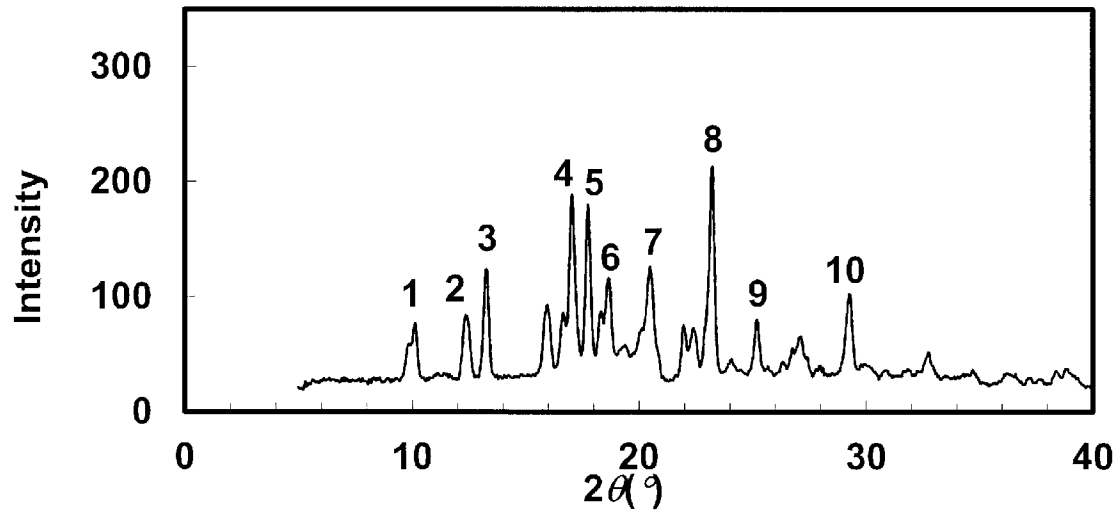
[図8]



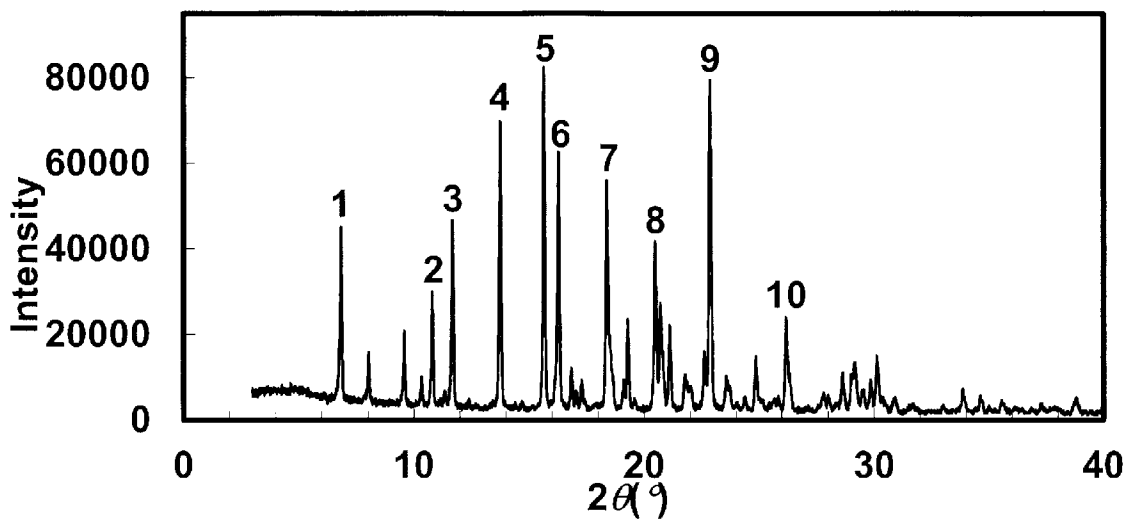
[図9]



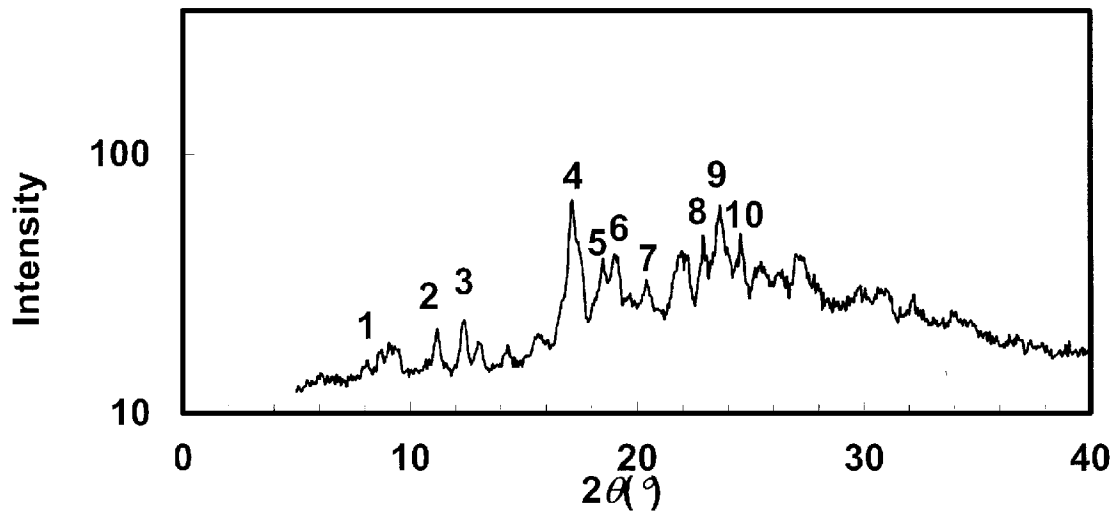
[図10]



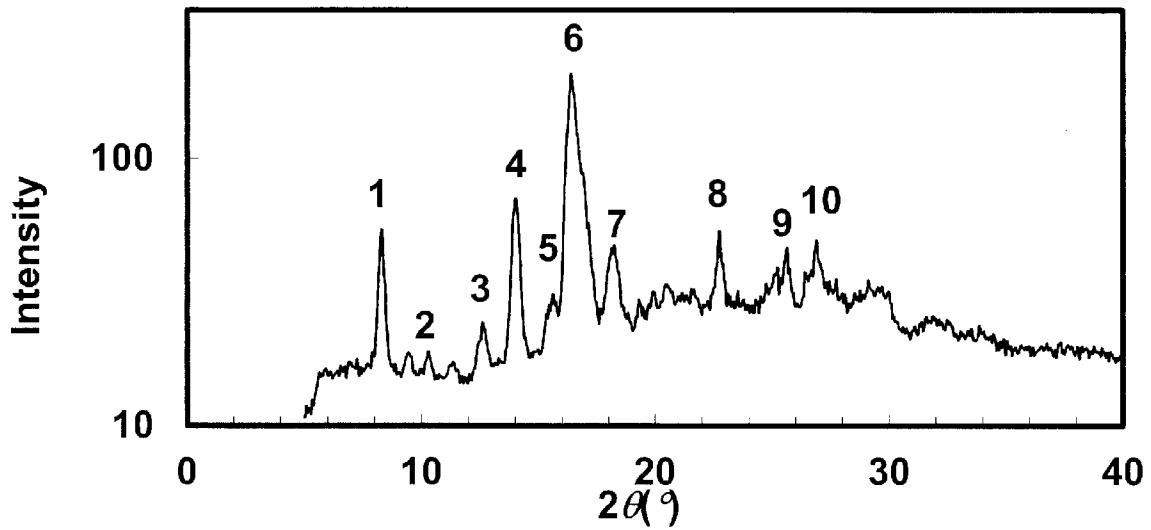
[図11]



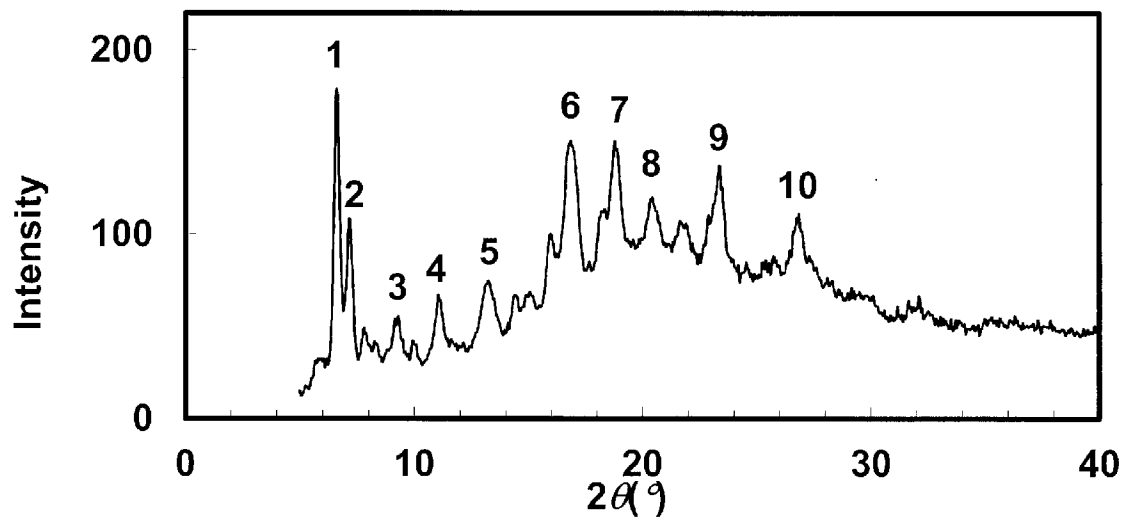
[圖12]



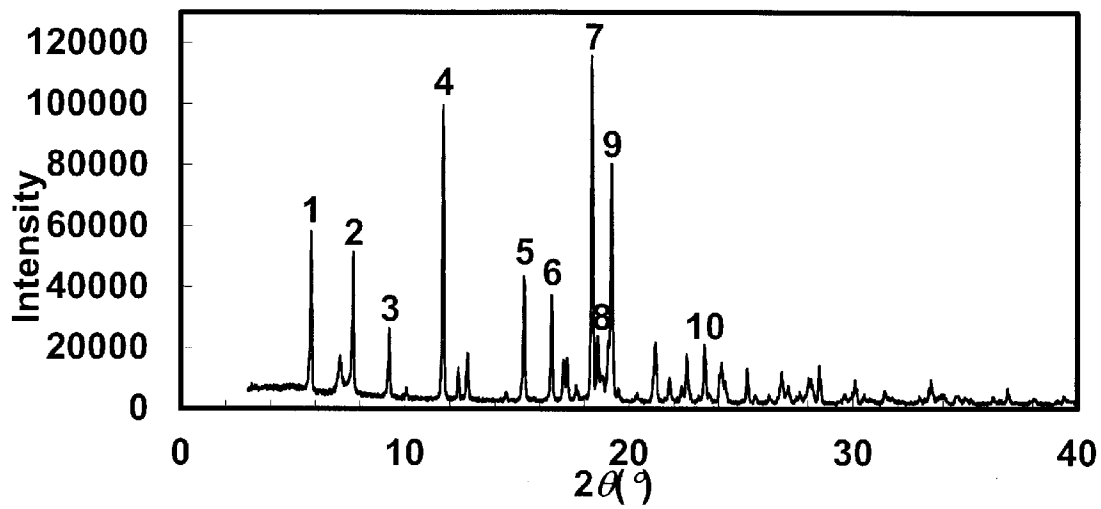
[圖13]



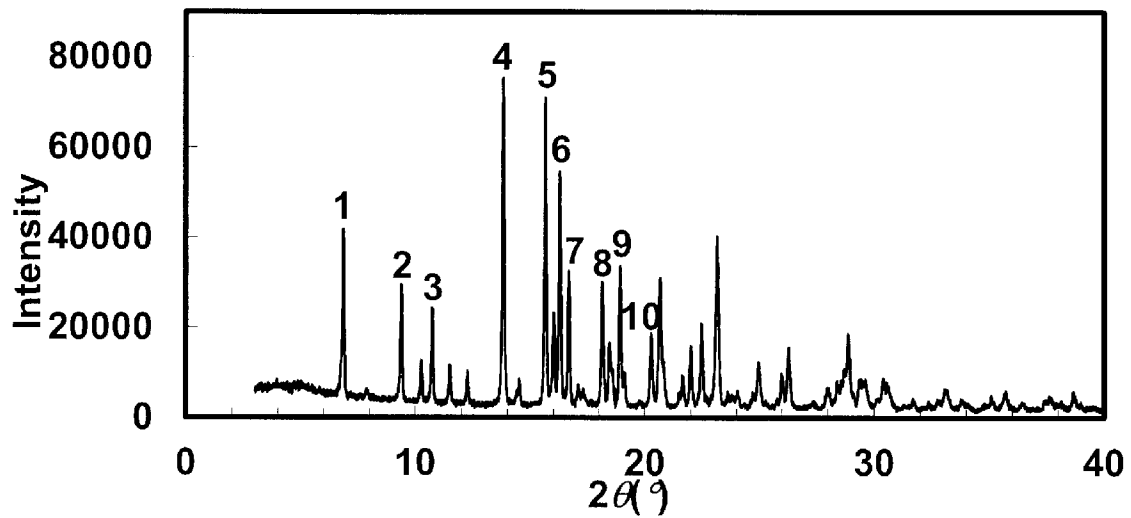
[圖14]



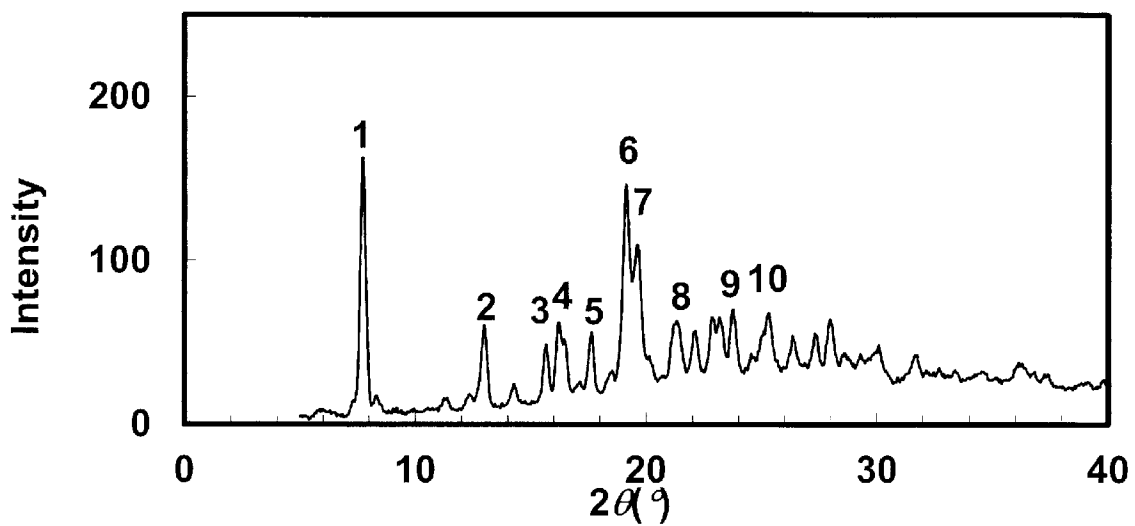
[圖15]



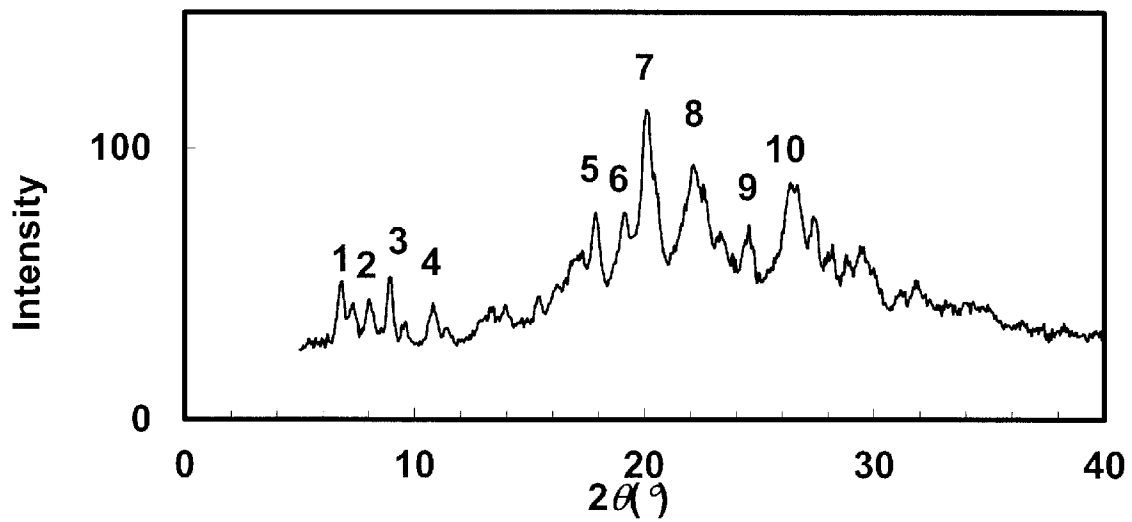
[圖16]



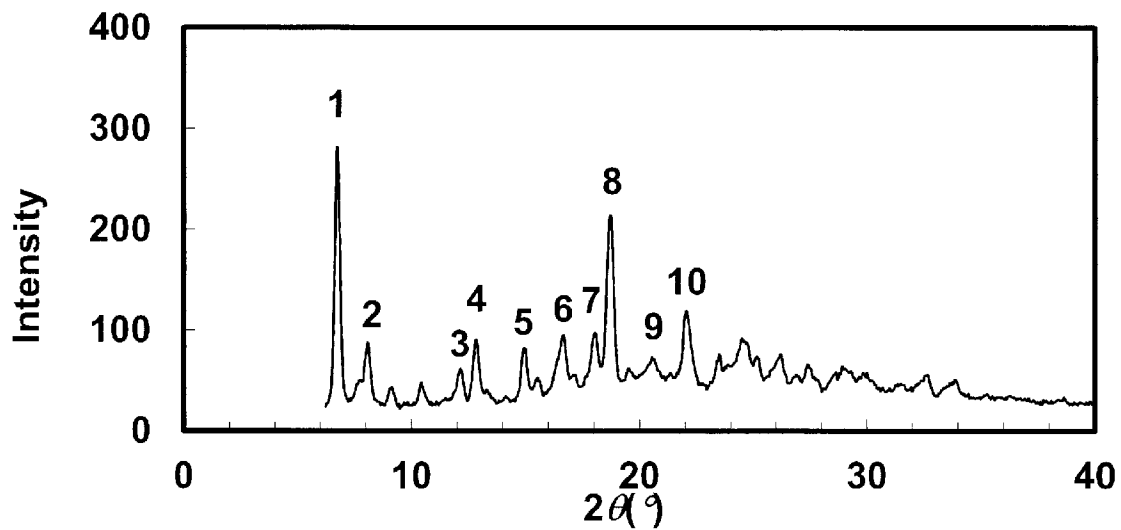
[圖17]



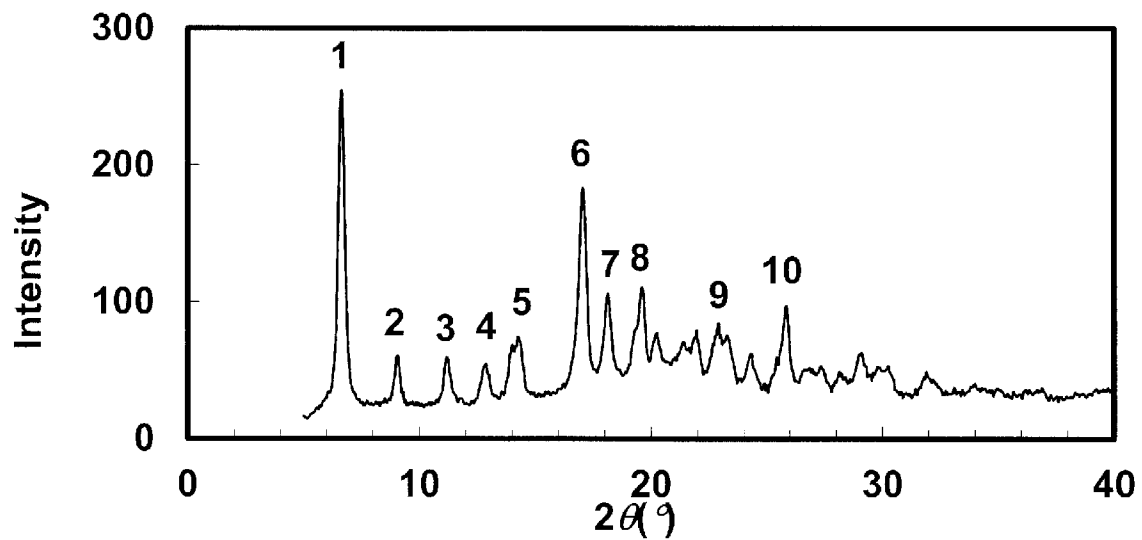
[18]



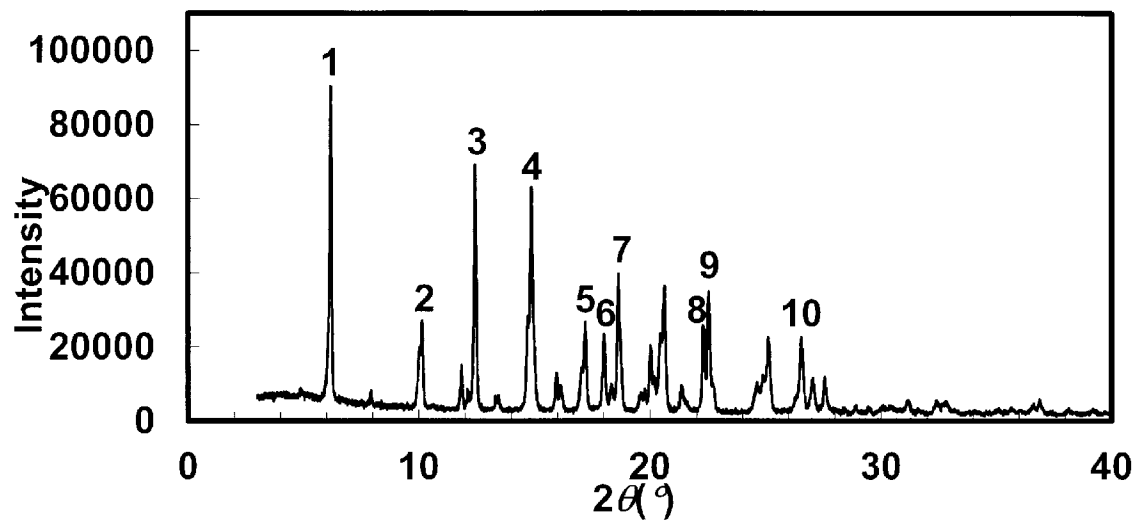
[19]



[20]



[図21]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/021849

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 495/20(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 487/20(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/499(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i
 FI: C07D471/10 102; A61P35/00; A61P35/02; C07D487/20; C07D519/00 311; C07D519/00 301; C07D495/20; A61K31/499; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/502; A61K31/506; C07D487/10 CSP

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P35/00; A61P35/02; C07D471/10; C07D495/20; C07D487/10; C07D487/20; C07D519/00; A61K31/499; A61K31/502; A61K31/506; A61K31/517; A61K31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPlus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/035581 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29.04.2004 (2004-04-29) claim 1, examples 2(34), 2(37), after page 3, 5, 25, etc.	1-2, 7, 30-38
A	entire text	3-6, 8-29
X	JP 2002-348288 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04.12.2002 (2002-12-04) claim 1, examples 2(34), 2(37), after page 3, 5, 13, etc.	1-2, 7, 30-38
A	entire text	3-6, 8-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* 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
11 August 2020 (11.08.2020)

Date of mailing of the international search report
25 August 2020 (25.08.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/021849

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/074770 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26.09.2002 (2002-09-26) entire text	1-38
A	WO 2004/026873 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01.04.2004 (2004-04-01) entire text	1-38
A	WO 2006/129679 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07.12.2006 (2006-12-07) entire text	1-38
A	WO 2007/117180 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE LTD.) 18.10.2007 (2007-10-18) entire text	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/021849

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2004/035581 A1	29 Apr. 2004	US 2006/0019977 A1 claim 1, examples 2(34), 2(37), 3, 5, etc. EP 1553098 A1 (Family: none)	
JP 2002-348288 A	04 Dec. 2002	JP 2004-196822 A	
WO 2002/074770 A1	26 Sep. 2002	US 2005/0215557 A1 US 2004/0082584 A1 EP 1378510 A1 EP 1619194 A2 KR 10-0714154 B1 CN 1518551 A	
WO 2004/026873 A1	01 Apr. 2004	US 2005/0267114 A1 EP 1541574 A1 KR 10-2005-0057408 A CN 1688577 A	
WO 2006/129679 A1	07 Dec. 2006	US 2011/0052612 A1 EP 1889622 A1	
WO 2007/117180 A1	18 Oct. 2007	RU 2006111951 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 495/20(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 487/20(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/499(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i FI: C07D471/10 102; A61P35/00; A61P35/02; C07D487/20; C07D519/00 311; C07D519/00 301; C07D495/20; A61K31/499; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/502; A61K31/506; C07D487/10 CSP</p>																										
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61P35/00; A61P35/02; C07D471/10; C07D495/20; C07D487/10; C07D487/20; C07D519/00; A61K31/499; A61K31/502; A61K31/506; A61K31/517; A61K31/519</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																									
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年																									
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年																									
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年																									
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004/035581 A1（小野薬品工業株式会社）29.04.2004（2004 - 04 - 29） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、25頁以降など</td> <td>1-2, 7, 30-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>3-6, 8-29</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2002-348288 A（小野薬品工業株式会社）04.12.2002（2002 - 12 - 04） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、13頁以降など</td> <td>1-2, 7, 30-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>全文</td> <td>3-6, 8-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2002/074770 A1（小野薬品工業株式会社）26.09.2002（2002 - 09 - 26） 全文</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2004/026873 A1（小野薬品工業株式会社）01.04.2004（2004 - 04 - 01） 全文</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006/129679 A1（小野薬品工業株式会社）07.12.2006（2006 - 12 - 07） 全文</td> <td>1-38</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2004/035581 A1（小野薬品工業株式会社）29.04.2004（2004 - 04 - 29） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、25頁以降など	1-2, 7, 30-38	A	全文	3-6, 8-29	X	JP 2002-348288 A（小野薬品工業株式会社）04.12.2002（2002 - 12 - 04） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、13頁以降など	1-2, 7, 30-38	A	全文	3-6, 8-29	A	WO 2002/074770 A1（小野薬品工業株式会社）26.09.2002（2002 - 09 - 26） 全文	1-38	A	WO 2004/026873 A1（小野薬品工業株式会社）01.04.2004（2004 - 04 - 01） 全文	1-38	A	WO 2006/129679 A1（小野薬品工業株式会社）07.12.2006（2006 - 12 - 07） 全文	1-38
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																								
X	WO 2004/035581 A1（小野薬品工業株式会社）29.04.2004（2004 - 04 - 29） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、25頁以降など	1-2, 7, 30-38																								
A	全文	3-6, 8-29																								
X	JP 2002-348288 A（小野薬品工業株式会社）04.12.2002（2002 - 12 - 04） 請求項1、実施例2（34）、2（37）、3、5、13頁以降など	1-2, 7, 30-38																								
A	全文	3-6, 8-29																								
A	WO 2002/074770 A1（小野薬品工業株式会社）26.09.2002（2002 - 09 - 26） 全文	1-38																								
A	WO 2004/026873 A1（小野薬品工業株式会社）01.04.2004（2004 - 04 - 01） 全文	1-38																								
A	WO 2006/129679 A1（小野薬品工業株式会社）07.12.2006（2006 - 12 - 07） 全文	1-38																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																										
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献													
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																									
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																									
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																									
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献																									
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																										
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																										
<p>国際調査を完了した日</p> <p>11.08.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>25.08.2020</p>																									
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>早川 裕之 4P 4500</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>																									

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/117180 A1 (CHEMICAL DIVERSITY RESEARCH INSTITUTE LTD.) 18.10.2007 (2007 - 10 - 18) 全文	1-38
.....		

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/021849

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2004/035581	A1	29.04.2004	US	2006/0019977	A1	
					請求項1、実施例2（3 4）、2（37）、3、5 など		
				EP	1553098	A1	
JP	2002-348288	A	04.12.2002	(ファミリーなし)			
WO	2002/074770	A1	26.09.2002	JP	2004-196822	A	
				US	2005/0215557	A1	
				US	2004/0082584	A1	
				EP	1378510	A1	
				EP	1619194	A2	
				KR	10-0714154	B1	
				CN	1518551	A	
WO	2004/026873	A1	01.04.2004	US	2005/0267114	A1	
				EP	1541574	A1	
				KR	10-2005-0057408	A	
				CN	1688577	A	
WO	2006/129679	A1	07.12.2006	US	2011/0052612	A1	
				EP	1889622	A1	
WO	2007/117180	A1	18.10.2007	RU	2006111951	A	