

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5542793号  
(P5542793)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C 0 7 D 4 1 3 / 1 2</b> (2006. 01)	C O 7 D 4 1 3 / 1 2 C S P
<b>C 0 7 D 4 1 3 / 1 4</b> (2006. 01)	C O 7 D 4 1 3 / 1 4
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 1 7</b> (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7</b> (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 4 1</b> (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 4 1

請求項の数 25 (全 407 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-500793 (P2011-500793)	(73) 特許権者	510250526
(86) (22) 出願日	平成21年3月17日 (2009. 3. 17)		アンビット バイオサイエンシーズ コー ポレーション
(65) 公表番号	特表2011-529021 (P2011-529021A)		アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォル ニア州、サン ディエゴ、4 2 1 5 ソレ ント バリー ブールバード
(43) 公表日	平成23年12月1日 (2011. 12. 1)	(74) 代理人	100104411
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/001659		弁理士 矢口 太郎
(87) 国際公開番号	W02009/117080	(74) 代理人	100133503
(87) 国際公開日	平成21年9月24日 (2009. 9. 24)		弁理士 関口 一哉
審査請求日	平成24年3月17日 (2012. 3. 17)	(72) 発明者	アブラハム、サニー
(31) 優先権主張番号	61/110, 508		アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォル ニア州、サン ディエゴ、4 2 1 5 ソレ ント バリー ブールバード
(32) 優先日	平成20年10月31日 (2008. 10. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/069, 763		
(32) 優先日	平成20年3月17日 (2008. 3. 17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

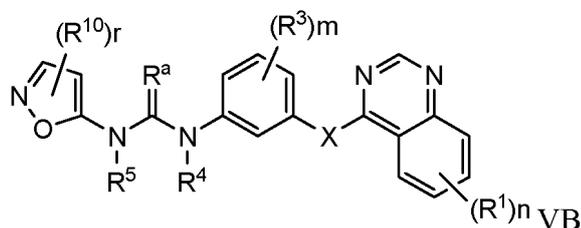
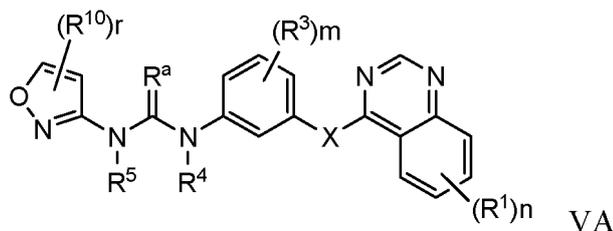
(54) 【発明の名称】 R A F キナーゼ調節因子としてのキナゾリン誘導体およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 V A または V B を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、  
または水和物であって、

【化 1】



10

20

式中、 $r$  は 0、1、または 2 であり  
 $X$  は O または S であり、  
 $n$  は 1 ~ 4 であり、  
 $R^a$  は O であり、  
 $m$  は 0 ~ 2 であり、  
 $R^3$  は低級アルキルまたはハロであり、  
 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり、  
 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、およびシクロアルキルから選択される 1 若しくは 2 の基で選択的に置換され、且つシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはハロ、シアノ、およびハロアルキルから選択される 1 若しくは 2 の基で選択的に置換されるものであり、

10

$R^1$  は以下から選択され：  
i) 各  $R^1$  は存在しないか、或いは独立して、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルカルボニルアミノ、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、および  $-R^6OR^9N(R^7)_2$  からなる群から選択され、または  
ii) 任意の 2 つの隣接する  $R^1$  基はアルキレンジオキシ基を形成し、  
各  $R^6$  は独立して、直接結合、アルキレン鎖、またはアルケニレン鎖であり、  
各  $R^7$  は独立して、以下の (i) または (ii) から選択され、  
(i) 各  $R^7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または  
(ii) 2 つの  $R^7$  基はそれらが結合する N 原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、  
各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、  
 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は、1、2 または 3 個の  $Q^1$  基で選択的に置換され、 $Q^1$  は独立して、ハロアルキル、アルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^u$   
 $C(J)OR^x$ 、 $-R^uS(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ 、または  $-R^u$   
 $N(R^x)R^uS(O)_2R^w$  であり、 $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり、 $R^x$   
 は水素またはアルキルであり、 $R^w$  はアルキルであり、 $J$  は O、S、または  $NR^x$  である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、または水和物。

20

30

## 【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物において、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素である、化合物。

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 記載の化合物において、 $m$  は 0 である、化合物。

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物において、各  $R^1$  は  $-R^6OR^7$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、および  $-R^6OR^9N(R^7)_2$  からなる群から選択され、

各  $R^6$  は独立して、直接結合、アルキレン鎖、またはアルケニレン鎖であり、

各  $R^7$  は独立して、以下の (i) または (ii) から選択され、

40

(i) 各  $R^7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2 つの  $R^7$  基はそれらが結合する N 原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し、

各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、

$R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は、1、2 または 3 個の  $Q^1$  基で選択的に置換されるものである、化合物。

## 【請求項 5】

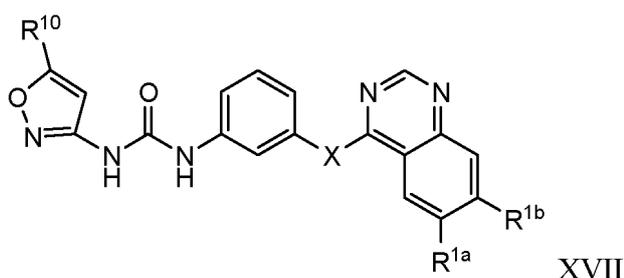
50

請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物において、 $n$  は 2 であり、各  $R^1$  は独立して -  $R^6$   $O$   $R^7$  または -  $R^6$   $O$   $R^9$   $O$   $R^7$  であり、  
 各  $R^6$  は独立して、直接結合、アルキレン鎖、またはアルケニレン鎖であり、  
 各  $R^7$  は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、  
 各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、  
 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は、1、2 または 3 個の  $Q^1$  基で選択的に置換されるものである、化合物。

## 【請求項 6】

式 XVII を有する請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、または水和物であって、

## 【化 2】

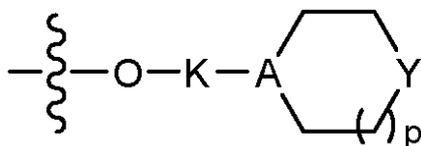


式中、 $X$  は  $O$  または  $S$  であり、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は以下から選択され、

i)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルスルホニルアルコキシ、または以下の式の基であり、

## 【化 3】



式中、 $K$  は選択的にヒドロキシ基で置換される直接結合またはアルキレンであり、

$A$  は  $N$  または  $CH$  であり、

$Y$  は -  $O$ 、-  $S(O)_2$ 、-  $N(R^{14})$ 、または -  $C(H)R^{15}$  であり、

$p$  は 0 または 1 であり、

$R^{14}$  は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $S(O)_t R^{13}$  であり、

$R^{15}$  は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、または -  $OR^{12}$  であり、

$t$  は 1 または 2 であり、

$R^{12}$  は水素またはアルキルであり、

$R^{13}$  はアルキルであり、または

ii)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し、

$R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり、アルキル基、アリール基、ヘテロ

10

20

30

40

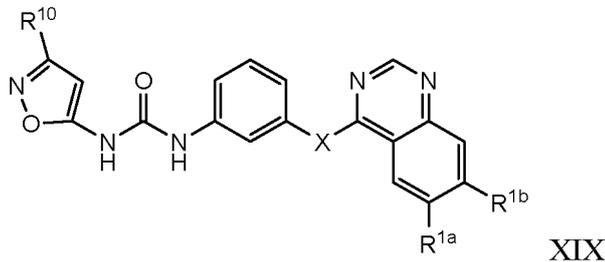
50

シクリル基、及びヘテロアリアル基はハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される1若しくは2の基で選択的に置換されるものである、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、または水和物。

【請求項7】

式XIXを有する請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、または水和物であって、

【化4】



10

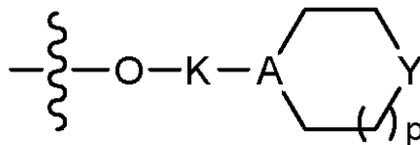
式中、XはOまたはSであり、

R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は以下から選択され、

i) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して、メトキシ、メトキシエトキシ、メチルスルホニルプロピルオキシ、または以下の式の基であり、

20

【化5】



30

式中、Kは選択的にヒドロキシ基で置換されるエチレンまたはプロピレンであり、

AはNまたはCHであり、

Yは-O、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)、または-C(H)R<sup>15</sup>であり、

pは1であり、

R<sup>14</sup>は水素、メチル、ヒドロキシエチル、またはメチルスルホニルであり、

R<sup>15</sup>は水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、またはヒドロキシであり、または

ii) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>基はそれらが置換される炭素原子と一緒にエチレンジオキシ基を形成し、

R<sup>10</sup>は、水素、ハロ、アルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルであり、アルキル基、アリアル基、ヘテロシクリル基、及びヘテロアリアル基はハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される1若しくは2の基で選択的に置換されるものである、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物、または水和物。

40

【請求項8】

請求項1～7のいずれか記載の化合物において、XはOである、化合物。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか記載の化合物において、XはSである、化合物。

【請求項10】

請求項7記載の化合物において、R<sup>10</sup>は水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハ

50

ロアルキル、またはシクロアルキルから選択されるものである、化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物において、 $R^{10}$  は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、アルコキシアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールである、化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物において、 $R^{10}$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される 1、2、または 3 個の基で選択的に置換される  $C_3 - C_5$  アルキルである、化合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物において、 $R^{10}$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される 1、2、または 3 個の基で選択的に置換される  $C_4$  アルキルである、化合物。

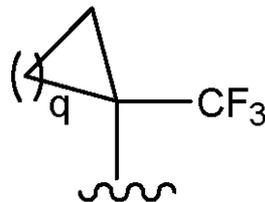
【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物において、 $R^{10}$  はアルキルまたはハロアルキルである、化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物において、 $R^{10}$  は  $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $CF_3$ 、フェニル、シクロペンチル、または

【化 4】



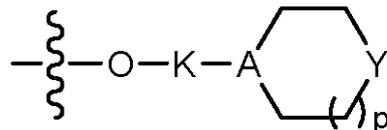
であり、 $q$  は 1 ~ 5 の整数である、化合物。

【請求項 1 6】

請求項 6 記載の化合物において、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は以下から選択され、

i)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、メトキシ、メトキシエトキシ、メチルスルホニルプロピルオキシ、または以下の式の基であり、

【化 5】



式中、 $K$  は選択的にヒドロキシ基で置換されるエチレンまたはアルキレンであり、

$p$  は 1 であり、

$R^{14}$  は水素、メチル、ヒドロキシエチル、またはメチルスルホニルであり、

$R^{15}$  は水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシであり、または

ii)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  基はそれらが置換される炭素原子と一緒にエチレンジ

10

20

30

40

50

オキシ基を形成するものである、化合物。

【請求項17】

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジ  
メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキ  
シキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキ  
シキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジ  
フルオロキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (5 - メチル  
キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 - エトキ  
シ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [6 - メトキ  
シ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ]フェニル}尿素塩酸塩  
;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - エトキ  
シ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - {3 - [6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ]フ  
ェニル} - 3 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル)尿素塩酸塩;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (6, 7 - ジ  
エトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メチル  
キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジ  
メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 3 -  
(6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (7, 8 - ジヒドロ - [1, 4  
]ジオキシノ[2, 3 - g]キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - メトキ  
シ - 6 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ]フェニル}尿素塩酸塩  
;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキ  
シ - 6 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)エトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェ  
ニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (2 -  
(4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)エトキシ) - 7 - メトキシキナゾ  
リン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキ  
シ - 6 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)キナゾリン - 4 - イルオ  
キシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (2 -  
(4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)エトキシ) - 7 - メトキシキナ  
ゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキ  
シ - 6 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキ  
シ - 6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イル

10

20

30

40

50

オキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)プロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {6 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - プロボキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (4 - ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)プロボキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)プロボキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [3 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - プロボキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)プロボキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロボキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

(R) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロボキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素;

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)エトキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素;

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [2

10

20

30

40

50

- ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 l 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素 ;

\_\_ 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

\_\_ 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

\_\_ 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジエトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素塩酸塩 ;

1 - { 3 - [ 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素塩酸塩 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素塩酸塩 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - メトキシ - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルチオ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ;

10

20

30

40

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ; 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル )

尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ; 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキ

10

20

30

40

50

シ - 7 - ( 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 l 6 - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 6 - ( 5 - { [ 2 - ( メチルスルホニル ) エチルアミノ ] メチル } フラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4

- イルオキシ ] フェニル } 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - メトキシ - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ]

フェニル } 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( ピロリジン - 3 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) ; 尿素モノアセテート ;

( R ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( ピロリジン - 3 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( R ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6

10

20

30

40

50

- メトキシ - 7 - ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素モノアセテート ;

( R ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロボキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - tert - ブチルイソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - tert - ブチルイソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

10

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 7 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ピロリジン - 3 - イルオキシ ] - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ } フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( S ) - tert - ブチル 3 - ( 4 - ( 3 - ( 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) ウレイド ) フェノキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イルオキシ )

20

ピロリジン - 1 - カルボキシレート ;

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - メトキシ - 7 - [ 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ピロリジン - 3 - イルオキシ ] キナゾリン - 4 - イルオキシ } フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 7 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ピペリジン - 4 - イルオキシ ] - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ } フェニル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イルオキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

30

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 1 - ( 2 , 2 - ジフルオロエチル ) ピロリジン - 3 - イルオキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロボキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

( R ) - 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロボキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

40

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - フェニルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - (

50



- \_\_ 1 - ( 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - [ 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素 ;
- 1 - ( 3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- 1 - ( 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- 1 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;
- 1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- 1 - ( 5 - シクロペンチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;
- 1 - [ 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;
- 1 - ( 5 - シクロペンチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 4 , 4 - ジオキソ - 3 - チオモルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチルイソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;
- 1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;
- \_\_ 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;
- 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;
- 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 7 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素 ;



1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) 尿素 ; および

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素

10

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物または水和物。

【請求項 18】

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ;

20

1 - ( 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

30

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

40

1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ; 及び

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素

から選択される請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和化合物または水和物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか記載の化合物と、薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 20】

50

化学療法剤、抗増殖剤、抗炎症薬、免疫調節剤または免疫抑制剤から選択される、第2の治療薬をさらに含む、請求項19記載の薬学的組成物。

【請求項21】

癌の治療において使用されるための、請求項1～18のいずれか記載の化合物。

【請求項22】

前記癌が、メラノーマ、甲状腺乳頭癌、結腸直腸癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、胃癌、パレット腺癌、神経膠腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、急性リンパ芽球性白血病または非ホジキンリンパ腫である、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

炎症性疾患の治療において使用されるための、請求項1～18のいずれか記載の化合物

10

【請求項24】

前記炎症性疾患が免疫機能障害、免疫不全症、免疫調節、自己免疫疾患、組織移植片拒絶反応、移植片対宿主病、創傷治癒、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、I型糖尿病、サルコイドーシス、アレルギー性鼻炎、炎症性腸疾患、全身性紅斑性狼瘡、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

BRAFキナーゼの活性の調節において使用されるための、請求項1～18のいずれか記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本明細書は、2008年3月17日に出願された米国仮特許出願第61/069,763号明細書、および2008年10月31日に出願された米国仮特許出願第61/110,508号明細書の優先権を主張する。上で引用した特許出願の開示は、その内容全体を参照によって本明細書に援用する。

【0002】

本明細書では、BRAFキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの調節因子である化合物、該化合物を含む組成物、およびその使用方法を提供する。提供される化合物は、BRAFキナーゼをはじめとするRAFに関連する疾患または障害、その活性または1つ以上の症状を治療、予防、または改善するのに有用である。

30

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼ(PK)は、タンパク質のチロシン、セリンまたはスレオニン残基上の水酸基のリン酸化を触媒する酵素である。タンパク質キナーゼは、主として成長因子受容体として機能し、細胞周期、細胞成長、細胞分化、および細胞死などのいくつかの細胞機能を調節する情報伝達経路において中心的役割を果たす。

【0004】

40

1つの重要な情報伝達経路は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路である。MAPKシグナル伝達経路は、細胞成長、分化、増殖、および生存調節の役割を担っており、その調節不全は広範囲の癌と関係があるとされている(Hoshino, et al., Oncogene, 1999, 18, 813-822)。

【0005】

MAPKシグナル伝達経路は、GTP結合RASによって活性化される複数のシグナル伝達経路の1つである。最初にマイトジェン、ホルモンまたは神経伝達物質などの細胞外刺激が受容体チロシンキナーゼの二量体化を誘発し、GTP結合RASレベルの増大をもたらす。活性化されたRASは二量化RAFキナーゼを原形質膜に動員し、それによってRAFは、その他のキナーゼによる自動リン酸化またはリン酸化により活性化される。R

50

RAFの活性化はMEK/ERK経路に至るリン酸化カスケードを開始し、その中で活性化RAFはMEK1/2をリン酸化して活性化し、それは次にERK(細胞外シグナル調節性キナーゼ、p44/42MAPKとも称される)をリン酸化して活性化し、それは次に核転写因子をはじめとするいくつかの標的をリン酸化して、それは遺伝子発現に変化をもたらす。

#### 【0006】

RAFは、ARAF、BRAF、およびCRAF(raf-1とも称される)と称される3種のアイソフォームを含むセリン/スレオニンキナーゼのファミリーである。癌においてはBRAF遺伝子中の突然変異が最も一般的であることから、BRAFは目下、癌の治療標的である(Haluska, et al., Clin Cancer Res 2006, 12(7 Pt 2), 2301s-2307s; Ikediobi, et al., Mol. Cancer Ther. 2006 5(11), 2606-2612; Greenman, et al., Nature 2007 226(7132), 153-158)。COS細胞中に内在性に見られるリン酸化MEKまたはERKレベルの測定から、変異BRAFの大部分はキナーゼ活性の上昇を示すことが分かっている(Wan et al. Cell 2004 116, 855-867)。BRAF突然変異は、メラノーマの27~70%(Davies et al. Nature, 2002 417, 949-954)、甲状腺乳頭癌の42~50%、結腸直腸癌の36~53%、および漿液性卵巣癌の5~22%、そしてより少ない程度に乳癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、胃癌、パレット腺癌、上衣細胞腫をはじめとする神経膠腫、および非小細胞肺癌の1~2%をはじめとする肺癌を含む、全ての既知の癌の約7%で同定されている(Davies et al. Nature, 2002, 417, 949-954; GarnettおよびMarais, Cancer Cell, 2004 6, 313-319; Ouyang et al. Clin Cancer Res 2006 12(6), 1785-1793; Melillo, et al., J. Clin. Invest. 2005, 115, 1068-1081; Wilhelm, et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2006 5, 835-844; および Ji et al. Cancer Res 2007 67(10), 4933-4939を参照されたい)。40種を超える異なるBRAFのミスセンス突然変異が同定されているが、中でもV600E突然変異が最も優勢であることが判明しており(Fecher, et al., J. Clin. Oncology 2007, 25(12), 1606-1620)、メラノーマおよび甲状腺癌の突然変異のほぼ90%、結腸直腸癌の突然変異の大部分の原因となっており、それはこの突然変異を分子治療法の特に魅力的な標的にする。野性型およびV600突然変異体双方の結晶構造の研究は、600位における置換が酵素の不活性高次構造を不安定化することを示唆する(Wanら、前掲)。しかしV600E突然変異は非小細胞肺癌では比較的まれであり、それはどちらかといえば非V600E BRAFミスセンス突然変異と関連づけられるべきものである(Brose et al. Cancer Res., 2002 62, 6997-7000)。その他の非V600E BRAFミスセンス突然変異はまた、メラノーマ、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、急性リンパ芽球性白血病(ALL)をはじめとする白血病、非ホジキンリンパ腫、パレット腺癌、子宮内膜癌、肝臓癌、胃癌、甲状腺癌、および子宮内膜癌と関係があるとされている(GarnettおよびMarais、前掲)。

#### 【0007】

マウス腫瘍異種移植モデルにおいてヒト細胞系を使用して、BRAF阻害剤NVP-AL881-NX(さらにAAL881)およびNVP-LT613-AG-8(LBT613)の生体内有効性が実証されている(Ouyangら、前掲参照)。前臨床試験はまた、siRNAによる、または小型分子RAFキナーゼ阻害剤ソラフェニブによるBRAFの阻害が、動物において腫瘍増殖または転移の低下をもたらすことを示した(Sharma et al. Cancer Res., 2005, 65(6), 2412-2421; Sharma et al. Cancer Res., 2006, (66)16

10

20

30

40

50

, 8200 - 8209)。臨床試験段階に入ったRAF阻害剤としては、ISIS 5132およびLerafenなどのRAFに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドと、BAY 43-9006 (ソラフェニブ)、Raf-265 (以前のCHIR-265、Novartis)、PLX-4032 (Plexxikon)、およびXL281 (Exelixis)などの小型分子BRAFR阻害剤とが挙げられる。

ほとんどのBRAFR突然変異は活性化突然変異であるが、キナーゼ活性が損なわれている突然変異体が同定されており、恐らくはRAFの動員を通じてERK活性を刺激することが示されている(Wan、前掲)。したがってRAFは、BRAFR突然変異体のこの特定のサブセットと関連付けられている疾患を治療するための別の標的に相当する。

癌の他には、MAPK (Raf-Mek-Erk)シグナル伝達経路が、炎症および炎症性疾患のための標的を提供できる。MAPK経路は、好塩基球、マクロファージ、好中球、および単球などの炎症細胞の細胞生存およびアポトーシスを制御することが知られている(Dong et al., Annu. Rev. Immunol., 2002, 20, 55-72; Johnson, et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2005, 9, 325-331; R. HerreraおよびJ. S. Sebolt-Leopold, Trends Mol. Med., 2002, 8, S27-S3; およびKyriakis et al., Physiol. Rev., 2002, 81, 807-869を参照されたい)。カラゲナン誘発性胸膜炎ラットモデルでは、Erk1/2阻害剤PD98059が好中球アポトーシス速度を増大させ、それによって炎症反応を永続化させるマクロファージおよび好中球の数を減少させることで、好酸球性炎症促進サイトカイン放出を阻害することが示されている(Sawatzky et al., Am J Pathol 2006, 168(1), 33-41)。したがってRAFを阻害することの1つの下流効果は炎症反応の消散がもたれず、BRAFR阻害剤は、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性の紅斑性狼瘡(SLE)、関節リウマチ、多発性硬化症、甲状腺炎、I型糖尿病、サルコイドーシス、乾癬、アレルギー性鼻炎、喘息、COPD(慢性閉塞性肺疾患)をはじめとする、炎症性疾患または免疫系障害の治療に有用であり得る(Stanton et al. Dev. Biol. 2003 263, 165-175, Hofman et al. Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy 2004 2, 1-9を参照されたい)。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある(国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む)。

**【先行技術文献】**

**【特許文献】**

**【0008】**

【特許文献1】 米国特許出願公開第2007/0244120号明細書

**【非特許文献】**

**【0009】**

【非特許文献1】 LOWINGER T B ET AL: "DESIGN AND DISCOVERY OF SMALL MOLECULES TARGETING RAF-1 KINASE" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 8, no. 25, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 2269-2278, XP009059613 ISSN: 1381-6128 figure 4

【非特許文献2】 THAIMATTAM R ET AL: "3D-OSAR COMFA, COMSIA studies on substituted ureas as Raf-1 kinase inhibitors and its confirmation with structure-based studies" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSVIER SCIENCE LTD, GB, Vol. 12, no. 24, 15 Decembe

10

20

30

40

50

r 2004 (2004-12-15), pages 6415-6425, XP004  
646483 ISSN: 0968-0896

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

MAPKシグナル伝達の調節不全に起因する多数の疾患を鑑みて、本明細書で論じるように、MAPKシグナル伝達経路における酵素の阻害剤として有用な新規なクラスの化合物を提供することへの恒常的な必要性がある。

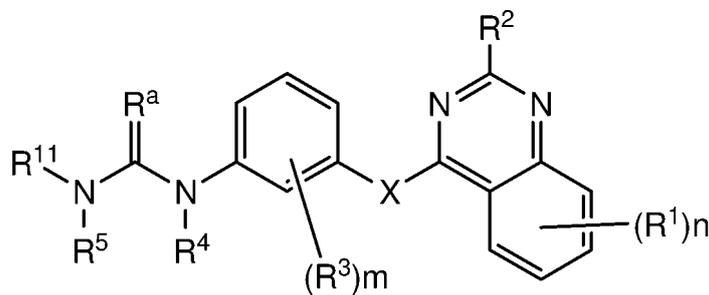
10

【課題を解決するための手段】

【0011】

本明細書は、式Iの化合物を提供する。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、BRAFKキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの調節因子としての活性を有する。化合物は、野生型および/または突然変異型のBRAFKキナーゼなどのBRAFKキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの活性を調節するための内科療法、医薬組成物、および方法において有用である。一実施形態では、化合物は、式(I)、

【化1】



I

20

(式中、

XはO、S(O)<sub>t</sub>であり；

R<sup>a</sup>はOまたはSであり；

R<sup>1</sup>は次のように選択され：

i) 各R<sup>1</sup>は独立して、ハロ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>CN、-R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N=C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、および-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>からなる群から選択され、または

30

40

50

i i) あらゆる2つの隣接するR<sup>1</sup>基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し；  
各R<sup>6</sup>は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；  
各R<sup>7</sup>は独立して、下の(i)または(ii)から選択され；

(i) 各R<sup>7</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2つのR<sup>7</sup>基はそれらが結合するN原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各R<sup>8</sup>は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；

各R<sup>9</sup>は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

R<sup>2</sup>は水素、ハロ、アルキル、アミノまたはアルキルアミノであり；

R<sup>3</sup>はハロまたはアルキルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、次のように選択され；

a) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり、または

b) R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれらが結合するN原子と一緒にあってオキソ置換されたヘテロシクリルを形成し；

R<sup>11</sup>はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

mは0~4の整数であり；

nは0~4の整数であり；

tは0~2の整数であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>11</sup>は、独立して、Q<sup>1</sup>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

Q<sup>1</sup>はニトロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、-R<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OR<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OR<sup>u</sup>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>C(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>OC(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>Si(R<sup>w</sup>)<sub>3</sub>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)-R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>P(O)(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>u</sup>OP(O)(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>x</sup>)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、R<sup>u</sup>C(R<sup>x</sup>)=N(OR<sup>x</sup>)、および-R<sup>u</sup>C(R<sup>x</sup>)=NN(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)であり、

Q<sup>1</sup>がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各Q<sup>1</sup>はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

Q<sup>1</sup>がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各Q<sup>1</sup>はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、オキソまたはシアノで任意に置換され；

各R<sup>u</sup>は独立して、アルキレンまたは直接結合であり；

各R<sup>v</sup>は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、-OR<sup>x</sup>または-N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)であり；

R<sup>w</sup>はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各  $R^x$  は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各  $R^y$  および  $R^z$  は独立して、下の (i) または (ii) から選択され：

(i)  $R^y$  および  $R^z$  はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり、または

(ii)  $R^y$  および  $R^z$  はそれらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

J は O、 $NR^x$  または S である) を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、水和物または包接化合物である。

【0012】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は式 (I) の化合物の溶媒和化合物である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は式 (I) の化合物の水和物である。

【0013】

本明細書で提供される有効濃度の 1 つ以上の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、および水和物を含有し、任意に少なくとも 1 つの薬学的キャリアを含む、適切な経路および手段による投与のために調合される医薬組成物もまた提供される。

【0014】

このような医薬組成物は、BRAF キナーゼをはじめとする RAF キナーゼにより調節され、または別のやり方で影響を受ける、疾患または障害、またはその 1 つ以上の症状または原因を治療、予防、または改善するために効果的な量を送達する。このような疾患または障害としては、制限なく、メラノーマ、甲状腺乳頭癌、結腸直腸癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、胃癌、パレット腺癌、(上衣細胞腫をはじめとする) 神経膠腫、(非小細胞肺癌をはじめとする) 肺癌、頭頸部癌、急性リンパ芽球性白血病および非ホジキンリンパ腫をはじめとする癌、および炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、全身性紅斑性狼瘡 (SLE)、関節リウマチ、多発性硬化症 (MS)、甲状腺炎、I 型糖尿病、サルコイドーシス、乾癬、アレルギー性鼻炎、喘息、および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) をはじめとする炎症性疾患または免疫系障害が挙げられる。

【0015】

本明細書では、本明細書で述べられる疾患および障害を治療するためのその他の薬学的活性薬剤と組み合わされた、本明細書で提供される 1 つ以上の化合物または組成物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、水和物または包接化合物を使用する併用療法もまた提供される。

【0016】

一実施形態では、このような追加的医薬品としては、1 つ以上の化学療法剤、抗増殖剤、抗炎症薬、免疫調節剤または免疫抑制剤が挙げられる。

【0017】

本明細書で提供される化合物または組成物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、水和物または包接化合物は、上の薬剤の 1 つ以上の投与と同時に、その前または後に投与してもよい。本明細書で提供される化合物と、上の薬剤の 1 つ以上とを含有する医薬組成物もまた提供される。

【0018】

特定の実施形態では、本明細書は、野性型および/または突然変異 BRAF キナーゼなどの BRAF キナーゼをはじめとする RAF キナーゼにより調節され、または別のやり方で影響を受ける、疾患または障害、またはその 1 つ以上の症状または原因を治療、予防ま

10

20

30

40

50

たは改善する方法を提供する。方法を実施する上で、非経口、経口をはじめとする全身性送達、または静脈内送達、または局部または局所投与のために調合される、治療的有效濃度の化合物を含有する有効量の化合物または組成物が、治療される疾患または障害症状を示す個体に投与される。本量は、疾患または障害の1つ以上の症状を改善または排除するのに効果的である。

【0019】

医薬組成物成分の1つ以上が充填された1つ以上の容器を含む医薬品パックまたはキットが、さらに提供される。任意にこのような容器には、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する行政機関によって規定される形式の告知が付随でき、その告知は行政機関による、ヒト投与のための製造、使用または販売認可を反映する。パックまたはキットは、投与様式、薬剤投与順序（例えば別々、逐次または同時）などに関する情報をラベル表示できる。

10

【0020】

本明細書で述べられる主題のこれらおよびその他の態様は、以下の詳細な説明を参照して明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書では、BRAFキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの調節因子としての活性を有する、式(I)の化合物が提供される。BRAFキナーゼをはじめとするRAFキナーゼにより調節される疾患を治療、予防または改善する方法、およびこのような方法で有用な医薬組成物および剤形もさらに提供される。方法および組成物については、下のセクションで詳しく述べる。

20

【0022】

A. 定義

特に断りのない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。全ての特許、出願、出願公開、およびその他の公報は、その全体を参照によって援用する。本明細書で用語に複数の定義がある場合、特に断りのない限り、本セクションにおける定義が優先する。

【0023】

「アルキル」とは、例えばメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)などのように、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず1~10個の炭素原子を有して、分子の残部に単結合によって結合する直鎖または分枝炭化水素鎖基を指す。

30

【0024】

「アルケニル」とは、例えばエテニル、プロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどのように、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し2~10個の炭素原子を有して、分子の残部に単結合または二重結合によって結合する直鎖または分枝炭化水素鎖基を指す。

【0025】

「アルキニル」とは、例えば、エチニル、プロパ-1-イニル、ブタ-1-イニル、ペンタ-1-イニル、ペンタ-3-イニルなどのように、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し2~10個の炭素原子を有して、分子の残部に単結合または三重結合によって結合する直鎖または分枝炭化水素鎖基を指す。

40

【0026】

「アルキレン」および「アルキレン鎖」とは、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどのように、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず1~8個の炭素原子を有する直鎖または分枝二価炭化水素鎖を指す。アルキレン鎖は、鎖中のあらゆる2個の炭素を通じて分子の残部に結合してもよい。

【0027】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、例えばエテニレン、プロパ-1-エ

50

ニレン、ブタ - 2 - エニレンなどのように、炭素および水素原子のみからなり、2 ~ 8 個の炭素原子を有して不飽和が二重結合としてのみ存在し、二重結合が鎖中のあらゆる2つの炭素原子間に存在できる直鎖または分枝鎖不飽和二価基を指す。アルケニレン鎖は、鎖中のあらゆる2個の炭素を通じて分子の残部に結合してもよい。

## 【0028】

「アルコキシ」とは、式 - OR を有する基を指し、R はアルキルまたはハロアルキルである。「任意に置換されるアルコキシ」とは、式 - OR を有する基を指し、R は本明細書で定義される任意に置換されるアルキルである。

## 【0029】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、例えばエチニレン、プロパ - 1 - イニレン、ブタ - 2 - イニレン、ペンタ - 1 - イニレン、ペンタ - 3 - イニレンなどのように、炭素および水素原子のみからなり、2 ~ 8 個の炭素原子を有して不飽和が三重結合としてのみ存在し、三重結合が鎖中のあらゆる2つの炭素原子間に存在できる直鎖または分枝鎖不飽和二価基を指す。アルキニレン鎖は、鎖中のあらゆる2個の炭素を通じて分子の残部に結合してもよい。

10

## 【0030】

「アミノ」とは、式 - NR'R'' を有する基を指し、R' および R'' はそれぞれ独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルである。「任意に置換されるアミノ」とは、式 - NR'R'' を有する基を指し、R' および R'' の片方または双方は、本明細書で定義される任意に置換されるアルキルである。

20

## 【0031】

「アリール」とは、単環、二環式、三環式、四環式の C<sub>6</sub> ~ C<sub>18</sub> 環系をはじめとする、炭素環式基を指し、環の少なくとも1つは芳香族である。アリールは完全に芳香族であってもよく、その例はフェニル、ナフチル、アントラセニル、アセナフチレニル、アズレニル、フルオレニル、インデニル、およびピレニルである。アリールはまた、非芳香族環と組み合わさった芳香族環を含有してもよく、その例はアセナフテン、インデン、およびフルオレンである。

## 【0032】

「アラルキル」とは、式 - R<sub>a</sub>R<sub>b</sub> の基を指し、R<sub>a</sub> は上で定義されるアリール基 R<sub>b</sub> によって置換された、例えばベンジルなどのような上で定義されるアルキル基である。アルキルおよびアリール基は、いずれも本明細書で定義されるように任意に置換されてもよい。

30

## 【0033】

「アラルコキシ」とは、式 - OR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> の基を指し、- R<sub>a</sub>R<sub>b</sub> は上で定義されるアラルキル基である。アルキルおよびアリール基は、いずれも本明細書で定義されるように任意に置換されてもよい。

## 【0034】

「シクロアルキル」とは、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカリニル、ノルボルナン、ノルボルネン、アダマンチル、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどのように、炭素および水素原子のみからなり、3 ~ 10 個の炭素原子を有し飽和しており、単結合により分子の残部に結合する安定した一価の単環または二環式炭化水素基を指す。

40

## 【0035】

「シクロアルキルアルキル」とは、式 - R<sub>a</sub>R<sub>d</sub> の基を指し、R<sub>a</sub> は上で定義されるアルキル基であり、R<sub>d</sub> は上で定義されるシクロアルキル基である。アルキル基およびシクロアルキル基は、本明細書で定義されるように任意に置換されてもよい。

## 【0036】

「ハロ」、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」とは、F、Cl、Br または I を指す。

## 【0037】

50

「ハロアルキル」とは、水素原子の1つ以上がハロゲンによって置換されているアルキル基、特定の実施形態ではC<sub>1</sub> - 4アルキル基を指す。このような基としては、クロロメチル、トリフルオロメチル1 - クロロ - 2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2 - フルオロプロピル、2 - フルオロプロパン - 2 - イル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロピル、(トリフルオロメチル)シクロプロピル、および2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

## 【0038】

「ハロアルケニル」とは、水素原子の1つ以上がハロゲンによって置換されているアルケニル基を指す。このような基としては、1 - クロロ - 2 - フルオロエテニルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

## 【0039】

「ヘテロシクリル」とは、炭素原子と、窒素、酸素、およびイオウからなる群から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子とからなる、安定した3 ~ 15員環非芳香族環基を指す。一実施形態では、複素環式基は、融合または架橋環系を含んでもよい、単環、二環式または三環式または四環式であってもよく；複素環式基中の窒素またはイオウ原子は任意に酸化されてもよく；窒素原子は任意に四級化されてもよく；ヘテロシクリル基は部分的にまたは完全に飽和であってもよい。複素環系は、あらゆるヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合してもよく、それは安定化合物の創出をもたらす。具体的な複素環式基の例としては、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

20

## 【0040】

「ヘテロアリール」とは、上で定義されるヘテロシクリル基の芳香族である、単環または多環式芳香族環系を指し、特定の実施形態では約5 ~ 約20員環であり、環系中の1つ以上の原子、一実施形態では1 ~ 5個の原子がヘテロ原子であり、すなわち窒素、酸素またはイオウをはじめとするがこれに限定されるものではない、炭素以外の元素である。ヘテロアリール基は、任意にベンゼン環に融合していてもよい。ヘテロアリール基はあらゆるヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合してもよく、それは安定した化合物の創出をもたらす。このようなヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾイソキサジニル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2 - ]ピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、 - カルボリニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾチエニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキシラニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナトリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、ブリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

30

40

## 【0041】

特定の実施形態では、複素環式またはヘテロアリール基としては、アクリジニル、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソキサジニル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2 - ]ピリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチ

50

エニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、  
 -カルボリニル、カルバゾリル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、  
 ジヒドロベンゾイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリミジニル、  
 ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1, 4 - ジチアニル、フラノニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、  
 インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、  
 イソクマリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、  
 ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、  
 オキシラニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナトロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、  
 ピベリジニル、4 - ピベリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、  
 ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、  
 テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラゾリル、チアジアゾロピリミジニル、チアジアゾリル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、  
 トリアゾリル、および 1, 3, 5 - トリチアニルが挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

20

## 【0042】

「ヘテロアラルキル」とは、式 -  $R_a R_f$  の基を指し、 $R_a$  は上で定義されるアルキル基であり、 $R_f$  は本明細書で定義されるヘテロアリール基である。アルキル基およびヘテロアリール基は、本明細書で定義されるように任意に置換されてもよい。

## 【0043】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式、 $-R_a R_e$  基を指し、式中、 $R_a$  は上で定義されるアルキル基であり、 $R_e$  は本明細書で定義されるヘテロシクリル基であり、アルキル基  $R_a$  はヘテロシクリル基  $R_e$  の炭素原子またはヘテロ原子のどちらかにおいて結合してもよい。アルキル基およびヘテロシクリル基は、本明細書で定義されるように任意に置換されてもよい。

30

## 【0044】

「 $IC_{50}$ 」とは、本明細書で述べられるあらゆる生体外または細胞ベースのアッセイを通じて測定される、細胞成長または増殖などの最大応答の 50% 阻害を達成する、特定試験化合物の量、濃度または投薬量を指す。

## 【0045】

明細書中で特に断りのない限り、置換は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール基のあらゆる原子で起きることが出来るものと理解される。

40

## 【0046】

「オキソ」とは、=O を指す。

## 【0047】

薬学的に許容できる塩としては、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン、およびその他のヒドロキシアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、1 - パラ - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチル - ベンゾイミダゾール、ジエチルアミン、およびその他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス (

50

ヒドロキシメチル) アミノメタンなどであるがこれに限定されるものではないアミン塩 ; リチウム、カリウム、およびナトリウムなどであるがこれに限定されるものではないアルカリ金属塩 ; バリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどであるがこれに限定されるものではないアルカリ土類金属塩 ; 亜鉛などであるがこれに限定されるものではない遷移金属塩 ; リン酸水素ナトリウムおよび二リン酸ナトリウムなどであるがこれに限定されるものではないその他の金属塩 ; また塩酸塩および硫酸塩をはじめとするがこれに限定されるものではない鉍酸塩 ; および酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、およびフマル酸塩などであるがこれに限定されるものではない有機酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 4 8 】

10

本明細書での用法ではおよび特に断りのない限り、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合する理論量または非理論量の水をさらに含む、本明細書で提供される化合物またはその塩を意味する。

【 0 0 4 9 】

本明細書での用法では特に断りのない限り、「溶媒和化合物」という用語は、1つ以上の溶媒分子と本明細書で提供される化合物との会合から形成される溶媒和化合物を意味する。「溶媒和化合物」という用語は、水和物(例えば一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など)を含む。

【 0 0 5 0 】

「硫化物」とは、式 - S R を有する基を指し、R はアルキルまたはハロアルキル基である。「任意に置換される硫化物」とは、式 - S R を有する基を指し、R は本明細書で定義される任意に置換されるアルキルである。

20

【 0 0 5 1 】

本明細書での用法では、「実質的に純粋」とは、このような純度を評価するため当業者により使用される薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、および質量分析法(MS)などの標準分析法による測定で容易に検出できる不純物を含まないように見える程度に十分均質であり、またはさらなる精製が、物質の酵素的および生物学的活性などの物理および化学的特性を検出可能な程度に変化させないほど十分純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成する化合物の精製方法は、当業者に知られている。しかし実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であっても良い。このような場合、さらなる精製が化合物の比活性を増大させるかもしれない。

30

【 0 0 5 2 】

特に断りのない限り、化合物が代案の互変異性型、位置異性型および/または立体異性型を呈してもよい場合、全ての代案の異性体は、権利請求される主題の範囲内に包含されることが意図される。例えば化合物が2つの互変異性型の1つを有すると述べられている場合、明細書には双方の互変異性体が包含されることが意図される。

【 0 0 5 3 】

したがって本明細書で提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であっても、または立体異性体またはジアステレオマー混合物であってもよい。アミノ酸残基の場合、このような残基はLまたはD型のどちらであってもよい。天然アミノ酸残基の立体配置は、一般にLである。指定されない場合、残基はL型である。本明細書での用法で「アミノ酸」という用語は、ラセミ型である、またはDまたはL型のどちらかである - アミノ酸を指す。アミノ酸名に先行する「d」という記号(例えばdAla、dSer、dValなど)は、アミノ酸のD異性体を指す。アミノ酸名に先行する「dl」という記号(例えばdlPip)は、アミノ酸のLおよびD異性体混合物を指す。本明細書で提供される化合物のキラル中心は、生体内エピマー化を受けてもよいと理解される。したがって当業者は、生体内エピマー化を受ける化合物については、その(R)型にある化合物の投与が、(S)型にある化合物の投与と同等であることを認識するであろう。

40

【 0 0 5 4 】

50

本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含有してもよいと理解される。このようなキラル中心は、(R)または(S)配置のどちらであってもまたはその混合物であってもよい。

【0055】

光学活性(+ )および(- )、(R) - および(S) - 、または(D) - および(L) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され、または逆相HPLCなどの従来の技術を使用して分離されてもよい。

【0056】

本明細書での用法では、「鏡像異性的に純粋」または「純粋鏡像異性体」という用語は、化合物が75重量%を超え、80重量%を超え、85重量%を超え、90重量%を超え、91重量%を超え、92重量%を超え、93重量%を超え、94重量%を超え、95重量%を超え、96重量%を超え、97重量%を超え、98重量%を超え、98.5重量%を超え、99重量%を超え、99.2重量%を超え、99.5重量%を超え、99.6重量%を超え、99.7重量%を超え、99.8重量%を超え、または99.9重量%を超える所望の鏡像異性体を含むことを意味する。

10

【0057】

あらゆる所与の置換基の数が規定されていない場合(例えばハロアルキル)、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば「ハロアルキル」は、同一または異なるハロゲンの1つ以上を含んでもよい。

【0058】

本明細書の説明では、化学名と化学構造の間に何らかの矛盾がある場合、好ましくは構造が優先する。

20

【0059】

本明細書での用法では、「同位体組成」とは、所与の原子について存在する各同位体量を指し、「天然同位体組成」とは、所与の原子についての天然同位体組成または存在量を指す。それらの天然同位体組成を含有する原子はまた、本明細書で「非濃縮」原子とも称される。特に断りのない限り、本明細書で列挙される化合物原子は、その原子のあらゆる安定同位体を表すことが意図される。例えば特に断りのない限り、位置が具体的に「H」または「水素」として指定される場合、本位置はその天然同位体組成の水素を有するものと理解される。

30

【0060】

本明細書での用法では、「同位体濃縮」とは、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮」はまた、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する、少なくとも1つの原子を含有する化合物を指す。

【0061】

本明細書での用法では、「同位体濃縮」とは、その原子の天然同位体の存在量に代わる、分子中の所与の原子における特定同位体量の組み込み百分率を指す。例えば所与の位置における1%の重水素濃縮は、所与のサンプル中の分子の1%が、本規定位置に重水素を含有することを意味する。重水素の天然分布は約0.0156%であるから、非濃縮出発原料を使用して合成される化合物中のあらゆる位置における重水素濃縮は、約0.0156%である。本明細書で提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析法および核磁気共鳴分光法をはじめとする、当業者に既知の従来の分析法を使用して測定できる。

40

【0062】

「抗癌剤」とは、抗代謝産物(例えば5-フルオロ-ウラシル、メトトレキサート、フルダラビン)、微小管障害剤(例えばビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカルカロイド;パクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン)、アルキル化剤(例えばシクロホスファミド;メルファラン;カルムスチン;ビスクロロエチルニトロソ尿素およびヒドロキシ尿素などのニトロソウレア)、白金剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、JM-216またはサトラプラチン、CI-973)、アントラサイクリン(例えばドキソルビシン、ダウノルビシン)、抗腫瘍抗生物質(例えばマイトマイ

50

シン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシド、カンプトテシン)、抗血管新生剤(例えば S u t e n t (登録商標)およびベバシズマブ)またはあらゆるその他の細胞毒性薬、(エストラムスチンリン酸エステル、プレドニムスチン)、ホルモンまたはホルモン作動薬、拮抗薬、部分作動薬または部分的拮抗薬、キナーゼ阻害剤、および放射線治療を指す。

【0063】

「抗炎症薬」とは、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤;炎症促進性サイトカイン阻害剤(例えば抗TNF分子、TNF可溶性受容体、およびIL1);プロスタグランジンシンターゼ阻害剤(例えばサリチル酸コリンマグネシウム、サリチロイルサリチル酸)などの非ステロイド性抗炎症薬(NSAID);COX-1またはCOX-2阻害剤;

10

またはコルチコステロイド、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、またはコルチゾンなどのグルココルチコイド受容体作動薬を指す。

【0064】

本明細書での用法では、あらゆる保護基、アミノ酸およびその他の化合物の略語は、特に断りのない限りそれらの一般的な使用法、広く認められている略語、またはIUPAC IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 1972, 11: 942-944を参照されたい)に従う。

【0065】

B. 化合物

一実施形態では、上述の式(I)の化合物が提供される。一実施形態では、XがOである上述の式(I)の化合物が提供される。一実施形態では、XがS(O)<sub>t</sub>であり、tが0~2の整数である上述の式(I)の化合物が提供される。

20

【0066】

一実施形態では、化合物は、式(I)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、水和物または包接化合物であり、

XはO、S(O)<sub>t</sub>であり;

R<sup>a</sup>はOまたはSであり;

R<sup>1</sup>は次のように選択され:

i) 各R<sup>1</sup>は独立して、ハロ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>CN、-R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)N=C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(NR<sup>7</sup>)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(S)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、および-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup>からなる群から選択され、または

30

ii) あらゆる2つの隣接するR<sup>1</sup>基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し;

各R<sup>6</sup>は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり;

各R<sup>7</sup>は独立して、下の(i)または(ii)から選択され:

(i) 各R<sup>7</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロア

50

ルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

( i i ) 2つの  $R^7$  基はそれらが結合するN原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^8$  は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；

各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

$R^2$  は水素、ハロ、アルキル、アミノまたはアルキルアミノであり；

$R^3$  はハロまたはアルキルであり；

10

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、次のように選択され；

a)  $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり、または

b)  $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合するN原子と一緒にあってオキソ置換されたヘテロシクリルを形成し；

$R^{11}$  はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

mは0～4の整数であり；

nは0～4の整数であり；

tは0～2の整数であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および  $R^{11}$  は、独立して、 $Q^1$  から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

20

$Q^1$  はニトロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-R^u$ 、 $-OR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ 、 $-R^uOC(J)R^x$ 、 $-R^uOC(J)OR^x$ 、 $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uOC(J)SR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-R^uSi(R^w)_3$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_tR^w$ 、 $-R^uN(R^x)-R^uS(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uP(O)(R^y)_2$ 、 $-R^uOP(O)(R^y)_2$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $R^uC(R^x)=N(OR^x)$ 、および  $-R^uC(R^x)=NN(R^y)(R^z)$  であり、

30

$Q^1$  がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各  $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

$Q^1$  がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各  $Q^1$  はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、またはヒドロキシルで任意に置換され；

40

各  $R^u$  は独立して、アルキレンまたは直接結合であり；

各  $R^v$  は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$  または  $-N(R^y)(R^z)$  であり；

$R^w$  はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各  $R^x$  は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール

50

、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各  $R^y$  および  $R^z$  は独立して、下の (i) または (ii) から選択され；

(i)  $R^y$  および  $R^z$  はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり、または

(ii)  $R^y$  および  $R^z$  はそれらが結合する窒素原子と一緒になってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

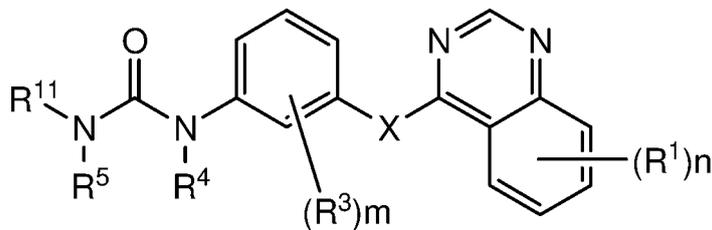
J は O、 $NR^x$  または S である。

【0067】

一実施形態では、式 (II)、

【化2】

10



II

(式中、

X は O、S、S(O) または  $SO_2$  であり；

$R^1$  は次のように選択され；

(i) 各  $R^1$  は独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6S(O)_tR^8$ 、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6OR^9SR^7$ 、 $-R^6OR^9S(O)_tR^8$ 、 $-R^6OR^9S(O)_tN(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9OR^7$ 、 $-R^6SR^9SR^7$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9OR^7$ 、 $-R^6N(R^7)R^9SR^7$ 、 $-R^6CN$ 、 $-R^6C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)OR^9OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9SR^7$ 、 $-R^6C(O)SR^8$ 、 $-R^6S(O)_tOR^7$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)_2$  からなる群から選択され、または

(ii) あらゆる 2 つの隣接する  $R^1$  基はアルキレンジオキシ基を形成し；

各  $R^6$  は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各  $R^7$  は独立して、下の (i) または (ii) から選択され；

(i) 各  $R^7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2 つの  $R^7$  基はそれらが結合する N 原子と一緒になってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

$R^2$  は水素、ハロ、アルキル、アミノまたはアルキルアミノであり；

$R^3$  はハロまたはアルキルであり；

$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

$R^{11}$  はアリールまたはヘテロアリールであり；

m は 0 ~ 4 の整数であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、および  $R^{11}$  は、独立して、

20

30

40

50

Q<sup>1</sup> から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、

Q<sup>1</sup> は二トロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ 、 $-R^uOC(J)R^x$ 、 $-R^uOC(J)OR^x$ 、 $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uOC(J)SR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-R^uSi(R^w)_3$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uOP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(R^x) = N(OR^x)$ 、および  $-R^uC(R^x) = NN(R^y)(R^z)$  であり、

10

Q<sup>1</sup> がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各 Q<sup>1</sup> はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

Q<sup>1</sup> がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各 Q<sup>1</sup> はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシまたはヒドロキシルで任意に置換され；

20

各 R<sup>u</sup> は独立して、アルキレンまたは直接結合であり；

各 R<sup>v</sup> は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、 $-OR^x$  または  $-N(R^y)(R^z)$  であり；

R<sup>w</sup> はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各 R<sup>x</sup> は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

30

R<sup>y</sup> および R<sup>z</sup> はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

R<sup>y</sup> および R<sup>z</sup> はそれらが結合する窒素原子と一緒になって複素環またはヘテロアリールを形成し；

t は 0 ~ 2 の整数であり；

J は O、NR<sup>x</sup> または S である ) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、包接化合物または水和物が提供される。

40

#### 【 0 0 6 8 】

—実施形態では、式 ( I I )、

( 式中、

X は O、S、S(O) または SO<sub>2</sub> であり；

R<sup>1</sup> は次のように選択され：

i) 各 R<sup>1</sup> は独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6S(O)_tR^8$ 、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6OR^9SR^7$ 、 $-R^6OR^9S(O)_tR^8$ 、 $-R^6OR^9S(O)_tN(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、

50

- R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>CN、 - R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)R<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>C(O)SR<sup>8</sup>、 - R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>OR<sup>7</sup>、 - R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、 - R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)C(O)R<sup>8</sup>、 - R<sup>6</sup>S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、または

(i) あらゆる2つの隣接するR<sup>1</sup>基はアルキレンジオキシ基を形成し；

各R<sup>6</sup>は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各R<sup>7</sup>は独立して、下の(i)または(ii)から選択され；

10

(i) 各R<sup>7</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2つのR<sup>7</sup>基はそれらが結合するN原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各R<sup>9</sup>は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

R<sup>2</sup>は水素、ハロ、アルキル、アミノまたはアルキルアミノであり；

R<sup>3</sup>はハロまたはアルキルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、水素またはアルキルであり；

R<sup>11</sup>はアリールまたはヘテロアリールであり；

20

mは0~4の整数であり；

nは0~4の整数であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>11</sup>は、独立して、Q<sup>1</sup>から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

Q<sup>1</sup>はニトロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-R<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OR<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OR<sup>u</sup>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>C(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>S(O)<sub>t</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>OC(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>OC(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)R<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)C(J)SR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>Si(R<sup>w</sup>)<sub>3</sub>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)、-R<sup>u</sup>P(O)(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>u</sup>OP(O)(R<sup>v</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>C(J)N(R<sup>x</sup>)N(R<sup>x</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>、-R<sup>u</sup>C(R<sup>x</sup>)=N(OR<sup>x</sup>)、および-R<sup>u</sup>C(R<sup>x</sup>)=NN(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)であり、

30

Q<sup>1</sup>がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各Q<sup>1</sup>はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

40

Q<sup>1</sup>がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各Q<sup>1</sup>はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、オキソ、シアノ、チオキソ、アルコキシまたはヒドロキシルで任意に置換され；

各R<sup>u</sup>は独立しアルキレンまたは直接結合であり；

各R<sup>v</sup>は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヒドロキシ、-OR<sup>x</sup>または-N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>)であり；

50

$R^w$  はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

各  $R^x$  は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$  および  $R^z$  はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$  および  $R^z$  はそれらが結合する窒素原子と一緒になって複素環またはヘテロアリールを形成し；

$t$  は 0 ~ 2 の整数であり；

$J$  は O、 $NR^x$  または  $S$  である) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、包接化合物または水和物が提供される。

【0069】

一実施形態では、化合物は、立体異性体を含む単一異性体、異性体混合物、異性体ラセミ混合物、その溶媒和化合物、水和物または薬学的に許容できる塩である。

【0070】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I) の化合物の薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I) の化合物の溶媒和化合物である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I) の化合物の水和物である。

【0071】

一実施形態では、 $X$  は O または  $S$  である。一実施形態では、 $X$  は O である。一実施形態では、 $X$  は  $S(O)_t$  であり、 $t$  は 0 ~ 2 の整数である。一実施形態では  $X$  は  $S$  である。一実施形態では、 $R^a$  は O である。

【0072】

一実施形態では、 $n$  は 1 ~ 4 の整数である。一実施形態では、 $n$  は 1 である。一実施形態では、 $n$  は 2 である。一実施形態では、 $n$  は 3 である。

【0073】

一実施形態では、 $m$  は 0 ~ 2 の整数である。一実施形態では、 $m$  は 0 である。一実施形態では、 $m$  は 1 である。一実施形態では、 $m$  は 2 である。

【0074】

一実施形態では、 $R^2$  は水素である。

【0075】

一実施形態では、 $R^3$  は低級アルキルまたはハロである。一実施形態では、 $R^3$  はメチル、クロロまたはフルオロである。別の実施形態では、 $R^3$  はメチル、クロロまたはフルオロである。

【0076】

一実施形態では、 $R^4$  は水素またはアルキルであり、 $R^5$  は水素である。一実施形態では、 $R^5$  は水素またはアルキルであり、 $R^4$  は水素である。一実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して、水素またはメチルである。一実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素である。

【0077】

一実施形態では、 $Q^1$  はニトロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ 、 $-R$

10

20

30

40

50

$R^u OC(J)R^x$ 、 $-R^u OC(J)OR^x$ 、 $-R^u OC(J)N(R^y)(R^z)$ 、  
 $R^u OC(J)SR^x$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)OR^x$ 、  
 $-R^u N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)SR^x$ 、  
 $-R^u Si(R^w)_3$ 、 $-R^u N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^u N(R^x)R^u S(O)_2R^w$ 、  
 $-R^u N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、  
 $-R^u P(O)(R^v)_2$ 、 $-R^u OP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^u C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、  
 $-R^u C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^u C(R^x) = N(OR^x)$ 、および  $-R^u C(R^x) = NN(R^y)(R^z)$  であり、

$Q^1$  がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各  $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

10

$Q^1$  がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各  $Q^1$  はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシまたはヒドロキシルで任意に置換され、

式中の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。

【0078】

一実施形態では、 $Q^1$  はニトロ、ハロ、アジド、シアノ、オキソ、チオキソ、イミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、  
 $-R^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u SR^x$ 、 $-R^u C(J)R^x$ 、 $-R^u C(J)OR^x$ 、  
 $-R^u C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u C(J)SR^x$ 、 $-R^u S(O)_t R^w$ 、 $-R^u OC(J)R^x$ 、 $-R^u OC(J)OR^x$ 、 $-R^u OC(J)N(R^y)(R^z)$ 、  
 $-R^u OC(J)SR^x$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)OR^x$ 、  
 $-R^u N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u N(R^x)C(J)SR^x$ 、  
 $-R^u Si(R^w)_3$ 、 $-R^u N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^u N(R^x)R^u S(O)_2R^w$ 、  
 $-R^u N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、  
 $-R^u P(O)(R^v)_2$ 、 $-R^u OP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^u C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、  
 $-R^u C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^u C(R^x) = N(OR^x)$ 、および  $-R^u C(R^x) = NN(R^y)(R^z)$  であり、

20

30

$Q^1$  がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、各  $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

$Q^1$  がシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルの場合、各  $Q^1$  はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、オキソ、チオキソ、アルコキシまたはヒドロキシルで任意に置換され、

式中の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。

【0079】

一実施形態では、 $Q^1$  はハロ、アルキル、 $-R^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u N(R^y)(R^z)$ 、  
 $-R^u N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u C(J)OR^x$ 、 $-R^u S(O)_t R^w$ 、 $-R^u N(R^x)S(O)_2R^w$  または  $-R^u N(R^x)R^u S(O)_2R^w$  であり、  
 $Q^1$  がアルキルの場合、各  $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

40

【0080】

一実施形態では、 $Q^1$  はハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-R^u OR^x$ 、  
 $-R^u OR^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^u N(R^y)(R^z)$ 、  
 $-R^u C(J)OR^x$ 、 $-R^u S(O)_t R^w$ 、 $-R^u N(R^x)S(O)_2R^w$  または  $-R^u N(R^x)R^u S(O)_2R^w$  であり、

$Q^1$  がアルキルの場合、各  $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシで任意に置換され、

50

各  $R^u$  は独立して、アルキレンまたは直接結合であり；

$R^w$  はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^x$  は水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；

$R^y$  および  $R^z$  はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアラルキルであり；または

$R^y$  および  $R^z$  はそれらが結合する窒素原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。

10

【0081】

一実施形態では、 $Q^1$  はハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$  または  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$  であり、 $Q^1$  はアルキルの場合、ハロ、シアノで任意に置換され、 $Q^1$  はシクロアルキルの場合、ハロアルキルで任意に置換され、式中の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。

【0082】

一実施形態では、 $Q^1$  はハロアルキル、アルキル、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uOR^x$ 、 $-R^uOR^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uS(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$  または  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$  であり、 $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり、 $R^x$  は水素またはアルキルであり、 $R^w$  はアルキルであり、 $J$  は O、 $S$  または  $NR^x$  である。

20

【0083】

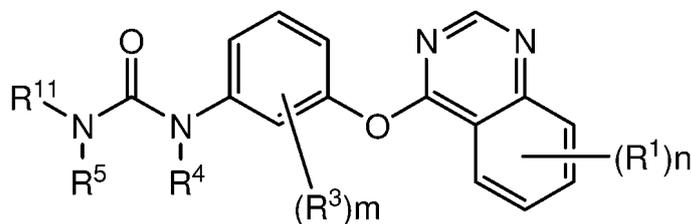
一実施形態では、 $Q^1$  はハロ、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アルキルスルホニルまたはハロアルキルである。

【0084】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 III、

30

【化3】



III

(式中、

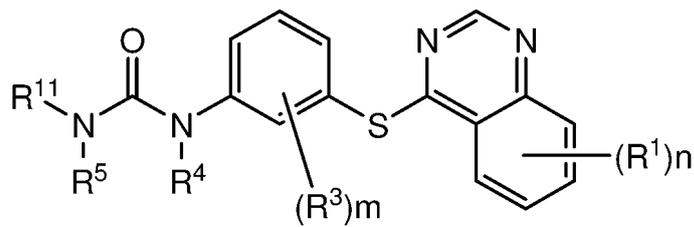
$m$  は 0 ~ 4 の整数であり、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている) を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

40

【0085】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 IV、

## 【化4】



## IV

(式中、

mは0～4の整数であり、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

## 【0086】

一実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基は1つ以上の $R^{10}$ 基から選択され、各 $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコシカルボニルから選択される1、2または3個の基で任意に置換される。

## 【0087】

一実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基は1つ以上の $R^{10}$ 基から選択され、各 $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコシカルボニルから選択される1、2または3個の基では任意に置換される。

## 【0088】

別の実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基は1つ以上の $R^{10}$ 基から選択され、各 $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコシカルボニル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコシカルボニルから選択される1、2または3個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール基はハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびアルコキシから選択される1、2または3個の基で任意に置換される。別の実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基は1つ以上の $R^{10}$ 基から選択され、各 $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、およびシクロアルキルから選択される1、2または3個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール基は $Q^1$ から選択される1、2または3個の基で任意に置換される。別の実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基は1つ以上の $R^{10}$

10

20

30

40

50

基から選択され、各  $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、およびシクロアルキルから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール基はハロ、シアノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換される。

【0089】

一実施形態では、 $R^{11}$  は 1 つ以上のヘテロ原子を有する任意に置換される 5 ~ 12 員環のヘテロアリールであり、ヘテロ原子はそれぞれ独立して、窒素、イオウおよび酸素から選択される。一実施形態では、 $R^{11}$  は任意に置換される 5 ~ 6 員環のヘテロアリールである。一実施形態では、 $R^{11}$  は任意に置換される 5 員環のヘテロアリールである。一実施形態では、 $R^{11}$  はそれぞれ独立して、 $R^{10}$  から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意に置換されるピラゾールである。別の実施形態では、 $R^{11}$  はそれぞれ独立して、 $R^{10}$  から選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意に置換されるイソキサゾールである。

10

【0090】

一実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、およびシクロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは  $Q^1$  から選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。別の実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、およびシクロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはハロ、シアノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。

20

【0091】

一実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換される。

30

【0092】

一実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、およびシクロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは  $Q^1$  から選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。別の実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、およびシクロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換され、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールはハロ、シアノ、アルキル、およびハロアルキルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。

40

【0093】

一実施形態では、各  $R^{10}$  は独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロアリールから選択される。

50

## 【0094】

一実施形態では、1つの $R^{10}$ はアルキルまたはハロアルキルであり、他方の $R^{10}$ は $Q^1$ から選択される1、2または3個の基で任意に置換されるシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

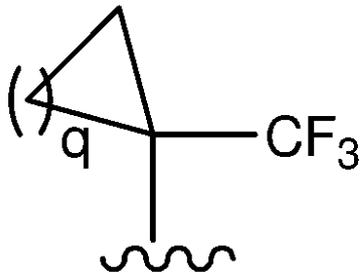
## 【0095】

一実施形態では、 $R^{10}$ はアルキルまたはハロアルキルである。

## 【0096】

別の実施形態では、 $R^{11}$ は任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロシクリルまたは任意に置換されるヘテロアリールであり、存在する場合、置換基はF、Cl、メチル、エチル、n-プロピル、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-CF_3$ 、フェニル、ピリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および

## 【化5】



(式中、

$q$ は1～5の整数である)から選択され、フェニル、ピリジニル、シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルは、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノアルキルから選択される1または2個の基で任意に置換されてもよい。

## 【0097】

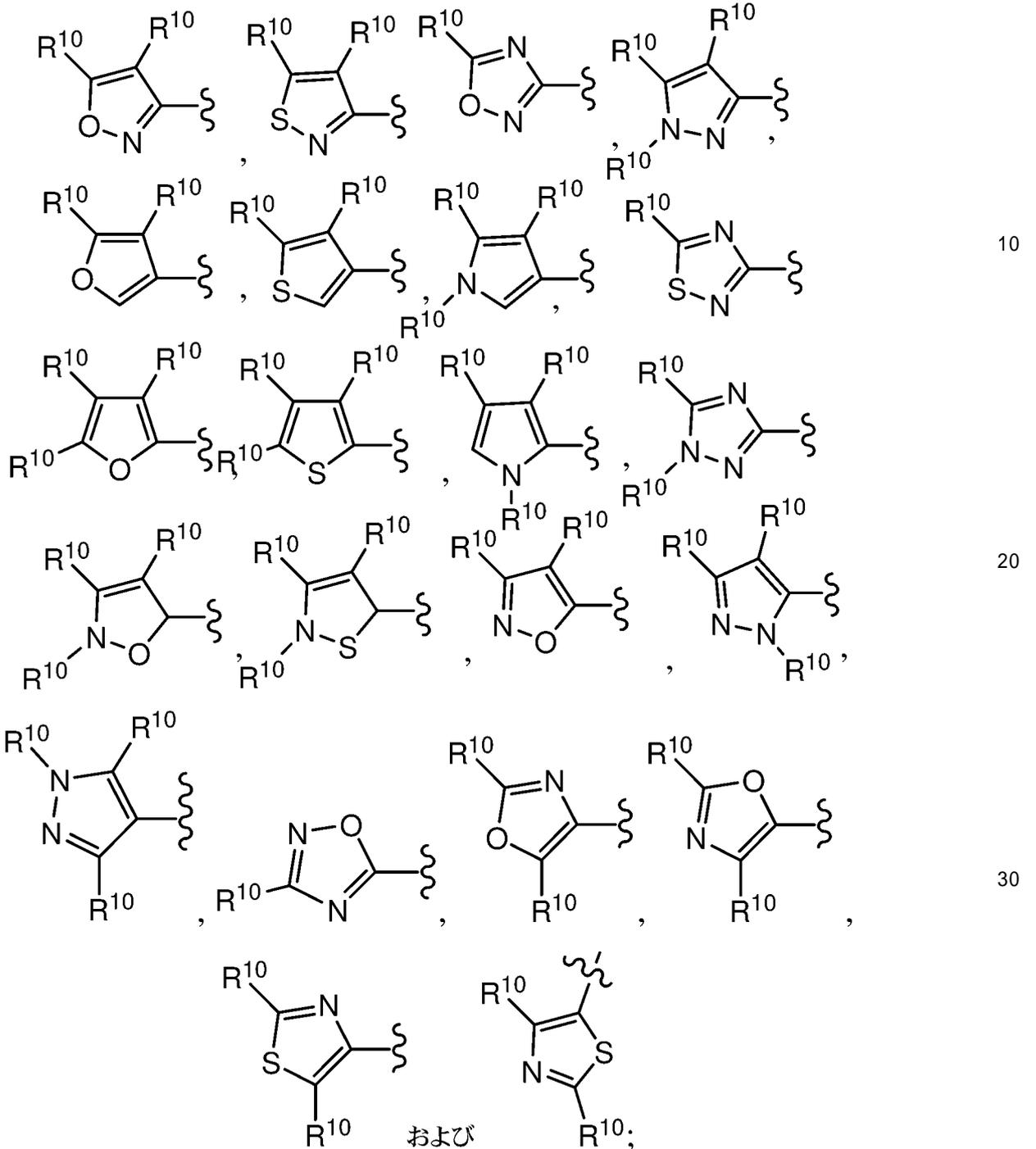
別の実施形態では、 $R^{11}$ は、

10

20

30

## 【化6】



からなる群から選択され、各  $R^{10}$  は独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基は一実施形態ではハロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1 ~ 5 個の基、別の実施形態では 1 または 2 個の基で任意に置換される。一実施形態では、 $R^{10}$  中のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換される。一実施形態では、 $R^{10}$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、およびアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換される  $C_3 - 5$  アルキルである。一実施形態では、 $R^{10}$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル

40

30

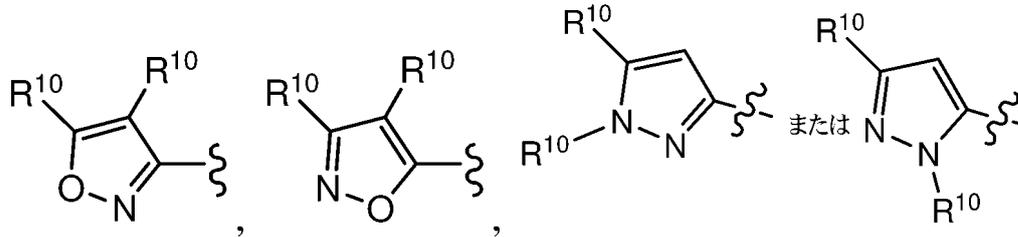
50

、およびアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の基で任意に置換される C<sub>4</sub> アルキルである。

【0098】

一実施形態では、R<sup>11</sup> は、

【化7】



10

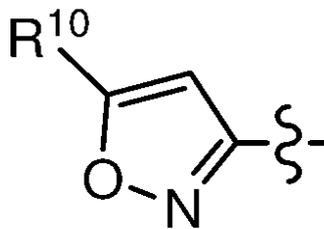
であり、R<sup>10</sup> については本明細書の別の箇所で述べられている。一実施形態では、R<sup>10</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、アルコキシアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。実施形態では、R<sup>10</sup> はアルキルである。一実施形態では、1つのR<sup>10</sup> はアルキルであり、他方のR<sup>10</sup> は水素である。一実施形態では、1つのR<sup>10</sup> はハロアルキルであり、他方のR<sup>10</sup> は水素である。一実施形態では、1つのR<sup>10</sup> はアルキルであり、他方のR<sup>10</sup> はアリールである。一実施形態では、R<sup>10</sup> はメチル以外である。一実施形態では、R<sup>10</sup> は t - ブチルである。

20

【0099】

一実施形態では、R<sup>11</sup> は、

【化8】

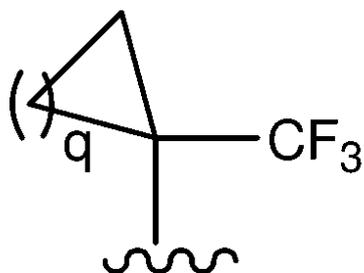


30

であり、R<sup>10</sup> については本明細書の別の箇所で述べられている。一実施形態では、R<sup>10</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、アルコキシアルキルまたはアリールである。一実施形態では、R<sup>10</sup> は - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub>、- C H ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C N、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C F<sub>3</sub>、- C F ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- C F<sub>2</sub> ( C H<sub>3</sub> )、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H、- C ( C H<sub>3</sub> ) ( C H<sub>2</sub> F )<sub>2</sub>、- C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O C H<sub>3</sub>、C F<sub>3</sub>、フェニル、シクロペンチルまたは

40

【化 9】



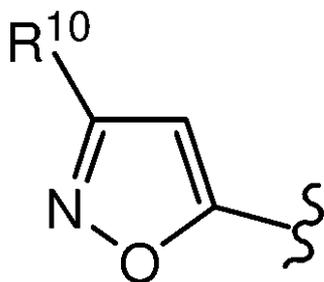
10

(式中、  
q は 1 ~ 5 の整数である)である。

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、R<sup>11</sup> は、

【化 1 0】

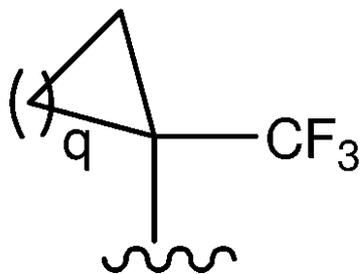


20

であり、R<sup>10</sup> については本明細書の別の箇所で述べられている。一実施形態では、R<sup>10</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、アルコキシアルキルまたはアリールである。一実施形態では、R<sup>10</sup> は -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、フェニル、シクロペンチルまたは

30

【化 1 1】



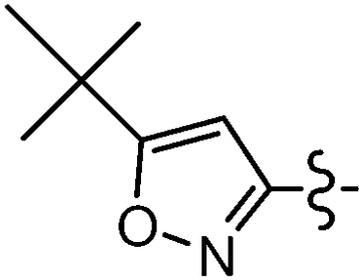
40

(式中、  
q は 1 ~ 5 の整数である)である。

【 0 1 0 1 】

一実施形態では、R<sup>11</sup> は、

【化12】



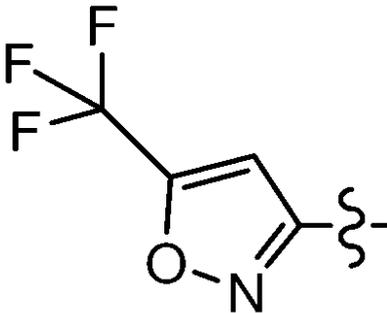
10

である。

【0102】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化13】



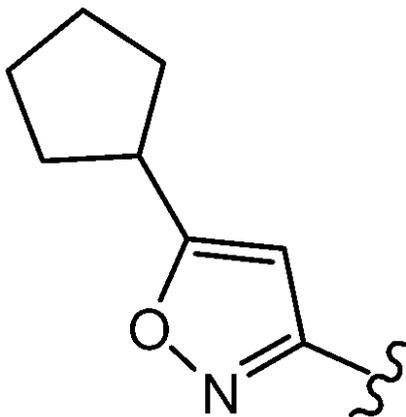
20

である。

【0103】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化14】



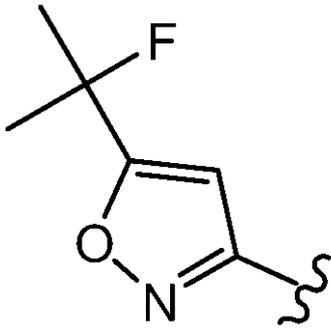
40

である。

【0104】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化15】



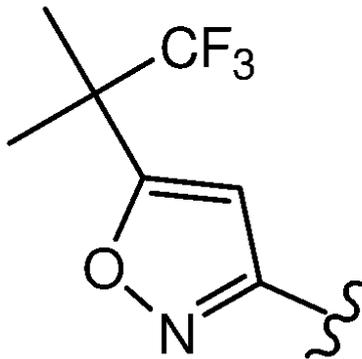
10

である。

【0105】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化16】



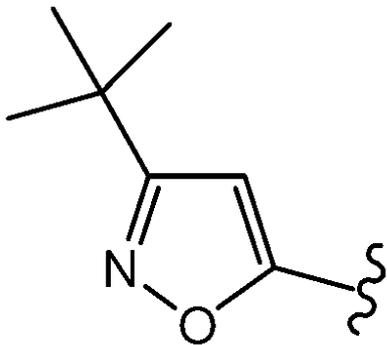
20

である。

【0106】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化17】



40

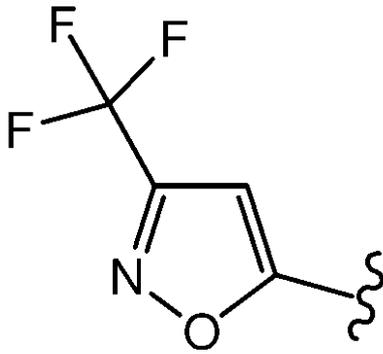
である。

【0107】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

50

【化18】



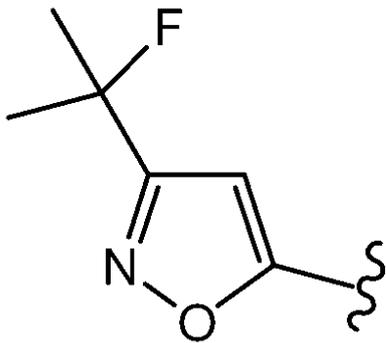
10

である。

【0108】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化19】



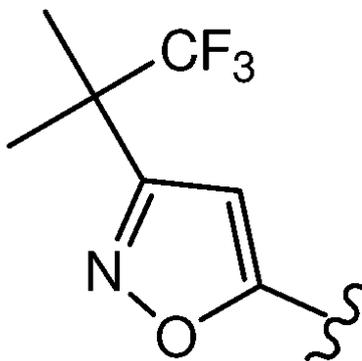
20

である。

【0109】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

【化20】



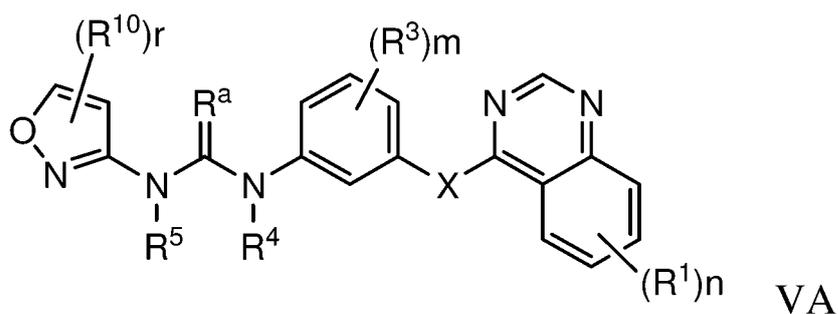
40

である。

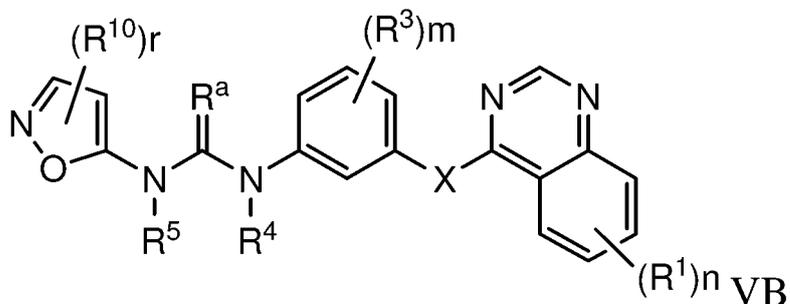
【0110】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式VAまたはVB、

## 【化 2 1】



10



20

(式中、

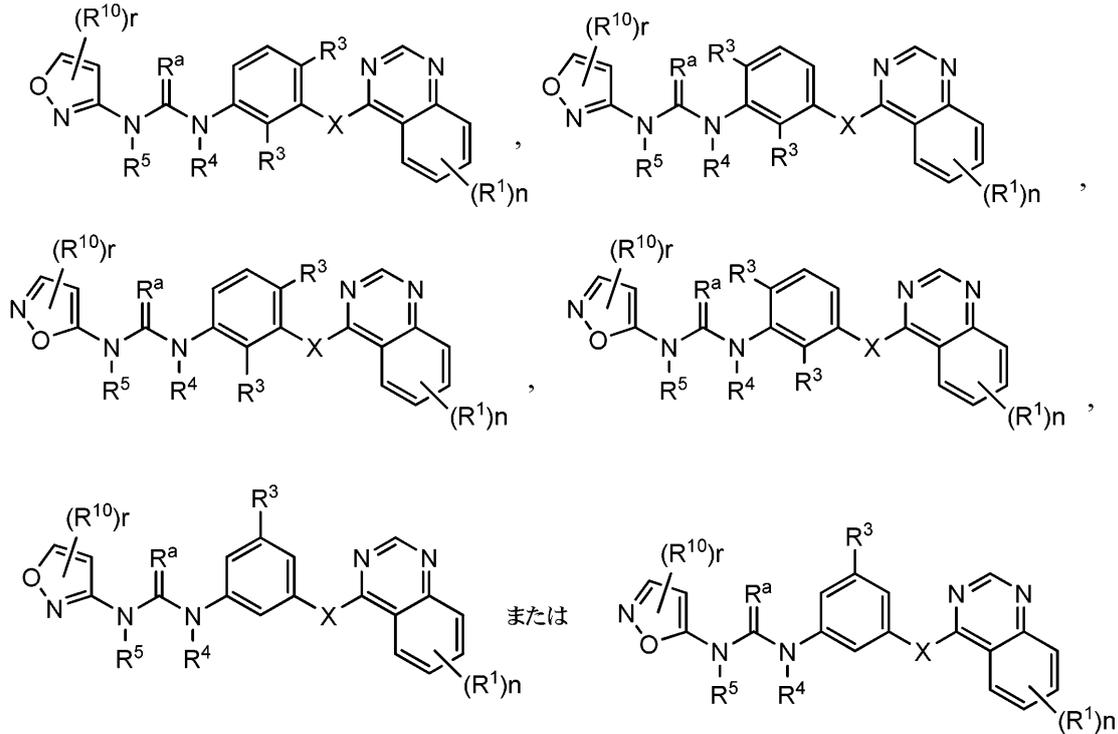
r は 0、1 または 2 であり、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている) を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。一実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。

## 【0111】

30

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式、

## 【化 2 2】



(式中、

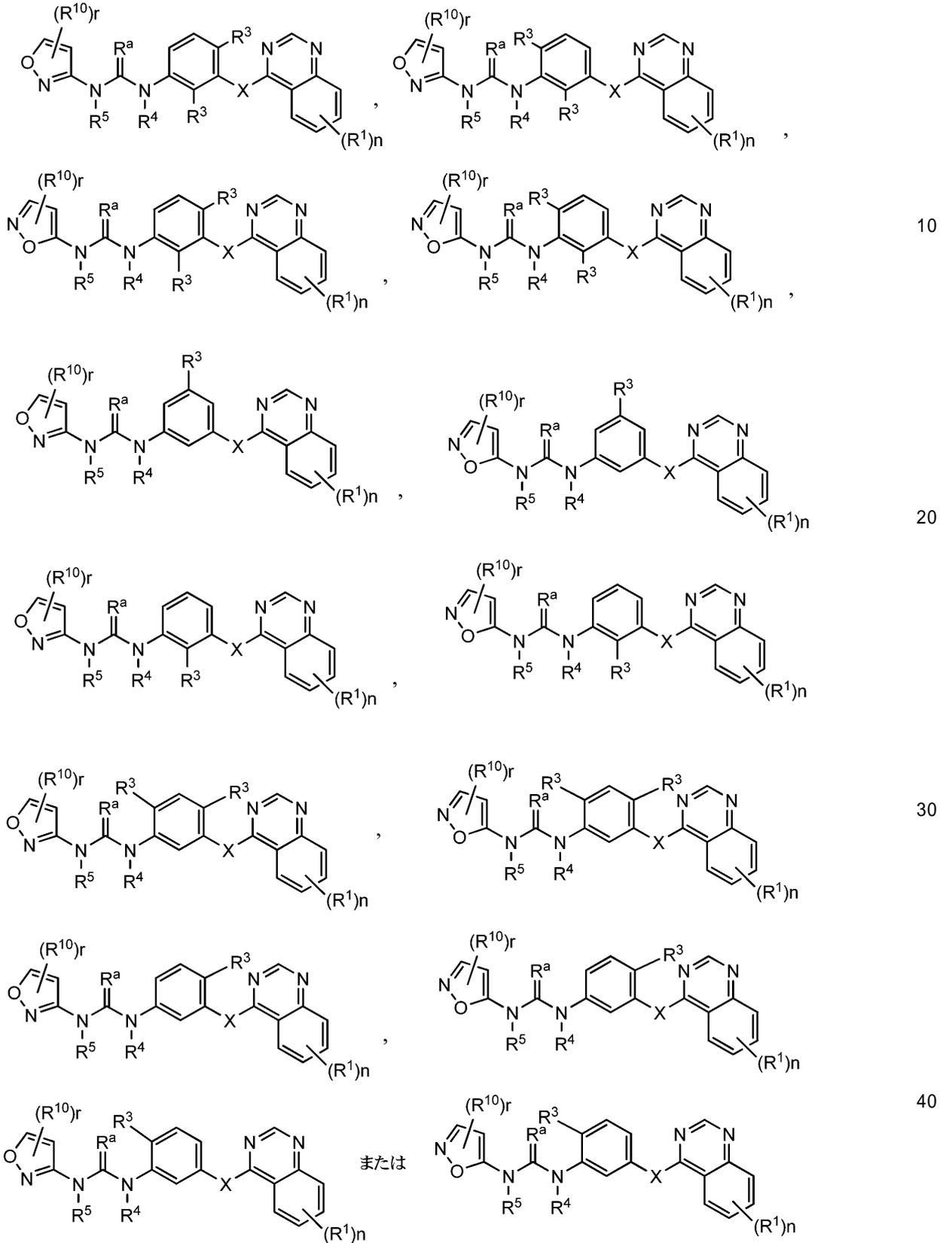
$r$  は 0、1 または 2 であり、その他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている) を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。一実施形態では、 $R^{10}$  は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。

30

## 【0112】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式、

【化 2 3】

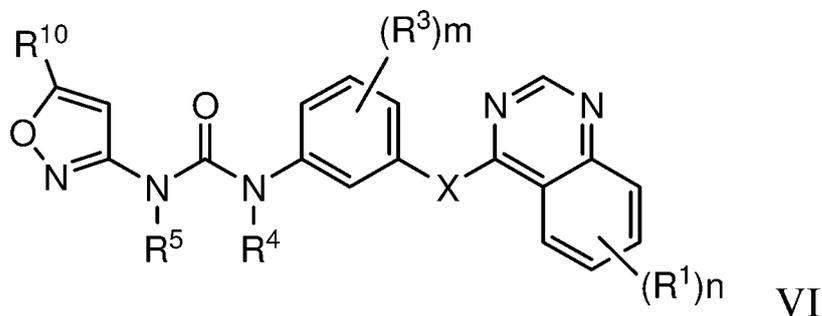


(式中、  
 r は 0、1 または 2 であり、その他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている) を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。一実施形態では、R<sup>10</sup> は独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコキシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシ

クリルカルボニル、アルコキシカルボニル、およびヘテロアリアルから選択され、アルキル基はハロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換される。

【0113】

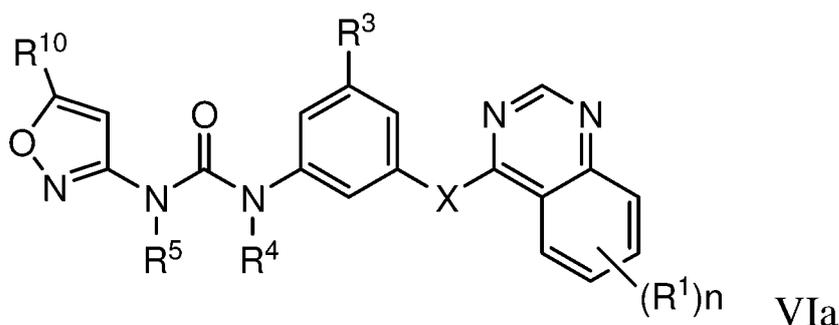
一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 VI、  
【化 24】



(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0114】

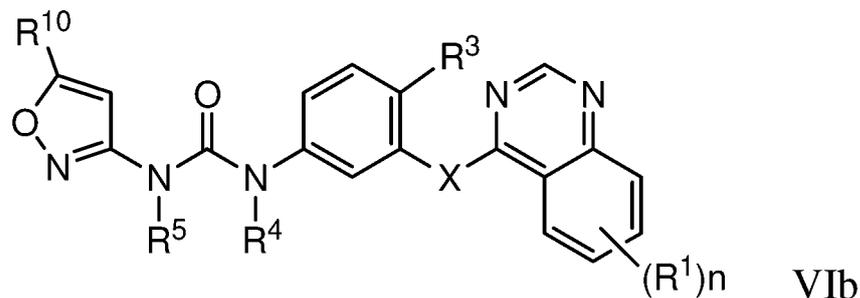
一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 VI a、  
【化 25】



(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0115】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 VI b、  
【化 26】



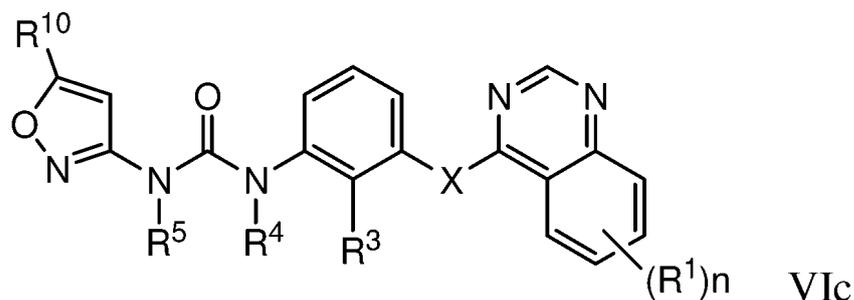
(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容

できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0116】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I c、

【化27】



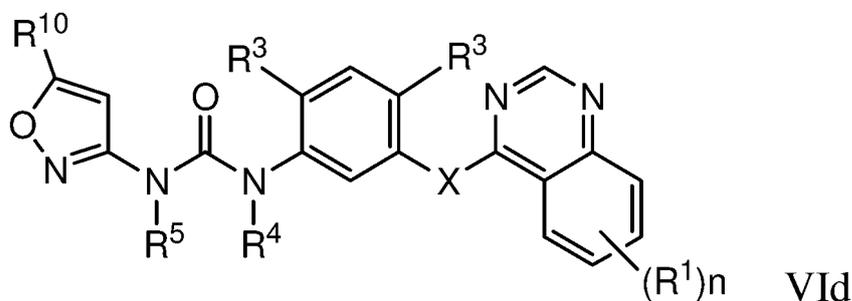
(式中、

変数については本明細書の別の箇所では述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0117】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I d、

【化28】



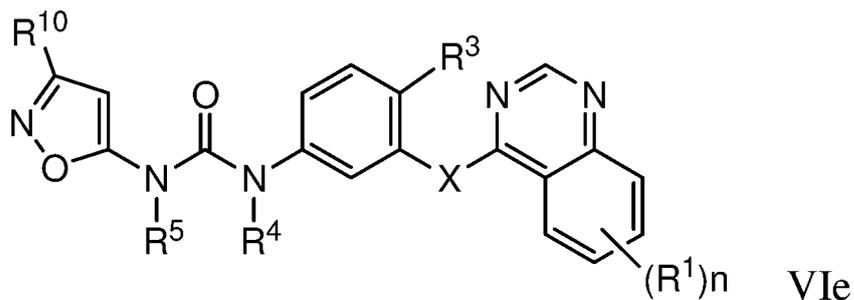
(式中、

変数については本明細書の別の箇所では述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0118】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I e、

【化29】



(式中、

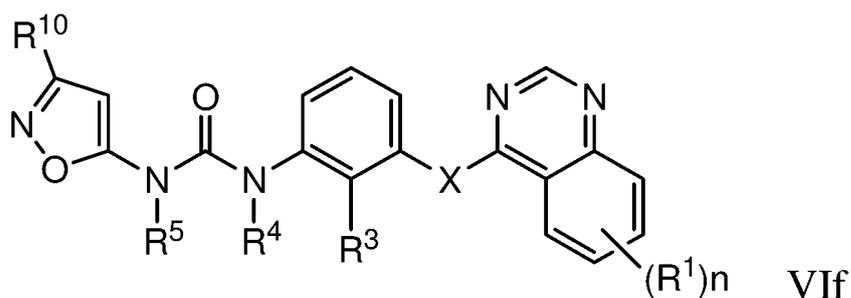
変数については本明細書の別の箇所では述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0119】

40

50

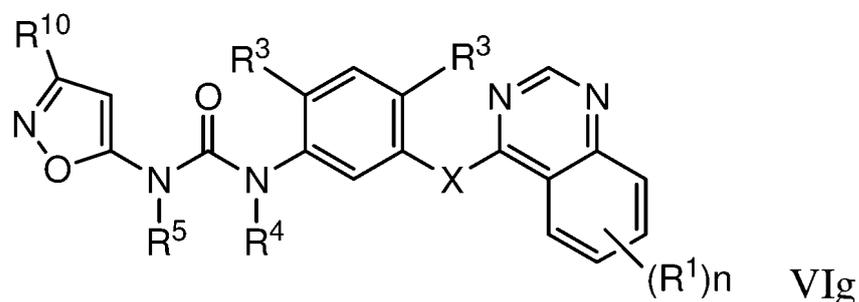
一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I f、  
【化30】



(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0120】

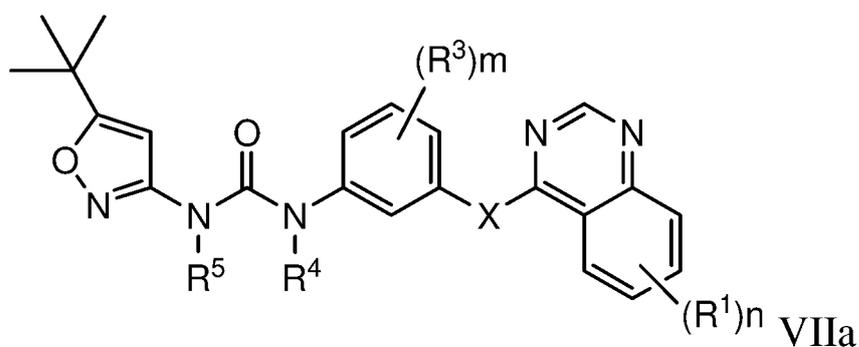
一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I g、  
【化31】



(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0121】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I I a、  
【化32】

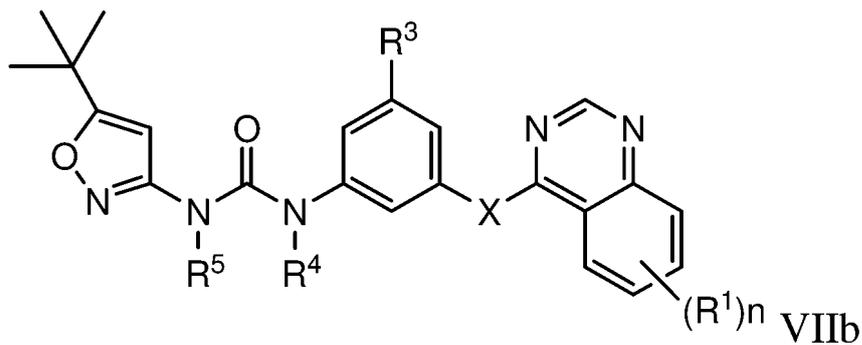


(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

【0122】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式V I I b、

## 【化33】

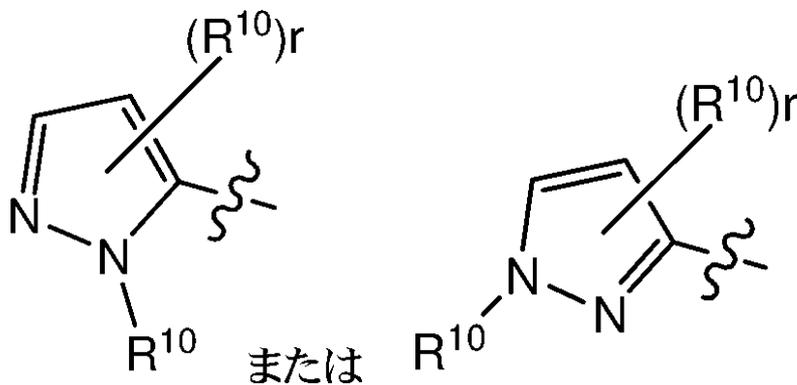


(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

## 【0123】

一実施形態では、 $R^{11}$ は、

## 【化34】



であり、各  $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シ  
アノアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ハロアリール、アルキルアリール、ヘテ  
ロアリール、およびアルコキシカルボニルアルキルから選択され、 $r$  は1または2である  
。一実施形態では、 $r$  は1であり、ピラゾールのN原子上の  $R^{10}$  はハロ、アルキル、ハ  
ロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシま  
たはヒドロキシで任意に置換されるフェニルであり、他方の  $R^{10}$  は水素、ハロ、アルキ  
ル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、およびアルコキシアルキルか  
ら選択される。一実施形態では、 $r$  は1であり、ピラゾールのN原子上の  $R^{10}$  は5また  
は6員環ヘテロアリールであり、他方の  $R^{10}$  は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、  
ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、およびアルコキシアルキルから選択される。一実  
施形態では、 $r$  は1であり、ピラゾールのN原子上の  $R^{10}$  はピリジニル、ピリミジニル  
、ピラジニル、キノリル、イソキノリニル、キナゾリニル、チアゾリル、チアジアゾリル  
、イミダゾリル、チエニル、およびフラニルから選択され、他方の  $R^{10}$  は水素、ハロ、  
アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、およびアルコキシアル  
キルから選択される。一実施形態では、各  $R^{10}$  は独立して、水素、*tert*-ブチル、  
メチル、イソプロピルまたはフェニルから選択され、 $r$  は1である。

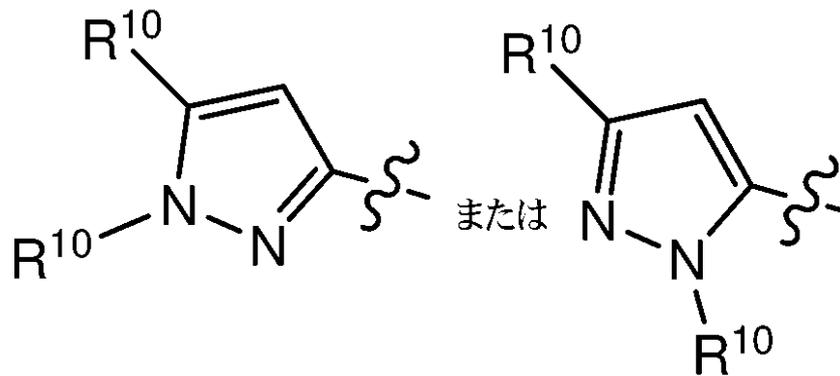
30

## 【0124】

一実施形態では、 $R^{11}$ は、

40

## 【化 3 5】



10

であり、 $R^{10}$ については本明細書の別の箇所で定義される。一実施形態では、ピラゾールのN原子上の $R^{10}$ はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、アルコキシまたはヒドロキシで任意に置換されるフェニルであり、ピラゾールの炭素原子上の他方の $R^{10}$ は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、シアノアルキル、アルコキシャルキルから選択される。一実施形態では、ピラゾールのN原子上の $R^{10}$ はハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、アルコキシまたはヒドロキシで任意に置換されるヘテロアリールであり、ピラゾールの炭素原子上の他方の $R^{10}$ は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、シアノアルキル、アルコキシャルキルから選択される。

20

## 【0125】

一実施形態では、ピラゾールの各 $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、各シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルはハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、およびアルコキシャルキルで任意に置換される。別の実施形態では、ピラゾールのN原子上の $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、各シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルはハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシャルキル、アルコキシャルキル、シアノアルキル、およびアルコキシャルキルで任意に置換され、ピラゾールのC原子上の $R^{10}$ は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルから選択される。

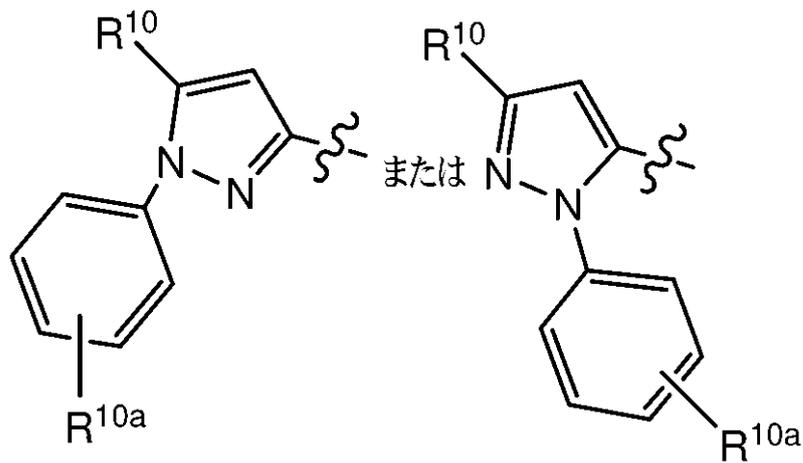
30

## 【0126】

一実施形態では、 $R^{11}$ は、

40

【化36】



10

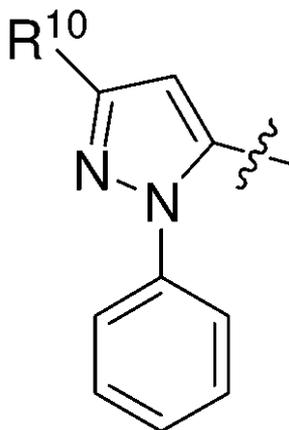
であり、 $R^{10}$ は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキルまたはアルコキシアルキルであり、 $R^{10a}$ は水素、ハロまたはアルキルである。

【0127】

一実施形態では、 $R^{11}$ は、

20

【化37】



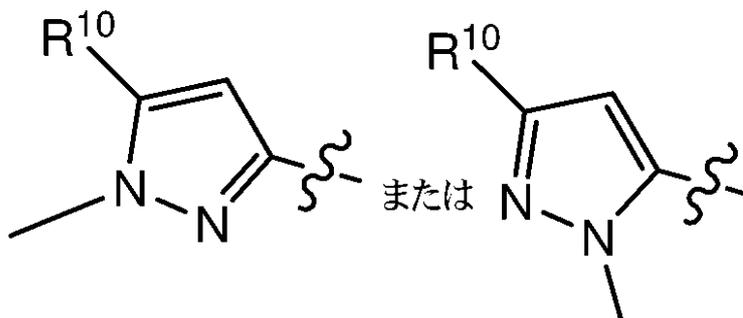
30

であり、 $R^{10}$ については本明細書の別の箇所で定義される。

【0128】

一実施形態では、 $R^{11}$ は、

【化38】



40

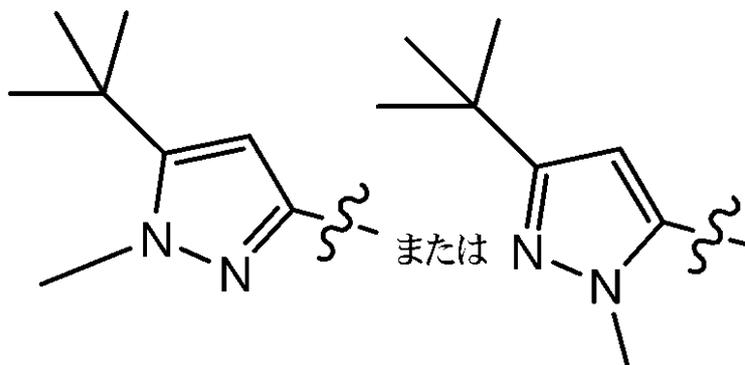
50

であり、 $R^{10}$  は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキルまたはアルコキシアルキルである。

【0129】

一実施形態では、 $R^{11}$  は、

【化39】



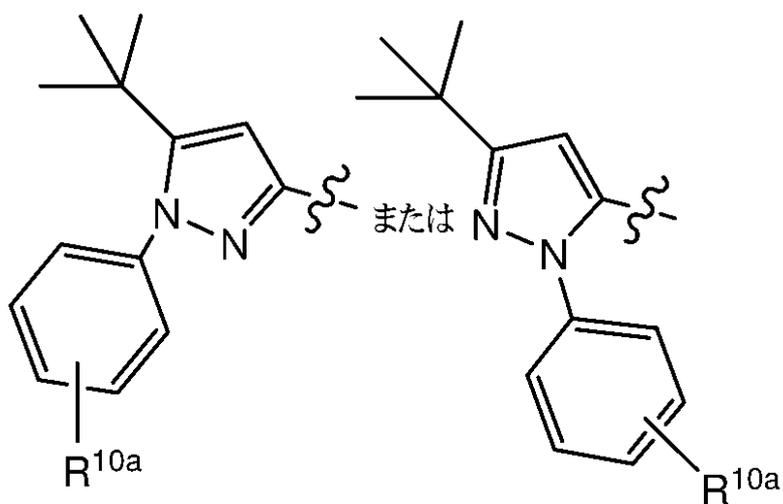
10

である。

【0130】

一実施形態では、 $R^{11}$  は

【化40】



30

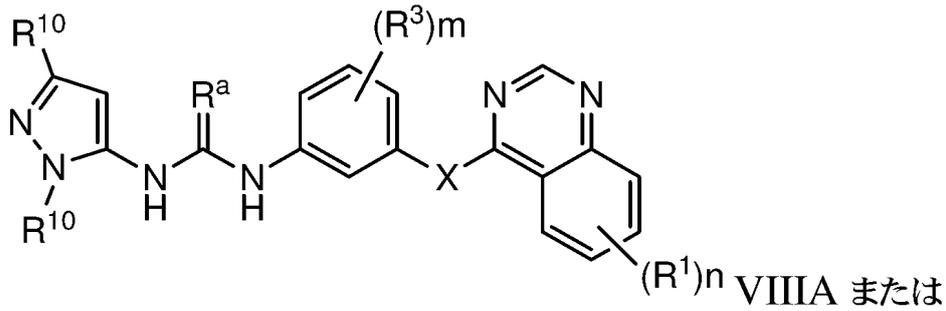
であり、 $R^{10a}$  は水素、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アルキル、アルコキシ、アミノアルコキシ、ハロアルコキシまたはアルキルスルホニルである。

【0131】

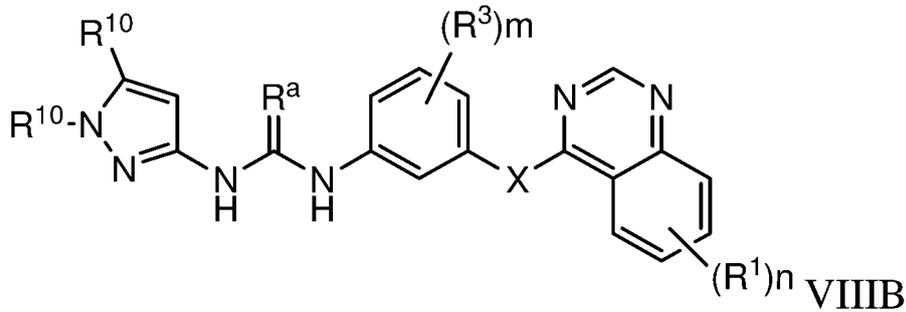
一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式VIIIAまたはVIIIB、

40

## 【化41】



10



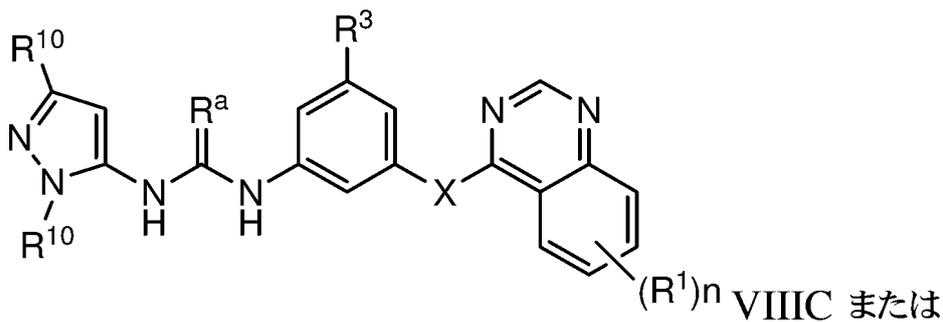
20

(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

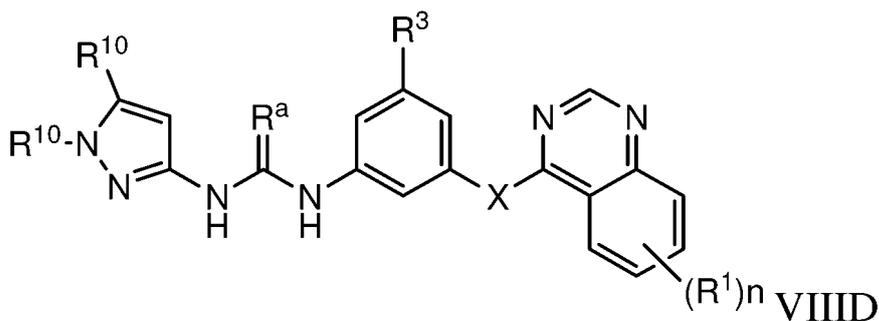
## 【0132】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式VIIICまたはVIIID、

## 【化42】



30



40

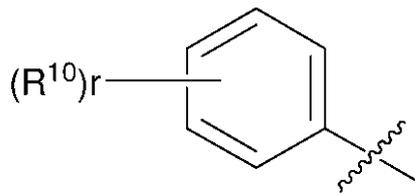
(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

## 【0133】

一実施形態では、R<sup>11</sup>は、

50

## 【化43】



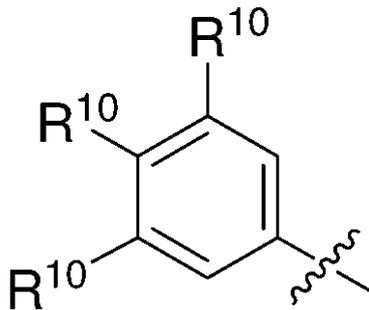
であり、各  $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択され、 $r$  は 0 ~ 3 の整数である。一実施形態では、 $r$  は 1、2 または 3 である。一実施形態では、 $r$  は 1 または 2 である。一実施形態では、 $r$  は 1 である。一実施形態では、 $r$  は 0 である。

10

## 【0134】

一実施形態では、 $R^{11}$  は、

## 【化44】

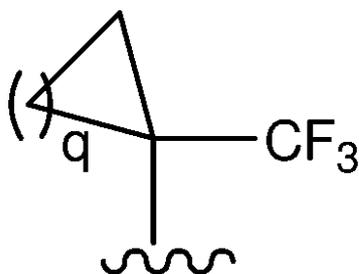


20

であり、各  $R^{10}$  は不在であり、または独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシア  
アルコキシ、アリール、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルカルボニルから選  
択される。一実施形態では、少なくとも1つの  $R^{10}$  は不在であり、他の2つの  $R^{10}$  は  
それぞれ独立して、 $-F$ 、 $Cl$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(CH_3)_2OCH_3$ 、モルホリノメチル、フェニル、シクロペンチル、または

30

## 【化45】



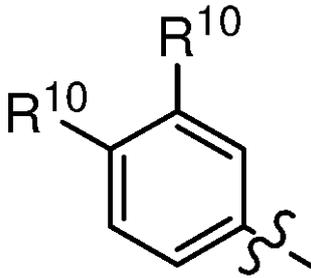
40

(式中、  
 $q$  は 1 ~ 5 の整数である) から選択される。

## 【0135】

50

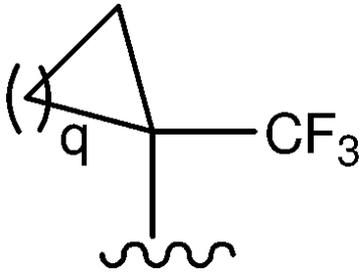
一実施形態では、 $R^{11}$ は、  
【化46】



10

であり、各  $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択される。一実施形態では、各  $R^{10}$  は  $-F$ 、 $Cl$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(CH_3)_2OCH_3$ 、モルホリノメチル、フェニル、シクロペンチルまたは  
【化47】

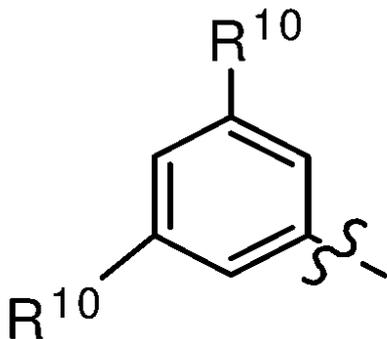
20



(式中、  
 $q$  は 1 ~ 5 の整数である) である。  
【0136】

30

一実施形態では、 $R^{11}$ は、  
【化48】

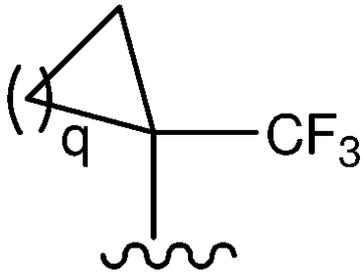


40

であり、各  $R^{10}$  は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択される。一実施形態では、 $R^{10}$  は  $-F$ 、 $Cl$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2$

50

CN、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(CH_3)_2OCH_3$ 、モルホリノメチル、フェニル、シクロペンチルまたは  
【化49】



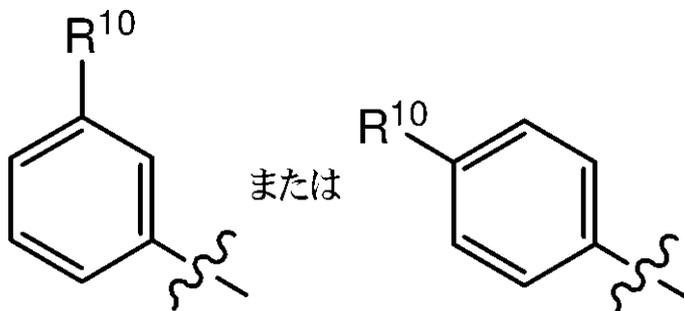
10

(式中、  
qは1～5の整数である)である。

【0137】

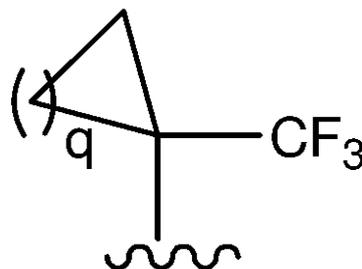
一実施形態では、 $R^{11}$ は、  
【化50】

20



30

であり、 $R^{10}$ については本明細書の別の箇所で定義されている。一実施形態では、 $R^{10}$ は $-F$ 、 $Cl$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2CH(CH_3)_2OCH_3$ 、モルホリノメチル、フェニル、シクロペンチルまたは  
【化51】



40

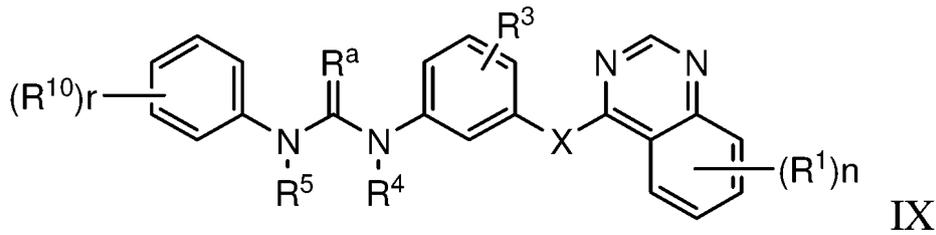
(式中、  
qは1～5の整数である)である。

【0138】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式IX、

50

## 【化52】



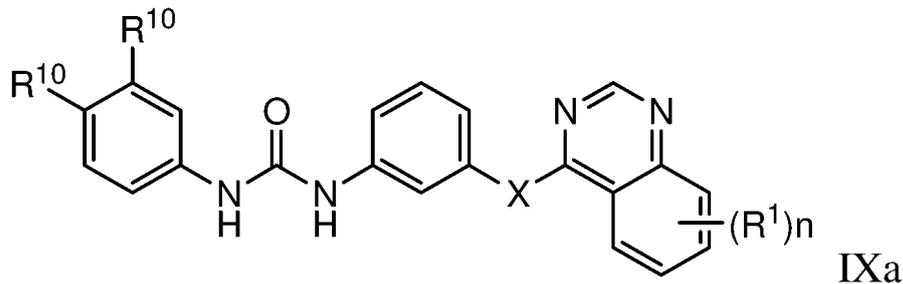
(式中、  
 変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。一実施形態では、 $r$ は0、1または2である。一実施形態では、 $X$ は $S(O)_t$ であり、 $t$ は0~2の整数である。一実施形態では、 $X$ は $S$ である。一実施形態では、 $X$ は $O$ である。

10

## 【0139】

一実施形態では、提供される化合物は、式IXa、

## 【化53】

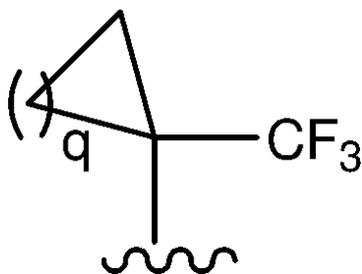


20

(式中、  
 変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物である。一実施形態では、1つの $R^{10}$ は $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-CF(CH_3)_2$ 、 $-CF_2(CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 、 $CF_3$ 、フェニル、シクロペンチルまたは

30

## 【化54】



40

(式中、  
 $q$ は1~5の整数である)であり、他方の $R^{10}$ はアルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシまたはアミノアルコキシである。

## 【0140】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式X、

## 【化55】



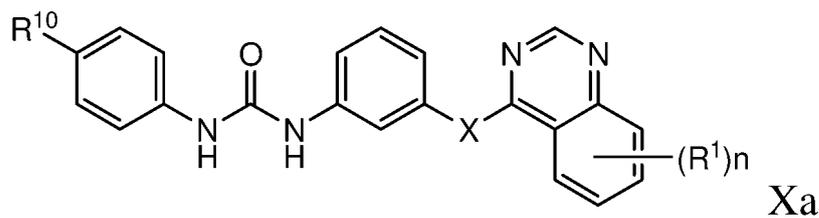
10

(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

## 【0141】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式Xa、

## 【化56】



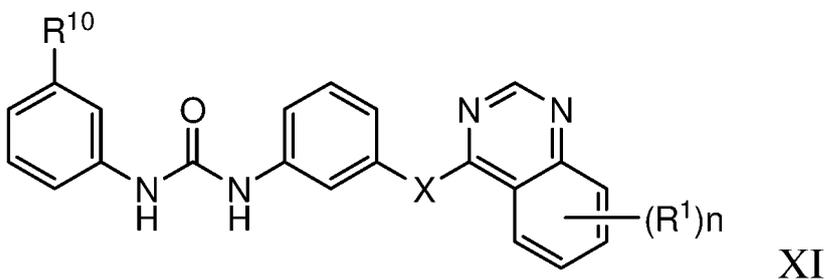
20

(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

## 【0142】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式XI、

## 【化57】



30

(式中、  
変数については本明細書の別の箇所で述べられている)を有し、またはその薬学的に許容  
できる塩、溶媒和化合物または水和物である。

40

## 【0143】

一実施形態では、各R<sup>1</sup>は次のように選択され：

i) 各R<sup>1</sup>は不在であり、または独立して、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケ  
ニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロ  
シクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-R<sup>6</sup>  
OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>  
、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>SR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>SR<sup>9</sup>  
N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>CN、-R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)  
OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>6</sup>OC(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、および

50

-  $R^6 N(R^7) C(O) R^8$  からなる群から選択され、または  
 i i) あらゆる2つの隣接する  $R^1$  基はアルキレンジオキシ基を形成し；  
 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は、1、2または3個の  $Q^1$  基で任意に置換される。

## 【0144】

一実施形態では、各  $R^1$  は次のように選択され：

i) 各  $R^1$  は不在であり、または独立して、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、 $-R^6 OR^7$ 、 $-R^6 SR^7$ 、 $-R^6 N(R^7)_2$ 、 $-R^6 OR^9 OR^7$ 、 $-R^6 OR^9 SR^7$ 、 $-R^6 SR^9 OR^7$ 、 $-R^6 SR^9 SR^7$ 、 $-R^6 CN$ 、 $-R^6 C(O) N(R^7)_2$ 、 $-R^6 OC(O) N(R^7)_2$ 、および  $-R^6 N(R^7) C(O) R^8$  からなる群から選択され、または

i i) あらゆる2つの隣接する  $R^1$  基はアルキレンジオキシ基を形成し；  
 $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は、1、2または3個の  $Q^1$  基で任意に置換される。

## 【0145】

一実施形態では、各  $R^1$  は次のように選択され：

i) 各  $R^1$  は不在であり、または独立して、ハロ、ニトロ、アミノ、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルカルボニルアミノ、 $-R^6 OR^7$ 、 $-R^6 OR^9 OR^7$ 、および  $-R^6 OR^9 N(R^7)_2$  からなる群から選択され、または

i i) あらゆる2つの隣接する  $R^1$  基はアルキレンジオキシ基を形成し；  
 各  $R^6$  は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；  
 各  $R^7$  は独立して、下の (i) または (i i) から選択され：

(i) 各  $R^7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(i i) 2つの  $R^7$  基はそれらが結合するN原子と一緒になってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり； $R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および  $R^9$  基は1、2または3個の  $Q^1$  基で任意に置換され；各  $Q^1$  は独立して、ハロアルキル、アルキル、 $-R^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u OR^x$ 、 $-R^u C(J) OR^x$ 、 $-R^u S(O)_2 R^w$ 、 $-R^u N(R^x) S(O)_2 R^w$  または  $-R^u N(R^x) R^u S(O)_2 R^w$  であり； $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり； $R^x$  は水素またはアルキルであり； $R^w$  はアルキルであり；JはO、Sまたは  $NR^x$  である。

## 【0146】

一実施形態では、各  $R^1$  は不在であり、または独立して、ハロ、アミノ、アルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシアルコキシおよびシクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択され；各  $R^1$  は1、2または3個の  $Q^1$  基で任意に置換され；各  $Q^1$  は独立して、ハロアルキル、アルキル、 $-R^u OR^x$ 、 $-R^u OR^u OR^x$ 、 $-R^u C(J) OR^x$ 、 $-R^u S(O)_2 R^w$ 、 $-R^u N(R^x) S(O)_2 R^w$  または  $-R^u N(R^x) R^u S(O)_2 R^w$  であり； $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり； $R^x$  は水素またはアルキルであり； $R^w$  はアルキルであり；JはO、Sまたは  $NR^x$  である。

## 【0147】

一実施形態では、各  $R^1$  は不在であり、または独立して、 $-R^6 OR^7$ 、 $-R^6 SR^7$ 、 $-R^6 N(R^7)_2$ 、 $-R^6 OR^9 OR^7$ 、 $-R^6 OR^9 SR^7$ 、 $-R^6 SR^9 OR^7$ 、 $-R^6 SR^9 SR^7$ 、 $-R^6 OR^9 N(R^7)_2$ 、 $-R^6 SR^9 N(R^7)_2$ 、 $-R^6 CN$ 、 $-R^6 C(O) R^7$ 、 $-R^6 C(O) OR^7$ 、 $-R^6 C(O) OR^9 OR^7$ 、 $-R^6 C(O) N(R^7)_2$ 、 $-R^6 OC(O) N(R^7)_2$  および  $-R^6 N(R^7) C(O) R^8$  からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

各 R<sup>6</sup> は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>7</sup> は独立して、下の (i) または (ii) から選択され；

(i) 各 R<sup>7</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2つの R<sup>7</sup> 基はそれらが結合する N 原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各 R<sup>9</sup> は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>9</sup> 基は 1、2 または 3 個の Q<sup>1</sup> 基で任意に置換される。

【0148】

—実施形態では、各 R<sup>1</sup> は -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、-R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup>、および -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> からなる群から選択され；

各 R<sup>6</sup> は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>7</sup> は独立して、下の (i) または (ii) から選択される；

(i) 各 R<sup>7</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2つの R<sup>7</sup> 基はそれらが結合する N 原子と一緒にあってヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各 R<sup>9</sup> は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>9</sup> 基は 1、2 または 3 個の Q<sup>1</sup> 基で任意に置換される。

【0149】

—実施形態では、n は 2 であり、R<sup>1</sup> は独立して、-R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup> または -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> であり；

各 R<sup>6</sup> は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>7</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

各 R<sup>9</sup> は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>9</sup> 基は 1、2 または 3 個の Q<sup>1</sup> 基で任意に置換される。

【0150】

—実施形態では、n は 2 であり、1つの R<sup>1</sup> は -R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup> または -R<sup>6</sup>OR<sup>9</sup>OR<sup>7</sup> であり、他方の R<sup>1</sup> はヘテロシクリルアルコキシであり；

各 R<sup>6</sup> は独立して、直接結合、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>7</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；または

各 R<sup>9</sup> は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

各 R<sup>1</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>9</sup> 基は 1、2 または 3 個の Q<sup>1</sup> 基で任意に置換される。

【0151】

—実施形態では、各 R<sup>1</sup> は不在であり、または独立して、フルオロ、アミノ、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、シクロプロピルカルボニルアミノ、フリル、およびヒドロキシからなる群から選択され；フリルは -R<sup>u</sup>NHR<sup>u</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>w</sup> で置換され；R<sup>u</sup> はメチレンまたはエチレンであり、R<sup>w</sup> はメチルである。

【0152】

—実施形態では、2つの隣接する R<sup>1</sup> 基はアルキレンジオキシ基を形成する。—実施形態では、2つの隣接する R<sup>1</sup> 基はエチレンジオキシ基を形成する。

【0153】

—実施形態では、各 R<sup>1</sup> は独立して、

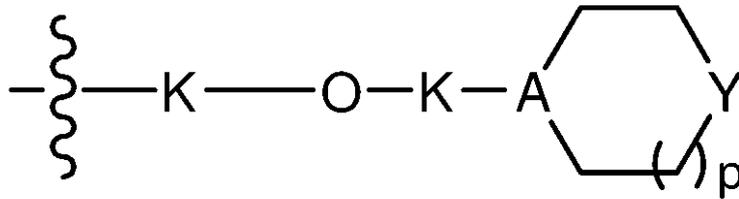
10

20

30

40

## 【化58】



10

であり、各Kは独立して、直接結合、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり；

AはNまたはC R<sup>1 6</sup>であり；

Yは - O、 - S、 - S(O)、 - S(O)<sub>2</sub>、 - N(R<sup>1 4</sup>)、 - C(H)R<sup>1 5</sup>、または - C(O)であり；

pは0～2の整数であり；

R<sup>1 4</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリールアルキル、S(O)<sub>t</sub>R<sup>1 3</sup>、 - C(O)R<sup>1 2</sup>、 - C(O)OR<sup>1 2</sup>、 - C(O)N(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>、または - C(O)SR<sup>1 2</sup>であり；

20

R<sup>1 5</sup>は水素、ハロ、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリール、アリールアルキル、 - OR<sup>1 2</sup>、 - SR<sup>1 2</sup>、 - N(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>、 - S(O)<sub>t</sub>R<sup>1 3</sup>、 - C(O)R<sup>1 2</sup>、 - C(O)OR<sup>1 2</sup>、 - C(O)N(R<sup>1 2</sup>)<sub>2</sub>、 - C(O)SR<sup>1 2</sup>、または - N(R<sup>1 2</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>1 3</sup>であり；

R<sup>1 6</sup>は水素またはアルキルであり；

tは1または2であり；

各R<sup>1 2</sup>は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；

30

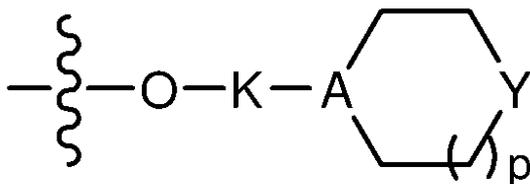
各R<sup>1 3</sup>は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；

各Kは1、2または3個のヒドロキシまたはアルキル基で任意に置換される。

## 【0154】

一実施形態では、各R<sup>1</sup>は独立して、

## 【化59】



40

であり、Kは直接結合、または1または2個のヒドロキシ基で任意に置換されるアルキレンであり；

AはNまたはCHであり；

Yは - O、 - S(O)<sub>2</sub>、 - N(R<sup>1 4</sup>)または - C(H)R<sup>1 5</sup>であり；

pは0～2の整数であり；

50

$R^{14}$  は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ ( $C_2 \sim C_6$ ) アルキルまたは  $S(O)_t R^{13}$  であり；

$R^{15}$  は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは  $-OR^{12}$  であり；

$t$  は 1 または 2 であり；

$R^{12}$  は水素またはアルキルであり；

$R^{13}$  はアルキルである。

【0155】

特定の実施形態では、 $K$  はヒドロキシで任意に置換されるエチレンまたはプロピレンである。一実施形態では、 $K$  は直接結合である。

【0156】

一実施形態では、 $R^{13}$  はメチルである。

【0157】

特定の実施形態では、 $R^{14}$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$  または  $-S(O)_2CH_3$  である。

【0158】

特定の実施形態では、 $R^{15}$  は  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $CH_2OH$  または  $-CH_2CH_2OH$  である。

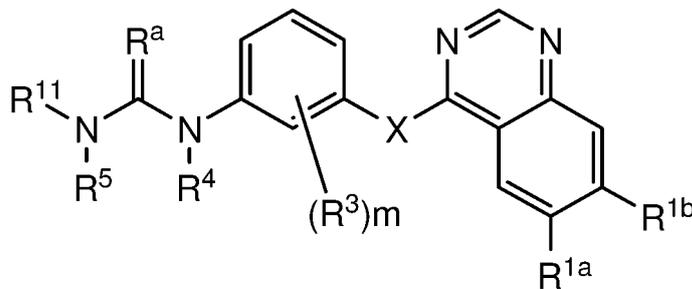
【0159】

一実施形態では、 $p$  は 0 または 1 である。一実施形態では、 $p$  は 0 である。一実施形態では、 $p$  は 1 である。

【0160】

他の態様では、本明細書では、式 X I I

【化60】



(式中、

$R^a$  は  $O$  または  $S$  であり；

$X$  は  $O$  または  $S$  であり；

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6SR^7$ 、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6OR^9SR^7$ 、 $-R^6SR^9OR^7$ 、 $-R^6SR^9SR^7$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6CN$ 、 $-R^6C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)OR^9OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、および  $-R^6N(R^7)C(O)R^8$  からなる群から選択され；

各  $R^6$  は直接結合であり；

各  $R^7$  は独立して、下の (i) または (ii) から選択され；

(i) 各  $R^7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され、または

(ii) 2つの  $R^7$  基はそれらが結合する  $N$  原子と一緒にヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成し；

各  $R^9$  は独立して、アルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり；

10

20

30

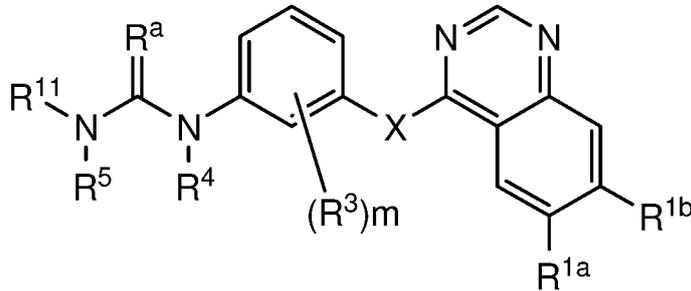
40

50

$R^1$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $R^9$ 基は1、2または3個の $Q^1$ 基で任意に置換され；  
 他の変数については本明細書の別の箇所で定義されている)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

【0161】

他の態様では、本明細書では、式XII、  
 【化61】



10

XII

(式中、

$R^a$ はOまたはSであり；

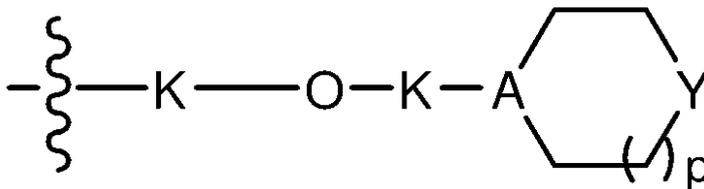
XはOまたはSであり；

$R^{1a}$ および $R^{1b}$ は次のように選択され；

20

i)  $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヘテロアリアル、アルコシアルコキシ、シクロアルキルカルボニルアミノ、および下式の基、

【化62】



30

(式中、

各Kは独立して、直接結合またはアルキレンであり；

AはNまたは $CR^{16}$ であり；

Yは-O、-S、-S(O)、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)、-C(H)R<sup>15</sup>、または-C(O)であり；

pは0~2の整数であり；

$R^{14}$ は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキル、S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>または-C(O)R<sup>12</sup>であり；

40

$R^{15}$ は水素、ハロ、アルキル、ヒドロシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；

$R^{16}$ は水素またはアルキルであり；

tは1または2であり；

各 $R^{12}$ は独立して、水素またはアルキルからなる群から選択され；

$R^{13}$ はアルキルであり；

各Kは1、2または3個のヒドロキシまたはアルキル基で任意に置換される)から選択され、または

ii)  $R^{1a}$ および $R^{1b}$ 基はアルキレンジオキシ基を形成し；

各 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は独立して、ハロアルキル、アルキル、-R<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>、-R<sup>u</sup>C(

50

J)  $OR^x$ 、 $-R^uS(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$  および  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$  から選択される 1 または 2 個の  $Q^1$  基で任意に置換され； $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり； $R^x$  は水素またはアルキルであり； $R^w$  はアルキルであり；J は O、S または  $NR^x$  であり；他の変数については本明細書の別の箇所で定義されている) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

【0162】

一実施形態では、 $R^{1a}$  または  $R^{1b}$  の少なくとも 1 つは、水素以外である。一実施形態では、A は CH である。一実施形態では、p は 0 であり、A は CH である。

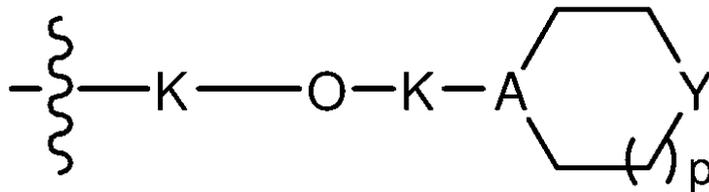
【0163】

一実施形態では、 $R^{1b}$  は水素であり、 $R^{1a}$  は  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$  で置換されたヘテロアリアル基であり、 $R^u$  は直接結合またはアルキレンであり、 $R^x$  は水素またはアルキルであり、 $R^w$  はアルキルである。一実施形態では、 $R^{1b}$  は水素であり、 $R^{1a}$  は  $-R^uN(R^x)R^uS(O)_2R^w$  で置換されたフリルであり、 $R^u$  はメチレンまたはエチレンであり、 $R^x$  は水素であり、 $R^w$  はメチルである。

【0164】

一実施形態では、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  の 1 つは  $-OR^7$  であり、 $R^7$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；および他方の  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は、下式の基、

【化63】



であり、各 K は独立して、直接結合またはアルキレンであり；

A は N または  $CR^{16}$  であり；

Y は  $-O$ 、 $-S$ 、 $-S(O)$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-N(R^{14})$ 、 $-C(H)R^{15}$ 、または  $-C(O)$  であり；

p は 0 ~ 2 の整数であり；

$R^{14}$  は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアルアルキル、 $S(O)_tR^{13}$  または  $-C(O)R^{12}$  であり；

$R^{15}$  は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは  $-OR^{12}$  であり；

$R^{16}$  は水素またはアルキルであり；

t は 1 または 2 であり；

各  $R^{12}$  は独立して、水素またはアルキルからなる群から選択され；

$R^{13}$  はアルキルであり；

各 K は 1、2 または 3 個のヒドロキシまたはアルキル基で任意に置換され；

各  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して、本明細書の別の箇所で述べられている 1 または 2 個の  $Q^1$  基で任意に置換される。

【0165】

一実施形態では、 $R^{1a}$  は  $-OR^7$  であり、 $R^7$  はアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり； $R^{1b}$  は下式の基、

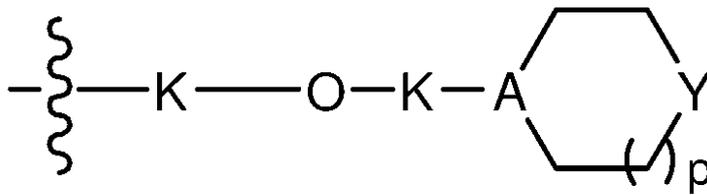
10

20

30

40

## 【化64】



であり、各Kは独立して、直接結合またはアルキレンであり；

AはNまたは $CR^{16}$ であり；

Yは-O、-S、-S(O)、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)、-C(H)R<sup>15</sup>、または-C(O)であり；

pは0～2の整数であり；

R<sup>14</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>または-C(O)R<sup>12</sup>であり；

R<sup>15</sup>は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；

R<sup>16</sup>は水素またはアルキルであり；

tは1または2であり；

各R<sup>12</sup>は独立して、水素またはアルキルからなる群から選択され；

R<sup>13</sup>はアルキルであり；

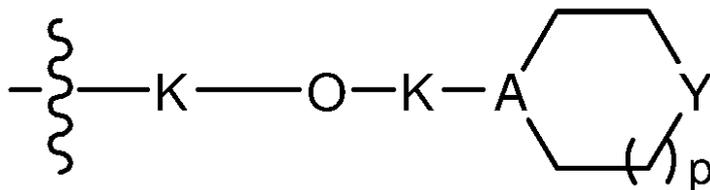
各Kは1、2または3個のヒドロキシまたはアルキル基で任意に置換され；

各R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は独立して、本明細書の別の箇所ですべて述べられている1または2個のQ<sup>1</sup>基で任意に置換される。

## 【0166】

一実施形態では、R<sup>1b</sup>は-R<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>であり、R<sup>1a</sup>は下式の基、

## 【化65】



であり、各Kは独立して、直接結合またはアルキレンであり；

AはNまたは $CR^{16}$ であり；

Yは-O、-S、-S(O)、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)、-C(H)R<sup>15</sup>、または-C(O)であり；

pは0～2の整数であり；

R<sup>14</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>または-C(O)R<sup>12</sup>であり；

R<sup>15</sup>は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；

R<sup>16</sup>は水素またはアルキルであり；

tは1または2であり；

各R<sup>12</sup>は独立して、水素またはアルキルからなる群から選択され；

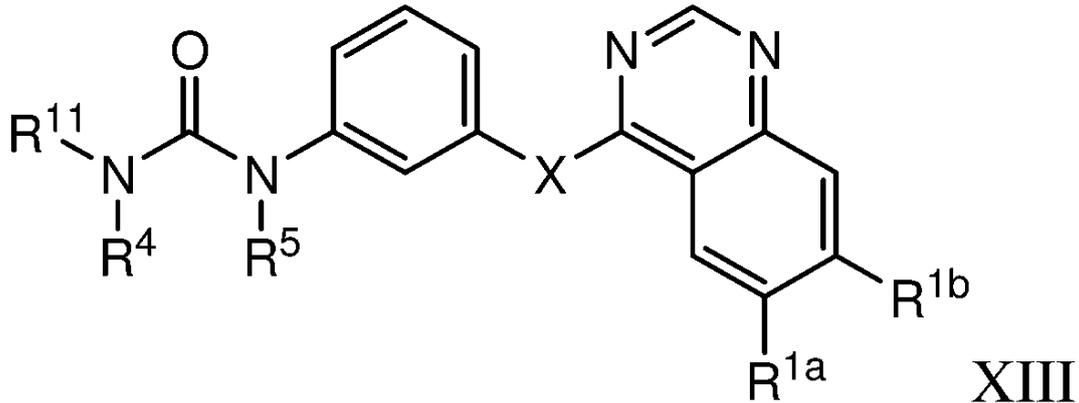
R<sup>13</sup>はアルキルであり；

各Kは1、2または3個のヒドロキシまたはアルキル基で任意に置換され；

各  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して、本明細書の別の箇所にて述べられている 1 または 2 個の  $Q^1$  基で任意に置換される。

【0167】

他の態様では、本明細書では、式 XIII、  
【化66】



10

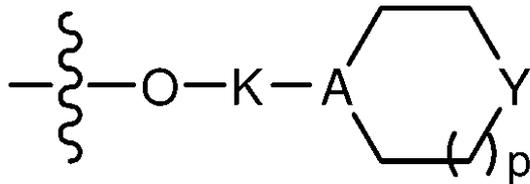
(式中、

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は次のように選択される：

20

i)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、水素、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、置換または非置換ヘテロアリール、または下式の基、

【化67】



30

(式中、

K はヒドロキシ基で任意に置換される直接結合またはアルキレンであり；

A は N または CH であり；

Y は - O -、- S(O)<sub>2</sub> -、- N(R<sup>14</sup>) - または - C(H)R<sup>15</sup> - であり；

p は 0 ~ 2 の整数であり；

R<sup>14</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキルまたは S(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup> であり；

R<sup>15</sup> は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは - OR<sup>12</sup> であり；

t は 1 または 2 であり；

40

R<sup>12</sup> は水素またはアルキルであり；

R<sup>13</sup> はアルキルである) であり、または

ii)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し；

存在する場合、ヘテロアリール上の置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、アルコキシ、およびヒドロキシルから選択される 1、2 または 3 個の基から選択され；

X は O または S であり；

R<sup>3</sup> はハロであり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ水素であり；

R<sup>11</sup> は任意に置換されるフェニル、イソキサゾリルまたはピラゾリルであり、存在す

50

る場合、置換基は1または2個の $R^{10}$ 基から選択され、そのそれぞれは独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、アルコシカルボニル、およびヘテロアリールから選択され、アルキル基はハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニルおよびアルコシカルボニルから選択される1または2個の基で任意に置換される)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

【0168】

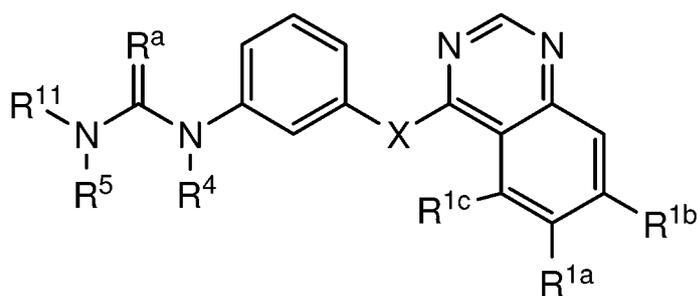
一実施形態では、化合物は式XIIまたはXIIIを有し、AはCHであり、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。一実施形態では、化合物は式XIIまたはXIIIを有し、pは0であり、AはCHであり、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。

10

【0169】

他の態様では、本明細書では、式XIV、

【化68】



20

XIV

(式中、

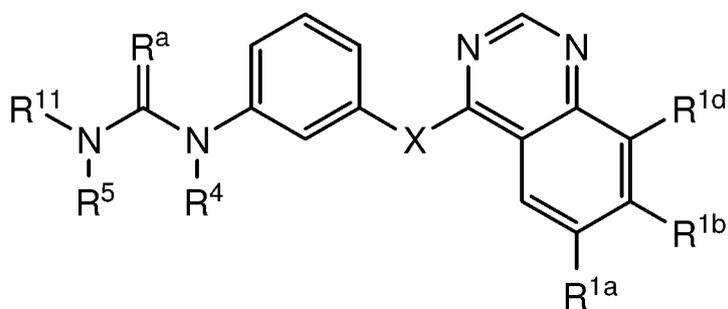
$R^{1c}$ は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシまたはアリールであり；他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

30

【0170】

他の態様では、本明細書では、式XV、

【化69】



40

XV

(式中、

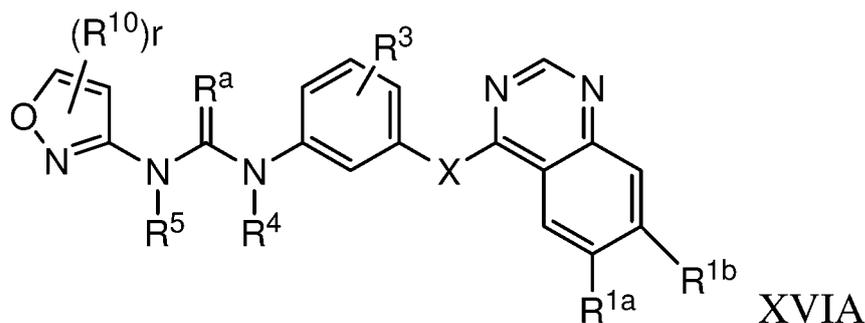
$R^{1d}$ は水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシまたはアリールであり；他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

【0171】

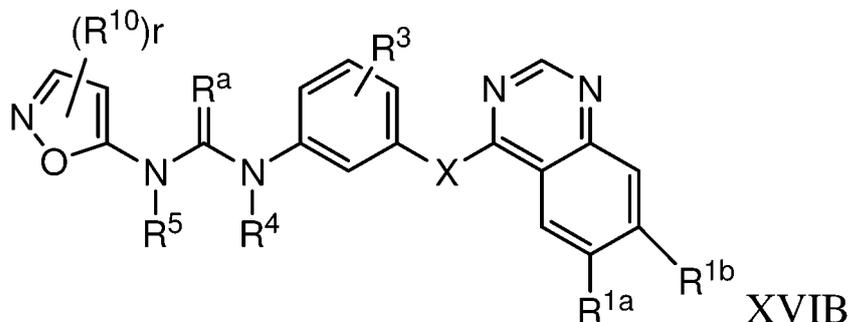
他の態様では、本明細書では、式XVIAまたはXVIB、

50

【化70】



10



20

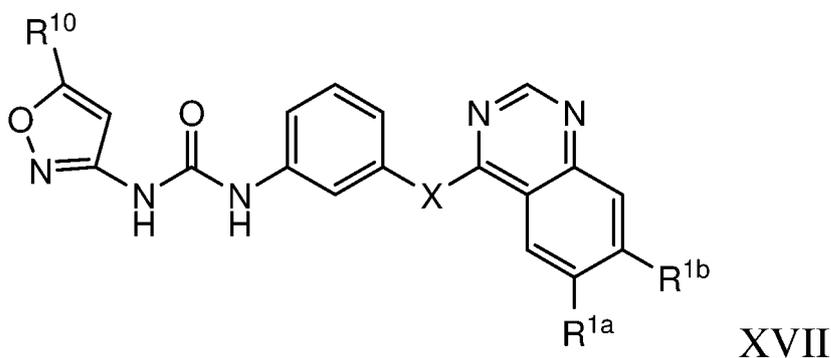
(式中、  
 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は  $Q^1$  から選択され、他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。一実施形態では、化合物は式 XVIIA または XVIIIB を有し、 $R^{10}$  は水素、ハロ、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルから選択され；他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている。

【0172】

他の態様では、本明細書では、式 XVII I、

【化71】

30



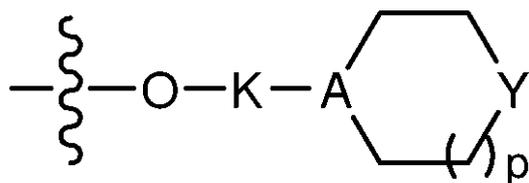
40

(式中、  
 変数については本明細書の別の箇所で述べられている) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。一実施形態では、化合物は式 XVII I を有し、X は O または S であり；

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は次のように選択される：

i)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、メトキシ、メトキシエトキシ、メチルスルホニルプロピルオキシ、または下式の基、

【化72】



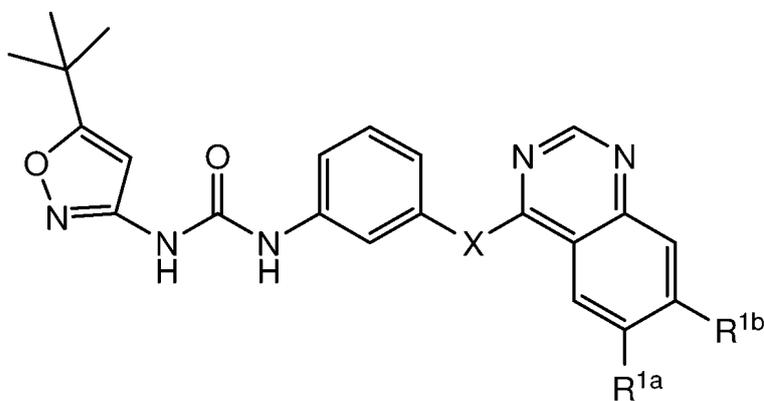
(式中、  
 Kはヒドロキシ基で任意に置換されるエチレンまたはプロピレンであり；  
 AはNまたはCHであり；  
 Yは-O、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)または-C(H)R<sup>15</sup>であり；  
 pは1であり；  
 R<sup>14</sup>は水素、メチル、ヒドロキシエチル、またはメチルスルホニルであり；  
 R<sup>15</sup>は水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシである)であり、  
 ii) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>基はそれらがその上で置換される炭素原子と一緒にエチレンジオキシ基を形成する。

10

【0173】

他の態様では、本明細書では、式XVII、  
 【化73】

20

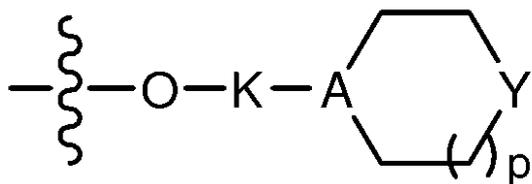


XVIII

30

(式中、  
 XはOまたはSであり；  
 R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は次のように選択される：  
 i) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルスルホニルアルコキシまたは下式の基、

【化74】



40

(式中、  
 Kはヒドロキシ基で任意に置換される直接結合またはアルキレンであり；  
 AはNまたはCHであり；

50

Y は - O、- S ( O )<sub>2</sub>、- N ( R<sup>1 4</sup> ) または - C ( H ) R<sup>1 5</sup> であり ;

p は 0 または 1 であり ;

R<sup>1 4</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルまたは S ( O )<sub>t</sub> R<sup>1 3</sup> であり ;

R<sup>1 5</sup> は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは - O R<sup>1 2</sup> であり ;

t は 1 または 2 であり ;

R<sup>1 2</sup> は水素またはアルキルであり ;

R<sup>1 3</sup> はアルキルである ) であり、または

i i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> 基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成する ) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

10

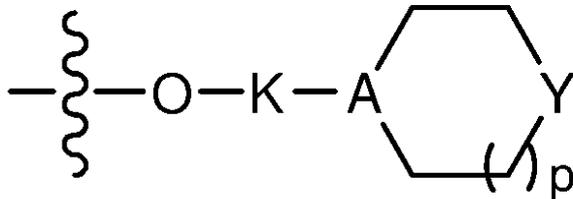
【 0 1 7 4 】

一実施形態では、化合物は、式 X V I I I、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物であり、X は O または S であり ;

R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> は次のように選択される :

i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> はそれぞれ独立して、メトキシ、メトキシエトキシ、メチルスルホニルプロピルオキシ、または下式の基、

【 化 7 5 】



20

( 式中、

K はヒドロキシ基で任意に置換されるエチレンまたはプロピレンであり ;

A は N または C H であり ;

Y は - O、- S ( O )<sub>2</sub>、- N ( R<sup>1 4</sup> ) または - C ( H ) R<sup>1 5</sup> であり ;

p は 1 であり ;

R<sup>1 4</sup> は水素、メチル、ヒドロキシエチル、またはメチルスルホニルであり ;

R<sup>1 5</sup> は水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシである ) であり、または

i i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> 基はそれらがその上で置換される炭素原子と一緒にエチレンジオキシ基を形成する。

30

【 0 1 7 5 】

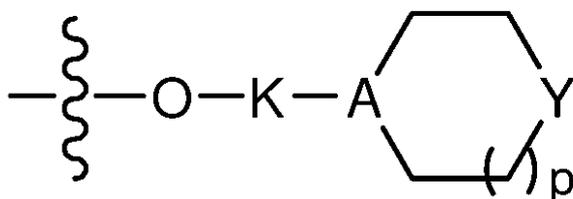
他の態様では、本明細書では、式 X V I I または X V I I I の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供され、

X は O または S であり ;

R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> はそれぞれ独立して、水素、フルオロ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシ、または下式の基、

40

【 化 7 6 】



50

(式中、Kは直接結合またはアルキレンであり；  
 AはCHであり；  
 Yは-O、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)または-C(H)R<sup>15</sup>であり；  
 pは0であり；  
 R<sup>14</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはS(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>であり；  
 R<sup>15</sup>は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；  
 tは1または2であり；  
 R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり；  
 R<sup>13</sup>はアルキルである)である。

10

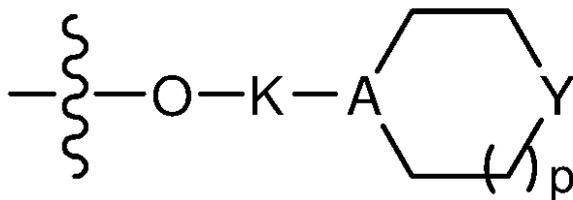
## 【0176】

他の態様では、本明細書では、式XVIIまたはXVIIの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供され、

XはOまたはSであり；

R<sup>1a</sup>またはR<sup>1b</sup>の少なくとも1つは水素であり、他方は水素、フルオロ、メトキシ、エトキシ、メトキシエトキシまたは下式の基、

## 【化77】



20

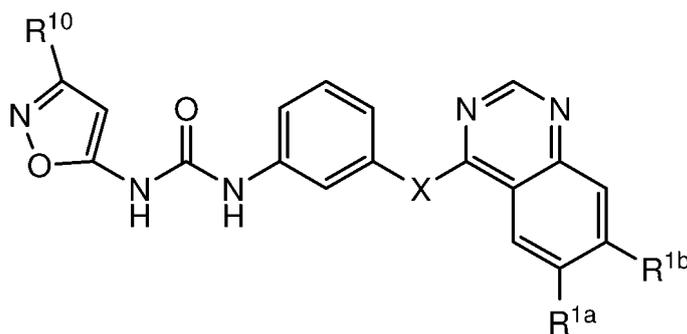
(式中、  
 Kは直接結合またはアルキレンであり；  
 AはCHであり；  
 Yは-O、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)または-C(H)R<sup>15</sup>であり；  
 pは0であり；  
 R<sup>14</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはS(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>であり；  
 R<sup>15</sup>は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；  
 tは1または2であり；  
 R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり；  
 R<sup>13</sup>はアルキルである)である。

30

## 【0177】

他の態様では、本明細書では、式XIX、

## 【化78】



XIX

40

の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供され、変

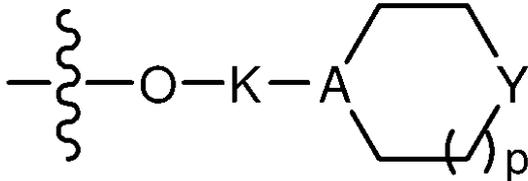
50

数については本明細書の別の箇所で述べられている。一実施形態では、化合物は式 X I X を有し、X は O または S であり；

$R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は次のように選択される：

i)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  はそれぞれ独立して、メトキシ、メトキシエトキシ、メチルスルホニルプロピルオキシ、または下式の基、

【化 79】



10

(式中、

K はヒドロキシ基で任意に置換されるエチレンまたはプロピレンであり；

A は N または C H であり；

Y は - O、- S ( O )<sub>2</sub>、- N ( R<sup>14</sup> ) または - C ( H ) R<sup>15</sup> であり；

p は 1 であり；

R<sup>14</sup> は水素、メチル、ヒドロキシエチル、またはメチルスルホニルであり；

R<sup>15</sup> は水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシである ) であり、

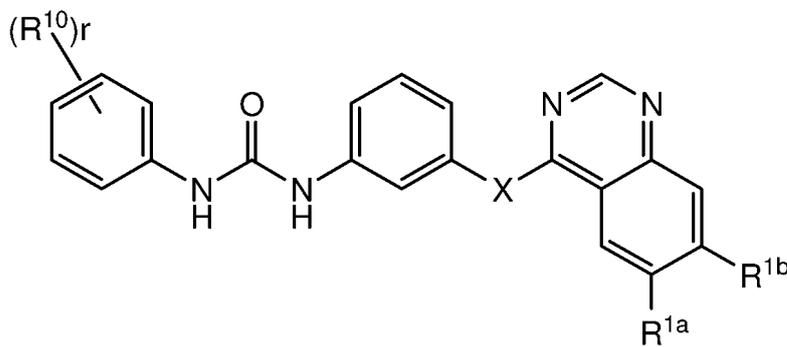
ii)  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  基はそれらがその上で置換される炭素原子と一緒にエチレンジオキシ基を形成し；

R<sup>10</sup> は水素、ハロ、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキルまたはシクロアルキルから選択される。

【 0 1 7 8 】

他の態様では、本明細書では、式 X X、

【化 80】



XX

30

(式中、

各 R<sup>10</sup> は独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アルコシアルコキシ、アリール、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルカルボニルから選択され；アルキル基はハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される 1 または 2 個の基で任意に置換され；r は 0 ~ 3 の整数であり；他の変数については本明細書の別の箇所で述べられている ) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。一実施形態では、各 R<sup>10</sup> は独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、およびアルコキシから選択され、r は 0、1 または 2 である。

【 0 1 7 9 】

40

50

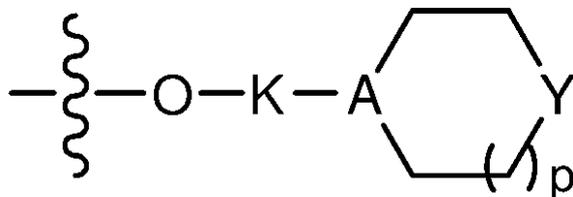
他の態様では、本明細書では、式XXの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供され、

XはOまたはSであり；

R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は次のように選択される：

i) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルコシアルコキシまたは下式の基、

【化81】



10

(式中、

Kはヒドロキシ基で任意に置換される直接結合またはアルキレンであり；

AはNまたはCHであり；

Yは-O、-S(O)<sub>2</sub>、-N(R<sup>14</sup>)または-C(H)R<sup>15</sup>であり；

pは0~2の整数であり；

20

R<sup>14</sup>は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルまたはS(O)<sub>t</sub>R<sup>13</sup>であり；

R<sup>15</sup>は水素、ハロ、アルキル、ヒドロシアルキルまたは-OR<sup>12</sup>であり；

tは1または2であり；

R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり；

R<sup>13</sup>はアルキルである)であり、または

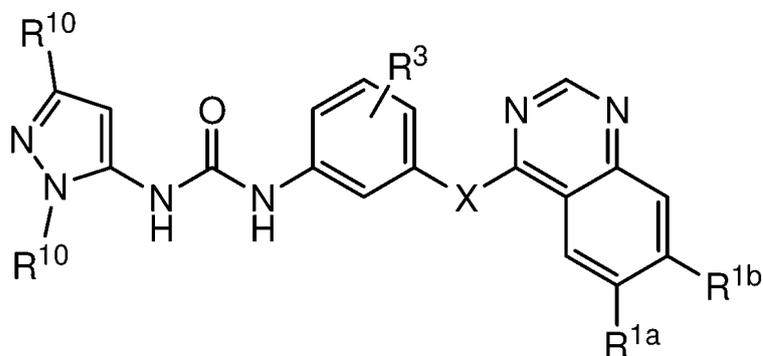
ii) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し；rは0、1、2または3である。

【0180】

他の態様では、本明細書では、式XXI、

30

【化82】



XXI

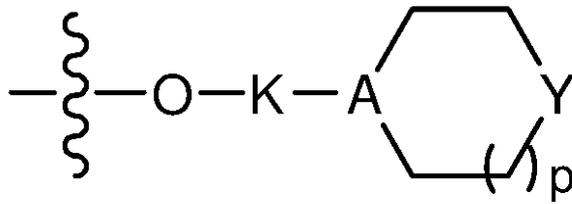
40

(式中、XはOまたはSであり；

R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>は次のように選択される：

i) R<sup>1a</sup>およびR<sup>1b</sup>はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルスルホニルアルコキシまたは下式の基、

## 【化 8 3】



(式中、

K はヒドロキシ基で任意に置換される直接結合またはアルキレンであり；

A は N または C H であり；

Y は - O、- S ( O )<sub>2</sub>、- N ( R<sup>1 4</sup> ) または - C ( H ) R<sup>1 5</sup> であり；

p は 0 または 1 であり；

R<sup>1 4</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルまたは S ( O )<sub>t</sub> R<sup>1 3</sup> であり；

R<sup>1 5</sup> は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは - O R<sup>1 2</sup> であり；

t は 1 または 2 であり；

R<sup>1 2</sup> は水素またはアルキルであり；

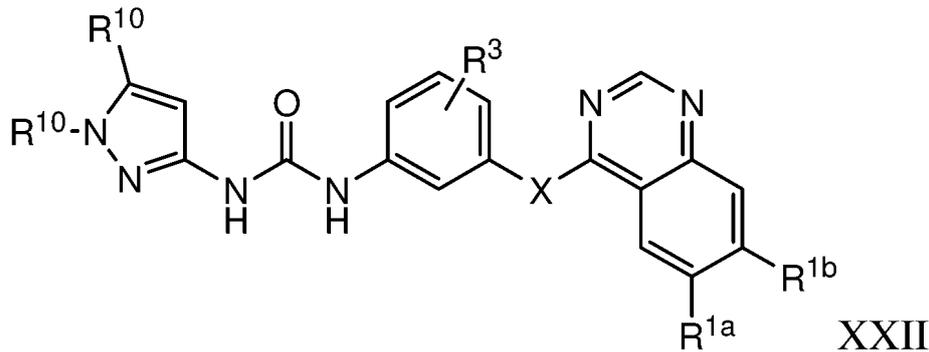
R<sup>1 3</sup> はアルキルである ) であり、または

i i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> 基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し；各 R<sup>1 0</sup> は独立して、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ハロアリール、アルキルアリールまたはヘテロアリールから選択される ) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

## 【 0 1 8 1】

他の態様では、本明細書では、式 X X I I、

## 【化 8 4】



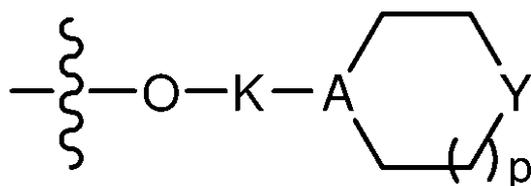
( 式中、

X は O または S であり；

R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> は次のように選択される：

i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルスルホニルアルコキシまたは下式の基：

## 【化 8 5】



(式中、

K はヒドロキシ基で任意に置換される直接結合またはアルキレンであり；

A は N または C H であり；

Y は - O、- S ( O )<sub>2</sub>、- N ( R<sup>1 4</sup> ) または - C ( H ) R<sup>1 5</sup> であり；

p は 0 または 1 であり；

R<sup>1 4</sup> は水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ ( C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルまたは S ( O )<sub>t</sub> R<sup>1 3</sup> であり；

R<sup>1 5</sup> は水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは - O R<sup>1 2</sup> であり；

t は 1 または 2 であり；

R<sup>1 2</sup> は水素またはアルキルであり；

R<sup>1 3</sup> はアルキルである ) であり、または

i i ) R<sup>1 a</sup> および R<sup>1 b</sup> 基は一緒になってアルキレンジオキシ基を形成し；

各 R<sup>1 0</sup> は独立して、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ハロアリール、アルキルアリールまたはヘテロアリールから選択される ) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物が提供される。

## 【 0 1 8 2 】

一実施形態では、化合物は式 X X I または X X I I を有し、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物であり、各 R<sup>1 0</sup> は独立して、tert - ブチル、メチル、トリフルオロ tert - ブチル、フェニル、p - フルオロフェニルまたは p - メチルフェニルから選択される。

## 【 0 1 8 3 】

一実施形態では、化合物は式 X V I ~ X X I I I から選択され、p は 0 であり；A は C H であり；他の変数については本明細書の別の箇所にて述べられている。

## 【 0 1 8 4 】

一実施形態では、化合物は、表 1 の化合物からなる群から選択される。

## 【 0 1 8 5 】

特定の例示的化合物を表 1 に供する。

## 【 0 1 8 6 】

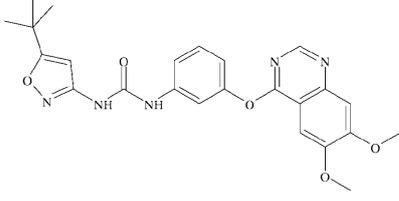
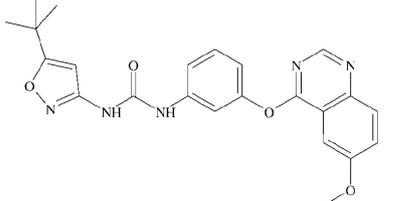
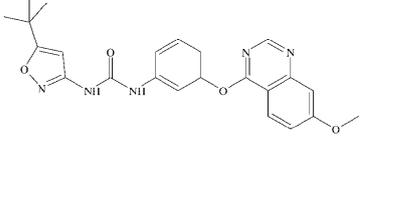
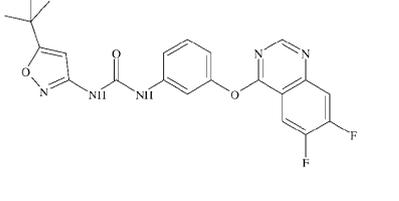
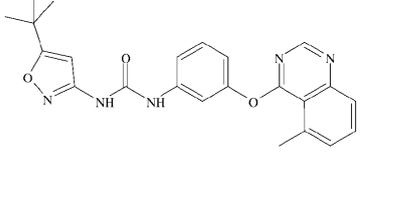
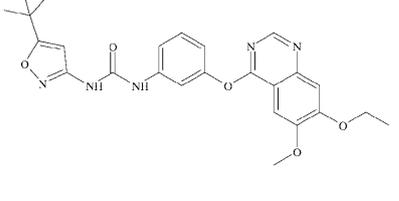
10

20

30

【表 1】

表 1:

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 1 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	D	B	C
	実施例 2 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	実施例 3 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	実施例 4 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジフルオロキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	実施例 5 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(5-メチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	実施例 6 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-エトキシ-6-メトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素塩酸塩	A	B	A	D	C	D

10

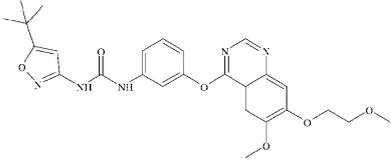
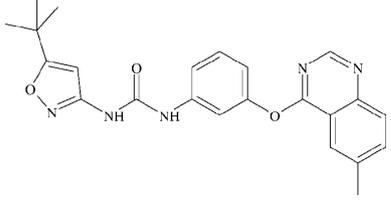
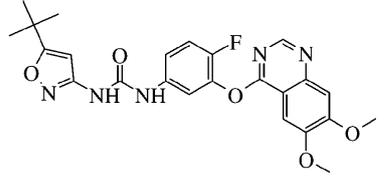
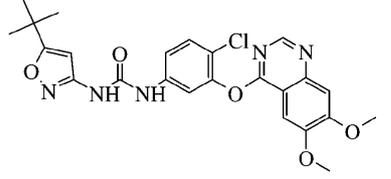
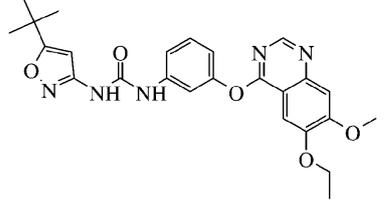
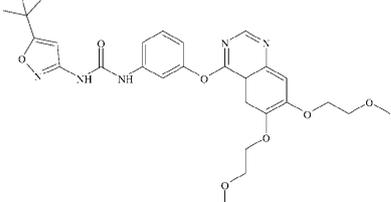
20

30

40

【 0 1 8 7 】

【表 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 7 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-((3-((6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素)塩酸塩	A	B	A	B	B	D
	実施例 8 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-((3-(6-メチルキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	実施例 9 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-((3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロフェニル)尿素)	A	A	A	D	C	D
	実施例 10 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-((4-クロロ-3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素)	D	D	C	D	D	C
	実施例 11 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-((3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素)	A	A	A	D	C	C
	実施例 12 1-((3-((6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素)塩酸塩	A	B	A	C	B	C

10

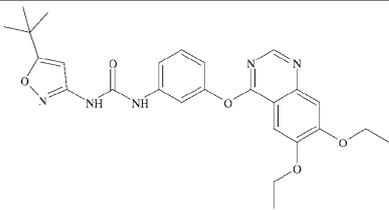
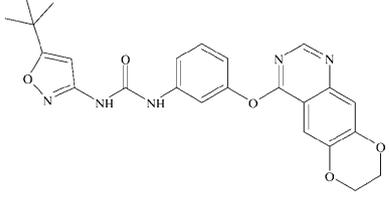
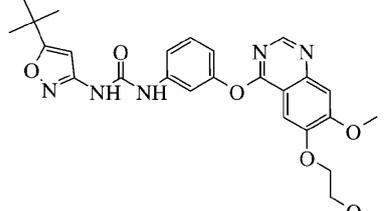
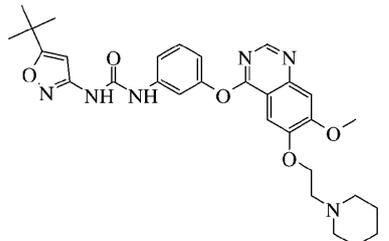
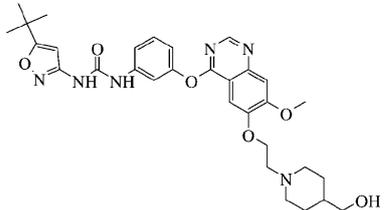
20

30

40

【 0 1 8 8 】

【表 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 13 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[[3-(6,7-ジエトキシキノズリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩	B	C	B	D	D	C
	実施例 14 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノズリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩	C	D	A	C	B	C
	実施例 15 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[[3-(7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キノズリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩	A	A	A	B	B	C
	実施例 16 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[[3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キノズリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	B	D	A	C	D	C
	実施例 17 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[[3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキノズリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	B	B	A	C	C	C

10

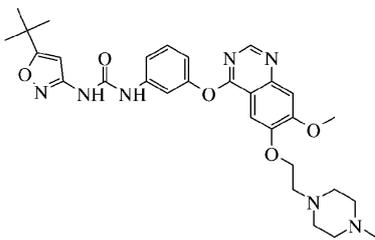
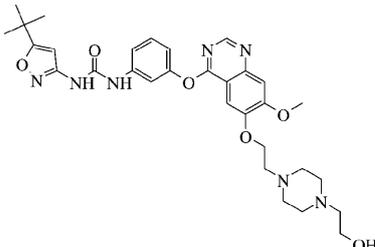
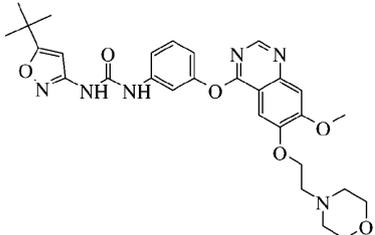
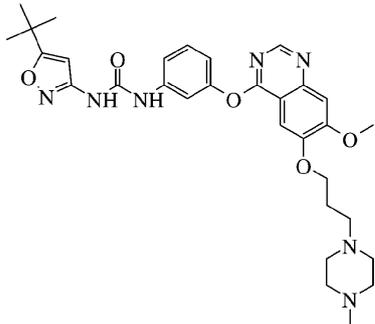
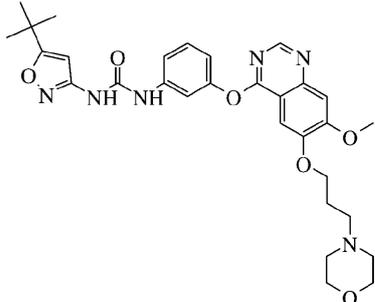
20

30

40

【 0 1 8 9 】

【表 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 18 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	C	D
	実施例 19 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	B	D
	実施例 20 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 21 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	B	D
	実施例 22 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	A	A	D

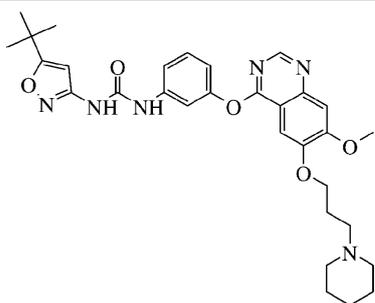
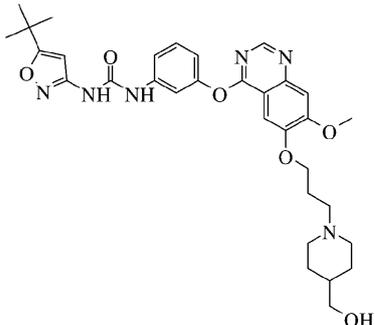
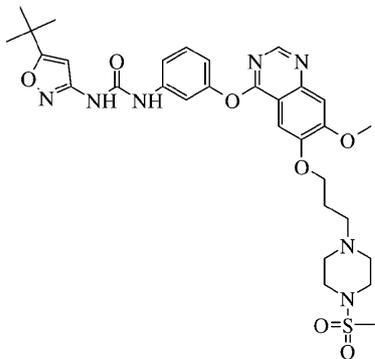
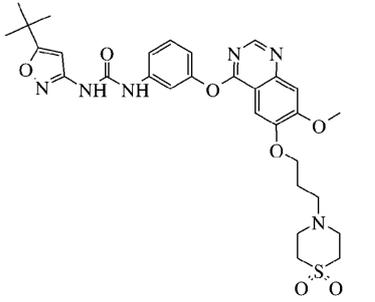
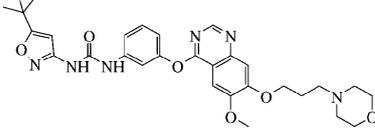
10

20

30

40

【表 5】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 23 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	C	C	D
	実施例 24 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	C	C	D
	実施例 25 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	D
	実施例 26 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル)尿素	A	A	A	B	A	D
	実施例 27 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	D

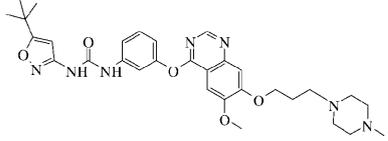
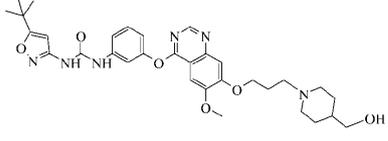
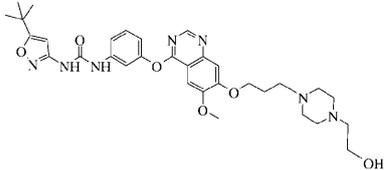
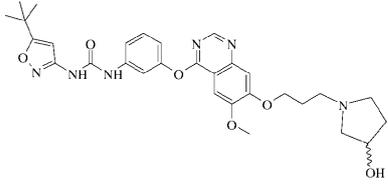
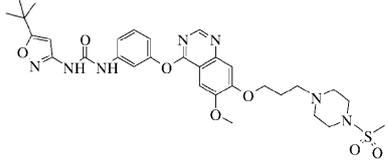
10

20

30

40

【表 6】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 28 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	A	D
	実施例 29 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	D
	実施例 30 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	A	B	D
	実施例 31 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(3-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル)尿素	A	A	A	B	B	D
	実施例 32 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	C	B	D

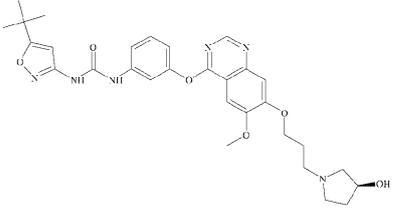
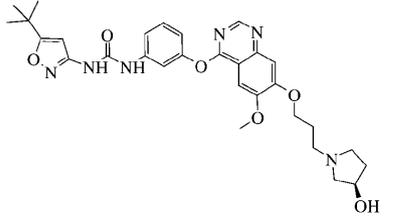
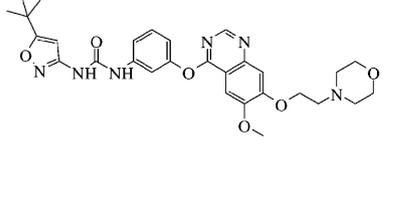
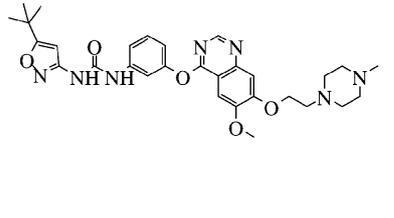
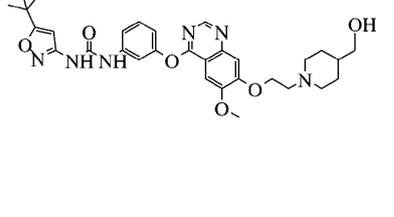
10

20

30

40

【表 7】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 33 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	D*
	実施例 34 (R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	D*
	実施例 35 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	B	B	C
	実施例 36 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	B	C
	実施例 37 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル)尿素	A	B	A	B	B	C

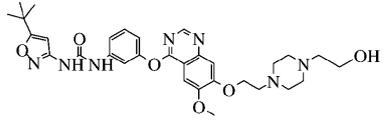
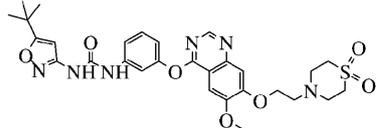
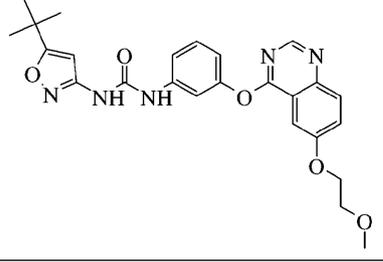
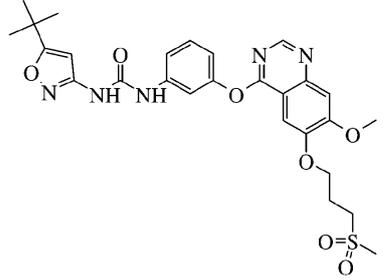
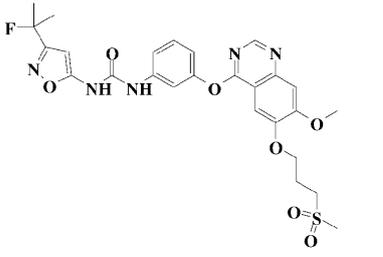
10

20

30

40

【表 8】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 38 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジジン-1-イル)エトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	B	D
	実施例 39 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-[2-(1,1-ジオキソ-1,1-ジメチル-2-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 40 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	D	B	C
	実施例 41 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 42 1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	C	A	A	A	C*

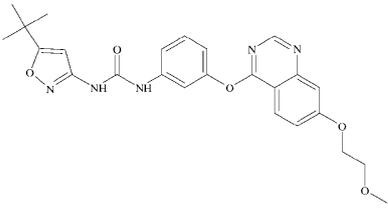
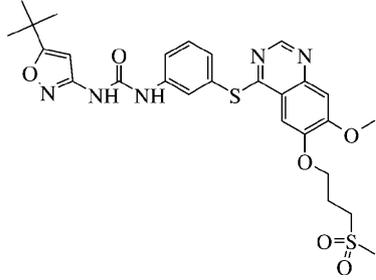
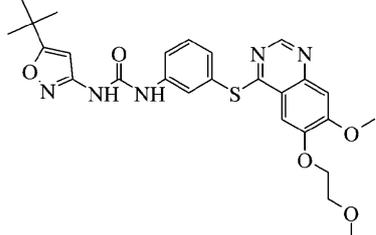
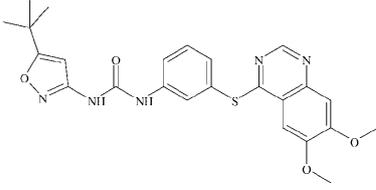
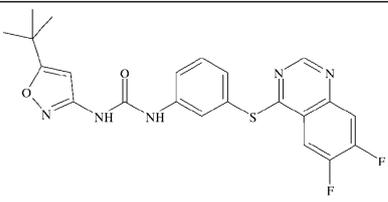
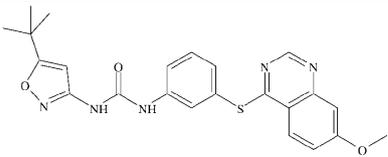
10

20

30

40

【表 9】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 43 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	C	B	C
	実施例 44 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 45 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	B	C
	実施例 46 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	B	C
	実施例 47 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	D	D	C	D	D	A
	実施例 48 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	C	D	B	D	D	C

10

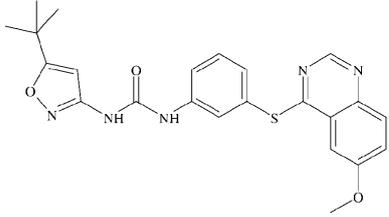
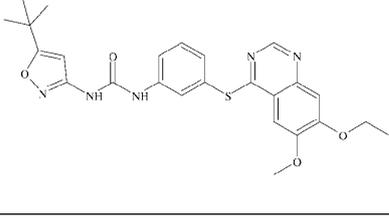
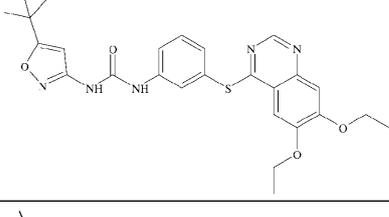
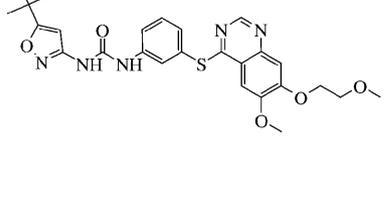
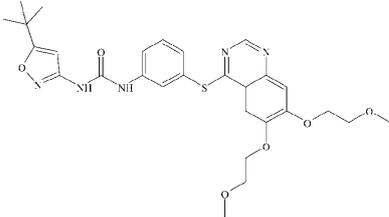
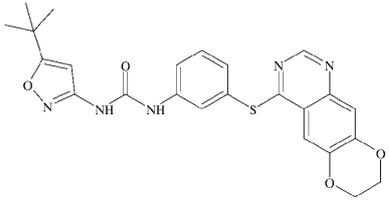
20

30

40

【 0 1 9 5 】

【表 10】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 49 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	C	D	B	D	C	C
	実施例 50 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-エトキシ-6-メトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル]尿素	B	D	B	C	B	B
	実施例 51 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6,7-ジエトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル]尿素	B	D	C	D	D	C
	実施例 52 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イルチオ]フェニル]尿素塩酸塩	A	C	A	B	B	C
	実施例 53 1-[3-[6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イルチオ]フェニル]-3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素塩酸塩	A	C	A	C	B	C
	実施例 54 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノザリン-4-イルチオ)フェニル]尿素塩酸塩	C	D	C	D	D	C

10

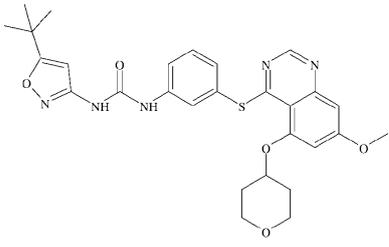
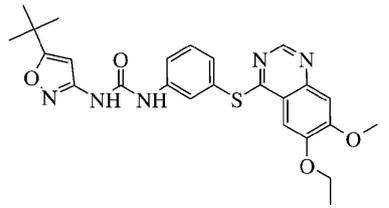
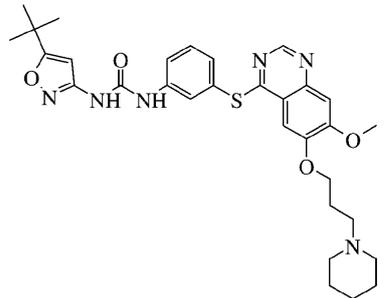
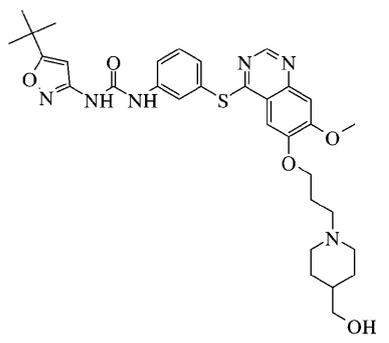
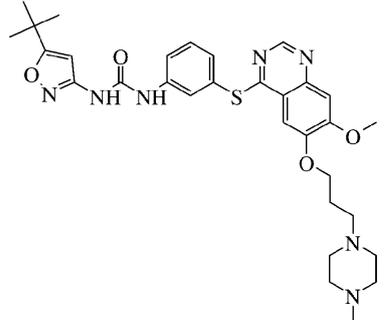
20

30

40

【 0 1 9 6 】

【表 1 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 55 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルチオ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素	A	B	A	C	B	C
	実施例 56 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	A	A	C	B	B
	実施例 57 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	C	C	C
	実施例 58 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	C	D
	実施例 59 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	D

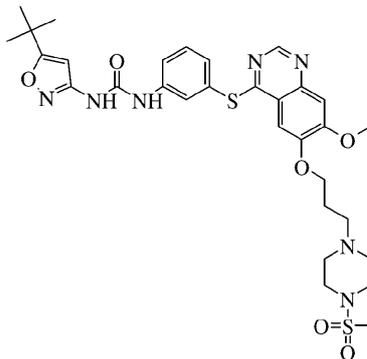
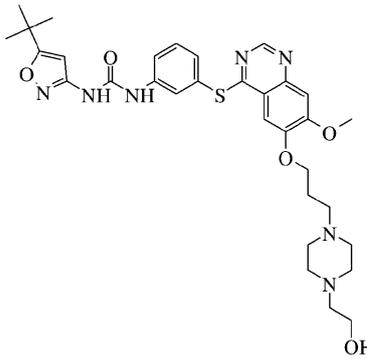
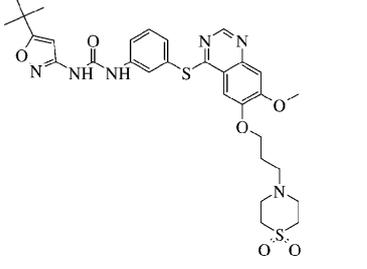
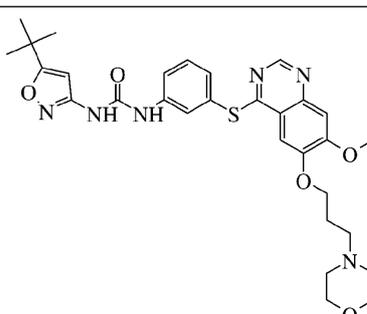
10

20

30

40

【表 1 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 60 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	B	C
	実施例 61 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	D	D	A	B	A	D
	実施例 62 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルスルファニル)-フェニル)尿素	A	A	A	B	A	C
	実施例 63 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	C	A	B	A	C

10

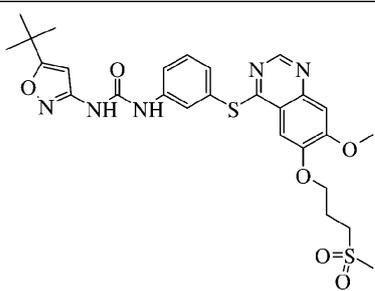
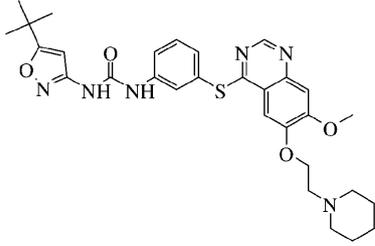
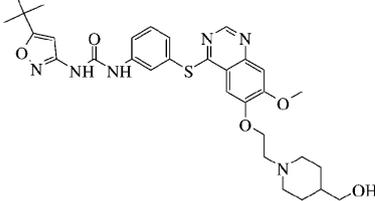
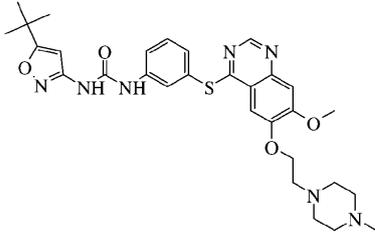
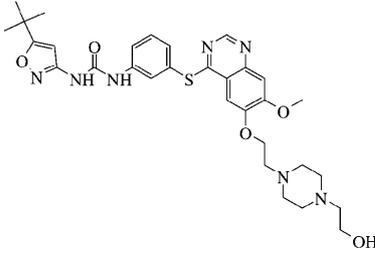
20

30

40

【 0 1 9 8 】

【表 13】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 64 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 65 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	A	D	C	C
	実施例 66 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	C	C	C
	実施例 67 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	C
	実施例 68 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	C	A	B	B	C

10

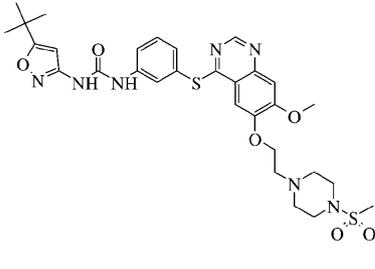
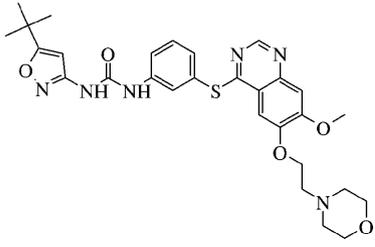
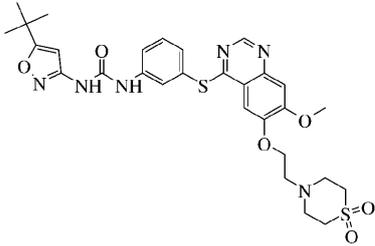
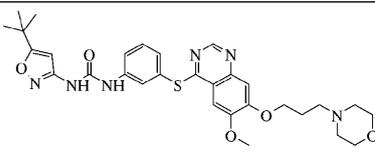
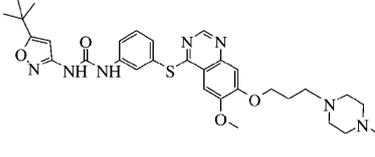
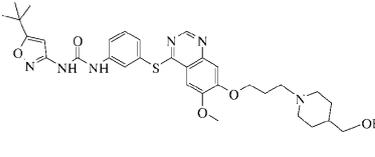
20

30

40

【 0 1 9 9 】

【表 1 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 69 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(7-メチ シ-6-(2-(4-(メチ スルホニル)ピペラ ジ-1-イル)エトキ シ)キナゾリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素	A	B	A	B	B	C
	実施例 70 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(7-メチ シ-6-(2-モルホリ ノエトキシ)キナゾ リン-4-イルチオ)フ ェニル)尿素	A	A	A	B	A	C
	実施例 71 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(6-[2-(1, 1-ジオキソ-チオモ ルホリン-4-イル)- エトキシ]-7-メチ シ-キナゾリン-4- イルスルファニル)- フェニル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 72 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(6-メチ シ-7-(2-モルホリ ノエトキシ)キナゾ リン-4-イルチオ)フ ェニル)尿素	A	C	A	C	B	D
	実施例 73 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(6-メチ シ-7-(3-(4-メチ ルピペラジ-1-イル) プロポキシ)キナゾ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	C	A	B	B	D
	実施例 74 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(7-(3-(4- (ヒドロキシルメチ ル)ピペリジン-1-イ ル)プロポキシ)-6- メチシキナゾリン- 4-イルチオ)フェニ ル)尿素	A	B	A	B	A	D

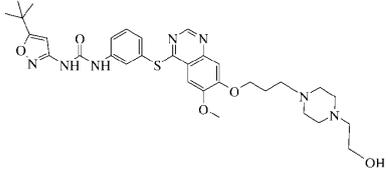
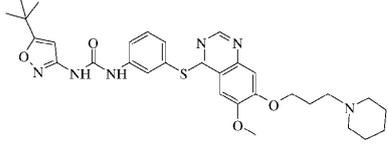
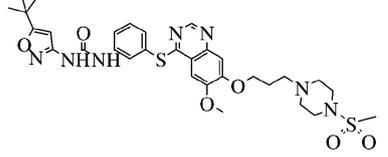
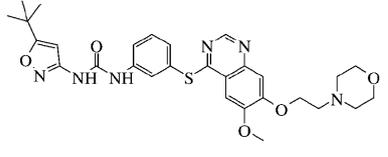
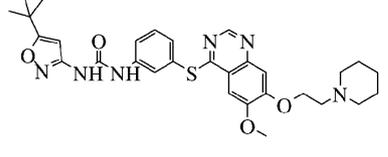
10

20

30

40

【表 15】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 75 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	D
	実施例 76 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	C	D
	実施例 77 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)キノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	C	D
	実施例 79 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	C	C	D
	実施例 80 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	A	B	B	C

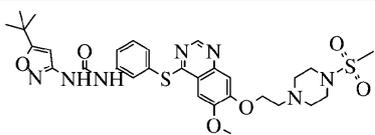
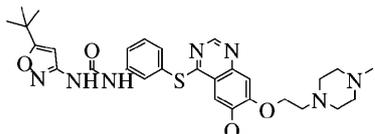
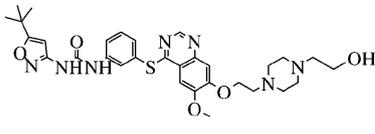
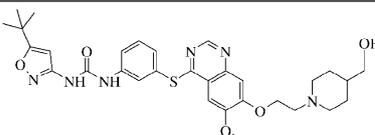
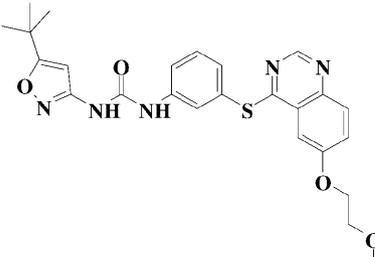
10

20

30

40

【表 16】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 81 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	C	C
	実施例 83 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	C
	実施例 84 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(4-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	D
	実施例 86 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	B	D	C	C
	実施例 87 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	B	D	C	C

10

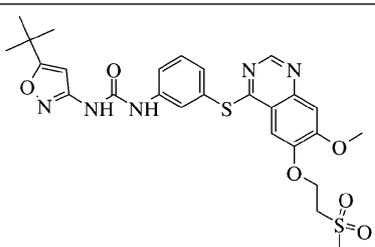
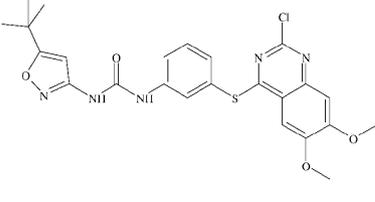
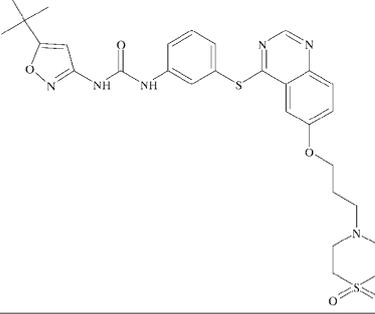
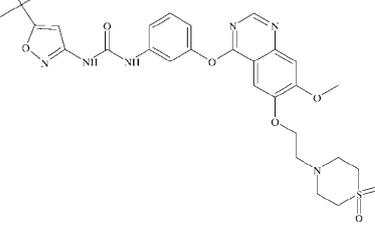
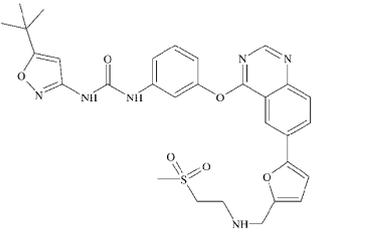
20

30

40

【 0 2 0 2 】

【表 17】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 88 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	C	A	A	A	C
	実施例 89 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(2-クロロ-6,7-ジメチルキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	D	ND	D	D	D	A
	実施例 90 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-[3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-キナゾリン-4-イルスルファニル)-フェニル)-尿素	A	D	A	C	B	C
	実施例 91 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-[2-(1,1-ジオキソ-2-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル)-尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 92 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-[6-(5-[[2-(メチルスルホニル)エチルアミノ]メチル]フラン-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル)尿素	A	A	A	C	B	C

10

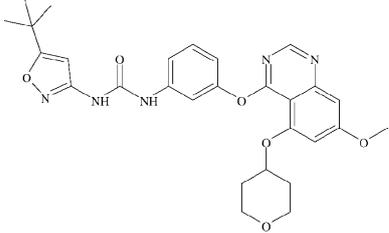
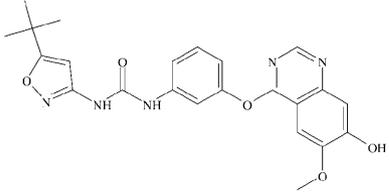
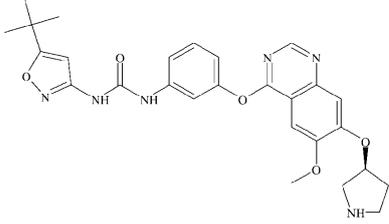
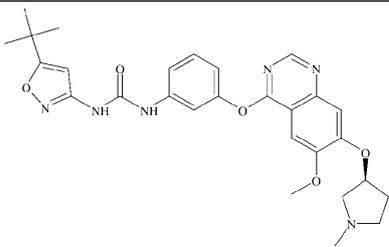
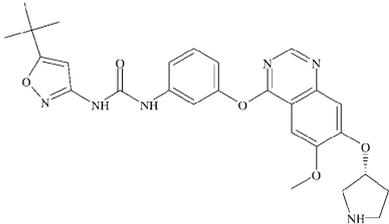
20

30

40

【 0 2 0 3 】

【表 18】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 94 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素	B	D	B	D	B	C
	実施例 95 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシピナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	C	B	C
	実施例 96 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C
	実施例 97 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)ピナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテート	B	D	A	B	C	C
	実施例 98 (R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素カルボキシレート	C	D	A	B	A	C

10

20

30

40

【 0 2 0 4 】

【表 19】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 99 (R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテート	B	D	A	B	B	C
	実施例 100 (R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	A	A	D
	実施例 101 1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	C	A	A	B	C
	実施例 102 1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	A	B	D
	実施例 103 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	C	D	B	D	D	C*

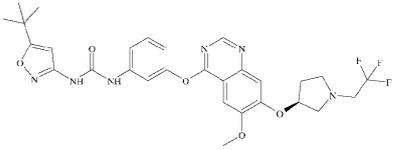
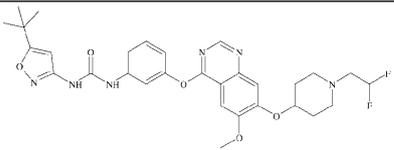
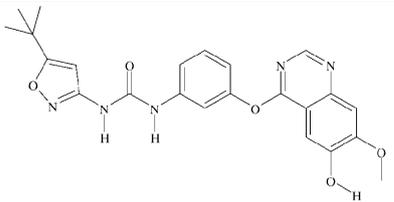
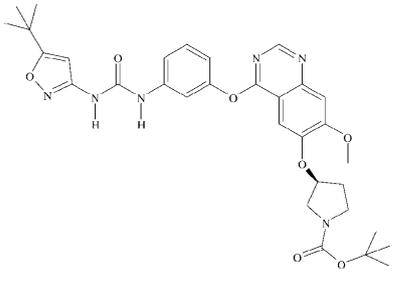
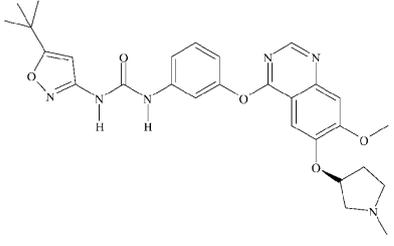
10

20

30

40

【表 20】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 104 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]フェニル)ピロリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	C	D	D	D	D	B*
	実施例 105 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	D	D	D	C*
	実施例 107 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	A	C
	実施例 108 (S)-tert-ブチル 3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート	A	C	C	D	D	C
	実施例 109 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)ピロリジン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	A	D

10

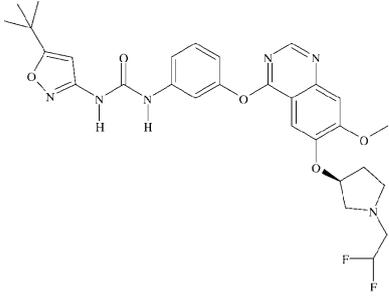
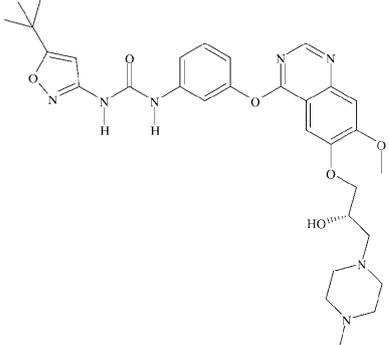
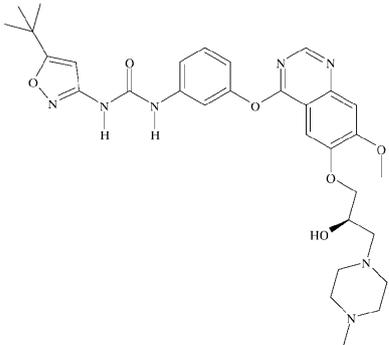
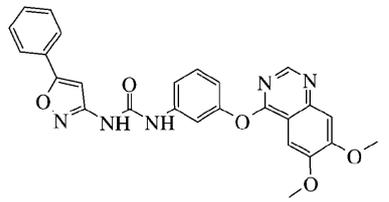
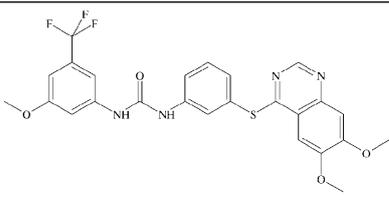
20

30

40

【 0 2 0 6 】

【表 2 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 110 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	A	C
	実施例 111 (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-ヒドロキシ-3-(4メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	A	D
	実施例 112 (R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-ヒドロキシ-3-(4メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	C	A	C	B	D
	実施例 113 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)尿素	C	D	B	C	A	B
	実施例 115 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	B	C	B	C

10

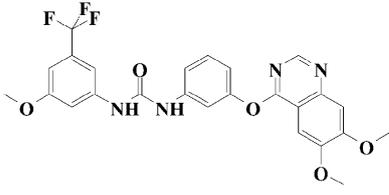
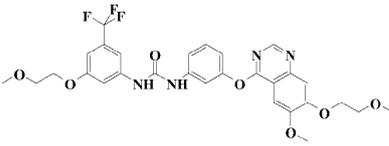
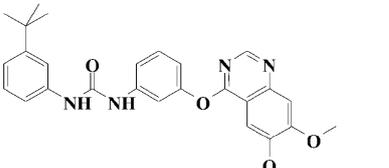
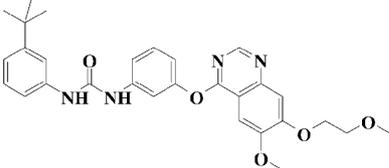
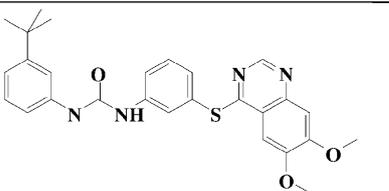
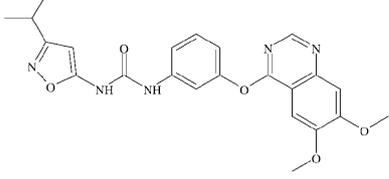
20

30

40

【 0 2 0 7 】

【表 2 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 116 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素)尿素	D	D	B	C	B	B
	実施例 117 1-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	B	C	B	C
	実施例 118 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 119 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	B	B	C*
	実施例 120 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 122 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素	B	D	A	A	A	C

10

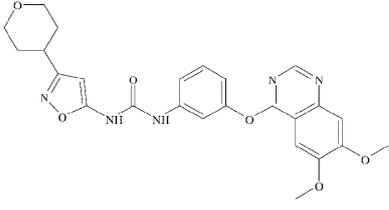
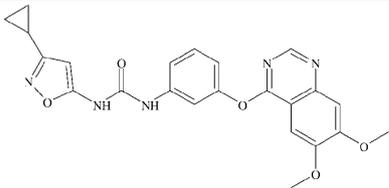
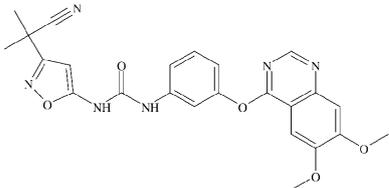
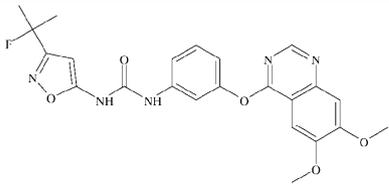
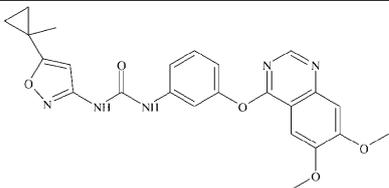
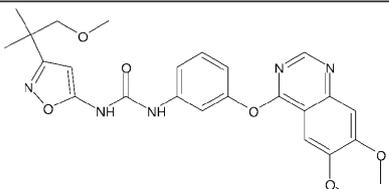
20

30

40

【 0 2 0 8 】

【表 2 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 123 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	D	D	B	D	C	B
	実施例 124 1-(3-シクロプロピルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	A	A	A	C
	実施例 125 1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	B	B	C*
	実施例 126 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	A	C	A	B	A	C
	実施例 127 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-メチルシクロプロピル)イソキサゾール-3-イル)尿素	B	D	A	A	A	C
	実施例 128 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	C	D	A	D	D	C*

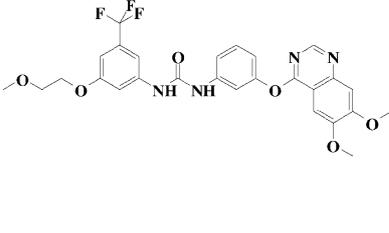
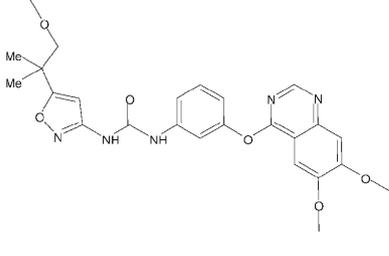
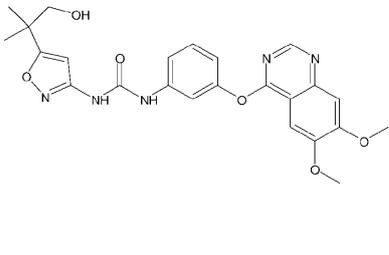
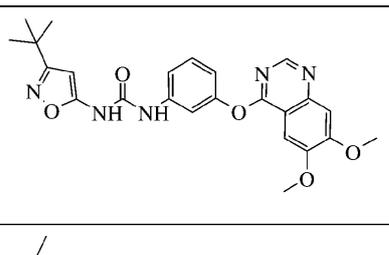
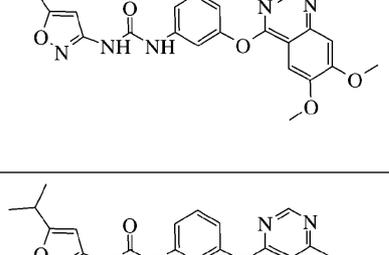
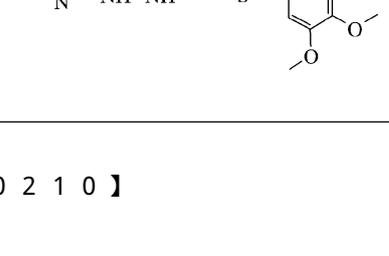
10

20

30

40

【表 2 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 129 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	B	D	B	B
	実施例 130 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	B	D	B	D	D	C
	実施例 131 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	C	D	A	B	A	C
	実施例 132 1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	C	C	C
	実施例 133 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)尿素	B	C	A	A	A	C*
	実施例 134 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)尿素	B	D	A	A	A	C*

10

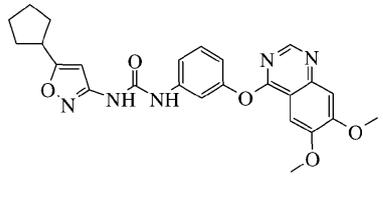
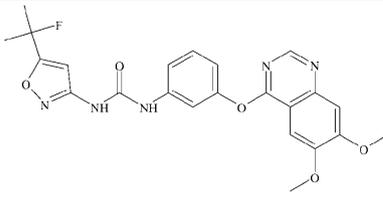
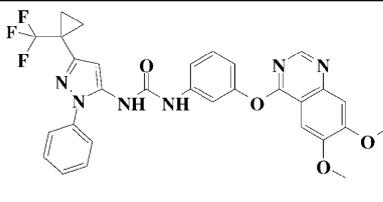
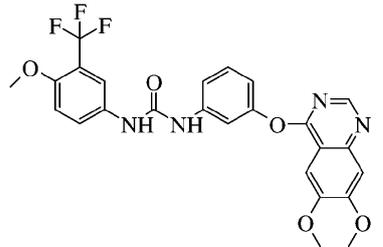
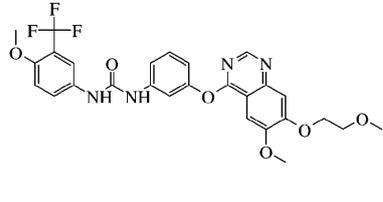
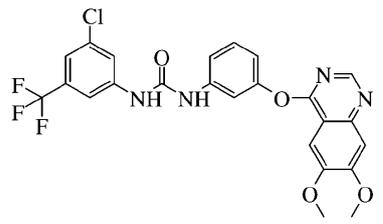
20

30

40

【 0 2 1 0 】

【表 25】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 135 1-(5-シクロペンチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	A	A	C*
	実施例 136 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	B	A	A	A	C*
	実施例 137 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	C	C	D	D	D*
	実施例 138 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	B	D	A	B	A	B
	実施例 139 1-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	A	A	C*
	実施例 140 1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	C	D	C	B

10

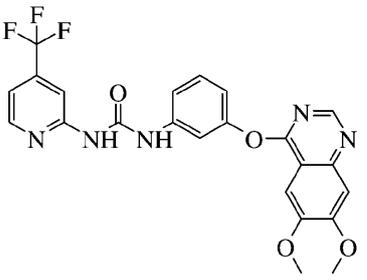
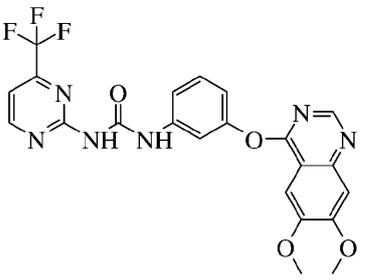
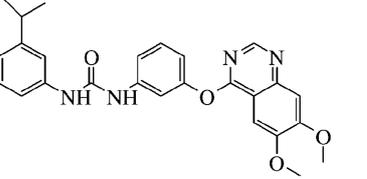
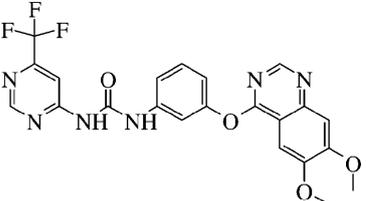
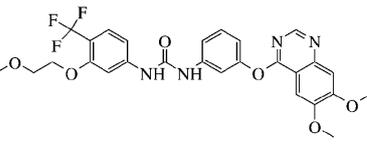
20

30

40

【 0 2 1 1 】

【表 2 6】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 141 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)尿素	C	D	A	A	A	C
	実施例 142 1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	B	D	B	B
	実施例 143 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)尿素	D	D	B	D	B	A
	実施例 144 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 146 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)尿素	D	D	A	B	B	B*
	実施例 147 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	B	D	C	B*

10

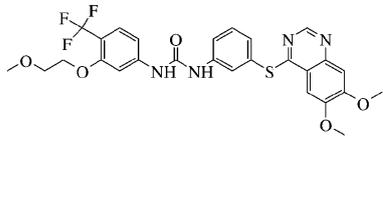
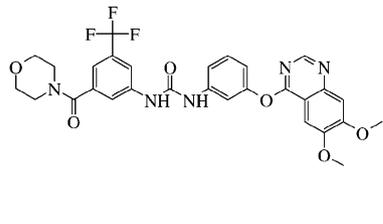
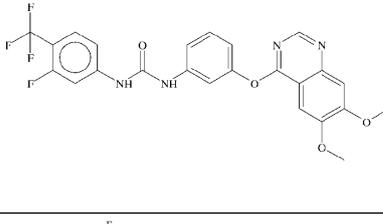
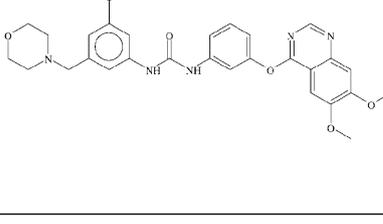
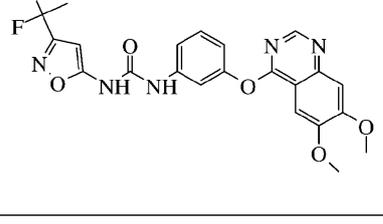
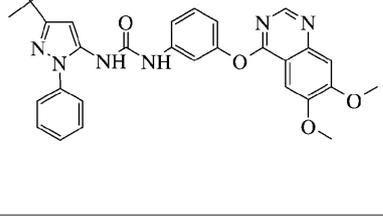
20

30

40

【 0 2 1 2 】

【表 27】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 148 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	C	D	D	B*
	実施例 149 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(モルホリン-4-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	C	D	D	B*
	実施例 150 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	B	C	C	C*
	実施例 151 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	A	D	B	C*
	実施例 152 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	C	C	A	B	B	C*
	実施例 153 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	C	D	D	D*

10

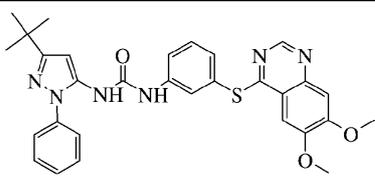
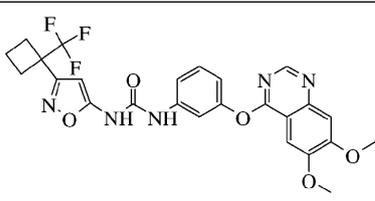
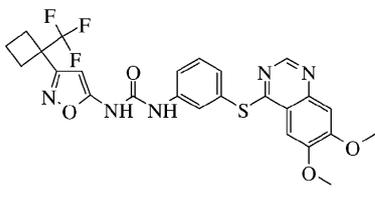
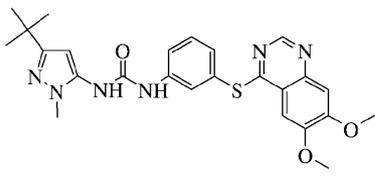
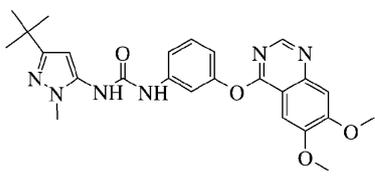
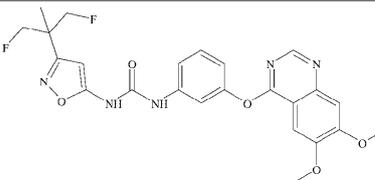
20

30

40

【 0 2 1 3 】

【表 28】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	 <p>実施例 154 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素</p>	A	ND	D	D	D	D*
	 <p>実施例 155 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)イソキサゾール-5-イル)尿素</p>	B	D	B	D	D	C*
	 <p>実施例 156 1-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル)イソキサゾール-5-イル)尿素</p>	C	D	C	D	D	C*
	 <p>実施例 157 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素</p>	A	D	A	C	B	C*
	 <p>実施例 158 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素</p>	B	D	A	D	C	C*
	 <p>実施例 159 1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル]尿素</p>	B	D	B	C	C	D*

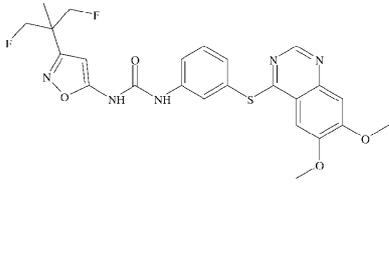
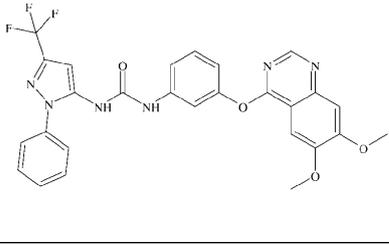
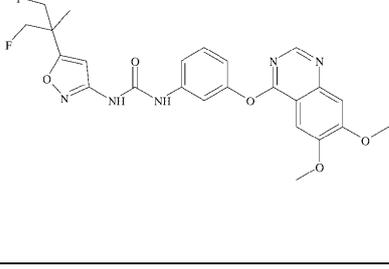
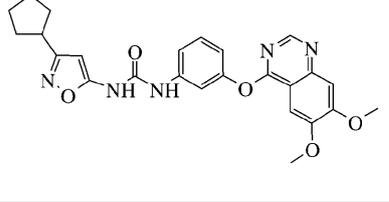
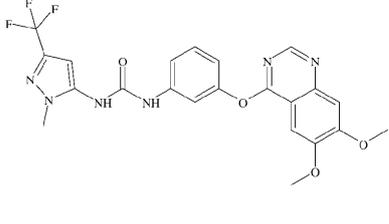
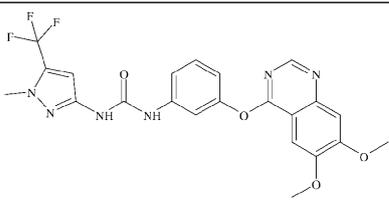
10

20

30

40

【表 29】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 160 1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ]フェニル)尿素	A	D	A	C	B	C*
	実施例 161 1-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ]フェニル]-3-[1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	A	B	C	D	D	C*
	実施例 162 1-[5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ]フェニル)尿素	A	A	A	B	A	C*
	実施例 163 1-(3-シクロペンチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ]フェニル)尿素	D	D	B	D	C	C*
	実施例 164 1-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ]フェニル]-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	B	D	A	A	A	C*
	実施例 165 1-[3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ]フェニル]-3-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素	B	C	A	A	A	C*

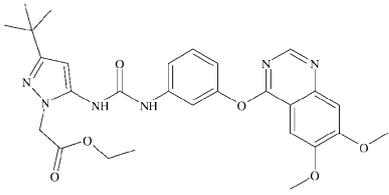
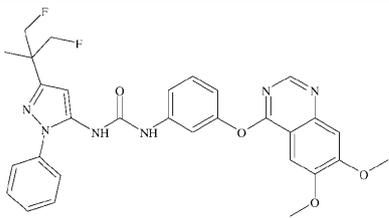
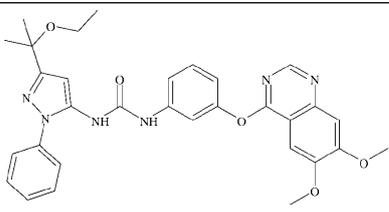
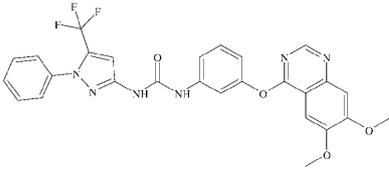
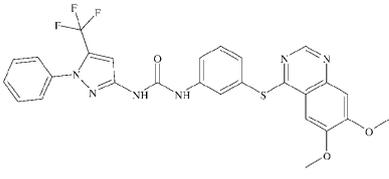
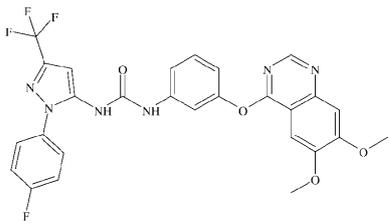
10

20

30

40

【表 30】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	 <p>実施例 166 エチル 2-(3-tert-ブチル-5-{3-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル]ウレイド}-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート</p>	C	D	B	D	D	C*
	 <p>実施例 167 1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	A	C	D	D	D	D*
	 <p>実施例 168 1-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[3-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]尿素</p>	A	D	C	D	D	C*
	 <p>実施例 169 1-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素</p>	B	D	B	D	C	C*
	 <p>実施例 170 1-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素</p>	B	B	D	D	D	B*
	 <p>実施例 171 1-[3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素</p>	B	B	C	D	D	C*

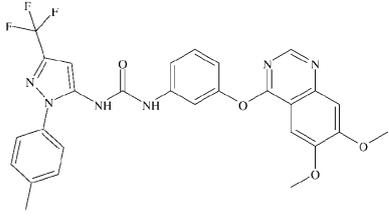
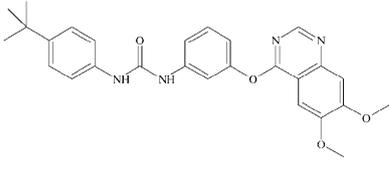
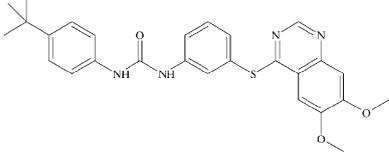
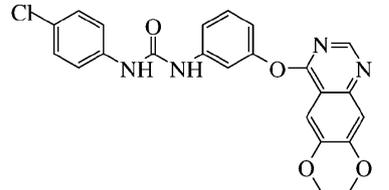
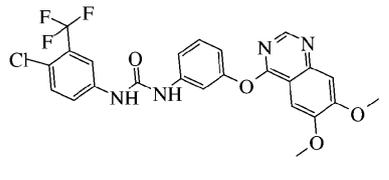
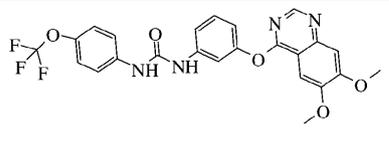
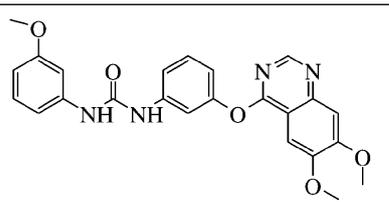
10

20

30

40

【表 3 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 172 1-[3-(6,7-ジメトキシ キナゾリン-4-イル オキシ)フェニル]- 3-[1-p-トリル-3- (トリフルオロメチル)- 1H-ピラゾール-5- イル]尿素	A	A	C	D	D	C*
	実施例 173 1-(4-tert-ブチル フェニル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	B	D	A	C	B	C
	実施例 174 1-(4-tert-ブチル フェニル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	D	D	B	D	B	C
	実施例 175 1-(4-クロロフェニル)- 3-(3-(6,7-ジメ トキシキナゾリン-4- イルオキシ)フェニル) 尿素	D	D	A	A	A	C
	実施例 176 1-(4-クロロ-3-(トリ フルオロメチル) フェニル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	B	D	A	C	B	C
	実施例 177 1-(3-(6,7-ジメトキシ キナゾリン-4-イル オキシ)フェニル)- 3-(4-(トリフル オロメトキシ)フェニル) 尿素	D	D	A	B	A	C
	実施例 178 1-(3-(6,7-ジメトキシ キナゾリン-4-イル オキシ)フェニル)- 3-(3-メトキシ フェニル)尿素	D	D	A	C	B	B*

10

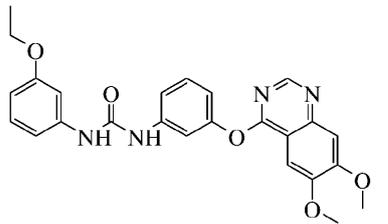
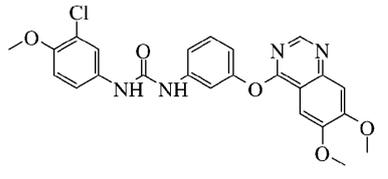
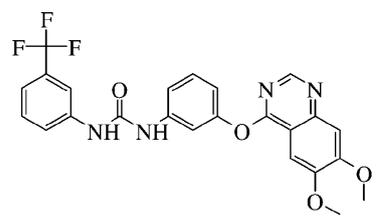
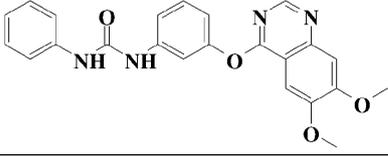
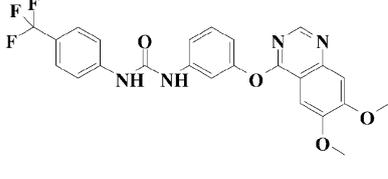
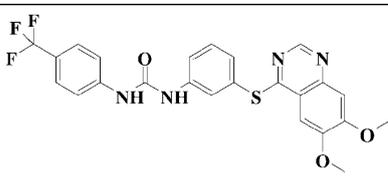
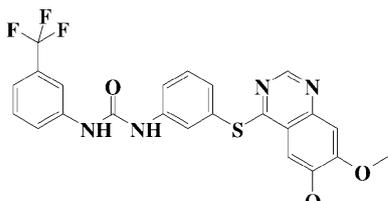
20

30

40

【 0 2 1 7 】

【表 3 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 179 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-エトキシフェニル)尿素	D	D	A	C	B	B*
	実施例 180 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(6-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	A	A	A	B*
	実施例 181 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	A	A	A	C*
	実施例 182 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニル尿素	D	D	D	D	D	B
	実施例 183 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	C	D	A	B	A	C*
	実施例 184 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	B	C	B	C	B	C*
	実施例 185 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	C	D	A	B	A	C*

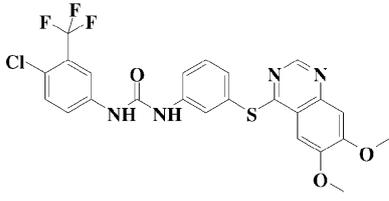
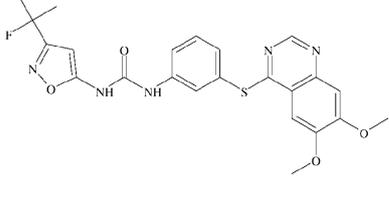
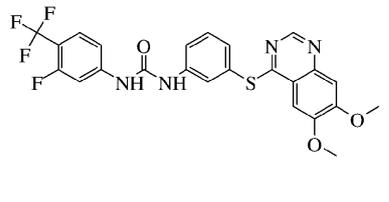
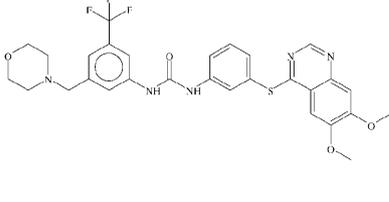
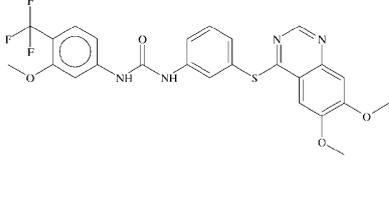
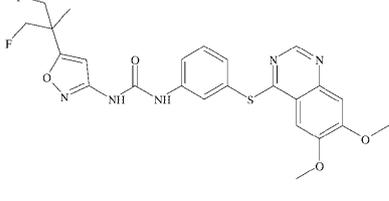
10

20

30

40

【表 3 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 186 1-(4-クロロ-3-(トリ フルオロメチル) フェニル)-3-(3- (6,7-ジメトキシピ リジン-4-イルチオ) フェニル)尿素	B	C	B	D	D	B*
	実施例 187 1-(3-(6,7-ジメトキシ ピリジン-4-イル チオ)フェニル)- 3-(3-(2-フルオロプロ パン-2-イル)イソ キサゾール-5-イル) 尿素	A	D	A	B	A	C*
	実施例 188 1-(3-(6,7-ジメトキシ ピリジン-4-イル チオ)フェニル)- 3-(3-フルオロ-4- トリフルオロメチル) フェニル)尿素	D	D	B	D	C	B*
	実施例 189 1-(3-(6,7-ジメトキシ ピリジン-4-イル チオ)フェニル)- 3-(3-(モルホリノメ チル)-5-(トリフルオ ロメチル)フェニル) 尿素	C	C	B	D	C	C*
	実施例 190 1-(3-(6,7-ジメトキシ ピリジン-4-イル チオ)フェニル)- 3-(3-メトキシ-4-(ト リフルオロメチル) フェニル)尿素	D	D	C	D	D	B*
	実施例 191 1-[5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-3-イル]- 3-[3-(6,7-ジメトキシ ピリジン-4-イル チオ)フェニル] 尿素	A	A	A	B	A	C*

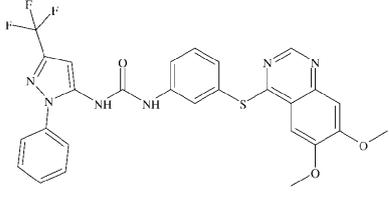
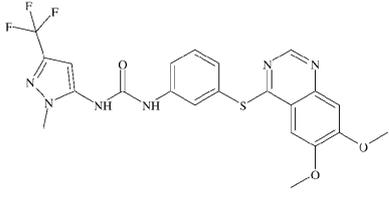
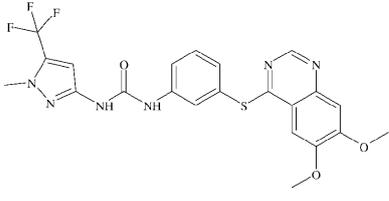
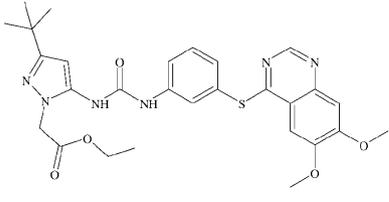
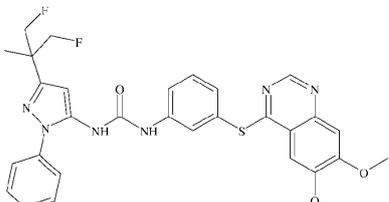
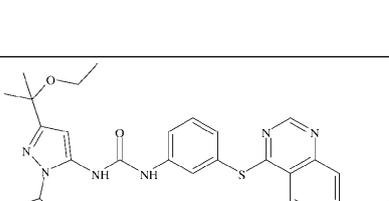
10

20

30

40

【表 3 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 192 1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-(2,2,2-トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	A	B	C	D	D	C*
	実施例 193 1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	A	C	A	A	A	D*
	実施例 194 1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素	B	C	A	A	A	C*
	実施例 195 エチル 2-(3-tert-ブチ-5-{3-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート	B	D	B	D	D	C*
	実施例 196 1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]尿素	A	D	D	D	D	D*
	実施例 197 1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[3-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	B	D	B	D	D	C*

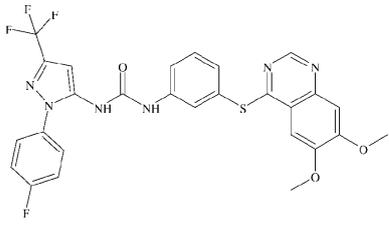
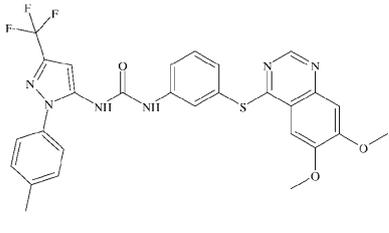
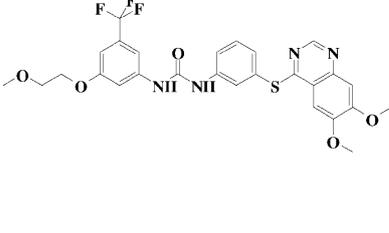
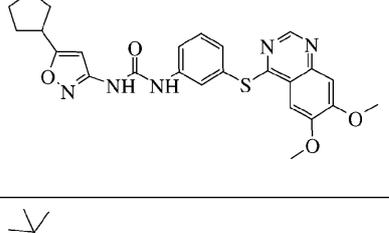
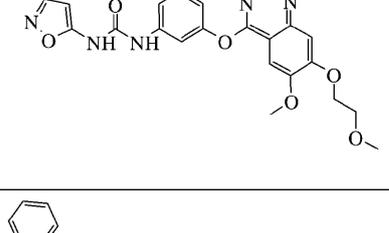
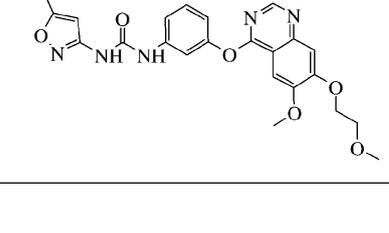
10

20

30

40

【表 3 5】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 198 1-[3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	B	C	C	D	D	C*
	実施例 199 1-[3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	A	D	D	D	D	D*
	実施例 200 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素	D	D	C	C	D	C
	実施例 201 1-(5-シクロペンチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 202 1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	C
	実施例 203 1-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)尿素	D	D	D	D	D	B

10

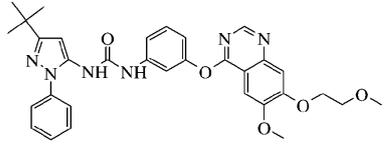
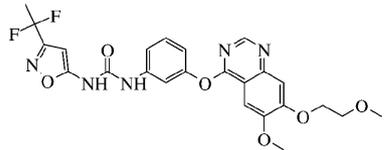
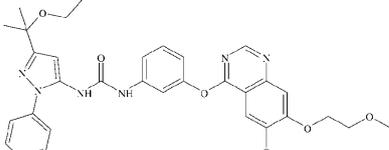
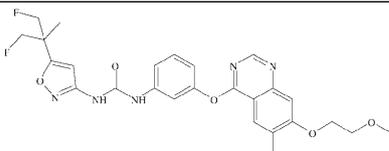
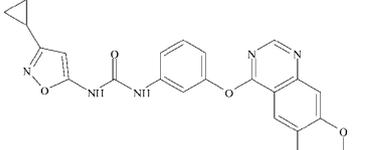
20

30

40



【表 3 7】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 210 1-(3-(tert-ブチル- 1-フェニル-1H- ピラゾール-5-イル)- 3-(3-(6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-イルオ キシ)フェニル)尿素	A	ND	D	D	D	D*
	実施例 211 1-(3-(1,1-ジフルオ ロエチル)イソキサ ゾール-5-イル)-3- (3-(6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-イルオ キシ)フェニル)尿素	D	D	B	C	B	C*
	実施例 212 1-[3-(2-エトキシプ ロパン-2-イル)-1- フェニル-1H-ピラ ゾール-5-イル]-3- {3-[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-イルオ キシ]フェニル}尿素	C	D	B	D	D	C*
	実施例 213 1-[5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-3-イル]- 3-{3-[6-メトキシ- 7-(2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4-イ ルオキシ]フェニル} 尿素	A	A	A	B	A	D*
	実施例 214 1-(3-シクロプロピ ルイソキサゾール- 5-イル)-3-(3-(6- メトキシ-7-(2-メト キシエトキシ)キナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	D	D	A	A	A	C*

10

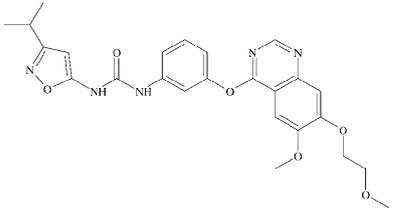
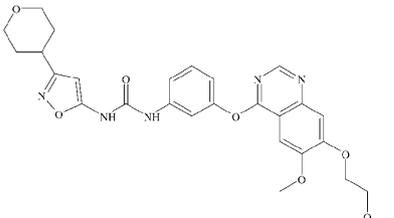
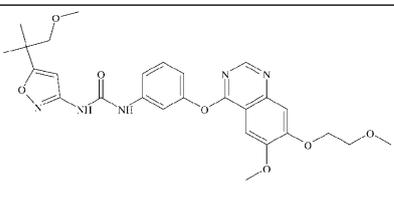
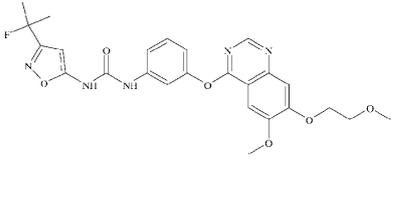
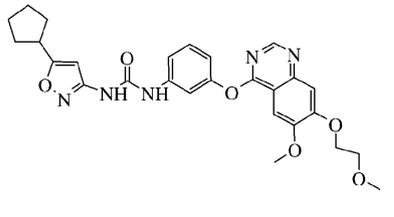
20

30

40

【 0 2 2 3 】

【表 3 8】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 215 1-(3-イソプロピル イソキサゾール-5- イル)-3-(3-(6- メチル-7-(2-メ チエトキシ)キナ ゾリン-4-イルオキ シ)フェニル)尿素	C	D	A	B	B	C*
	実施例 216 1-(3-(6-メチシ 7-(2-メチエトキ シ)キナゾリン-4- イルオキシ)フェニ ル)-3-(3-(テトラ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル)イソキサゾ ール-5-イル)尿素	D	D	B	D	D	B*
	実施例 217 1-(5-(1-メチシ 2-メチルプロパン 2-イル)イソキサ ゾール-3-イル)-3- (3-(6-メチシ-7- (2-メチエトキ シ)キナゾリン-4- イルオキシ)フェニ ル)尿素	B	D	A	B	B	C*
	実施例 218 1-(3-(2-フルオロ プロパン-2-イル)イ ソキサゾール-5- イル)-3-(3-(6-メ チシ-7-(2-メチ エトキシ)キナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 219 1-(5-シクロペン チルイソキサゾ ール-3-イル)-3-(3- (6-メチシ-7-(2- メチエトキシ)キ ナゾリン-4-イル オキシ)フェニル) 尿素	A	B	A	A	A	C*

10

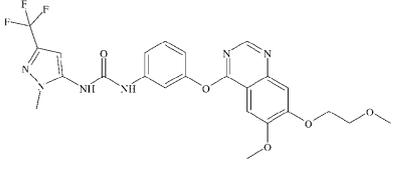
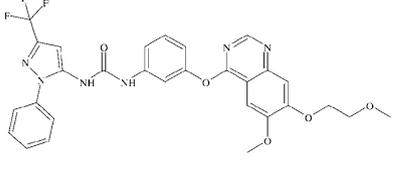
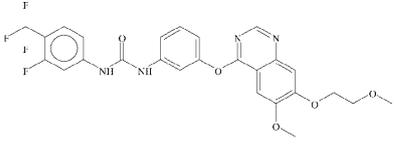
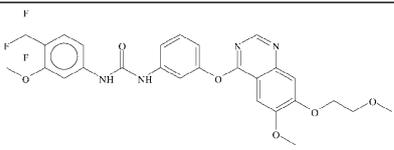
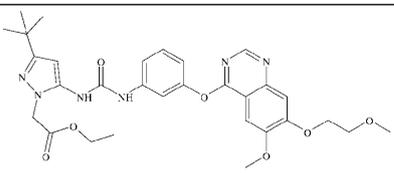
20

30

40

【 0 2 2 4 】

【表 3 9】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 220 1-(3-[6-メトキシ- 7-(2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4-イ ルオキシ]フェニル)- 3-[1-メチル-3-(トリ フルオロメチル)- 1H-ピラゾール- 5-イル]尿素	C	D	A	A	A	C*
	実施例 221 1-(3-[6-メトキシ- 7-(2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4- イルオキシ]フェニ ル)-3-[1-フェニル- 3-(トリフルオロメ チル)-1H-ピラゾ ール-5-イル]尿素	B	C	B	D	D	C*
	実施例 222 1-(3-(フルオロ-4- (トリフルオロメチ ル)フェニル)-3- (3-(6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4-イ ルオキシ)フェニル) 尿素	D	D	B	C	B	C*
	実施例 223 1-(3-メトキシ-4-(ト リフルオロメチル) フェニル)-3-(3-(6- メトキシ-7-(2-メ トキシエトキシ)キ ナゾリン-4-イルオ キシ)フェニル)尿素	D	D	B	D	C	C*
	実施例 224 エチル 2-[3-tert-ブ チル-5-(3-[3-[6-メ トキシ-7-(2-メト キシエトキシ)キナ ゾリン-4-イルオキシ ]フェニル]ウレイド)- 1H-ピラゾール-1- イル]アセテート塩 酸塩	D	D	D	D	D	A*

10

20

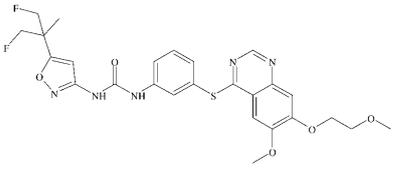
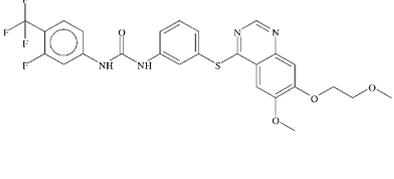
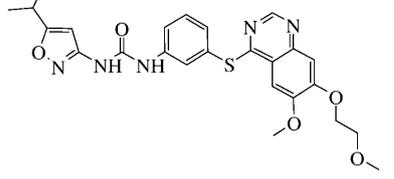
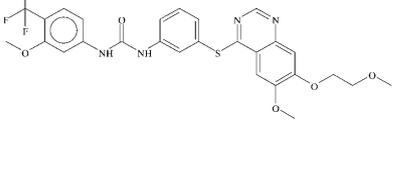
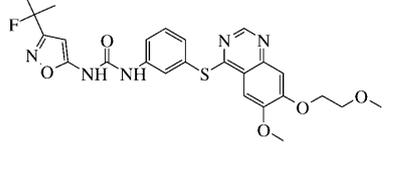
30

40

【 0 2 2 5 】



【表 4 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 230 1-[5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル]-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素	A	B	A	C	B	C*
	実施例 231 1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	D	D	C	D	D	B*
	実施例 232 1-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	D	A	A	A	C*
	実施例 233 1-(3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	D	D	C	D	D	C*
	実施例 234 1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	D	A	B	B	C*

10

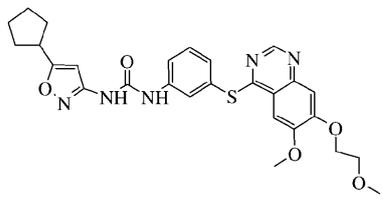
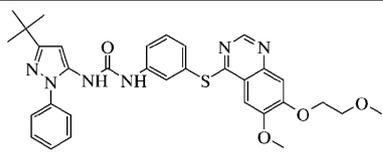
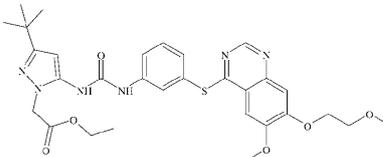
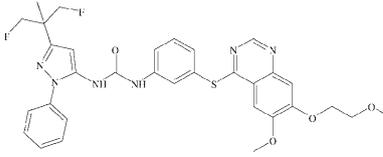
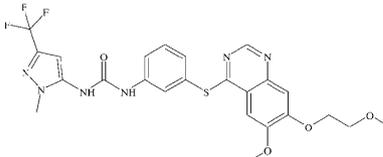
20

30

40

【 0 2 2 7 】

【表 4 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 235 1-(5-シクロペンチ ルイソキサゾール- 3-イル)-3-(3-(6- メトキシ-7-(2-メト キシエトキシ)キナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	B	D	A	B	A	C*
	実施例 236 1-(3-tert-ブチル-1- フェニル-1H-ピラ ゾール-5-イル)- 3-(3-(6-メトキシ- 7-(2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素	A	ND	D	D	D	D*
	実施例 237 エチル 2-[3-tert- ブチル-5-(3-{3- [6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ)キ ナゾリン-4-イルチ オ]フェニル}ウレイ ド)-1H-ピラゾール- 1-イル]アセテート	C	D	C	D	D	C*
	実施例 238 1-[3-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)-1- フェニル-1H-ピラ ゾール-5-イル]-3- {3-[6-メトキシ-7- (2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4- イルチオ]フェニル} 尿素	A	D	D	D	D	D*
	実施例 239 1-{3-[6-メトキシ- 7-(2-メトキシエトキ シ)キナゾリン-4-イ ルチオ]フェニル}- 3-[1-メチル-3-(トリ フルオロメチル)- 1H-ピラゾール-5- イル]尿素	B	D	A	A	A	D*

10

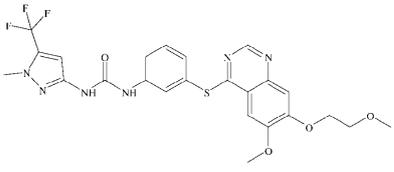
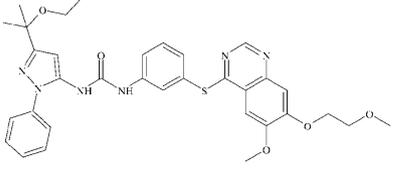
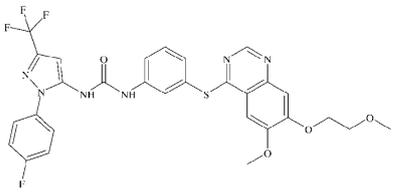
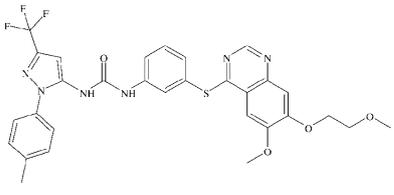
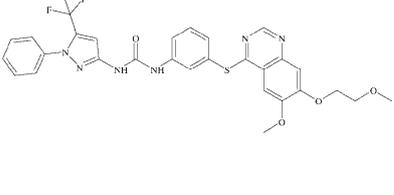
20

30

40

【 0 2 2 8 】

【表 4 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 240 1-({3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	B	D	A	A	A	C*
	実施例 241 1-({3-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-3-({3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素	C	D	B	D	D	C*
	実施例 242 1-({1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル}-3-({3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素	C	D	D	D	D	C*
	実施例 243 1-({3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素	B	B	D	D	D	C*
	実施例 244 1-({3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素	D	D	D	D	D	C*

10

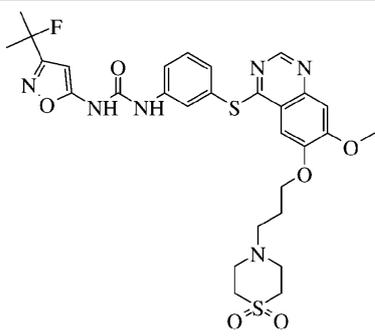
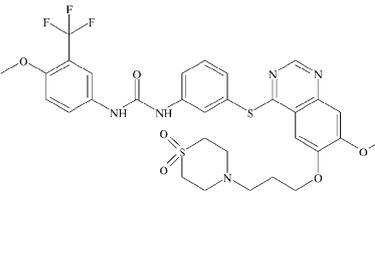
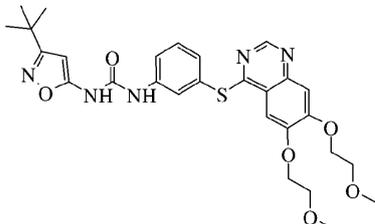
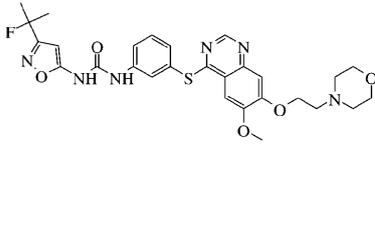
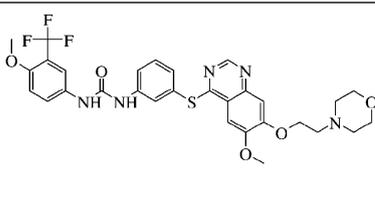
20

30

40

【 0 2 2 9 】

【表 4 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 245 1-(3-(2-フルオロプロ ロパン-2-イル)イソ キサゾール-5-イ ル)-3-(3-(7-メトキ シ-6-(4,4-ジオキ ソ-3-チオモルホリ ノプロボキシ)キナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	D	A	A	B	C*
	実施例 246 1-(4-メトキシ-3-(ト リフルオロメチル) フェニル)-3-(3-(7- メトキシ-6-(3-(4,4- ジオキソチオモル ホリノ)プロボキシ) キナゾリン-4-イル チオ)フェニル)尿素	A	C	A	B	B	C*
	実施例 247 1-(3-(6,7-ビス(2- メトキシエトキシ)キ ナゾリン-4-イルチ オ)フェニル)-3- (3-tert-ブチルイソ キサゾール-5-イル) 尿素	A	D	A	B	B	C
	実施例 248 1-(3-(2-フルオロプロ ロパン-2-イル)イソ キサゾール-5-イ ル)-3-(3-(6-メトキ シ-7-(2-モルホリノ エトキシ)キナゾ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素	B	D	A	B	B	C*
	実施例 249 1-(4-メトキシ-3-(ト リフルオロメチル) フェニル)-3-(3-(6- メトキシ-7-(2-モル ホリノエトキシ)キナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	C	D	B	C	C	C*

10

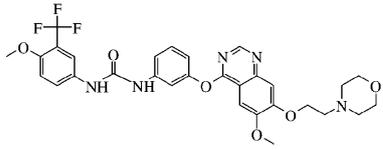
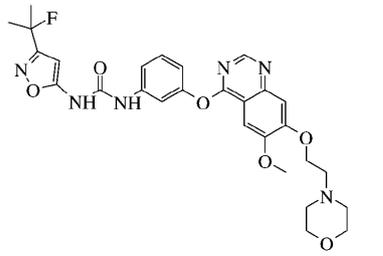
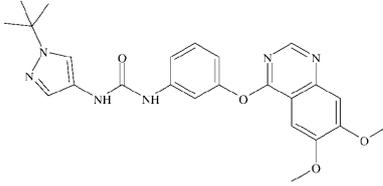
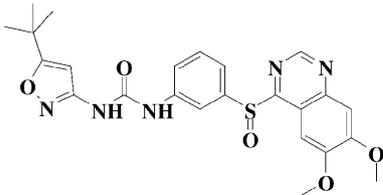
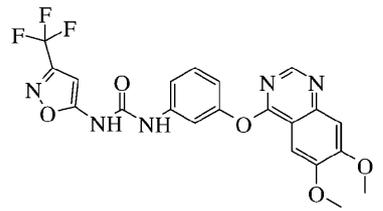
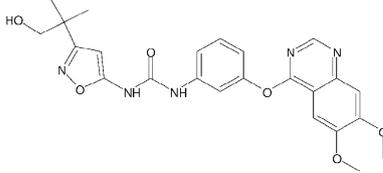
20

30

40

【 0 2 3 0 】

【表 4 5】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 250 1-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	A	A	C*
	実施例 251 1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	A	B	C*
	実施例 252 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	A	B	B	C
	実施例 253 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルスルフィニル)フェニル)尿素	C	D	D	D	D	C
	実施例 254 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素	D	D	A	B	A	C*
	実施例 255 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	D	D	A	B	B	C

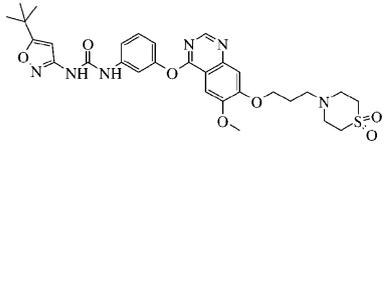
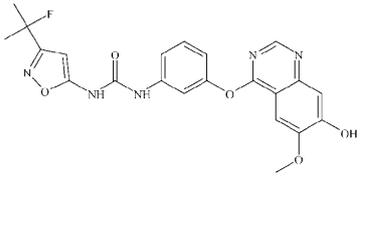
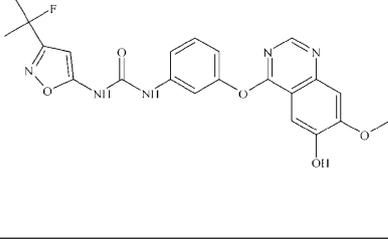
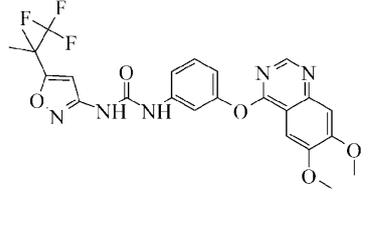
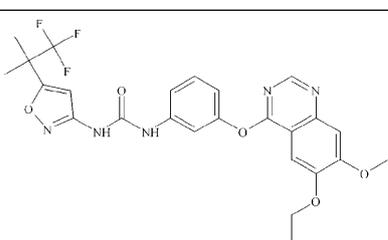
10

20

30

40

【表 4 6】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 256 1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-(3-({3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ}-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル)-尿素	A	A	A	A	A	D
	実施例 257 1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	C	A	A	A	C
	実施例 258 1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 259 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 260 1-(3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	A	A	A	A	C

10

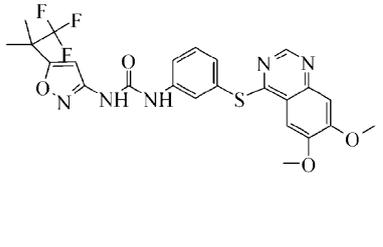
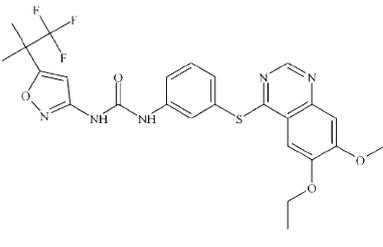
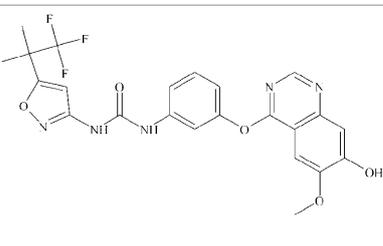
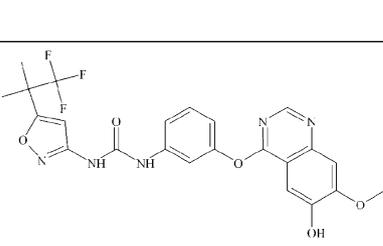
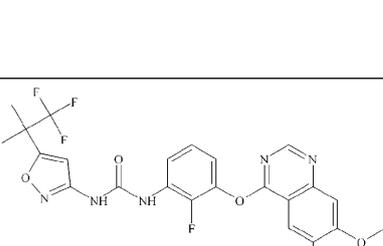
20

30

40

【 0 2 3 2 】

【表 4 7】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 261 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	D	A	B	A	ND
	実施例 262 1-(3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	D	A	A	A	C
	実施例 263 1-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	C	A	A	A	C
	実施例 264 1-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 265 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	B	A	B	A	C

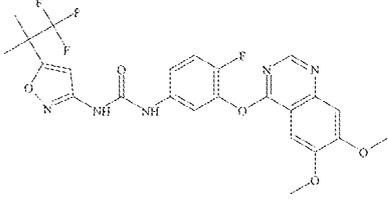
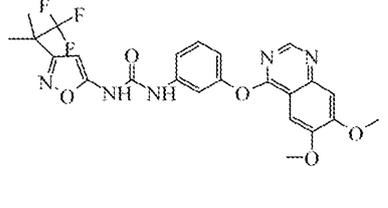
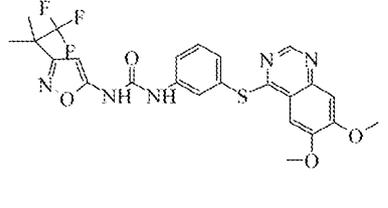
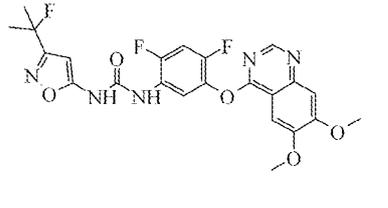
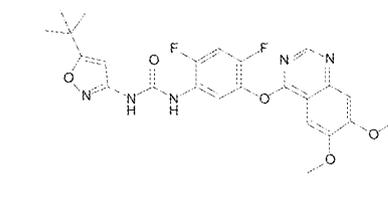
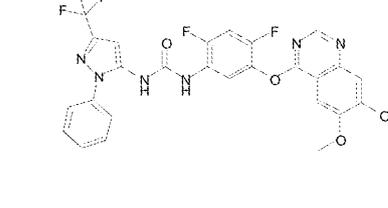
10

20

30

40

【表 4 8】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 266 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素	A	ND	A	A	A	C
	実施例 267 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	A	C	A	A	A	C
	実施例 268 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	A	C	A	A	A	C
	実施例 269 1-(5-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	A	A	A	A	A	D
	実施例 270 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素	A	A	A	A	A	D
	実施例 271 1-(5-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	B	B	D	D	D

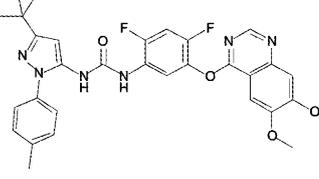
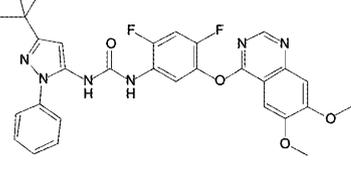
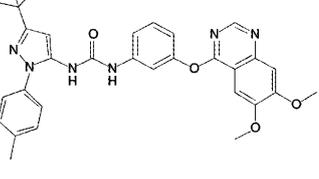
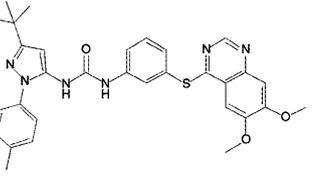
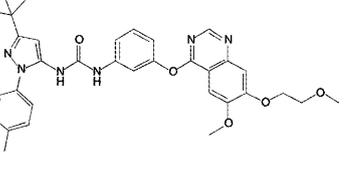
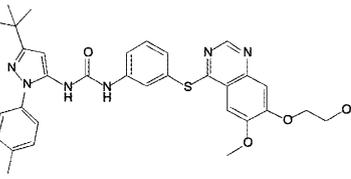
10

20

30

40

【表 4 9】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 272 1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素	A	ND	C	D	D	D
	実施例 273 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素	A	ND	C	D	D	D
	実施例 274 1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 275 1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 276 1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	A	D	D	D
	実施例 277 1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D

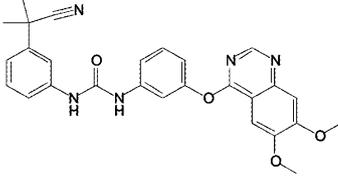
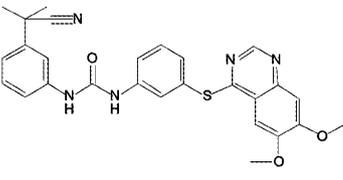
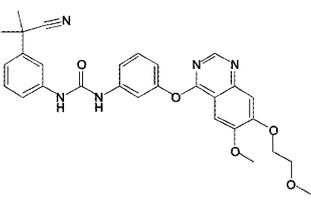
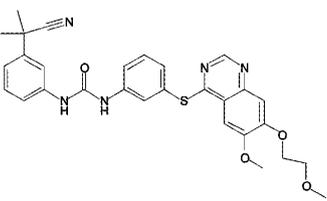
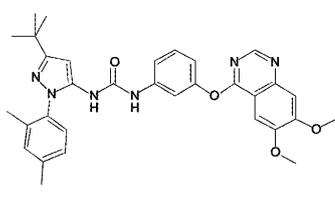
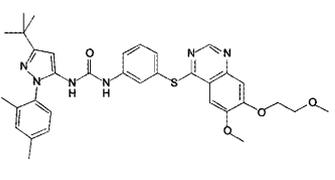
10

20

30

40

【表 5 0】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 278 1-(3-(2-シアノプロ パン-2-イル)フェニ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキナゾリン-4- イルオキシ)フェニ ル)尿素	B	C	A	A	A	C
	実施例 279 1-(3-(2-シアノプロ パン-2-イル)フェニ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキナゾリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素	B	D	A	A	A	C
	実施例 280 1-(3-(2-シアノプロ パン-2-イル)フェニ ル)-3-(3-(6-メトキ シ-7-(2-メトキシエ トキシ)キナゾリン- 4-イルオキシ)フェ ニル)尿素	C	D	A	A	A	ND
	実施例 281 1-(3-(2-シアノプロ パン-2-イル)フェニ ル)-3-(3-(6-メトキ シ-7-(2-メトキシエ トキシ)キナゾリン- 4-イルチオ)フェニ ル)尿素	B	D	A	A	A	ND
	実施例 282 1-(3-tert-ブチル- 1-(2,4-ジメチルフェ ニル)-1H-ピラゾー ル-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	ND	C	D	D	C
	実施例 283 1-(3-tert-ブチル- 1-(2,4-ジメチルフェ ニル)-1H-ピラゾー ル-5-イル)-3-(3- (6-メトキシ-7-(2- メトキシエトキシ)キ ナゾリン-4-イルチ オ)フェニル)尿素	A	D	C	D	D	C

10

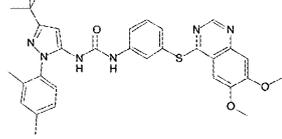
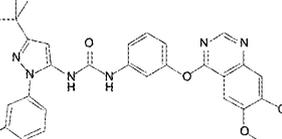
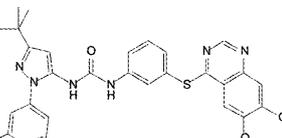
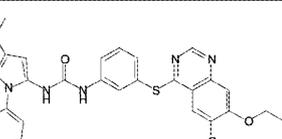
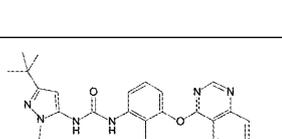
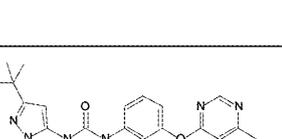
20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 5 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 284 1-(3-tert-ブチル- 1-(2,4-ジメチル フェニル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イル チオ)フェニル)尿素	A	D	D	D	D	C
	実施例 285 1-(3-tert-ブチル- 1-m-トリル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イル チオ)フェニル) 尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 286 1-(3-tert-ブチ ル-1-m-トリル-1H- ピラゾール-5-イ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキノゾリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素の調製	A	ND	B	D	D	D
	実施例 287 1-(3-tert-ブチル- 1-m-トリル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(3-(6-メトキシ- 7-(2-メトキシエト キシ)キノゾリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素	A	ND	C	D	D	D
	実施例 288 1-(3-tert-ブチル- 1-p-トリル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4- イルチオ)-2-メチ ルフェニル)尿素	A	ND	B	D	D	C
	実施例 289 1-(3-tert-ブチ ル-1-フェニル-1H- ピラゾール-5-イ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキノゾリン-4- イルチオ)-2-メチ ルフェニル)尿素	A	C	A	D	C	C

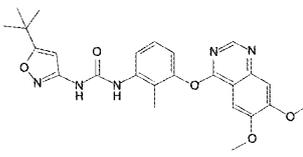
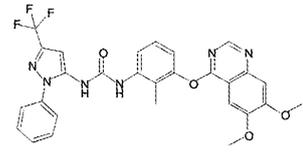
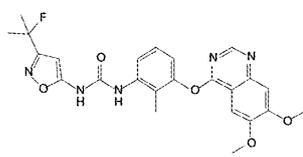
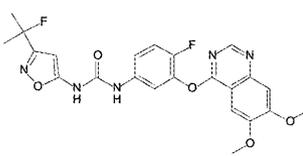
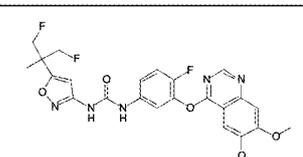
10

20

30

40

【表 5 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 290 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキノザリン-4- イルオキシ)-2-メチ ルフェニル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 291 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルオキシ)-2-メチル フェニル)-3-(1- フェニル-3-(トリフ ルオロメチル)-1H- ピラゾール-5-イル) 尿素	C	D	A	C	B	B
	実施例 292 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルオキシ)-2-メチル フェニル)-3-(5-(2- フルオロプロパン- 2-イル)イソキサゾ ール-3-イル)尿素	C	D	A	A	A	C
	実施例 293 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルオキシ)-4-フルオ ロフェニル)-3-(3- (2-フルオロプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-5-イル) 尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 294 1-(5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-3-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4- イルオキシ)-4-フル オロフェニル)尿素	A	ND	A	A	A	D

10

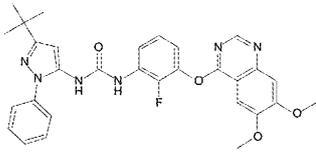
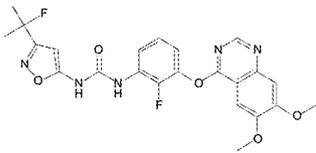
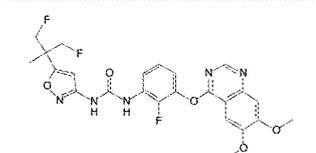
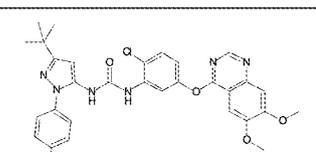
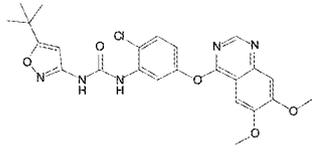
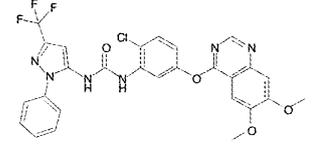
20

30

40

【 0 2 3 8 】

【表 5 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 295 1-(3-tert-ブチル- 1-フェニル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキ シキナゾリン-4-イ ルオキシ)-2-フルオ ロフェニル)尿素	C	D	A	D	C	C
	実施例 296 1-(3-(6,7-ジメトキ シキナゾリン-4-イ ルオキシ)-2-フルオ ロフェニル)-3-(3- (2-フルオロプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-5-イル) 尿素	D	D	A	A	A	B
	実施例 297 1-(5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-3-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキ シキナゾリン-4-イ ルオキシ)-2-フルオ ロフェニル)尿素	B	B	A	A	A	C
	実施例 298 1-(3-tert-ブチル- 1-p-トリル-1H-ピラ ゾール-5-イル)-3- (2-クロロ-5-(6,7- ジメトキシキナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	A	D	D	D	D
	実施例 299 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3- イル)-3-(2-クロロ- 5-(6,7-ジメトキシ キナゾリン-4-イルオ キシ)フェニル)尿素	A	ND	A	B	A	C
	実施例 300 1-(2-クロロ-5-(6, 7-ジメトキシキナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)-3-(1- フェニル-3-(トリフ ルオロメチル)-1H- ピラゾール-5-イル) 尿素	B	D	C	D	D	C

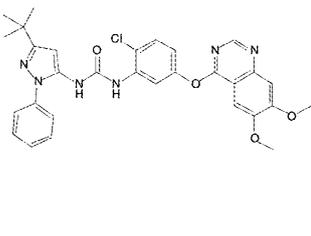
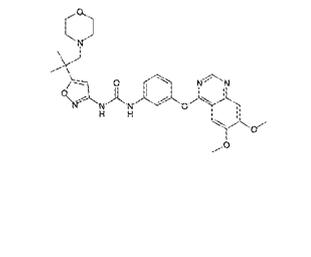
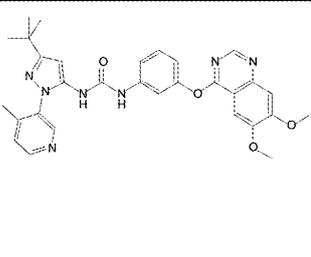
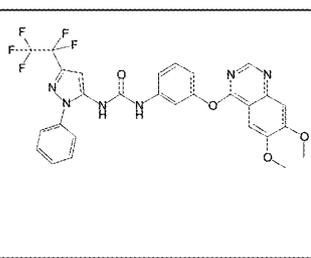
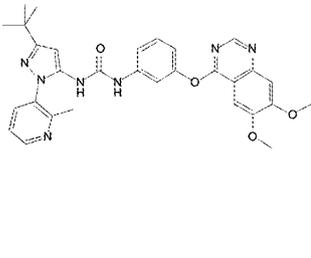
10

20

30

40

【表 5 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 301 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-クロロ-5-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	D	D	D	D
	実施例 302 1-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(2-メチル-1-モルホリノプロパン-2-イル)イノキサゾール-3-イル)尿素の調製	D	D	B	D	D	B
	実施例 303 1-(3-tert-ブチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	C	B	D
	実施例 304 1-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(ペルフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	B	A	B	D	D	C
	実施例 305 1-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	C	B	D

10

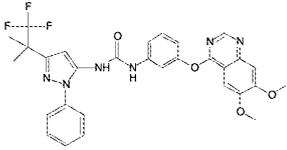
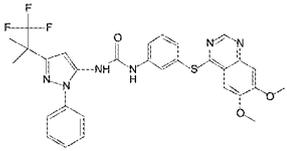
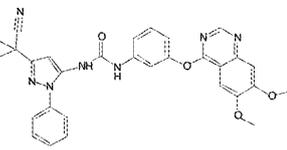
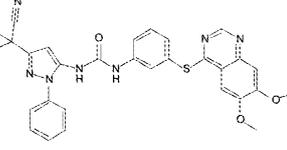
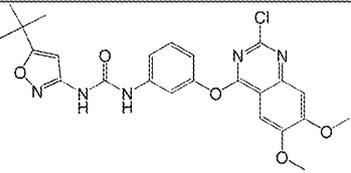
20

30

40

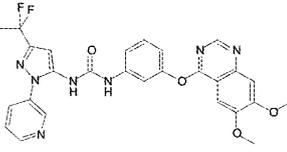
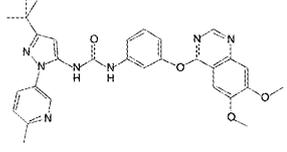
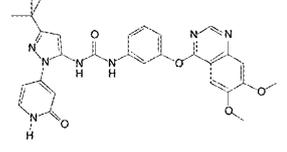
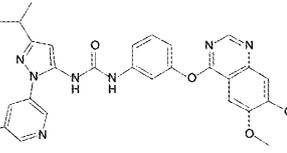
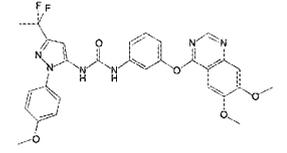
【 0 2 4 0 】

【表 5 5】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35	
	実施例 306 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	ND	B	D	D	D	10
	実施例 307 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	ND	B	D	D	D	20
	実施例 308 1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	B	A	B	B	D	
	実施例 309 1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	C	30
	実施例 310 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(2-クロロ-6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	C	D	C	A	40

【 0 2 4 1 】

【表 5 6】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 311 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	B	A	A	A	C
	実施例 312 1-(3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	C	B	D
	実施例 313 1-(3-tert-ブチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製	B	C	A	B	B	D
	実施例 314 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	B	A	A	C	B	D
	実施例 315 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	D	C	D

10

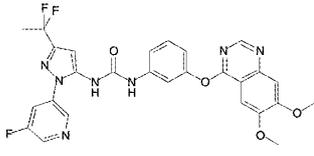
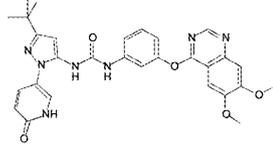
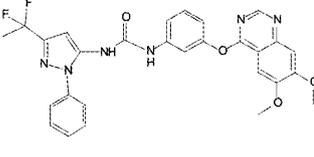
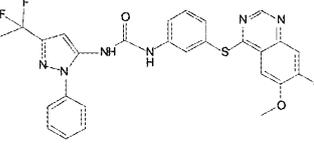
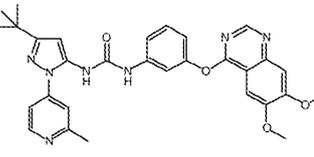
20

30

40

【 0 2 4 2 】

【表 5 7】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 316 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	C	A	B	A	C
	実施例 317 1-(3-tert-ブチル-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	D	D	A	D	C	D
	実施例 318 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 319 1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製	A	A	A	C	B	C
	実施例 320 1-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	A	D	D	D

10

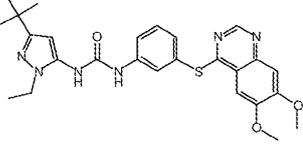
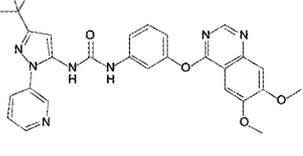
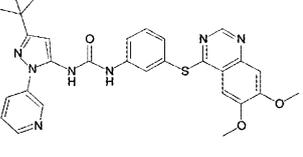
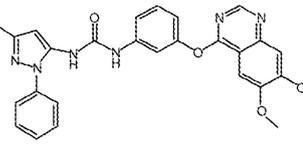
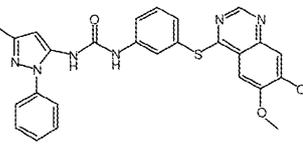
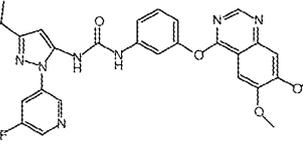
20

30

40

【 0 2 4 3 】

【表 5 8】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 321 1-(3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	C	A	B	A	C
	実施例 322 1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	A	B	B	D
	実施例 323 1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	B	A	C	C	D
	実施例 324 1-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製	A	A	A	B	B	D
	実施例 325 1-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 326 1-(3-tert-ブチル-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製	A	ND	A	C	C	D

10

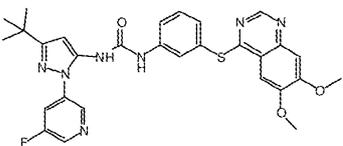
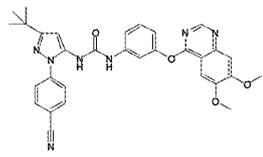
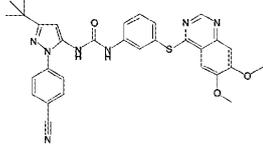
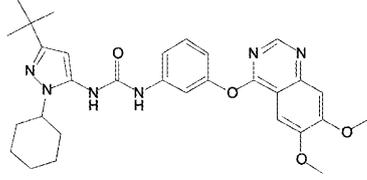
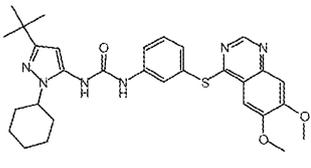
20

30

40

【 0 2 4 4 】

【表 5 9】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 327 1-(3-tert-ブチル- 1-(5-フルオロピリ ジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキ シキナゾリン-4-イル チオ)フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	D
	実施例 328 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-シアノフェニ ル)-1H-ピラゾール- 5-イル)-3-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	ND	A	B	B	D
	実施例 329 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-シアノフェニ ル)-1H-ピラゾール- 5-イル)-3-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素の調 製	A	ND	B	B	C	D
	実施例 330 1-(3-tert-ブチル- 1-シクロヘキシル- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7- ジメトキシキナゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	D	D	A	D	D	C
	実施例 331 1-(3-tert-ブチル- 1-シクロヘキシル- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7- ジメトキシキナゾ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	D	B	C	C	B

10

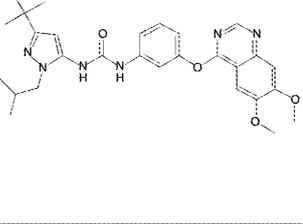
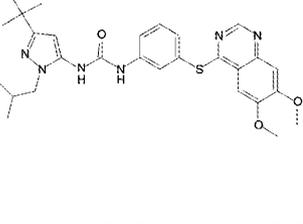
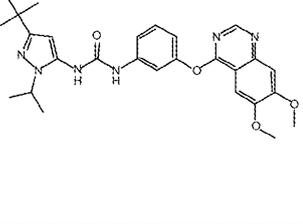
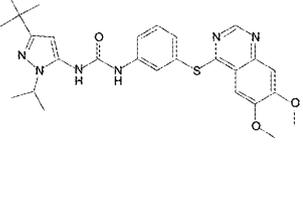
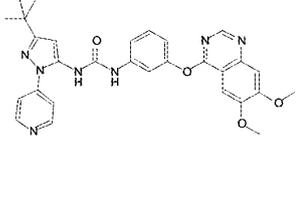
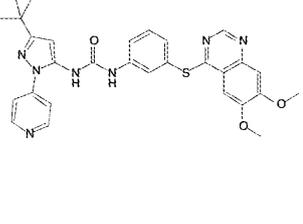
20

30

【 0 2 4 5 】

40

【表 6 0】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 332 1-(3-tert-ブチル- 1-イソプロピル-1H- ピラゾール-5-イ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキノザリン-4- イルオキシ)フェニ ル)尿素	C	D	A	B	B	C
	実施例 333 1-(3-tert-ブチル- 1-イソプロピル-1H- ピラゾール-5-イ ル)-3-(3-(6,7-ジメ トキシキノザリン-4- イルチオ)フェニル) 尿素	C	ND	A	B	B	C
	実施例 334 1-(3-tert-ブチル- 1-イソプロピル- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ トキシキノザ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	C	C	A	B	B	C
	実施例 335 1-(3-tert-ブチル- 1-イソプロピル- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ トキシキノザ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素	B	D	A	B	B	C
	実施例 336 1-(3-tert-ブチル- 1-(ピリジン-4-イ ル)-1H-ピラゾー ル-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキノ ザリン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	D
	実施例 337 1-(3-tert-ブチル- 1-(ピリジン-4-イ ル)-1H-ピラゾー ル-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキノ ザリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	D

10

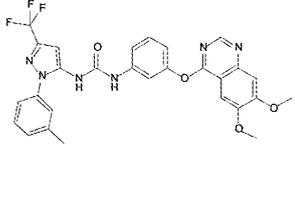
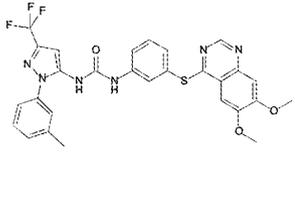
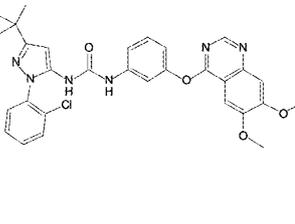
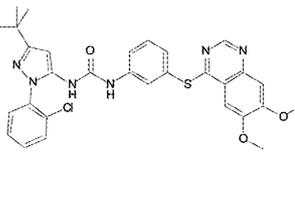
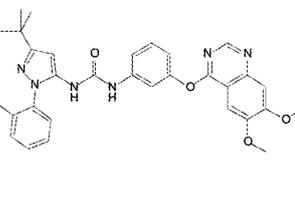
20

30

40

【 0 2 4 6 】

【表 6 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 338 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-m-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	A	A	C	B	C
	実施例 339 1-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-m-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	ND	B	D	C	C
	実施例 340 1-(3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 341 1-(3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	C
	実施例 342 1-(3-tert-ブチル-1-o-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D

10

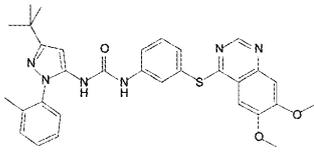
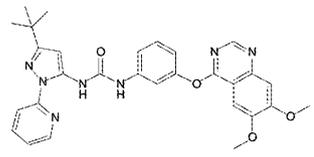
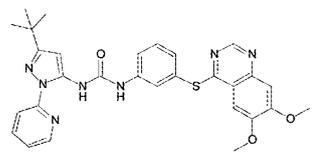
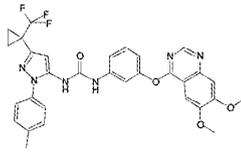
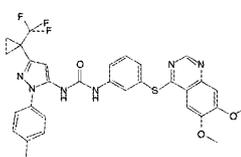
20

30

【 0 2 4 7 】

40

【表 6 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 343 1-(3-tert-ブチル- 1-o-トリル-1H-ピラ ゾール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イル チオ)フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	C
	実施例 344 1-(3-tert-ブチル- 1-(ピリジン-2-イ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イ ルチオ)フェニル)尿素	C	ND	C	D	D	C
	実施例 345 1-(3-tert-ブチル- 1-(ピリジン-2-イ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イ ルチオ)フェニル)尿素	C	D	D	D	D	B
	実施例 346 1-(3-(6,7-ジメト キシキノゾリン-4- イルチオ)フェニル)- 3-(1-(p-トリル-3- (1-(トリフルオロメ チル)シクロプロピ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)尿素	A	ND	A	D	D	D
	実施例 347 1-(3-(6,7-ジメト キシキノゾリン-4- イルチオ)フェニル)- 3-(1-(p-トリル-3- (1-(トリフルオロメ チル)シクロプロピ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)尿素	A	ND	B	D	D	D

10

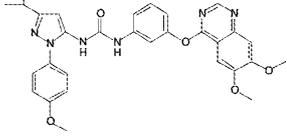
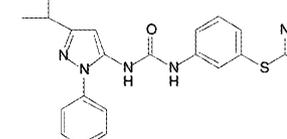
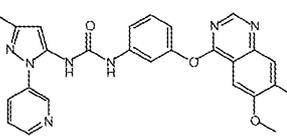
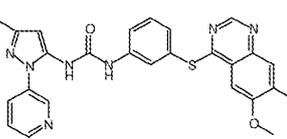
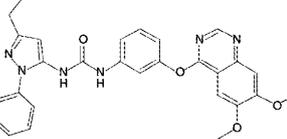
20

30

40

【 0 2 4 8 】

【表 6 3】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 348 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	A	A	D	C	D
	実施例 349 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	A	A	D	C	C
	実施例 350 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	B	B	A	A	A	D
	実施例 351 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	B	A	C	A	C
	実施例 352 1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	C	B	A	A	A	C

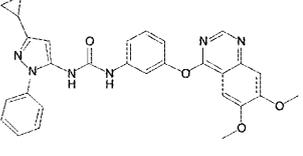
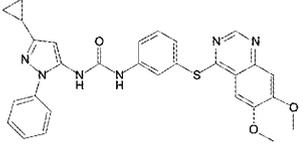
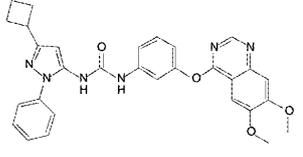
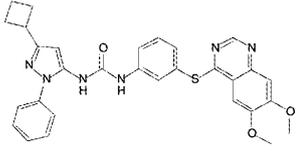
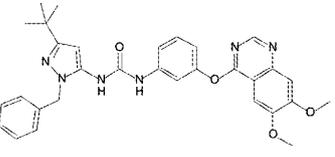
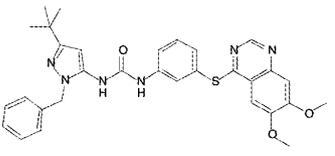
10

20

30

【 0 2 4 9 】

【表 6 4】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 353 1-(3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	B	A	B	A	C
	実施例 354 1-(3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	B	A	A	A	C
	実施例 355 1-(3-シクロブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製	A	A	A	C	C	C
	実施例 356 1-(3-シクロブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	A	A	D	C	C
	実施例 357 1-(1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素	B	D	A	C	D	C
	実施例 358 1-(1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシナフタリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	B	ND	A	D	D	C

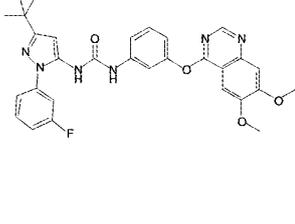
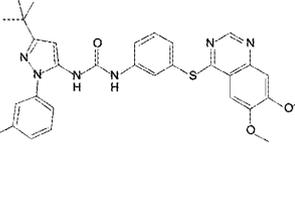
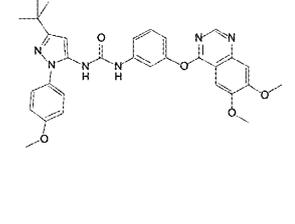
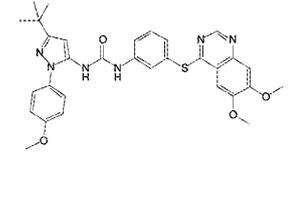
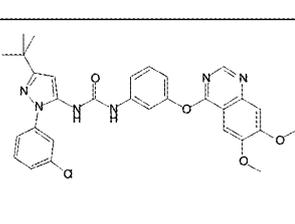
10

20

30

40

【表 6 5】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 359 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-フルオロフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメチルキノ ゾリン-4-イルオキ シ)フェニル)尿素	A	ND	A	D	D	D
	実施例 360 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-フルオロフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメチルキノ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 361 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-メトキシフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメチルキノ ゾリン-4-イルオキ シ)フェニル)尿素	A	D	A	B	C	C
	実施例 362 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-メトキシフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメチルキノ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素の調 製	A	ND	C	D	D	D
	実施例 363 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-クロロフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメチルキノ ゾリン-4-イルオキ シ)フェニル)尿素	A	ND	A	B	D	D

10

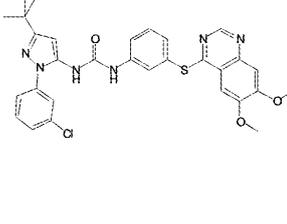
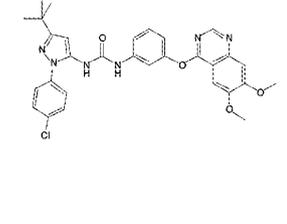
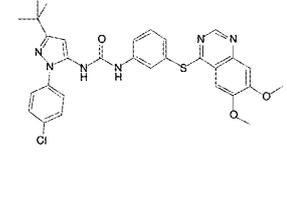
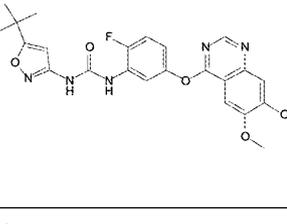
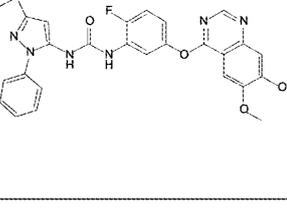
20

30

40

【 0 2 5 1 】

【表 6 6】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 364 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-クロロフェニ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	ND	A	C	D	D
	実施例 365 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-クロロフェニ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルオキシ フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 366 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-クロロフェニ ル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキナ ゾリン-4-イルチオ) フェニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 367 1-(5-tert-ブチルイ ソキサゾール-3-イ ル)-3-(5-(6,7-ジメ トキシキナゾリン-4- イルオキシ)-2-フル オロフェニル)尿素	A	B	A	A	A	D
	実施例 368 1-(3-tert-ブチル- 1-フェニル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(5-(6,7-ジメトキ シキナゾリン-4-イ ルオキシ)-2-フルオ ロフェニル)尿素	A	ND	C	D	D	D

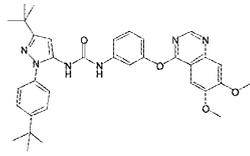
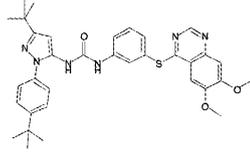
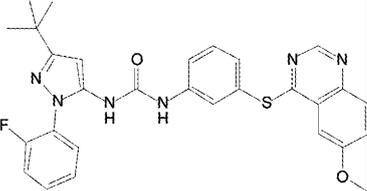
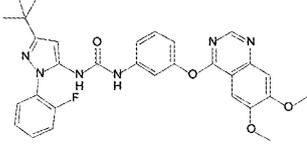
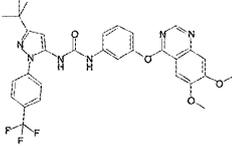
10

20

30

【 0 2 5 2 】

【表 67】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 369 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-tert-ブチル フェニル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イル オキシ)フェニル)尿 素	A	D	A	C	D	C
	実施例 370 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-tert-ブチル フェニル)-1H-ピラ ゾール-5-イル)-3- (3-(6,7-ジメトキシ キノゾリン-4-イル チオ)フェニル)尿 素	A	ND	A	D	D	D
	実施例 371 1-(3-tert-ブチル- 1-(2-フルオロフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキ ナゾリン-4-イルチ オ)フェニル)尿 素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 372 1-(3-tert-ブチル- 1-(2-フルオロフェ ニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)-3-(3- (6,7-ジメトキシキ ナゾリン-4-イルオ キシ)フェニル)尿 素	A	ND	A	C	C	D
	実施例 373 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-(トリフルオ ロメチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノゾリ ン-4-イルオキシ)フ ェニル)尿 素	A	ND	C	D	D	C

10

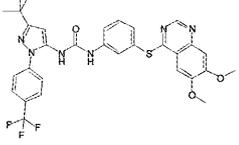
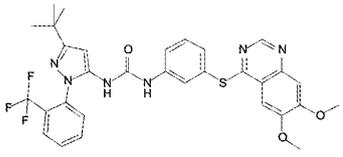
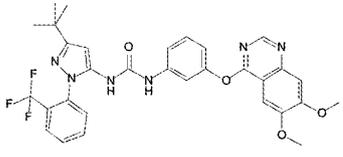
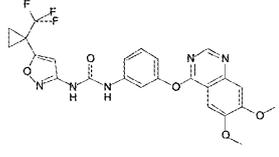
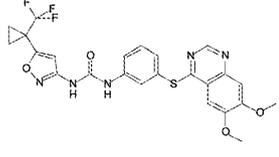
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 6 8】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 374 1-(3-tert-ブチル- 1-(4-(トリフルオロ メチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノザリン- 4-イルチオ)フェニ ル)尿素	A	ND	B	D	D	C
	実施例 375 1-(3-tert-ブチル- 1-(2-(トリフルオロ メチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノザリン- 4-イルチオ)フェニ ル)尿素	A	ND	C	D	D	C
	実施例 376 1-(3-tert-ブチル- 1-(2-(トリフルオロ メチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノザリン- 4-イルチオ)フェ ニル)尿素	A	ND	C	D	D	D
	実施例 377 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルチオ)フェニ ル)-3-(5-(1-(トリフ ルオロメチル)シク ロプロピル)イソキ サゾール-3-イル) 尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 378 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルチオ)フェニル)- 3-(5-(1-(トリフルオ ロメチル)シクロプ ロピル)イソキサゾ ール-3-イル)尿素	B	A	A	A	A	C

10

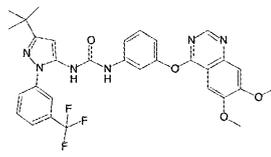
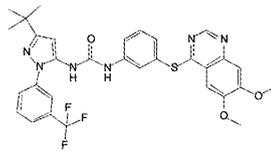
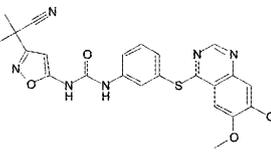
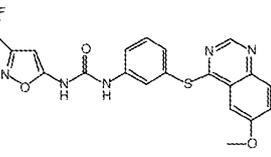
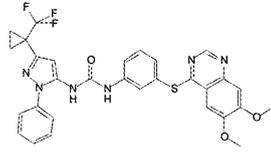
20

30

40

【 0 2 5 4 】

【表 6 9】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 379 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-(トリフルオロ メチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノザリン- 4-イルオキシ)フェ ニル)尿素	A	ND	B	D	D	D
	実施例 380 1-(3-tert-ブチル- 1-(3-(トリフルオロ メチル)フェニル)- 1H-ピラゾール-5- イル)-3-(3-(6,7-ジ メトキシキノザリン- 4-イルチオ)フェニ ル)尿素	A	ND	B	D	D	C
	実施例 381 1-(3-(2-シアノプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-5-イル)- 3-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルチオ)フェニル)尿 素	A	ND	A	A	A	C
	実施例 382 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルチオ)フェニル)- 3-(3-(トリフルオロ メチル)イソキサゾ ール-5-イル)尿素	D	D	A	A	A	C
	実施例 383 1-(3-(6,7-ジメトキ シキノザリン-4-イ ルチオ)フェニル)- 3-(1-フェニル- 3-(1-(トリフルオロ メチル)シクロプロ ピル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)尿素	A	ND	B	D	D	C

10

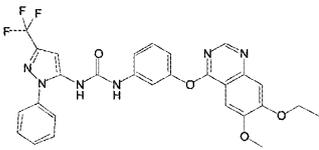
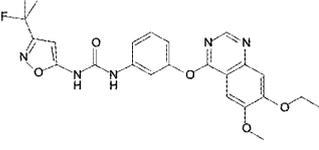
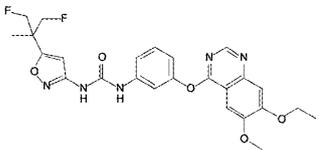
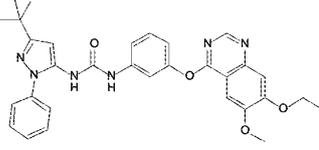
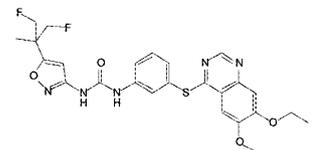
20

30

40

【 0 2 5 5 】

【表 70】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 384 1-(3-(7-エトキシ- 6-メチルキノザ リン-4-イルオキシ) フェニル)-3-(1- フェニル-3-(トリフ ルオロメチル)-1H- ピラゾール-5-イル) 尿素の調製	C	B	A	C	B	C
	実施例 385 1-(3-(7-エトキシ- 6-メチルキノザ リン-4-イルオキシ) フェニル)-3-(3-(2- フルオロプロパン- 2-イル)イソキサゼ ール-5-イル)尿素	B	B	A	A	A	C
	実施例 386 1-(5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゼール-3-イル)- 3-(3-(7-エトキシ- 6-メチルキノザ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 387 1-(3-tert-ブチ ル-1-フェニル-1H- ピラゾール-5-イ ル)-3-(3-(7-エトキ シ-6-メチルキノザ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	D
	実施例 388 1-(5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゼール-3-イル)- 3-(3-(7-エトキシ- 6-メチルキノザ リン-4-イルチオ) フェニル)尿素の調 製	B	B	A	A	A	C

10

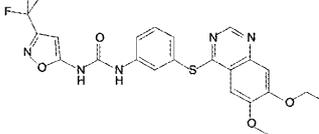
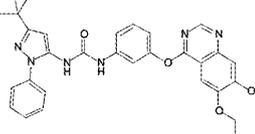
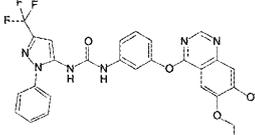
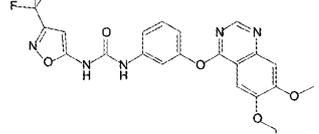
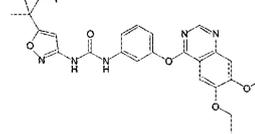
20

30

40

【 0 2 5 6 】

【表 7 1】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 389 1-(3-(7-エトキシ- 6-メチルキノゾ リン-4-イルチオ) フェニル)-3-(3-(2- フルオロプロパン- 2-イル)イソキサゾ ール-5-イル)尿素	C	B	A	A	A	C
	実施例 390 1-(3-tert-ブチル- 1-フェニル-1H-ピ ラゾール-5-イル)- 3-(3-(6-エトキシ- 7-メチルキノゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	ND	A	B	C	D
	実施例 391 1-(3-(6-エトキシ- 7-メチルキノゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)-3-(1- フェニル-3-(トリフ ルオロメチル)-1H- ピラゾール-5-イル) 尿素	A	A	A	B	B	C
	実施例 392 1-(3-(6-エトキシ- 7-メチルキノゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)-3-(3-(2- フルオロプロパン- 2-イル)イソキサゾ ール-5-イル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 393 1-(5-(1,3-ジフルオ ロ-2-メチルプロ パン-2-イル)イソキ サゾール-3-イル)- 3-(3-(6-エトキシ- 7-メチルキノゾ リン-4-イルオキシ) フェニル)尿素	A	A	A	A	A	C

10

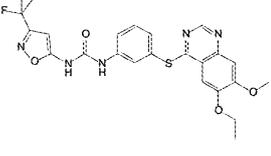
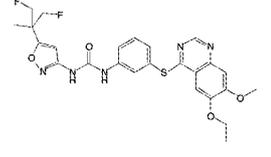
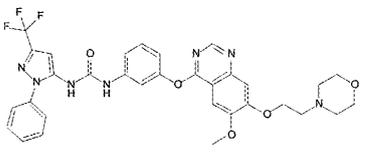
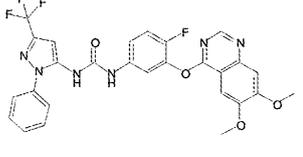
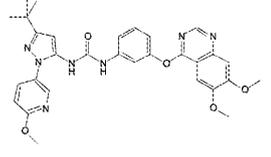
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 7 2】

	名称	pMEK IC50 (nM)	A375 生存率 EC50 (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 394 1-(3-(6-tert-ブチル-7-メチルキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素	A	B	A	A	A	C
	実施例 395 1-(5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-tert-ブチル-7-メチルキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	A	A	A	A	C
	実施例 396 (1-(3-(6-メチル-7-(2-モルホリノエトキシ)キノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	C	C	A	C	C	C
	実施例 397 1-(3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素	A	B	A	D	C	C
	実施例 398 1-(3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメチルキノザリン-4-イルチオ)フェニル)尿素	A	ND	A	C	C	D

10

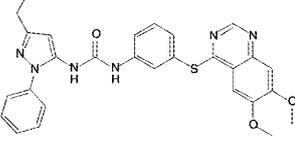
20

30

40

【 0 2 5 8 】

【表 7 3】

	名称	pMEK IC <sub>50</sub> (nM)	A375 生存率 EC <sub>50</sub> (nM)	BRAF V600E Kd (nM)	BR AF WT Kd nM	RAF 1 Kd nM	S35
	実施例 399 1-(3-(6,7-ジメチル シキナゾリン-4-イ ルチオ)フェニル)- 3-(3-エチル-1-フェ ニル-1H-ピラゾ ル-5-イル)尿素	B	B	A	A	A	C

pMEK IC<sub>50</sub> および A375 生存度 EC<sub>50</sub>: A ≤ 250, 250 < B ≤ 500, 500 < C ≤ 1000, D > 1000,  
 BRAF V600E Kd, BRAF WT Kd および RAF1 Kd: A ≤ 250, 250 < B ≤ 500, 500 < C ≤ 1000, D > 1000  
 S35: A ≤ 0.10, 0.10 < B ≤ 0.20, 0.20 < C ≤ 0.40, D > 0.40 (星印は 321 の異なるキナーゼのパネルを使用して計算  
 された S35 スコアを示し、星印のないものは 290 の異なるキナーゼのパネルを使用して計算された S35 スコアを  
 示す); および  
 ND = データなし

10

## 【 0 2 5 9 】

本明細書ではまた、本明細書で提供される化合物の同位体濃縮類似体も提供される。薬物クラスによっては、医薬品の同位体濃縮（例えば重水素化）が、薬物動態学（「PK」、  
 薬物動力学（「PD」、および毒性プロフィールを改善することが以前実証されている。例えば Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20:393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69:1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. 308:33 (1994); Gordon et al., Drug Metab. Dispos., 15:589 (1987); Zello et al., Metabolism, 43:487 (1994); Gately et al., J. Nucl. Med., 27:388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117:191 (1999) を参照されたい。

20

## 【 0 2 6 0 】

薬物の同位体濃縮を使用して、例えば（1）望まれない代謝産物を低減または排除し、（2）親薬物の半減期を増大させ、（3）所望効果を達成するのに必要な投与回数を低下させ、（4）所望効果を達成するのに必要な投与量を低下させ、（5）形成される場合は活性代謝産物の形成を増大させおよび/または（6）特定の組織中の有害代謝産物の生成を低下させおよび/または併用療法が意図されるかどうかにかかわらず、併用療法のため  
 のより効果的な薬物および/またはより安全な薬物を作り出せる。

30

## 【 0 2 6 1 】

その同位体の1つで原子を置換することは、化学反応における反応速度の変化をもたらすことが多い。この現象は、速度論的同位体効果（「KIE」として知られている。例えば化学反応の律速段階（すなわち最高遷移状態エネルギー段階）でC-H結合が切断される場合、その水素を重水素で置換すると、反応速度の低下が引き起こされてプロセスは減速するであろう。この現象は、重水素速度論的同位体効果（「DKIE」として知られている。（例えば Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999) を参照されたい）。

40

## 【 0 2 6 2 】

トリチウム（「T」）は、研究、核融合炉、中性子発生装置、および放射性医薬品で使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは核内に2個の中性子を有し、3に近い原子量を有する水素原子である。それは環境中に非常に低濃度で自然発生し、通常 T<sub>2</sub>O

50

として見られる。トリチウムは緩慢に（半減期 = 12.3 年）崩壊して、ヒト皮膚の外層を透過できない低エネルギー粒子を放出する。内部被爆がこの同位体と関連付けられている主要な危険性ではあるが、顕著な健康リスクをもたらすためには、それは大量に摂取されなくてはならない。重水素と比較すると、それが有害なレベルに達するまでに、消費しなくてはならないトリチウム量はより少ない。トリチウム（「T」）による水素の置換は、重水素よりもさらに強い結合をもたらし、数値的により大きい同位体効果を与える。同様に、 $^{13}\text{C}$  または  $^{14}\text{C}$  による炭素、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、または  $^{36}\text{S}$  によるイオウ、 $^{15}\text{N}$  による窒素、および  $^{17}\text{O}$  または  $^{18}\text{O}$  による酸素をはじめとするがこれに限定されるものではない、同位体による別の元素の置換は、同様の速度論的同位体効果を提供するであろう。

10

## 【0263】

別の実施形態では、本明細書では、BRAFKINAZEをはじめとするRAFキナーゼ活性により調節され、または別のやり方で媒介されて影響を受ける、ヒトおよび獣医学疾患、障害、および病状を局所または全身性に治療または予防するための、開示される化合物および組成物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、または水和物を使用する方法が提供される。

## 【0264】

## C. 医薬組成物の調合

本明細書では、薬学的に許容できるビヒクル、キャリア、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物と組み合わせられた、活性成分としての例えば式Iの化合物である本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物を含む医薬組成物が提供される。

20

## 【0265】

本明細書で提供される化合物は、単独で、または本明細書で提供される1つ以上のその他の化合物との併用で投与してもよい。本明細書で提供される化合物を含む医薬組成物は、例えば経口、非経口、および局所投与のための様々な剤形で調合される式Iの化合物であることができる。医薬組成物はまた、遅延 -、延長 -、長期 -、持続性 -、パルス状 -、制御 -、加速 -、および迅速 -、標的を定めた -、プログラム - 放出、および胃貯留剤形をはじめとする放出調節剤形として調合できる。これらの剤形は、当業者に知られている従来の方法および技術に従って調製できる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 前出; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126を参照されたい)。

30

## 【0266】

一実施形態では、医薬組成物が、例えば式Iの化合物である本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物と、1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤またはキャリアとを含む、経口投与のための剤形で提供される。

## 【0267】

別の実施形態では、医薬組成物が、例えば式Iの化合物である本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物と、1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤またはキャリアとを含む、非経口投与のための剤形で提供される。

40

## 【0268】

さらに別の実施形態では、医薬組成物が、例えば式Iの化合物である本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物または水和物と、1つ以上の薬学的に許容できる賦形剤またはキャリアとを含む、局所投与のための剤形で提供される。

## 【0269】

本明細書で提供される医薬組成物は、単回剤形また多回剤形で提供できる。単回剤形と

50

は、本明細書での用法では、ヒトおよび動物対象への投与に適した物理的に別個の単位を指し、当該技術分野で知られているように個別包装される。各单位用量は、必要な薬学的キャリアまたは賦形剤が付随する、所望の治療効果を生じるのに十分な所定量の活性成分を含有する。単回剤形の例としては、アンプル、シリンジ、および個別包装された錠剤およびカプセルが挙げられる。単回剤形は、分割してもよくまたはその倍数を投与してもよい。多回剤形は、別個の単回剤形で投与される、複数の同一の単回剤形が単一容器内に包装されたものである。多回剤形の例としては、バイアル、錠剤またはカプセルの瓶、またはポイントまたはガロン瓶が挙げられる。本明細書で提供される医薬組成物は、一度に投与でき、または時間間隔を置いて複数回投与できる。正確な投薬量および治療持続期間は、治療する患者の年齢、体重、および病状によって変動してもよいものと理解され、既知の試験プロトコルを使用して経験的に、または生体内または生体外試験または診断用データから補外法によって判定されてもよい。あらゆる特定個人（個体）に対し、個人（個体）のニーズ、および製剤の投与者または投与監督者の専門的な判断に従って、特定の投与計画を経時的に調節すべきであることがさらに理解される。

10

## 【0270】

一実施形態では、治療の有効量は1日あたり約0.1mg～約2,000mgの本明細書で提供される化合物である。したがって医薬組成物は、約0.1mg～約2000mgの化合物の投薬量を提供すべきである。特定の実施形態では、医薬品投薬単位形は投薬単位形あたり、約1mg～約2000mg、約10mg～約1000mg、約20mg～約500mgまたは約25mg～約250mgの必須活性成分、または必須成分の組み合わせを提供するように調製される。特定の実施形態では、医薬品投薬単位形は、約10mg、20mg、25mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mgまたは2000mgの必須活性成分を提供するように調製される。

20

## 【0271】

経口投与

本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体、または液体剤形で提供できる。本明細書での用法では、経口投与はまた、口腔、舌面、および舌下投与も含む。適切な経口剤形としては、錠剤、速溶性錠剤、チュアブル錠、カプセル、丸薬、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ペレット、薬用チューインガム、バルク粉末、発泡性または非発泡性粉末または顆粒、溶液、エマルジョン、懸濁液、ウエハ、スプリングル、エリキシル剤、およびシロップが挙げられるが、これに限定されるものではない。活性成分に加えて、医薬組成物は、バインダー、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤、着色剤、染料移行阻害剤、甘味料、および着香剤をはじめとするが、これに限定されるものではない、1つ以上の薬学的に許容できるキャリアまたは賦形剤を含有できる。

30

## 【0272】

バインダーまたは造粒剤は、錠剤に凝集性を与えて、圧搾後に錠剤が無傷のままであることを確実にする。適切なバインダーまたは造粒剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン（例えばデンプン1500）などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、および乳糖などの糖；アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュモス抽出物、パンワールガム、ガッチガム、イサゴール外皮粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーガム、カラマツアラボガラクトン、粉末トラガカント、およびグアーガムなどの天然および合成ガム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL-RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp., (Marcus Hook, PA)）などの微結晶性セルロース；およびそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。

40

50

い。適切な賦形剤としては、滑石、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストラート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。バインダーまたは賦形剤は、本明細書で提供される医薬組成物中に、約50～約99重量%存在してもよい。

#### 【0273】

適切な希釈剤としては、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉末糖が挙げられるが、これに限定されるものではない。マンニトール、乳糖、ソルビトール、スクロース、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在する場合、圧縮錠剤によっては、噛みくだいて口内で崩壊できるようにする特性を与えることができる。このような圧縮錠剤は、チュアブル錠として使用できる。

10

#### 【0274】

適切な崩壊剤としては、寒天；ペントナイト；メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木製品；天然スポンジ；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガムおよびビーガムHVなどのガム；かんきつ類パルプ；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスビドンなどの架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース；ポラクリリンカリウム；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、およびアルファ化デンプンなどのデンプン；粘土；アルギン；およびそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。本明細書で提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は製剤タイプ毎に変動し、当業者によって容易に認識される。本明細書で提供される医薬組成物は、約0.5～約15%または約1～約5重量%崩壊剤を含有してもよい。

20

#### 【0275】

適切な潤滑剤としては、カルシウムステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；鉱物油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセリンおよびポリエチレングリコール(PEG)などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；滑石；落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーンオイル、およびダイズ油をはじめとする水素化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；石松子；AEROSIL(登録商標)200(W.R. Grace Co., (Baltimore, MD))およびCAB-O-SIL(登録商標)(Cabot Co. (Boston, MA))などのシリカまたはシリカゲル；およびそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。本明細書で提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量%の潤滑剤を含有してもよい。

30

#### 【0276】

適切な流動促進剤としては、コロイド二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(Cabot Co. (Boston, MA))、およびアスベスト不使用滑石が挙げられる。着色剤としては、承認された認可水溶性FD & C染料、およびアルミナ水和物に懸濁された水不溶性FD & C染料、および染色レーキのいずれか、およびそれらの混合物が挙げられる。染色レーキは、水溶性染料を重金属の含水酸化物に吸着させた組み合わせであり、不溶性形態の染料がもたらされる。着香剤としては、果実などの植物から抽出される天然香料、およびペパーミントおよびメチルサリチレートなどの心地よい味覚を生じる化合物の合成配合物が挙げられる。甘味料としては、スクロース、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、そしてサッカリンおよびアスパルテムなどの人工甘味料が挙げられる。適切な乳化剤としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ペントナイト、そしてポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80(TWEEN(登録商標)80)、およびオレイン酸トリエタノールアミンなどの界面活性剤が挙げられる。懸濁および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシア、ナトリウムカルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

40

50

ローズ、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。保存料としては、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、およびアルコールが挙げられる。湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンモノオレート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが挙げられる。エマルジョン中で利用される非水性液の例としては、鉱物油および綿実油が挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源としては、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

【0277】

同一製剤中であっても、多数のキャリアおよび賦形剤がいくつかの機能を果たしてもよいことを理解すべきである。

10

【0278】

本明細書で提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉葉錠剤、チュアブルロゼンジ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、または腸溶コーティング錠剤、糖衣錠、またはフィルムコート錠として提供することができる。腸溶コーティング錠剤は、胃酸の作用に抵抗するが腸内で溶解または崩壊する物質で被覆された圧縮錠剤であり、したがって胃の酸性環境から活性成分を保護する。腸溶コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、フェニルサリチレート、ワックス、シェラック、アンモニア処理シェラック、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これに限定されるものではない。糖衣錠は糖衣に囲まれた圧縮錠剤であり、それは不快な味覚または臭気をカバーして、錠剤を酸化から保護するのに有益かもしれない。フィルムコート錠剤は、水溶性材料の薄層またはフィルムで覆われる圧縮錠剤である。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これに限定されるものではない。フィルムコーティングは、糖コーティングと同じ一般的特徴を与える。多重圧縮錠剤は1回を超える圧縮サイクルによって作られる圧縮錠剤であり、層状錠剤、および圧縮被覆または乾燥被覆錠剤が含まれる。

20

【0279】

錠剤剤形は、粉末、結晶性、または顆粒形態の活性成分から、単独で、または本明細書で述べられるバインダー、崩壊剤、放出制御ポリマー、潤滑剤、希釈剤、および/または着色剤をはじめとする1つ以上のキャリアまたは賦形剤と組み合わせて調製できる。香味料および甘味料は、チュアブル錠およびロゼンジの形成において特に有用である。

30

【0280】

本明細書で提供される医薬組成物は、軟質または硬質カプセルとして提供でき、それはゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから製造できる。乾燥充填カプセル(DFC)としても知られている硬質ゼラチンカプセルは、2つのセクションからなり、片方がもう一方の上にはめ込まれることで活性成分を完全に包み込む。軟カプセル(SEC)は、ゼラチンシェルなどの柔らかい球形シェルであり、それはグリセリン、ソルビトール、または同様のポリオールの添加によって可塑化される。軟質ゼラチンシェルは保存料を含有して、微生物の成長を妨げてもよい。適切な保存料は、メチル-およびプロピル-パラベン、およびソルビン酸をはじめとする、本明細書で述べられるものである。本明細書で提供される液体、半固体、および固体剤形が、カプセル内に封入されてもよい。適切な液体および半固体剤形としては、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中の溶液および懸濁液が挙げられる。このような溶液を含有するカプセルは、米国特許第4,328,245号明細書、米国特許第4,409,239号明細書、および米国特許第4,410,545号明細書に記載されるようにして調製できる。カプセルはまた、活性成分の溶出を改変し、または持続させるために、当業者に知られているようにして被覆してもよい。

40

【0281】

本明細書で提供される医薬組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、エリキシル剤、およびシロップをはじめとする液体および半固体剤形で提供できる。エマルジョンは二相系

50

であり、その中では片方の液体が他方の液体全体に小球形態で分散し、それは水中油または油中水であることができる。エマルジョンは、薬学的に許容できる非水性液または溶媒、乳化剤、および保存料を含んでもよい。懸濁液は、薬学的に許容できる懸濁剤および保存料を含んでもよい。水性アルコール溶液は、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタールのような、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールなどの薬学的に許容できるアセタールと、プロピレングリコールおよびエタノールなどの1つ以上の水酸基を有する水混和性溶媒とを含んでもよい。エリキシル剤は、透明な甘味付けされた水アルコール溶液である。シロップは、例えばスクロースなどの糖の濃縮水溶液であり、保存料もまた含有してもよい。液体剤形では、例えばポリエチレングリコール中の溶液が、例えば水のような薬学的に許容できる十分な量の液体キャリアで希釈されて、投与のために好都合に測定されてもよい。

10

## 【0282】

その他の有用な液体および半固体剤形としては、本明細書で提供される活性成分と、1, 2 - ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール - 350 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 550 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 750 - ジメチルエーテル（350、550、および750は、ポリエチレングリコールの近似平均分子量を指す）をはじめとする、ジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコールとを含有するものが挙げられるが、これに限定されるものではない。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、およびジチオカルバメートなどの1つ以上の抗酸化剤をさらに含むことができる。

20

## 【0283】

経口投与のために本明細書で提供される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、微小球、またはナノシステムの形態でもまた提供できる。ミセルの剤形は、米国特許第6,350,458号明細書に記載されるようにして調製できる。

## 【0284】

本明細書で提供される医薬組成物は、液体剤形に水で戻される非発泡性または発泡性の顆粒および粉末として提供できる。非発泡性顆粒または粉末中で使用される薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤は、希釈剤、甘味料、および湿潤剤を含んでもよい。発泡性顆粒または粉末で使用される薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤は、有機酸と二酸化炭素源とを含んでもよい。

30

## 【0285】

着色剤および着香剤は、上の剤形の全てで使用できる。

## 【0286】

本明細書で提供される医薬組成物は、即効性剤形、または遅延 - 、持続性 - 、パルス状 - 、制御 - 、標的を定めた - 、およびプログラム - 放出剤形をはじめとする放出調節剤形として調合できる。

40

## 【0287】

本明細書で提供される医薬組成物は、所望の治療的作用を損なわないその他の活性成分と共に、または所望的作用を補足する物質と共に同時配合できる。

## 【0288】

非経口投与

本明細書で提供される医薬組成物は、局所または全身投与のための注射、輸液、または移植によって、非経口的に投与できる。本明細書での用法では、非経口投与としては、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内、膀胱内、および皮下投与が挙げられる。

## 【0289】

50

本明細書で提供される医薬組成物は、注射に先だつ液体中の溶液または懸濁液に適した、溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、微小球、ナノシステム、および固形形態をはじめとする、非経口投与に適したあらゆる剤形で調合できる。このような剤形は、製薬科学当業者に知られている従来の方法に従って調製できる (Remington : The Science and Practice of Pharmacy、前出、を参照されたい)。

【0290】

非経口投与が意図される医薬組成物は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物成長に対抗する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、抗凍結剤、リオプロテクタント、増粘剤、pH調節剤、および不活性ガスをはじめとするが、これに限定されるものではない、1つ以上の薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤を含むことができる。

10

【0291】

適切な水性ビヒクルとしては、水、食塩水、生理学的食塩水またはリン酸緩衝食塩水 (PBS)、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、等張デキストロース注射、滅菌水注射、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射が挙げられるが、これに限定されるものではない。非水性ビヒクルとしては、植物起源の不揮発性油、ヒマシ油、コーンオイル、綿実油、オリブ油、落花生油、ハッカ油、紅花油、ゴマ油、ダイズ油、水素化植物油、水素化ダイズ油、およびココナッツ油の中鎖トリグリセリド、およびパーム核油が挙げられるが、これに限定されるものではない。水混和性ビヒクルとしては、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール (例えばポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

【0292】

適切な抗菌剤または保存料としては、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム (例えば塩化ベンゼトニウム)、メチル-およびプロピル-パラベン、およびソルビン酸が挙げられるが、これに限定されるものではない。適切な等張剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、およびデキストロースが挙げられるが、これに限定されるものではない。適切な緩衝剤としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではない。適切な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩およびメタ亜硫酸ナトリウムをはじめとする、本明細書で述べられるものである。適切な局所麻酔薬としては、プロカイン塩酸塩が挙げられるが、これに限定されるものではない。適切な懸濁および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンをはじめとする、本明細書で述べられるものである。適切な乳化剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート80、およびオレイン酸トリエタノールアミンをはじめとする、本明細書で述べられるものが挙げられる。適切な金属イオン封鎖剤またはキレート剤としてはEDTAが挙げられるが、これに限定されるものではない。適切なpH調節剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が挙げられるが、これに限定されるものではない。適切な錯化剤としては、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7- -シクロデキストリン (CAPTISOL (登録商標), CyDex, (Lenexa, KS)) をはじめとするシクロデキストリンが挙げられるが、これに限定されるものではない。

30

40

【0293】

本明細書で提供される医薬組成物は、単回または多回投与のために調合できる。単回投与剤形は、アンプル、バイアル、またはシリンジ内に包装される。多回投与非経口製剤は

50

静菌または静真菌濃度の抗菌剤を含有しなくてはならない。全ての非経口製剤は、当該技術分野で既知でありまた実践されているように、無菌でなくてはならない。

【0294】

一実施形態では、医薬組成物はすぐ使用できる無菌溶液として提供される。別の実施形態では、医薬組成物は、使用に先だってビヒクルで戻される凍結乾燥粉末および皮下注射錠剤をはじめとする無菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、すぐ使用できる無菌懸濁液として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、使用に先だってビヒクルで戻される無菌乾燥不溶性製品として提供される。なおも別の実施形態では、医薬組成物は、すぐ使用できる無菌エマルジョンとして提供される。

10

【0295】

本明細書で提供される医薬組成物は、即効性剤形、または遅延 - 、持続性 - 、パルス状 - 、制御 - 、標的を定めた - 、およびプログラム - 放出剤形をはじめとする放出調節剤形として調合できる。

【0296】

医薬組成物は、埋め込みデポーとしての投与のために懸濁液、固体、半固体、またはチキソトロップ液体として調合できる。一実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、体液に不溶性であるが医薬組成物中の活性成分を拡散させるポリマー外膜で取り囲まれる、固体内部マトリックス内に分散する。

【0297】

適切な内部マトリックスとしては、ポリメタクリル酸メチル；ポリメタクリル酸ブチル；可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン；可塑化ポリエチレンテレフタレート；天然ゴム；ポリイソブレン；ポリイソブチレン；ポリブタジエン；ポリエチレン；エチレン - 酢酸ビニル共重合体；シリコーンゴム；ポリジメチルシロキサン；炭酸ケイ素共重合体；そしてアクリル酸およびメタクリル酸エステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、および架橋された部分的加水分解ポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマーが挙げられる。

20

【0298】

適切なポリマー外膜としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルと塩化ビニルの共重合体、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体が挙げられる。

30

【0299】

局所投与

本明細書で提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、または粘膜に局所投与できる。局所投与は、本明細書での用法では、皮膚（皮内）、結膜、角膜内、眼内、点眼、耳介、経皮、鼻腔、膣、尿道、呼吸器、および直腸投与を含む。

40

【0300】

本明細書で提供される医薬組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、包帯材、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、フィルム、エアロゾル、灌注、スプレー、坐薬、絆創膏、皮膚パッチをはじめとする、局所または全身性効果のための局所投与に適したあらゆる剤形で調合できる。本明細書で提供される医薬組成物の局所製剤はまた、リポソーム、ミセル、微小球、ナノシステム、およびそれらの混合物も含むことができる。

【0301】

本明細書で提供される局所製剤で使用するのに適した、薬学的に許容できるキャリアおよび賦形剤としては、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物成長に

50

対抗する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖またはキレート剤、浸透促進剤、抗凍結剤、リオプロテクタント、増粘剤、および不活性ガスが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0302】

医薬組成物はまた、電気穿孔、イオン注入、フォノフォレーシス、ソノフォレーシス、またはマイクロニードル、またはPOWDERJECT(商標)(Chiron Corp., (Emeryville, CA))やBIOJECT(商標)(Bioject Medical Technologies Inc., (Tualatin, OR))などの無針注射によって局所投与できる。

10

【0303】

本明細書で提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム、およびゲル形態で提供できる。適切な軟膏ビヒクルとしては、ラード、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、およびその他の油、白色ペトロラタムをはじめとする油性または炭化水素ビヒクル；親水性ペトロラタム、ヒドロキシステアリン酸スルフェート、および無水ラノリンなどの乳化性または吸収ビヒクル；親水性軟膏などの水除去性ビヒクル；様々な分子量のポリエチレングリコールをはじめとする水溶性軟膏ビヒクル；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラノリン、およびステアリン酸をはじめとする、油中水(W/O)エマルジョンまたは水中油(O/W)エマルジョンのどちらかのエマルジョンビヒクルが挙げられる(Remington: The Science and Practice of Pharmacy、前出、を参照されたい)。これらのビヒクルは皮膚軟化剤であるが、一般に抗酸化剤および保存料の添加を必要とする。

20

【0304】

適切なクリーム基剤は、水中油または油中水であることができる。クリームビヒクルは水洗性であってもよく、油相、乳化剤、および水相を含有する。油相は「内」相とも称され、それは一般にペトロラタムと、セチルまたはステアリルアルコールなどの脂肪アルコールとを含む。必ずしもそうではないが、通常は水相の体積が油相を上回り、一般に湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤であってもよい。

【0305】

ゲルは半固体、懸濁型システムである。単相ゲルは、液体キャリア全体に実質的に均一に分布する有機高分子を含有する。適切なゲル化剤としては、カルボマー、カルボキシポリリアルキレン、CARBOPOL(登録商標)などの架橋アクリル酸ポリマー；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、およびポリビニルアルコールなどの親水性ポリマー；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメチルセルロースなどのセルロースポリマー；トラガカントおよびキサントガムなどのガム；アルギン酸ナトリウム；およびゼラチンが挙げられる。均一なゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を添加でき、または磨砕、機械的混合、および/または攪拌によってゲル化剤を分散できる。

30

40

【0306】

本明細書で提供される医薬組成物は、坐薬、腔坐薬、プジー剤、湿布またはパップ剤、ペースト、粉末、包帯剤、クリーム、プラスター、避妊薬、軟膏、溶液、エマルジョン、懸濁液、タンポン、ゲル、フォーム、スプレー、または浣腸の形態で、直腸、尿道、腔、または腔周囲に投与できる。これらの剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、前出、に記載されるようにして従来の方法を使用して製造できる。

【0307】

直腸、尿道、および腔坐薬は、身体開口部への挿入のための固形物であり、常温では固体であるが、体温では融解または軟化して活性成分を開口部内に放出する。直腸および腔

50

坐薬中で利用される薬学的に許容できるキャリアとしては、本明細書で提供される医薬組成物と共に調合されると、体温近くで融点を示す硬化剤などの基剤またはビヒクル；および亜硫酸水素塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムをはじめとする本明細書で述べられる抗酸化剤が挙げられる。適切なビヒクルとしては、カカオバター（カカオ脂）；グリセリン-ゼラチン；カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）；鯨蝟；パラフィン；白蝟および黄蝟；および脂肪酸のモノ-、ジ-およびトリグリセリドの適切な混合物；およびポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸などのヒドロゲル；グリセリン処理ゼラチンが挙げられるが、これに限定されるものではない。様々なビヒクルの組み合わせを使用してもよい。直腸および膣坐薬は、圧縮法または型込めによって調製されてもよい。直腸および膣坐薬の典型的な重量は、約2～約3gである。

10

**【0308】**

本明細書で提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼内挿入物、および植込錠の形態で眼科的に投与できる。

**【0309】**

本明細書で提供される医薬組成物は、鼻腔内投与でき、または気道吸入によって投与できる。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、霧状ミストを生じるための電気流体力学を使用した噴霧器またはネブライザーなどの噴霧器を使用した送達のための、エアロゾルまたは溶液の形態で、単独で、または1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴霧剤と組み合わせ提供できる。医薬組成物はまた、単独で、または乳糖またはリン脂質などの不活性キャリアと組み合わせた吸入法のための乾燥粉末；および点鼻薬として提供できる。鼻腔内用途では、粉末はキトサンまたはシクロデキストリンをはじめとする生体接着剤を含むことができる。

20

**【0310】**

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、またはネブライザーで使用するための溶液または懸濁液は、本明細書で提供される活性成分の分散、可溶化、または延長放出のためのエタノール、水性エタノール、または適切な代替薬；溶媒としての噴霧剤；および/またはソルビタントリオレート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含有するように調合できる。

**【0311】**

本明細書で提供される医薬組成物は、約50µm以下、または約10µm以下など、吸入による送達に適したサイズに微粉化できる。このようなサイズの粒子は、スパイラルジェットミル、流動層ジェットミル、ナノ粒子形成のための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの当業者に知られている粉砕法を使用して調製できる。

30

**【0312】**

吸入器または注入器で使用するためのカプセル、プリスター、およびカートリッジは、本明細書で提供される医薬組成物の混合粉体；乳糖またはデンプンなどの適切な粉末基剤；およびL-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤を含有するように構築できる。乳糖は無水物または一水和物の形態であってもよい。その他の適切な賦形剤またはキャリアとしては、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、果糖、スクロース、およびトレハロースが挙げられる。吸入/経鼻投与のために本明細書で提供される医薬組成物は、メントールおよびレボメントールなどの適切な香料、または、サッカリンまたはサッカリンナトリウムなどの甘味料をさらに含むことができる。

40

**【0313】**

局所投与のために本明細書で提供される医薬組成物は、即効性剤形、または遅延-、持続性-、パルス状-、制御-、標的を定めた-、およびプログラム-放出剤形をはじめとする放出調節剤形として調合できる。

**【0314】**

放出調節

50

本明細書で提供される医薬組成物は、放出調節剤形として調合できる。本明細書での用法では「放出調節」という用語は、同一経路によって投与した際に、活性成分放出の速度または位置が即効性剤形とは異なる剤形を指す。放出調節剤形としては、遅延 -、延長 -、長期の -、持続性の -、パルス状 -、制御 -、加速 - および迅速 -、標的を定めた -、プログラム - 放出、および胃貯留剤形が挙げられる。放出調節剤形の医薬組成物は、マトリックス放出制御機構、浸透圧放出制御機構、多粒子放出制御機構、イオン交換樹脂、腸内コーティング、多層コーティング、微小球、リボソーム、およびそれらの組み合わせをはじめとするが、これに限定されるものではない、当業者に知られている多様な放出調節機構と方法を使用して調製できる。活性成分の放出速度はまた、活性成分の粒度および多形性を変動させることでも変更できる。

10

## 【0315】

放出調節の例としては、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,536,809号明細書、米国特許第3,598,123号明細書、米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第5,674,533号明細書、米国特許第5,059,595号明細書、米国特許第5,591,767号明細書、米国特許第5,120,548号明細書、米国特許第5,073,543号明細書、米国特許第5,639,476号明細書、米国特許第5,354,556号明細書、米国特許第5,639,480号明細書、米国特許第5,733,566号明細書、米国特許第5,739,108号明細書、米国特許第5,891,474号明細書、米国特許第5,922,356号明細書、米国特許第5,972,891号明細書、米国特許第5,980,945号明細書、米国特許第5,993,855号明細書、米国特許第6,045,830号明細書、米国特許第6,087,324号明細書、米国特許第6,113,943号明細書、米国特許第6,197,350号明細書、米国特許第6,248,363号明細書、米国特許第6,264,970号明細書、米国特許第6,267,981号明細書、米国特許第6,376,461号明細書、米国特許第6,419,961号明細書、米国特許第6,589,548号明細書、米国特許第6,613,358号明細書、および米国特許第6,699,500号明細書に記載されるものが挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

## 【0316】

## 1. マトリックス放出制御機構

本明細書で提供される放出調節剤形の医薬組成物は、当業者に知られているマトリックス放出制御機構を使用して製作できる (Takada et al "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999を参照されたい)。

30

## 【0317】

一実施形態では、本明細書で提供される放出調節剤形の医薬組成物は、浸食されるマトリックス機構を使用して調合され、それは合成ポリマー、そして多糖類やタンパク質などの天然ポリマーおよび誘導体をはじめとする、水膨潤性で浸食されるまたは可溶性ポリマーである。

## 【0318】

浸食されるマトリックスを形成する上で有用な材料としては、キチン、キトサン、デキストラン、およびプルラン；ガムアガー、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、キサンタンガム、およびスクレログルカン；デキストリンおよびマルトデキストリンなどのデンプン；ペクチンなどの親水性コロイド；レシチンなどのリン脂質；アルギネート；アルギン酸プロピレングリコール；ゼラチン；コラーゲン；およびエチルセルロース (EC)、メチルエチルセルロース (MEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、酢酸セルロース (CA)、プロピオン酸セルロース (CP)、酪酸セルロース (CB)、酢酸酪酸セルロース (CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、

40

50

H P M C P、H P M C A S、ヒドロキシプロピルメチルトリメリット酸酢酸セルロース (H P M C A T)、およびエチルヒドロキシエチルセルロース (E H E C) などのセルロース系材料; ポリビニルピロリドン; ポリビニルアルコール; ポリ酢酸ビニル; グリセロール脂肪酸エステル; ポリアクリルアミド; ポリアクリル酸; アクリル酸またはメタクリル酸の共重合体 (E U D R A G I T (登録商標)、Rohm America, Inc., (Piscataway, NJ)); ポリ(メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル); ポリラクチド; L-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートの共重合体; 分解可能乳酸-グリコール酸共重合体; ポリ-D-( )-3-ヒドロキシ酪酸; およびメタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチル、メタクリル酸(トリメチルアミノエチル)塩化物のホモポリマーおよび共重合体などのその他のアクリル酸誘導体が挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

### 【0319】

さらなる実施形態では、非浸食性マトリックス機構を用いて医薬組成物が調合される。活性成分は不活性マトリックスに溶解または分散され、投与されると、主として不活性マトリックスを通じた拡散によって放出される。非浸食性マトリックス機構として使用するのに適した材料としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、酢酸ビニルと塩化ビニルの共重合体、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート共重合体などの不溶性プラスチック; およびエチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、および架橋部分的加水分解ポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマー; およびカルナウバ蠟、微晶蠟、およびトリグリセリドなどの脂肪族化合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

### 【0320】

マトリックス放出制御系中では、例えば採用されるポリマータイプ、ポリマー粘度、ポリマー粒度および/または活性成分、活性成分とポリマーの比率、および組成物中のその他の賦形剤またはキャリアを通じて、所望の放出動態を制御できる。

30

### 【0321】

本明細書で提供される放出調節剤形の医薬組成物は、直接圧縮、乾燥または湿式造粒とそれに続く圧縮; 熔融造粒とそれに続く圧縮をはじめとする、当業者に知られている方法によって調製できる。

### 【0322】

#### 2. 浸透圧放出制御機構

本明細書で提供される放出調節剤形の医薬組成物は、1チャンバシステム、2チャンバシステム、非対称膜技術 (A M T)、および押し出しコアシステム (E C S) をはじめとする浸透圧放出制御機構を使用して製作できる。一般にこのような機構は、(a) 活性成分を含有するコア; および (b) 少なくとも1つの送達ポートがありコアを封入する半透膜の少なくとも2つの構成要素を有する。半透膜は、送達ポートを通じた押し出しによる薬物放出を引き起こすように、使用される水性環境からコアへの水の流入を制御する。

40

### 【0323】

活性成分に加えて、浸透圧機構のコアは、使用環境から機構のコアへの水輸送の駆動力を作り出す浸透圧剤を任意に含む。「オスモポリマー」および「ヒドロゲル」とも称される、1つのクラスの浸透圧剤である水膨潤性親水性ポリマーとしては、親水性ビニルおよびアクリルポリマー、アルギン酸カルシウムなどの多糖類、ポリエチレンオキシド (P E

50

Ｏ）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリ（２-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（PVP）、架橋PVP、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA/PVP共重合体、メタクリル酸メチルおよび酢酸ビニルなどの疎水性モノマーとのPVA/PVP共重合体、大型PEOブロックを含有する親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびカルボキシエチルセルロース（CEC）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、およびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられるが、これに限定されるものではない。

10

## 【0324】

別のクラスの浸透圧の剤は、水を吸収でき、周囲コーティングのバリアを越えた浸透圧勾配に影響を与えるオスモゲンである。適切なオスモゲンとしては、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウムなどの無機塩；デキストロース、果糖、グルコース、イノシトール、乳糖、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、およびキシリトールなどの糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、および酒石酸などの有機酸；尿素；およびそれらの混合物が挙げられるが、これに限定されるものではない。

20

## 【0325】

異なる溶出速度の浸透圧剤を採用して、活性成分が最初に剤形から送達される迅速性に影響を与えることができる。例えばMANNOGEM（商標）EZ（SPI Pharma, (Lewes, DE)）などの非晶質糖を使用して、最初の数時間はより早い送達を提供して所望の治療効果を即座に与え、残量は徐々に持続的に放出させて、所望レベルの治療または予防効果を長期にわたり維持できる。この場合、活性成分は、代謝され排出される活性成分量に取って代わるような速度で放出される。

## 【0326】

コアはまた、本明細書で述べられるような多種多様なその他の賦形剤およびキャリアを含んで、剤形の性能を増強し、安定性または加工を促進できる。

30

## 【0327】

半透膜の形成において有用な材料としては、生理学的に適切なpHでは水透過性および水不溶性であり、または架橋などの化学変換によって水不溶性になりやすい、様々な等級のアクリル樹脂、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、およびセルロース誘導体が挙げられる。コーティングの形成において有用な適切なポリマーの例としては、可塑化、非可塑化、および強化酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオン酸、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバメート、CAP、CAメチルカルバメート、CAコハク酸、トリメリット酸酢酸セルロース（CAT）、CAジメチルアミノ酢酸、CA炭酸エチル、CAクロロ酢酸、CAシュー酸エチル、CAスルホン酸メチル、CAスルホン酸ブチル、CA p-トルエンスルホン酸塩、酢酸寒天、アミローストリアセテート、グルカンアセテート、グルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカストビーンガムのトリアセテート、ヒドロキシル化エチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共重合体、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸およびエステルおよびポリ（メタクリル）酸およびエステルおよびその共重合体、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然蠟、および合成蠟が挙げられる。

40

50

## 【0328】

半透膜はまた、米国特許第5,798,119号明細書で開示されるような、孔が実質的にガスで充填され、水媒体によって濡れないが水蒸気に対して透過性である疎水性多孔膜であることができる。このような疎水性であるが水蒸気透過性である膜は、典型的にポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテルなどの疎水性ポリマー、天然蠟、および合成蠟から構成される。

## 【0329】

半透膜上の送達ポートは、機械的またはレーザードリル加工によってコーティング後に形成できる。送達ポートはまた、水溶性材料プラグの浸食によって、またはコア中の圧痕上の膜のより薄い部分の破裂によって原位置で形成できる。さらに送達ポートは、米国特許第5,612,059号明細書および米国特許第5,698,220号明細書で開示されるタイプの非対称性膜コーティングの場合のように、コーティング工程中に形成できる。

10

## 【0330】

活性成分の総放出量および放出速度は、半透膜の厚さおよび空隙率、コア組成、および送達ポートの数、サイズ、および位置を通じて実質的に調節できる。

## 【0331】

浸透圧放出制御剤形の医薬組成物は、本明細書で述べられるような追加的な従来の賦形剤またはキャリアをさらに含み、製剤の性能または加工を促進できる。

20

## 【0332】

浸透圧放出制御剤形は、当業者に知られている従来の方法および技術に従って調製できる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 前出; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照されたい)。

## 【0333】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、活性成分とその他の薬学的に許容できる賦形剤またはキャリアとを含むコアを被覆する、非対称性浸透圧膜を含むAMT放出制御剤形として調合される。米国特許第5,612,059号明細書および国際公開第2002/17918号パンフレットを参照されたい。AMT放出制御剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、および浸漬塗装法をはじめとする、当業者に知られている従来の方法および技術に従って調製できる。

30

## 【0334】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、活性成分と、ヒドロキシルエチルセルロースと、その他の薬学的に許容できる賦形剤またはキャリアとを含むコアを被覆する浸透圧膜を含む、ESC放出制御剤形として調合される。

40

## 【0335】

## 3. 多粒子放出制御機構

本明細書で提供される放出調節剤形の医薬組成物は、直径が約10 $\mu$ m~約3mm、約50 $\mu$ m~約2.5mm、または約100 $\mu$ m~約1mmの範囲に及ぶ非常に多様な粒子、顆粒、またはペレットを含む、多粒子放出制御機構として作成できる。このような多粒子は、湿潤および乾燥造粒、押出し/球形化、ローラー圧縮、溶融凝固、およびシードコアのスプレーコーティングをはじめとする、当業者に知られている方法によって作成できる。例えば Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; および Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 19

50

89を参照されたい。

【0336】

本明細書で述べられるその他の賦形剤またはキャリアを医薬組成物と配合して、多粒子の加工および形成を助けることができる。得られた粒子は、それ自体が多粒子機構を構成でき、または腸溶性ポリマー、水膨潤性、および水溶性ポリマーなどの様々なフィルム形成材料によって被覆できる。多粒子は、カプセルまたは錠剤としてさらに処理できる。

【0337】

4. 標的を定めた送達

本明細書で提供される医薬組成物はまた、リポソームベース、再密封赤血球ベース、および抗体ベースの送達系をはじめとして、特定の組織、受容体、または治療される対象のその他の身体領域に標的を定めるように調合できる。例としては、米国特許第6,316,652号明細書、米国特許第6,274,552号明細書、米国特許第6,271,359号明細書、米国特許第6,253,872号明細書、米国特許第6,139,865号明細書、米国特許第6,131,570号明細書、米国特許第6,120,751号明細書、米国特許第6,071,495号明細書、米国特許第6,060,082号明細書、米国特許第6,048,736号明細書、米国特許第6,039,975号明細書、米国特許第6,004,534号明細書、米国特許第5,985,307号明細書、米国特許第5,972,366号明細書、米国特許第5,900,252号明細書、米国特許第5,840,674号明細書、米国特許第5,759,542号明細書、および米国特許第5,709,874号明細書が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0338】

D. 化合物の活性評価

化合物を試験して野性型および突然変異BRAFキナーゼをはじめとするBRAFキナーゼの活性を調節する生物学的活性を有するものを同定するために、標準生理学的、薬理学的および生化学的手順を利用できる。

【0339】

このようなアッセイとしては、例えば結合アッセイや放射能組み込みアッセイなどの生化学的アッセイ、ならびに多様な細胞ベースのアッセイが挙げられる。

【0340】

例示的な細胞ベースアッセイ法としては、A375ヒトメラノーマ細胞系内でのMEKリン酸化阻害、A375ヒトメラノーマ細胞系内での細胞増殖抑制の測定が挙げられる。

【0341】

アッセイにおいて有用な細胞としては、野生型または突然変異型の細胞が挙げられる。適切な細胞としては、患者サンプルからの細胞培養を通じて生成されたもの、ならびに例えばレトロウイルス性形質導入、形質移入、変異誘発などの通例の分子生物学技術を使用して生成された細胞が挙げられる。

【0342】

E. 化合物および組成物の使用方法

本明細書では、BRAFキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの活性によって媒介され、または別のやり方で影響を受ける疾患または障害、またはBRAFキナーゼをはじめとするRAFキナーゼの活性によって媒介され、または別のやり方で影響を受ける疾患または障害の1つ以上の症状を治療、予防、または改善するために、開示される化合物および組成物、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、または水和物を使用する方法もまた提供される。BRAFキナーゼは、野性型および/または突然変異型のBRAFキナーゼであることができる。一実施形態では、本明細書では、限定はされないが、メラノーマ、乳頭甲状腺癌腫、結腸直腸癌、卵巣癌、乳癌、子宮内膜癌、肝臓癌、肉腫、胃癌、パレット腺癌、神経膠腫(上衣細胞腫をはじめとする)、肺癌(非小細胞肺癌をはじめとする)、頭頸部癌、急性リンパ芽球性白血病、および非ホジキンリンパ腫をはじめとする癌;および免疫機能障害、免疫不全症、免疫調節、自己免疫疾患、組織移植片拒絶反応、移植片対宿主病、創傷治癒、腎臓疾患、多発性硬化症、甲状腺炎、I型糖尿病、サルコ

10

20

30

40

50

イドーシス、アレルギー性鼻炎、クローン病および潰瘍性大腸炎（UC）をはじめとする炎症性腸疾患、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関連する炎症性疾患または障害をはじめとする、疾患または障害を治療する方法が提供される。

【0343】

一実施形態では、本明細書では、血液由来および固形癌をはじめとする癌を治療する方法が提供される。

【0344】

F. 併用療法

さらに本明細書で提供される化合物、これらの化合物を含有する医薬組成物および製剤が、上述の病状および疾患を治療するための多種多様な併用療法で使用できることが、当業者によって理解されるであろう。したがって本明細書で述べられる疾患/病状を治療するために、本明細書で提供される化合物および薬学的に許容できる塩をその他の活性医薬品との併用で使用することもまた、本明細書で考察される。

【0345】

一実施形態では、このような追加的医薬品としては、限定はされないが、化学療法剤および抗増殖剤をはじめとする抗癌剤、抗炎症薬、および免疫調節剤または免疫抑制剤が挙げられる。

【0346】

特定の実施形態では、抗癌剤としては、抗代謝産物（例えば5-フルオロ-ウラシル、メトトレキサート、フルダラビンなど）、微小管阻害剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチンなどのピンカアルカロイド；パクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン）、アルキル化剤（例えばシクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロソ尿素およびヒドロキシ尿素などのニトロソウレア）、白金剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、およびCI-973）、アントラサイクリン（例えばドキシソルピシンおよびダウノルピシン）、抗腫瘍抗生物質（例えばマイトマイシン、イダルピシン、アドリアマイシンおよびダウノマイシン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシドおよびカンプトテシン）、抗血管新生剤（例えばSutent（登録商標）、ソラフェニブおよびベバシズマブ）またはあらゆるその他の細胞毒性薬（エストラムスチンリン酸エステル、プレドニムスチン）、ホルモンまたはホルモン作動薬、拮抗薬、部分作動薬または部分的拮抗薬、キナーゼ阻害剤、および放射線治療が挙げられる。

【0347】

特定の実施形態では、抗炎症薬としては、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；炎症促進性サイトカイン阻害剤（例えば抗TNF分子、TNF可溶性受容体、およびIL1）；プロスタグランジンシンターゼ阻害剤（例えばサリチル酸コリンマグネシウムおよびサリチロイルサリチル酸）などの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）；COX-1またはCOX-2阻害剤；またはコルチコステロイド、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、またはコルチゾンなどのグルココルチコイド受容体作動薬が挙げられる。

【0348】

本明細書で提供される化合物または組成物、またはその薬学的に許容できる塩は、上の薬剤の1つ以上の投与と同時に、その前または後に投与してもよい。

【0349】

本明細書で提供される化合物または薬学的に許容できるその塩、および上の薬剤の1つ以上を含有する医薬組成物もまた提供される。

【0350】

1つ以上の抗癌剤と共に、本明細書で開示される化合物または組成物の1つ、またはその薬学的に許容できる塩、溶媒和化合物、水和物または包接化合物をそれを必要とする対象に投与するステップを含む、癌および関連疾患および障害の症状、または関連合併症の発症を治療または予防する併用療法もまた提供される。

10

20

30

40

50

## 【0351】

## G. 化合物の調製

本明細書で提供される合成例中の出発原料は、商業的供給元からまたは文献手順を通じて（例えば *March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York）のどちらかで入手できる。市販される化合物は、特に断りのない限り全てさらなる精製なしに使用した。 $\text{CDCl}_3$ （99.8% D、Cambridge Isotope Laboratories）は全ての実験で、示されるように使用した。プロトン（ $^1\text{H}$ ）核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、Bruker Avance 300 MHz NMR 分光計上で記録した。顕著なピークを表にまとめ、典型的にはプロトン数、および多重度（s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；m、多重項；br s、ブロード一重項）が含まれる。化学シフトはテトラメチルシランに対する百万分率（ $\delta$ ）として報告される。エレクトロスプレーイオン化（ESI）質量スペクトルとして低解像度質量スペクトル（MS）を得て、それを逆相条件（アセトニトリル/水、0.05% 酢酸）を使用して、島津 HPLC/MS 装置上で記録した。分取 HPLC は、Varian HPLC システムおよび Phenomenex カラムを使用して実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、Merck シリカゲル 60（230-400 ムッシュ）を使用して標準プロトコル（Still et al. (1978) *J. Org. Chem.* 43: 2923）に従って実施した。

10

20

## 【0352】

以下の説明においては、描写される式の置換基および/または変数の組み合わせは、このような寄与が標準条件下で安定した化合物をもたらす場合に限り、許容できるものと理解される。

## 【0353】

下述の方法において、中間体化合物の官能基を適切な保護基によって保護する必要があるかもしれないことが、当業者には理解されるであろう。このような官能基としては、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、およびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシのための適切な保護基としては、トリアルキルシリルまたはジアリーールアルキルシリル（例えば *t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノ、およびグアニジノのための適切な保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトのための適切な保護基としては、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ （式中、R はアルキル、アリーールまたはアラルキルである）、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。カルボン酸のための適切な保護基としては、アルキル、アリーールまたはアラルキルエステルが挙げられる。

30

## 【0354】

保護基は、当業者には良く知られており、本明細書で述べられる技術標準に従って付加されまたは除去されてもよい。保護基の使用については、Green, T. W. and P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience に詳しく記載される。

40

## 【0355】

当業者は、各置換基のためのどの選択が、各スキームの反応条件について実現可能であるかを容易に見極めることができる。さらに置換基は、本明細書でこれまでに示した構成要素から選択され、当業者に知られているスキームに従って出発原料、中間体、および/または最終生成物に結合されてもよい。

## 【0356】

また本明細書で提供される化合物が、E/Z 異性体、鏡像異性体および/またはジアステレオマーである、1つ以上の異性体として存在できることも明白であろう。

50

## 【0357】

式(I)の化合物は、特に断りのない限り、一般に次のスキームで描写されるようにして調製されてもよく、様々な置換基については本明細書の他の箇所で定義される。

## 【0358】

本明細書では J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A - 24A で定義される標準略語および頭字語を使用する。本明細書で使用される具体例な略語および頭字語は、次のとおりである。

DCM - ジクロロメタン

DEA - N, N - ジイソプロピルエチルアミン

EtOAc - 酢酸エチル

EDCI - 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EtOH - エタノール

FBS - ウシ胎仔血清

HOAc - 酢酸

MeOH - メタノール

min - 分

## 【0359】

1つ以上の R<sup>1</sup> 置換基を有する活性化キナゾリン誘導体(各 R<sup>1</sup> 置換基は、他方の R<sup>1</sup> 置換基と異なっても異なっていなくてもよい)は市販され、またはスキーム1に従って調製されてもよい。活性化キナゾリンは、市販される、または安息香酸エステル誘導体(1a; 式中、Rはアルキルである)から調製されるアントラニルエステル(1c; 式中、Rはアルキルである)から出発して、古典的ニトロ化を施して2 - ニトロ安息香酸エステル誘導体(1b)を得て合成してもよく、結晶化またはクロマトグラフィーによるあらゆる望まれない位置異性体からの分離がそれに続く。還元段階では、水、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコール、酢酸エチルまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中の2 - ニトロ中間体を酸などの存在下で、貴金属触媒、亜ジオチン酸ナトリウム、(薬品)塩化スズ、スズまたは鉄金属の存在下において水素ガスなどの還元剤と反応させ、アントラニルエステル中間体(1c)を得てもよい。

## 【0360】

4 - ヒドロキシキナゾリン誘導体(1d)を調製するのに使用してもよい、多数の合成経路が当業者に知られている。使用してもよい1つの経路では、通常は酢酸などの酸存在下、温度100 ~ 130 でエタノールなどの適切な溶媒中において、適切なアントラニルエステル誘導体をホルムアミドとまたは塩酸ホルムアミジンなどの適切なホルムアミド誘導体と縮合させて1dを生成する(例えば Ballard et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006, 16, 1633 - 1637を参照されたい)。単離に続いて、中間体4 - ヒドロキシキナゾリン誘導体をオキシ三八口ゲン化リン酸または八口ゲン化アリアルスルホニルまたは八口ゲン化アルキルスルホニルなどの活性化剤で処理して、活性化キナゾリン中間体(1e)を生成してもよい(例えば Takase et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 2106 - 2111を参照されたい)。

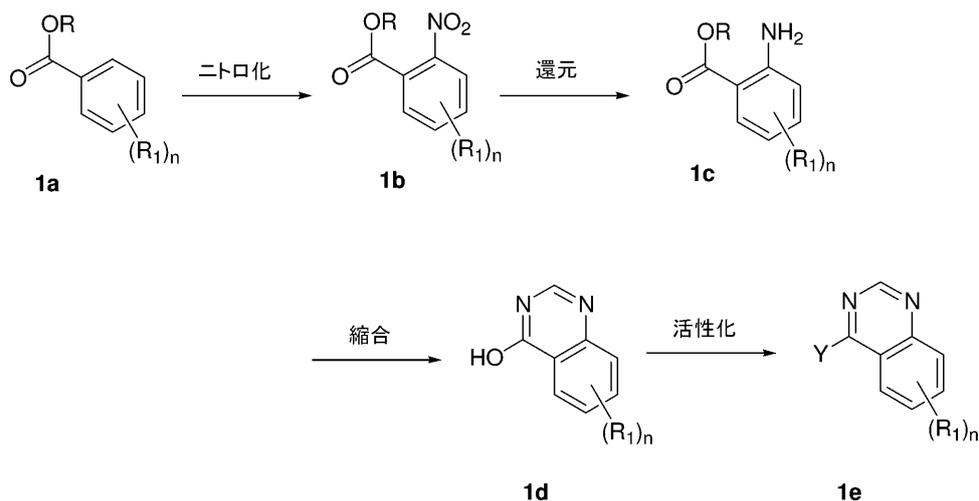
10

20

30

40

## 【化 8 6】



10

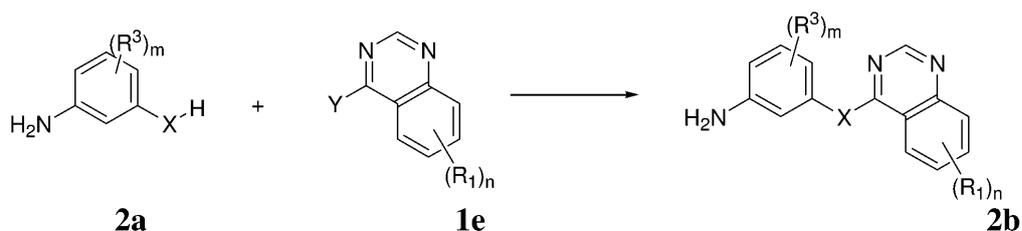
## 【 0 3 6 1】

フェニレンアミン誘導体 (2 b) は、スキーム 2 に従って、温度 40 ~ 85 で、テトラヒドロフランまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中において、対応する活性化キノゾリン誘導体 (1 e) と非保護メタ - ヒドロキシ - (X = O) またはメ  
 タ - メルカプト (X = S) アニリン (2 a) とを反応させて、水素化ナトリウムまたは炭  
 酸セシウムなどの塩基によってオキサまたはサルファアニオンを形成 (好ましくは予備形  
 成) させて調製してもよい。

20

スキーム 2 :

## 【化 8 7】



30

## 【 0 3 6 2】

代案としては、当業者には明白であるように、スキーム 2 中の遊離アミノ基 2 a を例え  
 ばニトロまたは保護アミノなどの適切な前駆物質の形態で導入してもよく、それぞれニト  
 ロ還元またはアミン脱保護による遊離アミン単体分離がそれに続いて、2 b を与える。

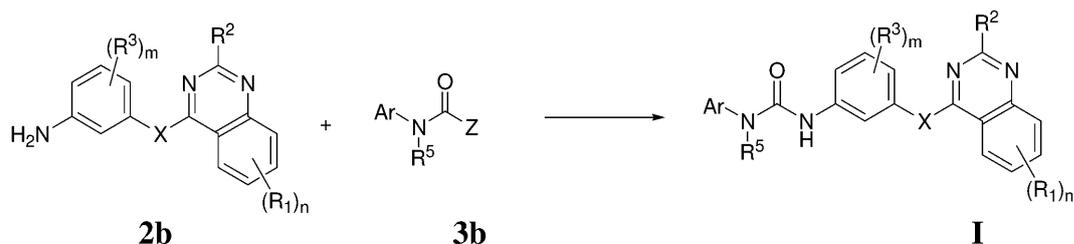
## 【 0 3 6 3】

式 I を有するジアリール尿素は、スキーム 3 に従って、フェニレンアミン誘導体 (2 b  
 ) (スキーム 2 に記載されるように調製されてもよい) と、活性化アリールカルバミン酸  
 誘導体 (3 b ; 式中、Ar はアリールまたはヘテロアリールであることができ、それは下  
 述するように調製されてもよい) との反応により調製してもよく、Z は例えばハロまたは  
 任意に置換されるフェノキシなどの離脱基である。

40

スキーム 3 :

## 【化 8 8】

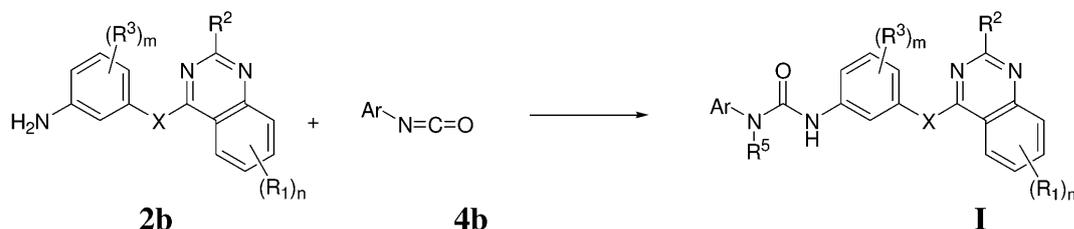


## 【 0 3 6 4】

代案としては、式 I を有するジアリール尿素は、スキーム 4 (式中、 $R^5 = H$  である) に従って調製してもよい。フェニレンアミン (2 b) は、温度 25 ~ 60 でテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中において、任意に塩基存在下で、アリールイソシアネート (4 b ; 式中、Ar はアリールまたはヘテロアリールであることができる) で処理される。

スキーム 4 :

## 【化 8 9】

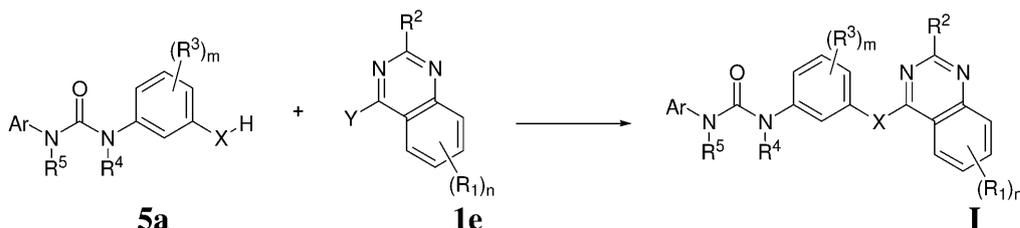


## 【 0 3 6 5】

代案としては、式 I を有する化合物は、スキーム 5 に従って、常態では水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムなどの塩基存在下、温度 40 ~ 80 で、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中において、ヒドロキシ - ( $X = O$ ) またはメルカプト - ( $X = S$ ) 置換ジアリール尿素 (5 a ; 式中、Ar はアリールまたはヘテロアリールであることができ、下述するように調製されてもよい) と、活性化キナゾリン誘導体 (1 e ; 式中、Y はハロ、アリール - またはアルキルスルホネートなどの離脱基であり、スキーム 1 に記載されるように調製されてもよい) とを反応させて調製してもよい。

スキーム 5 :

## 【化 9 0】



## 【 0 3 6 6】

特定の実施形態では、スキーム 3、4、および 5 に示すようにして調製される、式 I を有するジアリール尿素の  $R^1$  置換基はさらに改変されてもよい。例えばハロアルキル部分を含む  $R^1$  は、例えばそれぞれアミン、アルコキシドまたはチオレートで処理することで、アミノアルキル、アルコキシアルキルまたはチオアルキルに転換されてもよい。代案としては、カルボン酸またはカルボン酸エステル基を含む  $R^1$  は、対応するアミド、アミジン、アルコール、アルデヒド、ケトン、そしてオキシムやヒドラゾンなどをはじめ

10

20

30

40

50

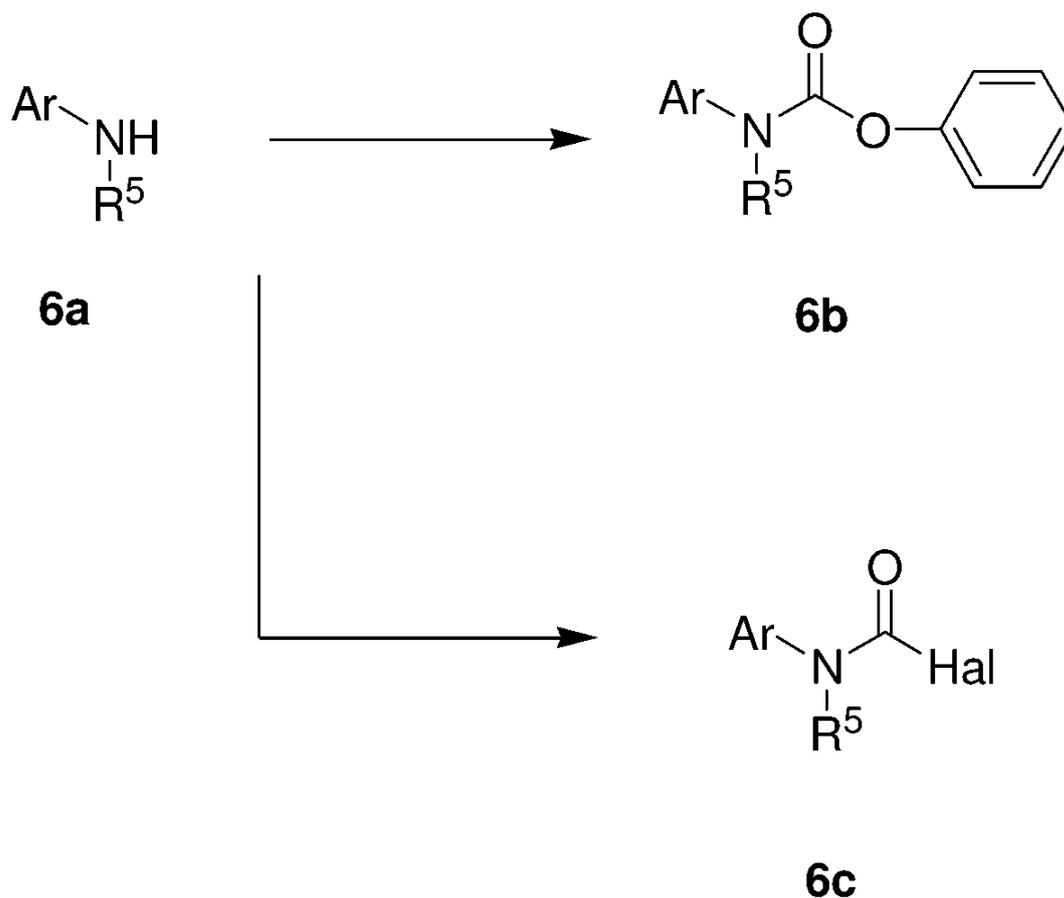
めとするアルデヒド誘導体またはケトン誘導体に転換されてもよい。R<sup>1</sup>がヒドロキシ基を含有する場合、ヒドロキシ基は、対応するエステル（アシル化による）、対応するカルバメート（カルバミル化による）、対応するイミデートなどを形成するように誘導体化されてもよい。

【0367】

アリールカルバモイル誘導体は、スキーム6のように、炭酸カリウムなどの塩基存在下、温度25 ~ 60 でテトラヒドロフランまたはジクロロメタンなどの溶媒中で、クロロギ酸アリールなどの試薬を用いて対応するアリールアミン（6a；R<sup>5</sup> = H）を処理することにより、対応するアリールカルバメートを得て調製してもよい（6bまたは3b；式中、Zは例えばフェノキシであってもよい）。R<sup>5</sup> = Hである場合、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、またはビス - トリクロロ炭酸メチルを使用して、塩化アリールカルバモイル変異型を調製してもよい（6c；式中、Halはハロゲンであり、または3b；式中、Zは例えばハロであってもよい）。

スキーム6：

【化91】

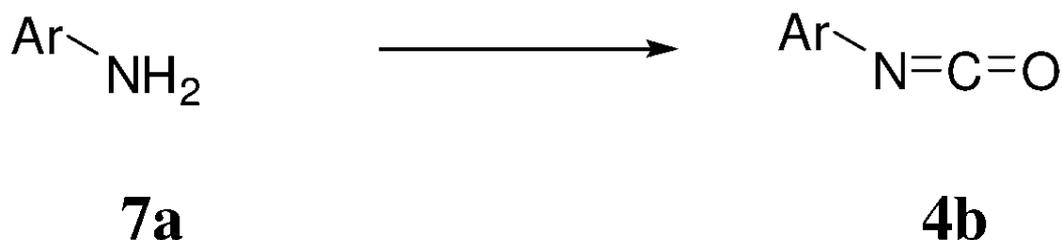


【0368】

スキーム7はイソシアネート誘導体（4b）の調製を示し、それはトリエチルアミンなどの塩基存在下、温度25 ~ 110 でトルエンなどの溶媒中において、対応する一級アリールアミン（7a）（式中、Arはアリールまたはヘテロアリールであってもよい）をホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、またはビス - トリクロロ炭酸メチルを用いて処理し、対応するイソシアネート（4b）（式中、Arはアリールまたはヘテロアリールであってもよい）を得て調製される。

スキーム7：

【化92】



10

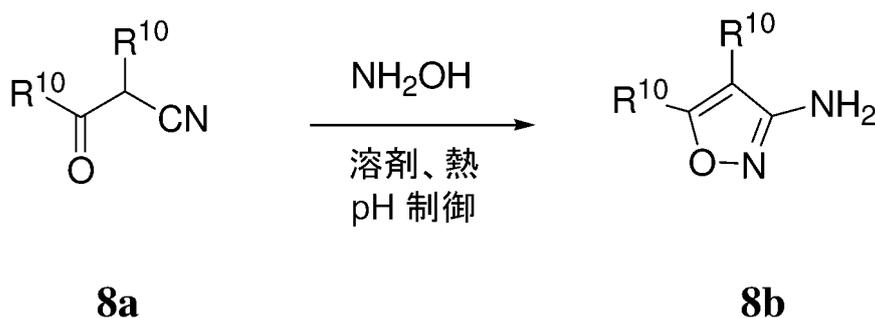
【0369】

式中、Arが5員環複素環式芳香族環である、アリールアミン誘導体(7a)は当該技術分野で良く知られており、Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry* (1992), 2nd Ed., Longman Scientific & Technical and John Wiley & Sonsなどのテキストに記載される方法によって、適切な断片および前駆物質を縮合させて調製してもよい。スキーム8は、Arが5-置換-3-アミノイソキサゾールである一例を示し、ここでは例えばTakase et al. *Heterocycles* 1991 32(6), 1153-1158に記載される適切なpHおよび温度条件下で、適切な3-オキソニトリル(8a)がヒドロキシルアミンで処理されて、所望のアリールアミン生成物(8b)を得る。この方法は、芳香族環に直接結合するR<sup>10</sup>の原子が高度に置換されており、例えば、-ジアルキル置換基である場合などに特に適切である(Takase et al. *Heterocycles* 1991 32(6), 1153-1158を参照されたい)。

20

スキーム8:

【化93】



30

【0370】

スキーム9は、Arが3-置換-5-アミノイソキサゾールである一例を示し、ここではこれもまたTakase et al. *Heterocycles* 1991 32(6), 1153-1158に記載される適切なpHおよび温度条件下で、適切な3-オキソニトリル9aがヒドロキシルアミンで処理されて、所望のアリールアミン生成物(9b)を得る。この方法は、芳香族環に直接結合するR<sup>10</sup>の原子が高度に置換されておらず、例えば、-ジアルキル置換基でない場合に(Eddington et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2002 37, 635-648を参照されたい)、またはR<sup>10</sup>が1つ以上の例えばフッ素などの高度に電子求引性の基を含有する場合に、または欧州特許第0220947号明細書に記載されるようなエタノールと水の混合物などの特別なpHおよび溶媒条件下において特に適切である。

40

スキーム9:

50

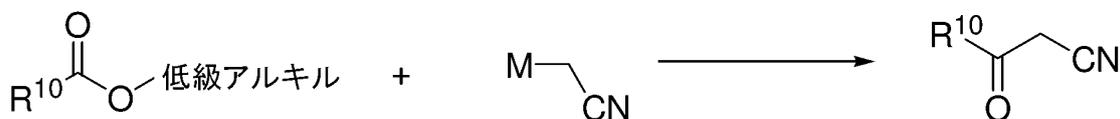


## 【0373】

スキーム11は、R<sup>10</sup>含有カルボン酸エステル(11a)とアセトニトリル(11b)のアルカリ金属塩との反応による、必須の3-オキシニトリル(10a)の調製を図解する(例えば米国特許第4,728,743号明細書を参照されたい)。

スキーム11:

## 【化97】



10

M = アルカリ金属

11a

11b

10a

## 【0374】

主題については例示的な様式で述べられており、使用される専門用語は制限でなく、むしろ説明的な性質であることを意図するものとする。したがって所望の化合物をなおも生成しながら、溶媒の選択、反応温度、体積、反応時間などの条件が変動してもよいことが、当業者によって理解されるであろう。さらに当業者は、以下の実施例で提供される試薬の多くが、その他の適切な試薬で置換されてもよいことを理解するであろう。例えば Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed. (2001)を参照されたい。限定はされないが、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、配合および/または本明細書で提供される使用法に関わるものをはじめとするこのような変更および修正は、その範囲と趣旨を逸脱することなく実施できる。本明細書で引用する米国特許および出版物は、参照によって援用する。

20

## 【実施例】

## 【0375】

上述の実施形態は、単に具体例であることが意図され、当業者は通例の範囲内の実験法を使用して、特定の化合物、材料、および手順の多数の均等物を認識し、または見極めることができるであろう。このような全ての均等物は権利請求される主題の範囲内であると見なされ、添付の特許請求の範囲に包含される。

30

## 【0376】

## 実施例1

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例1A: 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素の調製: THF(300ml、アルゴン脱気)に、3-アミノフェノール(4.36g、40mmol)および5-tert-ブチル-3-イソシアナトイソキサゾール(6.64g、40mmol)を添加して、混合物を50℃で一晩加熱した。室温への冷却後、反応を真空内で濃縮して得られたフォームをカラムクロマトグラフィー(25~75%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(8.81g、32mmol、80%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.39(s, 1h), 9.37(s, 1h), 8.69(s, 1h), 7.06(t, 1h), 7.01(s, 1h), 6.78(d, 1h), 6.49(s, 1h), 6.41(d, 1h), 1.29(s, 9h); LC-MS(ESI)m/z 275(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0377】

50

実施例 1 B ステップ 1 : 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製 : THF ( 3 0 0 m l ) 中のカリウム t e r t - ブトキシド ( 6 . 7 3 g , 6 0 m m o l ) スラリーに、実施例 1 a からのフェノール ( 8 . 2 5 g , 3 0 m m o l ) を添加して溶液を室温で 1 時間攪拌し、その時点で 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン ( 6 . 7 4 g , 3 0 m m o l ) を添加して  $K_2CO_3$  ( 4 . 1 g , 3 0 m m o l ) がそれに続いた。室温で 7 2 時間攪拌した後、反応を真空内で濃縮した。得られた固体を EtOAc で希釈し、有機層を水洗して  $MgSO_4$  上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 1 5 ~ 1 0 0 % の EtOAc / ヘキサン ) によって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素を白色固体として得た。

10

## 【 0 3 7 8 】

実施例 1 B ステップ 2 : 化合物を EtOAc ( 5 0 m l ) に溶解して、ジオキサン ( 5 m l , 2 0 m m o l ) 中の 4 N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮し、生成物 ( 6 . 2 3 g , 1 2 . 5 m m o l , 4 2 % ) を一塩酸塩として得た。 $^1H$ NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO -  $d_6$  ) 9 . 7 2 ( s , 1 h ) , 9 . 4 4 ( s , 1 h ) , 8 . 7 3 ( s , 1 h ) , 7 . 6 5 - 7 . 6 0 ( m , 2 h ) , 7 . 4 5 - 7 . 3 8 ( m , 2 h ) , 7 . 2 9 ( d , 1 h ) , 6 . 9 8 ( d , 1 h ) , 6 . 4 8 ( s , 1 h ) , 4 . 0 2 ( s , 3 h ) , 4 . 0 0 ( s , 3 h ) , 1 . 2 8 ( s , 9 h ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 4 6 4 ( M + H )  $^+$ 。

20

## 【 0 3 7 9 】

## 実施例 2

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 B ステップ 1 に記載される手順に従って、実施例 1 A からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 2 7 5 m g , 1 m m o l ) に、4 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン ( 1 9 4 m g , 1 m m o l ) を添加した。得られた化合物を EtOAc に溶解し、ジオキサン中の 4 N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 2 9 9 m g , 0 . 6 4 m m o l , 6 4 % ) を一塩酸塩として得た。 $^1H$ NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO -  $d_6$  ) 9 . 6 5 ( s , 1 H ) , 9 . 2 0 ( s , 1 H ) , 8 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( d , 1 H ) , 7 . 7 5 - 7 . 6 0 ( m , 3 H ) , 7 . 4 2 ( t , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , 1 H ) , 6 . 4 8 ( s , 1 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 1 . 2 9 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 4 3 4 ( M + H )  $^+$ 。

30

## 【 0 3 8 0 】

## 実施例 3

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 B に記載される手順に従って、実施例 1 A からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 1 3 7 m g , 0 . 5 m m o l ) に、4 - クロロ - 7 - メトキシキナゾリン ( 9 7 m g , 0 . 5 m m o l ) を添加した。得られた化合物を EtOAc に溶解し ( 5 m L ) 、ジオキサン ( 0 . 2 m L , 0 . 8 m m o l ) 中の 4 N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 1 0 3 m g , 0 . 2 2 m m o l , 4 4 % ) を一塩酸塩として得た。 $^1H$ NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO -  $d_6$  ) 9 . 6 3 ( s , 1 H ) , 9 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 8 . 2 8 ( d

40

50

, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.45 - 7.35 (m, 3 H), 7.27 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup>.

【0381】

実施例 4

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 4 A ステップ 1: ホルムアミド (10 mL) および氷酢酸 (2.5 mL) の攪拌中の混合物に 2 - アミノ - 4, 5 - ジフルオロ安息香酸 (2.0 g, 11.6 mmol) を添加して、溶液を 125 で 8 時間攪拌した。室温への冷却後、反応を H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、得られた固体を濾過して真空下で乾燥させ、6, 7 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシキナゾリン (1.77 g, 9.7 mmol, 84%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.49 (br s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.76 (dd, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 183 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0382】

実施例 4 A ステップ 2: POCl<sub>3</sub> (15 mL) に 6, 7 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシキナゾリン (910 mg, 5 mmol) を添加して、トリエチルアミン (700 μL, 5 mmol) がそれに続いた。次に溶液を 100 で 4 時間加熱し、真空内で濃縮した。得られたスラッジを EtOAc (2 × 100 mL) と共に磨砕し、合わせてデカントした有機層をシリカゲルのプラグを通してフラッシュして、4 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロキナゾリン (870 mg, 4.35 mmol, 87%) を得た。LC-MS (ESI) m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0383】

実施例 4 B ステップ 1: 実施例 1 B ステップ 1 に記載される手順に従って、実施例 1 A からの中間体 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル)尿素 (110 mg, 0.4 mmol) に、前ステップからの 4 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロキナゾリン (80 mg, 0.4 mmol) を添加して標題化合物を得た。

【0384】

実施例 4 B ステップ 2: 標題化合物を EtOAc に溶解し、ジオキサン中の 4 N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (88 mg, 0.18 mmol, 46%) を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.61 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 1.28 (s, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0385】

実施例 5

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (5 - メチルキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 5 A ステップ 1: 実施例 4 A ステップ 1 に記載される手順を使用して、2 - アミノ - 6 - メチル安息香酸 (2.0 g, 13.2 mmol) を反応させ、4 - ヒドロキシ - 5 - メチルキナゾリン (1.6 g, 10.0 mmol, 76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.04 (br s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 2.82 (s, 3 H); LC-MS (ESI) m/z 161 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0386】

50

実施例 5 A ステップ 2 : 実施例 4 A ステップ 2 に記載される手順を使用して、4 - ヒドロキシ - 5 - メチルキナゾリン ( 6 0 0 m g 、 3 . 7 5 m m o l ) を反応させ、4 - クロロ - 5 - メチルキナゾリン ( 5 8 5 m g 、 3 . 2 8 m m o l 、 8 7 % ) を得た。LC - MS (ESI) m / z 1 7 9 (M + H) <sup>+</sup>。

【 0 3 8 7 】

実施例 5 B ステップ 1 : 実施例 1 B ステップ 1 に記載される手順を使用して、実施例 1 A からの 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 8 3 m g 、 0 . 3 m m o l ) に、前ステップからの 4 - クロロ - 5 - メチルキナゾリン ( 5 3 m g 、 0 . 3 m m o l ) を添加して標題化合物を得た。

【 0 3 8 8 】

実施例 5 B ステップ 2 : 実施例 1 B ステップ 2 に記載される手順を使用して、前ステップからの化合物を EtOAc に溶解し、ジオキサン中の 4 N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 5 - メチルキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 1 8 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 1 4 % ) を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 7 5 ( s , 1 H ) , 9 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 7 8 ( s , 1 H ) , 7 . 9 0 ( t , 1 H ) , 7 . 8 4 ( t , 1 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 2 ( t , 1 H ) , 7 . 2 8 ( d , 1 H ) , 6 . 9 9 ( d , 1 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 2 . 9 2 ( s , 3 H ) , 1 . 2 8 ( s , 9 H ) ; LC - MS (ESI) m / z 4 1 8 (M + H) <sup>+</sup>。

【 0 3 8 9 】

実施例 6

1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] 尿素塩酸塩の調製

実施例 6 A ステップ 1 : パニリン酸メチル ( 6 . 3 7 6 g 、 3 5 m m o l ) 、プロモエタン ( 4 . 3 5 9 g 、 4 0 m m o l ) 、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 5 . 5 2 8 g 、 4 0 m m o l ) の DMF ( 4 0 m L ) 中の混合物を 7 0 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を水で急冷し、濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と共に真空下で乾燥させて、4 - エトキシ - 3 - メトキシ安息香酸メチルを白色固体として得た ( 7 . 1 2 3 g 、 9 7 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 6 6 ( dd , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d , 1 H ) , 6 . 8 8 ( d , 1 H ) , 4 . 1 7 ( q , 2 H ) , 3 . 9 3 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 1 . 5 0 ( t , 3 H ) ; LC - MS (ESI) m / z 2 1 1 (M + H) <sup>+</sup>。

【 0 3 9 0 】

実施例 6 A ステップ 2 : 室温の 4 - エトキシ - 3 - メトキシ安息香酸メチル ( 7 . 1 2 g 、 3 3 . 9 m m o l ) および無水酢酸 ( 4 0 m L ) の酢酸 ( 4 0 m L ) 中の溶液に、発煙硝酸 ( 9 0 % 、 3 . 1 5 g ) を滴下した。室温で 1 5 分攪拌した後、それを 5 0 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を氷中に注ぐと固体が形成した。それを濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と共に真空下で乾燥させて、4 - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 8 . 3 9 2 g 、 9 7 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 4 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 4 . 1 9 ( q , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 1 . 5 2 ( t , 3 H ) ; LC - MS (ESI) m / z 2 5 6 (M + H) <sup>+</sup>。

【 0 3 9 1 】

実施例 6 A ステップ 3 : 4 - エトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 8 . 3 8 g 、 3 2 . 8 m m o l ) および Pd / C ( 1 0 % 、 0 . 8 5 g ) の MeOH ( 2 0 m L ) 中の混合物を 1 気圧の水素下、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH で洗浄した。濾過を減圧下で濃縮し、2 - アミノ - 4 - エトキシ - 5 - メトキシ安息香酸メチル ( 6 . 8 3 2 g 、 9 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 6 . 1 3 ( s , 1 H ) , 5 . 5 6 ( br , 2 H ) , 4 . 0 8 ( q , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 1 .

4.8 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 226 (M+H)<sup>+</sup>.

【0392】

実施例6Aステップ4: 2-アミノ-4-エトキシ-5-メトキシ安息香酸メチル(4.43g、19.7mmol)およびホルムアミジン塩酸塩(2.255g、28mmol)のホルムアミド(20mL)中の混合物を130℃で8時間加熱した。反応混合物を水で急冷し、濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と共に真空下で乾燥させて7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(3.029g、70%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.1(br, 1H), 7.97(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.16(q, 2H), 3.87(s, 3H), 1.38(t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 221 (M+H)<sup>+</sup>

10

【0393】

実施例6Aステップ5: 7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1.20g、5.45mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(3mL)のトルエン(10mL)中の混合物を125℃で5時間加熱した。それを減圧下で濃縮して乾燥させた。それにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を添加して飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濃縮し、4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン(1.254g、96%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.91(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(s, 1H), 4.34(q, 2H), 4.08(s, 3H), 1.59(t, 3H)。

20

【0394】

実施例6Bステップ1: 実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.2g、0.73mmol)、前ステップからの4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン(0.18g、0.75mmol)、およびカリウムtert-ブトキシド(0.252g、2.25mmol)のTHF中の混合物を室温で一晩攪拌し、次に60℃で5時間加熱した。反応はなおも不完全であり、追加的1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.07g、0.025mmol)を添加した。混合物を60℃で一晩さらに加熱した。反応を水で急冷しEtOAcで抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それをEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.078g)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.12(brおよびs, 2H), 8.61(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31(m, 3H), 7.0(d, 1H), 6.05(s, 1H), 4.29(q, 2H), 4.05(s, 3H), 1.58(t, 3H), 1.30(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0395】

実施例6Bステップ2: 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素のMeOHおよびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の溶液に、エチルエーテル中の1.0M HCl(2当量)を添加した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残留物にエチルエーテルを添加すると白色固体が形成した。それを濾過してエチルエーテルで洗浄し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と共に真空下で乾燥させて、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩(0.067g、16%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.59(s, 2H), 7.40(m, 2H), 7.26(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.48(s, 1H), 4.27(q, 2H), 3.99(s, 3H), 1.44(t, 3H), 1.27(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0396】

## 実施例7

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素塩酸塩の調製

実施例7Aステップ1：実施例6Aステップ1に記載される手順に従って、バニリン酸メチル ( 6 . 3 7 6 g , 3 5 m m o l ) 、 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン ( 5 . 5 6 g , 4 0 m m o l ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 5 . 5 2 8 g , 4 0 m m o l ) の DMF ( 4 0 m L ) 中の混合物を反応させて、3 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) 安息香酸メチル ( 8 . 3 9 4 g , 9 9 . 8 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 7 . 6 5 ( d d , 1 H ) , 7 . 5 4 ( d , 1 H ) , 6 . 9 2 ( d , 1 H ) , 4 . 2 3 ( q , 2 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 ( t , 2 H ) , 3 . 4 5 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 4 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

## 【0397】

実施例7Aステップ2：実施例6Aステップ2に記載される手順を使用して、3 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) 安息香酸メチル ( 8 . 3 9 g , 3 4 . 9 m m o l ) と発煙硝酸 ( 9 0 % , 3 . 1 5 g ) とを AcOH ( 6 0 m L ) 中において 5 0 °C で 8 時間反応させ、5 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 7 . 9 5 6 g , 8 0 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 7 . 5 1 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 5 ( t , 2 H ) , 3 . 9 6 ( s , 3 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 8 2 ( t , 2 H ) , 3 . 4 6 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 8 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

## 【0398】

実施例7Aステップ3：実施例6Aステップ3に記載される手順に従って、5 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 3 . 1 9 g , 1 1 . 2 m m o l ) および Pd / C ( 1 0 % , 0 . 3 g ) の EtOAc ( 1 5 0 m L ) 中の混合物を 1 気圧の水素下、室温で 6 時間攪拌して、2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) 安息香酸メチル ( 2 . 6 9 9 g , 9 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ,  $CDCl_3$  ) 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 6 . 1 7 ( s , 1 H ) , 5 . 5 5 ( b r , 2 H ) , 4 . 1 4 ( t , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 9 ( t , 2 H ) , 3 . 4 4 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 5 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

## 【0399】

実施例7Aステップ4：実施例6Aステップ4に記載される手順に従って、2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) 安息香酸メチル ( 2 . 6 9 g , 1 0 . 5 m m o l ) およびホルムアミジン塩酸塩 ( 1 . 2 0 8 g , 1 5 m m o l ) のホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の混合物を 1 4 0 °C で 8 時間加熱して、6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 1 . 9 3 5 g , 7 4 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ,  $DMSO-d_6$  ) 1 2 . 1 ( b r , 1 H ) , 7 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 4 4 ( s , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 4 . 2 3 ( t , 2 H ) , 3 . 8 7 ( s , 3 H ) , 3 . 7 2 ( t , 2 H ) , 3 . 3 2 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 5 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

## 【0400】

実施例7Aステップ5：実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 7 . 8 3 g , 3 1 . 3 m m o l ) および  $POCl_3$  ( 2 0 m L ) のトルエン ( 5 0 m L ) 中の混合物を 1 2 5 °C で 5 時間加熱して、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン ( 8 . 0 9 8 g , 9 6 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z ,  $DMSO-d_6$  ) 8 . 8 8 ( s , 1 H ) , 7 . 4 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 ( s , 1 H ) , 4 . 3 6 ( t , 2 H ) , 4 . 0 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 6 ( t , 2 H ) , 3 . 3 4 ( s , 3 H )

50

)。

【0401】

実施例7B：実施例50に記載される手順に従って、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(4.405g、16mmol)、実施例7Aからの4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(4.837g、18mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.145g、16mmol)のイソプロパノール(80mL)中の混合物を70℃で4時間加熱して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]}フェニル}尿素(5.548g、68.3%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.48(s, 1H), 4.34(t, 2H), 3.99(s, 3H), 3.78(t, 2H), 3.35(s, 3H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 508(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0402】

実施例7C：実施例6Bステップ2に記載されるようにして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)およびMeOH(10mL)中の1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]}フェニル}尿素(5.545g、10.9mmol)、および1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液(1.3当量)を使用して標題化合物を調製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]}フェニル}尿素塩酸塩(5.723g、96.3%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.27(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.48(s, 1H), 4.35(t, 2H), 4.00(s, 3H), 3.78(t, 2H), 3.35(s, 3H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 508(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0403】

実施例8

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メチルキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例8Aステップ1：実施例4Aステップ1に記載される手順に従って、2-アミノ-5-メチル安息香酸(2.0g、13.2mmol)を反応させて、4-ヒドロキシ-6-メチルキナゾリン(1.6g、10.0mmol、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.16(br s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 2.45(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 161(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0404】

実施例8Aステップ2：実施例4Aステップ2に記載される手順に従って、4-ヒドロキシ-6-メチルキナゾリン(500mg、3.12mmol)を反応させて、4-クロロ-6-メチルキナゾリン(546mg、3.05mmol、98%)を得た。LC-MS(ESI)m/z 179(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0405】

実施例8Bステップ1：実施例1Bステップ1に記載される手順に従って、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(83mg、0.3mmol)、および前ステップからの4-ヒドロキシ-6-メチルキナゾリン(53mg、0.3mmol)を使用して標題化合物を調製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メチル

50

キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素を得た。

【0406】

実施例8Bステップ2：実施例1Bステップ2と同様に、前ステップからの生成物を EtOAc に溶解し、ジオキサン中の 4N HCl を添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メチルキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (101 mg、0.24 mmol、80%) を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 418 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0407】

実施例9

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロフェニル)尿素の調製

実施例9Aステップ1：0 の4-フルオロ-3-メトキシアニリン (2.0 g、14.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中の混合物に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) 中の 1.0 M BBr<sub>3</sub> 溶液を添加した。それを一晩攪拌し、その時点で温度を室温に上昇させた。それに MeOH を添加して、溶媒を減圧下で除去した。残留物に水を添加して、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化し、EtOAc で抽出した。抽出物を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、5-アミノ-2-フルオロフェノール (1.3 g、73%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.63 (br, 2H)。

20

【0408】

実施例9Aステップ2：5-アミノ-2-フルオロフェノール (1.3 g、10.2 mmol) および 5-tert-ブチル-3-イソシアナトイソキサゾール (1.7 g、10.2 mmol) のトルエン (60 mL) 中の混合物を 70 で一晩加熱した。固体を濾過して真空下で乾燥させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)尿素を固体として得た。

30

【0409】

実施例9B：密閉した反応容器内で前ステップからのフェノール (131 mg、0.45 mmol) を乾燥 THF (2 mL) に溶解した。これをカリウム tert-ブトキシド (55 mg、0.49 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁液に 0 で添加した。反応が緩慢に室温になるまで放置した。30分間攪拌した後、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンを添加して反応を室温で2時間、次に 50 で一晩攪拌した。反応はなおも不完全であったので、炭酸セシウム (320 mg、0.98 mmol) および反応を 80 で6時間加熱した。反応を酢酸エチルと水の間で分配し、次に2回抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィーによって、0~25%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で60分間にわたり溶出して精製した。主要ピークを収集して濃縮し、50 mg の標題化合物を得た。次にこれを乾燥ジクロロメタンに溶解し、エーテル (0.5 mL) 中の 1M HCl を添加して、溶液を濃縮し乾燥させて 50 mg の塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。LC-MS (ESI) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0410】

実施例10

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 10 A : 5 - アミノ - 2 - クロロフェノール ( 1 . 0 g 、 6 . 9 7 m m o l ) および 5 - t e r t - ブチル - 3 イソシアナトイソオキサゾール ( 1 . 1 6 g 、 6 . 9 7 m m o l ) のトルエン ( 4 0 m L ) 中の混合物を 7 0 ° で一晩加熱した。それを 0 ~ 2 5 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素を固体として得た。

【 0 4 1 1 】

実施例 10 B : 密閉した反応容器内で前ステップからのフェノール ( 1 3 8 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) を 4 m L の乾燥 T H F に溶解し、炭酸セシウム ( 2 8 9 m g 、 0 . 8 9 m m o l ) を添加した。この混合物に 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) を添加して、反応を 6 0 ° で一晩加熱した。次に反応を酢酸エチルと水の間で分配して、2 回抽出した。抽出物を合わせて、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーによって、0 ~ 2 5 % の酢酸エチル / ジクロロメタン勾配で 6 0 分間にわたり溶出して精製した。主要ピークを収集して濃縮し、7 0 m g の標題化合物を得た。次に化合物を無水ジクロロメタンに溶解し、1 M H C l ( 0 . 5 m L ) を添加して溶液を蒸発させて乾燥させ、重量 6 7 m g の塩酸塩を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 8 6 ( d , 2 H ) , 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 1 H ) , 7 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( d , 1 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 6 H ) , 1 . 3 0 ( s , 9 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 4 9 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 1 2 】

実施例 1 1

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 1 A ステップ 1 : 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 2 0 . 6 g 、 9 0 . 7 m m o l ) の 2 0 % K O H 溶液 ( 1 3 6 m L ) 中の混合物を 1 0 0 ° で 1 2 時間加熱した。これを氷冷した後、濃 H C l で p H 2 に酸性化した。これを濾過して C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> および E t O A c で洗浄し、真空乾燥させて 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 1 8 . 3 8 g 、 9 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 6 . 9 0 ( s , 1 H ) , 4 . 8 ( b r , 1 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) 。

【 0 4 1 3 】

実施例 1 1 A ステップ 2 : 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 ( 8 . 0 g 、 3 7 . 5 m m o l ) のメタノール中の懸濁液に濃硫酸 ( 3 滴 ) を添加し、それを 8 0 ° で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、それに水と E t O A c を添加した。有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 3 . 8 6 g 、 4 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 0 . 9 6 ( s , 1 H ) , 7 . 6 3 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( s , 1 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) 。

【 0 4 1 4 】

実施例 1 1 A ステップ 3 : 実施例 6 A ステップ 3 に記載される手順に従って、5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 3 . 8 8 g 、 1 7 . 1 m m o l ) および P d / C の E t O A c ( 1 0 0 m L ) 中の混合物を 1 気圧の水素下、室温で一晩で攪拌し、2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 3 . 1 g 、 9 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 3 1 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( s , 1 H ) , 6 . 3 1 ( s , 1 H ) , 6 . 2 4 ( s , 1 H ) , 3 . 7 4 (

10

20

30

40

50

s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

【0415】

実施例11Aステップ4: 2-アミノ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル(3.1g、15.7mmol)およびAcOH(7.1mL)のホルムアミド(15.5mL)中の混合物を140℃で一晩加熱した。それに水(20mL)を添加し、濾過して6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(2.7g、89%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.82(s, 1H), 7.9(s, 1H), 7.4(s, 1H), 7.1(s, 1H), 3.9(s, 3H)。

【0416】

実施例11Aステップ5: 6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1.0g、5.2mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.69g、5.2mmol)のH<sub>2</sub>O:MeCN:MeOH(10:5:1、20mL)中の混合物を室温で30分間攪拌し、それにプロモエタン(0.567g、5.2mmol)を添加した。次にそれを60℃で2日間攪拌した。それを濾過して6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(0.550g、48%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.0(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.4(d, 1H), 7.1(d, 1H), 4.15(t, 2H), 3.9(s, 3H), 1.4(t, 3H)。

【0417】

実施例11Aステップ6: 実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(0.52g、2.36mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(1mL)のトルエン(10mL)中の混合物を125℃で3.5時間加熱した。残留物を0~25%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4-クロロ-6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン(0.19g、34%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.9(s, 1H), 7.4(s, 1H), 7.3(s, 1H), 4.3(t, 2H), 4.1(s, 3H), 1.6(t, 3H)。

【0418】

実施例11B: 実施例10Bの手順を使用して、しかし前ステップからの中間体4-クロロ-6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン(97mg、0.35mmol)、および実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(84mg、0.35mmol)を使用して、標題化合物を調製した。この反応に炭酸セシウム(115mg、0.35mmol)を添加して、反応を60℃で一晩攪拌した。0~50%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配を75分間にわたり使用して、標題化合物を上のようにして精製した。実施例10Bに記載される手順を使用して、対応する塩酸塩を調製した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.81(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.84(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.01(m, 1H), 6.49(s, 1H), 4.30(m, 2H), 4.04(s, 3H), 1.46(m, 3H), 1.16(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 478(M+H)<sup>+</sup>。

【0419】

実施例12

1-{3-[6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}-3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素塩酸塩の調製

実施例12Aステップ1: 実施例6Aステップ1に記載される手順に従って、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル(5.465g、30mmol)、1-プロモ-2-メトキシエタン(9.174g、66mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.122g、66mmol)のDMF(50mL)中の混合物を50℃で5時間加熱して、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(7.872g、88%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.67(dd, 1H), 7.59(d, 1H),

10

20

30

40

50

6.91 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.46 (s, 6H), 1.38 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>。

【0420】

実施例12Aステップ2：実施例6Aステップ2に記載される手順に従って、3,4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(7.87g、26.4mmol)のAcOH(50mL)中の溶液にHNO<sub>3</sub>(90%、4mL)を添加して、混合物を50で5時間加熱して、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル(8.531g、94%)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.45 (s, 6H), 1.35 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0421】

実施例12Aステップ3：実施例6Aステップ3に記載される手順に従って、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル(8.53g、24.8mmol)およびPd/C(10%、0.85g)のEtOAc(150mL)中の混合物を1気圧の水素下、室温で一晩攪拌し、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(7.15g、92%)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.45 (s, 6H), 1.36 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0422】

実施例12Aステップ4：実施例6Aステップ4に記載される手順に従って、2-アミノ-4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル(7.15g、22.8mmol)およびホルムアミジン塩酸塩(2.012g、25mmol)のホルムアミド(20mL)中の混合物を130で12時間加熱して、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(3.75g、56%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.89 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.29 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 3.48 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0423】

実施例12Aステップ5：実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(2.28g、7.7mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(10mL)のトルエン(30mL)中の混合物を125で5時間加熱して、4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(2.212g、91%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.34 (t, 4H), 3.89 (t, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0424】

実施例12Bステップ1：実施例13Bステップ1に記載される手順に従って、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.688g、2.5mmol)、前ステップからの4-クロロ-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(0.782g、2.5mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.977g、3mmol)のイソプロパノール(15mL)中の混合物を70で7時間加熱して、1-{3-[6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}-3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.57 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (m

50

, 2 H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。

【0425】

実施例12Bステップ2：実施例6Bステップ2に記載されるようにして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中の1- {3- [6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル} - 3 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素および1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液(2当量)を使用して標題化合物を調製し、1- {3- [6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル} - 3 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素塩酸塩(1.169g、85%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.37 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 552 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0426】

実施例13

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩の調製

20

実施例13Aステップ1：実施例6Aステップ1に記載される手順に従って、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル(5.465g、30mmol)、プロモエタン(7.192g、66mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.122g、66mmol)のDMF(50mL)中の混合物を50℃で5時間加熱して、3,4-ジエトキシ安息香酸エチル(6.439g、90%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.15 (q, 4H), 1.48 (m, 6H), 1.38 (t, 3H); LC-MS(ESI) m/z 239 (M+H)<sup>+</sup>。

【0427】

実施例13Aステップ2：実施例6Aステップ2に記載される手順に従って、3,4-ジエトキシ安息香酸エチル(6.43g、27mmol)のAcOH(50mL)中の溶液に発煙硝酸(90%、6.3g)を滴下して反応を50℃で一晩加熱し、4,5-ジエトキシ-2-ニトロ安息香酸エチル(7.175g、94%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 4.18 (m, 4H), 1.50 (m, 6H), 1.35 (t, 3H); LC-MS(ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0428】

実施例13Aステップ3：実施例6Aステップ3に記載される手順に従って、4,5-ジエトキシ-2-ニトロ安息香酸エチル(7.17g、25.3mmol)およびPd/C(10%、0.7g)のEtOAc(150mL)中の混合物を1気圧の水素下、室温で一晩攪拌して、2-アミノ-4,5-ジエトキシ安息香酸エチル(6.401g、99%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.60 (br, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.05 (m, 4H), 1.44 (t, 3H), 1.38 (m, 6H); LC-MS(ESI) m/z 254 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0429】

実施例13Aステップ4：実施例6Aステップ4に記載される手順に従って、2-アミノ-4,5-ジエトキシ安息香酸エチル(2.53g、10mmol)およびホルムアミジン塩酸塩(0.966g、12mmol)のホルムアミド(10mL)中の混合物を140℃で5時間加熱して、6,7-ジエトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1.70

50

2 g、73%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.49 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 1.54 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 235 (M+H)<sup>+</sup>。

【0430】

実施例13Aステップ5: 実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、6,7-ジエトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1.70g、7.3mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(3mL)のトルエン(10mL)中の混合物を120℃で5時間加熱して、4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(1.794g、98%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.31 (m, 4H), 1.58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 253 (M+H)<sup>+</sup>。

【0431】

実施例13Bステップ1: 実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.137g、0.5mmol)、前ステップからの4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(0.126g、0.5mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.326g、1mmol)のイソプロパノール(6mL)中の混合物を90℃で4時間加熱した。反応を水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 1.43 (m, 6H), 1.27 (s, 9H)。

【0432】

実施例13C: 実施例6Bステップ2に記載されるようにして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中の1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素および1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液(2当量)を使用して標題化合物を調製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩(0.053g、20%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.67 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.78 (br, 1H), 4.28 (m, 4H), 1.43 (m, 6H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>。

【0433】

実施例14

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩の調製

実施例14Aステップ1: 実施例6Aステップ1に記載される手順に従って、3,4-ジヒドロキシ安息香酸エチル(5.465g、30mmol)、1,2-ジブromoエタン(5.636g、30mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.219g、45mmol)のDMF(100mL)中の混合物を70℃で一晩加熱した。残留物を20~50%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシノ-6-カルボン酸エチル(1.423g、23%)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58 (d, 1

H), 7.56 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.30 (m, 6H), 1.37 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 209 (M+H)<sup>+</sup>.

【0434】

実施例14Aステップ2: 実施例6Aステップ2に記載される手順に従って、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボン酸エチル(1.42g、6.8mmol)およびAc<sub>2</sub>O(3mL)のAcOH(15mL)中の溶液に、発煙硝酸(1mL)を滴下した。反応を50℃で2時間加熱し、7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボン酸エチル(1.720g、99%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.36(m, 6H), 1.33(t, 3H)。

10

【0435】

実施例14Aステップ3: 実施例6Aステップ3に記載される手順に従って、7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボン酸エチル(1.72g、6.8mmol)およびPd/C(10%、0.2g)のEtOAc(100mL)中の混合物を1気圧の水素下、室温で一晩攪拌して7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボン酸エチル(1.459g、96%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.41(s, 1H), 6.18(s, 1H), 5.41(br, 2H), 4.30(m, 4H), 4.19(q, 2H), 1.38(t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0436】

実施例14Aステップ4: 実施例6Aステップ4に記載される手順に従って、7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシシノ-6-カルボン酸エチル(1.45g、6.5mmol)およびホルムアミジン塩酸塩(1.208g、15mmol)のホルムアミド(20mL)中の混合物を130℃で8時間加熱して、7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシシノ[2,3-*g*]キナゾリン-4(3H)-オン(1.114g、84%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>およびd<sub>6</sub>MSO) 11.80(br, 1H), 7.88(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.36(m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 205 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0437】

実施例14Aステップ5: 実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシシノ[2,3-*g*]キナゾリン-4(3H)-オン(1.114g、5.46mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(10mL)のトルエン(10mL)中の混合物を125℃で5時間加熱して、4-クロロ-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシシノ[2,3-*g*]キナゾリン(1.143g、94%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.90(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65(s, 1H), 4.46(m, 4H)。

【0438】

実施例14B. 実施例13Bステップ1に記載される手順に従って、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.138g、0.5mmol)、前ステップからの4-クロロ-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシシノ[2,3-*g*]キナゾリン(0.111g、0.5mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.326g、1mmol)のイソプロパノール(7mL)中の混合物を70℃で13時間加熱して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシシノ[2,3-*g*]キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル)尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.3(br, 1H), 9.10(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31(m, 2H), 6.95(d, 1H), 6.02(s, 1H), 4.41(m, 4H), 1.30(s, 9H)。

40

50

## 【0439】

実施例14C．実施例6Bステップ2に記載される手順に従って、1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中の溶液に1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液を添加して、1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-[3-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素塩酸塩(0.086g、35%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.67(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.40(t, 1H), 7.28(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.48(s, 1H), 5.43(br, 1H), 4.47(m, 4H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 462(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0440】

実施例15

1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素塩酸塩の調製

実施例15Aステップ1：実施例6Aステップ1に記載される手順に従って、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル(5.00g、27.4mmol)、1-プロモ-2-メトキシエタン(4.96g、35.7mmol)、およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.6g、32.9mmol)のDMF(20mL)中の混合物を90℃で一晩加熱して、4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(5.6g、85%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60(dd, 1H), 7.46(d, 1H), 7.09(d, 1H), 4.12(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.67(m, 2H), 3.33(s, 3H)。

20

## 【0441】

実施例15Aステップ2．実施例6Aステップ2に記載される手順に従って、4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(5.6g、23.3mmol)およびAc<sub>2</sub>O(12mL)のAcOH(60mL)中の溶液に、発煙硝酸(90%、4mL)を滴下した。反応を50℃で3時間加熱し、残留物を0~15%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル(3.67g、56%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.64(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.26(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.33(s, 3H)。

30

## 【0442】

実施例15Aステップ3．実施例6Aステップ3に記載される手順に従って、4-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル(3.67g、12.9mmol)およびPd/C(10%、0.4g)のEtOAc(60mL)中の混合物を1気圧の水素下、室温で一晩攪拌して、2-アミノ-4-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(3.05g、93%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.15(s, 1H), 6.46(s, 2H), 6.36(s, 1H), 3.91(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.59(m, 2H), 3.32(s, 3H)。

40

## 【0443】

実施例15Aステップ4．実施例6Aステップ4に記載される手順に従って、2-アミノ-4-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(3.05g、11.9mmol)およびAcOH(5.4mL)のホルムアミド(15.25mL)中の混合物を140℃で一晩加熱して、7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン

50

- 4 (3H) - オン (2.07 g, 69%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0444】

実施例15Aステップ5. 実施例6Aステップ5に記載される手順に従って、7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(0.6 g, 2.4 mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(1 mL)のトルエン(10 mL)中の混合物を125 で2時間加熱して、4-クロロ-7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(0.445 g, 69%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.33 (s, 3H)。

10

【0445】

実施例15B. 実施例50に記載される手順に従って、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.201 g, 0.73 mmol)、前ステップからの4-クロロ-7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(0.195 g, 0.73 mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.261 g, 0.8 mmol)のイソプロパノール(10 mL)中の混合物を70 で7時間加熱して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.13 (brおよびs, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0446】

実施例15C. 実施例6Bステップ2に記載されるようにして、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素およびEt<sub>2</sub>O中の1.0 M HCl溶液(1 mL)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中で使用して標題化合物を調製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素塩酸塩(0.211 g, 53%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.68 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.36 (br, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0447】

実施例16

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

40

実施例16Aステップ1: DMF(40 mL)に、炭酸カリウム(9.1 g, 65.9 mmol)および3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチル(10.0 g, 54.9 mmol)を添加して、混合物を室温で30分間攪拌した。1-プロモ-2-クロロエタン(11.0 g, 76.8 mmol)を添加して混合物を60で一晩加熱し、その時点で過剰な1-プロモ-2-クロロエタン(5.5 g, 38.4 mmol)を添加して、加熱を8時間継続した。室温への冷却後、混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈して濾過し、固体をEtO

50

Acで洗浄して、3-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(4.04 g、16.6 mmol、30%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.11(d, 1H), 4.29(t, 2H), 3.95(t, 2H), 3.86(s, 3H), 3.81(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 245(M+H)<sup>+</sup>。

【0448】

実施例16Aステップ2: 酢酸(42 mL)および無水酢酸(8.5 mL)に、3-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(4.0 g、16.3 mmol)を添加し、70%硝酸(2.8 mL)がそれに続いて、混合物を50℃で1時間加熱した。混合物をH<sub>2</sub>O中に注ぎ、濾過してH<sub>2</sub>Oで洗浄し、5-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(4.08 g、14.1 mmol、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.67(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.43(t, 2H), 3.99(t, 2H), 3.94(s, 3H), 3.85(s, 3H)。

10

【0449】

実施例16Aステップ3: EtOAc(150 mL)およびMeOH(50 mL)中で、アルゴン下の5-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(4.07 g、14.1 mmol)に10%パラジウム炭素を添加した。フラスコをH<sub>2</sub>(g)でフラッシュし、H<sub>2</sub>(1気圧)下で30分間撹拌した。セライトを通して混合物を濾過し、真空内で濃縮して、2-アミノ-5-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(3.61 g、13.9 mmol、99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.20(s, 1H), 6.52(br s, 2H), 6.38(s, 1H), 4.07(t, 2H), 3.85(t, 2H), 3.77(s, 3H), 3.75(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 260(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0450】

実施例16Aステップ4: 2-アミノ-5-(2-クロロエトキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(3.61 g、13.9 mmol)のエタノール中の溶液にホルムアミジン塩酸塩を添加して、混合物を密封管内で130℃で一晩加熱した。反応を室温に冷却し濾過して、6-(2-クロロエトキシ)-4-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン(3.05 g、12.0 mmol、86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.09(br s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.16(s, 1H), 4.36(t, 2H), 4.00(t, 2H), 3.92(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 255(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0451】

実施例16B: 実施例4Aステップ2に記載される手順に従って、前ステップからの中間体6-(2-クロロエトキシ)-4-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン(5.0 g、19.6 mmol)を反応させて4-クロロ-6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン(4.3 g、15.8 mmol、80%)を得た。LC-MS(ESI)m/z 273(M+H)<sup>+</sup>。

【0452】

実施例16C: THF中の炭酸セシウムスラリーに、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(2.02 g、7.3 mmol)を添加した。室温で約15分間撹拌した後、前ステップからの塩化物中間体(2.0 g、7.3 mmol)を添加して、反応混合物を50℃で一晩加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水および鹹水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(10~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(2.15 g、4.2 mmol、58%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8

40

50

. 58 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 5H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>.

【0453】

実施例16D. 前ステップからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(200mg、0.39mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド中で、ペリジン(0.116mL、1.17mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.39mmol)、およびN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(0.78mmol)によって処理した。混合物を60 で56時間加熱して、室温に冷却した。水を添加して固体を漉し取り、乾燥させた。粗製固体を分取HPLC(フェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、得られた固体を水(10mL)および数滴のメタノールと共に磨砕し、次に漉し取って高真空下で乾燥させて1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(29mg、13%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80(br s, 1H), 9.10(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.48(s, 1H), 4.26-4.30(m, 2H), 3.99(s, 3H), 2.72-2.76(m, 2H), 2.40-2.50(m, 4H), 1.48-1.52(m, 4H), 1.37-1.39(m, 2H), 1.30(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>.

【0454】

実施例17

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例16Dに記載される手順に従って、実施例16Cからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(200mg、0.39mmol)と4-ピペリジンメタノール(135mg、1.17mmol)とを反応させて、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(36mg、16%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.70(br s, 1H), 9.10(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.27(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.48(s, 1H), 4.20-4.50(m, 3H), 3.99(s, 3H), 3.23(m, 2H), 2.96-3.00(m, 2H), 2.74-2.78(m, 2H), 2.01-2.05(m, 2H), 1.61-1.65(m, 2H), 1.27(s, 9H), 1.00-1.15(m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 591 (M+H)<sup>+</sup>.

【0455】

実施例18

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例16Dに記載される手順に従って、実施例16Cからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(200mg、0.39mmol)

とN-メチルピペラジン(0.130 mL、1.17 mmol)とを反応させて、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(18 mg、8%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.47(s, 1H), 4.26-4.30(m, 2H), 3.99(s, 3H), 2.75-2.79(m, 2H), 2.20-2.50(m, 8H), 2.13(s, 3H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 576(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0456】

## 実施例19

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例16Dに記載される手順に従って、実施例16Cからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(200 mg、0.39 mmol)(200 mg、0.39 mmol)、および1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(0.144 mL、1.17 mmol)から調製して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(28 mg、12%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59(br s, 1H), 9.01(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.47(s, 1H), 4.26-4.35(m, 3H), 3.99(s, 3H), 3.40-3.50(m, 2H), 2.75-2.79(m, 2H), 2.30-2.50(m, 9H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 606(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0457】

30

## 実施例20

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例16Dに記載される手順に従って、実施例16Cからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(200 mg、0.39 mmol)(200 mg、0.39 mmol)、およびモルホリン(0.102 mL、1.17 mmol)から調製して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(28 mg、13%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(br s, 1H), 9.08(br s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.38-7.43(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.48(s, 1H), 4.30-4.32(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.60-3.62(m, 4H), 2.80(m, 2H), 2.49-2.52(m, 4H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 563(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0458】

## 実施例21

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオ

50

## キシ)フェニル)尿素の調製

実施例 2 1 A ステップ 1 : DMF ( 8 0 m L ) に、炭酸カリウム ( 5 . 7 g 、 4 1 . 1 m m o l ) および 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 5 . 0 g 、 2 7 . 4 m m o l ) を添加した。混合物を 0 に冷却して DMF ( 1 0 m L ) 中の 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン ( 8 . 6 4 g 、 5 7 . 9 m m o l ) を 3 0 分間かけて滴下して添加した。混合物が室温になるまで一晩放置した。真空内で DMF の大部分を除去した後、残留する油を H<sub>2</sub>O で希釈し、濾過して 3 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 6 . 6 5 g 、 2 5 . 8 m m o l 、 9 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 6 1 ( d , 1 H ) , 7 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , 1 H ) , 4 . 1 2 ( t , 2 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 8 ( t , 2 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 5 ( m , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 5 9 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

## 【 0 4 5 9 】

実施例 2 1 A ステップ 2 : 実施例 1 6 A ステップ 2 に記載されるようにして、3 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 6 . 6 5 g 、 2 5 . 7 m m o l ) と硝酸とを反応させて 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 6 . 7 0 g 、 2 2 . 1 m m o l 、 8 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 6 5 ( s , 1 H ) , 7 . 3 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 6 ( t , 2 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 6 ( t , 2 H ) , 2 . 2 6 - 2 . 1 8 ( m , 2 H ) 。

20

## 【 0 4 6 0 】

実施例 2 1 A ステップ 3 : 実施例 1 6 A ステップ 3 に記載される様式に従って、10% パラジウム炭素存在下で EtOAc ( 1 0 0 m L ) 中の 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 6 . 7 0 g 、 2 2 . 1 m m o l ) と H<sub>2</sub> とを反応させて、2 - アミノ - 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 6 . 0 g 、 2 2 . 0 m m o l 、 9 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 6 . 4 9 ( b r s , 2 H ) , 6 . 3 7 ( s , 1 H ) , 3 . 9 3 ( t , 2 H ) , 3 . 8 2 - 3 . 7 1 ( m , 8 H ) , 2 . 1 4 - 2 . 0 6 ( m , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 7 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【 0 4 6 1 】

実施例 2 1 A ステップ 4 : 実施例 1 6 A ステップ 4 に記載される様式に従って、EtOAc 中の 2 - アミノ - 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル ( 6 . 0 g 、 2 1 . 9 m m o l ) とホルムアミジン塩酸塩とを反応させて、6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン ( 4 . 4 8 g 、 1 6 . 7 m m o l 、 7 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 1 0 ( b r s , 1 H ) , 8 . 0 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 4 . 1 9 ( t , 2 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 ( t , 2 H ) , 2 . 2 7 - 2 . 1 9 ( m , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 6 9 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

## 【 0 4 6 2 】

実施例 2 1 A ステップ 5 : 実施例 4 A ステップ 2 に記載される様式に従って、中間体 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン ( 3 . 5 g 、 1 3 . 0 m m o l ) と P O C l<sub>3</sub> とを反応させて、4 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン ( 3 . 2 g 、 1 1 . 2 m m o l 、 8 6 % ) を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 2 8 7 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 6 3 】

実施例 2 1 B : 実施例 1 6 C に記載される様式に従って、実施例 1 A からの 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 1 . 9 2 g 、 6 . 9 7 m m o l ) と前ステップからの 4 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン ( 2 . 0 g 、 6 . 9 7 m m o l ) とを反応させて、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ク

50

クロロプロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 ( 2 . 0 0 g、 3 . 8 m m o l、 5 5 % ) を得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( t , 1 H ) , 7 . 3 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 7 ( t , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 2 ( t , 2 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 1 . 2 9 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 2 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 4 】

実施例 2 1 C : 密封した反応フラスコ内で、 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 ( 2 0 0 m g、 0 . 3 8 m m o l ) を 3 m L の無水 D M F に溶解し、この溶液にヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 4 0 m g、 0 . 3 8 m m o l ) を添加して N - メチルピペラジン ( 0 . 1 2 7 m L、 1 . 1 4 m m o l ) がそれに続き、反応を 6 0 で 5 6 時間加熱した。終了したら 1 0 m L の水を添加して、得られた固体を濾過により除去した。6 0 分間にわたり 3 0 ~ 5 0 % の A C N / H <sub>2</sub> O 勾配を用いて、フェニル - ヘキシル逆相カラムを使用した逆相 H P L C によって固体を精製した。適切なピークを濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性化して酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮し、 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素を重量 1 5 . 7 5 m g の固体として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 8 ( s , 1 H ) , 9 . 0 0 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 2 H ) , 7 . 4 ( m , 2 H ) , 7 . 2 6 ( m , 1 H ) , 6 . 9 8 ( m , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 2 . 5 - 2 . 2 ( m , 9 H ) , 2 . 1 1 ( s , 3 H ) , 1 . 9 9 ( m , 2 H ) , 1 . 2 7 ( s , 9 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 5 9 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 5 】

実施例 2 2

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 2 1 C に記載される様式に従って、実施例 2 1 B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 ( 2 0 0 m g、 0 . 3 8 m m o l ) と、モルホリン ( 9 9  $\mu$  L、 1 . 1 4 m m o l )、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 9 9  $\mu$  L、 1 . 1 4 m m o l )、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 4 0 m g、 0 . 3 8 m m o l ) とを反応させた。6 0 で一晩加熱した後、反応を室温に冷却して 1 0 m L の水を添加した。得られた沈殿物を濾過により収集し、フェニル - ヘキシル逆相カラム上の H P L C によって、6 0 分間にわたり勾配 3 5 ~ 5 5 % のアセトニトリル / 水で溶出して精製した。主要ピークを収集し、飽和炭酸水素ナトリウムで pH 8 に中和して、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体に濃縮した。固体を 2 0 : 1 のメタノール水と共に磨砕し、固体を濾過により除去して乾燥させ 7 2 m g の標題化合物を得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( m , 2 H ) , 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 6 ( m , 1 H ) , 6 . 9 9 ( m , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 5 8 ( m , 4 H ) , 2 . 5 - 2 . 3 5 ( m , 6 H ) , 1 . 9 7 ( m , 2 H ) , 1 . 3 0 ( s , 9 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 5 7 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 6 】

実施例 2 3

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 2 1 C の手順を使用して、N - メチルピペラジンをピペリジン ( 0 . 1 1 3 m L 、 1 . 1 4 m m o l ) で置き換えて標題化合物を調製した。標題化合物 ( 3 8 . 7 6 m g ) を単離した。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 6 4 ( s , 1 H ) , 9 . 0 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 2 H ) , 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 5 ( m , 1 H ) , 6 . 9 8 ( m , 1 H ) , 6 . 4 8 ( s , 1 H ) , 4 . 2 3 ( m , 2 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 2 . 4 - 2 . 2 ( m , 6 H ) , 2 . 0 ( m , 2 H ) , 1 . 5 ( m , 4 H ) , 1 . 3 ( m , 1 1 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 5 7 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 7 】

実施例 2 4

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 2 1 C の手順を使用して、N - メチルピペラジンを 4 - ピペリジンメタノール ( 1 3 1 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) で置き換えて標題化合物を調製した。精製を同一条件下で実施した。標題化合物 ( 2 7 . 3 m g ) を単離した。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 8 ( s , 1 H ) , 9 . 0 0 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d , 2 H ) , 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 3 9 ( m , 1 H ) , 4 . 2 ( m , 2 H ) , 3 . 9 5 ( s , 3 H ) , 3 . 2 0 ( m , 2 H ) , 2 . 9 0 ( m , 2 H ) , 2 . 4 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 - 1 . 8 ( m , 4 H ) , 1 . 6 ( m , 2 H ) , 1 . 3 ( s , 9 H ) , 1 . 2 ( m , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 6 0 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 8 】

実施例 2 5

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 2 1 C の手順を使用して、N - メチルピペラジンを 1 - メチルスルホニルピペラジン ( 1 8 2 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) で置き換えて標題化合物を調製した。精製を同一条件下で実施した。標題化合物 ( 5 2 . 6 9 m g ) を単離した。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 7 ( s , 1 H ) , 9 . 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 2 H ) , 7 . 3 7 ( m , 2 H ) , 7 . 2 3 ( m , 1 H ) , 6 . 9 7 ( m , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 3 ( m , 2 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 1 0 ( m , 4 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 0 0 ( m , 2 H ) , 1 . 3 7 ( s , 9 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 6 5 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 4 6 9 】

実施例 2 6

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素の調製

実施例 2 1 B からの中間体 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 2 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) を N , N ' - ジメチルホルムアミド ( 2 m L ) 中で、チオモルホリン - 1 , 1 - 二酸化物 ( 1 5 4 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) 、 ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 4 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) 、 および N , N ' - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 3 5 μ L 、 0 . 7 6 m m o l ) によって処理した。混合物を 6 0 °C で 5 6 時間加熱して、室温に冷却した。水を添加して固体を漉し取り乾燥

10

20

30

40

50

させた。粗製固体を分取HPLC (Phenomenexフェニルヘキシル逆相カラム) によって精製し、得られた固体を水および数滴のメタノールと共に磨砕し、次に漉し取って高真空下で乾燥させ1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{6-[3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-7-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ}-フェニル)-尿素(46.40mg、20%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.62(bs, 1H), 9.04(bs, 1H), 8.56(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.97(d, 1H), 6.47(s, 1H), 4.25-4.21(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.34(bs, 4H), 2.93(bs, 4H), 2.68-2.64(m, 2H), 1.99-1.96(m, 2H), 1.18(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 625 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0470】

## 実施例27

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例27Aステップ1: 4-(3-クロロ-プロポキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル(12g、65.8mmol)および炭酸カリウム(36.3g、263mmol)のDMF(100mL)中の溶液に、1-ブロモ-3-クロロ-プロパン(32.5mL、329mmol)を添加した。混合物を周囲温度で15時間攪拌した。反応の完了をTLCによりモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、酢酸エチル層を水および鹼水で洗浄した。有機層を乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)濃縮し、4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル(15g、88%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65(d, 1H), 7.52(s, 1H), 6.88(d, 1H), 4.20(t, 2H), 3.90(s, 6H), 3.75(t, 2H), 2.30(q, 2H)。

## 【0471】

実施例27Aステップ2: ステップ1からの中間体(26.4g、102mmol)を酢酸(185mL)に取り込んで無水酢酸(15mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、90%硝酸(15mL)を添加した。反応混合物を周囲温度で10~15分間攪拌し、次に50℃で3時間加熱した。反応の完了をLCMSによってモニターした。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮して黄色固体の純粋化合物4-(3-クロロ-プロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸メチルエステル(29.14g、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.68(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.24(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.77(t, 2H), 2.21(q, 2H)。

## 【0472】

実施例27Aステップ3: ステップ2からの中間体(29.14g、95.8mmol)の酢酸エチル:メタノール(3:1、1L)中の溶液に10%Pd/C(3g)を添加した。混合物をH<sub>2</sub>下で12時間攪拌した。反応の完了をLCMSによってモニターした。セライトパッドを使用して反応混合物を濾過し、過剰な酢酸エチルで洗浄した。濾液を蒸発させて乾燥し、純粋な2-アミノ-4-(3-クロロ-プロポキシ)-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル(24.2g、94%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.13(s, 1H), 6.43(s, 2H), 6.39(s, 1H), 4.04(t, 2H), 3.80(t, 2H), 3.74(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.19(m, 2H), LC-MS(ESI) m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0473】

10

20

30

40

50

実施例 27A ステップ 4: ステップ 3 からの中間体 (4.2 g、15.35 mmol) のエタノール中の溶液に、ホルムアミジン塩酸塩 (2.97 g、36.96 mmol) を添加した。密封管内で混合物を 140 で 12 時間加熱した。反応の完了を LCMS によってモニターした。形成した沈殿を濾過してエタノールで洗浄し、乾燥させて純粋化合物 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - オール (2.32 g、56%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.93 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 2.23 (t, 2H); LC-MS (ESI) m/z 269 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0474】

実施例 27A ステップ 5: 圧力容器内で、ステップ 4 からの中間体 (3.00 g、11.16 mmol) のトルエン (30 mL) 中の溶液に、オキシ塩化リン (8 mL) を添加した。混合物を 125 で 5 時間加熱した。反応の完了を LCMS によってモニターした。混合物を濃縮して乾燥させ、過剰な酢酸エチルを添加した。溶液を水および鹼水で洗浄して乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して純粋化合物 4 - クロロ - 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン (2.51 g、78%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.85 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 2.25 (q, 2H); LC-MS (ESI) m/z 287 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0475】

実施例 27B: 実施例 1A からの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 尿素 (300 mg、1.089 mmol) および前ステップからの (4 - クロロ - 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン (343.96 mg、1.119 mmol) の THF 中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (532.2 mg、1.63 mmol) を添加して、混合物を 50 で 12 時間加熱した。反応の完了を LCMS によってモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、酢酸エチル層を水および鹼水で連続して洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して乾燥させた。粗製化合物をカラムクロマトグラフィーによって精製して純粋化合物 1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (310 mg、61%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.55 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0476】

実施例 27C: 密封した反応器内で、前ステップからの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (300 mg、0.57 mmol) を 10 mL の乾燥 DMF に溶解した。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (220 mg、1.7 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (210 mg、0.57 mmol)、およびモルホリン (149 mg、1.7 mmol) を添加した。反応を 60 で 48 時間加熱した。次に溶液を 100 mL の水中に注いで酢酸エチルで 3 回抽出し、抽出物を合わせて鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ濾過して濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して、18 カラム体積の 1 ~ 12% のメタノール / ジクロロメタン勾配で溶出して精製した。適切なピークを濃縮し、次に 13 mL のジクロロメタンに溶解した。これに 3 mL のエーテル中の 1 M HCl を添加して、溶液を濃縮して固体にした。固体を最小量のメタノールに溶解し、エーテルを添加して塩を

10

20

30

40

50

沈殿させた。得られた沈殿物を真空濾過により収集して、標題化合物(264 mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.7(s, 1H), 9.76(s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.62(m, 2H), 7.5-7.3(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.48(s, 1H), 4.36(m, 2H), 4.04(s, 6H), 3.54(m, 4H), 3.30(m, 3H), 3.2(m, 2H), 2.3(m, 3H), 1.30(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 577(M+H)

## 【0477】

## 実施例28

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例27Bからの(1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-尿素(225 mg、0.427 mmol)のDMF(3 mL)中の溶液にN-メチルピペラジン(0.142 mL、1.281 mmol)を添加し、ジイソプロピルエチルアミン(0.223 mL、1.281 mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(157.72 mg、0.427 mmol)がそれに続いた。反応混合物を60 で15時間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を(フェニル-ヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒A=0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B=0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出される)分取HPLCによって精製した。適切な画分を濃縮し、エーテルによる磨砕がそれに続いて、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(46 mg、18%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.68(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.40(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.50(s, 1H), 4.25(m, 2H), 3.98(s, 3H), 2.55-2.30(m, 10H), 2.15(s, 3H), 1.98(m, 2H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 590(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0478】

## 実施例29

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例28に記載される様式に従って、実施例27Bからの(1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-尿素(225 mg、0.427 mmol)とピペリジン-4-イル-メタノール(147 mg、1.281 mmol)とを反応させて、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(86 mg、33%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.35(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.45(s, 1H), 4.40(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.80(d, 2H), 2.45(m, 2H), 2.10-1.85(m, 4H), 1.65(d, 2H), 1.30(s, 10H), 1.15(m, 2H); LC-MS(ESI)m/z 605(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0479】

10

20

30

40

50

## 実施例 30

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 27B からの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (225 mg、0.427 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液に 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール (0.157 mL、1.281 mmol) を添加して、ジイソプロピルエチルアミン (0.223 mL、1.281 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (157.72 mg、0.427 mmol) がそれに続いた。反応混合物を 60 で 2 日間加熱した。生成物の形成を LCMS によって判定した。粗製反応混合物を (フェニル - ヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN の勾配で溶出される) 分取 HPLC によって精製し、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (68 mg、26%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.45 (br s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.50 - 2.25 (m, 12H), 2.00 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 620 (M + H)<sup>+</sup>。

【0480】

## 実施例 31

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [3 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素の調製

実施例 28 に記載される様式に従って、実施例 27B からの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (225 mg、0.427 mmol) とピロリジン - 3 - オール (0.103 mL、1.281 mmol) とを反応させて、1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [3 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素 (16 mg、4%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.70 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.25 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.80 - 2.30 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 577 (M + H)<sup>+</sup>。

【0481】

## 実施例 32

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 30 に記載される様式に従って、実施例 27B からの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (225 mg、0.427 mmol) と 1 - メタンサルホニル - ピペラジン (140.2 mg、0.854 mmol) とを反応させて、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3

10

20

30

40

50

- (3 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (51 mg、18%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 2.88 (s, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 654 (M + H)<sup>+</sup>。

【0482】

実施例 33

10

(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 27B からの (1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (102 mg、0.194 mmol)、(S) - 3 - ピロリジノール (51 mg、0.582 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (75 mg、0.582 mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (71 mg、0.194 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液を攪拌しながら 60 で 20 時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) の間で分配し、有機層を分離して鹼水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させて (MgSO<sub>4</sub>) 減圧下で濃縮した。残留物を (フェニル - ヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN および溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O の勾配で溶出される) 分取 HPLC によって精製した。画分を合わせて飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、水層をジクロロメタン中の 20% メタノール (2 x 50 mL) の混合物で抽出した。減圧下での濃縮により、(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (16 mg、14%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.34 - 4.40 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.00 - 3.20 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.68 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.10 - 2.30 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.26 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 577 (M + H)<sup>+</sup>。

20

30

【0483】

実施例 34

(R) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

40

実施例 27B からの (1 - (5 - Tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (210 mg、0.4 mmol) を N, N' - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中で、(R) - (+) - 3 - ピロリジノール (65 μL、0.8 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (148 mg、0.4 mmol)、および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン (69 μL、0.4 mmol) によって処理した。混合物を 50 で 5 時間攪拌した。室温への冷却後、水 (4 mL) を添加して沈殿した固体を漉し取って乾燥させた。固体残留物を分取 HPLC (フェニルヘキシル逆相カラム) によって精製した。得られた固体を水と共に破砕して、(R) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (3 - (3 - ヒドロキシピロリジン -

50

1 - イル) プロポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (37.76 mg、16%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.40 - 2.19 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.67 - 1.4 (m, 1H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 77 (M+H)<sup>+</sup>。

【0484】

10

実施例 35

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製  
 実施例 35 A ステップ 1: 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (10 g、54.8 mmol) および炭酸カリウム (22.75 g、164.4 mmol) の DMF (100 mL) 中の溶液に、1 - プロモ - 2 - クロロ - エタン (22.7 mL、274 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 3 時間加熱し TLC によりモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、酢酸エチル層を水および鹹水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (13.1 g、97%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.65 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.90 (m, 8H)。

20

【0485】

実施例 35 A ステップ 2: 中間体 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 3 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (2.7 g、11.03 mmol) を酢酸 (30 mL) に取り込んで、無水酢酸 (6 mL) を添加した。溶液を 0 °C に冷却し、90% 硝酸 (2 mL) を添加した。反応混合物を周囲温度で 10 ~ 15 分間攪拌し、次に 50 °C で 2 時間加熱した。反応の完了を TLC によりモニターした。反応混合物を冷却し破砕氷片上に注いだ。形成した沈殿を濾過して乾燥させ、純粋な 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル (2.73 g、85%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 5H), 3.80 (m, 3H)。

30

【0486】

実施例 35 A ステップ 3: 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル (2.7 g、9.32 mmol) の酢酸エチル (30 mL) 中の溶液に 10% Pd/C (405 mg) を添加して、混合物を H<sub>2</sub> 下で 12 時間攪拌した。反応の完了を LCMS によってモニターした。反応混合物をセライトパッドを使用して濾過し、過剰な酢酸エチルで洗浄し、蒸発させ乾燥させて純粋な 2 - アミノ - 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (2.40 g、99%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.15 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), LC-MS (ESI) m/z 260 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0487】

実施例 35 A ステップ 4: 2 - アミノ - 4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (2.4 g、9.24 mmol) のエタノール中の溶液に、ホルムアミジン塩酸塩 (2.97 g、36.96 mmol) を添加した。密封管内で混合物を 130 °C で 8 時間加熱した。形成した沈殿を濾過してエタノールで洗浄し、乾燥させて純粋化合物 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - オール (2.25 g、96%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DM

50

SO-d<sub>6</sub>) 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), LC-MS (ESI) m/z 255 (M+H)<sup>+</sup>.

【0488】

実施例35Aステップ5：圧力容器内で、4-クロロ-7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン4-クロロ-7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン(3.00g、11.77mmol)のトルエン(25mL)中の溶液にオキシ塩化リン(5mL)を添加して、混合物を125℃で5時間加熱した。反応の完了をLCMSによってモニターした。混合物を蒸発させて乾燥し、次に過剰な酢酸エチルを添加した。溶液を水および鹼水で洗浄し、乾燥させて(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)次に濃縮し、純粋化合物4-クロロ-7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン(2.5g、78%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.95 (s, 3H)。LC-MS (ESI) m/z 273 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0489】

実施例35B：実施例1Aからの(1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシ-フェニル)-尿素、300.13mg、1.098mmol)および前ステップからの(4-クロロ-7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン(300mg、1.098mmol)のTHF中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(532.7mg、1.64mmol)を添加して混合物を50℃で12時間加熱した。反応の完了をLCMSによってモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、溶液を水および鹼水で連続して洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)濃縮して乾燥させ、純粋化合物1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-尿素(525mg、93%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.00 (m, 5H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0490】

実施例35C：実施例35Bからの1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-尿素(225mg、0.439mmol)のDMF(3mL)中の溶液にモルホリン(114.86mg、1.318mmol)を添加して、ジイソプロピルエチルアミン(0.229mL、1.318mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(162.3mg、0.439mmol)がそれに続いた。反応混合物を60℃で3日間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を分取HPLC(溶媒A=0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B=0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出されるphenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(51mg、21%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60-7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 4H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0491】

実施例36

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 35B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.439 mmol ) の DMF ( 3 mL ) 中の溶液に N - メチルピペラジン ( 0.146 mL、1.317 mmol ) を添加して、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.229 mL、1.317 mmol ) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 162.15 mg、0.439 mmol ) がそれに続いた。反応混合物を 60 で 2 日間加熱した。生成物の形成を LCMS によって判定した。粗製反応混合物を分取 HPLC ( 溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN の勾配で溶出される phenomenex フェニルヘキシル逆相カラム ) によって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 21 mg、8% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.80 ( s, 1H ), 9.32 ( s, 1H ), 8.55 ( s, 1H ), 7.55 ( d, 2H ), 7.40 ( m, 2H ), 7.25 ( s, 1H ), 6.98 ( m, 1H ), 6.48 ( s, 1H ), 4.30 ( m, 2H ), 4.00 ( s, 3H ), 2.82 - 2.25 ( m, 10H ), 2.15 ( s, 3H ), 1.28 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 576 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0492 】

実施例 37

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 7 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素の調製

実施例 36 に記載される様式に従って、実施例 35B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.427 mmol ) およびピペリジン - 4 - イル - メタノール ( 0.103 mL、1.281 mmol ) を反応させて、1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 7 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素 ( 41 mg、16% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.65 ( s, 1H ), 9.15 ( s, 1H ), 8.55 ( s, 1H ), 7.55 ( d, 2H ), 7.38 ( m, 2H ), 7.25 ( d, 1H ), 6.95 ( d, 1H ), 6.45 ( s, 1H ), 4.45 ( br s, 1H ), 4.30 ( m, 2H ), 3.98 ( s, 3H ), 3.25 ( m, 2H ), 3.00 ( m, 2H ), 2.75 ( m, 2H ), 2.00 ( m, 2H ), 1.65 ( d, 2H ), 1.25 ( s, 10H ), 1.15 ( m, 2H ); LC - MS ( ESI ) m / z 591 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0493 】

実施例 38

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 36 に記載される様式に従って、実施例 35B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.427 mmol ) および 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール ( 0.161 mL、1.317 mmol ) を反応させた。1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキ

10

20

30

40

50

シ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (33 mg、13%) が白色固体として単離された。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.70 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.85 - 2.30 (m, 12H), 1.25 (m, 9H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0494】

## 実施例39

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素の調製

実施例35Bからの1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (225 mg、0.439 mmol) のDMF (3 mL) 中の溶液にチオモルホリン - 1, 1 - 二酸化物 (178 mg、1.317 mmol) を添加して、ジイソプロピルエチルアミン (0.229 mL、1.317 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (162.15 mg、0.439 mmol) がそれに続いた。反応混合物を60 で5日間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を(フェニル - ヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出される)分取HPLCによって精製し、1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素 (29 mg、11%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80 - 9.15 (br s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 611 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0495】

## 実施例40

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例40Aステップ1: 100 の2.5M NaOH (水溶液) (10 mL) 中の5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (1.0 g、6.0 mmol) に35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 mL) を10分間かけて滴下して添加し、混合物を加熱して一晚還流させた。溶液を10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で酸性化しEtOAc (2 x 100 mL)で抽出して、合わせた有機層をH<sub>2</sub>Oおよび鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濾過し、真空内で濃縮して5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸 (1.03 g、5.63 mmol、94%) を得た。LC-MS (ESI) m/z 182 (M-H)<sup>+</sup>。

## 【0496】

実施例40Aステップ2: MeOH (125 mL) に5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸 (1.02 g、5.6 mmol) を添加して、塩化チオニル (約4 mL) の滴下添加がそれに続き、混合物を加熱して一晚還流させた。溶液を室温に冷却して真空内で濃縮し、MeOHから2回再濃縮してEtOAcに溶解し、H<sub>2</sub>Oおよび鹹水で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ濾過し、真空内で濃縮して5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル (1.09 g、5.5 mmol、98%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.38 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 196 (M

10

20

30

40

50

- H)<sup>+</sup>。

【0497】

実施例40Aステップ3: DMF (50 mL)中の5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(1.08 g、5.5 mmol)に炭酸カリウム(1.52 g、11 mmol)を添加して、1-ブromo-2-メトキシエタン(1.55 mL、16.4 mmol)がそれに続き、混合物60で一晩加熱した。室温への冷却後、反応をH<sub>2</sub>Oで希釈してEtOAcで抽出し、有機層をH<sub>2</sub>Oおよび鹹水で洗浄して、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ濾過し、真空内で濃縮してカラムクロマトグラフィー(12~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、5-(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル(1.08 g、4.2 mmol、77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.13(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.29(d, 1H), 4.29(dd, 2H), 3.86(s, 3H), 3.68(dd, 2H), 3.31(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 256(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0498】

実施例40Aステップ4: アルゴン下の5-(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸メチル(1.08 g、4.2 mmol)に10%パラジウム炭素およびMeOH(20 mL)を添加した。フラスコをH<sub>2</sub>(g)でフラッシュし、H<sub>2</sub>(1気圧)下で30分間攪拌した。セライトを通して混合物を濾過し、真空内で濃縮して2-アミノ-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(964 mg、4.2 mmol、100%)を得た。LC-MS(ESI)m/z 226(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0499】

実施例40Aステップ5: 無水EtOH(25 mL)中の2-アミノ-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸メチル(964 mg、4.2 mmol)にホルムアミジン塩酸塩(1.4 g、17.2 mmol)を添加して、混合物を密封管内で130で一晩加熱した。混合物を室温に冷却して濾過し、4-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(871 mg、4.0 mmol、95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.42(br s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 4.21(dd, 2H), 3.70(dd, 2H), 3.32(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 221(M+H)<sup>+</sup>。

30

【0500】

実施例40Aステップ6: 実施例4Aステップ2に記載されるようにして、4-ヒドロキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(870 mg、3.9 mmol)とPOCl<sub>3</sub>とを反応させ、4-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(662 mg、2.8 mmol、71%)を得た。LC-MS(ESI)m/z 239(M+H)<sup>+</sup>。

【0501】

実施例40B: 実施例16Cの手順を使用して、実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(138 mg、0.5 mmol)および実施例40Aステップ5からの4-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(119 mg、0.5 mmol)から、標題化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(25~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(45 mg、0.094 mmol、20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59(s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.74-7.64(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.27(d, 1H), 6.99(d, 1H), 6.48(s, 1H), 4.37-4.31(m, 2H), 3.78-3.71(m, 2H), 3.34(s, 3H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 478(M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0502】

## 実施例41

1 - (5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例41Aステップ1: DMF (80 mL)に、炭酸カリウム (5.7 g、41.1 mmol) および3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル (5.0 g、27.4 mmol) を添加した。混合物を0 に冷却し、DMF (10 mL) 中の1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (8.64 g、57.9 mmol) を30分間かけて滴下して添加した。混合物が室温になるまで一晩放置した。真空内でDMFの大部分を除去した後、残留する油をH<sub>2</sub>Oで希釈して濾過し、3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル (6.65 g、25.8 mmol、94%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.61 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 259 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0503】

実施例41Aステップ2: 実施例16Aステップ2に記載される様式に従って、3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル (6.65 g、25.7 mmol) と硝酸とを反応させて、5 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル (6.70 g、22.1 mmol、86%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H)。

20

## 【0504】

実施例41Aステップ3: 実施例16Aステップ3に記載される様式に従って、実施例16Aステップ3に記載されるようにして、EtOAc (100 mL) 中の5 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル (6.70 g、22.1 mmol) と10%パラジウム炭素とを反応させて、2 - アミノ - 5 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル (6.0 g、22.0 mmol、99%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.18 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 8H), 2.14 - 2.06 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 274 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0505】

実施例41Aステップ4: 実施例16Aステップ4に記載される様式に従って、実施例16Aステップ4のようにして、EtOAc中の前ステップからの2 - アミノ - 5 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシ安息香酸メチル (6.0 g、21.9 mmol) とホルムアミジン塩酸塩とを反応させて、6 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン (4.48 g、16.7 mmol、76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.10 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 269 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【0506】

実施例41Bステップ1: N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL、アルゴンでパージ) に、炭酸セシウム (1.43 g、4.4 mmol) および前ステップからの6 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン (1.08 g、4.0 mmol) を添加し、その時点でメタンチオール (g) を反応中に10分間吹き込んだ。混合物を室温でさらに60分間攪拌して、H<sub>2</sub>O中に注いで濾過し、4 - ヒドロキシ - 7

50

-メトキシ-6-(3-(メチルチオ)プロポキシ)キナゾリン(877 mg、3.13 mmol、78%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.07 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>。

【0507】

実施例41Bステップ2:0 のジクロロメタン(20 mL)に4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(3-(メチルチオ)プロポキシ)キナゾリン(870 mg、3.1 mmol)を添加し、3-クロロ過安息香酸(2.7 g、15.7 mmol)がそれに続いた。溶液を10分間攪拌し、DCMで希釈して濾過し、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン(710 mg、2.28 mmol、73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.07 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0508】

実施例41Bステップ3:実施例4Aステップ2に記載される様式に従って、前ステップからの中間体4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン(700 mg、2.24 mmol)とPOCl<sub>3</sub>とを反応させて、4-クロロ-7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン(480 mg、1.45 mmol、65%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 331 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0509】

実施例41C:実施例1Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(124 mg、0.45 mmol)を無水テトラヒドロフラン(2.5 mL)中の炭酸セシウム(294 mg、0.90 mmol)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌した。次に前ステップからの4-クロロ-7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン(149 mg、0.45 mmol)を懸濁液に添加して、混合物を60 で2時間加熱した。室温への冷却後、粗製混合物を酢酸エチル/水に取り込んで抽出した。有機画分を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(フェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(10.3 mg、4%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.64 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0510】

実施例42

1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例42Aステップ1:実施例122Aステップ1で4-メチル-3-オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、エチル2-イソブチレート(10 g、74.62 mmol)から調製して、4-フルオロ-4-メチル-3-オキソペンタンニトリ

50

ル (8 g、83%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.82 (s, 2H), 1.54 (d, J = 21 Hz, 6H)。

## 【0511】

実施例 42A ステップ 2: 実施例 122A ステップ 2 で 3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - アミンについて記載される方法に従って、4 - フルオロ - 4 - メチル - 3 - オキサベンタンニトリル (6 g、47 mmol) から調製して、3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - アミン (4.83 g、71%) を淡黄色固体として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.19 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 1.68 (d, J = 21 Hz, 6H); LC - MS (ESI) m/z 145 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0512】

実施例 42A ステップ 3: 実施例 122A ステップ 3 でフェニル 3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イルカルバメートについて記載される方法に従って、3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - アミン (4.83 g、33.54 mmol) から調製して、フェニル 3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イルカルバメート (6.04 g、68%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.80 (br s, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 1.74 (d, J = 21 Hz, 6H); LC - MS (ESI) m/z 265 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0513】

実施例 42B: THF (10 mL) に前ステップからのフェニル 3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イルカルバメート (500 mg、1.9 mmol)、3 - アミノフェノール (207 mg、1.9 mmol)、およびジメチルアミノピリジン (60 mg、0.5 mmol) を添加して、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空内で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー (10 ~ 50% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) 尿素 (390 mg、1.4 mmol、74%) を得た。LC - MS (ESI) m/z 280 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0514】

30

実施例 42C: 実施例 16C に記載される手順を使用して、1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) 尿素 (84 mg、0.3 mmol) および実施例 41B ステップ 1 からの 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) キナゾリン (76 mg、0.23 mmol) から標題化合物を調製し、粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (25 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (メチルスルホニル) プロポキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (81 mg、0.14 mmol、61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.42 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.66 (d, 6H); LC - MS (ESI) m/z 574 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【0515】

## 実施例 43

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 43A: 7 - (ベンジルオキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オン (5 g、19. 50

50

8 mmol) を塩化チオニル (50 mL) および無水 N, N' - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) で処理して、80 で 1.5 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して残留物をジクロロメタンに溶解し、0 に冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH を塩基性 (pH = 8) に調節した。有機層を分離して水を酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮して 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロキナゾリン (4.75 g, 89%) を得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.13 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 5.35 (s, 2H); LC - MS (ESI) m/z 271 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0516】

実施例 43B ステップ 1: 実施例 41C に記載される手順に続いて、実施例 1A からの 1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) 尿素 (1.02 g, 3.7 mmol) と、7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロキナゾリン (1 g, 3.7 mmol) および炭酸セシウム (24 g, 7.4 mmol) とを無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中で反応させて、混合物を 50 で一晩加熱した。粗生成物をジクロロメタンと共に磨砕して、1 - (3 - (7 - (ベンジルオキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (725 mg, 38%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 9H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 510 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0517】

実施例 43B ステップ 2: 1 - (3 - (7 - (ベンジルオキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (725 mg, 1.42 mmol) をトリフルオロ酢酸 (7 mL) で処理して、85 で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル / 水に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム (pH = 8) で中和して、有機層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した後、有機画分を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。固体を酢酸エチルと共に磨砕し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (358 mg, 60%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 420 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0518】

実施例 43B ステップ 3: 1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (126 mg, 0.3 mmol) を無水 N, N' - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中で炭酸セシウム (117 mg, 0.36 mmol) によって処理し、室温で 30 分間攪拌した。2 - プロモエチルメチルエーテル (50 mg, 0.36 mmol) を添加して、混合物を 50 で一晩攪拌した。炭酸セシウムを漉し取って、残留物分取 HPLC (フェニルヘキシル逆相カラム) によって精製し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (21.16 mg, 15%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.58 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC

10

20

30

40

50

- MS (ESI) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>。

【0519】

実施例44

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例44Aステップ1: DMSO (2.75 mL、38.3 mmol) に3-アミノチオフェノール (4.07 mL、38.3 mmol) を添加して、混合物を90 で4時間で、加熱し、次に6N HCl (40 mL) 中に注いだ。黄色固体を濾過して真空下で乾燥させ、3,3'-ジスルファンジイルジアニリン-xHCl (6.7 g、17.23 mmol) を得た。LC-MS (ESI) m/z 249 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0520】

実施例44Aステップ2: DMF (50 mL) にトリエチルアミン (10 mL)、3,3'-ジスルファンジイルジアニリン-xHCl (1.98 g) および5-tert-ブチル-3-イソシアナトイソキサゾール (1.81 g、11 mmol) を添加して、混合物を50 で一晩加熱した。室温への冷却後、反応をH<sub>2</sub>O中に注いでEtOAc (2x250 mL) で抽出し、有機層を合わせて鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濾過し、真空内で濃縮してカラムクロマトグラフィー (25~100%のEtOAc/ヘキサン) によって精製し、1,1'-(3,3'-ジスルファンジイルビス(3,1-フェニレン))ビス(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素) (2.2 g、3.8 mmol) を得た。LC-MS (ESI) m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0521】

実施例44Aステップ3: 氷酢酸 (40 mL) に1,1'-(3,3'-ジスルファンジイルビス(3,1-フェニレン))ビス(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)尿素) (2.2 g、3.8 mmol) および亜鉛末 (1.24 g、19 mmol) を添加した。混合物を50 で一晩加熱して室温に冷却し、AcOHをデカントして濃縮した。粗製固体を1N NaHSO<sub>4</sub>水溶液中で超音波処理し、EtOAcで抽出して有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (15~50%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素 (1.08 g、3.7 mmol、49%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.51 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0522】

実施例44B: 0 に冷却された無水テトラヒドロフラン (2 mL) 中の水素化ナトリウム (11 mg、0.44 mmol) の懸濁液に、前ステップからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素 (117 mg、0.40 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) 中の溶液として添加して、混合物を0 で30分間攪拌した。この懸濁液に実施例41Bステップ1からの4-クロロ-7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン (133 mg、0.40 mmol) を添加して、得られた混合物を0 で攪拌し、緩慢に室温になるまで放置した。さらに1時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル/水に取り込んで抽出した。有機層を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (Phenomenexフェニルヘキシル逆相カラム) によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(3-(メチルスルホニル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (10.30 mg、4%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.73 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H)

40

50

), 4.01 (s, 3H), 3.35 (2H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (bs, 2H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 586 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0523】

## 実施例45

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

無水テトラヒドロフラン(8mL)中で、実施例44Aに記載される1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素(223mg、0.83mmol)を炭酸セシウム(325mg、1.0mmol)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌した。実施例15Aからの4-クロロ-7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(149mg、0.45mmol)を懸濁液に添加して、混合物を50℃で一晩加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(1:1の酢酸エチル/ジクロロメタン)によって精製して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(218mg、50%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

## 【0524】

## 実施例46

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

THF(20mL)中の水素化ナトリウム(53mg、2.2mmol)スラリーに、前述のようにして調製された実施例44Aに記載されるチオール(582mg、2.0mmol)を添加して、ガス発生が止むまで溶液を室温で攪拌した。さらに30分間の攪拌後、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(448mg、2.0mmol)を添加した。室温で4時間攪拌した後、反応を真空内で濃縮した。得られた固体をEtOAcで希釈し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液および鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ濾過して真空内で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(25~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素を白色固体として得た。化合物をEtOAc(5mL)に溶解し、ジオキサン(0.2mL、0.8mmol)中の4N HClを添加した。混合物を超音波処理し、攪拌して真空内で濃縮して、生成物(300mg、0.58mmol、29%)を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.74 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0525】

## 実施例47

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例46に記載されるようにして、実施例44Aに記載される1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素(87mg、0.3mmol)および実施例4Aステップ2からの4-クロロ-6,7-ジフルオロキナゾリン(60mg、0.3mmol)から標題化合物を調製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジフルオロキナゾリン-

50

4 - イルチオ)フェニル)尿素 (50 mg、0.11 mmol、37%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.61 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 478 (M + Na)<sup>+</sup>。

## 【0526】

## 実施例48

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例46に記載されるようにして、実施例44Aに記載される1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - メルカプトフェニル)尿素 (116 mg、0.4 mmol) および4 - クロロ - 7 - メトキシキナゾリン (78 mg、0.4 mmol) から標題化合物を調製し、その対応する塩酸塩を実施例X4ステップ2に記載されるようにして調製し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (143 mg、0.30 mmol、75%) を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0527】

## 実施例49

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例46に記載されるようにして、実施例44Aに記載される1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - メルカプトフェニル)尿素 (87 mg、0.3 mmol) および4 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン (59 mg、0.3 mmol) から標題化合物を調製し、その対応する塩酸塩を実施例4Bステップ2に記載されるようにして調製し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (76 mg、0.15 mmol、50%) を一塩酸塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.75 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 450 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0528】

## 実施例50

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル]尿素の調製

実施例44Aに記載される1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - メルカプトフェニル)尿素 (0.146 g、0.5 mmol)、実施例6Bステップ1からの4 - クロロ - 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン (0.12 g、0.5 mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.161 mg、0.5 mmol) のイソプロパノール (10 mL) 中の混合物を70 °Cで7時間加熱した。それを水で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それをEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキ

10

20

30

40

50

シキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル]尿素(0.118 g、48%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.3(br, 1H), 8.74(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.37(m, 3H), 7.25(1H), 5.91(s, 1H), 4.29(q, 2H), 4.06(s, 3H), 1.58(t, 3H), 1.32(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 494(M+H)<sup>+</sup>。

【0529】

#### 実施例 5 1

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (6, 7 - ジエトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル]尿素の調製

実施例 5 0 に記載されるようにして、実施例 4 4 A に記載される中間体 1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - メルカプトフェニル)尿素(0.117 g、0.4 mmol)と、実施例 1 3 A からの 4 - クロロ - 6, 7 - ジエトキシキナゾリン(0.101 g、0.4 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.130 g、0.4 mmol)とをイソプロパノール(10 mL)中において 70 で 4 時間反応させ、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - [3 - (6, 7 - ジエトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル]尿素(0.131 g、65%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.59(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.33(m, 2H), 7.29(d, 1H), 6.49(s, 1H), 4.26(m, 4H), 1.45(m, 6H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 508(M+H)<sup>+</sup>。

【0530】

#### 実施例 5 2

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ]フェニル}尿素塩酸塩の調製

実施例 5 2 A : 実施例 5 0 に記載されるようにして、実施例 4 4 A に記載される中間体 1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - メルカプトフェニル)尿素(0.105 g、0.36 mmol)と、実施例 7 A からの 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン(0.134 g、0.5 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.325 g、1 mmol)とをイソプロパノール(8 mL)中において 70 で 4 時間反応させ、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ]フェニル}尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.58(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.37(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28(m, 1H), 6.49(s, 1H), 4.33(t, 2H), 4.00(s, 3H), 3.76(t, 2H), 3.34(s, 3H), 1.28(s, 9H)。

【0531】

実施例 5 2 B : 実施例 6 B ステップ 2 に記載される様式に従って、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ]フェニル}尿素に、Et<sub>2</sub>O 溶液中の 1.0 M HCl(2 当量)を添加し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ]フェニル}尿素塩酸塩(0.16 g、80%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.65(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.38(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.28(d, 1H), 6.49(s,

1 H), 4.34 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>.

【0532】

実施例 53

1 - { 3 - [ 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素塩酸塩の調製

実施例 53A : 実施例 50 に記載されるようにして、実施例 44A に記載される中間体 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 0.117 g、0.4 mmol )、実施例 12A からの 4 - クロロ - 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン ( 0.125 g、0.4 mmol )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.20 g、0.6 mmol ) のイソプロパノール ( 5 mL ) 中の混合物を 90 で一晩加熱し、1 - { 3 - [ 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.58 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

【0533】

実施例 53B : 実施例 6B ステップ 2 に記載されるようにして、1 - { 3 - [ 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および MeOH 中の溶液に 1.0 M HCl / Et<sub>2</sub>O 溶液 ( 2 当量 ) を添加して、1 - { 3 - [ 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素塩酸塩 ( 0.098 g、40% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.66 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>。

【0534】

実施例 54

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素塩酸塩の調製

実施例 54A : 実施例 50 に記載される手順に従って、実施例 44A に記載される中間体 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 0.105 g、0.36 mmol )、実施例 14A に記載される 4 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン ( 0.111 g、0.5 mmol )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.326 g、1 mmol ) のイソプロパノール ( 7 mL ) 中混合物を 60 で 2 時間加熱して、1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素を固体として得た。

【0535】

実施例 54B : 実施例 6B ステップ 2 に記載される手順に従って、1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および MeOH 中の溶液に 1.0 M HCl / Et<sub>2</sub>O 溶液を添加して、1 - ( 5 - tert

- ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - [ 3 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] ジオキシノ [ 2 , 3 - g ] キナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル ] 尿素塩酸塩 ( 0 . 1 1 3 g、6 1 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 6 6 ( s , 1 H ) , 9 . 2 3 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 8 3 ( m , 1 H ) , 7 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d , 1 H ) , 7 . 4 4 ( t , 1 H ) , 7 . 3 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 7 ( d , 1 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 4 7 ( m , 4 H ) , 1 . 2 8 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 4 7 8 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【 0 5 3 6 】

## 実施例 5 5

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - { 3 - [ 7 - メトキシ - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルチオ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素の調製 10

実施例 5 0 に記載される手順に従って、実施例 4 4 A に記載される中間体 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 0 . 2 0 4 g、0 . 7 mmol )、実施例 9 4 A からの 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) キナゾリン ( 0 . 2 1 2 g、0 . 7 2 mmol )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 3 2 6 g、1 mmol ) のイソプロパノール ( 1 0 mL ) 中の混合物を 6 0 で 4 時間加熱して、1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - { 3 - [ 7 - メトキシ - 5 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素 ( 0 . 0 8 6 g、2 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 9 . 3 ( s , 1 H ) , 8 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 2 ( s , 1 H ) , 7 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d , 1 H ) , 7 . 4 1 ( t , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , 1 H ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d , 1 H ) , 5 . 9 0 ( s , 1 H ) , 4 . 7 8 ( m 1 H ) , 4 . 1 8 ( m , 2 H ) , 3 . 9 4 ( s , 3 H ) , 3 . 6 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 1 . 3 3 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 5 5 0 ( M + H )<sup>+</sup>。 20

## 【 0 5 3 7 】

## 実施例 5 6

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル ) 尿素の調製 30

密閉した反応容器内で、実施例 4 4 A に記載される 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 3 3 3 mg、1 . 1 4 mmol ) を 1 1 mL の THF に溶解した。この溶液に炭酸セシウム ( 4 4 7 mg、1 . 3 7 mmol ) を添加して、溶液を 3 0 分間攪拌した。終了したら、実施例 1 0 A からの 4 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン ( 2 7 3 mg、1 . 1 4 mmol ) および反応を 5 0 で 4 8 時間加熱した。反応を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーによって、0 ~ 5 0 % の酢酸エチル / ジクロロメタン勾配で 7 5 分間にわたり溶出して精製した。主要ピークの濃縮によって、標題化合物 ( 3 7 4 mg、収率 6 6 . 5 % ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 5 8 ( s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 2 5 ( m , 5 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 7 ( m , 3 H ) , 1 . 3 2 ( s , 9 H ) 。 LCMS ( ESI ) m / z 4 9 4 ( M + H ) 40

## 【 0 5 3 8 】

## 実施例 5 7

1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 5 7 A : 実施例 4 6 に記載されるようにして、実施例 4 4 A に記載される中間体 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 1 . 0 1 g、3 . 5 mmol ) と実施例 2 1 A ステップ 5 からの 4 - クロロ 50

- 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン ( 1 . 0 g、 3 . 5 m m o l ) とを反応させ、 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 1 . 6 9 g、 3 . 1 2 m m o l、 8 9 % ) を得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) 9 . 5 9 ( s、 1 H )、 9 . 0 1 ( s、 1 H )、 8 . 7 0 ( s、 1 H )、 7 . 8 5 ( s、 1 H )、 7 . 5 1 ( d、 1 H )、 7 . 4 4 ( t、 1 H )、 7 . 3 6 ( s、 2 H )、 7 . 2 8 ( d、 1 H )、 6 . 4 9 ( s、 1 H )、 4 . 3 1 ( t、 2 H )、 4 . 0 0 ( s、 3 H )、 3 . 8 5 ( t、 2 H )、 2 . 3 7 - 2 . 2 5 ( m、 2 H )、 1 . 2 9 ( s、 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 4 2 ( M + H )  $^+$ 。

## 【 0 5 3 9 】

10

実施例 5 7 B : 前ステップからの尿素 ( 2 0 0 m g、 0 . 3 7 m m o l ) を N、 N' - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中で、 ピペリジン ( 1 0 9  $\mu$  L、 1 . 1 1 m m o l )、 ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 3 6 m g、 0 . 3 7 m m o l )、 および N、 N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 2 9  $\mu$  L、 0 . 7 4 m m o l ) によって処理した。混合物を 6 0 で 5 6 時間加熱して室温に冷却した。水 ( 1 0 m L ) を添加し、固体を漉し取り乾燥させた。粗製固体を分取 H P L C ( フェニルヘキシル逆相カラム ) によって精製し、得られた固体を水 ( 1 0 m L ) および数滴のメタノールと共に磨砕して、次に漉し取って高真空下で乾燥させ 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 4 . 0 5 m g、 1 1 % ) を固体として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) 9 . 5 9 ( s、 1 H )、 9 . 0 1 ( s、 1 H )、 8 . 6 9 ( s、 1 H )、 7 . 8 5 ( s、 1 H )、 7 . 5 2 - 7 . 4 1 ( m、 2 H )、 7 . 3 5 - 7 . 2 6 ( m、 3 H )、 6 . 4 9 ( s、 1 H )、 4 . 2 2 - 4 . 1 8 ( m、 2 H )、 3 . 9 9 ( s、 3 H )、 2 . 5 1 - 2 . 3 6 ( m、 6 H )、 1 . 9 9 - 1 . 9 5 ( m、 2 H )、 1 . 5 1 - 1 . 4 9 ( m、 4 H )、 1 . 3 9 - 1 . 3 8 ( m、 2 H )、 1 . 2 7 ( s、 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 9 1 ( M + H )  $^+$ 。

20

## 【 0 5 4 0 】

## 実施例 5 8

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

30

実施例 5 7 B に記載されるようにして、実施例 5 7 B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 0 0 m g、 0 . 3 7 m m o l ) および 4 - ピペリジンメタノール ( 1 2 7 m g、 1 . 1 1 m m o l ) を使用して標題化合物を調製し、 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 3 5 . 7 5 m g、 5 8 % ) を固体として得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) 9 . 6 0 ( s、 1 H )、 9 . 0 2 ( s、 1 H )、 8 . 6 9 ( s、 1 H )、 7 . 8 5 ( s、 1 H )、 7 . 5 3 - 7 . 4 3 ( m、 2 H )、 7 . 3 4 - 7 . 2 6 ( m、 3 H )、 6 . 4 9 ( s、 1 H )、 4 . 4 2 - 4 . 4 0 ( m、 1 H )、 4 . 2 2 - 4 . 1 8 ( m、 2 H )、 4 . 1 8 ( s、 3 H )、 3 . 2 5 - 3 . 2 1 ( m、 2 H )、 2 . 9 1 ( d、 2 H )、 2 . 5 0 - 2 . 4 7 ( m、 2 H )、 2 . 0 0 - 1 . 8 8 ( m、 4 H )、 1 . 6 4 ( d、 2 H )、 1 . 2 7 ( s、 9 H )、 1 . 1 6 - 1 . 1 2 ( m、 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 6 2 1 ( M + H )  $^+$ 。

40

## 【 0 5 4 1 】

## 実施例 5 9

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

50

実施例 57B に記載されるようにして、実施例 57B からの 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (200 mg、0.37 mmol) および N - メチルピペラジン (123  $\mu$ L、1.11 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (15.75 mg、7%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 10H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.97 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 606 (M + H)<sup>+</sup>。

【0542】

実施例 60

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 57B に記載されるようにして、実施例 57B からの 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (200 mg、0.37 mmol) および N - メチルスルホニル - ピペラジン (182 mg、1.11 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (54.17 mg、22%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.14 (s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.20 - 1.90 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 670 (M + H)<sup>+</sup>。

【0543】

実施例 61

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 57B に記載されるようにして、実施例 57B からの 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (200 mg、0.37 mmol) および 1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン (136  $\mu$ L、1.11 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)プロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (17.86 mg、7%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.62 (bs, 1H), 9.05 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.36 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70 - 3.19 (m, 6H), 2.50 - 2.29 (m, 8H), 1.98 (bs, 2H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 636 (M + H)<sup>+</sup>。

【0544】

実施例 62

10

20

30

40

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素

実施例 5 7 B に記載されるようにして、実施例 5 7 B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) およびチオモルホリン 1 , 1 - 二酸化物 ( 1 5 0 m g 、 1 . 1 1 m m o l ) を使用して標題化合物を調製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ( 5 4 . 5 1 m g 、 2 3 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 9 ( s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 8 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 2 - 7 . 2 7 ( m , 5 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 2 5 - 4 . 2 1 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 1 1 ( b s , 4 H ) , 2 . 9 5 ( b s , 4 H ) , 2 . 7 0 - 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 9 7 ( m , 2 H ) , 1 . 2 7 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 6 4 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 5 4 5 】

実施例 6 3

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 2 1 C に記載される様式に従って、実施例 5 7 B からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) と、モルホリン ( 9 6 μ L 、 1 . 1 1 m m o l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 9 3 μ L 、 1 . 1 1 m m o l ) 、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 3 6 m g 、 0 . 3 7 m m o l ) とを反応させた。精製および単離ステップにより、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - モルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 4 9 m g 、 収率 2 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 8 ( s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 2 5 ( m , 5 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 4 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 5 9 ( m , 4 H ) , 2 . 5 - 2 . 3 5 ( m , 6 H ) , 2 . 0 1 ( m , 2 H ) , 1 . 3 7 ( s , 9 H ) ; L C M S ( E S I ) m / z 5 9 3 ( M + H ) 。

【 0 5 4 6 】

実施例 6 4

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

0 に冷却された水素化ナトリウム ( 1 1 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) の無水テトラヒドロフラン ( 2 m L ) 中の懸濁液に、テトラヒドロフラン ( 1 m L ) 中の溶液として実施例 4 4 A に記載される化合物 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 1 1 7 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を添加し、混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。これに実施例 4 1 B ステップ 1 からの懸濁液 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン ( 1 3 3 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を添加して、得られた混合物を 0 で攪拌して、緩慢に室温に戻るまで放置した。さらに 1 時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル / 水に取り込んで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、減圧下で濃縮した。残留物を分取 H P L C ( P h e n o m e n e x フェニルヘキシル逆相カラム ) によって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 1 0 . 3 0

10

20

30

40

50

mg、4%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.73 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.35 (2H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (bs, 2H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 586 (M+H)<sup>+</sup>。

【0547】

実施例65

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例65A: 実施例46に記載される手順に従って、実施例44Aに記載される1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素(1.07g、3.70mmol)に、実施例16Bからの4-クロロ-6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン(1.0g、3.70mmol)を添加して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-クロロエトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(1.54g、2.92mmol、79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>。

【0548】

実施例65B: 実施例57Bに記載されるようにして、前ステップからの尿素中間体(200mg、0.38mmol)およびピペリジン(0.112mL、1.14mmol)を反応させ1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(28mg、13%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.25 - 7.53 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.25 - 4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.73 - 2.77 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 8H), 1.38 - 1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>。

【0549】

実施例66

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例16Dに記載されるようにして、実施例65Aからの尿素中間体(200mg、0.38mmol)および4-ピペリジンメタノール(131mg、1.14mmol)を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(28mg、12%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.26 - 7.52 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.96 - 3.00 (m, 2H), 2.74 - 2.78 (m, 2H), 1.99 - 2.06 (m, 2H), 1.61 - 1.65 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.00 - 1.15 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0550】

## 実施例67

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例57Bに記載されるようにして、実施例65Aからの尿素中間体(200mg、0.38mmol)およびN-メチルピペラジン(0.126mL、1.14mmol)を反応させて、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素(49mg、22%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.26-7.49(m, 5H), 6.49(s, 1H), 4.25-4.29(m, 2H), 3.98(s, 3H), 2.75-2.79(m, 2H), 2.20-2.60(m, 8H), 2.15(s, 3H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 592(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0551】

## 実施例68

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例57Bに記載される様式に従って、実施例65Aからの尿素中間体(200mg、0.38mmol)および1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン(0.139mL、1.14mmol)を反応させて、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素(32mg、14%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.26-7.49(m, 5H), 6.49(s, 1H), 4.26-4.37(m, 3H), 3.99(s, 3H), 3.40-3.50(m, 2H), 2.75-2.79(m, 2H), 2.30-2.50(m, 9H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 622(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0552】

## 実施例69

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例57Bに記載される様式に従って、実施例65Aからの尿素中間体(200mg、0.38mmol)および1-メチルスルホニル-ピペラジン(187mg、1.14mmol)を反応させて1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素(53mg、21%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(br s, 1H), 8.99(br s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.29-7.51(m, 5H), 6.48(s, 1H), 4.30-4.32(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.14-3.15(m, 4H), 2.86-2.87(m, 5H), 2.66-2.67(m, 4H), 1.27(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 656(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0553】

## 実施例70

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ

50

- 6 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 57B に記載される様式に従って、実施例 65A からの尿素中間体 ( 200 mg、0.38 mmol ) およびモルホリン ( 0.099 mL、1.14 mmol ) を反応させて、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 29 mg、13% ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.58 ( br s, 1H ), 9.02 ( br s, 1H ), 8.69 ( s, 1H ), 7.84 ( s, 1H ), 7.26 - 7.49 ( m, 5H ), 6.48 ( s, 1H ), 4.30 - 4.32 ( m, 2H ), 3.99 ( s, 3H ), 3.60 - 3.62 ( m, 4H ), 2.80 ( m, 2H ), 2.49 - 2.52 ( m, 4H ), 1.27 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 579 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

【 0554 】

実施例 71

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素の調製

実施例 57B に記載されるようにして、N, N' - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中で、実施例 65A からの 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - クロロエトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 200 mg、0.38 mmol )、チオモルホリン 1, 1 - 二酸化物 ( 154 mg、1.14 mmol )、ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 140 mg、0.38 mmol )、および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 135 μL、0.76 mmol ) を使用して標題化合物を調製し、1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ( 56.27 mg、24% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.59 ( s, 1H ), 9.01 ( s, 1H ), 8.69 ( s, 1H ), 7.85 ( s, 1H ), 7.52 - 7.27 ( m, 5H ), 6.49 ( s, 1H ), 4.30 ( bs, 2H ), 3.99 ( s, 3H ), 3.12 - 3.04 ( m, 10H ), 1.27 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 627 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

30

【 0555 】

実施例 72

( 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ) の調製

実施例 72A : 実施例 44A に記載される ( 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプト - フェニル ) 尿素 ( 303.02 mg、1.04 mmol ) の THF : DMF ( 2 : 1、6 mL ) 中の溶液に NaH ( 95%、28.9 mg、1.144 mmol ) を添加して、周囲温度で 5 ~ 10 分間攪拌した。次に実施例 27A に記載される ( 4 - クロロ - 7 - ( 3 - クロロ - プロポキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン ( 300 mg、1.04 mmol ) を DMF : THF ( 2 : 1 ) 中の溶液として添加した。次に反応混合物を一晩攪拌した。反応の完了を LCMS によってモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、酢酸エチル層を水および鹹水で連続して洗浄した。有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮して乾燥させて純粋 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 3 - クロロ - プロポキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 480 mg、85% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.60 ( s, 1H ), 9.05 ( s, 1H ), 8.68 ( s, 1H ), 7.85 ( s, 1H ), 7.60 - 7.28 ( m, 5H ), 6.50 ( s, 1H ), 4.35 ( t, 2H ), 4.05 ( s, 3H ), 3.82 ( t, 2H ), 1.30 ( s, 9H ); LC - MS (

40

50

ESI)  $m/z$  542 (M+H)<sup>+</sup>。

【0556】

実施例72B：前ステップからの尿素(250mg、0.461mmol)のDMF(3mL)中の溶液にモルホリン(120.5mg、1.383mmol)を添加し、ジイソプロピルエチルアミン(0.241mL、1.383mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(170.35mg、0.461mmol)がそれに続いた。反応混合物を60℃で15時間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水および鹹水で連続して洗浄し、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)真空内で濃縮した。粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって精製し、(1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素)(40mg、15%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.65(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.61-7.21(m, 5H), 6.45(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.75-2.25(m, 6H), 2.01(m, 2H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI)  $m/z$  593 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0557】

実施例73

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

20

実施例72Aからの1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(200mg、0.368mmol)のDMF(3mL)中の溶液にN-メチルピペラジン(0.122mL、1.104mmol)を添加して、ジイソプロピルエチルアミン(0.192mL、1.104mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(136.2mg、0.368mmol)がそれに続いた。反応混合物を60℃で24時間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を分取HPLC(溶媒A=0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B=0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出されるphenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(72mg、32%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60-7.20(m, 5H), 6.45(s, 1H), 4.25(m, 2H), 3.88(s, 3H), 2.50-2.25(m, 10H), 2.15(s, 3H), 1.95(m, 2H), 1.23(s, 9H); LC-MS(ESI)  $m/z$  606 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0558】

実施例74

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

40

実施例73に記載されるようにして、実施例72Aからの1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(200mg、0.368mmol)およびピペリジン-4-イル-メタノール(127mg、1.104mmol)を反応させた。単離して1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロ

50

ポキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素(47 mg、21%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.60-7.20(m, 5H), 6.45(s, 1H), 4.40(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.25(m, 2H), 2.87(d, 2H), 2.45(m, 2H), 2.10-1.80(m, 4H), 1.65(d, 2H), 1.30(s, 10H), 1.15(m, 2H); LC-MS(ESI) m/z 621(M+H)<sup>+</sup>。

【0559】

実施例75

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(2-ヒドロキシアチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例73に記載されるようにして、実施例72Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(200 mg、0.368 mmol)および2-ピペラジン-1-イル-エタノール(135 mL、1.104 mmol)を反応させた。単離して1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(3-(4-(2-ヒドロキシアチル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(75 mg、32%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60-7.25(m, 5H), 6.50(s, 1H), 4.40(s, 1H), 4.25(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.45(m, 2H), 2.50-2.25(m, 12H), 1.95(m, 2H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 636(M+H)<sup>+</sup>。

【0560】

実施例76

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例73に記載されるようにして、実施例72Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(200 mg、0.368 mmol)およびピペリジン(0.109 mL、1.104 mmol)を反応させた。単離して1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(57 mg、26%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60-7.20(m, 5H), 6.45(s, 1H), 4.20(m, 2H), 4.00(s, 3H), 2.50-2.25(m, 6H), 1.95(m, 2H), 1.60-1.30(m, 6H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 591(M+H)<sup>+</sup>。

【0561】

実施例77

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例72Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(200 mg、0.368 mmol)のDMF(3 mL)

中の溶液に 1 - メタンスルホニルピペラジン ( 181 mg、1.104 mmol ) を添加して、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.192 mL、1.104 mmol ) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 136.2 mg、0.368 mmol ) がそれに続いた。反応混合物を 60 で 2 日間加熱した。生成物の形成を LCMS によって判定した。粗製反応混合物を分取 HPLC ( 溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN の勾配で溶出される phenomenex フェニルヘキシル逆相カラム ) によって精製し、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 85 mg、35% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.60 ( s, 1 H ), 9.05 ( s, 1 H ), 8.70 ( s, 1 H ), 7.85 ( s, 1 H ), 7.55 - 7.20 ( m, 5 H ), 6.50 ( s, 1 H ), 4.25 ( m, 1 H ), 3.95 ( s, 3 H ), 3.15 ( m, 4 H ), 2.55 ( m, 6 H ), 2.00 ( m, 2 H ), 1.30 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 670 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

【 0562 】

実施例 78

1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 73 に記載される様式に従って、実施例 72A からの 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 3 - クロロ - プロポキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 200 mg、0.368 mmol ) およびピロリジン ( 91 μL、1.104 mmol ) を反応させて、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 12 mg、6% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.50 ( s, 1 H ), 8.85 ( s, 1 H ), 8.30 ( s, 1 H ), 7.25 ( m, 2 H ), 7.35 - 7.00 ( m, 4 H ), 6.45 ( s, 1 H ), 4.20 ( m, 2 H ), 3.85 ( m, 7 H ), 3.15 ( m, 2 H ), 2.20 - 1.85 ( m, 6 H ), 1.30 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 577 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

30

【 0563 】

実施例 79

( 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ) の調製

実施例 79A : 実施例 44A に記載される 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプト - フェニル ) - 尿素 ( 319 mg、1.098 mmol ) の THF : DMF ( 2 : 1、6 mL ) 中の溶液に NaH ( 95%、30.5 mg、1.207 mmol ) を添加して、周囲温度で 5 ~ 10 分間攪拌した。次に実施例 35A からの 4 - クロロ - 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン ( 300 mg、1.098 mmol ) を DMF : THF ( 2 : 1 ) 中の溶液として添加した。次に反応混合物を一晩攪拌した。反応の完了を LCMS によってモニターした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、酢酸エチル層を水および鹼水で連続して洗浄した。有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮して乾燥させて純粋化合物 1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 550 mg、95% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.60 ( s, 1 H ), 9.05 ( s, 1 H ), 8.68 ( s, 1 H ), 7.85 ( s, 1 H ), 7.55 - 7.25 ( m, 5 H ), 6.45 ( s, 1 H ), 4.50 ( m, 2 H ), 4.05 ( m, 5 H ), 1.25 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 528 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

50

## 【0564】

実施例79B：前ステップからの尿素（100mg、0.189mmol）のDMF（2mL）中の溶液にモルホリン（49.3mg、0.567mmol）を添加して、ジイソプロピルエチルアミン（98.7 $\mu$ L、0.567mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（69.8mg、0.189mmol）がそれに続いた。反応混合物を60で3日間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を（フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒A = 0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B = 0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出される）分取HPLCによって精製し、（1-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-3-（3-（6-メトキシ-7-（2-モルホリノエトキシ）キナゾリン-4-イルチオ）フェニル）尿素）（23mg、23%）を白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）9.85（s, 1H）, 9.70（s, 1H）, 8.70（s, 1H）, 7.85（s, 1H）, 7.70-7.25（m, 5H）, 6.50（s, 1H）, 4.40（s, 2H）, 4.05（s, 3H）, 3.85（m, 4H）, 2.75-2.35（m, 6H）, 1.35（s, 9H）; LC-MS（ESI）m/z 579（M+H）<sup>+</sup>。

10

## 【0565】

## 実施例80

1-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-3-（3-（6-メトキシ-7-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）キナゾリン-4-イルチオ）フェニル）尿素の調製

20

実施例79Aからの1-（5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル）-3-（3-（7-（2-クロロ-エトキシ）-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル）-フェニル）-尿素（225mg、0.426mmol）のDMF（3mL）中の溶液にピペリジン（0.126mL、1.278mmol）を添加し、ジイソプロピルエチルアミン（0.222mL、1.278mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（157.35mg、0.426mmol）がそれに続いた。反応混合物を60で2日間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を（フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒A = 0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B = 0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出される）分取HPLCによって精製し、1-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-3-（3-（6-メトキシ-7-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）キナゾリン-4-イルチオ）フェニル）尿素（42mg、17%）を白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）9.60（s, 1H）, 9.20（s, 1H）, 8.65（s, 1H）, 7.85（s, 1H）, 7.60-7.22（m, 5H）, 6.45（s, 1H）, 4.30（m, 2H）, 3.95（s, 3H）, 2.85-2.30（m, 6H）, 1.70-1.30（m, 6H）, 1.25（s, 9H）; LC-MS（ESI）m/z 577（M+H）<sup>+</sup>。

30

## 【0566】

## 実施例81

1-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-3-（3-（6-メトキシ-7-（2-（4-（メチルスルホニル）ピペラジン-1-イル）エトキシ）キナゾリン-4-イルチオ）フェニル）尿素の調製

40

実施例79Aからの1-（5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル）-3-（3-（7-（2-クロロ-エトキシ）-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル）-フェニル）-尿素（225mg、0.426mmol）のDMF（3mL）中の溶液に1-メタンズルホニルピペラジン（139.9mg、0.852mmol）を添加し、ジイソプロピルエチルアミン（0.222mL、1.278mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（157.35mg、0.426mmol）がそれに続いた。反応混合物を60で3日間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を分取HPLC（溶媒A = 0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B = 0.

50

0.5% HOAc / CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出されるphenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(47mg、17%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.62-7.25(m, 5H), 6.45(s, 1H), 4.30(m, 2H), 3.15(m, 4H), 2.85(m, 5H), 2.60(m, 4H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 656(M+H)<sup>+</sup>。

【0567】

10

実施例82

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例80に記載されるようにして、実施例79Aからの中間体1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素およびピロリジン-3-オールを反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(59mg、24%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.55(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.65-7.50(m, 2H), 7.35-7.05(m, 4H), 6.50(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.45-4.25(m, 3H), 4.15-3.85(m, 6H), 3.75-3.65(d, 1H), 3.45(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 579(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0568】

実施例83

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

30

実施例79Aからの1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルスルファニル]-フェニル}-尿素(225mg、0.426mmol)のDMF(3mL)中の溶液にN-メチルピペラジン(0.141mL、1.278mmol)を添加して、ジイソプロピルエチルアミン(0.222mL、1.278mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(157.35mg、0.426mmol)がそれに続いた。反応混合物を60℃で24時間加熱した。生成物の形成をLCMSによって判定した。粗製反応混合物を(フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒A=0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oおよび溶媒B=0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出される)分取HPLCによって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(21mg、8.3%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.60(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60-7.25(m, 5H), 6.45(s, 1H), 4.35(m, 2H), 4.00(m, 3H), 2.80-2.25(m, 10H), 2.15(s, 3H), 1.25(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 592(M+H)<sup>+</sup>。

40

【0569】

実施例84

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 79A からの中間体 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.426 mmol ) に 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール ( 0.157 mL、1.278 mmol ) を添加して、ジイソプロピルエチルアミン ( 1.3 mmol ) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 0.43 mmol ) がそれに続いた。反応混合物を 60 で 3 日間加熱した。生成物の形成を LCMS によって判定した。粗製反応混合物を ( フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN の勾配で溶出される ) 分取 HPLC によって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 34 mg、13% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.60 ( s, 1H ), 9.05 ( s, 1H ), 8.65 ( s, 1H ), 7.85 ( s, 1H ), 7.60 - 7.20 ( m, 5H ), 6.45 ( s, 1H ), 4.45 - 4.25 ( m, 3H ), 4.00 ( s, 3H ), 3.45 ( m, 2H ), 2.80 - 2.30 ( m, 12H ), 1.25 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 622 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0570 】

実施例 85

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 80 に記載される様式に従って、実施例 79A からの中間体 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.426 mmol ) にピロリジン ( 0.105 mL、1.278 mmol ) を添加して、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 41 mg、18% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.55 ( s, 1H ), 8.85 ( s, 1H ), 8.30 ( s, 1H ), 7.65 - 7.50 ( m, 2H ), 7.35 - 7.05 ( m, 4H ), 6.50 ( s, 1H ), 4.30 ( m, 2H ), 4.00 - 3.75 ( m, 7H ), 2.55 ( m, 2H ), 1.98 ( m, 4H ), 1.30 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 563 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0571 】

実施例 86

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 80 に記載される手順を使用して、実施例 79A からの中間体 1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 7 - ( 2 - クロロ - エトキシ ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルスルファニル ] - フェニル } - 尿素 ( 225 mg、0.426 mmol ) およびピペリジン - 4 - イル - メタノール ( 147 mg、1.278 mmol ) を反応させて、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - ( 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 61 mg、24% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.55 - 1

10

20

30

40

50

0.05 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.20 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.30 (s, 10H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0572】

## 実施例 87

1 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 46 に記載される手順を使用して、実施例 44A に記載される 1 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-メルカプトフェニル)尿素 (146 mg、0.5 mmol) および実施例 40A からの 4-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン (119 mg、0.5 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (160 mg、0.32 mmol、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.61 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0573】

## 実施例 88

1 - (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 88A ステップ 1: 実施例 41B ステップ 1 に記載される手順を使用して、実施例 16A からの 6-(2-クロロエトキシ)-4-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン (1.12 g、4.4 mmol) を反応させて、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(2-(メチルチオ)エトキシ)キナゾリン (1.02 g、3.83 mmol、87%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.09 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 2.20 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0574】

実施例 88A ステップ 2: 実施例 41B ステップ 2 に記載される手順を使用し、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(2-(メチルチオ)エトキシ)キナゾリン (800 mg、3.0 mmol) を反応させて、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)キナゾリン (880 mg、2.95 mmol、98%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.13 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.17 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0575】

実施例 88A ステップ 3: 実施例 41B ステップ 3 に記載される手順を使用して、4-ヒドロキシ-7-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)キナゾリン (880 mg、2.95 mmol) を反応させて、4-クロロ-7-メトキシ-6-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)キナゾリン (405 mg、1.28 mmol、43%) を得た。LC-MS (ESI) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0576】

10

20

30

40

50

実施例 88B : 実施例 44A に記載される 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 92 mg、0.32 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 2 mL ) 中の炭酸セシウム ( 113 mg、0.35 mmol ) で処理して、懸濁液を 40 ° で 20 分間攪拌した。前ステップからの 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エトキシ ) キナゾリン ( 100 mg、0.32 mmol ) を小分けして注意深く添加し、得られた混合物を 40 ° で 2 時間加熱した。炭酸セシウムを濾し取って濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC ( Phenomenex フェニルヘキシル逆相カラム ) によって精製して、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 36.88 mg、20% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.59 ( s, 1 H ), 9.01 ( s, 1 H ), 8.72 ( s, 1 H ), 7.85 ( s, 1 H ), 7.53 - 7.40 ( m, 4 H ), 7.30 - 7.28 ( d, 1 H ), 6.49 ( s, 1 H ), 4.59 - 4.56 ( m, 2 H ), 4.00 ( s, 3 H ), 3.78 - 3.74 ( m, 2 H ), 3.20 ( s, 3 H ), 1.27 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 572 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

【 0577 】

実施例 89

1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

20

DMF ( 3 mL ) 中の水素化ナトリウム ( 7.5 mg、0.3 mmol ) スラリーに、実施例 44A に記載される 1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 90 mg、0.3 mmol ) を添加して、溶液を室温で攪拌した。ガス発生が止まったら、2, 4 - ジクロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン ( 78 mg、0.3 mmol ) を添加して溶液を 50 ° で一晩加熱した。室温に冷却し H<sub>2</sub>O で希釈した。混合物を EtOAc で抽出して、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて濾過し、真空内で濃縮した。粗製固体を HPLC によって精製して、1 - ( 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 20 mg、0.04 mmol、13% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.79 ( s, 1 H ), 9.53 ( s, 1 H ), 7.90 ( s, 1 H ), 7.62 ( d, 1 H ), 7.44 ( t, 1 H ), 7.36 ( s, 2 H ), 7.27 ( d, 1 H ), 6.49 ( s, 1 H ), 4.00 ( s, 6 H ), 1.28 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 514 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 0578 】

実施例 90

1 - ( 5 - tert - ブチル - イソキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1, 1 - ジオキソ - - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素の調製

実施例 90A ステップ 1 : 実施例 40A ステップ 3 に記載される手順を使用して、5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 4.37 g、22.17 mmol、前述のように調製される ) および 1 - プロモ - 3 - クロロプロパン ( 6.58 mL、66.5 mmol ) を反応させて、5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 5.70 g、20.8 mmol、94% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.14 ( d, 1 H ), 7.33 ( d, 1 H ), 7.30 ( dd, 1 H ), 4.27 ( dt, 2 H ), 3.86 ( s, 3 H ), 3.68 ( t, 2 H ), 2.21 ( t, 2 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 274 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

【 0579 】

実施例 90A ステップ 2 : 実施例 40A ステップ 4 に記載される手順を使用して、5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル ( 5.7 g、20.8 mmol )

50

を反応させて 2 - アミノ - 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) 安息香酸メチル ( 4 . 8 3 m g 、 1 9 . 8 m m o l 、 9 5 % ) を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 2 4 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 5 8 0 】

実施例 9 0 A ステップ 3 : 実施例 4 0 A ステップ 5 に記載される手順を使用して、2 - アミノ - 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) 安息香酸メチル ( 4 . 8 3 g 、 1 9 . 8 m m o l ) を反応させた。生成物をカラムクロマトグラフィー ( 2 5 ~ 1 0 0 % の EtOAc / ヘキサン ) によって精製して 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - ヒドロキシキナゾリン ( 1 . 0 4 g 、 4 . 3 m m o l 、 2 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 2 0 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 9 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( d , 1 H ) , 7 . 5 2 ( d , 1 H ) , 7 . 4 4 ( d d , 1 H ) , 4 . 1 7 ( d t , 2 H ) , 3 . 8 2 ( t , 2 H ) , 2 . 2 2 ( t , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 3 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 5 8 1 】

実施例 9 0 A ステップ 4 : 実施例 4 0 A ステップ 6 に記載される手順を使用して、6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - ヒドロキシキナゾリン ( 5 4 0 m g 、 2 . 2 6 m m o l ) を反応させて 4 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) キナゾリン ( 4 8 5 m g 、 1 . 9 m m o l 、 8 3 % ) を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 2 5 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 5 8 2 】

実施例 9 0 B : 実施例 4 6 に記載される手順を使用して、実施例 4 4 A に記載される 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - メルカプトフェニル ) 尿素 ( 1 8 1 m g 、 0 . 6 2 m m o l ) と前ステップからの 4 - クロロ - 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - キナゾリン ( 1 6 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l ) とを反応させて、1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 3 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l 、 7 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 6 0 ( s , 1 H ) , 9 . 0 2 ( s , 1 H ) , 8 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , 1 H ) , 7 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( d , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 4 2 ( m , 3 H ) , 7 . 3 0 ( d , 1 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 3 3 ( t , 2 H ) , 3 . 8 7 ( t , 2 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 1 . 2 8 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 5 1 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

30

【 0 5 8 3 】

実施例 9 0 C : 実施例 5 7 B に記載されるようにして、N , N' - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中で、前ステップからの 1 - ( 5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 2 3 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l ) 、チオモルホリン 1 , 1 - 二酸化物 ( 1 8 2 m g 、 1 . 3 5 m m o l ) 、ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 1 6 6 m g 、 0 . 4 5 m m o l ) 、および N , N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 6 0 μ L 、 0 . 8 9 m m o l ) を使用して標題化合物を調製し、1 - ( 5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - - チオモルホリン - 4 - イル ) - プロポキシ ] - キナゾリン - 4 - イルスルファニル } - フェニル ) - 尿素 ( 1 1 7 m g 、 4 3 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 6 1 ( s , 1 H ) , 9 . 0 3 ( s , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 9 4 - 7 . 8 6 ( m , 2 H ) , 7 . 6 8 ( d , 1 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 4 1 ( m , 3 H ) , 7 . 3 0 ( d , 1 H ) , 6 . 4 9 ( s , 1 H ) , 4 . 2 6 - 4 . 2 3 ( m , 2 H ) , 3 . 1 1 ( b s , 4 H ) , 2 . 9 5 ( b s , 4 H ) , 2 . 7 1 - 2 . 6 7 ( m , 2 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 9 6 ( m , 2 H ) , 1 . 2 7 ( s , m 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 6 1 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

【 0 5 8 4 】

実施例 9 1

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素の調製

実施例 57B に記載されるようにして、N, N' - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中で、実施例 16C からの化合物 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 2 - クロロエトキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 200 mg、0.39 mmol )、チオモルホリン 1, 1 - 二酸化物 ( 158 mg、1.17 mmol )、ヨウ化テトラブチルアンモニウム ( 144 mg、0.39 mmol )、および N, N' - ジイソプロピルエチルアミン ( 139  $\mu$ L、0.78 mmol ) を使用して標題化合物を調製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - { 6 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル ) - エトキシ ] - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ } - フェニル ) - 尿素 ( 52.75 mg、23% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.58 ( s, 1H ), 9.00 ( s, 1H ), 8.56 ( s, 1H ), 7.61 ( d, 2H ), 7.40 - 7.37 ( m, 2H ), 7.25 ( d, 1H ), 6.97 ( d, 1H ), 6.47 ( s, 1H ), 4.31 ( m, 2H ), 4.00 ( s, 3H ), 3.10 - 3.03 ( m, 10H ), 1.27 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 611 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

【 0585 】

実施例 92

20

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - { 3 - [ 6 - ( 5 - { [ 2 - ( メチルスルホニル ) エチルアミノ ] メチル } フラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素の調製

実施例 92A ステップ 1: 2 - アミノ - 5 - ヨード安息香酸 ( 9.00 g、34.2 mmol ) およびホルムアミジン酢酸塩 ( 18.00 g、173 mmol ) の酢酸 ( 50 mL ) 中の混合物を 130 で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、それを水で急冷し、濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と共に真空下で乾燥させて 6 - ヨードキナゾリン - 4 ( 3H ) - オン ( 9.289 g、99.8% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.38 ( d, 1H ), 8.13 ( s, 1H ), 8.09 ( dd, 1H ), 7.46 ( d, 1H ); LC - MS ( ESI ) m / z 273 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

【 0586 】

実施例 92A ステップ 2: SOCl<sub>2</sub> ( 10 mL ) 中の 6 - ヨードキナゾリン - 4 ( 3H ) - オン ( 1.70 g、6.25 mmol ) の混合物に数滴の DMF を滴下し、次にそれを 90 で 5 時間加熱した。過剰な SOCl<sub>2</sub> を減圧下で除去した後、それに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および水を添加して、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で中和した。水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出した。抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮し、4 - クロロ - 6 - ヨードキナゾリン ( 1.266 g、70% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 9.07 ( s, 1H ), 8.67 ( d, 1H ), 8.22 ( dd, 1H ), 7.81 ( d, 1H ).

【 0587 】

40

実施例 92A ステップ 3: 実施例 1A からの 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 0.413 g、1.5 mmol )、4 - クロロ - 6 - ヨードキナゾリン ( 0.436 g、1.5 mmol )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.489 g、1.5 mmol ) のイソプロパノール ( 10 mL ) 中の混合物を 50 で 2 時間加熱した。それを水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それを EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - [ 3 - ( 6 - ヨードキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] 尿素 ( 0.551 g、69% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.66 ( s, 1H ), 9.08 ( s, 1H ), 8.84 ( s, 1H ), 8.

50

7.8 (m, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 1.35 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>.

【0588】

実施例92B. 前ステップからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6-ヨードキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.21g、0.4mmol)、5-ホルミルフラン-2-イルボロン酸(0.07g、0.51mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物(0.035g、0.05mmol)、および1.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3mL)のEtOH(2mL)および1,2-ジメトキシエタン(3mL)中の混合物を55℃で1時間加熱した。それを水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それを30~60%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-(5-ホルミルフラン-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.172g、87%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.75(s, 1H), 9.53(br, 1H), 8.80(d, 1H), 8.78(s, 1H), 7.32(dd, 1H), 8.07(d, 1H), 7.67(m, 2H), 7.34-7.54(m, 3H), 7.07(d, 1H), 7.01(d, 1H), 5.94(s, 1H), 1.32(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

【0589】

実施例92Cステップ1.-40のTHF(40mL)中の1.0MのBH<sub>3</sub>・THFの溶液に、2-(メチルスルホニル)アセトニトリル(2.383g、20mmol)を小分けして添加した。添加後にそれを室温で一晩攪拌した。それをMeOH(40mL)の中に注いで減圧下で濃縮した。残留物にMeOH(60mL)および1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液(30mL)を添加し、次にそれを加熱して1時間還流した。それを減圧下で約40mLに濃縮した後、それが塩基性になるまで7N NH<sub>3</sub>/MeOH溶液を添加した。それを減圧下で濃縮して乾燥させ、真空下で乾燥させて、2-(メチルスルホニル)エタンアミン(2.41g)を固体として得た。それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。

30

【0590】

実施例92Cステップ2. 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-(5-ホルミルフラン-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.17g、0.34mmol)、2-(メチルスルホニル)エタンアミン(0.15g、1.2mmol)、およびMgSO<sub>4</sub>のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の混合物に酢酸(4滴)を添加して、MeOH(1mL)がそれに続いた。混合物を室温で1時間攪拌した後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.212g、1mmol)を添加した。混合物を室温でさらに2時間攪拌した後、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.212g、1mmol)をさらに添加して、室温で一晩攪拌した。反応を水で急冷し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性化して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗生成物を2~6%のMeOH/EtOAcを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-(5-{[2-(メチルスルホニル)エチルアミノ]メチル}フラン-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.052g、25%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.59(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.43(t, 1H), 7.31(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.48(m, 2H), 3.83(br, 2H), 3.24(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.97(br, 2H),

40

50

1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>.

【0591】

実施例93

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6-モルホリノキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素の調製

実施例92Aからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6-ヨードキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.225g、0.425mmol)、モルホリン(0.5mL)、キサントホス(0.087g、0.15mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.046g、0.05mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.489g、1.5mmol)の1,2-ジメトキシエタン(8mL)中の混合物を70℃で4時間加熱した。それを水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、減圧下で濃縮した。30~100%のEtOAc/ヘキサンおよび5%のMeOH/EtOAcを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィー、および60~80%のCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.05%AcOH)を用いた分取HPLC(C<sub>18</sub>)によってそれを精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(6-モルホリノキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.007g、3.4%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>CN) 9.48(br, 1H), 8.39(s, 1H), 7.78(m, 4H), 7.67(dd, 1H), 7.44(m, 3H), 7.03(d, 1H), 3.76(t, 4H), 3.23(t, 4H), 1.11(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

【0592】

実施例94

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素の調製

実施例94Aステップ1:3,5-ジメトキシアニリン(15.00g、97.9mmol)のジエチルエーテル(300mL)中の溶液に、ジエチルエーテル(100mL)中の1.0M HCl溶液を添加した。白色固体が形成し、濾過してEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、真空下で乾燥させた。固体を塩化オキサリル(30mL)と混合し、それを165℃で30分間加熱して緑色固体を形成させた。過剰な塩化オキサリルを減圧下で蒸発させた。固体にMeOH(150mL)を添加して、加熱して還流した。それを室温に冷却した後、濾過してMeOHで洗浄し、真空下で乾燥させて4,6-ジメトキシインドリン-2,3-ジオン(20.285g、100%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.92(s, 1H), 6.17(d, 1H), 6.01(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 208 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0593】

実施例94Aステップ2:100℃の4,6-ジメトキシインドリン-2,3-ジオン(20.28g、97.9mmol)の30%NaOH溶液(100mL)中の混合物に、50%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液を注意深く滴下した。それを100℃で20分間加熱した。それを冷却して濃HClでpH8に中和し、続いて酢酸でpH5にして固体を形成した。それを濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と共に真空下で乾燥させて2-アミノ-4,6-ジメトキシ安息香酸を(15.034g、78%)黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.00(d, 1H), 5.85(d, 1H), 3.83(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.41(br, 2H); LC-MS (ESI) m/z 198 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0594】

実施例94Aステップ3:室温の2-アミノ-4,6-ジメトキシ安息香酸(7.88g、40mmol)のMeOH(40mL)およびTHF(40mL)中の混合物に、

50

ジエチルエーテル中の2.0Mの(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液を滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残留物に水およびEtOAcを添加した。有機層を分離して乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗生成物を20~40%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2-アミノ-4,6-ジメトキシ安息香酸メチル(6.462g、76%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.83(d, 1H), 5.78(d, 1H), 5.53(br, 2H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 212(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0595】

実施例94Aステップ4: 2-アミノ-4,6-ジメトキシ安息香酸メチル(6.46g、30.6mmol)、ホルムアミジン酢酸塩(15.92g、153mmol)の2-メトキシエタノール(50mL)中の混合物を130℃で4時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、反応を水で急冷し、濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と共に真空下で乾燥させて、5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(4.805g、76%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.7(br, 1H), 7.98(s, 1H), 6.72(d, 1H), 6.60(d, 1H), 3.92(s, 3H), 3.88(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 207(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0596】

実施例94Aステップ5: 室温の5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(4.80g、23.3mmol)のピリジン(50mL)中の混合物に、MgBr<sub>2</sub>(4.29g、23.3mmol)を緩慢に添加した。それを加熱して1.5時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残留物にAcOH(10mL)の水溶液(50mL)を添加した。固体が沈殿した。それを濾過して水洗し、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と共に真空下で乾燥させて、5-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(4.398g、98%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.95(br, 1H), 8.08(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.85(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 193(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0597】

実施例94Aステップ6: 0.5-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(4.395g、22.9mmol)のDMF(50mL)中の懸濁液に1.0Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(55mL、55mmol)中の溶液を添加した。室温で1時間攪拌した後、それを氷水浴で再度冷却して、ピバル酸クロロメチル(4.14g、27.5mmol)を添加した。室温でさらに1時間攪拌した後、それをAcOH(10mL)の水(150mL)溶液で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濃縮し、ピバル酸(5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル(5.674g、81%)の固体を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.36(s, 1H), 8.16(s, 1H), 6.69(d, 1H), 6.51(d, 1H), 5.88(s, 2H), 3.89(s, 3H), 1.21(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 307(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0598】

実施例94Aステップ7: 0.5-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル(2.50g、8.16mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オール(1.02g、10mmol)、およびPh<sub>3</sub>P(3.41g、13mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中の溶液に、アゾジカルボン酸ジtert-ブチル(3.993g、13mmol)を添加した。それを室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、残留物に7NNH<sub>3</sub>/MeOH(80mL)を添加し、室温で一晩攪拌した。固体が沈殿した。それを濾過してMeOHで洗浄し、真空下で乾燥させて、7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(1.091g、76%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(3

10

20

30

40

50

00 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.6 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 277 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0599】

実施例94Aステップ8: 7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(0.60g, 2.17mmol)、POCl<sub>3</sub>(0.5mL)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5mL)のClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl(6mL)中の混合物を100で4時間加熱した。溶媒および試薬を減圧下で蒸発させた後、残留物にトルエンを添加して溶液を減圧下で蒸発させた。残留物を真空下で乾燥させ、4-クロロ-7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリンを褐色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0600】

実施例94B. 実施例92Aステップ3に記載される手順を使用して、実施例1Aからのイソプロパノール(10mL)中の1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素(0.193g, 0.7mmol)、前ステップからの4-クロロ-7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン(0.212g, 0.72mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.326g, 1mmol)を使用して、60、4時間で、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[7-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.104g, 28%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.37(dおよびs, 2H), 6.95(dおよびs, 2H), 6.59(s, 1H), 5.89(s, 1H), 4.76(m, 1H), 3.99(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.66(m, 2H), 2.06(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.33(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 534 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0601】

## 実施例95

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例95Aステップ1: 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-オール(5.10g, 18.09mmol)およびオキシ塩化リン(10mL, 109mmol)の乾燥トルエン(30mL)中の攪拌される混合物を120で2時間加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)に溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x100mL)で洗浄した。有機層を分離してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン(3.89g, 72%)をクリーム色の固体として得て、それをさらなる精製なしに次のステップで用いた。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.85(s, 1H), 7.49(m, 2H), 7.33-7.43(m, 5H), 5.33(s, 2H), 4.07(s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 301 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

## 【0602】

実施例95Aステップ2: 室温の3-アミノフェノール(1.41g, 12.93mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(70mL)中の攪拌される溶液に、炭酸セシウム(6.32g, 19.39mmol)を添加した。さらに75分間攪拌した後、前ステップからの7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン(3.89g, 12.93mmol)を一度に添加して反応混合物を75で24時間加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(200mL)と、ジクロロメタン(160mL)および2-プロパノール(60mL)の混合物との間で分配した。セライトブラ

50

グを通して混合物を濾過して有機層を分離し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルを用いた磨砕、それに続く濾過および減圧下での乾燥により、3-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(3.57g、74%)をクリーム色の固体として得て、それをさらなる精製なしに次のステップで用いた。 $^1H$ NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ) 8.62(s, 1H), 7.21-7.55(m, 8H), 6.57-6.63(m, 3H), 5.33(s, 2H), 4.03(s, 3H), 3.73(br s, 2H); LC-MS(ESI)  $m/z$  374 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0603】

実施例95Aステップ3:前ステップからの3-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(2.52g、6.76mmol)およびパラジウム(活性炭上10重量%)(200mg)のエタノール(100mL)中の攪拌される混合物を1気圧の水素ガス下、50℃で45分間加熱した。セライトプラグを通して反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の1%~10%メタノールで溶出して残留物を精製し、4-(3-アミノフェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-オール(840mg、44%)を無色の固体として得た。 $^1H$ NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ ) 10.73(br s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.35-6.50(m, 3H), 5.28(br s, 2H), 3.97(s, 3H); LC-MS(ESI)  $m/z$  284 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0604】

実施例95B:前ステップからの4-(3-アミノフェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-オールの(500mg、1.77mmol)およびフェニル5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルカルバメート(460mg、1.77mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアド(10mL)中の攪拌される混合物を60℃で5時間加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルと共に磨砕し、濾過して減圧下で乾燥させ、1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(650mg、82%)をクリーム色の固体として得て、それはさらなる精製を必要としなかった。 $^1H$ NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ ) 10.78(br s, 1H), 9.58(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.55-7.57(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.24-7.26(m, 2H), 6.97(m, 1H), 6.48(s, 1H), 3.99(s, 3H), 1.28(s, 9H); LC-MS(ESI)  $m/z$  450 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0605】

## 実施例96

(S)-1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-尿素(S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

実施例96A:実施例95Bからの1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(50mg、0.111mmol)、(R)-3-ヒドロキシ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン(31mg、0.167mmol)、トリフェニルホスフィン(44mg、0.167mmol)、およびジイソプロピルアゾジカルボン酸(34mg、0.167mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(1mL)中の溶液を室温で15時間攪拌した。反応混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液(20mL)と、ジクロロメタン(50mL)中の10%メタノールとの間で分配し、有機層を分離して鹹水で洗浄し(50mL)、 $MgSO_4$ 上で乾燥させて減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の10

10

20

30

40

50

0%ジクロロメタン約10%メタノールで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製し、(S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(35mg、51%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.30(br s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.30(br s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.26-7.39(m, 2H), 7.00(m, 1H), 5.95(s, 1H), 5.12(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.50-3.80(m, 5H), 2.20-2.40(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.30(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 619(M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0606】

実施例96B:前ステップからの(S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(35mg、0.0566mmol)および塩酸(0.1mLの1,4-ジオキサン中の4N溶液、0.40mmol)の乾燥ジクロロメタン(0.1mL)中の溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下で濃縮して(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩(22mg、67%)を無色の固体として得て、それはさらなる精製を必要としなかった。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 9.02(br s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.73(br s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.06(m, 1H), 6.32(s, 1H) 5.56(br s, 1H), 4.04(s, 3H), 3.50-3.85(m, 5H), 2.50-2.60(m, 2H), 1.35(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 519(M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0607】

## 実施例97

(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテートの調製

30

実施例96Bからの(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩(100mg、0.193mmol)およびホルムアルデヒド(0.08mLの37重量%水溶液、0.987mmol)の乾燥1,2-ジクロロエタン(1.5mL)および乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)混合物中の溶液を室温で20分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(135mg、0.640mmol)を一度に添加して、攪拌をさらに45分間継続した。反応混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液(20mL)とジクロロメタン(50mL)中の10%メタノールとの間で分配し、有機層を分離し鹼水で洗浄し(50mL)、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物を(フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒B=0.05%HOAc/CH<sub>3</sub>CNおよび溶媒A=0.05%HOAc/H<sub>2</sub>Oの勾配で溶出される)分取HPLCによって精製し、(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテート(29mg、25%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.50(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.22(s, 1H), 6.99(m, 1H), 6.05(s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.37(m, 1H), 2.96-3.12(m, 3H), 2.59(s, 3H), 2.50(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.10(s, 3H)

40

50

, 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>.

【0608】

実施例98

(R)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

実施例98A: 実施例96Aで(S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートについて記載される手順に従って、実施例95Bからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(350mg、0.780mmol)および(S)-3-ヒドロキシ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン(219mg、1.17mmol)から調製して、(R)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(109mg、23%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58(br s, 1H), 9.00(br s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.50-7.70(m, 2H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.48(s, 1H), 5.30(br s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.70(m, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.20-2.40(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.30(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 619 (M+H)<sup>+</sup>.

【0609】

実施例98B: 実施例96Bで(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩について記載される手順に従って、前ステップからの(R)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(109mg、0.176mmol)から調製して、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩(42mg、40%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.30(br s, 1H), 8.61(br s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.20-7.40(m, 4H), 6.99(m, 1H), 6.02(s, 1H), 5.05(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.10-3.40(m, 2H), 3.00(m, 1H), 2.00-2.40(m, 4H), 1.40(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>.

【0610】

実施例99

(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテートの調製

実施例98Bからの(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩(110mg、0.212mmol)およびホルムアルデヒド(0.08mLの37重量%水溶液、0.987mmol)の乾燥1,2-ジクロロエタン(1.5mL)および乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.8mL)混合物中の溶液を室温で20分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(135

10

20

30

40

50

mg、0.640 mmol)を一度に添加して、攪拌をさらに45分間継続した。反応混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)と、ジクロロメタン(50 mL)中の10%メタノールとの間で分配し、有機層を分離して鹹水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(溶媒B=0.05%のHOAc/CH<sub>3</sub>CNおよび溶媒A=0.05%のHOAc/H<sub>2</sub>Oの勾配で溶出されるPhenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素モノアセテート(48 mg、38%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.50 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0611】

## 実施例100

(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

20

実施例100ステップ1:実施例95Bからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(160 mg、0.356 mmol)、(R)-(-)-エピクロロヒドリン(65 mg、0.702 mmol)、炭酸セシウム(120 mg、0.356 mmol)、およびヨウ化カリウム(40 mg、0.241 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の攪拌される混合物をBiotageマイクロ波合成装置内の密封バイアル中で80 で90分間加熱した。室温への冷却後、混合物を水(50 mL)と、酢酸エチル(40 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)の混合物との間で分配した。有機層を分離して鹹水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の100%ジクロロメタン~5%メタノールで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製から、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(オキシラン-2-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(27 mg、15%)を無色の固体として得た。LC-MS(ESI) m/z 506 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0612】

実施例100ステップ2:前ステップからの(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(オキシラン-2-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(25 mg、0.0495 mmol)およびN-メチルピペラジン(10 mg、0.0998 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の攪拌される溶液を70 で15時間加熱した。減圧下での濃縮により残留物を得て、それをジエチルエーテルと共に磨砕して、ジクロロメタン中の10%メタノールで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによってさらに精製し、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-(2-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(5 mg、17%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.40 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.20-4.28 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.00-2.80 (

40

50

m, 1.4 H), 1.29 (s, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>。

【0613】

実施例101

1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例101A: 実施例95Bからの中間体(102 mg、0.23 mmol)をN, N'-ジメチルホルムアミド(4 mL)中で、炭酸セシウム(89 mg、0.27 mmol)によって処理し、室温で30分間攪拌した。tert-ブチル4-(トシルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(84.3 mg、0.23 mmol)を添加して、混合物を70℃で17時間攪拌した。室温への冷却後、固体を漉し取ってジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール9:1)によって精製して、4-(4-(3-(3-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(71 mg、48%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.2 (bs, 1 H), 8.80 (bs, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.37-7.27 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 4.30-4.05 (m, 2 H), 4.05 (s, 5 H), 2.79 (t, 3 H), 2.25-2.05 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.28 (2, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 647 (M+H)<sup>+</sup>。

【0614】

実施例101B: 4-(4-(3-(3-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)ウレイド)フェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(49 mg、0.062 mmol)のジクロロメタン(0.31 mL)中の溶液に塩酸(0.31 mL、ジオキサン中の4 M)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。固体を漉し取ってメタノールに溶解し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り込んで、溶液が塩基性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加した。固体を漉し取って水で完全に洗浄し、乾燥させて1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(23.31 mg、69%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.10 (bs, 1 H), 9.65 (bs, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.61-7.21 (m, 5 H), 6.95 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 4.25-3.90 (m, 6 H), 3.00 (d, 2 H), 2.45 (d, 2 H), 2.20-1.79 (m, 1 H), 1.78-1.51 (m, 4 H), 1.25 (s, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 547 (M+H)<sup>+</sup>。

【0615】

実施例102

1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(82.5 mg、0.15 mmol)の1, 2-ジクロロエタン/N, N'-ジメチルアセトアミド(1.3 mL、3:1)中の溶液に、37%ホルムアルデヒド(24 mL、0.3 mmol)および酢酸(10 μL、0.18 mmol)を添加した。混合物を室温で20分間攪拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(48 mg、0.23 mmol

10

20

30

40

50

)を小分けして添加して、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。酢酸エチルおよび1 N水酸化ナトリウムを混合物に添加して有機層を分離し、水相を3回抽出した。有機相を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗製物を分取HPLC(Phenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(57 mg、68%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.75 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.37-7.26 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 5H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93-1.76 (m, 5H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0616】

## 実施例103

(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ}フェニル)尿素の調製

実施例103A: 実施例95Bからの1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.45 g、1 mmol)、(S)-tert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(0.225 g、1.2 mmol)、およびPh<sub>3</sub>P(0.393 g、1.5 mmol)のTHF(10 mL)中の懸濁液に、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル(0.345 g、1.5 mmol)を添加した。それを室温で一晩攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それを70~90%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、(S)-tert-ブチル3-(4-{3-[3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド]フェノキシ}-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.609 g、98%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.61-3.80 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 619 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0617】

実施例103B: (S)-tert-ブチル3-(4-{3-[3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド]フェノキシ}-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.609 g、0.98 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中の溶液に、1,4-ジオキサン(2 mL)中の4.0 M HCl溶液を滴下して、それを室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した後、それを数ミリリットルのMeOHと共にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解して、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮して乾燥させて、(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.396 g、77%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0618】

実施例103C: (S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.198g、0.38mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の溶液に、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸(0.128g、0.6mmol)を添加して、それを40℃で1時間攪拌した。それを飽和NaHCO<sub>3</sub>で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。それを70~85%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ}フェニル)尿素(0.098g、44%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.40(t, 1H), 7.33(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.00(d, 1H), 5.93(tt, 1H), 5.87(s, 1H), 5.05(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.20(m, 1H), 3.89-3.09(m, 4H), 2.8(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.33(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 583(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0619】

## 実施例104

(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{6-メトキシ-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-イルオキシ}フェニル)尿素の調製

実施例103Cに記載されるようにして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.198g、0.38mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸(0.139g、0.6mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)を使用して40℃、3時間で、標題化合物を調製し、それを70~85%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{6-メトキシ-7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-イルオキシ}フェニル)尿素(0.108g、47%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4(s, 1H), 8.62(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.39(t, 1H), 7.32(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.01(d, 1H), 5.89(s, 1H), 5.06(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.41(m, 1H), 3.18(q, 2H), 2.9-3.08(m, 3H), 2.44(m, 1H), 2.2(m, 1H), 1.33(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 601(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

40

## 【0620】

## 実施例105

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{7-[1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ}フェニル)尿素の調製

実施例105A: 実施例103Aに記載される手順を使用して、Ph<sub>3</sub>P(0.393g、1.5mmol)およびジ-t-ブチルアゾジカルボキシレート(0.345g、1.5mmol)存在下で、実施例95Bからの、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-[3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イル

50

オキシ)フェニル]尿素(0.45 g、1 mmol)とtert-ブチル4-ヒドロキシ  
 ピペリジン-1-カルボキシレート(0.242 g、1.2 mmol)とをTHF(10  
 mL)中において室温で一晩反応させ、tert-ブチル4-(4-{3-[3-(5-  
 tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド]フェノキシ}-6-メトキシ  
 キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを粗生成物として得た。  
 LC-MS(ESI)m/z 633(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0621】

実施例105B:実施例103Bに記載される手順を使用して、tert-ブチル4-  
 (4-{3-[3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド]フェ  
 ノキシ}-6-メトキシキナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレ  
 ートと4.0M HCl/1,4-ジオキサンを室温で6時間反応させ、1-(5-tert-  
 ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-  
 イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素を粗生成物として得た。  
 LC-MS(ESI)m/z 533(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0622】

実施例105C:実施例103Cに記載されるようにして、1-(5-tert-ブチ  
 ルイソキサゾール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-  
 イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.213 g、0.4 mm  
 ol)、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸(0.128 g、0.  
 6 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)を使用して、  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中において室温で4時間で標題化合物を調製し、それをEtO  
 Ac/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(5-  
 tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{7-[1-(2,2-  
 ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イル  
 オキシ}フェニル)尿素(0.011 g、4%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.45(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.66(t,  
 1H), 7.55(s, 1H), 7.31-7.44(m, 4H), 7.01(d, 1H  
 ), 5.90(tt, 1H), 5.81(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.04  
 (s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.80(td, 2H), 2.53(m, 2H)  
 , 2.15(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.33(s, 9H); LC-MS(  
 ESI)m/z 597(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0623】

##### 実施例106

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{6-メトキシ  
 -7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]キナゾ  
 リン-4-イルオキシ}フェニル)尿素の調製

実施例103Cに記載されるようにして、1-(5-tert-ブチルイソキサゾ  
 ール-3-イル)-3-{3-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナ  
 ゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.213 g、0.4 mmol)、2,2,  
 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸(0.139 g、0.6 mmol)  
 )、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)を使用して、CH<sub>2</sub>Cl  
 2(10 mL)中において室温で4時間で、標題化合物を調製し、それをEtOAc/ヘ  
 キサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィー、および分取HPLC(C<sub>18</sub>カラ  
 ムおよび60~90%のMeCN/0.05%AcOH添加H<sub>2</sub>O)によって精製し、1-  
 (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-{6-メトキシ-  
 7-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イルオキシ]キナゾリ  
 ン-4-イルオキシ}フェニル)尿素(0.027 g、11%)を固体として得た。<sup>1</sup>H  
 NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.42(s, 1H), 8.61(s, 1H),  
 7.66(t, 1H), 7.59(m, 1H), 7.55(s, 1H), 7.40(t,  
 1H), 7.31(m, 2H), 7.02(d, 1H), 5.83(s, 1H), 4.6

10

20

30

40

50

0 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.04 (q, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.33 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 615 (M+H)<sup>+</sup>.

【0624】

実施例107

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例107Aステップ1: 5,4-ジメトキシ-2-ニトロ安息香酸(15.0g、0.066mol)の20%水酸化カリウム溶液(99mL)中の懸濁液を100で12時間加熱した。反応混合物を0に冷却し6N HClを添加して、溶液をpH3にした。黄色固体を濾過して、ケーキを冷水で洗浄した。LC/MS: M-1: 212. 固体をMeOH(400mL)に溶解し、HClガスを2~3分間吹き込んだ。65で16時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。固体を酢酸エチルに取り込んで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄した。有機相を鹼水で洗浄しMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(13.01g、収率87%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 228 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0625】

実施例107Aステップ2: 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(13.0g、0.0572mol)のDMF(120mL)および塩化ベンジル(7.23mL、0.0629mol)中の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.69g、0.0629mol)およびヨウ化カリウム(0.949g、0.0057mol)を添加した。反応混合物を90~95で一晩加熱した。溶媒を真空下で蒸発させて、残留物を酢酸エチルに取り込んで、水および鹼水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上での乾燥後、溶液を濃縮してシリカゲルカラム上で精製し、5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(13.99g、収率77%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.66(1H, s), 7.40(6H, m), 5.27(2H, s), 3.83(3H, s), 3.80(3H, s)。LC-MS (ESI) m/z 318 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0626】

実施例107Aステップ3: 55の5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル(13.48g、0.0425mol)のMeOH(700mL)中の溶液に、TLC上で出発原料が観察されなくなるまでNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の濃厚溶液を緩慢に添加した。不均一溶液を真空下で濃縮した。残留物を水(100mL)で処理し、混合物を酢酸エチル(2x200mL)で抽出した。有機層を合わせて、水および鹼水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上での乾燥後、溶媒を蒸発させて、残留物を溶出剤として酢酸エチル/DCM(1/9)を使用するシリカゲルカラム上で精製し、2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルを得た。収率: 7.36g(60%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.34(5H, m), 7.25(1H, s), 6.48(2H, s), 6.39(1H, s), 4.91(2H, s), 3.80(3H, s), 3.73(3H, s)。LC-MS (ESI) m/z 288 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【0627】

実施例107Aステップ4: 2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ安息香酸メチル(7.36g、0.025mol)、ホルムアミド(25mL)、および酢酸(6.25mL)の混合物を130で24時間加熱した。室温に冷却するまで放置した後、水を添加して、得られた固体を濾過し大量の冷水で洗浄した。固体を真空下において120で3時間乾燥させ、6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンを得た。収率: 7.45g(100%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 12.15(1H, s), 8.05(1H, s), 7.66(1H, s), 7.44(5H, m), 7.23(1H, s), 5.28(2H, s), 3.92(3H, s)。LC-MS (ESI) m/z 207 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0628】

50

実施例107Aステップ5：アルゴン下で6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン(7.45g、0.026mol)の溶液を4時間加熱した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、残留物をトルエン(150mL)に取り込んで、再度蒸発させ乾燥させた。固体を酢酸エチルに取り込んで、NaHCO<sub>3</sub>の冷飽和溶液で洗浄した。有機層を鹼水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、標題化合物6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-7-メトキシキナゾリンを淡黄色固体として得た。収率：6.34g(79.8%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：8.89(s, 1H), 7.40(m, 7H), 5.34(s, 2H), 4.00(s, 3H)。

【0629】

実施例107Aステップ6：6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン(3.3g、0.01097mol)および3-アミノフェノール(1.2g、0.01097mol)のTHF(70mL)中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.36g、0.0164mol)を室温で添加した。反応混合物を75℃で25時間撹拌した。混合物を濾過して、固体を酢酸エチル(100mL)で洗浄した。有機相を水、鹼水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させて、固体をエチルエーテル(20mL)と共に磨砕した。固体を濾過してエチルエーテルで洗浄し、3-(6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(3.72g、収率90%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：8.55(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.46(m, 8H), 7.08(t, 1H), 6.49(d, 1H), 6.40(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.02(s, 3H)。LC-MS(ESI) m/z 508(M+H)<sup>+</sup>。

【0630】

実施例107Aステップ7：3-(6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(3.64g、0.00974mol)およびPd/C(10%)のエタノール/THF(400mL、3/1)中の混合物を1気圧のH<sub>2</sub>下、50~55℃で3時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を約100mLに濃縮した。粗製物を冷蔵庫に一晚入れた。固体を濾過して少量の冷エタノールで洗浄し、4-(3-アミノフェノキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(2.05g、収率74.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：10.30(1H, s), 8.49(1H, s), 7.46(1H, s), 7.34(1H, s), 7.07(1H, m), 6.48(1H, m), 6.40(2H, m), 5.29(2H, s), 3.90(3H, s)。LC-MS(ESI) m/z 284(M+H)<sup>+</sup>。

【0631】

実施例107B：4-(3-アミノフェノキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(2.0g、約0.0070mol)のDMF(10mL)中の溶液に、フェニル5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イルカルバメート(1.74g、0.0067mol)を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物をエチルエーテル(60mL)存在下で超音波処理した。固体を濾過してエチルエーテルで洗浄し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(2.75g、収率87.5%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：10.53(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.37(m, 2H), 7.25(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.18(s, 1H), 4.00(s, 3H), 1.30(s, 9H)；LC-MS(ESI) m/z 450(M+H)<sup>+</sup>。

【0632】

実施例108

(S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

10

20

30

40

50

THF (5 mL) 中のジイソプロピルアゾジカルボン酸 (155  $\mu$ L、0.80 mmol) の攪拌される溶液に、トリフェニルホスフィン (209 mg、0.80 mmol) をアルゴン下で添加した。室温で15分攪拌した後、(R)-tert-ブチルピロリジノールカルボキシレート (150 mg、0.80 mmol)、1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (300 mg、0.668 mmol) のTHF (3 mL) 中の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、残留物を溶出剤として酢酸エチル/ヘキサンを使用するシリカゲルカラム上で精製した。標題化合物がフォームとして得られた。収率：330 mg (80%)。<sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 9.58 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.26 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.48 (1H, s), 5.30 (1H, m), 3.99 (3H, s), 3.50 (4H, m), 2.20 (2H, m), 1.27 (9H, s), 1.02 (H, s)。LC-MS (ESI) m/z 619 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0633】

## 実施例109

(S)-1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例109A: (S)-tert-ブチル3-(4-(3-(3-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)ウレイド)フェノキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg、約0.40 mmol) の溶液に、ジオキサン (1 mL、4 mmol) 中の4N HCl 溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた固体を濾過して大量のエチルエーテルで洗浄し、(S)-1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩 (215 mg、91%) を得た。LC-MS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0634】

実施例109B: (S)-1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩 (110 mg、0.18 mmol) および酢酸 (12  $\mu$ L、0.2 mmol) のDMA (1.5 mL) 中の溶液に、ホルムアルデヒド (29  $\mu$ L、0.36 mmol) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (57 mg、0.27 mmol) の37%水溶液を室温で添加した。2時間後、反応混合物を水で希釈し、8/2の酢酸エチル/THF混合物で抽出した。MgSO<sub>4</sub> 上での乾燥後、溶液を蒸発させ、濃縮して乾燥させた。粗生成物をHPLC上で精製した。収率：82 mg (85%)。<sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>): 10.62 (1H, s), 10.10 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.37 (3H, m), 6.93 (1H, d), 6.47 (1H, s), 5.12 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.76 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.25 (9H, s)。LC-MS (ESI) m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0635】

## 実施例110

(S)-1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピロリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

NaHCO<sub>3</sub> (1.5 mL中の47 mg、0.561 mmol) 溶液と酢酸エチル (3 mL) の混合物に、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸 (48  $\mu$ L、0.22 mmol) を添加した。40℃に加熱した後、(S)-1-(5-tert-

50

ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素二塩酸塩(110 mg、0.187 mmol)を添加した。反応混合物を40 で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈して、有機層を鹼水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上での乾燥後、溶媒を蒸発させて、ジクロロメタン/メタノールを移動相として使用するシリカゲル上で粗生成物を精製した。収率：40 mg (37%)。<sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>)：9.58 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.25 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.48 (1H, s), 5.15 (1H, m), 5.15 (1H, m), 3.99 (3H, s), 2.91 (6H, m), 2.40 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.27 (9H, s)。LC-MS (ESI) m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0636】

## 実施例111

(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例111A：(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の合成

1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(120 mg、0.267 mmol)のDMF(4 mL)中の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.32 mmol)および(S)(+)エピクロロヒドリン(104 μL、1.33 mmol)を添加した。反応混合物を80 においてマイクロ波条件下で2時間反応させた。混合物を酢酸エチル/THF(15/5)混合物で希釈し、水、鹼水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。溶媒を除去した後、標題化合物をオフホワイトの固体として得た。収率：135 mg (100%)。LC-MS (ESI) m/z 506 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0637】

実施例111B：(S) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(129 mg、0.260 mmol)のDMF(2 mL)中の溶液に、1 - メチルピペラジン(144 μL、1.30 mmol)を添加した。反応混合物を70 で8時間攪拌した。混合物をHPLC上で精製した。収率：28 mg (17%)。<sup>1</sup>H NMR (dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>)：9.74 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.58 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.26 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.48 (1H, s), 4.90 (1H, bs), 4.15 (2H, m), 4.00 (3H, s), 2.40 (10H, m), 2.06 (3H, s), 1.29 (9H, s)。LC-MS (ESI) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0638】

## 実施例112

(R) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4メチルピペラジン - 1 - イル)プロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例112A：先に実施例111Aに記載されているのと同手順を使用して、1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(320 mg、0.712 mol)および(R)(-)エピクロロヒドリン(288 μL、3.56 mmol)を反応させ、(R) - 1 - (5 - tert - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(160 mg、44%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 506 (M

40

50

+ H)<sup>+</sup>。

【0639】

実施例112B：実施例111Bに記載されているのと同手順に従って、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(7-メトキシ-6-(オキシラン-2-イルメトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素から出発して、(R)-1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-(2-ヒドロキシ-3-(4メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(18mg、12%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (dms o - d 6) : 9.74 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.58 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.26 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.48 (1H, s), 4.90 (1H, bs), 4.15 (2H, m), 4.00 (3H, s), 2.40 (10H, m), 2.06 (3H, s), 1.29 (9H, s)。LC/MS : M+1 : 606。

10

【0640】

実施例113

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-フェニルイソキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例113A：THF中の炭酸セシウム(13.3mmol)スラリーに、3-アミノフェノール(1.45g、13.3mmol)を添加した。室温で15分間攪拌した後、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(3.0g、13.3mmol)を添加して反応混合物を50℃で一晩加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水および鹹水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ濾過して真空内で濃縮して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(3.62g、12.2mmol、91%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.55 (s、1H)、7.51 (s、1H)、7.37 (s、1H)、7.09 (t、1H)、6.50 (d、1H)、6.43 (s、1H)、6.38 (d、1H)、5.30 (br s、2H)、3.99 (s、3H)、3.97 (s、3H) ; LC-MS (ESI) m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0641】

実施例113B：テトラヒドロフラン(4.8mL)中の5-フェニルイソキサゾール-3-アミン(428mg、2.67mmol)を炭酸カリウム(481mg、3.47mmol)およびクロロギ酸フェニル(0.67mL、5.3mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して、濃縮して乾燥させた。残留物をクロロホルムに取り込んで鹹水で洗浄し、有機相を乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(8:2のヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、フェニル5-フェニルイソキサゾール-3-イルカルバメート(599mg、80%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.92 (bs、1H)、7.78 (d、2H)、7.45 (m、6H)、7.26 (m、2H)、7.12 (s、1H) ; LC-MS (ESI) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0642】

実施例113C：テトラヒドロフラン(1.5mL)中の実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(90mg、0.3mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(78μl、0.45mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1.8mg、0.015mmol)、および前ステップからのフェニル5-フェニルイソキサゾール-3-イルカルバメート(126mg、0.45mmol)で処理した。反応混合物を50℃で2.5時間加熱した。室温への冷却後、混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。水相をジクロロメタンで3回逆抽出し、有機相を合わせて乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。減圧下での濃縮により残留物を得て、それを分取HPLC(フェニルヘキシル逆相カラム)によって精製した。得られた固体を無水ジエチルエーテルと共に磨砕して、1-(3-(6,7-ジメトキシ

40

50

キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (5 - フェニルイソオキサゾール - 3 - イル)尿素(47.16 mg、32%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.75(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.86(d, 2H), 7.87 - 7.51(m, 4H), 7.51 - 7.40(m, 2H), 7.31 - 7.21(m, 3H), 7.00(d, 1H), 4.00(s, 6H); LC - MS(ESI) m/z 484(M + H)<sup>+</sup>。

【0643】

実施例114

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル)尿素の調製

10

実施例114A: 実施例113Bに記載される手順に従って、過剰量のクロロギ酸フェニル(10.2 mmol)を使用して3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - アミン(456 mg、2.85 mmol)を調製した。シリカゲルクロマトグラフィー(8:2のヘキサン/酢酸エチル)を用いた精製によって、フェニル3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメート(675 mg、84%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.80(d, 2H), 7.47 - 7.40(m, 5H), 7.32 - 7.19(m, 3H), 6.54(s, 1H); LC - MS(ESI) m/z 281(M + H)<sup>+</sup>。

【0644】

実施例114B: 実施例113Cに記載される手順に従って、実施例113Aからの化合物3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(90 mg、0.3 mmol)および前ステップからの化合物フェニル3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメート(126 mg、0.45 mmol)を使用して標題化合物を調製し、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル)(63.34 mg、44%)尿素を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.4(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.5(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.83 - 7.48(m, 7H), 7.42(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.56(s, 1H), 4.00(s, 6H); LC - MS(ESI) m/z 484(M + H)<sup>+</sup>。

20

【0645】

実施例115

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

30

実施例115Aステップ1: 実施例16Aステップ3の手順に従って、1 - メトキシ - 3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゼン(1.33 g、6.0 mmol)を反応させて、3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)アニリン(1.11 g、5.8 mmol、97%)を得た。LC - MS(ESI) m/z 192(M + H)<sup>+</sup>。

【0646】

実施例115Aステップ2: 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)アニリン(1.10 g、5.7 mmol)、炭酸カリウム(2当量)、クロロギ酸フェニル(3当量)、および4 - ジメチルアミノピリジン(0.1当量)をTHFに添加して、反応を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過して真空内で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~15%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、フェニル3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(1.02 g、3.28 mmol、57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.59(s, 1H), 7.50 - 7.35(m, 4H), 7.31 - 7.22(m, 3H), 6.94(s, 1H), 3.81(s, 3H); LC - MS(ESI) m/z 312(M + H)<sup>+</sup>。

40

【0647】

実施例115B: 実施例46に記載される手順を使用して、3 - アミノチオフェノール

50

(1.42 mL、13.3 mmol) および 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (3.0 g、13.3 mmol) を反応させ、3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (4.32 g、13.8 mmol、100% (H<sub>2</sub>O で湿っている)) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.70 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.34 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 314 (M + H)<sup>+</sup>。

【0648】

実施例 115C: THF (3 mL) 中の前ステップからの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (94 mg、0.3 mmol) に、実施例 115A からのフェニル 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメート (140 mg、0.45 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (80  $\mu$ L、0.45 mmol)、および 4 - ジメチルアミノピリジン (4 mg、0.03 mmol) を添加した。溶液を 50 で一晩攪拌し、室温になるまで放置して EtOAc で希釈した。次に固体を濾過して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (89 mg、0.17 mmol、56%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.12 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.81 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 531 (M + H)<sup>+</sup>。

【0649】

実施例 116

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (89 g、0.3 mmol) および実施例 115A からのフェニル 3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメート (140 mg、0.45 mmol) を反応させて、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (71 mg、0.14 mmol、46%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 515 (M + H)<sup>+</sup>。

【0650】

実施例 117

1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の調製

実施例 117A ステップ 1: 0 の DCM 中の 1 - メトキシ - 3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (2.21 g、10.0 mmol) に、BBr<sub>3</sub> (10 当量) を 5 分間かけて滴下して添加した。溶液が室温になるまで一晩放置し、その時点でそれを飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で急冷し、EtOAc で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O および水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮して、3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノール (778 mg、3.76 mmol、37%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 11.22 (s, 1H), 7.90 (s,

10

20

30

40

50

1 H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 208 (M+H)<sup>+</sup>。

**【0651】**

実施例117Aステップ2: 実施例40Aステップ3に記載される手順を使用して、3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(770mg、3.72mmol)および1-プロモ-2-メトキシエタン(1.75mL、19mmol)を反応させ、1-(2-メトキシエトキシ)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(456mg、1.72mmol、46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.36 (dd, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 266 (M+H)<sup>+</sup>。

10

**【0652】**

実施例117Aステップ3: 実施例16Aステップ3に記載される手順を使用したか、安息香酸エステルを1-(2-メトキシエトキシ)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(450mg、1.70mmol)で置き換えて、3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(419mg、1.76mmol、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.49 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.73 (br s, 2H), 4.05 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 3.29 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 236 (M+H)<sup>+</sup>。

20

**【0653】**

実施例117Aステップ4: 実施例115Aステップ2に記載されるようにして、3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(415mg、1.75mmol)を反応させ、フェニル3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(524mg、1.48mmol、84%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>。

**【0654】**

実施例117B: 実施例46に記載される手順を使用して、3-アミノフェノール(1.21g、11.1mmol)および4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン(2.85g、10.6mmol)を反応させ、3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(1.22g、3.58mmol、34%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>。

30

**【0655】**

実施例117C: 実施例115Cに記載される様式に従って、前ステップからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(102mg、0.3mmol)と実施例117Aからのフェニル3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(160mg、0.45mmol)とを反応させた。最終生成物をカラムクロマトグラフィー(25~100%のEtOAc/ヘキサン次に5~10%のMeOH/DCM)によって精製し、1-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(137mg、0.23mmol、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.00

40

50

(s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 603 (M+H)<sup>+</sup>。

【0656】

実施例118

1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例118A: THF (15 mL) に、3-tert-ブチルアニリン (447 mg、3 mmol)、炭酸カリウム (828 mg、6 mmol)、クロロギ酸フェニル (1.13 mL、9 mmol) およびジメチルアミノピリジン (36 mg、0.30 mmol) を添加して、反応を室温で一晩撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、濾過して真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~15%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、フェニル3-tert-ブチルフェニルカルバメート (458 mg、1.70 mmol、57%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.10 (m, 7H), 7.08 (d, 1H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0657】

実施例118B: 実施例115Cを使用して、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (90 mg、0.3 mmol) および前ステップからのフェニル3-tert-ブチルフェニルカルバメート (114 mg、0.42 mmol) から標題化合物を調製した。最終生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25~100%のEtOAc/ヘキサン) によって精製し、1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (83 mg、0.18 mmol、58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 3H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 7.05 - 6.86 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0658】

実施例119

1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cを使用して、実施例117Bからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (103 mg、0.3 mmol) および実施例118Aからのフェニル3-tert-ブチルフェニルカルバメート (114 mg、0.42 mmol) から標題化合物を調製した。最終生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25~100%のEtOAc/ヘキサン) によって精製し、1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (74 mg、0.14 mmol、48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0659】

実施例120

1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

50

実施例 115C に記載されるようにして、実施例 115B からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (94 mg、0.3 mmol) および実施例 118A からのフェニル 3 - tert - ブチルフェニルカルバメート (114 mg、0.42 mmol) を反応させ、1 - (3 - tert - ブチルフェニル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) 尿素 (71 mg、0.14 mmol、48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0660】

## 実施例 121

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

実施例 121A: 実施例 118A に記載されるようにして、5 - メチルイソオキサゾール - 3 - アミン (490 mg、5.0 mmol) を反応させて、フェニル 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (425 mg、1.95 mmol、39%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 11.14 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 219 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0661】

実施例 121B: 実施例 115C を使用して、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg、0.3 mmol) および前ステップからのフェニル 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (98 mg、0.42 mmol) を反応させて、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) 尿素 (31 mg、0.074 mmol、25%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.53 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.35 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 422 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【0662】

## 実施例 122

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

実施例 122A ステップ 1: 水素化ナトリウム (1.95 g、鉍物油中の 60% 分散体、48.75 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (25 mL) 中の攪拌される懸濁液を 75 で加熱した。これにメチルイソブチレート (3.19 g、31.25 mmol) および乾燥アセトニトリル (2.56 mL、48.75 mmol) の混合物を 45 分間かけて滴下して添加した。得られた淡黄色懸濁液を 70 でさらに 15 時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を水 (150 mL) 中に注ぎ、得られた溶液をジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。水層を分離して 2N 塩酸水溶液で pH 2 に酸性化し、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して 4 - メチル - 3 - オキサペンタンニトリル (2.71 g、78%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.53 (s, 2H), 2.81 (septet, J = 6 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H)。

40

## 【0663】

実施例 122A ステップ 2: 水酸化ナトリウム (238 mg、5.95 mmol) および前ステップからの 4 - メチル - 3 - オキサペンタンニトリル (600 mg、5.41 m

50

mol)の水(5 mL)およびエタノール(5 mL)混合物中の攪拌される溶液に、硫酸ヒドロキシルアミン(977 mg、5.95 mmol)を添加した。反応混合物を1 N水酸化ナトリウム水溶液でpH 7.5に調節し、次に80 で15時間加熱した。室温への冷却後、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を水(50 mL)とジクロロメタン(50 mL)の間で分配した。有機層を分離して鹼水で洗浄し(50 mL)、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて、次に減圧下で濃縮して3-イソプロピルイソキサゾール-5-アミン(530 mg、78%)をクリーム色の固体として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.00(s, 1H), 4.39(br s, 2H), 2.89(septet, J = 6 Hz, 1H), 1.23(d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS(ESI) m/z 127(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0664】

実施例122Aステップ3: 3-イソプロピルイソキサゾール-5-アミン(250 mg、1.98 mmol)および炭酸カリウム(634 mg、4.59 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(6 mL)中の攪拌される混合物に、クロロギ酸フェニル(341 mg、2.18 mmol)を添加した。反応混合物を室温で3.5時間攪拌し、次に追加的クロロギ酸フェニル(341 mg、2.18 mmol)を添加して、攪拌をさらに15時間継続した。得られた混合物を水(50 mL)とジクロロメタン(50 mL)の間で分配した。有機層を分離して鹼水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して黄色油を得た。ヘキサン中の4%~40%の酢酸エチルで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、フェニル3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメート(330 mg、68%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76(br s, 1H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.18-7.31(m, 3H), 6.07(s, 1H), 3.02(septet, J = 6 Hz, 1H), 1.28(d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS(ESI) m/z 247(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0665】

実施例122B: 実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89 mg、0.30 mmol)、前ステップからのフェニル3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメート(89 mg、0.36 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(58 mg、0.45 mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1.8 mg、0.015 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(1.5 mL)中の攪拌される溶液を50 で30分間加熱した。室温への冷却後、減圧下での濃縮により残留物を得て、それを水(50 mL)とジクロロメタン(50 mL)の間で分配した。有機層を分離して鹼水(50 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物を(フェニルヘキシル逆相カラムを使用して、溶媒B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CNおよび溶媒A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>Oの勾配で溶出される)分取HPLCによって精製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素(25 mg、19%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30(br s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.57(s, 2H), 7.39-7.44(m, 2H), 7.31(m, 1H), 6.99(m, 1H), 5.99(s, 1H), 4.00(s, 6H), 2.90(septet, J = 6 Hz, 1H), 1.19(d, J = 6 Hz, 6H); LC-MS(ESI) m/z 450(M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0666】

## 実施例123

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素の調製  
 実施例123Aステップ1: 実施例122Aステップ1で4-メチル-3-オキサペンタンニトリルについて記載される方法に従って、メチルテトラヒドロピラン-4-カルボ

50

キシレート (3 g、20.80 mmol) から調製して、3 - オキソ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プロパンニトリル (760 mg、24%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.96 - 4.05 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 2H), 2.82 および 2.59 (2x m, 1H), 1.67 - 1.90 (m, 4H)。

## 【0667】

実施例 123A ステップ 2: 実施例 122A ステップ 2 で 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - アミンについて記載される方法に従って、3 - オキソ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プロパンニトリル (350 mg、2.29 mmol) から調製して、3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - アミン (170 mg、44%) を無色の固体として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.01 (s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.02 - 4.05 (m, 2H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.71 - 1.84 (m, 4H); LC - MS (ESI) m/z 169 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0668】

実施例 123A ステップ 3: 実施例 122A ステップ 3 でフェニル 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメートについて記載される方法に従って、3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - アミン (170 mg、1.01 mmol) から調製して、フェニル 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (164 mg、56%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.93 (br s, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.02 - 4.08 (m, 2H), 3.48 - 3.57 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 4H); LC - MS (ESI) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0669】

実施例 123B: 実施例 122B で 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) 尿素について記載される方法に従って、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg、0.3 mmol) とフェニル 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (104 mg、0.36 mmol) とを反応させて 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素 (68 mg、46%) をクリーム色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.25 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.99 - 4.00 (2x s, 6H), 3.86 - 3.90 (m, 2H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.69 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.69 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0670】

## 実施例 124

1 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) 尿素の調製

実施例 124A ステップ 1: 実施例 122A ステップ 1 で 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、シクロプロパンカルボン酸メチル (3.13 g、31.25 mmol) から調製して、3 - シクロプロピル - 3 - オキソペンタンニトリル (2.12 g、62%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.63 (s, 2H),

50

2.12 (m, 1H), 1.18 - 1.25 (m, 2H), 1.10 - 1.16 (m, 2H)。

【0671】

実施例124Aステップ2：実施例122Aステップ2で3-イソプロピルイソキサゾール-5-アミンについて記載される方法に従って、3-シクロプロピル-3-オキソペンタンニトリル(1g、9.17mmol)から調製して、3-シクロプロピルイソキサゾール-5-アミン(760mg、67%)を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.78 (s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 1.85 (m, 1H), 0.93 - 0.99 (m, 2H), 0.75 - 0.81 (m, 2H); LC-MS(ESI) m/z 125 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0672】

実施例124Aステップ3：実施例122Aステップ3でフェニル3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメートについて記載される方法に従って、3-シクロプロピルイソキサゾール-5-アミン(300mg、2.42mmol)から調製して、フェニル3-シクロプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメート(420mg、71%)を黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.99 (br s, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.01 - 1.05 (m, 2H), 0.82 - 0.88 (m, 2H); LC-MS(ESI) m/z 245 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0673】

実施例124B：実施例122Bで1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)および前ステップからのフェニル3-シクロプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメート(88mg、0.36mmol)を反応させ、1-(3-シクロプロピルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(65mg、49%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.17 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.98 - 4.00 (2xs, 6H), 1.91 (m, 1H), 0.94 - 0.99 (m, 2H), 0.71 - 0.75 (m, 2H); LC-MS(ESI) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0674】

実施例125

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例125Aステップ1：実施例122Aステップ1で4-メチル-3-オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、2-シアノ-2-メチルプロパン酸エチル(3g、21.25mmol)から調製して、2,2-ジメチル-3-オキソペンタンジニトリル(1.40g、48%)を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.98 (s, 2H), 1.60 (s, 6H)。

40

【0675】

実施例125Aステップ2：実施例122Aステップ2で3-イソプロピルイソキサゾール-5-アミンについて記載される方法に従って、2,2-ジメチル-3-オキソペンタンジニトリル(500mg、3.68mmol)および硫酸ヒドロキシルアミン(332mg、2.02mmol)から調製した。ヘキサン中の5%~60%酢酸エチルで溶

50

出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、2-(5-アミノイソキサゾール-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル(130mg、23%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.22(s, 1H), 4.58(br s, 2H), 1.72(s, 6H); LC-MS(ESI)m/z 152(M+H)<sup>+</sup>。

【0676】

実施例125Aステップ3: 実施例122Aステップ3でフェニル3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメートについて記載される方法に従って、2-(5-アミノイソキサゾール-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル(130mg、0.861mmol)から調製して、フェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(93mg、40%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.82(br s, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 6.29(s, 1H), 1.83(s, 6H); LC-MS(ESI)m/z 272(M+H)<sup>+</sup>。

【0677】

実施例125B: 反応混合物を室温で3時間攪拌したこと以外は、実施例122Bで1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.30mmol)および前ステップからのカルバメート(90mg、0.332mmol)から調製した。100%ジクロロメタン~ジクロロメタン中の10%メタノールで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(55mg、39%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.51(br s, 1H), 9.12(br s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.56-7.57(m, 2H), 7.31-7.45(m, 3H), 7.01(m, 1H), 6.27(s, 1H), 4.00(s, 6H), 1.68(s, 6H); LC-MS(ESI)m/z 475(M+H)<sup>+</sup>。

【0678】

実施例126

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素の調製

実施例122Bで1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)および実施例42Aからのフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(95mg、0.36mmol)を反応させて、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素(63mg、45%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.50(br s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.57-7.58(m, 2H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.14(s, 1H), 3.99-4.00(2xs, 6H), 1.67(d, J=21Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 468(M+H)<sup>+</sup>。

【0679】

実施例127

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-メチルシクロプロピル)イソキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例 1 2 7 A ステップ 1 : 実施例 1 2 2 A ステップ 1 で 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、メチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキシレート ( 3 g、2 6 . 2 8 m m o l ) から調製して、3 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) - 3 - オキソペンタンニトリル ( 2 . 2 8 g、7 1 % ) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに用いた。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 5 9 ( s , 2 H ) , 1 . 4 0 ( s , 3 H ) , 1 . 3 3 - 1 . 3 7 ( m , 2 H ) , 0 . 8 9 - 0 . 9 1 ( m , 2 H ) 。

【 0 6 8 0 】

実施例 1 2 7 A ステップ 2 : 5 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - アミンについて記載される方法に従って、3 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1 g、8 . 1 3 m m o l ) から調製した。ヘキサン中の 1 2 % ~ 6 0 % 酢酸エチルで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - アミン ( 8 0 m g、7 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 5 . 5 1 ( s , 1 H ) , 3 . 9 0 ( b r s , 2 H ) , 1 . 4 0 ( s , 3 H ) , 1 . 1 7 ( m , 2 H ) , 0 . 7 9 ( m , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 1 3 9 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 6 8 1 】

実施例 1 2 7 A ステップ 3 : 実施例 1 2 2 A ステップ 3 でフェニル 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメートについて記載される方法に従って、5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - アミン ( 8 0 m g、0 . 5 8 m m o l ) から調製して、フェニル 5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 1 0 5 m g、7 0 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 8 7 ( b r s , 1 H ) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 ( m , 2 H ) , 7 . 1 8 - 7 . 2 9 ( m , 3 H ) , 6 . 5 2 ( s , 1 H ) , 1 . 5 8 ( s , 3 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 2 4 ( m , 2 H ) , 0 . 8 4 - 0 . 8 7 ( m , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 5 9 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 6 8 2 】

実施例 1 2 7 B : 実施例 1 2 2 B で 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素について記載される方法に従って、実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 9 m g、0 . 3 m m o l ) およびフェニル 5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 9 3 m g、0 . 3 6 m m o l ) を反応させ、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 1 - メチルシクロプロピル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ( 8 0 m g、5 8 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 7 ( b r s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( b r s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 - 7 . 5 8 ( m , 2 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 5 ( m , 1 H ) , 6 . 9 7 ( m , 1 H ) , 6 . 4 7 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 - 4 . 0 0 ( 2 x s , 6 H ) , 1 . 3 9 ( s , 3 H ) , 1 . 0 6 - 1 . 1 0 ( m , 2 H ) , 0 . 8 6 - 0 . 9 0 ( m , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 4 6 2 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 6 8 3 】

実施例 1 2 8

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 1 2 8 A ステップ 1 : 実施例 1 2 2 A ステップ 1 で 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、3 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル ( 8 g、5 4 . 7 m m o l ) から調製した。石油エーテルおよび酢酸エチルの混合物で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、5 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 2 . 5 g、2 9 % ) を黄色油として

10

20

30

40

50

得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.72 (s, 2H), 3.32 - 3.33 (m, 5H), 1.18 (s, 6H)。

【0684】

実施例128Aステップ2：実施例122Aステップ2で3-イソプロピルイソキサゾール-5-アミンについて記載される方法に従って、5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(500mg、3.22mmol)から調製して、3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-アミン(380mg、69%)を橙色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.08 (s, 1H), 4.41 (br s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

10

【0685】

実施例128Aステップ3：実施例122Aステップ3でフェニル3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメートについて記載される方法に従って、3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-アミン(100mg、0.59mmol)から調製して、フェニル3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメートを油として得て、それはさらに精製しなかった。

【0686】

実施例128B：実施例122Bで1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(40mg、0.13mmol)および前ステップからのフェニル3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(50mg、0.18mmol)を反応させた。ジクロロメタン中の10%メタノールで溶出される分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーを用いた精製によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)尿素(35mg、54%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.17 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.98 - 4.00 (2xs, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 1.20 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【0687】

実施例129

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例129B：実施例115Cに記載される様式に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89g、0.3mmol)および実施例117Aからのフェニル3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(160mg、0.45mmol)から標題化合物を調製した。最終生成物をカラムクロマトグラフィー(25~100%のEtOAc/ヘキサン、次に5~10%のMeOH/DCM)によって精製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(150mg、0.27mmol、90%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.31

40

50

(s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>。

【0688】

実施例130

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例130Aステップ1:エタノール(100mL)中の5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1g、6.5mmol)の混合物に、96%水酸化ナトリウム(308mg、7.70mmol)を添加した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩(537mg、7.70mmol)の水溶液(100mL)を添加した。得られた溶液(pH7.8)を60℃で22時間攪拌し、次に室温に冷却した。これに濃塩酸(3mL、36mmol)を添加して、混合物を1時間還流(80℃)させた。反応混合物を減圧下で濃縮してエタノールを除去し、残留物を30%水酸化ナトリウム(2.1g)と混合した。混合物をクロロホルムと共に振盪した。クロロホルム層を水洗し無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下で濃縮して油を得た。シリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(350mg、32%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.60(s, 1H), 3.39(s, 2H), 3.32(s, 3H), 2.94(br s, 2H), 1.28(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 171 (M+H)<sup>+</sup>。

【0689】

実施例130Aステップ2:実施例122Aステップ3でフェニル3-イソプロピルイソオキサゾール-5-イルカルバメートについて記載される方法に従って、5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(30mg、0.176mmol)から調製して、フェニル5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(50mg、98%)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.04(br s, 1H), 7.42-7.43(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 6.63(s, 1H), 3.45(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.35(s, 6H)。

【0690】

実施例130B:実施例122Bで1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソオキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(50mg、0.16mmol)および実施例130Aからのフェニル5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(50mg、0.17mmol)から調製した。ジクロロメタン中の10%メタノールで溶出されるシリカゲルTLCを用いた精製分取によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素(38mg、44%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.57(br s, 1H), 9.01(br s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.57-7.58(m, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.50(s, 1H), 3.99(s, 6H), 3.38(s, 2H), 3.23(s, 3H), 1.24(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>。

【0691】

実施例131

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素

## の調製

実施例 1 3 1 A ステップ 1 : 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル ( 5 . 0 0 g 、 3 8 m m o l ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 7 . 3 0 g 、 5 7 m m o l ) 、 および t e r t - ブチルジメチルクロロシラン ( 6 . 8 0 g 、 4 5 m m o l ) の乾燥 DMF ( 7 0 m L ) 中の溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。反応溶液を水 ( 2 2 5 m L ) で急冷し、ジエチルエーテル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 ( 1 0 0 m L ) 、 鹼水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、次に M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。減圧下での濃縮により 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル ( 9 . 3 6 g 、 1 0 0 % ) を無色の油として得た。それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 6 4 ( s , 3 H ) , 3 . 5 5 ( s , 2 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H ) , 0 . 8 5 ( s , 9 H ) , 0 . 0 ( s , 6 H ) 。

10

## 【 0 6 9 2 】

実施例 1 3 1 A ステップ 2 : 実施例 X A ステップ 1 の 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルについて記載される方法に従って、3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸メチル ( 6 g 、 2 4 . 3 9 m m o l ) から調製した。石油エーテル中の 3 3 % 酢酸エチルで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを用いた精製によって、5 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1 g 、 2 9 % ) を黄色油として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 7 6 ( s , 2 H ) , 3 . 6 1 ( s , 2 H ) , 1 . 1 9 ( s , 6 H ) 。

20

## 【 0 6 9 3 】

実施例 1 3 1 A ステップ 3 : 5 - ( 1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - アミンについて記載される方法に従って、5 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1 g 、 7 . 9 0 m m o l ) から調製した。ジエチルエーテルからの再結晶化を用いた精製により、2 - ( 3 - アミノイソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ( 6 0 0 m g 、 4 9 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 5 . 6 4 ( s , 1 H ) , 3 . 6 5 ( s , 2 H ) , 2 . 3 0 ( b r s , 2 H ) , 1 . 3 1 ( s , 6 H ) 。

## 【 0 6 9 4 】

実施例 1 3 1 A ステップ 4 : 実施例 1 2 2 A ステップ 3 でフェニル 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメートについて記載される方法に従って、2 - ( 3 - アミノイソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ( 1 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) から調製して、フェニル 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 1 2 0 m g 、 7 2 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 3 0 ( b r s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 6 ( m , 1 H ) , 7 . 1 8 - 7 . 2 1 ( m , 2 H ) , 6 . 6 5 ( s , 1 H ) , 3 . 6 7 ( s , 2 H ) , 1 . 9 8 ( b r s , 1 H ) , 1 . 3 2 ( s , 6 H ) 。

30

## 【 0 6 9 5 】

実施例 1 3 1 B : 最終生成物の調製 : 実施例 1 2 2 B で 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素について記載される方法に従って、実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 3 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) および前ステップからのフェニル 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 4 1 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) から調製した。ジクロロメタン中の 1 0 % メタノールで溶出される分取 TLC を用いた精製によって、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素 ( 3 0 m g 、 6 1 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 5 7 ( b r s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( b r s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1

40

50

H), 7.56 - 7.58 (m, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.98 - 3.99 (2xs, 6H), 3.43 (s, 2H), 1.20 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0696】

## 実施例132

1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例132A: 実施例113Bに記載される手順を使用して、3-tert-ブチルイソキサゾール-5-アミン(620mg、4.4mmol)を反応させて、フェニル 10  
3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イルカルバメート(1.02g、89%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.81(bs, 1H), 7.47 - 7.42(m, 2H), 7.32 - 7.23(m, 3H), 6.05(s, 1H), 1.27(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 261 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0697】

実施例132B: 実施例113Cに記載されるようにして、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(90mg、0.3mmol)および前ステップからのフェニル3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル 20  
カルバメート(118mg、0.45mmol)を用いて標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(41mg、29%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.19(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.59 - 7.56(m, 2H), 7.44 - 7.39(m, 2H), 7.30(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.04(s, 1H), 3.99(s, 6H), 1.25(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0698】

## 実施例133

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5- 30  
イソプロピルイソキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例133Aステップ1: 冷却管およびアルゴン装入口が装着されて、オープン乾燥されたフラスコ内で、水素化ナトリウム(鉱物油中の60%)(2.4g、61.10mmol)を無水テトラヒドロフラン(26mL)に懸濁した。懸濁液をアルゴン下で還流し、無水アセトニトリル(3.2mL、61.10mmol)およびメチルイソブチレート(4g、39.16mmol)混合物を50分間かけて滴下して添加した。添加完了後、混合物を加熱して一晚還流させた。室温への冷却後、混合物を水(150mL)中に注いだ。ジエチルエーテル(150mL)を添加して、2相を分離した。水層を10%塩酸水溶液でpH1に酸性化し、有機相をジエチルエーテル(2×100mL)で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して減圧下で濃縮し、4-メチル 40  
-3-オキソペンタンニトリル(3.12g、72%)を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.54(s, 2H), 2.86 - 2.77(m, 1H), 1.19(d, 6H)。

## 【0699】

実施例133Aステップ2: エチレングリコール(4.7mL、84mmol)およびクロロトリメチルシラン(10.6mL、84mmol)の無水ジクロロメタン(50mL)中の混合物に、4-メチル-3-オキソペンタンニトリルを添加した。混合物を40 50  
で一晚攪拌した。室温への冷却後、5%炭酸水素ナトリウム溶液(50mL)を添加して層を分離し、水相をジエチルエーテルで3回逆抽出した。有機相を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフ

イー（８：２のヘキサン／酢酸エチル）によって精製し、２－（２－イソプロピル－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセトニトリル（３．３８ｇ、７８％）を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，CDCl<sub>3</sub>） ４．２１－４．１６（m，２H），４．０７－３．９９（m，２H），２．６９（s，２H），２．０８－２．０１（m，１H），０．９６（d，６H）。

【０７００】

実施例１３３Ａステップ３：メタノール（２．５mL）中のヒドロキシルアミン塩酸塩（６．３ｇ、９１．７mmol）の溶液に、液体アンモニア（１５．７mL、メタノール中の７N）を添加して懸濁液室温で３０分間攪拌した。触媒量の８－ヒドロキシキノリンを混合物に添加し、メタノール（２．５mL）中の溶液として２－（２－イソプロピル－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセトニトリル（３．３８ｇ、２２mmol）がそれに続いた。混合物を７０℃で一晩攪拌した。室温への冷却後、懸濁液を漉し取ってジクロロメタンで洗浄した。溶液を減圧下で濃縮し、トルエンから３回再濃縮して、N'－ヒドロキシ－２－（２－イソプロピル－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセトイミドアミド（３．９ｇ、９４％）を黄色固体として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，CDCl<sub>3</sub>） ５．０１（bs，２H），４．０５－３．９４（m，４H），２．４４（s，２H），２．０３－１．９４（m，１H），０．９５（d，６H）；LC－MS（ESI）m/z 189（M+H）<sup>+</sup>。

【０７０１】

実施例１３３Ａステップ４：N'－ヒドロキシ－２－（２－イソプロピル－１，３－ジオキソラン－２－イル）アセトイミドアミド（１．８ｇ、９．５７mmol）をエタノール（１２mL）に溶解し、３７％塩酸水溶液でpH 1に酸性化した。混合物を１２０℃で３０分間マイクロ波加熱した。減圧下での濃縮後、残留物をジクロロメタンで希釈し、溶液が塩基性（pH 11）になるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加して、有機層を分離した。ジクロロメタンによる水相の複数回の抽出後、有機層を合わせて乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー（１：１のヘキサン／酢酸エチル）によって精製し、５－イソプロピルイソキサゾール－３－アミン（８１９mg、６８％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，CDCl<sub>3</sub>） ５．５２（s，１H），３．８９（bs，２H），２．９６－２．９１（m，１H），１．２７（d，６H）；LC－MS（ESI）m/z 127（M+H）<sup>+</sup>。

【０７０２】

実施例１３３Ａステップ５：実施例１１３Ｂに記載される手順を使用した。アミンとして５－イソプロピルイソキサゾール－３－アミン（８１６mg、６．５mmol）を使用して、フェニル５－イソプロピルイソキサゾール－３－イルカルバメート（１．２４ｇ、７７％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，CDCl<sub>3</sub>） ８．０５（bs，１H），７．４１（t，２H），７．３０－７．１８（m，３H），６．５５（s，１H），３．０９－３．０２（m，１H），１．３（d，６H）；LC－MS（ESI）m/z 247（M+H）<sup>+</sup>。

【０７０３】

実施例１３３Ｂ：実施例１１３Ｃに記載されるようにして、実施例１１３Ａからの３－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）アニリン（９０mg、０．３mmol）および前ステップからのフェニル５－イソプロピルイソキサゾール－３－イルカルバメート（１１０mg、０．４５mmol）を使用して標題化合物を調製し、分取HPLC（フェニルヘキシル逆相カラム）による精製後、１－（３－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）フェニル）－３－（５－イソプロピルイソキサゾール－３－イル）尿素（７９mg、５９％）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>） ９．５７（s，１H），９．０１（s，１H），８．５６（s，１H），７．５７（s，２H），７．４１（t，２H），７．２７（d，１H），６．９９（d，１H），６．４９（s，１H），４．００（s，６H），３．０１－２．９９（m，１H），１．２２（d，６H）；LC－MS（ESI）m/z 450（M+H）<sup>+</sup>。

## 【0704】

## 実施例134

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

実施例115Bに記載される3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (94 mg、0.3 mmol) および実施例133Aに記載されるフェニル5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート (110 mg、0.45 mmol) を用いて、実施例113Cに記載される手順を使用して、標題化合物を調製した。所望の生成物の沈殿により反応完了を検出した。固体を漉し取ってジエチルエーテルで洗浄し、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (96.26 mg、69%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 1.23 (d, 6H); LC - MS (ESI) m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【0705】

## 実施例135

1 - (5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例135Aステップ1: 実施例133Aステップ1に記載される手順に従って、メチルシクロペンチルカルボキシレート (4 g、31.25 mmol)、無水アセトニトリル (2.55 mL、48.75 mmol)、および水素化ナトリウム、(鉱物油中60%)、(1.95 g、48.75 mmol) を無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中で反応させて、3 - シクロペンチル - 3 - オキソプロパンニトリル (3.97 g、93%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.5 (s, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 1.95 - 1.62 (m, 8H)。

20

## 【0706】

実施例135Aステップ2: 実施例133Aステップ2に記載される手順に従って、エチレングリコール (2.4 mL、44 mmol) とクロロトリメチルシラン (5.5 mL、44 mmol) との混合物に3 - シクロペンチル - 3 - オキソプロパンニトリル (2 g、14 mmol) を添加して、2 - (2 - シクロペンチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) アセトニトリル (1, 5 g、60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.23 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.81 - 1.45 (m, 8H)。

30

## 【0707】

実施例135Aステップ3: 実施例133Aステップ3に記載される手順に従って、2 - (2 - シクロペンチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) アセトニトリル (1, 5 g、8.3 mmol) と、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.17 g、45.5 mmol) および液体アンモニア (7.8 mL、メタノール中の7N) とを反応させて、2 - (2 - シクロペンチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミドを得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.11 (bs, 2H), 4.20 - 3.95 (m, 4H), 2.38 (s, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 1.73 - 1.41 (m, 8H); LC - MS (ESI) m/z 215 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【0708】

実施例135Aステップ4: 実施例133Aステップ4で5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - アミンについて記載される手順に従って、2 - (2 - シクロペンチル - 1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (1.99 g、9

50

3 mmol) をエタノール (2 mL) に溶解し、37% 塩酸水溶液で酸性化して 5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - アミン (875 mg、62%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.52 (s, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.04 (d, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 153 (M+H)<sup>+</sup>。

【0709】

実施例 135A ステップ 5: 実施例 113B に記載される手順に従って、5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - アミン (875 mg、5.75 mmol) を反応させ、フェニル 5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート (1.4 g、89%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.97 (bs, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 273 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0710】

実施例 135B: 実施例 113C に記載されるようにして、実施例 113A からの化合物 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニン (95 mg、0.32 mmol) および前ステップからのフェニル 5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート中間体 (130 mg、0.48 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (80.60 mg、53%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.21 - 3.00 (m, 1H), 1.66 - 1.64 (m, 2H), 1.20 - 1.18 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0711】

実施例 136

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

30

実施例 136A ステップ 1: 0 の 4 - フルオロ - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (1 g、7.75 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (150 mL) 中の攪拌される溶液に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (4.65 mL のジエチルエーテル中の 2.0 M 溶液、9.30 mmol) を滴下して添加した。室温に暖めた後、反応混合物をさらに 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 4 - メチルペンタ - 2 - エンニトリル (1 g、91%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに用いた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.89 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.47 (d, J = 21 Hz, 6H)。

【0712】

実施例 136A ステップ 2: 室温の乾燥メタノール (10 mL) に、ナトリウム金属 (145 mg、6.30 mmol) を小分けして添加した。全ての金属が溶解した後、反応混合物を 0 に冷却してヒドロキシルアミン塩酸塩 (438 mg、6.30 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 15 分間攪拌してから、4 - フルオロ - 3 - メトキシ - 4 - メチルペンタ - 2 - エンニトリル (500 mg、3.50 mmol) の乾燥メタノール (3 mL) 中の溶液を添加した。混合物を 70 で 16 時間加熱した。濃塩酸 (0.8 mL、9.6 mmol) を添加して、反応混合物を 80 で 30 分間攪拌した。室温への冷却後、反応を減圧下で濃縮して橙色フォームを得て、それを水 (50 mL) に溶解し、1 M NaOH 水溶液を使用して pH 10 に調節した。次に水層をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を鹼水 (50 mL) で洗浄して、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、黄色油を得た。粗生成物をヘキサン中の 12% 酢酸エチル ~ 10

40

50

0%酢酸エチルで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(64 mg、13%)をクリーム色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.82(s, 1H), 4.08(br s, 2H), 1.71(d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 145(M+H)<sup>+</sup>。

【0713】

実施例136Aステップ3：実施例122Aステップ3に記載される手順に従って、5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(40 mg、0.278 mmol)およびクロロギ酸4-クロロフェニル(54 mg、0.28 mmol)から調製して、4-クロロフェニル5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(83 mg、100%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.11(br s, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.12-7.17(m, 2H), 6.83(s, 1H), 1.76(d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 299(M+H)<sup>+</sup>。

【0714】

実施例136B：反応混合物を室温で3時間攪拌したこと以外は実施例122Bに記載される手順に従って、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(90 mg、0.302 mmol)および前ステップからの4-クロロフェニル5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(90 mg、0.302 mmol)を反応させた。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の0%~10%のメタノール)によって精製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素(37 mg、26%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.75(br s, 1H), 9.04(br s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.56-7.58(m, 2H), 7.40-7.41(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.86(s, 1H), 4.00(s, 6H), 1.72(d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 468(M+H)<sup>+</sup>。

【0715】

実施例137

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例137Aステップ1：加熱されて還流されるTHF(40 mL)中のNaH(432 mg、18 mmol)スラリーに、アセトニトリル(940 μL、12 mmol)中のメチル1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート(2.0 g、11.9 mmol)の溶液を10分間かけて滴下して添加し、混合物を加熱して一晩還流させた。室温への冷却後、反応をエーテルとH<sub>2</sub>Oの間で分配し、水層を1N HCl水溶液で酸性化してエーテルで抽出して、合わせた有機層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(5~40%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して3-オキソ-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンニトリル(1.04 g、5.88 mmol、49%)を得た。LC-MS(ESI)m/z 178(M+H)<sup>+</sup>。

【0716】

実施例137Aステップ2：EtOH(5 mL、度数200)中の3-オキソ-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンニトリル(230 mg、1.3 mmol)に、H<sub>2</sub>O(3.7 mL)、1N NaOH水溶液(1.3 mL)、およびフェニルヒドラジン塩酸塩(188 mg、1.3 mmol)を添加して、混合物を90℃で一晩加熱した。室温への冷却後、混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈しEtOAcで抽出して、有機層を真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(5~25%のEtOAc/ヘキサン)によ

って精製して、1 - フェニル - 3 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 150 mg、0.56 mmol、43% ) を得た。LC - MS (ESI) m/z 268 (M+H)<sup>+</sup>。

【0717】

実施例 137A ステップ 3 : 実施例 118A に記載される手順を使用して、アニリンの代わりに 1 - フェニル - 3 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 150 mg、0.56 mmol ) を使用して、フェニル 1 - フェニル - 3 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 129 mg、0.33 mmol、59% ) を得た。LC - MS (ESI) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0718】

実施例 137B : 実施例 115C に記載される手順を使用して、実施例 137A に記載されるフェニル 1 - フェニル - 3 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 129 mg、0.33 mmol ) および実施例 113A に記載される 3 - ( 6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 100 mg、0.33 mmol ) から標題化合物を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( 25 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン ) によって精製し、1 - ( 3 - ( 6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 139 mg、0.24 mmol、71% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 6H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.31 (d, 4H); LC - MS (ESI) m/z 591 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0719】

実施例 138

1 - ( 3 - ( 6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ) 尿素の調製

実施例 138A . 20 mL のテトラヒドロフラン中の 4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチルアニリン ( 500 mg、2.62 mmol ) の溶液に炭酸カリウム ( 470 mg、3.4 mmol ) を添加して、クロロギ酸フェニル ( 532 mg、3.4 mmol ) がそれに続いた。この溶液を室温で一晩攪拌し、次に濃縮して 0 ~ 20% の酢酸エチル / ヘキサン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメートを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

30

【0720】

実施例 138B . 密閉した反応容器内で、実施例 113A からの 3 - ( 6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 100 mg、0.34 mmol ) を 10 mL の乾燥 THF に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン ( 90 μL、0.51 mmol ) および DMA P ( 50 mg、0.40 mmol ) を添加して、前ステップからのカルバメート ( 159 mg、0.51 mmol ) がそれに続き、反応を 80 ° で一晩加熱した。反応を濃縮して乾燥させ、次に酢酸エチルと共に磨砕し濾過して、1 - ( 3 - ( 6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ) 尿素 ( 67.5 mg、収率 34% ) を得た。<sup>1</sup>H ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.97 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.5 - 7.2 (m, 4H), 6.93 (m, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.83 (s, 3H) LCMS (ESI) m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>

40

50

。

## 【0721】

## 実施例139

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例138Bの手順に従って、実施例138Aに記載される4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(104 mg、0.34 mmol)と実施例117Bに記載される3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(100 mg、0.28 mmol)とを反応させた。この溶液にジソプロピルエチルアミン(74  $\mu$ L、0.42 mmol)およびDMAP(20.0 mg、0.16 mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、水とジクロロメタンの間で分配して2回抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製油をシリカゲルクロマトグラフィー(0~5%のメタノール/ジクロロメタン)によって精製し、1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(18.6 mg、収率10%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.60(m, 3H), 7.40(m, 2H), 7.25(m, 2H), 6.90(d, 1H), 4.35(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.30(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z 559(M+H)<sup>+</sup>。

10

20

## 【0722】

## 実施例140

1 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例140A: 実施例113Bに記載される手順に従って、20 mlのテトラヒドロフラン中の3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルアニリン(500 mg、2.56 mmol)を炭酸カリウム(460 mg、3.33 mmol)およびクロロギ酸フェニル(521 mg、3.33 mmol)で処理した。室温で一晩攪拌した後、溶液を濾過して固体に濃縮した。酢酸エチルと共に磨砕して、フェニル3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメートを白色固体として得て、さらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.75(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.2 - 7.1(m, 2H), 7.0(m, 1H)。

30

## 【0723】

実施例140B: 得られたカルバメートを実施例138Bに記載されるようにして反応させ、単離し精製して標題化合物(26 mg、15%)を得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.30(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.59(m, 2H), 7.40(m, 3H), 7.30(m, 1H), 6.9(m, 1H), 4.0(s, 6H) LCMS(ESI)m/z 519(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0724】

## 実施例141

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)尿素の調製

実施例141A: 実施例113Bに記載される手順に従って、2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルピリジン(462 mg、2.85 mmol)を20 mlのテトラヒドロフランに溶解した。この溶液に炭酸カリウム(511 mg、3.7 mmol)を添加し、クロロギ酸フェニル(521 mg、3.33 mmol)がそれに続いた。混合物を実施例138の手順に従って濃縮して精製し、フェニル4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.53(

50

s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.6 - 7.4 (m, 2H), 7.3 - 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 1H)。

【0725】

実施例141B：得られたカルバメート(144mg、0.51mmol)を実施例138Bに記載されるようにして反応させ、単離し精製して55mgの最終生成物を得た。

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.95 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.56 (m, 2H) 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.5 - 7.3 (m, 4H), 6.98 (m, 1H), 3.98 (s, 6H) LCMS (ESI) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>。

【0726】

実施例142

1 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) 尿素の調製

実施例142A：実施例113Bに記載される手順に従って、2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルアニリン(500mg、2.56mmol)を20mLのテトラヒドロフランに溶解した。この溶液に炭酸カリウム(460mg、3.33mmol)を添加し、クロロギ酸フェニル(521mg、3.33mmol)がそれに続いた。これを実施例140Aの手順に従って単離し精製して、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (s, 1H), 7.7 - 7.3 (m, 7H)

【0727】

実施例142B：得られたカルバメート(160mg、0.51mmol)を実施例138Bの手順に記載されるようにして反応させ、単離し精製して83mgの最終生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.76 (s, 1H), 8.7 - 8.5 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.5 - 7.3 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.00 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>。

【0728】

実施例143

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) 尿素の調製

実施例143A：実施例113Bに記載される手順に従って、20mLのテトラヒドロフラン中の4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - アミン(500mg、3.1mmol)の溶液に炭酸カリウム(533mg、4mmol)を添加し、クロロギ酸フェニル(626mg、4mmol)がそれに続いた。混合物を室温で一晩攪拌した。24時間後、および追加量のクロロギ酸フェニルを添加した後、反応を60℃で3日間加熱した。この溶液を濃縮して乾燥させ、(0~5%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶出される)シリカクロマトグラフィーによって精製し、フェニル4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.50 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 3H)。

【0729】

実施例143B：得られたカルバメート(144mg、0.51mmol)を実施例138Bに記載されるようにして反応させ、93mgの最終生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.13 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.7 - 7.4 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 3.99 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>。

【0730】

実施例144

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 -

10

20

30

40

50

## イソプロピルフェニル)尿素的調製

実施例144A. 実施例113Bに記載される手順に従って、20mLのテトラヒドロフラン中の4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(500mg、3.1mmol)。この溶液に炭酸カリウム(533mg、4mmol)を添加し、クロロギ酸フェニル(626mg、4mmol)がそれに続いた。これを室温で一晩攪拌した。24時間後、および追加量のクロロギ酸フェニルを添加した後、反応を60℃で3日間加熱した。この溶液を濃縮して乾燥させ、(0~5%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶出される)シリカクロマトグラフィーによって精製し、フェニル3-イソプロピルフェニルカルバメートを固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.6-7.0(m, 9H), 2.9(m, 1H), 1.35(m, 6H)。

10

## 【0731】

実施例144B. 得られたカルバメート(144mg、0.51mmol)を実施例138Bのようにして反応させ、24mgの最終生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.61(s, 1H), 7.9(s, 1H), 7.7-7.5(m, 3H), 7.5-7.2(m, 3H), 7.15(m, 1H), 7.1-6.8(m, 4H), 4.05(s, 6H), 2.80(m, 1H), 1.17(m, 6H)。LCMS(ESI)m/z 459(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0732】

## 実施例145

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素的調製

20

実施例145A. 実施例113Bに記載される手順に従って、4-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン(490mg、1.77mmol)を20mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解した。この溶液に炭酸カリウム(318mg、2.30mmol)を添加して、クロロギ酸フェニル(360mg、2.30mmol)がそれに続いた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に(0~30%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用する)シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、フェニル4-(3-メトキシ-3-メチルブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-フェニルカルバメートを黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.35-7.1(m, 4H), 6.9(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.1(m, 2H), 2.1(m, 2H)。

30

## 【0733】

実施例145B. 得られたカルバメート(202mg、0.51mmol)を実施例138Bのようにして反応させ、(逆相フェニルヘキシルカラムおよび40~70%のACN/水勾配を60分間にわたり使用する)HPLCによって精製し、82.5mgの標定化合物を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.05(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.55(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.25(m, 2H), 6.90(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.00(s, 6H), 3.10(s, 3H), 1.9(m, 2H), 1.16(s, 6H)。LCMS(ESI)m/z 601(M+H)

40

## 【0734】

## 実施例146

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)尿素的調製

実施例146A. 実施例113Bに記載される手順に従って、6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン(480mg、2.94mmol)を20mLのテトラヒドロフランに溶解した。この溶液に炭酸カリウム(528mg、3.82mmol)を添加し、クロロギ酸フェニル(598mg、3.82mmol)がそれに続いた。一晩

50

攪拌した後、追加的な同量のクロロギ酸フェニルを添加して、反応を60℃で2日間加熱した。粗生成物を精製して、フェニル6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルカルバメートを白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 5H)

【0735】

実施例146B. 得られたカルバメート(144 mg, 0.51 mmol)を実施例138Bに記載されるようにして反応させ、単離し精製して15 mgの最終生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.26 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 3.99 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 487 (M+H)

10

【0736】

実施例147

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例147Aステップ1: 丸底フラスコ内で、水素化ナトリウム(138 mg, 5.7 mmol)を20 mLの乾燥テトラヒドロフランに懸濁し、0℃に冷却した。この懸濁液に2-メトキシエタノール(364 mg, 4.8 mmol)を滴下して添加し、反応を30分間攪拌した。1 mLの乾燥テトラヒドロフランを用いて2-フルオロ-4-ニトロ-1-トリフルオロメチル-ベンゼン(1.0 g, 4.8 mmol)の溶液を調製し、水素化ナトリウム溶液に滴下して添加した。これを室温に暖めながら一晩攪拌した。次に溶液を濃縮して乾燥させ酢酸エチルと水の間で分配し、次に2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製油を(0~10%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用する)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。主要ピークを収集し、濃縮して固体にし、次にヘキサンと共に磨砕し濾過して2-(2-メトキシ-エトキシ)-4-ニトロ-1-トリフルオロメチル-ベンゼン(711 mg, 収率47%)を得た。<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 2H), 4.4 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (s, 3H)

20

【0737】

実施例147Aステップ2: 前ステップからの2-(2-メトキシ-エトキシ)-4-ニトロ-1-トリフルオロメチル-ベンゼンを5 mLの酢酸エチルに溶解し、それに10%パラジウム炭素を添加した。フラスコを3回排気して、水素でフラッシュした。水素下において室温で一晩攪拌した後、溶液を濾過して濃縮し、3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン(610 mg, 97%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.18 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.3 (s, 3H)。

30

【0738】

実施例147Aステップ3: 前ステップからのアミン(610 mg, 2.6 mmol)をテトラヒドロフランに溶解し、炭酸カリウム(466 mg, 3.4 mmol)を添加した。この溶液にクロロギ酸フェニル(447 mg, 2.9 mmol)を添加して、溶液を室温で一晩攪拌した。次にセライトを通して溶液を濾過して濃縮し、次にジクロロメタンと水の間で分配し、次に追加量のジクロロメタンで抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮し、フェニル3-(2-メトキシエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(820 mg, 88%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (d, 3H)

40

【0739】

実施例147B: 実施例113Cに記載されるようにして、THF(5 mL)中の実施

50

例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 9 0 m g , 0 . 3 m m o l ) を N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 7 8  $\mu$  l , 0 . 4 5 m m o l ) 、 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 4 m g , 0 . 0 3 m m o l ) およびフェニル 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルカルバメート ( 1 6 1 m g , 0 . 4 5 m m o l ) で処理した。反応混合物を 5 0 で 3 時間加熱した。溶媒を除去した後、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 : 1 の酢酸エチル / ジクロロメタン ) によって精製し、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( 1 0 9 . 5 m g , 6 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 1 4 ( s , 1 H ) , 9 . 0 2 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , 2 H ) , 7 . 5 0 - 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 7 . 2 7 ( d , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 4 . 1 7 - 4 . 1 4 ( m , 2 H ) , 4 . 0 4 ( s , 6 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 6 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 7 4 0 】

実施例 1 4 8

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 4 7 B に記載される手順に従って、実施例 1 1 5 B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 9 5 m g , 0 . 3 m m o l ) および実施例 1 4 7 A に記載されるフェニル 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルカルバメート ( 1 6 1 m g , 0 . 4 5 m m o l ) を使用して、標題化合物を調製した。反応を 5 0 で一晩撹拌した。溶媒を除去した後、ジクロロメタンを添加して、沈殿した固体を漉し取り D C M で洗浄して乾燥させ、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( 7 8 m g , 4 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 1 5 ( s , 1 H ) , 9 . 0 3 ( s , 1 H ) , 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 4 2 ( m , 4 H ) , 7 . 3 5 ( d , 2 H ) , 7 . 2 8 ( d , 1 H ) , 7 . 0 5 ( d , 1 H ) , 4 . 1 8 - 4 . 1 5 ( m , 2 H ) , 4 . 0 0 ( s , 6 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 6 8 ( m , 2 H ) , 3 . 3 1 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 7 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

30

【 0 7 4 1 】

実施例 1 4 9

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 4 9 A ステップ 1 . 丸底フラスコ内で、3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル安息香酸 ( 5 . 0 g , 2 1 . 3 m m o l e ) を 4 0 m L の乾燥 D M F に溶解し、この溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール ( 5 . 8 g , 4 2 . 5 m m o l e ) および E D C I ( 8 . 2 g , 4 2 . 5 m m o l e ) を添加して、溶液を室温で 1 時間撹拌した。この終了後にモルホリン ( 2 . 2 g , 2 5 . 5 m m o l e ) を添加して、反応を一晩撹拌した。次に溶液を濃縮して乾燥させ、水と酢酸エチルの間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー、および 0 ~ 3 5 % の酢酸エチル / ヘキサン勾配での 8 0 分間の溶出によって、モルホリン - 4 - イル - ( 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノン ( 1 . 8 g ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 6 ( d , 2 H ) , 8 . 3 ( s , 1 H ) , 3 . 8 - 3 . 6 ( b m , 4 H ) , 3 . 5 6 ( b , 2 H ) , 3 . 3 3 ( b s , 2 H ) 。

40

【 0 7 4 2 】

実施例 1 4 9 A ステップ 2 . 前ステップからのモルホリン - 4 - イル - ( 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - メタノン ( 8 0 0 m g , 2 . 6 m m o l e ) を 4

50

0 mL の酢酸エチルに溶解した。この溶液に 10% パラジウム炭素を添加し、反応を水素下において室温で一晩撹拌した。溶液をセライトを通して濾過し、濃縮して 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルアミン (688 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 5.6 (b, 6H)。

【0743】

実施例 149A ステップ 3: 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルアミン (688 mg, 2.5 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し、炭酸カリウム (451 mg, 3.3 mmol) を添加して、クロロギ酸フェニル (432 mg, 2.76 mmol) がそれに続き、溶液を室温で一晩撹拌した。この溶液をセライトを通して濾過し、固体に濃縮した。これをジクロロメタンと鹹水の間で分配して、2回抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して固体に濃縮した。固体をエーテルと共に磨砕し、濾過によって固体を収集し、フェニル 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.7 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 3.6 (b m, 6H)

【0744】

実施例 149B: 得られたカルバメート (180 mg, 0.45 mmol) を実施例 138B に記載されるようにして反応させた。単離および精製はシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン) を使用して達成され、標題化合物 (78 mg, 収率 29%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.10 (s, 6H), 3.63 (m, 6H), 3.2 (d, 2H)。LCMS (ESI) m/z 598 (M + H)<sup>+</sup>。

【0745】

実施例 150

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の調製

実施例 150A ステップ 1: 丸底フラスコ内で、2 - フルオロ - 4 - ニトロ - 1 - トリフルオロメチル - ベンゼン (1.00 g, 4.78 mmol) を 10 mL のメタノールに溶解した。この溶液に 10% パラジウム炭素 (100 mg) を添加して、溶液を水素下で (1 気圧) において室温で一晩撹拌した。溶液を濾過して濃縮し、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルアミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.3 (m, 1H), 6.6 (d, 2H), 6.2 (s, 2H)

【0746】

実施例 150A ステップ 2: 上記アミン (600 mg, 3.35 mmol) を 10 mL の乾燥 DMF に溶解した。この溶液に炭酸カリウム (603 mg, 4.36 mmol) を添加し、DMF 溶液としてのクロロギ酸フェニル (577 mg, 3.69 mmol) の滴下による添加がそれに続き、反応を室温で一晩撹拌した。溶液を濾過して油に濃縮した。油を (10 ~ 50% の酢酸エチル / ヘキサン 勾配を使用する) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、584 mg のフェニル 3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.9 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (d, 1H) 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H)

【0747】

実施例 150B: 実施例 138B に記載される手順を使用して、上記からのカルバメート中間体 (135 mg, 0.45 mmol) と実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg, 0.3 mmol) とを反応さ

10

20

30

40

50

せた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (58 mg、0.45 mmol) および DMAP (3.7 mg、0.03 mmol) を添加した。単離および精製はシリカゲルクロマトグラフィーを使用して、10~50%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶出して達成され、標題化合物 (112 mg、収率74%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 4.00 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>。

【0748】

実施例151

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の調製 10

実施例151Aステップ1: 丸底フラスコ内でモルホリノ(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン(1.60 g、5.25 mmol)を8 mLの無水THFに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に、2 M ボラン - ジメチル硫化物(10.5 mL、21 mmol)のTHF中の溶液を滴下して添加した。反応を室温に暖めながら一晩攪拌した。次に溶液を油に濃縮した。これをジクロロメタンと水の間で分配し、次に1 M 水酸化ナトリウム溶液で塩基性化して2回抽出した。抽出物を合わせて、水および鹹水で洗浄した。次にこれらを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮し、(0~50%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用する)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4 - (3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - モルホリン(409 mg、収率27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.46 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.6 (m, 4H), 2.4 (s, 4H)。

【0749】

実施例151Aステップ2: 前ステップからのニトロ化合物を6 mLの酢酸エチルに溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素を添加した。溶液を排気して水素で3回パーズして、室温で一晩攪拌した。反応を濾過して濃縮し、3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミン(350 mg、収率95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.78 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.6 (s, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.58 (d, 2H), 2.22 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>。

【0750】

実施例151Aステップ3: アミン(350 mg、1.3 mmol)を8 mLの乾燥THFに溶解し、炭酸カリウム(242 mg、1.7 mmol)を添加して、クロロギ酸フェニル(232 mg、1.8 mmol)がそれに続いた。反応を室温で一晩攪拌した。反応をセライトを通して濾過し、濃縮して乾燥させた。得られた油を酢酸エチルと水の間で分配して、2回抽出した。得られた抽出物を合わせて硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮し、フェニル3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.58 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 3.6 (m, 6H), 2.3 7 (s, 4H)。

【0751】

実施例151B: 実施例138Bに記載される手順を使用して、フェニル3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメート(140 mg、0.37 mmol)と実施例113Aからの3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(78 mg、0.25 mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(64 μL、0.37 mmol)およびDMAP(3.0 mg、0.03 mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、メタノールと共に磨砕して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - (モルホリノメチル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素(47 mg、収率32%)

を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.51 (s, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.35 (s, 4H)。LCMS (ESI) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>。

**【0752】**

## 実施例152

1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例152Aステップ1: アルゴンでフラッシュした丸底フラスコ内で、鉍物油中60%の水素化ナトリウム(1.30g、34mmol)懸濁液をヘキサンで2回すすいで、20mLの乾燥THFに懸濁した。溶液を75℃に加熱し、5mLの乾燥THF中のジフルオロプロピオン酸エチル(3.00g、22mmol)およびアセトニトリル(1.78mL)を30分間かけて滴下して添加した。反応温度を65℃に低下させて一晩撹拌した。次に混合物を油に濃縮して、水とエーテルの間で分配して2回抽出し、あらゆる鉍物油およびその他の不純物を除去した。水層を10% HClでpH1に酸性化して、溶液を2回抽出した。これらの抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して粗製油に濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して、10~40%酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用して精製し、4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキシ - ペンタンニトリルを得た。<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.95 (s, 2H), 1.86 (m, 3H)。

**【0753】**

実施例152Aステップ2: 上記ケトニトリル(100mg、0.75mmol)を2mLのエタノールに溶解し、この溶液に2mLの水酸化ナトリウム水溶液(33mg、.82mmol)を添加して10分間撹拌した。この溶液に硫酸ヒドロキシルアミン(135mg、0.82mmol)を一度に添加して、室温で15分間撹拌した。次に反応を80℃で一晩加熱した。溶液を半分の体積に濃縮し、水で希釈してエーテルで2回抽出した。エーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮し3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イルアミン(100mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.3 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 2.0 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z 149 (M+H)<sup>+</sup>。

**【0754】**

実施例152Aステップ3: 前ステップからの3 - (1, 1 - ジフルオロ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イルアミン(100mg、0.68mmol)を6mLの乾燥THFに溶解した。この溶液に炭酸カリウム(122mg、0.88mmol)およびクロロギ酸フェニル(138mg、0.88mmol)を添加して、反応を室温で一晩撹拌した。反応を濾過して黄色油に濃縮し、0~20%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を70分間にわたって用いるシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、フェニル3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート(141mg)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.1 (s, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 6.9 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 2.0 (m, 3H)。

**【0755】**

実施例152B. 実施例138Bに記載されるようにして、前ステップからのカルバメート(141mg、0.52mmol)と実施例113Aからの3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン(156mg、0.52mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(136μL、0.78mmol)およびDMA P(5.0mg、0.04mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、水とジクロロメタンの間で分配して2回抽出した。合わせた抽出物を鹹水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。油をフェニルヘキシルカラムを使用して、40

10

20

30

40

50

~70%のアセトニトリル/水勾配で60分間にわたり溶出して、逆相HPLCによって精製した。主要ピークを収集し、濃縮して凍結乾燥して標題化合物(66mg、収率27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.70(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.00(m, 1H), 6.25(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.80(s, 6H), 2.0(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z 472(M+H)

## 【0756】

## 実施例153

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製 10

実施例153A:実施例161Cに記載される手順を使用して、3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(2.00g、9.3mmol)と、クロロギ酸フェニル(1.6g、10.2mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7g、12.1mmol)とをTHF(20mL)中で反応させて、それをシリカゲルクロマトグラフィー(0~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、フェニル3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(1.3g、42%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.0(s, 1H), 7.55(m, 4H), 7.40(m, 3H), 7.08-7.23(m, 3H), 6.37(s, 1H), 1.3(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 336(M+H)<sup>+</sup>。 20

## 【0757】

実施例153B:実施例138Bに記載されるようにして、ジイソプロピルエチルアミン(80μL/0.45mmol)およびDMAP(4mg、0.03mmol)を使用して、得られたカルバメート(151mg、0.45mmol)と実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.30mmol)とを反応させた。50℃で2時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を(0~85%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(68mg、収率42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.13(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.55(m, 6H), 7.40(m, 3H), 7.15(s, 1H), 6.95(m, 1H), 6.36(s, 1H), 4.00(s, 6H), 1.25(s, 9H)。LCMS(ESI)m/z 539(M+H)。 30

## 【0758】

## 実施例154

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製 40

実施例138Bに記載される手順に従って、実施例153Aからのフェニル3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(151mg、0.45mmol)と実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(89mg、0.30mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(80μL、0.45mmol)およびDMAP(4mg、0.03mmol)を添加した。50℃で2時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を1:1ジクロロメタン/ヘキサンと共に磨砕して、固体を濾過により除去して標題化合物(83mg、収率50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.55(m, 4H), 7.40(m, 5H), 7.20(s, 1H), 6.95(m, 1H), 6.36(s, 1H), 3.98(s, 6H), 1.25(s, 9H); LCMS(ESI)m/z 555(M+H)<sup>+</sup>。 50

## 【0759】

## 実施例 155

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素の調製

実施例 155 A ステップ 1: 実施例 122 A ステップ 1 に記載される手順に従って、メチル 1 - (トリフルオロメチル)シクロブタンカルボキシレート (2 g、11 mmol) を反応させて、3 - オキソ - 3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)プロパンニトリル (1.68 g、80%) を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.70 (s, 2H), 2.39 - 2.65 (m, 4H), 1.95 - 2.15 (m, 2H)。

## 【0760】

実施例 155 A ステップ 2: 実施例 122 A ステップ 2 に記載される手順に従って、3 - オキソ - 3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)プロパンニトリル (500 mg、2.6 mmol) を反応させて、3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - アミン (210 mg、39%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.04 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 2.40 - 2.60 (m, 4H), 1.90 - 2.10 (m, 2H)。

## 【0761】

実施例 155 A ステップ 3: 実施例 12 A ステップ 3 に記載される手順に従って、3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - アミン (210 mg、1.0 mmol) を反応させ、フェニル 3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (320 mg、98%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.17 (br s, 1H), 7.10 - 7.54 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 2.50 - 2.70 (m, 4H), 1.90 - 2.10 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 327 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0762】

実施例 155 B . 実施例 138 B に記載されるようにして、前ステップから得られたカルバメート中間体 (147 mg、0.45 mmol) と、実施例 113 A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (89 mg、0.30 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.45 mmol) および DMAP (4 mg、0.03 mmol) とを反応させた。2 時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を 0 ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン 勾配で 60 分間にわたり溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を重量 74 mg の固体に濃縮した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.48 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.58 (m, 4H), 2.03 (s, 2H)。LCMS (ESI) m/z 530 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0763】

## 実施例 156

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素の調製

実施例 138 B の手順を使用して、フェニル - 3 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロブチル)イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (147 mg、0.45 mmol) と実施例 115 B からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.45 mmol) および DMAP (4 mg、0.03 mmol) を添加した。2 時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を (0 ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン 勾配で溶出される) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た (42 mg)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10

10

20

30

40

50

. 49 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.58 (m, 4H), 2.03 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>.

【0764】

実施例157

1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例157A: 実施例161Cに記載される手順に従って、THF (15 mL) 中の3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (1.0 g、6.5 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.17 g、8.5 mmol) と、クロロギ酸フェニル (1.12 g、7.2 mmol) とを反応させた。粗生成物を0~50%のEtOAc/ヘキサン勾配でシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (0.53 g、31%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.2 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0765】

実施例157B: 実施例138Bの手順を使用して、フェニル-3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (123 mg、0.45 mmol) と実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.45 mmol) およびDMA P (4 mg、0.03 mmol) を添加した。2時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を0~100%の酢酸エチル/ヘキサン勾配で60分間にわたり溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を重量102 mgの固体に濃縮した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65-7.15 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 1.25 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z 493 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0766】

実施例158

1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例158A: 実施例161Cに記載される手順に従って、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (1.0 g、6.5 mmol) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.17 g、8.5 mmol) のTHF (15 mL) 中の懸濁液に、クロロギ酸フェニル (1.12 g、7.2 mmol) を添加した。粗生成物を0~50%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (0.53 g、31%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.2 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 274 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0767】

実施例158B: 実施例138Bに記載されるようにして、ジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.45 mmol) およびDMA P (4 mg、0.03 mmol) を使用して、得られたカルバメート (123 mg、0.45 mmol) を中間体アミン (89 mg、0.30 mmol) と反応させた。50 で2時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を0~100%の酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶出されるシリカゲ

50

ルクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物(102 mg、収率71%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.20(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.08(s, 1H), 3.99(s, 6H), 3.54(s, 3H), 1.25(s, 9H)。LC-MS(ESI)m/z 477(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0768】

## 実施例159

1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素の調製

実施例159Aステップ1:5-フルオロ-4-(フルオロメチル)-4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(1.00 g、6.2 mmol)およびNaOH(0.272 g、6.8 mmol)のEtOH(5 mL)および水(5 mL)中の室温の溶液に、硫酸ヒドロキシルアミン(1.12 g、6.8 mmol)の水溶液(5 mL)を添加した。混合物に、pHが約8になるまで追加的NaOHを添加した。100 で2時間加熱した後、それを水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物を水洗し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて減圧下で濃縮した。残留物を0~50%のEtOAc/ヘキサン勾配で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-アミン(0.191 g、17%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.16(s, 1H), 4.63(q, 2H), 4.5(qおよびbr, 4H), 1.37(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 177(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0769】

実施例159Aステップ2:実施例161Cに記載される手順を使用して、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.276 g、2 mmol)存在下で、3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-アミン(0.19 g、1.08 mmol)とクロロギ酸フェニル(0.235 g、1.5 mmol)とをTHF(10 mL)中で反応させて、10~25%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(0.319 g、100%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.83(s, 1H), 7.17-7.45(m, 5H), 6.23(s, 1H), 4.69(dq, 2H), 4.50(dq, 2H), 1.40(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 297(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0770】

実施例159B:フェニル3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(0.158 g、0.5 mmol)、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.119 g、0.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8 mL)のTHF(6 mL)中の混合物を50 で5時間加熱した。それを飽和NaHCO<sub>3</sub>で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ減圧下で濃縮した。それを40~95%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素(0.115 g、58%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.33(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.27(sおよびd, 2H), 6.24(s, 1H), 4.73(m, 2H), 4.56(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.30(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 500(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0771】

10

20

30

40

50

## 実施例 160

1 - [ 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル ) 尿素の調製

実施例 159B に記載される手順を使用して、実施例 159A に記載されるフェニル 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 158 g、0 . 5 mmol )、実施例 115B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 125 g、0 . 4 mmol )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 mL ) の THF ( 6 mL ) 中の混合物を 50 で 5 時間加熱して、1 - [ 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素 ( 0 . 114 g、55% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 10 . 38 ( s , 1 H ) , 9 . 10 ( s , 1 H ) , 8 . 70 ( s , 1 H ) , 7 . 85 ( s , 1 H ) , 7 . 56 ( d , 1 H ) , 7 . 46 ( t , 1 H ) , 7 . 34 ( m , 3 H ) , 6 . 22 ( s , 1 H ) , 4 . 70 ( m , 2 H ) , 4 . 55 ( m , 2 H ) , 3 . 99 ( s , 6 H ) , 1 . 28 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 516 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0772 】

## 実施例 161

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素

実施例 161A ステップ 1 : 0 のトリエチルオルトアセテート ( 8 . 11 g、50 mmol ) およびピリジン ( 9 . 10 g、115 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 mL ) 中の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ無水酢酸 ( 21 . 00 g、100 mmol ) を滴下した。室温で一晩攪拌した後、それを冷飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で急冷し水洗した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して真空下で乾燥させ、4 , 4 - ジエトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 10 . 116 g、95% ) を油として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 4 . 94 ( s , 1 H ) , 4 . 37 ( q , 2 H ) , 4 . 15 ( q , 2 H ) , 1 . 46 ( t , 3 H ) , 1 . 42 ( t , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 213 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0773 】

実施例 161A ステップ 2 : 室温の MeCN ( 30 mL ) 中の 4 , 4 - ジエトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 7 . 94 g、37 . 4 mmol ) の溶液に、28% の NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ( 7 mL ) を滴下した。それを室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、それに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を添加して水洗した。有機層を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、( E ) - 4 - アミノ - 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 6 . 371 g、93% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 9 . 79 ( br , 1 H ) , 5 . 66 br , 1 H ) , 5 . 13 ( s , 1 H ) , 4 . 15 ( q , 2 H ) , 1 . 38 ( t , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 184 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0774 】

実施例 161A ステップ 3 : ( E ) - 4 - アミノ - 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 2 . 93 g、16 mmol ) およびフェニルヒドラジン ( 1 . 947 g、18 mmol ) の EtOH ( 15 mL ) 中の混合物を 95 で 8 時間加熱した。反応を水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗生成物を 5 ~ 25% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 . 23 g、66% ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 51 ( m , 5 H ) , 5 . 87 ( s , 1 H ) , 3 . 93 ( br , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 228 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0775】

1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミンの代案の調製

ステップ161Bステップ1:80 のTHF(70mL)中のNaH(2.88g、120mmol)の懸濁液に、MeCN(5.377g、130mmol)中のメチル2,2,2-トリフルオロアセテート(10.244g、80mmol)の溶液を40分間かけて滴下した。混合物を70 で2時間加熱し、室温で一晩攪拌した。反応を水で急冷し、10% HCl溶液でpH1に酸性化して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して真空下で乾燥させ、4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタンニトリル(9.084g、83%)を油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.93(s, 2H)。

10

## 【0776】

実施例161Bステップ2:4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタンニトリル(2.056g、15mmol)およびフェニルヒドラジン塩酸塩(2.169g、15mmol)のEtOH中の混合物を90 で8時間加熱した。反応を水で急冷し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で塩基性化して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して真空下で乾燥させ、1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(3.089g、91%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54(m, 5H), 5.85(s, 1H), 3.95(br, 2H); LC-MS(ESI) m/z 228(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0777】

実施例161C:1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1.136g、5mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.035g、7.5mmol)のTHF(20mL)中の懸濁液に、THF(10mL)中のクロロギ酸フェニル(0.939g、6mmol)の溶液を滴下した。室温で一晩攪拌した後、混合物を水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して真空下で乾燥させ、フェニル1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(1.714g、99%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55(m, 5H), 7.39(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.14(m, 2H), 6.86(m, 1H); LC-MS(ESI) m/z 348(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0778】

実施例161D:実施例159Bに記載されるようにして、THF(6mL)中の前ステップからのフェニル1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.139g、0.4mmol)、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.119g、0.4mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL)を使用して、50、6時間で、標題化合物を調製し、1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.116g、53%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.54-7.62(m, 7H), 7.39(m, 2H), 7.19(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.86(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 551(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0779】

実施例162

1-[5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル]-3-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]尿素の調製

実施例162Aステップ1:硫酸ヒドロキシルアミン(0.59g、3.6mmol)

50

および  $\text{NaHCO}_3$  (0.700 g、8.3 mmol) の  $\text{MeOH}$  (1 mL) および水 (10 mL) 中の混合物に、5 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0.483 g、3 mmol) を添加した。60 で8時間加熱した後、pH 1 になるまでそれに10%  $\text{HCl}$  を添加した。それを60 で3時間加熱し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で塩基性化して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ減圧下で濃縮して、5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - アミン (0.289 g、55%) を針状晶として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.76 (s, 1H), 4.59 (q, 2H), 4.50 (q および br, 4H), 1.37 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 177 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0780】

実施例 162A ステップ 2: 実施例 161C に記載される手順を使用して、5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - アミン (0.287 g、1.6 mmol) を使用して、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.345 g、2.5 mmol) 存在下で、クロロギ酸フェニル (0.313 g、2 mmol) を THF (15 mL) 中で反応させ、(溶離液として5~25%の  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンを使用する) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (0.358 g、76%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.17 (br, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.67 (q, 2H), 4.51 (q, 2H), 1.42 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 297 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0781】

実施例 162B: 前ステップからのフェニル 5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (0.089 g、0.3 mmol)、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニン (0.089 g、0.3 mmol)、および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.03 g) の THF (6 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水で急冷して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。抽出物を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗生成物を (70~95%の  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンで溶出される) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - [5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 3 - [3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (0.055 g、31%) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.70 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0782】

## 実施例 163

1 - (3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

40

実施例 163A: 実施例 113B に記載される手順を使用した。5 - フェニルイソオキサゾール - 3 - アミンを 3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - アミン (675 mg、4.44 mmol) で置き換えて、フェニル 3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (528 mg、50%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (bs, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 273 (M+H)<sup>+</sup>。

50

## 【0783】

実施例163B：実施例113Cに記載される手順を使用して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(73 $\mu$ l、0.42mmol)存在下で、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(104mg、0.35mmol)および前ステップからのカルバメート(124mg、0.45mmol)を反応させ、1-(3-シクロペンチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(75.22mg、45%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.18(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.56(s, 1H) 7.57(s, 2H), 7.56-7.39(t, 2H) 7.29(d, 1H), 6.98(d, 1H), 5.95(s, 1H), 4.00(s, 6H), 3.04-3.01(m, 1H), 1.99-1.93(m, 2H), 1.69-1.61(m, 6H); LC-MS(ESI) m/z 476(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0784】

## 実施例164

1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素の調製

実施例164Aステップ1：実施例161Aステップ3に記載される手順を使用して、(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン(2.34g、12.78mmol)およびメチルヒドラジン(0.645g、14mmol)をEtOH(10mL)中において95 $^{\circ}$ Cで8時間反応させ、30~40%のEtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミンを固体として得た(1.733g、68.3%)。MP: 100~101 $^{\circ}$ C; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.80(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.62(br, 2H); LC-MS(ESI) m/z 166(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0785】

実施例164B：実施例161Cに記載される手順を使用して、1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1.70g、10.3mmol)およびクロロギ酸フェニル(1.88g、12mmol)を反応させて、フェニル1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.760g、26%)を固体として得た。LC-MS(ESI) m/z 286(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0786】

実施例164C：実施例159Bに記載される手順を使用して、前ステップからのフェニル1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.114g、0.4mmol)、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.119g、0.4mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL)をTHF(6mL)中において50 $^{\circ}$ Cで3時間加熱して、1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.047g、24%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.6(br, 1H), 8.64(s, 1H), 7.63(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.43(t, 1H), 7.33(m, 2H), 7.01(d, 1H), 6.94(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.08(s, 6H), 3.93(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 489(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0787】

## 実施例165

1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]尿素の調製

実施例165Aステップ1：実施例161Aステップ3に記載される手順を使用して、

50

(E) - 4 - アミノ - 4 - エトキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン (1.83 g, 10 mmol) およびメチルヒドラジン硫酸塩 (1.586 g, 11 mmol) を反応させて、粗生成物を (0 ~ 10% の EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離液とする) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (0.381 g, 23%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.94 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (br, 2H); LC - MS (ESI) m/z 166 (M + H)<sup>+</sup>。

【0788】

実施例 165A ステップ 2: 実施例 161C に記載される手順を使用して、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.415 g, 3 mmol) 存在下で、1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (0.38 g, 2.3 mmol) およびクロロギ酸フェニル (0.438 g, 2.8 mmol) を THF (10 mL) 中で反応させ、フェニル 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート (0.465 g, 71%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (s, 1H), 7.17 - 7.45 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 286 (M + H)<sup>+</sup>。

【0789】

実施例 165B: 実施例 159B に記載される手順を使用して、前ステップからのフェニル 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート (0.114 g, 0.4 mmol)、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.119 g, 0.4 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) を THF (6 mL) 中において 50 °C で 3 時間加熱して、1 - [3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 3 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] 尿素 (0.041 g, 21%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.6 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.08 (s, 6H), 3.93 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 489 (M + H)<sup>+</sup>。

【0790】

実施例 166

エチル 2 - (3 - tert - ブチル - 5 - {3 - [3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド} - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテートの調製

実施例 166A ステップ 1: エチル 2 - ヒドラジニルアセテート塩酸塩 (0.309 g, 2 mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (0.185 g, 2.2 mmol)、および 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0.250 g, 2 mmol) の EtOH (10 mL) 中の混合物を 60 °C で一晩加熱した。反応を水で急冷して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。抽出物を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、エチル 2 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (0.369 g, 82%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.50 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.57 (br, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.25 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 226 (M + H)<sup>+</sup>。

【0791】

実施例 166A ステップ 2: 実施例 161C に記載される様式に従って、THF (20 mL) 中のエチル 2 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (1.68 g, 7.46 mmol)、クロロギ酸フェニル (1.284 g, 8.2 mmol)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) を使用して、それを 0 ~ 40% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、エチル 2 - [3 - tert - ブチル - 5 - (フェノキシカルボニルアミノ)]

- 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセテート ( 1 . 1 1 5 g、4 3 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 7 - 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 7 ( m , 2 H ) , 7 . 2 1 ( m , 2 H ) , 6 . 2 5 ( s , 1 H ) , 4 . 8 8 ( s , 2 H ) , 4 . 2 8 ( q , 2 H ) , 1 . 3 3 ( t , 3 H ) , 1 . 2 8 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 4 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 7 9 2 】

実施例 1 6 6 B : 実施例 1 5 9 B に記載される様式で、前ステップからのエチル 2 - [ 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( フェノキシカルボニルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アセテート ( 0 . 1 3 8 g、0 . 4 m m o l ) と、実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニン ( 0 . 1 1 9 g、0 . 4 m m o l )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m L ) とを T H F ( 6 m L ) 中において 5 0 ° で 7 時間反応させ、エチル 2 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - { 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート ( 0 . 1 4 5 g、6 6 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 9 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( m , 1 H ) , 7 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 2 ( d , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d , 1 H ) , 6 . 1 1 ( s , 1 H ) , 4 . 8 5 ( s , 2 H ) , 4 . 1 6 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 1 . 1 9 ( t および s , 1 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 4 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 7 9 3 】

実施例 1 6 7

1 - [ 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル ] 尿素の調製

実施例 1 6 7 A ステップ 1 : M e O H 中の 3 - ヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( 1 0 . 0 6 g、7 5 m m o l ) の懸濁液に、ジエチルエーテル中の 2 . 0 M の ( トリメチルシリル ) ジアゾメタン溶液を滴下して、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した後、反応を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で急冷して、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した。抽出物を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、3 - ヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルプロパン酸メチル ( 3 . 7 9 g、3 4 % ) を油として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 3 . 8 1 ( d , 2 H ) , 3 . 6 7 ( s , 3 H ) , 3 . 6 0 ( d , 2 H ) , 2 . 8 9 ( b r , 2 H ) , 0 . 9 6 ( s , 3 H ) 。

【 0 7 9 4 】

実施例 1 6 7 A ステップ 2 : - 7 8 の 3 - ヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルプロパン酸メチル ( 1 3 . 0 4 g、8 8 m m o l ) および 2 , 6 - ルチジン ( 2 6 . 7 9 g、2 5 0 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の溶液に、アルゴン下で無希釈のトリフルオロ無水酢酸 ( 5 0 . 0 0 g、1 7 7 m m o l ) を滴下した。それを 2 時間攪拌し、その時点で温度を室温に上昇させて、混合物をさらに 2 時間室温で攪拌した。反応を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 0 0 m L ) で急冷し、3 % H C l 溶液 ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮し乾燥させて油を得た。

【 0 7 9 5 】

油を T H F ( 5 0 m L ) に溶解して氷浴で冷却した。それに T H F ( 2 0 0 m L ) 中の 1 . 0 M のフッ化テトラブチルアンモニウム溶液を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮した後、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4 0 0 m L ) を添加し、溶液を鹹水で 2 回 ( 2 0 0 m L × 2 ) 洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて減圧下で濃縮した。それを減圧下で蒸留して留分を約 6 0 ° で収集し、3 - フルオロ - 2 - ( フルオロメチル ) - 2 - メチルプロパン酸メチル ( 2 . 8 9 g、2 2 % ) を油として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 4 . 3 3 - 4 . 6 6 ( m , 4 H ) , 3 . 6 7 ( s , 3 H ) , 1 . 1 4 ( s , 3 H ) 。

【 0 7 9 6 】

10

20

30

40

50

実施例 167A ステップ 3 : 実施例 161B ステップ 1 に記載される手順に従って、3 - フルオロ - 2 - (フルオロメチル) - 2 - メチルプロパン酸メチル (5.21 g、34.2 mmol)、NaH (1.248 g、52 mmol)、および MeCN (2.791 g、68 mmol) を THF (40 mL) 中において 70 ° で一晩加熱して、5 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (4.412 g、80%) を油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.67 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.27 (s, 3H)。

## 【0797】

実施例 167A ステップ 4 : 実施例 161B ステップ 2 に記載される手順に従って、5 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0.81 g、5 mmol) およびフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.868 g、14 mmol) を EtOH 中において 95 ° で 2 時間加熱して、3 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (0.75 g、52%) を固体として得た。LC-MS (ESI) m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0798】

実施例 167B : 実施例 161C に記載される手順に従って、3 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (0.75 g、2.98 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.037 g、7.5 mmol) の THF (25 mL) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.548 g、3.5 mmol) を添加した。粗生成物を (10 ~ 25% の EtOAc / ヘキサンを溶離液とする) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 3 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (1.143 g、100%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.5 (m, 3H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 6.6 (s, 1H), 4.75 (q, 2H), 4.55 (q, 2H), 1.4 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0799】

実施例 167C : 実施例 159B に記載される手順を使用して、前ステップからのフェニル 3 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0.186 g、0.5 mmol) と、実施例 113A からの 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.119 g、0.4 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.8 mL) とを THF (6 mL) 中において 50 ° で 6 時間反応させ、1 - [3 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - [3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (0.037 g、16%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.16 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.56 (m, 7H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 575 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0800】

## 実施例 168

1 - [3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - 3 - [3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] 尿素の調製

実施例 168A : 実施例 161B ステップ 2 に記載される手順を使用して、EtOH 中の 4 - フルオロ - 4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリル (0.77 g、6 mmol) およびフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.954 g、6.6 mmol) を使用して、95 °、3 時間で、それを 10 ~ 35% の EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1

10

20

30

40

50

H - ピラゾール - 5 - アミン ( 0 . 3 1 5 g、2 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 5 . 6 0 ( s , 1 H ) , 3 . 8 3 ( b r , 2 H ) , 3 . 3 5 ( q , 2 H ) , 1 . 6 3 ( s , 6 H ) , 1 . 1 5 ( t , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 4 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 0 1 】

実施例 1 6 8 B : 実施例 1 6 1 C に記載される手順を使用して、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 4 1 5 g、3 m m o l ) 存在下で、3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 0 . 4 2 9 g、1 . 7 5 m m o l ) およびクロロギ酸フェニル ( 0 . 3 2 9 g、2 . 1 m m o l ) を T H F ( 1 5 m L ) 中で反応させ、1 5 ~ 3 5 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 5 9 4 g、9 3 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 3 ( m , 5 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 4 8 ( m , 4 H ) , 7 . 1 4 - 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 6 . 6 ( s , 1 H ) , 3 . 3 7 ( q , 2 H ) , 1 . 5 9 ( s , 6 H ) , 1 . 1 4 ( t , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 2 0 ( M - O E t ) <sup>+</sup>。

【 0 8 0 2 】

実施例 1 6 8 C : 実施例 1 5 9 B に記載される手順を使用して、フェニル 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 1 5 g、0 . 3 3 m m o l )、実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0 . 0 9 8 g、0 . 3 3 m m o l )、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 m L ) を T H F ( 6 m L ) 中において 5 0 で 5 時間加熱して、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 1 1 3 g、6 0 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 2 5 ( b r , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( m , 6 H ) , 7 . 3 9 ( m , 3 H ) , 7 . 1 8 ( d , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 6 . 4 1 ( s , 1 H ) , 3 . 7 7 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 2 5 ( q , 2 H ) , 1 . 4 5 ( s , 6 H ) , 1 . 0 3 ( t , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 2 3 ( M - O E t ) <sup>+</sup>。

【 0 8 0 3 】

実施例 1 6 9

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素の調製

実施例 1 6 9 A ステップ 1 . E t O H ( 6 0 m L ) 中の Na O E t ( 1 0 . 8 9 3 g、1 6 0 m m o l ) の溶液に、フェニルヒドラジン ( 4 . 4 6 6 g、4 1 . 3 m m o l ) を添加した。1 0 分間攪拌した後、( Z ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタ - 2 - エンチリル ( 5 . 0 0 g、4 1 . 3 m m o l ) を溶液に添加した。溶液を 9 5 で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、反応を水で急冷して、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した。抽出物を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で約 1 / 1 0 の体積に濃縮した。それにヘキサンを添加すると褐色固体が形成し、それを濾過して生成物 ( 5 . 4 0 1 g ) を得た。濾液を ( 3 0 ~ 4 5 % E t O A c / ヘキサンを用いる ) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、生成物 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1 . 5 1 7 g ) を得た。次に双方の固形物を合わせた ( 6 . 9 1 8 g、7 3 % )。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 4 ( m , 2 H ) , 7 . 0 9 ( m , 2 H ) , 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 4 . 3 9 ( m , 1 H ) , 4 . 2 2 ( b r , 2 H ) , 3 . 4 6 ( d d , 1 H ) , 2 . 8 7 ( q , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 3 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 0 4 】

10

20

30

40

50

実施例 169A ステップ 2 . 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1 . 4 7 g , 6 . 4 1 m m o l ) および D D Q ( 1 . 7 4 8 g , 7 . 7 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 0 m L ) 中の混合物を室温で 4 時間攪拌した。粗生成物を ( 1 5 ~ 3 5 % および 1 0 ~ 3 0 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とする ) シリカゲルクロマトグラフィーによって 2 回精製して、1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 0 . 6 6 6 g , 4 6 % ) を油として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 2 ( m , 5 H ) , 6 . 1 8 ( s , 1 H ) , 3 . 8 2 ( b r , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 2 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 0 5 】

実施例 169B : 実施例 161C に記載される手順を使用して、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 6 9 1 g , 5 m m o l ) 存在下で、1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 0 . 6 6 5 g , 2 . 9 m m o l ) およびクロロギ酸フェニル ( 0 . 5 4 8 g , 3 . 5 m m o l ) を T H F ( 2 0 m L ) 中で反応させ、10 ~ 20 % E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0 . 7 9 4 g , 7 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 7 ( b r , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 6 ( m , 7 H ) , 7 . 1 4 - 7 . 2 9 ( m , 4 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 4 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 0 6 】

実施例 169C : フェニル 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0 . 1 1 5 g , 0 . 3 3 m m o l ) 、実施例 113A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0 . 0 9 8 g , 0 . 3 3 m m o l ) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 m L ) の T H F ( 6 m L ) 中の混合物を 5 0 ° で 1 2 時間、そして 6 0 ° で 6 時間加熱した。L C - M は反応が完全でないことを示した。そこでそれに 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン ( 0 . 0 3 g ) を添加して、6 0 ° で 5 時間加熱した。粗生成物を E t O A c / ヘキサンを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物 ( 0 . 0 6 1 g , 3 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 4 7 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 ( m , 7 H ) , 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 6 ( d , 1 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 0 7 】

## 実施例 170

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素の調製

実施例 169C に記載されるようにして、T H F ( 6 m L ) 中の実施例 169B に記載されるフェニル 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0 . 1 1 5 g , 0 . 3 3 m m o l ) 、実施例 115B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 0 3 g , 0 . 3 3 m m o l ) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 m L ) を使用して標題化合物を調製し、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素 ( 0 . 0 8 4 g , 4 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 4 7 ( s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( m , 6 H ) , 7 . 4 5 ( t , 1 H ) , 7 . 3 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 2 8 ( s , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 6 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 6 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 0 8 】

## 実施例 171

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 171 A : 実施例 161 A ステップ 3 に記載される手順に従って、( E ) - 4 - アミノ - 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 2 . 7 4 7 g 、 1 5 m m o l ) 、 ( 4 - フルオロフェニル ) ヒドラジン塩酸塩 ( 2 . 4 3 9 g 、 1 5 m m o l ) 、 およびトリエチルアミン ( 2 . 0 3 g 、 2 0 m m o l ) を 9 5 ° C で 8 時間使用して、それを 5 ~ 2 5 % E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 . 3 4 6 g 、 6 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 5 . 8 7 ( s , 1 H ) , 3 . 8 7 ( b r , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 4 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 0 9 】

## 実施例 171 B :

実施例 161 C に記載される手順に従って、THF ( 2 5 m L ) 中の 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 . 3 4 6 g 、 9 . 5 7 m m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 . 6 3 g 、 1 9 m m o l ) の溶液に、クロロギ酸フェニル ( 1 . 9 4 8 g 、 1 2 . 4 m m o l ) を添加した。粗生成物を ( 5 ~ 2 0 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とする ) シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 2 . 7 7 2 g 、 7 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 7 ( m , 3 H ) , 7 . 1 4 ( m , 2 H ) , 6 . 9 7 ( b r , 1 H ) , 6 . 8 5 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 6 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 1 0 】

実施例 171 C : 実施例 162 B に記載されるようにして、THF ( 6 m L ) 中の実施例 171 B に記載されるフェニル 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 4 6 g 、 0 . 4 m m o l ) 、 実施例 113 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニン ( 0 . 1 1 9 g 、 0 . 4 m m o l ) 、 および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 0 2 5 g ) を使用して標題化合物を調製し、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 2 0 3 g 、 8 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 8 ( s , 1 H ) , 8 . 7 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( d , 1 H ) , 7 . 6 8 ( m , 2 H ) , 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 1 ( m , 4 H ) , 7 . 2 0 ( d , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 6 . 8 5 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 6 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 1 1 】

## 実施例 172

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 172 A . 実施例 161 A ステップ 3 に記載される手順に従って、( E ) - 4 - アミノ - 4 - エトキシ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - エン - 2 - オン ( 2 . 7 4 7 g 、 1 5 m m o l ) 、 p - トリルヒドラジン塩酸塩 ( 2 . 3 7 9 g 、 1 5 m m o l ) 、 およびトリエチルアミン ( 2 . 0 3 g 、 2 0 m m o l ) を 9 5 ° C で 8 時間加熱した。粗生成物を 5 ~ 2 5 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5

10

20

30

40

50

- アミン ( 2 . 2 3 7 g、6 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 2 ( d , 2 H ) , 7 . 3 0 ( d , 2 H ) , 5 . 8 4 ( s , 1 H ) , 3 . 8 8 ( b r , 2 H ) , 2 . 4 1 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 4 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 1 2 】

実施例 1 7 2 B : 実施例 1 6 1 C に記載される手順に従って、T H F ( 2 5 m L ) 中の 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 . 2 3 7 g、9 . 5 7 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 . 4 8 g、1 8 . 5 m m o l ) の溶液に、クロロギ酸フェニル ( 1 . 8 8 7 g、1 2 . 1 m m o l ) を添加した。粗生成物を 5 ~ 2 0 % の E t O A c / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 3 . 6 1 4 g、9 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 4 0 ( m , 6 H ) , 7 . 2 6 ( m , 2 H ) , 7 . 2 4 ( m , 2 H ) , 6 . 8 6 ( s , 1 H ) , 2 . 4 6 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 6 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 1 3 】

実施例 1 7 2 C : 実施例 1 6 2 B に記載される手順に従って、前ステップからの中間体フェニル 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 4 5 g、0 . 4 m m o l ) と、実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0 . 1 1 9 g、0 . 4 m m o l ) および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 0 2 5 g ) とを T H F ( 6 m L ) 中で反応させて、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 1 3 4 g、5 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 3 2 ( s , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( d , 1 H ) , 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 3 9 ( m , 6 H ) , 7 . 1 9 ( d , 1 H ) , 6 . 9 5 ( d , 1 H ) , 6 . 8 4 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 2 . 4 1 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 6 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 1 4 】

実施例 1 7 3

1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

D M F ( 3 m L ) 中の実施例 1 1 3 A からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 9 m g、0 . 3 m m o l ) に 4 - t e r t - ブチルフェニルイソシアネート ( 5 4 μ L、0 . 3 m m o l ) を添加して、溶液を 5 0 °C で 4 時間攪拌した。反応が室温になるまで放置して H <sub>2</sub> O で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を鹼水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( 2 5 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン ) によって精製し、1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 5 4 m g、0 . 1 1 m m o l、3 8 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 8 3 ( s , 1 H ) , 8 . 6 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 2 1 ( m , 7 H ) , 6 . 9 1 ( d , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 1 . 2 5 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 4 7 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 1 5 】

実施例 1 7 4

1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 7 3 に記載されるようにして、実施例 1 1 5 B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 9 4 m g、0 . 3 m m o l ) と 4 - t e r t -

10

20

30

40

50

ブチルフェニルイソシアネート (54  $\mu$ L、0.3 mmol) とを反応させ、1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (40 mg、0.08 mmol、27%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45-7.20 (m, 8H), 3.99 (s, 6H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0816】

## 実施例 175

1-(4-クロロフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製 10

密封した反応容器内で、実施例 113A からの 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (100 mg、0.34 mmol) を 10 mL の乾燥 THF に溶解した。この溶液に 4-クロロフェニルイソシアネート (61 mg、0.4 mmol) を添加した。反応を 80 で 2 時間加熱した。次に溶液を濃縮して乾燥させ、16  $\times$  カラム体積の 5~30% の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。主要ピークを濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンで再結晶化して、固体を真空濾過により収集して 26.53 mg を得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.9 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 7.8-7.2 (m, 9H), 6.9 (m, 1H), 4.1 (s, 6H) 20

LCMS (ESI) m/z 515 (M+H)

## 【0817】

## 実施例 176

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 175 の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを 4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニルイソシアネート (89 mg、0.40 mmol) で置き換えて、標題化合物を合成した。単離および精製は同一の手順を使用して、達成され、21.7 mg を得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.5-7.2 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 3.99 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 519 (M+H) 30

## 【0818】

## 実施例 177

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 175 の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを 4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート (82 mg、0.40 mmol) で置き換えて、標題化合物を合成した。単離および精製は同一の手順を使用して、達成され、21.7 mg を得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.7-7.2 (m, 9H), 6.95 (m, 1H), 3.99 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 501 (M+H) 40

## 【0819】

## 実施例 178

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)尿素の調製

実施例 175 の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを 3-メトキシフェニルイソシアネート (60 mg、0.40 mmol) で置き換えて標題化合物を合成した。単離および精製は同一の手順を使用して、達成され、13.4 mg を得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 50

7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 9.93 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.71 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 447 (M+H)。

【0820】

実施例179

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-エトキシフェニル)尿素の調製

実施例175の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを3-エトキシフェニルイソシアネート(56mg、0.34mmol)で置き換えて、標題化合物を合成した。単離および精製は0~15%のメタノール-ジクロロメタンで70分間にわたり溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって達成され、47mgを得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.0 (m, 8H), 1.30 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z 461 (M+H)。

10

【0821】

実施例180

1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例175の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを3-クロロ-4-メトキシフェニルイソシアネート(63mg、0.34mmol)で置き換えて、標題化合物を合成した。単離および精製は0~15%のメタノール-ジクロロメタンで70分間にわたり溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって達成され、107mgを得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.0 (s, 6H), 3.80 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 481 (M+H)

20

【0822】

実施例181

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例175の手順を使用して、4-クロロフェニルイソシアネートを3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(60μL、0.34mmol)で置き換えて、標題化合物を合成した。単離および精製はヘキサンとの磨砕によって達成され、112mgを得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 4H), 7.5-7.2 (m, 4H), 6.93 (1H), 3.99 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 485 (M+H)

30

【0823】

実施例182

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニル尿素の調製

THF(3mL)中の実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)にフェニルイソシアネート(33μL、0.3mmol)を添加して、溶液を室温で一晩で攪拌した。反応を真空内で濃縮し、EtOAcで希釈して濾過し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニル尿素(63mg、0.15mmol、50%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.02-7.89 (m, 2H)

40

50

, 3.99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

【0824】

実施例183

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例182の手順を使用して、実施例113Aからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)および4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(42μL、0.3mmol)から標題化合物を調製して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(119mg、0.25mmol、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.18(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.68-7.62(m, 4H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.44-7.37(m, 2H), 7.28(d, 1H), 6.95(d, 1H), 3.99(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 485 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0825】

実施例184

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例182の手順を使用して、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(42μL、0.3mmol)から標題化合物を調製して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(130mg、0.26mmol、87%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.19(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.68-7.60(m, 4H), 7.56(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.35(d, 2H), 7.27(d, 1H), 3.99(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0826】

実施例185

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例182の手順を使用して、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(42μL、0.3mmol)から標題化合物を調製して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(109mg、0.22mmol、73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.13(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.62-7.41(m, 4H), 7.39-7.24(m, 4H), 3.99(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

【0827】

実施例186

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例182の手順を使用して、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(66mg、0.3mmol)から標題化合物を調製し、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-

50

- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(113 mg、0.21 mmol、70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 3.99 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0828】

## 実施例187

1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)尿素の調製

反応混合物を室温で72時間攪拌したこと以外は、実施例122Bで1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソオキサゾール-5-イル)尿素について記載される方法に従って、実施例115Bからの3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(200 mg、0.639 mmol)と実施例42Aからのフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(253 mg、0.959 mmol)とを反応させた。メタノールとの磨砕を用いた精製によって、1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)尿素(142 mg、46%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.43 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.67 (d, J = 21 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0829】

## 実施例188

1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例138Bに記載される手順に従って、実施例150に記載される3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(135 mg、0.45 mmol)および実施例115Bからの3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94 mg、0.3 mmol)を使用した。この混合物にジイソプロピルエチルアミン(58 mg、0.45 mmol)およびDMA P(3.7 mg、0.03 mmol)、反応を50 で一晩加熱した。反応を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタンと共に磨砕した。得られた固体を収集し、真空濾過により156 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.45 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 4.00 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z 519 (M+H)

## 【0830】

## 実施例189

1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例138Bに記載される手順を使用して、実施例151Aに記載されるフェニル3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(140 mg、0.37 mmol)と実施例115Bからの3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(77 mg、0.25 mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(64 μL、0.37 mmol)およびDMA P(3.0 mg、0.03 mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、メタノールと共に磨砕して47 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.15 (s, 1H)

, 8.98 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.58 (s, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.39 (s, 4H)。LCMS (ESI) m/z 600 (M+H)

## 【0831】

## 実施例190

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例190Aステップ1:実施例113Cの手順を使用して、100mL丸底フラスコ内で、水素化ナトリウム(276mg, 11.5mmol)を30mLの乾燥THFに懸濁して0℃に冷却した。この溶液にメタノール(427μL, 10.56mmol)を添加して、30分間攪拌した。この溶液に2-フルオロ-4-ニトロ-1-トリフルオロメチル-ベンゼン(2.0g, 9.6mmol)を2mLのTHF溶液として添加した。反応が室温になるまで攪拌しながら一晩放置した。反応を濃縮し、次に酢酸エチルと水の間で分配して2回抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。ニトロ化合物を0~50%の酢酸エチル/ヘキサン勾配を60分間にわたり使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。主要ピークを収集し、濃縮して2-メトキシ-4-ニトロ-1-トリフルオロメチル-ベンゼンを重量1.16gの油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.0-7.9 (m, 3H), 3.9 (s, 3H)

## 【0832】

実施例190Aステップ2:先のニトロ化合物(1.16g, 5.24mmol)を30mLのメタノールに溶解して10%パラジウム炭素(100mg)を添加した。溶液を排気して水素で3回パージして、次に水素下で一晩攪拌した。次にこの溶液をセライトを通して濾過し、油に濃縮して3-メトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミンを得た;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.1 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.1 (m, 1H), 5.8 (s, 2H), 3.7 (s, 3H)。

## 【0833】

実施例190B:前ステップからのアミン(831mg, 3.75mmol)を15mLのTHFに溶解し、この溶液に炭酸カリウム(674mg, 4.88mmol)を添加して、THF溶液として滴下されるクロロギ酸フェニル(647mg, 4.13mmol)がそれに続いた。反応を室温で一晩攪拌し、次にセライトを通して濾過し、濃縮して酢酸エチルと水の間で分配して、2回抽出した。抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して固体に濃縮した。固体をヘキサン中の10%エーテルと共に磨砕した。得られた重量684mgの固体は、フェニル3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメートであることが判明した。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.6 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.2 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 3.8 (s, 3H)

## 【0834】

実施例190C:実施例138Bに記載される手順を使用して、前ステップからのフェニル3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(140mg, 0.45mmol)と実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg, 0.30mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(80μL, 0.46mmol)およびDMAP(4.0mg, 0.03mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタンと共に磨砕して44mgの最終化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.6-7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.84 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 531 (M+H)

## 【0835】

## 実施例 191

1 - [ 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素の調製

実施例 162B に記載される手順を使用して、実施例 162A に記載されるフェニル 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 0 . 089 g、0 . 3 mmol ) と実施例 115B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 094 g、0 . 3 mmol ) および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 03 g ) とを THF ( 6 mL ) 中で反応させて、1 - [ 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素 ( 0 . 048 g、31% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 71 ( s, 1H ), 9 . 02 ( s, 1H ), 8 . 70 ( s, 1H ), 7 . 85 ( d, 1H ), 7 . 52 ( d, 1H ), 7 . 46 ( t, 1H ), 7 . 35 ( d, 2H ), 7 . 29 ( d, 1H ), 6 . 78 ( s, 1H ), 4 . 72 ( s, 2H ), 4 . 56 ( s, 2H ), 3 . 99 ( s, 6H ), 1 . 29 ( s, 3H ); LC - MS ( ESI ) m / z 516 ( M + H )<sup>+</sup>。

【0836】

## 実施例 192

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 159B に記載される手順を使用して、THF ( 6 mL ) 中の実施例 161C に記載されるフェニル 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 139 g、0 . 4 mmol )、実施例 115B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 125 g、0 . 4 mmol )、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 3 mL ) を使用して、50、6 時間で 1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 100 g、44% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 33 ( s, 1H ), 8 . 80 ( s, 1H ), 8 . 70 ( s, 1H ), 7 . 78 ( s, 1H ), 7 . 53 ( m, 5H ), 7 . 25 - 7 . 48 ( m, 5H ), 6 . 81 ( s, 1H ), 3 . 99 ( s, 6H ); LC - MS ( ESI ) m / z 567 ( M + H )<sup>+</sup>。

【0837】

## 実施例 193

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 159B に記載される手順、THF ( 6 mL ) 中の実施例 164B に記載されるフェニル 1 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 114 g、0 . 4 mmol )、実施例 115B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 125 g、0 . 4 mmol )、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 3 mL ) を使用して、50、3 時間で、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 035 g、17% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 9 . 45 ( br, 1H ), 8 . 77 ( s, 1H ), 7 . 80 ( s, 1H ), 7 . 63 ( d, 1H ), 7 . 44 ( t, 1H ), 7 . 35 ( m, 2H ), 7 . 28 ( s, 1H ), 7 . 21 ( s, 1H ), 6 . 31 ( s, 1H ), 4 . 08 ( s, 3H ), 4 . 06 ( s, 3H ), 3 . 91 ( s, 3H ); LC - MS ( ESI ) m / z 505 ( M + H )<sup>+</sup>。

【0838】

## 実施例 194

10

20

30

40

50

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素の調製

実施例 1 5 9 B に記載される手順を使用して、実施例 1 6 5 A に記載されるフェニル 1 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0 . 1 1 4 g 、 0 . 4 m m o l ) と、実施例 1 1 5 B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 4 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m L ) とを T H F ( 6 m L ) 中において 5 0 で 3 時間反応させ、1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素 ( 0 . 0 3 5 g 、 1 7 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9 . 4 3 ( b r , 1 H ) , 8 . 7 7 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 ( m , 1 H ) , 7 . 6 3 ( d , 1 H ) , 7 . 4 4 ( t , 1 H ) , 7 . 3 8 ( m , 2 H ) , 7 . 2 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 6 . 3 1 ( s , 1 H ) , 4 . 0 8 ( s , 3 H ) , 4 . 0 6 ( s , 3 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 0 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 3 9 】

実施例 1 9 5

エチル 2 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - { 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] ウレイド } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) アセテートの調製

実施例 1 5 9 B に記載される手順を使用して、T H F ( 6 m L ) 中の実施例 1 6 6 A に記載されるエチル 2 - [ 3 - t e r t - ブチル - 5 - ( フェノキシカルボニルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] アセテート ( 0 . 1 3 8 g 、 0 . 4 m m o l ) 、実施例 1 1 5 B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 4 m m o l ) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m L ) を使用して、5 0 、 7 時間で、エチル 2 - ( 3 - t e r t - ブチル - 5 - { 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] ウレイド } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) アセテート ( 1 3 3 m g 、 5 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 8 . 6 0 ( m , 1 H ) , 7 . 8 3 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d , 1 H ) , 7 . 4 3 ( t , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( d , 1 H ) , 6 . 1 2 ( s , 1 H ) , 4 . 8 5 ( s , 2 H ) , 4 . 1 5 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 1 . 2 0 ( s および t , 1 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 6 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 4 0 】

実施例 1 9 6

1 - [ 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素の調製

実施例 1 5 9 B に記載される手順、T H F ( 6 m L ) 中の実施例 1 6 7 B に記載されるフェニル 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 8 6 g 、 0 . 5 m m o l ) 、実施例 1 1 5 B からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 4 m m o l ) 、および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 m L ) を使用して、5 0 、 6 時間で、1 - [ 3 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] 尿素 ( 9 5 m g 、 4 0 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 2 7 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 8 0 ( m , 1 0 H ) , 6 . 5 1 ( s , 1 H ) , 4 . 7 1 ( m , 2 H ) , 4 . 5 5 ( m , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 1 . 3 1 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 9 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0841】

## 実施例197

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例197A：実施例159Bに記載される手順を使用して、THF(6mL)中の実施例168Bに記載されるフェニル3-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.115g、0.33mmol)、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.103g、0.33mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8mL)を使用して、50℃、5時間で、1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[3-(2-エトキシプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(123mg、64%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26(br, 1H), 8.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.54(m, 4H), 7.23-7.45(m, 5H), 7.24(d, 1H), 6.42(s, 1H), 3.99(s, 6H), 3.25(q, 2H), 1.46(s, 6H), 1.04(t, 3H); LC-MS(ESI)m/z 539(M-OEt)<sup>+</sup>。

10

## 【0842】

## 実施例198

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例162Bに記載されるようにして、THF(6mL)中の実施例171Bに記載されるフェニル1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.146g、0.4mmol)、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.125g、0.4mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.025g)を使用して標題化合物を調製し、1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(184mg、79%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.28(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.69(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.46(m, 4H), 7.42(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.27(d, 1H), 6.87(s, 1H), 3.99(s, 6H); LC-MS(ESI)m/z 585(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0843】

## 実施例199

1 - [ 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ] - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例162Bに記載されるようにして、THF(6mL)中の実施例172Bに記載されるフェニル1-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.145g、0.4mmol)、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.125g、0.4mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.025g)を使用して標題化合物を調製し、1-[3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル]-3-[1-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.192g、83%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.69(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.45(m, 6H), 7.35(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.25(d, 1H), 6.85(s, 1H), 3.99(s, 6H), 2.41(s, 3H)

40

50

; LC-MS (ESI) m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>。

【0844】

実施例200

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素の調製

実施例115Cを使用して、実施例115Bからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および実施例117Aからの3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(160mg、0.45mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(118mg、0.21mmol、69%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.31 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 575 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0845】

実施例201

1-(5-シクロペンチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例113Cに記載されるようにして、実施例115Bに記載される3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(114mg、0.32mmol)および実施例135Aに記載されるフェニル5-イソプロピルイソキサゾール-3-イルカルバメート(130mg、0.48mmol)を使用して、標題化合物を調製した。所望生成物の沈殿により反応完了が検出された。固体を漉し取ってジエチルエーテルで洗浄し、1-(5-シクロペンチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(126mg、80%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.21-3.01 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【0846】

実施例202

1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例113Cに記載されるようにして、実施例117Bに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(102mg、0.3mmol)および実施例132Aに記載されるフェニル3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イルカルバメート(101mg、0.39mmol)を使用して標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(103mg、68%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0847】

50

## 実施例 203

1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - フェニルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

実施例 113C に記載される手順に従って、THF (1.5 mL) 中の実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (102 mg、0.3 mmol) を N, N - ジイソプロピルエチルアミン (68  $\mu$ l、0.39 mmol)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1.8 mg、0.015 mmol)、および実施例 113B からのフェニル 5 - フェニルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート (109 mg、0.39 mmol) で処理した。反応混合物を 50 で 4 時間加熱した。室温への冷却後、混合物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。水相をクロロホルムで 3 回逆抽出し、有機相を合わせて乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。減圧下での濃縮により残留物を得て、それを (フェニルヘキシル逆相カラム) 分取 HPLC によって精製した。得られた固体を無水ジエチルエーテルと共に磨砕して、1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - フェニルイソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (110 mg、70%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.74 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 5H), 7.51 (t, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.35 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>。

【0848】

## 実施例 204

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - フェニルイソキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

実施例 207 に記載される手順に従って、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (102 mg、0.3 mmol) および実施例 114B からのフェニル 3 - フェニルイソキサゾール - 5 - イルカルバメート (109 mg、0.45 mmol) を使用して標題化合物を調製し、メタノール (26 mg、16%) と共に磨砕して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - フェニルイソキサゾール - 5 - イル) 尿素を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.41 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 7.33 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.35 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 528 (M + H)<sup>+</sup>。

【0849】

## 実施例 205

1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (103 mg、0.3 mmol) と実施例 149A に記載されるフェニル 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメート (114 mg、0.42 mmol) とを反応させた。最終生成物をカラムクロマトグラフィー (2 ~ 10% の MeOH / DC M) によって精製し、1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (115 mg、0.18 mmol、60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7

10

20

30

40

50

. 60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.36 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80 - 3.51 (m, 10H), 3.33 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0850】

## 実施例206

1 - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例113Cに記載されるようにして、実施例117Bからの3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (102 mg、0.3 mmol) および実施例133Aに記載されるフェニル5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (110 mg、0.45 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (69.5 mg、47%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.52 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (bs, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.01 - 2.99 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0851】

## 実施例207

1 - (3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例113Cに記載されるようにして、実施例117Bからの3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (104 mg、0.35 mmol)、実施例163Aに記載されるフェニル3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (124 mg、0.45 mmol)、およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (73 μl、0.42 mmol) を使用して標題化合物を調製し、1 - (3 - シクロペンチルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (51.72 mg、28%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 520 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0852】

## 実施例208

1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] 尿素

実施例159Bに記載される手順を使用して、実施例165Aに記載されるフェニル1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート (0.114 g、0.4 mmol) と、実施例117Bからの3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.137 g、0.4 mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) とをTHF (6 mL) 中において50 で3時間反応させ、1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - メチル - 5 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] 尿素 ( 0 . 0 2 8 g、13% ) を固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 9 . 5 3 ( b r , 1 H ) , 8 . 6 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 ( t , 1 H ) , 7 . 3 2 ( m , 2 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( d , 1 H ) , 6 . 2 8 ( s , 1 H ) , 4 . 3 6 ( t , 2 H ) , 4 . 0 4 ( s , 3 H ) , 3 . 9 2 ( s および t , 5 H ) , 3 . 5 0 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 3 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。

## 【 0 8 5 3 】

## 実施例 2 0 9

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

1 3 8 B の手順を使用して、実施例 1 5 7 A からのカルバメート ( 1 2 3 m g、0 . 4 5 m m o l ) と実施例 1 1 7 B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 1 0 3 m g、0 . 3 0 m m o l ) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン ( 7 8 μ L、0 . 4 5 m m o l ) および D M A P ( 3 . 6 m g、0 . 0 3 m m o l ) を添加した。反応を濃縮して乾燥させた。得られた油を 1 0 ~ 5 0 % の酢酸エチル / ジクロロメタンで 6 0 分間にわたり溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。主要ピークを重量 1 2 6 m g の固体に濃縮した。<sup>1</sup>H ( D M S O - d 6 ) 9 . 1 0 ( s , 1 H ) , 8 . 7 0 ( s , 2 H ) , 7 . 6 5 ( m , 2 H ) , 7 . 5 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 0 ( m , 1 H ) , 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 6 . 0 0 ( s , 1 H ) , 4 . 4 0 ( s , 2 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 8 5 ( s , 2 H ) , 3 . 6 0 ( s , 3 H ) , 3 . 4 0 ( s , 3 H ) , 1 . 2 5 ( s , 9 H ) 。 L C M S ( E S I ) m / z 5 2 1 ( M + H )

## 【 0 8 5 4 】

## 実施例 2 1 0

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 3 8 B の手順を使用して、実施例 1 5 4 A に記載されるフェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 5 1 m g、0 . 4 5 m m o l ) と、実施例 1 1 7 B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 1 0 3 m g、0 . 3 0 m m o l ) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン ( 8 0 μ L、0 . 4 5 m m o l ) および D M A P ( 4 m g、0 . 0 3 m m o l ) を添加した。2 時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を ( 0 ~ 8 5 % の酢酸エチル / ヘキサン勾配で溶出される ) シリカゲルを使用してクロマトグラフ分離した。主要ピークを濃縮して 5 9 m g を得た。<sup>1</sup>H ( D M S O - d 6 ) 9 . 2 3 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( m , 6 H ) , 7 . 4 0 ( m , 3 H ) , 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 5 ( m , 1 H ) , 6 . 3 5 ( s , 1 H ) , 4 . 3 4 ( m , 2 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 ( s , 3 H ) , 1 . 2 5 ( s , 9 H ) 。 L C M S ( E S I ) m / z 5 8 3 ( M + H )

## 【 0 8 5 5 】

## 実施例 2 1 1

1 - ( 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 5 2 A に記載されるフェニル 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート ( 8 0 m g、0 . 3 0 m m o l ) および実施例 1 1 7 B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 1 0 0 m g、0 . 2 9 m m o l ) を置き換えて、実施例 1 3 8 B の手順を使用し

10

20

30

40

50

た。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (75  $\mu$ L、0.43 mmol) および DMAP (5 mg、0.04 mmol) を添加した。1時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体をフェニルヘキシルカラムを使用して40~75%のアセトニトリル/水勾配で60分間にわたり溶出される、逆相HPLCによって精製した。主要ピークを濃縮し、次に凍結乾燥して33 mgを得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.08 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.00 (t, 3H); LCMS (ESI) m/z 516 (M+H)。

## 【0856】

10

## 実施例212

1 - [3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} 尿素の調製

実施例159Bに記載される手順、THF (6 mL) 中の実施例168Bに記載されるフェニル3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0.115 g、0.33 mmol)、実施例117Bからの3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.112 g、0.33 mmol)、およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.8 mL) を使用して、50、5時間で、1 - [3 - (2 - エトキシプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル] - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} 尿素 (0.116 g、57%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.25 (br, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.56 (m, 6H), 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.03 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M-OEt)<sup>+</sup>。

20

## 【0857】

## 実施例213

30

1 - [5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} 尿素の調製

実施例162Bに記載されるようにして、THF (6 mL) 中の実施例162Aに記載されるフェニル5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (0.089 g、0.3 mmol)、実施例117Bからの3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.102 g、0.3 mmol)、および4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.03 g) を使用して標題化合物を調製し、1 - [5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル] - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} 尿素 (0.061 g、37%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0858】

## 実施例214

1 - (3 - シクロプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ -

50

## 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 1 2 2 B で 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル) 尿素について記載される方法に従って、実施例 1 1 7 B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (90 mg、0.264 mmol) および実施例 1 2 4 A からのフェニル 3 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イルカルバメート (78 mg、0.317 mmol) から調製して、1 - (3 - シクロプロピルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (68 mg、52%) を無色の固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.21 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.94 - 0.98 (m, 2H), 0.71 - 0.73 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>.

【0859】

## 実施例 2 1 5

## 1 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 1 1 7 B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (90 mg、0.264 mmol) と実施例 1 2 2 A で調製されたフェニル 3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イルカルバメート (78 mg、0.317 mmol) とを反応させて、1 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (70 mg、54%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.32 - 4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 - 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.90 (septet, J = 9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 9 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 494 (M+H)<sup>+</sup>.

【0860】

## 実施例 2 1 6

## 1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

実施例 1 2 2 B で 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソキサゾール - 5 - イル) 尿素について記載される方法に従って、実施例 1 1 7 B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (60 mg、0.176 mmol) および実施例 1 2 3 A からのフェニル 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イルカルバメート (56 mg、0.194 mmol) から調製して、1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) 尿素 (19 mg、20%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.70 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.34 - 4.35 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.87 - 3.90 (m, 2H), 3.77 - 3.78 (m, 2H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88 (m

10

20

30

40

50

, 1 H), 1.76 - 1.81 (m, 2 H), 1.60 - 1.65 (m, 2 H); LC-MS (ESI) m/z 536 (M+H)<sup>+</sup>。

【0861】

実施例 217

1 - (5 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 122B で 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) 尿素について記載される方法に従って、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (100 mg、0.293 mmol) および実施例 128A に記載されるフェニル 3 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (118 mg、0.407 mmol) から調製して、1 - (5 - (1 - メトキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (72 mg、46%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.61 (br s, 1 H), 9.03 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.57 - 7.58 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.35 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.78 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 1.20 (s, 6 H); LC-MS (ESI) m/z 538 (M+H)<sup>+</sup>。

【0862】

実施例 218

1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 122B 中の 1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - イソプロピルイソオキサゾール - 5 - イル) 尿素について記載される方法に従って、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (72 mg、0.212 mmol) および実施例 42A からのフェニル 3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (56 mg、0.212 mmol) から調製して、1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (46 mg、43%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.45 (br s, 1 H), 9.12 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.57 - 7.58 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.32 - 4.35 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.75 - 3.78 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 21 Hz, 6 H); LC-MS (ESI) m/z 512 (M+H)<sup>+</sup>。

【0863】

実施例 219

1 - (5 - シクロペンチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 113C に記載されるようにして、実施例 117B に記載される 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (109 mg、0.32 mmol) および実施例 135A に記載されるフェニル 5 - イソプロピルイソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (130 mg、0.48 mmol) を使用して標

10

20

30

40

50

題化合物を調製し、1 - (5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (87.11 mg、52%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.59 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 6H); LC - MS (ESI) m/z 520 (M + H)<sup>+</sup>。

【0864】

10

実施例 220

1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] 尿素の調製

実施例 159B に記載される手順を使用して、THF (6 mL) 中の実施例 164B に記載されるフェニル 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0.114 g、0.4 mmol)、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.137 g、0.4 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL) を使用して、50℃、3 時間で、1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] 尿素 (0.033 g、15%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.5 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.36 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s および t, 5H), 3.50 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 533 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0865】

実施例 221

1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] 尿素の調製

30

実施例 159B に記載される手順を使用して、THF (6 mL) 中の実施例 161C からのフェニル 1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (0.139 g、0.4 mmol)、実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (0.137 g、0.4 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL) を使用して、50℃、6 時間で、1 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - 3 - [1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] 尿素 (0.115 g、48%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.49 - 7.62 (m, 7H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 595 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0866】

実施例 222

1 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製  
実施例 138B の手順を使用して、実施例 150 に記載される 3 - フルオロ - 4 - (ト

50

リフルオロメチル)フェニルカルバメートカルバメート(135mg、0.45mmol)と実施例117Bからのアミン3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(102mg、0.30mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(80 $\mu$ L、0.46mmol)およびDMA P(4.0mg、0.03mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタンと共に磨砕して、126mgの1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>)9.50(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.60(s, 2H), 7.35(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.00(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.84(m, 2H), 3.40(s, 3H)。LCMS(ESI)m/z547(M+H)

【0867】

実施例223

1-(3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製  
 実施例138Bの手順を使用して、実施例190Bに記載されるフェニル3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(140mg、0.45mmol)と実施例117Bからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(103mg、0.30mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(80 $\mu$ L、0.46mmol)およびDMA P(4.0mg、0.03mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタンと共に磨砕して52mgを得た。<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>)9.30(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.50(s, 2H), 7.35(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.00(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.40(m, 3H)。LCMS(ESI)m/z559(M+H)

【0868】

実施例224

エチル2-[3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート塩酸塩の調製

実施例224A: 実施例159Bに記載される手順を使用して、実施例166Aに記載されるエチル2-[3-tert-ブチル-5-(フェノキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート(0.138g、0.4mmol)と実施例117Bからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.137g、0.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL)とをTHF(6mL)中において50 $^{\circ}$ Cで7時間反応させ、エチル2-[3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテートを固体として得た。

【0869】

実施例224B: 実施例6ステップBに記載されるようにして、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>およびMeOH中のエチル2-[3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテートおよび1.0M HCl/Et<sub>2</sub>O溶液を使用して標題化合物を調製し、エチル2-[3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート塩酸塩(0.185g、73%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)9.30(s, 1H), 8.9

10

20

30

40

50

9 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.5 (br, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 1.20 (sおよび t, 12H); LC-MS (ESI) m/z 593 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0870】

## 実施例 225

1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素の調製

実施例 169C に記載されるようにして、実施例 169B に記載されるフェニル 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0.115 g、0.33 mmol )、実施例 117B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0.112 g、0.33 mmol ) を使用して標題化合物を調製し、1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素 ( 0.114 g、58% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.47 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (m, 7H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 595 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0871】

## 実施例 226

1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素の調製

実施例 162B に記載されるようにして、THF ( 6 mL ) 中の実施例 171B に記載されるフェニル 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0.146 g、0.4 mmol )、実施例 117B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0.137 g、0.4 mmol )、および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0.025 g ) を使用して標題化合物を調製し、1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } 尿素 ( 0.166 g、68% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 613 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0872】

## 実施例 227

1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ] フェニル } - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 162B に記載される手順を使用して、実施例 172B に記載されるフェニル 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0.145 g、0.4 mmol ) と、実施例 117B からの 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0.137 g、0.

4 mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.025g)とをTHF(6 mL)中で反応させて、1-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}-3-[1-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.190g、78%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.36(m, 6H), 7.19(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.84(s, 1H), 4.34(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.77(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.41(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 609(M+H)<sup>+</sup>。

【0873】

10

実施例228

1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素の調製

実施例159Bに記載される手順、THF(6 mL)中の実施例167Bに記載されるフェニル3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.186g、0.5 mmol)、実施例117Bからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.137g、0.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8 mL)を使用して、50℃、6時間で1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}尿素(0.106g、43%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.56(m, 6H), 7.40(m, 3H), 7.18(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.50(s, 1H), 4.70(m, 2H), 4.54(m, 2H), 4.33(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.78(m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.30(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 619(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0874】

実施例229

30

1-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)尿素の調製

実施例229Aステップ1:あらかじめ0℃に冷却した4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタンニトリル(3.79g、26 mmol)の無水ジエチルエーテル(25 mL)中の溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(21 mL、ジエチルエーテル中の2 M)を滴下して添加した。得られた混合物を緩慢に室温になるまで放置して、一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去して4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタ-2-エンニトリルを得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.00(s, 1H), 4.16(s, 3H)。

40

【0875】

実施例229Aステップ2:ヒドロキシルアミン塩酸塩(2.88g、41.5 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解して、氷浴中で0℃に冷却した。ナトリウムメトキシド(2.24g、41.5 mmol)を添加して、得られた懸濁液を室温で15分間撹拌した。懸濁液を0℃に冷却して、4,4,4-トリフルオロ-3-メトキシブタ-2-エンニトリル(26 mmol)を滴下して添加して、混合物を緩慢に室温になるまで放置した。次に混合物を60℃で一晩加熱した。白色固体を濾過により除去してジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、4,4,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-3-メトキシブタ-2-エンイミドアミドを固体として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに直接使用した。固体をエタノール(25 mLに)取り込んで、溶液を37

50

%塩酸水溶液で酸性化 (pH = 1) した。得られた混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。エタノールを減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンで希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加して (pH = 14)、有機相を分離した。水相をジクロロメタンで 3 回逆抽出し、有機相を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 減圧下で濃縮した。得られた粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル 95 : 5) によって精製し、微量生成物としての 5 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 3 - アミンと共に、3 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 5 - アミン (446 mg、11%) を単離した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31 (s, 1H), 5.03 (bs, 2H)。

## 【0876】

実施例 229A : テトラヒドロフラン (6 mL) 中の 3 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 5 - アミン (446 mg、2.93 mmol) をトリエチルアミン (1.1 mL、8.2 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.88 mL、7.03 mmol)、および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (357 mg、2.93 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次にセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して濃縮し乾燥させた。残留物中をジクロロメタンに取り込んで鹹水で洗浄し、有機相を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (8 : 2 のヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、フェニル 3 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 5 - イルカルバメート (269 mg、33%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (bs, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.35 - 7.02 (m, 3H), 6.7 (s, 1H)

## 【0877】

実施例 229B : 実施例 117B からの 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (154 mg、0.41 mmol) および前ステップからのカルバメート (146 mg、0.54 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解して、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (72 μL、0.41 mmol) で処理した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。ジエチルエーテルの添加後、沈殿した固体を濾過して乾燥させた。材料をさらに分取 HPLC (Phenomenex フェニルヘキシル逆相カラム) によって精製し、1 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) イソキサゾール - 5 - イル) 尿素 (90 mg、42%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (bs, 2H), 3.34 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 520 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0878】

## 実施例 230

1 - [5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル] - 3 - {3 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルチオ] フェニル} 尿素の調製

実施例 230A : 0 °C に冷却された無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の水素化ナトリウム (422 mg、17.6 mmol) の懸濁液に、3 - アミノチオフェノール (125 mg、1.68 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) 中の溶液として滴下して添加した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。先に合成した 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリンを添加して、得られた混合物を 50 °C で一晩加熱した。溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチル/水に取り込んで、有機層を分離して水相を 2 回抽出した。有機相を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。残留物をメタノール中で粉碎して、3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (2.8 g、49%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (

10

20

30

40

50

300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.69 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.35 (bs, 2H), 4.33 (bs, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.77 (bs, 2H); LC-MS (ESI) m/z 358 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0879】

実施例230B: 実施例162Bに記載されるようにして、THF (6 mL) 中の実施例162Aに記載されるフェニル5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イルカルバメート(0.089 g、0.3 mmol)、前ステップからの3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.107 g、0.3 mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.03 g)を使用して標題化合物を調製し、1-[5-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル]-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素(0.038 g、23%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.71 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.28-7.54 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0880】

## 実施例231

1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例138Bの手順を使用して、実施例150に記載される3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(138 mg、0.46 mmol)と、実施例231Aに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(110 mg、0.31 mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(80 μL、0.46 mmol)およびDMAP(4.0 mg、0.03 mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、ジクロロメタンと共に磨砕して122 mgを得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.43 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.38 (m, 3H)。LCMS (ESI) m/z 563 (M+H)

## 【0881】

## 実施例232

1-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例113Cに記載される手順を使用して、実施例231Aに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(107 mg、0.3 mmol)と実施例133Aに記載されるフェニル5-イソプロピルイソキサゾール-3-イルカルバメート(110 mg、0.45 mmol)とを反応させた。混合物を50 で一晩攪拌した。室温に冷却すると、生成物が溶液から析出した。固体を濾し取ってジエチルエーテルで洗浄し、1-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(72.22 mg、47%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53-7.28 (m, 5H), 6.51 (s, 1H), 4.34 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (bs, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 1.23 (s, 6H); L

C - MS (ESI) m/z 510 (M + H)<sup>+</sup>.

【0882】

実施例 233

1 - (3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 138B の手順を使用して、実施例 190B に記載されるフェニル 3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメート (144 mg、0.46 mmol) と実施例 231A に記載される 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (110 mg、0.31 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.46 mmol) および DMA P (4.0 mg、0.03 mmol) を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、0 ~ 50% の酢酸エチル / ジクロロメタンで 75 分間にわたり溶出した。主要ピークをして濃縮し、次にジクロロメタンと共に磨砕して重量 43 mg の固体を得た。<sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.19 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.6 - 7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 575 (M + H)

10

【0883】

実施例 234

1 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 138B の手順を使用して、実施例 42A からのフェニル 3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソキサゾール - 5 - イルカルバメート (86 mg、0.33 mmol) と実施例 231A に記載される 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (97 mg、0.27 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (71 μL、0.41 mmol) および DMA P (5.0 mg、0.04 mmol) を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、水とジクロロメタンの間で分配して 2 回抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。油をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、18 カラム体積の 12 ~ 70% の酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出した。適切なピークを重量 18 mg の白色固体に濃縮した。<sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) 10.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z 528 (M + H)

20

30

【0884】

実施例 235

1 - (5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 113C に記載される手順を使用して、実施例 231A に記載される化合物 3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (114 mg、0.32 mmol) と実施例 135A に記載されるフェニル 5 - イソプロピルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート (130 mg、0.48 mmol) とを反応させた。ジエチルエーテルを添加して、固体を漉し取ってジエチルエーテルで洗浄し、1 - (5 - シクロペンチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (91.12 mg、53%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (s, 1

40

50

H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 - 3.66 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 536 (M+H)<sup>+</sup>.

【0885】

実施例 236

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 138B の手順を使用して、実施例 154A に記載されるカルバメートフェニル 3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (151 mg、0.45 mmol) と実施例 231A に記載される 3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン (107 mg、0.30 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (80 μL、0.45 mmol) および DMA P (4 mg、0.03 mmol) を添加した。2 時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体を 1:1 ジクロロメタン/ヘキサンと共に磨砕して、固体を濾過により除去して 26 mg を得た。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.40 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z 599 (M+H)。

【0886】

実施例 237

エチル 2 - [3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテートの調製

実施例 159B に記載される手順、THF (6 mL) 中の実施例 166A に記載されるエチル 2 - [3-tert-ブチル-5-(フェノキシカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート (0.138 g、0.4 mmol)、実施例 231A に記載される 3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン (0.143 g、0.4 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) を使用して、50、7 時間で、エチル 2 - [3-tert-ブチル-5-(3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}ウレイド)-1H-ピラゾール-1-イル]アセテート (0.071 g、29%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.52 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.20 (s および t, 12H); LC-MS (ESI) m/z 609 (M+H)<sup>+</sup>。

【0887】

実施例 238

1 - [3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] - 3 - {3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素の調製

実施例 159B に記載される手順、THF (6 mL) 中の実施例 167B に記載されるフェニル 3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (0.186 g、0.5 mmol)、実施例 231A に記載される 3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4

10

20

30

40

50

-イルチオ)アニリン(0.143 g、0.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8 mL)を使用して、50℃、6時間で、溶離液としてEtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィー、および分取HPLC(C<sub>18</sub>カラムおよび55~70%のMeCN/0.05% AcOH添加H<sub>2</sub>O)によってそれを精製して、1-[3-(1,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}尿素(0.072 g、28%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.27(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.56(m, 4H), 7.33-7.47(m, 5H), 7.24(d, 1H), 6.51(s, 1H), 4.71(m, 2H), 4.55(m, 2H), 4.33(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.77(m, 2H), 3.34(s, 3H), 1.31(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 635(M+H)<sup>+</sup>。

【0888】

実施例239

1-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素の調製

実施例159Bに記載される手順を使用して、THF(6 mL)中の実施例164Bに記載されるフェニル1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.114 g、0.4 mmol)、実施例231Aに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.143 g、0.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL)を使用して、50℃、3時間で、1-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.033 g、15%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.4(br, 1H), 8.75(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.27-7.46(m, 5H), 6.36(s, 1H), 4.34(t, 2H), 4.04(s, 3H), 3.90(sおよびt, 5H), 3.49(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 549(M+H)<sup>+</sup>。

【0889】

実施例240

1-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素の調製

実施例159Bに記載される手順、THF(6 mL)中の実施例165Aに記載されるフェニル1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバメート(0.114 g、0.4 mmol)、実施例231Aに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(0.143 g、0.4 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)を使用して、50℃、3時間で、1-{3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ]フェニル}-3-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]尿素(0.015 g、7%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.45(br, 1H), 8.76(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.26-7.38(m, 4H), 6.32(s, 1H), 4.34(t, 2H), 4.04(s, 3H), 3.89(sおよびt, 5H), 3.49(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 549(M+H)<sup>+</sup>。

【0890】

10

20

30

40

50

## 実施例 2 4 1

1 - [ 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素の調製

実施例 1 5 9 B に記載される手順、THF ( 6 mL ) 中の実施例 1 6 8 B に記載されるフェニル 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 1 5 g、0 . 3 3 mmol )、実施例 2 3 1 A に記載される 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 1 8 g、0 . 3 3 mmol )、および N、N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 mL ) を使用して、50 °C、5 時間で、1 - [ 3 - ( 2 - エトキシプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素 ( 0 . 1 1 1 g、5 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 5 ( br, 1 H ), 8 . 6 8 ( s, 1 H ), 8 . 5 4 ( s, 1 H ), 7 . 7 9 ( s, 1 H ), 7 . 5 4 ( m, 4 H ), 7 . 3 7 ( m, 5 H ), 7 . 2 5 ( d, 1 H ), 6 . 4 2 ( s, 1 H ), 4 . 3 3 ( m, 2 H ), 3 . 9 9 ( s, 3 H ), 3 . 7 6 ( m, 2 H ), 3 . 3 4 ( s, 3 H ), 3 . 2 5 ( q, 2 H ), 1 . 4 6 ( s, 6 H ), 1 . 0 4 ( t, 3 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 5 8 3 ( M - OEt )<sup>+</sup>.

10

【 0 8 9 1 】

## 実施例 2 4 2

1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素の調製

実施例 1 6 2 B に記載されるようにして、THF ( 6 mL ) 中の実施例 1 7 1 B に記載されるフェニル 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 4 6 g、0 . 4 mmol )、実施例 2 3 1 A に記載される 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 4 3 g、0 . 4 mmol )、および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 0 2 5 g ) を使用して標題化合物を調製し、1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - 3 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } 尿素 ( 0 . 0 6 2 g、2 5 % ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 9 ( s, 1 H ), 8 . 7 9 ( s, 1 H ), 8 . 6 8 ( d, 1 H ), 7 . 7 8 ( s, 1 H ), 7 . 6 8 ( m, 2 H ), 7 . 4 5 ( m, 4 H ), 7 . 3 7 ( s, 1 H ), 7 . 3 3 ( s, 1 H ), 7 . 2 7 ( d, 1 H ), 6 . 8 7 ( s, 1 H ), 4 . 3 3 ( m, 2 H ), 4 . 0 2 ( s, 3 H ), 3 . 7 6 ( m, 2 H ), 3 . 3 4 ( s, 3 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 6 2 9 ( M + H )<sup>+</sup>.

20

30

【 0 8 9 2 】

## 実施例 2 4 3

1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素の調製

実施例 1 6 2 B に記載されるようにして、THF ( 6 mL ) 中の実施例 1 7 2 B に記載されるフェニル 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 4 5 g、0 . 4 mmol )、実施例 2 3 1 A に記載される 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 0 . 1 4 3 g、0 . 4 mmol )、および 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 0 . 0 2 5 g ) を使用して標題化合物を調製し、1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - [ 1 - p - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] 尿素 ( 0 . 1 7 7 g、7 1 % ) を固体と

40

50

して得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.32 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LC-MS (ESI)  $m/z$  625 (M+H) $^+$ 。

## 【0893】

## 実施例244

1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素の調製

10

実施例169Cに記載されるようにして、実施例169Bに記載されるフェニル1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イルカルバメート ( 0.115 g、0.33 mmol ) および実施例231Aに記載されるアミン ( 0.118 g、0.33 mmol ) を用いて標題化合物を調製し、1 - { 3 - [ 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ] フェニル } - 3 - [ 1 - フェニル - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] 尿素 ( 0.096 g、48% ) を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.47 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (m, 6H), 7.45 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (s, 3H); LC-MS (ESI)  $m/z$  611 (M+H) $^+$ 。

20

## 【0894】

## 実施例245

1 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - メトキシ - 6 - ( 4 , 4 - ジオキソ - 3 - チオモルホリノプロポキシ ) キナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例245A：丸底フラスコ内で、鉍物油中の60%分散体である水素化ナトリウム ( 121 mg、3.14 mmol ) を20 mLの乾燥THFに懸濁した。これに3 - アミノチオフェノール ( 394 mg、3.14 mmol ) 懸濁液を添加して、反応を30分間

30

## 【0895】

実施例245B：実施例138Bの手順を使用して、実施例42Aからのフェニル3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート ( 60 mg、0.23 mmol ) と前ステップからのアミン ( 60 mg、0.13 mmol ) とを反応させた。この溶液にチオモルホリン二酸化物 ( 35  $\mu\text{L}$ 、0.20 mmol ) およびDMA P ( 10 mg、0.08 mmol ) を添加した。2時間加熱した後、反応を濃縮して乾燥させた。得られた固体をエーテルと共に磨砕して、固体を真空濾過により収集して88.5 mgを得た。 $^1\text{H}$  ( DMSO -  $d_6$  ) 10.45 ( s , 1 H ) , 9.15 ( s , 1 H ) , 8.85 ( s , 1 H ) , 7.55 ( m , 1 H ) , 7.45 ( m , 1 H ) , 7.35 ( m , 2 H ) , 6.19 ( s , 1 H ) , 5.33 ( s , 2 H ) , 4.25 ( m , 2 H ) , 3.95 ( s , 3 H ) , 3.15 ( m , 4 H ) , 2.90 ( m , 4 H ) , 2.65 ( m

40

50

, 2 H), 2.00 (t, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.60 (s, 1 H)。LCMS (ESI) m/z 645 (M+H)。

## 【0896】

## 実施例 246

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (7 - メトキシ - 6 - (3 - (4, 4 - ジオキソチオモルホリノ)プロポキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 246 A ステップ 1: 実施例 138 B の手順に従って、実施例 246 A に記載される 3 - (6 - (3 - クロロプロポキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (150 mg, 0.40 mmol) を 10 mL の乾燥 THF に溶解した。この溶液に実施例 138 A に記載されるフェニル 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメート (150 mg, 0.48 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (140 μL, 103 mg, 0.80 mmol)、および DMA P (10 mg) を添加した。溶液を室温で一晩攪拌し、次に 70 °C で 3 時間加熱した。溶液を濃縮して乾燥させ、最小量のジクロロメタンに溶解して、ヘキサンで生成物を沈殿させた。固体を濾過により収集した。LCMS (ESI) m/z 594 (M+H)

10

## 【0897】

実施例 246 A ステップ 2: 上記の塩化物を 10 mL の乾燥アセトンに溶解し、この溶液にヨウ化ナトリウム (925 mg, 6.17 mmol) を添加して溶液を加熱して一晩還流させた。次に溶液を濃縮して乾燥させジクロロメタンと共に磨砕した。固体塩化ナトリウムを濾過により除去して、濾液を油に濃縮した。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 7.24 (m, 4 H), 6.81 (m, 2 H), 4.30 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.79 (m, 5 H), 3.45 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H); LCMS (ESI) m/z 685 (M+H)。

20

## 【0898】

実施例 246 A ステップ 3: 粗製油を 5 mL の乾燥 DMF に溶解し、チオモルホリン二酸化物 (55 mg, 0.4 mmol) を添加して反応を室温で一晩攪拌した。終了したら反応をメタノールで希釈し、40 ~ 70 % のアセトニトリル/水勾配を 1 時間にわたり使用する逆相 HPLC によって精製した。主要ピークを収集して、重量 26.7 mg の白色固体に濃縮した。<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.0 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 7.5 (m, 1 H), 7.35 (s, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.0 (m, 2 H); LCMS (ESI) m/z 692 (M+H)。

30

## 【0899】

## 実施例 247

1 - (3 - (6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - tert - ブチルイソキサゾール - 5 - イル)尿素の調製

40

実施例 247 A: 無水テトラヒドロフラン (22 mL) 中で、3 - アミノチオフェノール (56 mg, 0.45 mmol) を炭酸セシウム (193 g, 0.59 mmol) で処理し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。実施例 12 A からの 4 - クロロ - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン (142 mg, 0.45 mmol) を添加して、混合物を 60 °C で一晩攪拌した。室温への冷却後、混合物をクロロホルムで希釈し、水および鹹水を添加して有機相を分離させた。水相をクロロホルムで 3 回抽出し、乾燥させて (MgSO<sub>4</sub>) 減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 9:1) によって精製し、3 - (6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (140 mg, 77%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7

50

. 26 (t, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.99 (bs, 6H), 3.87 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>。

【0900】

実施例247B: 実施例113Cに記載されるようにして、化合物3-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(138mg、0.34mmol)および実施例132Aに記載されるフェニル3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イルカルバメート(116mg、0.45mmol)を使用して標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)尿素(100mg、52%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.20(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.45-7.38(m, 3H), 7.31(d, 1H), 6.05(s, 1H), 4.36-4.32(m, 4H), 3.79-3.76(m, 4H), 3.37(s, 6H), 1.24(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 568 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0901】

実施例248

1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

20

実施例248A: 丸底フラスコ内で3-アミノチオフェノール(279mg、2.23mmol)を10mLの乾燥THFに溶解した。この溶液に鉍物油中の60%懸濁液である水素化ナトリウム(86mg、2.23mmol)を添加して、反応を30分間撹拌した。実施例35Aからの4-クロロ-7-(2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キナゾリン(610mg、2.23mmol)をTHF中の10mL溶液として添加し、反応を室温で一晩撹拌した。次に溶液を濃縮して乾燥させ、酢酸エチルと水の間で分配し、追加量の酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ濾過して濃縮し、3-(7-(2-クロロエトキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリンを重量600mgの黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.70(s, 1H), 7.47(d, 2H), 7.17(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.72(m, 2H), 4.51(m, 2H), 4.05(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.51(bs, 2H); LC-MS (ESI) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0902】

実施例248B: 実施例138Bの手順を使用して、実施例からの42Aフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(54mg、0.20mmol)と前ステップからのアニリン(75mg、0.18mmol)とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(47μL、0.27mmol)およびDMA P(2.0mg、0.02mmol)を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、水とジクロロメタンの間で分配して2回抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。油を(1~8%のメタノール/ジクロロメタンで溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た(31mg、収率30%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.42(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.6-7.2(m, 6H), 6.16(s, 1H), 4.33(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.60(m, 7H), 2.80(m, 2H), 1.70(s, 3H), 1.63(s, 3H)。LC-MS (ESI) m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0903】

実施例249

50

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 138B の手順を使用して、実施例 138A に記載されるフェニル 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルカルバメート (62 mg、0.20 mmol) と実施例 249A に記載される 3 - (7 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (75 mg、0.18 mmol) とを反応させた。この溶液にジイソプロピルエチルアミン (47  $\mu$ L、0.27 mmol) および DMA P (2.0 mg、0.02 mmol) を添加した。反応を濃縮して乾燥させ、水とジクロロメタン間で分配して 2 回抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し濾過して濃縮した。18 カラム体積の 1 ~ 8 % のメタノール / ジクロロメタンで溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって、油を精製した。適切なピークを白色固体に濃縮した (18.6 mg、15%)。<sup>1</sup>H (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.3 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.5 - 7.2 (m, 5H) 4.4 (m, 3H), 4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 6H), 2.8 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 630 (M+H)

【0904】

実施例 250

1 - (4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 250A ステップ 1: モルホリン (5 mL) に、実施例 35A からの 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - オール (600 mg、2.36 mmol) を添加して、混合物を 100 で 4 時間加熱した。室温への冷却後、混合物を DC M で希釈して濾過した。得られた固体を Me OH および H<sub>2</sub>O で洗浄して、4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン (328 mg、1.07 mmol、46%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.08 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (t, 4H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.75 (t, 2H); LC - MS (ESI) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>。

【0905】

実施例 250A ステップ 2: 実施例 4A ステップ 2 に記載される手順を使用した。4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン (325 mg、1.07 mmol) を使用して、4 - (2 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン - 7 - イルチオ)エチル)モルホリン (196 mg、0.61 mmol、57%) を得た。LC - MS (ESI) m/z 324 (M+H)<sup>+</sup>。

【0906】

実施例 250A ステップ 3: 3 - アミノフェノール (338 mg、3.09 mmol) を無水イソプロパノール (10 mL) 中の炭酸セシウム (2 g、6.2 mmol) で処理し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。前ステップからの 4 - (2 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリン - 7 - イルチオ)エチル)モルホリン (1 g、3.09 mmol) を添加して混合物を 80 で 2 時間攪拌した。炭酸セシウムを漉し取ってイソプロパノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 : 1) によって精製し、3 - (6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリノエトキシ)キナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (236 mg、22%) を茶色がかった固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 3H), 5.30 (bs, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 2H) 2.59 - 2.42 (m, 4H); LC - MS (ESI) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0907】

実施例250B：実施例230Bに記載される手順を使用して、3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(90mg、0.23mmol)と、実施例138Aに記載されるフェニル4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニルカルバメート(99mg、0.32mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(28mg、0.23mmol)とを反応させて、1-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(38.72mg、27%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.92(bs, 1H), 8.85(bs, 1H), 8.56(s, 1H), 7.60-7.51(m, 3H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.92(d, 1H), 4.33(bs, 2H), 3.99(s, 3H), 3.84(s, 2H), 3.61(s, 4H), 2.90-2.69(m, 2H), 2.65-2.55(m, 2H); LC-MS(ESI)m/z 614(M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0908】

## 実施例251

1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例229Bに記載される手順を使用して、実施例251Aステップ3に記載される3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(146mg、0.37mmol)と、実施例42Aからのフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(117mg、0.44mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(45mg、0.37mmol)とを反応させて、1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(101.6mg、49%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.41(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.57(s, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.15(s, 1H), 4.35-4.33(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.62-3.60(m, 4H), 2.85-2.70(m, 2H), 2.52-2.50(m, 4H), 1.70(s, 3H), 1.63(s, 3H); LC-MS(ESI)m/z 567(M+H)<sup>+</sup>.

20

30

## 【0909】

## 実施例252

1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例252Aステップ1：Bull. Chem. Soc. Jpn. 1996, 69, 1997-2002に記載される手順に従って、1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-アミンを合成した。

40

## 【0910】

実施例252Aステップ2：THF(20mL)中に1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-アミン(0.995g、7.16mmol)を含有する溶液に、クロロギ酸フェニル(1.00mL、8.02mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.32g、9.52mmol)を室温で添加した。一晚攪拌した後、混合物を濾過して固体をTHFで洗浄した。濾液を濃縮して乾燥させて残留物をDCMに溶解し、有機溶液を鹹水で洗浄してMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、フェニル1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イルカルバメート(1.65g、89%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85(1H, s), 7.30(6H, m), 1.60(9H, s).

## 【0911】

50

実施例 252A ステップ 3: 無水 THF (10 mL) 中の 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素 (0.782 g、3.02 mmol) の溶液に、3-アミノフェノールを室温で添加した。密封管内で混合物を 120 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を水、鹼水で洗浄して MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、移動相として DCM/MeOH の混合物を使用するシリカゲルカラム上で粗製残留物を精製して、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素 (0.169 g、20%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (dms o - d 6): 9.25 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.02 (2H, m), 6.77 (1H, d), 6.35 (1H, d), 1.49 (9H, s)。

10

## 【0912】

実施例 252B: 無水 THF (8 mL) 中の 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(3-ヒドロキシフェニル)尿素 (0.10 g、0.62 mmol) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.403 g、1.23 mmol) を添加した。不均一混合物を 1 時間攪拌した後、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.138 g、0.62 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 55 で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して乾燥させた。粗生成物を HPLC 上で精製した。標題化合物を白色固体として得た。収率: 0.122 mg (42%)。<sup>1</sup>H NMR (dms o - d 6): 8.86 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.35 (3H, m), 7.23 (1H, d), 6.88 (1H, d), 3.98 (6H, s), 1.50 (9H, s)。

20

## 【0913】

## 実施例 253

1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルスルフィニル)フェニル)尿素の調製

実施例 46 からの 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (120 mg、0.25 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 中の攪拌される溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (56 mg、最大 77%、0.25 mmol) を添加した。5 分後に反応を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) で急冷して EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して真空内で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (25 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) によって精製し、次に再精製 (12 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルスルフィニル)フェニル)尿素 (21 mg、0.42 mmol、17%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.58 (s, 1H), 9.16 - 9.12 (m, 2H), 8.33 - 8.28 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 496 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0914】

## 実施例 254

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素の調製

実施例 113C に記載される手順に従って、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (104 mg、0.35 mmol) および実施例 229A に記載されるフェニル 3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イルカルバメート (124 mg、0.45 mmol) を反応させ、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール

50

- 5 - イル) 尿素 (9.23 mg、6%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.90 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.8 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (bs, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.09 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>。

【0915】

実施例 255

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

10

実施例 255 A ステップ 1: 実施例 122 A ステップ 2 に記載されるのと同様にして、10 ~ 13 の反応 pH で、5 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (1 当量) および水酸化ナトリウム (2 当量) を反応させて、2 - (5 - アミノイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オールを無色の固体として得て、それは次のステップでさらなる精製なしに使用できる。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.04 (s, 1H), 4.47 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.50 (br s, 1H), 1.28 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 157 (M+H)<sup>+</sup>。

【0916】

実施例 255 A ステップ 2: 実施例 122 A ステップ 3 に記載される手順に従って、2 - (5 - A アミノイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (100 mg、0.60 mmol) を反応させ、フェニル 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (77 mg、46%) を無色の固体として得て、それはさらに精製しなかった。

20

【0917】

実施例 255 B: 実施例 122 B に記載される手順に従って、3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (40 mg、0.13 mmol) および前ステップからのカルバメート (50 mg、0.18 mmol) を反応させた。ジクロロメタン中の 10% メタノールで溶出される分取 TLC による精製によって、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素 (38 mg、59%) をピンク色がかった固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.21 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.98 - 4.00 (2x s, 6H), 3.39 (s, 2H), 1.16 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 480 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0918】

実施例 256

1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - {7 - [3 - (1, 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 尿素の調製

40

DMF (3 mL) 中の 1 - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - {3 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 尿素 (実施例 27 B に記載される、235 mg、0.446 mmol) の溶液にチオモルホリン 1, 1 - 二酸化物 (181 mg、1.338 mmol) を添加し、ジイソプロピルエチルアミン (0.233 mL、1.338 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (164 mg、0.446 mmol) がそれに続いた。反応混合物を 60 °C で 4 日間加熱した。生成物の形成を LCMS によって判定した。粗製反応混合物を分取 HPLC (溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O および溶媒 B = 0.05%

50

HOAc / CH<sub>3</sub>CNの勾配で溶出されるフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製して、1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-(3-{7-[3-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ}-フェニル)-尿素(87mg、31%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80-9.35(br s, 2H), 8.52(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.35(m, 3H), 7.25(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.45(s, 1H), 4.25(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.10(s, 4H), 2.80(s, 4H), 2.60(s, 2H), 1.95(s, 1H), 1.20(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 625(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0919】

## 実施例257

1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例257A: THF中の(300mL)実施例42Aに記載される3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-アミン(11.26g、78.19mmol)を炭酸カリウム(21.58g、156mmol)およびクロロギ酸p-クロロフェニル(14.94g、78.19mmol)で処理した。室温で1時間攪拌した後、追加的クロロギ酸p-クロロフェニル(7.5g、39.26mmol)を装入して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチルに取り込んで鹹水で洗浄し、有機相を乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。残留物を(ヘキサン中の10~50%の酢酸エチルで溶出される)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4-クロロフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(16.51g、71%)をクリーム色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.87(br s, 1H), 7.36-7.41(m, 2H), 7.13-7.17(m, 2H), 6.27(s, 1H), 1.74(d, J = 21Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 299(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0920】

実施例257B: (実施例95A、ステップ1~3に記載されるようにして調製された)4-(3-アミノフェノキシ)-6-メトキシキナゾリン-7-オール(200mg、0.71mmol)の無水DMF(6mL)中の攪拌される溶液に、4-クロロフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イルカルバメート(212mg、0.71mmol)を添加して、混合物を60で2.5時間加熱した。真空内濃縮と、それに続く(溶媒B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CNおよび溶媒A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>Oの勾配で溶出される)分取逆相HPLCによる精製によって、1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(41mg、13%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.64(br s, 1H), 9.13(br s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.55-7.56(m, 2H), 7.41(dd, J = 8.1, 8.1Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.98(m, 1H), 6.15(s, 1H), 3.99(s, 3H), 1.66(d, J = 22Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 454(M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【0921】

## 実施例258

1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

50

(実施例107A、ステップ1~7に記載されるようにして調製された)4-(3-アミノフェキシ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(200mg、0.710mmol)の無水DMF(6mL)中の攪拌される溶液に、実施例257Aに記載される4-クロロフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(317mg、1.07mmol)を添加して、混合物を60℃で3時間加熱した。真空内濃縮とそれに続く得られた固体のメタノールとの磨砕により、濾過および乾燥後に1-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(3-(6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(162mg、50%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.40(s, 1H), 10.30(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.53(dd, J=2.1, 2.1Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.32(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.97(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 4.00(s, 3H), 1.66(d, J=2.2Hz, 6H); LC-MS(ESI)m/z 454(M+H)<sup>+</sup>。

10

【0922】

実施例259

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素の調製

20

実施例259Aステップ1:各バッチで5gの3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸を用いて、反応を2つの別々のバッチで実施した。0.5gの3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(5g、32mmol)の無水ジクロロメタン(20mL)中の攪拌される溶液に、(アルゴン雰囲気下で)(トリメチルシリル)ジアゾメタンの溶液(18mLの、ジエチルエーテル中の2M溶液、35mmol)を滴下して添加した(ガス発生が観察された)。得られた黄色溶液を室温になるまで放置して、さらに48時間攪拌した。追加的な5mLの2M(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液(10mmol)を添加して、攪拌をさらに5時間継続し、すぐにさらに6mLの2M(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液(12mmol)を添加した。さらに15時間攪拌した後、反応混合物を真空内で濃縮した(水浴温度を30℃未満に保った)。得られた油をジエチルエーテル(200mL)に再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)で洗浄して分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濾過とそれに続く真空内濃縮(水浴温度を30℃未満に保った)から、粗生成物を得た。双方のバッチからの粗生成物を合わせて、粗製メチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸(7.69g)を黄色油として得て、それをさらなる精製なしに用いた。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.86(s, 3H), 1.40(s, 6H)。

30

【0923】

実施例259Aステップ2:各バッチで3.85gの3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸メチルを用いて、反応を2つの別々のバッチで実施した。乾燥THF(30mL)中の水素化ナトリウム(1.41gの、鉱物油中の60%分散体、35mmol)の攪拌される還流懸濁液に、(アルゴン雰囲気下で)粗製3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸メチル(3.85g)および乾燥アセトニトリル(1.85mL、35mmol)の混合物を45分間にわたって滴下して添加した。得られた淡黄色懸濁液を70℃でさらに15時間加熱した。室温への冷却後、双方の反応バッチを合わせて、すぐに溶媒を真空下で除去した。得られた橙色フォームを水(200mL)に再溶解してジエチルエーテルで洗浄し(2×200mL)、残留鉱物油を除去した。水層を分離して、2N塩酸水溶液でpH2に酸性化して、ジエチルエーテル(3×200mL)で抽出した。合わせたエーテル層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して、次に減圧下で濃縮して5,5,5-トリフルオロ-4,4-ジメチル-3-オキサペンタンニトリル(4.27g、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸から37%)

40

50

を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.77 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。

## 【0924】

実施例259Aステップ3：水(60 mL)中の10%メタノールの混合物中の5, 5, 5-トリフルオロ-4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(3 g、16.76 mmol)、硫酸ヒドロキシルアミン(3.30 g、20.11 mmol)、および炭酸水素ナトリウム(3.52 g、41.90 mmol)の混合物を65 で15時間加熱した。室温への冷却後、30 mLの10%メタノール水溶液をさらに添加して、混合物を9 x 10 mLのバッチに分割した。各バッチを濃塩酸でpH 1に調節し、攪拌棒を装着した20 mL容量マイクロ波バイアルにそれぞれ入れた。密封後、各バッチをBiota g eマイクロ波合成機に入れて(攪拌しながら)140 で5分間加熱した(得られた最大内圧は7バールであった)。各バッチを冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。全ての処理済バッチを合わせて真空内で濃縮し、水溶液をクロロホルム中の10%イソプロパノール(3 x 150 mL)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(200 mL)で洗浄して分離し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させて濾過した。真空内濃縮により5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(2.34 g、71%)を淡黄色固体として得て、それをさらなる精製なしに用いた。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.80 (s, 1H), 3.98 (br s, 2H), 1.53 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 195 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0925】

実施例259Aステップ4：THF(2 mL)中の5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-アミン(123 mg、0.63 mmol)を炭酸カリウム(113 mg、0.819 mmol)およびクロロギ酸p-クロロフェニル(180 mg、0.95 mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチルに取り込んで鹹水で洗浄し、有機相を乾燥させて( $\text{MgSO}_4$ )濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(8:2のヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、4-クロロフェニル5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(85 mg、39%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.83 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 1.59 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【0926】

実施例259B：実施例113Aに記載される3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(36 mg、0.122 mmol)の無水THF(0.5 mL)中の攪拌される溶液に、前ステップからの4-クロロフェニル5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(85 mg、0.244 mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(7.3 mg、0.06 mmol)を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続くシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール9:1)による精製、および得られた固体のジエチルエーテルとの磨砕により、濾過および乾燥後に、1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素(22.8 mg、18%)を無色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0927】

50

## 実施例 260

1 - (3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル)尿素の調製

実施例 260A : (フェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバメートの調製) : 0 の実施例 259A に記載されるようにして調製された 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - アミン (2.34 g、12.06 mmol) および炭酸カリウム (5 g、36 mmol) の乾燥ジクロロメタン (50 mL) 中の攪拌される混合物に、無水ジクロロメタン (5 mL) 中のクロロギ酸フェニル (2.83 g、18 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温に暖めてさらに 15 時間攪拌し、次に追加的クロロギ酸フェニル (1 g、6.3 mmol) を添加して攪拌をさらに 3 時間継続した。反応混合物を水 (200 mL) とジクロロメタン (500 mL) の間で分配した。有機層を分離して鹼水 (100 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、次に減圧下で濃縮して黄色油を得た。(ヘキサン中の 5% ~ 50% の酢酸エチルで溶出される) シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、フェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (2.63 g、69%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.16 (br s, 1H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 1.57 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0928】

実施例 260B (3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリンの調製) : THF (50 mL) 中の炭酸セシウム (3.60 g、11.06 mmol) の攪拌される懸濁液に、3 - アミノフェノール (0.91 g、8.38 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、実施例 11A に記載される 4 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン (2.00 g、8.38 mmol) を添加して、反応混合物を 50 で 15 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。溶液を 1 M NaOH 水溶液、次に鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾液を減圧下で濃縮して固体を得て、それを酢酸エチルと共に磨砕した。濾過および乾燥により、3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (1.30 g、50%) をクリーム色の固体として得て、それはさらなる精製を必要としなかった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6.36 - 6.49 (m, 3H), 5.30 (br s, 2H), 4.21 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0929】

実施例 260C : 3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (100 mg、0.322 mmol) およびフェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート (151 mg、0.482 mmol) の無水 THF (5 mL) 中の攪拌される溶液に、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (6 mg、0.0492 mmol) を添加して、混合物を室温で 15 時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続く (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1 - (3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル)尿素 (48 mg、28%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.74 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 2

10

20

30

40

50

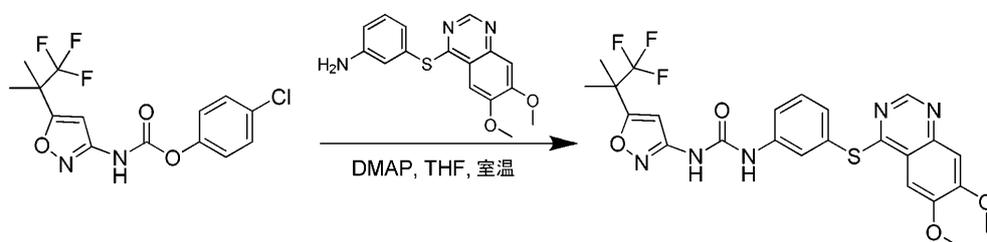
H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0930】

## 実施例261

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素の調製

## 【化98】



10

実施例115Bに記載される3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(144mg、0.46mmol)の無水THF(5.6mL)中の攪拌される溶液に、実施例259Aに記載される4-クロロフェニル5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イルカルバメート(161mg、0.46mmol)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(31mg、0.25mmol)を添加した。混合物を室温で15時間攪拌した。懸濁液にジエチルエーテルを添加した。超音波処理および濾過により、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素(134mg、55%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.77(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.28-7.54(m, 5H), 6.89(s, 1H), 3.99(s, 6H), 1.54(s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 534 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

## 【0931】

## 実施例262

1-(3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例262A: THF(60mL)中の炭酸セシウム(3.60g、11.06mmol)の攪拌される懸濁液に、3-アミノベンゼンチオール(1.00g、7.99mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、実施例11Aに記載される4-クロロ-6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン(1.91g、7.99mmol)を添加して、反応混合物を室温で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の2%メタノールで溶出される)による精製によって、3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(1.20g、46%)をクリーム色の固体として得て、それはさらなる精製を必要としなかった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.69(s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.12(dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.66-6.73(m, 2H), 5.33(br s, 2H), 4.21(q, J = 7 Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 1.43(t, J = 7 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0932】

実施例262B: 3-(6-エトキシ-7-メトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニ

50

リン (100 mg、0.305 mmol) および実施例 260 A に記載されるフェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イルカルバメート (144 mg、0.458 mmol) の無水 THF (5 mL) 中の攪拌される溶液に 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (6 mg、0.0492 mmol) を添加し、混合物を室温で 15 時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続く (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1 - (3 - (6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (35 mg、21%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.74 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.28 - 7.51 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.45 (t, J = 7 Hz, 3H); LC - MS (ESI) m/z 548 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## 【0933】

## 実施例 263

1 - (3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

実施例 95 A に記載されるようにして調製された 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 6 - メトキシキナゾリン - 7 - オール (100 mg、0.35 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中の攪拌される溶液に、実施例 260 A に記載されるフェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イルカルバメート (111 mg、0.35 mmol) を添加して、混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。追加的フェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イルカルバメート (50 mg、0.16 mmol) を添加して、加熱をさらに 72 時間継続した。真空内濃縮とそれに続く (溶媒 B = 0.05% HOAc / CH<sub>3</sub>CN および溶媒 A = 0.05% HOAc / H<sub>2</sub>O の勾配で溶出される) 分取逆相 HPLC による精製によって、1 - (3 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿素 (40 mg、23%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.93 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LC - MS (ESI) m/z 504 (M + H)<sup>+</sup>.

20

30

## 【0934】

## 実施例 264

1 - (3 - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製

実施例 107 A に記載される 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - オール (70 mg、0.247 mmol) の無水 DMF (3 mL) 中の攪拌される溶液に、実施例 260 A に記載されるフェニル 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イルカルバメート (90 mg、0.287 mmol) を添加して、混合物を 60 °C で 15 時間加熱した。真空内濃縮とそれに続く得られた固体のメタノールとの磨砕により、濾過および乾燥後に、1 - (3 - (6 - ヒドロキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) 尿

40

50

素 (73 mg、59%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 2.1, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>。

【0935】

実施例 265:

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) 尿素の調製 10

実施例 265 A ステップ 1: 無水トルエン (25 mL) および無水 tert - ブタノール (25 mL) の混合物中の 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸 (5.00 g、29.39 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4.56 g、35.27 mmol) の溶液を活性化 4 分子ふるい (4 g) 上で 1 時間攪拌した。アジ化ホスホリルジフェニル (9.71 g、35.27 mmol) を添加して、混合物を加熱して 15 時間還流した。反応混合物を冷却して濾過した。濾液に酢酸エチル (200 mL) を添加して、溶液を水 (2 × 100 mL) および鹼水 (100 mL) で洗浄した。有機相を分離して MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過とそれに続く減圧下での濃縮から、粗製 tert - ブチル 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルカルバメートを得た。粗生成物を酢酸エチル (20 mL、0.12 mol) 中の 6 M HCl 溶液に溶解し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過して乾燥させた。固体を飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) 水溶液に取り込んで、混合物をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮して、2 - フルオロ - 3 - メトキシアニリン (3.00 g、72%) を褐色油として得て、それをさらなる精製なしに用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.80 - 7.02 (m, 3H), 3.82 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 142 (M+H)<sup>+</sup>。 20

【0936】

実施例 265 A ステップ 2: 0 のジクロロメタン (80 mL) 中の 2 - フルオロ - 3 - メトキシアニリン (3.0 g、21.26 mmol) の攪拌される溶液に、ジクロロメタン (10.63 mL、42.52 mmol) 中の 4.0 M 三臭化ホウ素溶液を添加した。反応混合物を室温になるまで放置して、攪拌をさらに 15 時間継続した。反応混合物をメタノールの添加によって急冷した。減圧下での濃縮後、残留物を水に取り込んで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて減圧下で濃縮し、3 - アミノ - 2 - フルオロフェノール (2.70 g、100%) を褐色固体として得て、それをさらなる精製なしに用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.36 (br s, 1H), 6.62 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 6.12 - 6.23 (m, 2H), 5.14 (br s, 2H); LC-MS (ESI) m/z 128 (M+H)<sup>+</sup>。 30 40

【0937】

実施例 265 A ステップ 3: 室温の 9:1 の THF / DMF (100 mL) 混合物中の炭酸セシウム (10.25 g、31.47 mmol) の攪拌されるスラリーに、3 - アミノ - 2 - フルオロフェノール (2.00 g、15.74 mmol) を一度に添加した。室温で 30 分間攪拌した後、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (3.54 g、15.74 mmol) を添加して、反応混合物を 50 で 18 時間加熱した。反応を室温に冷却し、次にジクロロメタンで希釈した。溶液を水、次に鹼水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過とそれに続く減圧下での濃縮により固体を得て、それを酢酸エチル中の 10% ジクロロメタンの混合物と共に磨砕した。濾過により 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロアニリン (2.10 g、42%) を無色の固 50

体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.37 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); LC-MS (ESI)  $m/z$  316 (M+H) $^+$ 。

【0938】

実施例265B: 前ステップからの3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-フルオロアニリン(150 mg、0.476 mmol)および実施例260Aに記載されるフェニル5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(224 mg、0.714 mmol)の無水THF(5 mL)中の攪拌される溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(6 mg、0.0492 mmol)を添加して、混合物を室温で15時間攪拌した。追加量の5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート(50 mg、0.159 mmol)を添加して、さらに15時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続く(ヘキサン中の20%酢酸エチル~100%酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素(137 mg、54%)を無色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.01 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.56 (s, 6H); LC-MS (ESI)  $m/z$  536 (M+H) $^+$ 。

【0939】

実施例266

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例266Aステップ1: -10 のジクロロメタン(50 mL)中の4-フルオロ-3-メトシアニリン(4.80 g、34 mmol)の攪拌される溶液に、ジクロロメタン(20 mL、80 mmol)中の4.0 M三臭化ホウ素溶液を添加した。反応混合物を室温になるまで放置して、攪拌をさらに15時間継続した。反応混合物をメタノールの添加によって急冷した。減圧下での濃縮後、残留物を水に取り込んで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を鹹水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ減圧下で濃縮して、5-アミノ-2-フルオロフェノール(4.00 g、93%)を固体として得て、それをさらなる精製なしに用いた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.87 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H); LC-MS (ESI)  $m/z$  128 (M+H) $^+$ 。

【0940】

実施例266Aステップ2: 室温のTHF/DMF(9/1、200 mL)の混合物中の炭酸セシウム(9.53 g、29 mmol)の攪拌されるスラリーに、5-アミノ-2-フルオロフェノール(2.10 g、14.6 mmol)を一度に添加した。室温で30分間攪拌した後、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(3.61 g、16 mmol)を添加して反応混合物を50 で30時間加熱した。反応を室温に冷却し、次に酢酸エチルで希釈した。溶液を1N水酸化ナトリウム溶液、次に鹹水で洗浄し $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させた。濾過とそれに続く減圧下での濃縮により固体を得て、それをメタノールと共に磨砕した。濾過により3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロアニリン(3.10 g、67%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s

, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1 H), 6.47 - 6.56 (m, 2 H), 5.19 (br s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H); LC-MS (ESI) m/z 316 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0941】

実施例 266B: 前ステップからの 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロアニリン (150 mg、0.476 mmol) および実施例 260A に記載されるフェニル 5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イルカルバメート (179 mg、0.571 mmol) の無水 THF (5 mL) 中の攪拌される溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (6 mg、0.0492 mmol) を添加して、混合物を室温で 15 時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続く (ヘキサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素 (35 mg、14%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.79 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 4.00 (s, 6 H), 1.54 (s, 6 H); LC-MS (ESI) m/z 536 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0942】

## 実施例 267

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)尿素の調製

実施例 267A ステップ 1: 実施例 259A ステップ 1 および 2 に記載される 5,5,5-トリフルオロ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (524 mg、2.9 mmol) を水 (2.9 mL) に取り込んで水酸化ナトリウム (240 mg、6 mmol) で処理し、得られた溶液を室温で 15 分間攪拌した。終了したらヒドロキシルアミン塩酸塩 (213 mg、3.07 mmol) を添加して、混合物を 80 で 2.5 時間加熱した。室温への冷却後、クロロホルム (20 mL) を添加して有機相を分離させた。水相を 3 回逆抽出して、有機相を合わせて MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して 3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-アミン (150 mg、27%) を固体として得て、それをさらなる精製なしに使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.19 (s, 1 H), 4.50 (br s, 2 H), 1.54 (s, 6 H); LC-MS (ESI) m/z 195 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0943】

実施例 267A ステップ 2: THF (2.5 mL) 中に溶解された 3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-アミン (150 mg、0.77 mmol) を炭酸カリウム (139 mg、1.0 mmol) およびクロロギ酸 p-クロロフェニル (412 mg、2.15 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して濃縮して乾燥させた。残留物を酢酸エチルに取り込んで鹼水で洗浄し、有機相を MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (8:2 のヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、4-クロロフェニル 3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート (210 mg、78%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.72 (br s, 1 H), 7.39 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 12 Hz, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 1.57 (s, 6 H); LC-MS (ESI) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0944】

50

実施例 267B: 実施例 113A に記載される 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg、0.3 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 中の攪拌される溶液に、前ステップからの 4 - クロロフェニル 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (104 mg、0.3 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (18 mg、0.15 mmol) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。真空内濃縮とそれに続くシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 1 : 1) による精製によって、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素 (79.9 mg、51%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 6.99 - 7.02 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.24 (s, 6H); LC - MS (ESI) m/z 518 (M + H)<sup>+</sup>。

10

【0945】

実施例 268:

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

20

実施例 115B に記載される 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (76 mg、0.24 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 中の攪拌される溶液に、実施例 267A からの 4 - クロロフェニル 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート (84 mg、0.24 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (15 mg、0.12 mmol) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。懸濁液にジエチルエーテルを添加した。超音波処理および濾過により、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素 (88.8 mg、69%) を無色の固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.49 (s, 6H); LC - MS (ESI) m/z 534 (M + H)<sup>+</sup>。

【0946】

実施例 269

1 - (5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) 尿素の調製

40

実施例 269A: 乾燥 DMF (20 mL) 中の炭酸セシウム (3.25 g、10.0 mmol) の攪拌される懸濁液に、5 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェノール (1.00 g、6.9 mmol) を添加した。この溶液を 80 °C で 1 時間加熱し、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (1.59 g、7.1 mmol) を添加して反応をさらに 1 時間加熱した。終了したら反応を水 (200 mL) 中に注いで、酢酸エチルで 2 回 (200 mL) に分けて抽出した。抽出物を合わせて MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。濾過および濃縮により 5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2, 4 - ジフルオロアニリンを粗製赤色油として得た。30% ~ 70% の酢酸エチル / ヘキサン勾配で 70 分間かけて溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、DMF を含有するわずかに不純な油を得た。この油を酢酸エチルヘキサンを使用して結晶化し、白色固体を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.56 (s, 1H), 7

50

. 53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.76 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>

【0947】

実施例269B: 前ステップからの5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロアニリン(100mg、0.3mmol)および実施例42Aに記載されるフェニル3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(96mg、0.32mmol)の無水DMF(10mL)中の攪拌される溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(20mg、0.16mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(80μL、0.45mmol)を添加して、反応を70℃で一晩加熱した。次に反応を油に濃縮し、3~80%の酢酸エチル/ジクロロメタン勾配で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)尿素(46.33mg、収率31%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.58 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.65 (d, J = 21 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z (M+H)<sup>+</sup> 504.

【0948】

実施例270

1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素の調製

実施例270A: THF(300mL)中の5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-アミン(35.00g、250mmol)の溶液に、炭酸カリウム(45.61g、330mmol)およびクロロギ酸フェニル(43.84g、280mmol)を添加して、溶液を室温で一晩で攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、パッドをTHFで完全に洗浄した。濾液を固体に濃縮し、鹼水とDCMの間で分配して、次に追加的DCMで2回に分けて抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して固体に濃縮した。得られた固体を10%のDCM/エーテルおよびヘキサンから再結晶化した。固体を濾過により収集して、フェニル5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルカルバメート(50.72g、収率78%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.35 (s, 9H), 6.43 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

【0949】

実施例270B: THF(10mL)中の5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロアニリン(100mg、0.3mmol)の溶液に、DIEA(58mg、0.45mmol)、DMAP(20mg、0.16mmol)、およびフェニル5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルカルバメート(117mg、0.32mmol)を添加して、混合物を70℃で一晩加熱した。混合物を水中に注いでEtOAcで3回抽出した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc/ヘキサン(3~80%)で溶出した。適切な画分を濃縮して、1-(5-tert-ブチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(5-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素(37.56mg、収率25%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.35 (s, 9H), 4.05 (s, 6H), 6.09 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). LC-MS (ESI) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>

【0950】

## 実施例 271

1 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 274 B で 1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の合成について記載される手順に従って、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを実施例 161 のフェニル 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換え、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンを実施例 269 の 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロアニリン ( 0 . 153 g、65% ) で置き換えて、1 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 3 . 99 ( s , 3 H ) , 4 . 00 ( s , 3 H ) , 6 . 85 ( s , 1 H ) , 7 . 43 ( s , 1 H ) , 7 . 58 - 7 . 67 ( m , 7 H ) , 8 . 18 ( t , 1 H ) , 8 . 57 ( s , 1 H ) , 9 . 21 ( s , 1 H ) , 9 . 26 ( s , 1 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 587 ( M + H )<sup>+</sup>。

【0951】

## 実施例 272

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) 尿素の調製

実施例 115 C の手順を使用して、5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロアニリン ( 100 mg、0 . 3 mmol ) およびフェニル 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 140 mg、0 . 4 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) 尿素 ( 170 mg、0 . 29 mmol、96% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 15 ( s , 1 H ) , 8 . 86 ( s , 1 H ) , 8 . 58 ( s , 1 H ) , 8 . 22 ( t , 1 H ) , 7 . 61 ( t , 1 H ) , 7 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 42 - 7 . 34 ( m , 5 H ) , 6 . 35 ( s , 1 H ) , 4 . 01 ( s , 3 H ) , 4 . 00 ( s , 3 H ) , 2 . 39 ( s , 3 H ) , 1 . 28 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 589 ( M + H )<sup>+</sup>。

【0952】

## 実施例 273

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) 尿素の調製

実施例 115 C の手順を使用して、実施例 153 A に記載される 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 100 mg、0 . 30 mmol ) および 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロアニリン ( 100 mg、0 . 30 mmol ) から標題化合物を調製し 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - p - トリル - 3 - ( 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 90 mg、0 . 16 mmol、52% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 16 ( s , 1 H ) , 8 . 92 ( s , 1 H ) , 8 . 59 ( s , 1 H ) , 8 . 23 ( t , 1 H ) , 7 . 54 - 7 . 43 ( m , 8 H ) , 6 . 38 ( s , 1 H ) , 4 . 00 ( s , 6 H ) , 1 . 25 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 575 ( M + H )<sup>+</sup>。

。

10

20

30

40

50

## 【0953】

## 実施例274

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例274Aステップ1: 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 2 . 5 0 3 g、2 0 m m o l ) および p - トリルヒドラジン塩酸塩 ( 3 . 1 7 3 g、2 0 m m o l ) の E t O H 中の混合物を 9 0 ° で 8 時間加熱した。水を添加して反応を急冷し、D C M で抽出した。抽出物を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて濃縮し、3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 4 . 5 3 7 g、9 9 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 1 ( s , 9 H ) , 2 . 3 6 ( s , 3 H ) , 3 . 6 9 ( s , 2 H ) , 5 . 5 1 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( d , 2 H ) , 7 . 4 4 ( d , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 3 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

## 【0954】

実施例274Aステップ2: 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 4 . 5 3 g、1 9 . 8 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 . 1 4 6 g、3 0 m m o l ) の T H F ( 3 0 m L ) 中の懸濁液に、クロロギ酸フェニル ( 4 . 0 7 1 g、2 6 m m o l ) を添加した。それを室温で一晩撹拌した。水を添加して反応を急冷し、D C M で抽出した。抽出物を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させて濃縮した。溶出剤として E t O A c とヘキサンの混合物を使用するシリカゲルカラム上で粗生成物を精製して、フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 5 . 1 2 g、7 4 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 4 ( s , 9 H ) , 2 . 4 3 ( s , 3 H ) , 6 . 5 ( s , 1 H ) , 7 . 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 5 ( d , 2 H ) , 7 . 3 6 ( m , 7 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 5 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

## 【0955】

実施例274B: フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 0 . 1 4 g、0 . 4 m m o l )、実施例113からの 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0 . 1 1 9 g、0 . 4 m m o l )、および D M A P ( 0 . 0 2 5 g ) の T H F ( 6 m L ) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。D C M を添加して反応を急冷し濃縮した。残留物に E t <sub>2</sub> O を添加して、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 0 . 1 8 1 g、8 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 2 5 ( s , 9 H ) , 2 . 3 7 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 6 . 3 3 ( s , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 7 . 1 6 ( d , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 4 0 ( m , 6 H ) , 7 . 5 5 ( d , 2 H ) , 8 . 4 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 9 . 2 3 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。

30

## 【0956】

## 実施例275

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例274Bに記載される 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の合成手順に従って、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンを実施例115の 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリンで置き換えて、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 0 . 1 7 4 g、収率 7 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 2 6 ( s , 9 H ) , 2 . 3 7 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 6 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d d , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 4 4 ( m , 8 H ) , 7 . 7 9 (

40

50

s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.23 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 569 (M+H)<sup>+</sup>。

【0957】

実施例276

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例274Bに記載される1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の合成手順に従って、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリンを実施例117の3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリンで置き換えて、1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(0.196g、収率82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.25 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.34 (t, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31-7.41 (m, 6H), 7.56 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 597 (M+H)<sup>+</sup>。

【0958】

実施例277

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例274Bに記載される1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の合成手順に従って、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリンを実施例231の3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリンで置き換えて、1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(0.153g、収率62%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.26 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.25-7.44 (m, 8H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 613 (M+H)<sup>+</sup>。

【0959】

実施例278

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例278Aステップ1:無水THF(15ml)中の95%NaH(1.03g、43mmol)の氷冷懸濁液に、5ml THF中の2-(3-ニトロフェニル)アセトニトリル(2.2g、13.58mmol)の溶液を滴下して添加した。混合物を0で30分間攪拌した。終了したら0でヨウ化メチル(6.8ml、107mmol)を滴下して添加した。添加完了後、反応混合物を室温になるまで放置して一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcに取り込んで水および鹹水で洗浄し、有機相を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/5%の酢酸エチル)によって精製して、2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロパンニトリル(800mg、31%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz

10

20

30

40

50

, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85 (s, 6H), 4.50 (br s, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 1H), 8.04 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 191 (M+H)<sup>+</sup>.

【0960】

実施例278Aステップ2: EtOH (25 mL)中の塩化スズ(II)ビス水和物(3.3 g、13.1 mmol)の懸濁液に、2-メチル-2-(3-ニトロフェニル)プロパンニトリル(800 mg、4.2 mmol)を添加した。反応混合物を90 °Cで1時間攪拌した。室温への冷却後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMに取り込んで、水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH 8になるまで洗浄した。有機相を合わせた後、乾燥させて(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/15%の酢酸エチル)によって精製し、2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(490 mg、73%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.69 (s, 6H), 3.75 (br s, 2H), 6.64 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.80 - 6.83 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 1H); LC-MS (ESI) m/z 161 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0961】

実施例278Aステップ3: 2-(3-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(490 mg、3.06 mmol)および炭酸カリウム(552 mg、4 mmol)の無水THF(4.2 mL)中の溶液に、THF(2 mL)中の溶液としてクロロギ酸フェニル(0.81 mL、6.4 mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残留物をDCMに取り込んで水および鹼水で洗浄し、有機相を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/15%の酢酸エチル)によって精製し、フェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルカルバメート(828 mg、96%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.72 (s, 6H), 7.20 - 7.28 (m, 4H), 7.35 - 7.41 (m, 4H), 7.65 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【0962】

実施例278B: 実施例113Aに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(47 mg、0.15 mmol)のTHF(3 mL)中の溶液に、DMAP(18 mg、0.15 mmol)およびフェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルカルバメート(89 mg、0.3 mmol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。減圧下での濃縮により残留物を得て、それを分取HPLC(Phenomenexフェニルヘキシル逆相カラム)によって精製した。得られた固体を無水ジエチルエーテルと共に磨砕し、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(14.9 mg、20%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.66 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 4H), 7.57 - 7.66 (m, 4H), 8.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H); LC-MS (ESI) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

【0963】

実施例279

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例115Bに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94 mg、0.3 mmol)のTHF(3 mL)中の溶液に、DMAP(18 mg、0.15 mmol)および実施例278Aに記載されるフェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルカルバメート(92 mg、0.33 mmol)

50

mol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。減圧下での濃縮により残留物を得て、それを無水ジエチルエーテルと共に磨砕して、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(64.1mg、43%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.67(s, 6H), 3.99(s, 6H), 7.11(d, J=6.6Hz, 1H), 7.25(d, J=7.5Hz, 1H), 7.30-7.45(m, 5H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.91(d, J=6.6Hz, 2H); LC-MS(ESI)m/z 500(M+H)<sup>+</sup>。

【0964】

10

実施例280

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例279に記載される手順を使用して、実施例117Bに記載されるようにして調製された3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(103mg、0.3mmol)のTHF(3mL)中の溶液に、DMA P(18mg、0.15mmol)および実施例278Aに記載されるフェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルカルバメート(92mg、0.33mmol)を添加して、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(86.6mg、55%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.66(s, 6H), 3.78(s, 3H), 3.98(s, 4H), 4.34(s, 3H), 6.95(d, J=7.8Hz, 1H), 7.11(d, J=7.8Hz, 1H), 7.26-7.41(m, 5H), 7.58-7.66(s, 3H), 8.54(s, 1H), 8.90(d, J=8.4Hz, 2H); LC-MS(ESI)m/z 528(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0965】

実施例281

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例278Bに記載される手順を使用して、実施例230Aに記載されるようにして調製された3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(102mg、0.3mmol)のTHF(3mL)中の溶液に、DMA P(18mg、0.15mmol)および実施例278Aに記載されるフェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニルカルバメート(92mg、0.33mmol)を添加して、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(37.2mg、23%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.67(s, 6H), 3.76(s, 3H), 4.00(s, 4H), 4.34(s, 3H), 7.11(d, J=6Hz, 1H), 7.24-7.43(m, 7H), 7.66(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.92(d, J=9Hz, 2H); LC-MS(ESI)m/z 544(M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0966】

実施例282

1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例282Aステップ1:50のEtOH/水/1M NaOH(20mL/12mL/8mL)中の2,4-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(1.38g、8mmol)の加熱された溶液に、4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1.0g、

50

8 mmol) を添加して、LC-MSにより終了するまで反応を加熱した。溶液をEtOAcと水の間で分配して、2回抽出した。抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc/ヘキサン勾配(5~20%)で溶出して、3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(700mg、収率36%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.09 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.11 (m, 3H); LC-MS (ESI) m/z 244 (M+H) $^+$ 。

【0967】

実施例282Aステップ2: DCM(20mL)中の3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(700mg、2.9mmol)の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.32mmol)およびクロロギ酸フェニル(6.48mmol)を添加して、反応を一晩撹拌した。溶媒をデカントして、固形物をDCMで洗浄した。合わせた有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc/ヘキサン勾配(5~20%)で溶出して、フェニル3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(472mg、収率45%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.09 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 9.80 (bs, 1H); LC-MS (ESI) m/z 364 (M+H) $^+$ 。

【0968】

実施例282B: 実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)およびステップAからのフェニル3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(120mg、0.33mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(141mg、0.25mmol、83%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.15 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.23-7.11 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M+H) $^+$ 。

【0969】

実施例283

1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例230Aに記載される3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.27mmol)およびフェニル3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(120mg、0.33mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(130mg、0.21mmol、77%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.15 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)

), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 627 (M+H)<sup>+</sup>.

【0970】

実施例284

1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および実施例282Aに記載されるカルバメート(120mg、0.33mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(152mg、0.26mmol、87%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.15(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.26-7.16(m, 4H), 6.33(s, 1H), 3.99(s, 6H), 2.37(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.27(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 583 (M+H)<sup>+</sup>.

10

【0971】

実施例285

1-(3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)およびフェニル3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(115mg、0.33mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(164mg、0.30mmol、99%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.44-7.28(m, 5H), 7.23(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.35(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.26(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 553 (M+H)<sup>+</sup>.

20

30

【0972】

実施例286

1-(3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例286Aステップ1: 実施例282Aステップ1に記載される手順に従って、2,4-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩をm-トリルヒドラジンで置き換えて、1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得て、3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-アミン(903mg、収率58%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 230 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0973】

実施例286Aステップ2: 実施例282Aステップ2に記載される手順を使用して、前ステップからの3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-アミンを使用して、フェニル3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(650mg、収率47%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30(s, 9H), 2.39(s, 3H), 6.35(s, 1H), 7.10(bs, 2H), 7.23(m, 2H), 7.42(m, 5H), 10.0(

50

b s, 1 H); LC-MS (ESI) m/z 350 (M+H)<sup>+</sup>。

【0974】

実施例 286B: 実施例 115C の手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94 mg、0.3 mmol) および前ステップからのフェニル 3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(115 mg、0.33 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(145 mg、0.26 mmol、85%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.16 (m, 9H), 6.36 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 569 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0975】

実施例 287

1-(3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、3-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94 mg、0.27 mmol) およびフェニル 3-tert-ブチル-1-m-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(115 mg、0.33 mmol) から標題化合物を調製し、標題化合物(145 mg、0.24 mmol、88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48-7.21 (m, 9H), 6.37 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 613 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0976】

実施例 288

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル)尿素の調製

実施例 298A の手順に従って、3-アミノ-4-クロロフェノールを 3-アミノ-2-メチルフェノールで置き換えて、化合物を水から沈殿させ、濾過および乾燥による収集後に、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-メチルアニリンを収率 88% で単離した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.79 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.36 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0977】

実施例 115C の手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-メチルアニリン(93 mg、0.3 mmol) およびフェニル 3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(105 mg、0.3 mmol) から標題化合物を調製して、1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル)尿素(134 mg、0.24 mmol、79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 567 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0978】

## 実施例289

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) 尿素の調製

実施例115Cを使用して、フェニル3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 0 0 m g , 0 . 3 0 m m o l ) および3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルアニリン ( 9 4 m g , 0 . 3 0 m m o l ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) 尿素 ( 1 0 6 m g , 0 . 1 9 m m o l , 6 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 8 0 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 4 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( d , 1 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 5 1 ( m , 5 H ) , 7 . 3 9 ( b r s , 2 H ) , 7 . 2 4 ( t , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , 1 H ) , 6 . 3 9 ( s , 1 H ) , 4 . 0 2 ( s , 6 H ) , 1 . 9 6 ( s , 3 H ) , 1 . 2 8 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 3 ( M + H ) <sup>+</sup>.

10

## 【0979】

## 実施例290

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) 尿素の調製

実施例270Bの手順に従って、アニリンを3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルアニリンで置き換えて、シリカゲルクロマトグラフィー後に、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) 尿素が収率22%で単離された。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 5 ( s , 9 H ) , 2 . 2 2 ( s , 3 H ) , 4 . 0 5 ( s , 6 H ) , 6 . 0 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 ( m , 2 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( m , 1 H ) , 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 9 . 1 5 ( s , 1 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 4 7 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

20

## 【0980】

## 実施例291

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例274Bに記載される1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の合成手順に従って、フェニル3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを実施例161のフェニル1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換え、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンを3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルアニリン ( 0 . 0 4 0 g , 1 8 % ) で置き換えて、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 9 3 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 6 . 8 9 ( s , 1 H ) , 6 . 9 9 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( t , 1 H ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 - 7 . 6 8 ( m , 7 H ) , 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 9 . 1 1 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 6 5 ( M + H ) <sup>+</sup>.

30

40

## 【0981】

## 実施例292

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル )

50

- 3 - ( 5 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素の調製

実施例 2 9 0 B の手順に従ったが、カルバメートをフェニル 5 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメートで置き換えて、標題化合物を作成した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用した精製後、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素が収率 2 1 % で単離された。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 1 . 7 1 ( d , 6 H ) , 2 . 0 0 ( s , 3 H ) , 4 . 0 0 ( s , 6 H ) , 6 . 1 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( m , 1 H ) , 7 . 2 9 ( m , 1 H ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( m , 1 H ) , 8 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 1 0 . 6 1 ( s , 1 H ) 。 LC - MS ( ESI ) m / z 4 8 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 9 8 2 】

実施例 2 9 3

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

( 実施例 2 5 7 A に記載されるようにして調製された ) 4 - クロロフェニル 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 7 0 mg 、 0 . 5 7 1 mmol ) 、 ( 実施例 2 6 6 A ステップ 1 および 2 に記載されるようにして調製された ) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 4 - フルオロアニリン ( 1 5 0 mg 、 0 . 4 7 5 mmol ) 、 および N , N - 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 1 0 mg 、 0 . 0 8 2 mmol ) の THF ( 5 mL ) 中の混合物を室温で 1 5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。(ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 1 4 7 mg 、 6 4 % ) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 1 0 . 4 4 ( br s , 1 H ) , 9 . 0 8 br s , 1 H ) , 8 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 6 9 ( m , 1 H ) , 7 . 5 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 4 2 ( m , 3 H ) , 6 . 1 4 ( s , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 6 H ) , 1 . 6 7 ( d , J = 2 1 Hz , 6 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 4 8 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 9 8 3 】

実施例 2 9 4

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 4 - フルオロフェニル ) 尿素の調製

( 実施例 1 6 2 A ステップ 1 および 2 に記載されるようにして調製された ) フェニル 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 1 6 9 mg 、 0 . 5 7 1 mmol ) 、 ( 実施例 2 6 5 A ステップ 1 ~ 3 に記載されるようにして調製された ) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロアニリン ( 1 5 0 mg 、 0 . 4 7 5 mmol ) 、 および N , N - 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 1 0 mg 、 0 . 0 8 2 mmol ) の THF ( 5 mL ) 中の混合物を室温で 1 5 時間撹拌した。追加的フェニル 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 7 5 mg 、 0 . 2 3 8 mmol ) を添加して、混合物をさらに 1 9 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。(ヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって 1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 4 - フルオロフェニル )

尿素 (147 mg、60%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.73 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 4.01 (s, 6H), 1.32 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0984】

## 実施例 295

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素の調製

(実施例 153A に記載されるようにして調製された) フェニル 3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (239 mg、0.71 mmol)、(実施例 265A ステップ 1~3 に記載されるようにして調製された) 3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロアニリン (150 mg、0.475 mmol)、および N, N-4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg、0.082 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。(ヘキサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 (167 mg、63%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.39 - 7.58 (m, 7H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0985】

## 実施例 296

1 - (3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - フルオロプロパン-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) 尿素の調製

(実施例 257A に記載されるようにして調製された) 4-クロロフェニル 3 - (2 - フルオロプロパン-2-イル) イソオキサゾール-5-イルカルバメート (213 mg、0.714 mmol)、(実施例 265A ステップ 1~3 に記載されるようにして調製された) 3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロアニリン (150 mg、0.475 mmol)、および N, N-4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg、0.082 mmol) の THF (5 mL) 中の混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。(ヘキサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、1 - (3 - (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - フルオロプロパン-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) 尿素 (147 mg、64%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.55 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 1.69 (d, J = 2.1 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 486 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0986】

## 実施例 297

1 - (5 - (1, 3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソオキサゾール -

10

20

30

40

50

3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フル  
オロフェニル) 尿素の調製

(実施例 162A ステップ 1 および 2 に記載されるようにして調製された) フェニル 5  
- (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル  
カルバメート (211 mg、0.714 mmol)、(実施例 265A ステップ 1 ~ 3 に  
記載されるようにして調製された) 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)  
- 2 - フルオロアニリン (150 mg、0.475 mmol)、および N, N - 4 -  
(ジメチルアミノ) ピリジン (10 mg、0.082 mmol) の THF (5 mL) 中の  
混合物を室温で 36 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。(ヘ  
キサン中の 20% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルフラ  
ッシュクロマトグラフィーによる精製によって 1 - (5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メ  
チルプロパン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメト  
キシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 (104 mg、42%)  
を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.96 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.66 (d, J = 47 Hz, 4H), 4.01 (s, 6H), 1.34 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0987】

20

実施例 298

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の  
調製

実施例 298A: 3 - アミノ - 4 - クロロフェノール (1.00 g、7.0 mmol) および炭酸セシウム (3.38 g、10.4 mmol) の DMF (20 mL) 中の溶液を 80 で 1 時間加熱した。クロロキナゾリン (1.61 g、7.2 mmol) を添加して、混合物をさらに 1 時間加熱した。混合物を水 (300 mL) 中に注いで、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を鹼水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc / ヘキ  
サン (30 ~ 70%) で溶出して主要ピークを収集し、CM と共に磨砕して、2 - クロロ  
- 5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリンを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.96 (s, 6H), 5.55 (s, 2H), 6.45 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0988】

実施例 298B: 実施例 115C の手順を使用して、2 - クロロ - 5 - (6, 7 - ジメト  
キシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (100 mg、0.3 mmol) およびフェ  
ニル 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート  
(140 mg、0.4 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル  
- 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 5 - (6, 7 -  
ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (80 mg、0.14 mmol  
、46%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.57 -  
7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 7.03 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 587 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0989】

実施例 299

50

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 270B の手順に従ったが、アニリンを 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンで置き換えて、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 収率 19% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 5 ( s , 9 H ) , 4 . 0 5 ( s , 6 H ) , 6 . 0 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 0 ( m , 1 H ) , 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 7 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 5 ( s , 1 H ) , 8 . 8 2 ( s , 1 H ) , 9 . 2 2 ( s , 1 H ) 。 L C - M S ( E S I ) m / z 498 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

【 0 9 9 0 】

実施例 300

1 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 274B に記載される 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の合成手順に従ったが、フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを実施例 161 のフェニル 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換え、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンを 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0 . 075 g、32% ) で置き換えて、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , D M S O - d <sub>6</sub> ) 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 6 . 8 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , 1 H ) , 7 . 4 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 - 7 . 6 3 ( m , 7 H ) , 8 . 0 9 ( d , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 9 5 ( s , 1 H ) , 9 . 6 3 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 585 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0 9 9 1 】

実施例 301

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 100 mg、0 . 30 mmol ) および 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 100 mg、0 . 30 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - クロロ - 5 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 34 mg、0 . 06 mmol、20% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 3 3 ( s , 1 H ) , 8 . 8 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 5 2 ( m , 6 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 0 1 ( d , 1 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 3 . 9 8 ( s , 6 H ) , 1 . 2 4 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 573 ( M ) <sup>+</sup>。

30

40

【 0 9 9 2 】

実施例 302

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) 尿素の調製

実施例 302A ステップ 1 : 0 の ( 実施例 131A ステップ 1 ~ 4 に記載されるようにして調製された ) フェニル 5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イ

50

ソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 250 mg、0.91 mmol ) およびピリジン ( 0.15 mL、1.81 mmol ) のジクロロメタン ( 5 mL ) 中の攪拌される溶液に、ジクロロメタン ( 3 mL ) 中の 4 - ニトロフェニル塩化スルホニル ( 245 mg、1.08 mmol ) を滴下して添加した。反応混合物を 35 に暖めてさらに 15 時間攪拌した。減圧下での濃縮によって粗生成物を得て、それを ( 石油エーテル中の 20% 酢酸エチルで溶出される ) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、2 - メチル - 2 - ( 3 - ( フェノキシカルボニルアミノ ) イソオキサゾール - 5 - イル ) プロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート ( 250 mg、60% ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.36 - 8.39 ( m, 2H ), 8.01 - 8.03 ( m, 2H ), 7.88 ( m, 1H ), 7.43 - 7.45 ( m, 2H ), 7.21 - 7.31 ( m, 3H ), 6.54 ( s, 1H ), 4.19 ( s, 2H ), 1.38 ( s, 6H )。

10

## 【0993】

実施例 302A ステップ 2 : 2 - メチル - 2 - ( 3 - ( フェノキシカルボニルアミノ ) イソオキサゾール - 5 - イル ) プロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート ( 130 mg、0.22 mmol )、酸化マグネシウム ( 45 mg、0.87 mmol )、1,4 - ジオキサン ( 8 mL ) および水 ( 2 mL ) の攪拌される混合物を 60 で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。ジエチルエーテルとヘキサンの 1 : 1 混合物からの再結晶化による精製によって、2 - ( 3 - アミノイソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート ( 66 mg、69% ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.38 - 8.40 ( m, 2H ), 7.99 - 8.00 ( m, 2H ), 5.55 ( s, 1H ), 4.13 ( s, 2H ), 1.32 ( s, 6H )。

20

## 【0994】

実施例 302A ステップ 3 : 2 - ( 3 - アミノイソオキサゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート ( 50 mg、0.15 mmol )、モルホリン ( 0.016 mL、0.179 mmol )、DBU ( 0.027 mL、0.179 mmol )、およびアセトニトリル ( 0.75 mL ) の攪拌される混合物の 6 当量のバッチをマイクロ波反応器内において 140 で 2.5 時間加熱した。室温への冷却後、反応を合わせて減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルムと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層を分離し鹹水で洗浄した。有機層を分離して硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。( 100% クロロホルム ~ クロロホルム中の 5% メタノールの勾配で溶出される ) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - アミン ( 20 mg、10% ) を固体として得た。

30

## 【0995】

実施例 302A ステップ 4 : 0 の 5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - アミン ( 20 mg、0.010 mmol ) および炭酸カリウム ( 25 mg、0.181 mmol ) の THF ( 6 mL ) 中の攪拌される混合物に、クロロギ酸フェニル ( 0.010 mL、0.08 mmol ) を滴下して添加した。反応混合物を室温に暖めてさらに 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過して、濾液を飽和炭酸ナトリウム水溶液、次に鹹水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次に濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。ジエチルエーテルおよびヘキサンの混合物からの再結晶化による精製によって、フェニル 5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 22 mg ) を得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。

40

## 【0996】

実施例 302B : フェニル 5 - ( 2 - メチル - 1 - モルホリノプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イルカルバメート ( 22 mg )、N, N - ジイソプロピルエチルア

50

ミン (12 mg、0.093 mmol)、および (実施例 113A に記載されるようにして調製された) 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (15 mg、0.051 mmol) の THF 中の (0.5 mL) の攪拌される溶液を 60 で 15 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間で分配した。有機層を分離して減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。分取 TLC による精製によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(2-メチル-1-モルホリノプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)尿素 (5 mg、3 段階にわたって 1%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.35 (br s, 1H), 8.65 (br s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.01 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.09 (s, 6H), 3.63-3.66 (m, 4H), 2.40-2.70 (m, 6H), 1.32 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 549 (M+H)<sup>+</sup>。

【0997】

実施例 303

1-(3-tert-ブチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 303A ステップ 1: 5 mL の乾燥トルエン中の 3-プロモ-4-メチル-ピリジン (1.0 g、5.81 mmol) をベンゾフェノンヒドラゾン (1.25 g、6.39 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 (335 mg、0.58 mmol)、およびナトリウム tert-ブトキシド (840 mg、8.72 mmol) で処理した。混合物をアルゴンで 15 分間脱気した。Pd(OAc)<sub>2</sub> (130 mg、0.58 mmol) を添加して、90 で 14 時間攪拌した。EtOAc/H<sub>2</sub>O (3×200 mL EtOAc、1×100 mL H<sub>2</sub>O、1×100 mL 鹼水) を使用して抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を使用して乾燥させ、次にフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、10~50% の EtOAc/ヘキサン) によって精製して、3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-4-メチルピリジン (1.00 g、3.48 mmol、60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.79 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.67-7.52 (m, 6H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.06 (d, 1H), 1.91 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>。

【0998】

実施例 303A ステップ 2: 3 mL の THF 中の 3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-4-メチルピリジン (1.3 g、4.52 mmol) を 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (850 mg、6.79 mmol) および 6N HCl (3.8 mL、22.6 mmol) で処理した。混合物を 50 で 24 時間攪拌した。EtOAc/(飽和) NaHCO<sub>3</sub> (3×100 mL (飽和) NaHCO<sub>3</sub>、1×100 mL 鹼水) を使用して抽出した。MgSO<sub>4</sub> を使用して乾燥させ、次にフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、5~100% の EtOAc/ヘキサン) によって精製して、3-tert-ブチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン (844 mg、3.67 mmol、81%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.46 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>。

【0999】

実施例 303A ステップ 3: 実施例 118A の手順に従って、3-tert-ブチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン (844 mg、3.66 mmol) をクロロギ酸フェニル (1.90 mL、15.0 mmol) で処理して、フェニル 3-tert-ブチル-1-(4-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 . 0 9 g、 3 . 1 1 m m o l、 8 5 % ) を得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z、 D M S O - d<sub>6</sub> ) 1 0 . 0 9 ( b r s、 1 H )、 8 . 5 3 ( d、 1 H )、 8 . 4 3 ( s、 1 H )、 7 . 4 4 ( d、 1 H )、 7 . 3 9 - 7 . 3 4 ( m、 2 H )、 7 . 2 2 ( t、 1 H )、 6 . 9 8 ( b r s、 2 H )、 6 . 3 5 ( s、 1 H )、 2 . 0 9 ( s、 1 H )、 1 . 2 7 ( s、 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 5 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1 0 0 0 】

実施例 3 0 3 B : 実施例 1 1 5 C の手順を使用して、 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 0 5 m g、 0 . 3 0 m m o l ) を ( 実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された ) 3 - ( 6、 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 9 m g、 0 . 3 0 m m o l ) で処理して、 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6、 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 1 4 5 m g、 0 . 2 6 m m o l、 8 7 % ) を得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z、 D M S O - d<sub>6</sub> ) 9 . 0 2 ( s、 1 H )、 8 . 5 8 - 8 . 5 1 ( m、 3 H )、 8 . 3 8 ( s、 1 H )、 7 . 5 4 - 7 . 4 7 ( m、 3 H )、 7 . 3 8 - 7 . 3 2 ( m、 2 H )、 7 . 1 2 ( d、 1 H )、 6 . 9 1 ( d、 1 H )、 6 . 3 6 ( s、 1 H )、 3 . 9 8 ( s、 6 H )、 2 . 0 6 ( s、 3 H )、 1 . 2 4 ( s、 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1 0 0 1 】

実施例 3 0 4

1 - ( 3 - ( 6、 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( ペルフルオロエチル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 3 0 4 A ステップ 1 : T H F 中の ( 1 0 0 m L ) 水素化ナトリウム ( 1 5 . 6 g の鉱物油中の 6 0 % 分散体、 0 . 3 9 m o l ) の攪拌される懸濁液を 5 0 に加熱した。これに 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパン酸エチル ( 2 5 g、 0 . 1 3 m o l ) および乾燥アセトニトリル ( 5 . 3 g、 0 . 1 3 m o l ) の混合物を滴下して添加し、得られた無色の懸濁液を 5 0 で 4 時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 ( 1 0 0 m L ) 中に注いでジエチルエーテル ( 1 0 0 m L ) で抽出した。水層を分離し、 2 M H C l 水溶液で p H 2 に酸性化してジエチルエーテル ( 2 × 2 0 0 m L ) で抽出した。合わせたジエチルエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次に減圧下で濃縮して 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロ - 3 - オキソペンタンニトリルの橙色油 ( 1 7 g ) を得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。

【 1 0 0 2 】

実施例 3 0 4 A ステップ 2 : 4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロ - 3 - オキソペンタンニトリル ( 5 0 0 m g、 2 . 6 6 m m o l ) およびフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 8 6 m g、 2 . 6 6 m m o l ) のエタノール中の ( 5 m L ) の攪拌される混合物を 9 0 で 4 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた油を ( 1 0 0 % 石油エーテル ~ 石油エーテル中の 1 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出される ) シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、 3 - ( ペルフルオロエチル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 3 2 0 m g、 4 3 % ) を固体として得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、 C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 5 1 - 7 . 6 0 ( m、 4 H )、 7 . 4 5 ( m、 1 H )、 5 . 9 1 ( s、 1 H )、 3 . 9 6 ( b r s、 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 7 8 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1 0 0 3 】

実施例 3 0 4 A ステップ 3 : 室温の T H F ( 3 m L ) 中の 3 - ( ペルフルオロエチル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 3 0 0 m g、 1 . 0 8 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 2 3 m g、 1 . 6 2 m m o l ) の攪拌される混合物に、 T H F ( 2 m L ) 中のクロロギ酸フェニル ( 1 6 9 m g、 1 . 0 8 m m o l ) の溶液を滴下して添加した。さらに 1 5 時間室温で攪拌した後、反応混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して

油を得た。(100%石油エーテル~石油エーテル中の5%酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、フェニル3-(ペルフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(360mg、84%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55-7.62(m, 5H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.14(m, 2H), 6.91(m, 1H); LC-MS(ESI) m/z 398(M+H)<sup>+</sup>。

【1004】

実施例304B: フェニル3-(ペルフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(199mg、0.50mmol)、(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(100mg、0.34mmol)、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(88mg、0.68mmol)のTHF(1mL)中の攪拌される混合物を60℃で15時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンの間で分配した。有機層を分離して硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。分取HPLCによる精製によって1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-(ペルフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(80mg、39%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.35(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.55-7.61(m, 7H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.18(m, 1H), 6.95(m, 1H), 6.88(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 601(M+H)<sup>+</sup>。

【1005】

実施例305

1-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例305Aステップ1: 15mLの乾燥トルエン中の3-プロモ-2-メチル-ピリジン(1.0g、5.80mmol)をベンゾフェノンヒドラゾン(1.25g、6.39mmol)、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(170mg、0.29mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(835mg、8.70mmol)、およびPd(II)(OAc)<sub>2</sub>(67mg、0.30mmol)で処理した。マイクロ波中において120℃で5分間加熱した。EtOAc/H<sub>2</sub>O(3×100mL EtOAc、1×100mL H<sub>2</sub>O、1×100mL 鹼水)を使用して抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を使用して乾燥させ、次にフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、10~50%のEtOAc/ヘキサン)によって精製し、3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-2-メチルピリジン(1.25g、4.35mmol、75%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.95(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.70-7.53(m, 6H), 7.45-7.34(m, 5H), 7.20(d, 1H), 2.07(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 288(M+H)<sup>+</sup>。

【1006】

実施例305Aステップ2: 実施例303Aステップ2に記載される手順に従って、3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-2-メチルピリジン(1.25g、4.35mmol)を4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(810mg、6.50mmol)および6N HCl(3.6mL、22.0mmol)で処理した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、0~10%のMeOH/DCM)による精製によって、3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(679mg、2.95mmol、68%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300M

10

20

30

40

50

Hz, DMSO- $d_6$ ) 8.48 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>。

【1007】

実施例305Aステップ3: 実施例118Aの手順に従って、3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(679mg、2.94mmol)をクロロギ酸フェニル(1.50mL、12.0mmol)で処理してフェニル3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(722mg、2.06mmol、70%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.24 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1008】

実施例305B: 実施例115Cの手順を使用して、フェニル3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(105mg、0.3mmol)を(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.30mmol)で処理して、1-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(33mg、0.06mmol、20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 554 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1009】

実施例306

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

30

実施例306A: 1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(590mg、2.2mmol)、および炭酸カリウム(304mg、2.85mmol)の無水DCM(5.2mL)中の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.30mL、2.4mmol)をDCM(2.5mL)中の溶液として滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(35%のヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、フェニル1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(748mg、87%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (s, 6H), 6.65 (br s, 1H), 7.02-7.55 (m, 11H); LC-MS (ESI) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【1010】

実施例306B: 実施例113Aに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)のTHF(3.3mL)中の溶液に、DMAP(20mg、0.16mmol)および前ステップに記載されるフェニル1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(104mg、0.3mmol)を添加して、反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(35%のヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、フェニル1-フェニル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(104mg、0.3mmol)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (s, 6H), 6.65 (br s, 1H), 7.02-7.55 (m, 11H); LC-MS (ESI) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>。

50

o 1) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (25 ~ 100% のヘキサン / 酢酸エチル) によって精製し、ジエチルエーテル中で磨砕して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (103 mg、62%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.56 (s, 6H), 4.02 (s, 6H), 6.55 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.34 - 7.57 (m, 9H), 8.55 - 8.59 (m, 2H), 9.28 (s, 1H); LC - MS (ESI) m/z 593 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【1011】

## 実施例 307

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素の調製

実施例 306 B に記載される手順を使用して、実施例 115 B に記載されるようにして調製された 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (94 mg、0.3 mmol) の THF (3 ml) 中の溶液に、DMA P (23 mg、0.18 mmol) および実施例 306 A に記載されるフェニル 1 - フェニル - 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (117 mg、0.3 mmol) を添加して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (109 mg、60%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.57 (s, 6H), 4.04 (s, 6H), 6.55 (s, 1H), 7.25 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.33 - 7.49 (m, 5H), 7.55 - 7.60 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.29 (s, 1H); LC - MS (ESI) m/z 609 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【1012】

## 実施例 308

1 - (3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 308 A ステップ 1: 実施例 125 A ステップ 1 に記載されるようにして調製された 2, 2 - ジメチル - 3 - オキサペンタンジニトリル (500 mg、3.7 mmol) の無水 EtOH (33 ml) 中の溶液にフェニルヒドラジン塩酸塩 (763 mg、3.7 mmol) を添加して、反応混合物を 60 で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して、残留物を EtOAc 中に取り込んで水および鹼水で洗浄し、有機相を合わせて乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (1:1 のヘキサン / 酢酸エチル) によって精製し、2 - (5 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパニトリル (451 mg、54%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.76 (s, 6H), 3.84 (br s, 2H), 5.69 (s, 1H), 7.26 - 7.57 (m, 5H); LC - MS (ESI) m/z 227 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【1013】

実施例 308 A ステップ 2: 実施例 306 A に記載される手順を使用して、2 - (5 - アミノ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチルプロパニトリル (451 mg、2 mmol) および炭酸カリウム (359 mg、2.6 mmol) の無水 DCM (4 ml) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.28 ml、2.2 mmol) を DCM (2 ml) 中の溶液として滴下して添加し、フェニル 3 - (2 - シアノプロパン - 2

50

-イル) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 5 2 7 m g、7 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 7 4 ( s , 6 H ) , 6 . 6 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 5 - 7 . 6 0 ( m , 1 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 4 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 1 0 1 4 】

実施例 3 0 8 B : 実施例 3 0 6 B に記載される手順を使用して、実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 9 m g、0 . 3 m m o l ) の T H F ( 3 . 3 m l ) 中の溶液に、D M A P ( 2 0 m g、0 . 1 6 m m o l ) および前ステップに記載されるフェニル 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 0 4 m g、0 . 3 m m o l ) を添加して、1 - ( 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 7 7 . 6 m g、4 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 7 2 ( s , 6 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 6 . 5 7 ( s , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , J = 6 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 7 - 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 5 6 ( m , 7 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 6 4 ( s , 1 H ) , 9 . 2 8 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 0 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 1 0 1 5 】

実施例 3 0 9

1 - ( 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 0 6 B に記載される手順を使用して、実施例 1 1 5 B に記載されるようにして調製された 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 9 4 m g、0 . 3 m m o l ) の T H F ( 3 . 3 m l ) 中の溶液に、D M A P ( 2 0 m g、0 . 1 6 m m o l ) および実施例 3 0 8 A に記載されるフェニル 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 0 4 m g、0 . 3 m m o l ) を添加して、1 - ( 3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 6 8 . 8 7 m g、4 0 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 7 4 ( s , 6 H ) , 4 . 0 4 ( s , 6 H ) , 6 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 8 6 ( m , 1 0 H ) , 8 . 6 3 - 8 . 6 9 ( m , 2 H ) , 9 . 2 8 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 6 0 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 1 0 1 6 】

実施例 3 1 0

1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

室温の ( 実施例 1 A に記載されるようにして調製された ) 1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 8 0 m g、0 . 2 9 1 m m o l ) の無水脱気 D M F ( 2 m l ) 中の攪拌される溶液に、アルゴン雰囲気下でカリウム t e r t - ブトキシド ( 6 5 m g、0 . 5 8 1 m m o l ) を添加した。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。無水 D M F ( 1 m l ) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン ( 7 5 m g、0 . 2 9 1 m m o l ) の溶液を添加して、反応混合物を室温でさらに 1 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル ( 2 0 m l ) と鹹水溶液 ( 2 0 m l ) の混合物の間で分配し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル ( 1 x 2 0 m l ) でさらに抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下での濃縮によって粗生成物を得て、それを ( ヘキサン中の 2 5 % 酢酸エチル ~ 1 0 0 % 酢酸エチルの勾配で溶出される ) シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1 - ( 5 - t e r t - ブチルイソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - クロロ - 6 ,

7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(46 mg、32%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.60 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>。

【1017】

実施例 311

1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

10

実施例 311A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順に従って、3 - ヒドラジノピリジン塩酸塩(435 mg、3.0 mmol)を(実施例 152A ステップ 1 に記載されるようにして調製された)4, 4 - ジフルオロ - 3 - オキソペンタンニトリル(400 mg、3.0 mmol)で処理して、3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン(62 mg、0.27 mmol、9%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 8.86 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 5.82 (s, 1H), 1.92 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 225 (M+H)<sup>+</sup>。

【1018】

20

実施例 311A ステップ 2: 実施例 118A の手順に従って、3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン(60 mg、0.27 mmol)をクロロギ酸フェニル(0.13 mL、1.07 mmol)で処理して、フェニル 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(27 mg、0.078 mmol、30%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.44 - 7.12 (m, 5H), 4.87 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>。

【1019】

実施例 311B: 実施例 115C の手順に従って、フェニル 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(27 mg、0.078 mmol)を(実施例 113A に記載されるようにして調製された)3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(26 mg、0.086 mmol)で処理して、1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(27 mg、0.049 mmol、63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.00 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 548 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【1020】

実施例 312

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 312A ステップ 1: 実施例 308A ステップ 1 に記載される手順を使用して、無水EtOH(30 ml)中の4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル(782 mg、6.25 mmol)の溶液に5 - ヒドラジニル - 2 - メチルピリジン(1 g、8.12 mmol)を添加して、反応混合物を80 で一晩加熱した。残留物をシリカゲルク

50

ロマトグラフィー（10～50%のDCM/EtOAc）によって精製し、3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン（95mg、7%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>） 1.34（s, 9H）, 2.59（s, 3H）, 3.67（br s, 2H）, 5.56（s, 1H）, 7.25（d, J = 9 Hz, 1H）, 7.81（d, J = 9 Hz, 1H）, 8.74（s, 1H）; LC-MS（ESI）m/z 231（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【1021】

実施例312Aステップ2：実施例306Aに記載される手順を使用して、3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン（95mg、0.41mmol）および炭酸カリウム（75mg、0.54mmol）の無水DCM（1.5ml）中の溶液に、クロロギ酸フェニル（0.16ml、1.24mmol）をDCM（1ml）中の溶液として滴下して添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（7～60%のDCM/EtOAc）によって精製して、フェニル3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート（61mg、42%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>） 1.34（s, 9H）, 2.63（s, 3H）, 6.47（s, 1H）, 6.83（d, J = 8 Hz, 1H）, 6.91-6.93（m, 3H）, 7.12（s, 1H）, 7.21-7.40（m, 2H）, 7.78（d, J = 8 Hz, 1H）, 8.68（d, J = 2 Hz, 1H）; LC-MS（ESI）m/z 351（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【1022】

実施例312B：実施例306Bに記載される手順を使用して、実施例113Aに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン（54mg、0.18mmol）のTHF（2ml）中の溶液に、DMAP（20mg、0.16mmol）および前ステップに記載されるフェニル3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート（62mg、0.18mmol）を添加して、1-(3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素（59mg、60%）を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 1.26（s, 9H）, 2.53（s, 3H）, 3.98（s, 6H）, 6.37（s, 1H）, 6.92（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.18（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.36-7.43（m, 3H）, 7.54-7.55（m, 2H）, 7.83（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 8.51（s, 1H）, 8.55（s, 1H）, 8.61（d, J = 3 Hz, 1H）, 9.18（s, 1H）; LC-MS（ESI）m/z 554（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【1023】

##### 実施例313

1-(3-tert-ブチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例313Aステップ1：DME（40ml）中のヒドラジン（8ml）の溶液にジヒドロキシピリジン（2.00g、18mmol）を添加して、反応を加熱して一晚還流させた。溶液を室温に冷却して固形物を濾過により除去した。濾液を濃縮して、得られた固体を熱EtOHから結晶化して、4-ヒドラジニルピリジン-2(1H)-オン（1.75g、収率78%）を得た。LC-MS（ESI）m/z 126（M+H）<sup>+</sup>。

#### 【1024】

実施例313Aステップ2：実施例282Aステップ1の手順に従って、4-ヒドラジニルピリジン-2(1H)-オンを4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルと共に80℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮しDCMと共に磨砕して、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、MeOH/DCM勾配（2～10%）で溶出して、4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2(1

10

20

30

40

50

H) - オン (307 mg、収率33%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18 (s, 9H), 5.43 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 11.40 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 233 (M+H)<sup>+</sup>。

【1025】

実施例313Aステップ3: 実施例282Aステップ2の手順に従って、3-tert-ブチル-1-(2,4-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミンを4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2(1H)-オンで置き換えて、クロロギ酸フェニルと反応させた。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc/ヘキサン(12~100%)で溶出して、フェニル3-tert-ブチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(100mg、収率21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30 (s, 9H), 5.50 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.52 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.45 (d, 1H); LC-MS (ESI) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>。

【1026】

実施例313B: 実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(75mg、0.25mmol)および前ステップからのカルバメート(100mg、0.28mmol)から標題化合物を調製して、1-(3-tert-ブチル-1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(107mg、0.20mmol、79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.64 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>。

【1027】

実施例314

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例314Aステップ1: 脱気乾燥トルエン(35mL)中に、5-ブロモ-5-フルオロピリジン(2.29g、13mmol)、ベンゾフェノンヒドラジド(2.80g、14.3mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(1.90g、19.8mmol)、酢酸パラジウム(292mg、1.3mmol)、および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(752mg、1.3mmol)を添加して、反応混合物を85℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc/水の間で分配して2回抽出した。合わせた抽出物を鹹水で洗浄して硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、12~100%のEtOAc/ヘキサンので溶出して、3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-5-フルオロピリジン(3.28g、収率86%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.34 (m, 5H), 7.54 (m, 3H), 7.63 (m, 3H), 7.94 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.38 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 292 (M+H)<sup>+</sup>。

【1028】

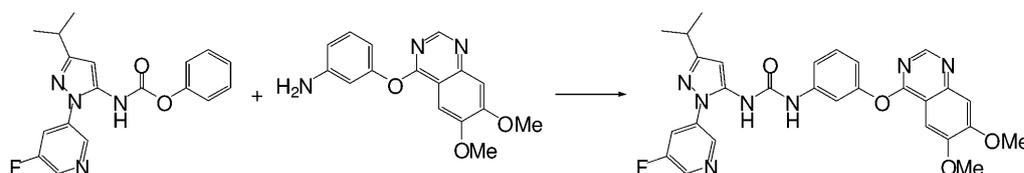
実施例314Aステップ2: 4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(333mg、3mmol)および3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-5-フルオロピリジン(580mg、2mmol)のTHF(10mL)中の溶液に6M HCl(1.

8 mL) を添加して、溶液を 50 で一晩加熱した。次に溶液を室温に冷却して濃縮し、DCM と水の間で分配して水層をデカントし、有機相を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、EtOAc / ヘキサン (12 ~ 100%) で溶出し、MeOH / DCM フラッシュ (10%) がそれに続いて、1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - アミンを溶出した。LC - MS (ESI) m / z 221 (M + H) <sup>+</sup>

## 【1029】

実施例 314A ステップ 3 : 実施例 282A ステップ 2 の手順に従って、1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - アミンをクロロギ酸フェニルで処理した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し MeOH / DCM (0 ~ 10%) ので溶出して、ステップ B および C のためのフェニル 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (235 mg、収率 35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.25 (s, 6H), 2.93 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.15 (bs, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 8.00 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); LC - MS (ESI) m / z 341 (M + H) <sup>+</sup>

## 【化99】



## 【1030】

実施例 314B : 実施例 115C の手順を使用して、3 - (6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (75 mg、0.25 mmol) および前ステップからのカルバメート (102 mg、0.3 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - (6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (121 mg、0.22 mmol、89%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.22 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.90 (septet, 1H), 1.22 (d, 6H); LC - MS (ESI) m / z 544 (M + H) <sup>+</sup>

## 【1031】

## 実施例 315

1 - (3 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6,7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 315A ステップ 1 : 実施例 282A ステップ 1 の手順に従って、2,4 - ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩を p - メトキシフェニルヒドラジンで置き換え、4,4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリルを 4,4 - ジフルオロ - 3 - オキソペンタンニトリルをで置き換えた。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して濃縮および精製し EtOAc / ヘキサン (5 ~ 40%) で溶出して、3 - (1,1 - ジフルオロエチル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミンを収率 11% で得た。LC - MS (ESI) m / z 254 (M + H) <sup>+</sup>

## 【1032】

10

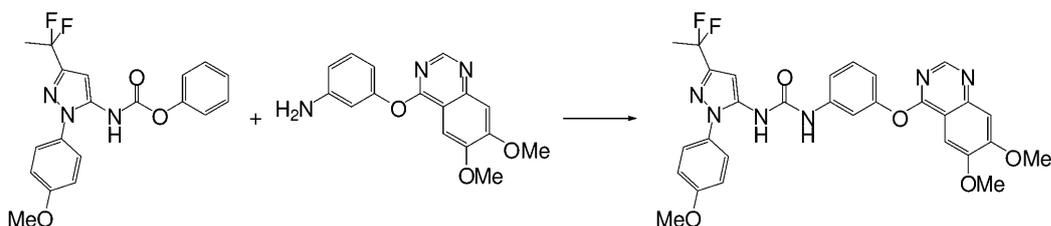
20

30

40

50

実施例 3 1 5 A ステップ 2 : 実施例 2 8 2 A ステップ 2 の手順を使用して、3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンをフェニルカルバメートに変換した。シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し Et O A c / ヘキサン ( 5 ~ 4 0 % ) で溶出して、フェニル 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを収率 6 4 % で得た。LC - MS ( ESI ) m / z 3 7 4 ( M - H )<sup>-</sup>  
【化 1 0 0】



10

## 【 1 0 3 3 】

実施例 3 1 5 B : 実施例 1 1 5 C の手順を使用して、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 4 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) および前ステップからのカルバメート ( 7 5 m g 、 0 . 2 m m o l ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 4 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 4 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 5 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 4 6 ( d , 2 H ) , 7 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( t , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d , 2 H ) , 6 . 9 4 ( d , 1 H ) , 6 . 6 2 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 4 ( s , 3 H ) , 1 . 9 8 ( s , 3 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 5 7 7 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【 1 0 3 4 】

実施例 3 1 6

30

1 - ( 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

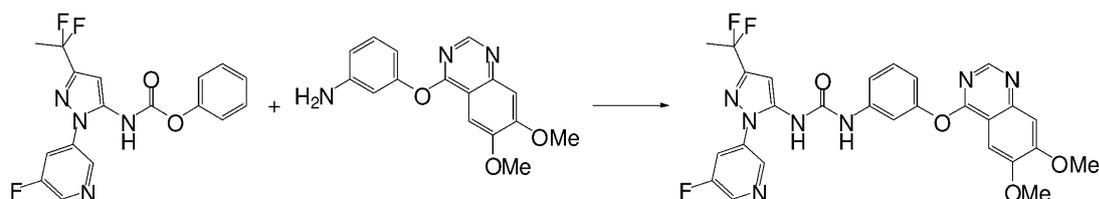
実施例 3 1 6 A ステップ 1 : 実施例 3 1 4 A ステップ 2 の手順に従って、4 - メチル - 3 - オキソペンタンニトリルを 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソペンタンニトリルで置き換え、温度を 7 5 °C に上昇させて、3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンをシリカゲルクロマトグラフィーによって単離し、Et O A c / ヘキサン勾配 ( 5 ~ 7 5 % ) で溶出して 5 2 % の収率を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 2 4 3 ( M + H )<sup>+</sup>

## 【 1 0 3 5 】

40

実施例 3 1 6 A ステップ 2 : 実施例 3 1 5 A ステップ 2 に示す手順を使用して、3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンのフェニルカルバメートを調製した。DCM との磨砕後、フェニル 3 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートが収率 7 3 % で単離された。LC - MS ( ESI ) m / z 3 6 3 ( M - H )<sup>-</sup>

## 【化101】



## 【1036】

実施例316B：実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(75mg、0.25mmol)および前ステップからのカルバメート(108mg、0.3mmol)から標題化合物を調製して、1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(40mg、0.07mmol、28%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.30(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.15(t, 1H), 8.12(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.52(t, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.22(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.71(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.01(t, 3H); LC-MS(ESI) m/z 566(M+H)<sup>+</sup>。

## 【1037】

## 実施例317

の調製 1-(3-tert-ブチル-1-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素

実施例317Aステップ1：25mLの乾燥トルエン中の5-ブロモ-2(1H)-ピリドン(2.0g、11.5mmol)をベンゾフェノンヒドラゾン(2.50g、12.7mmol)、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(200mg、0.345mmol)、およびナトリウムtert-ブトキシド(2.2g、23mmol)で処理した。混合物をアルゴンで15分間脱気した。Pd(II)(OAc)<sub>2</sub>(80mg、0.345mmol)を添加して、90℃で16時間攪拌した。EtOAc/H<sub>2</sub>O(3×150mL EtOAc、1×150mL 鹼水)を使用して抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を使用して乾燥させて、次にフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、0~12% MeOH/DCM)によって精製し、5-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)ピリジン-2(1H)-オン(950mg、3.28mmol、29%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.12(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.61-7.25(m, 12H), 6.31(d, 1H); LC-MS(ESI) m/z 290(M+H)<sup>+</sup>。

## 【1038】

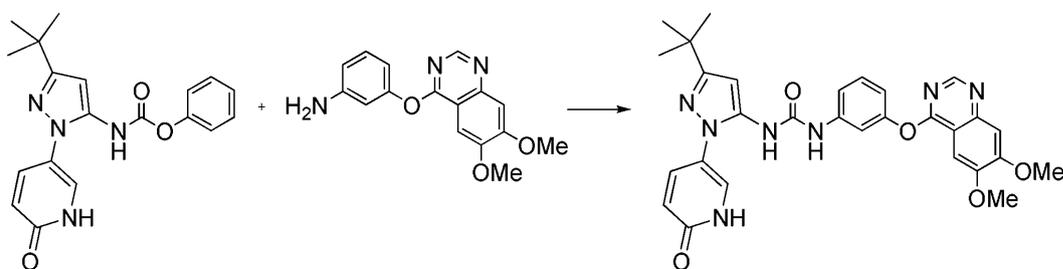
実施例317Aステップ2：実施例303Aステップ2の手順に従って、5-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)ピリジン-2(1H)-オン(950mg、3.29mmol)を4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(620mg、4.93mmol)および6N HCl(2.70mL、16.4mmol)で処理した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、1~8%のMeOH/DCM)による精製によって、5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2(1H)-オン(46mg、0.20mmol、6%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.65(br s, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 6.39(d, 1H), 5.29(s, 1H), 5.11(s, 2H), 1.21(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 233(M+H)<sup>+</sup>。

## 【1039】

実施例317Aステップ3：実施例118Aの手順に従って、5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2(1H)-オン(46mg、0.19mmol)をクロロギ酸フェニル(0.10mL、0.79mmol)で処理して、フェニル3-tert-ブチル-1-(6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(8mg、0.023mmol、12%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, MeOD) 7.68(d, 2H), 7.38(t, 2H), 7.23(t, 1H), 7.09(br s, 2H), 6.63(d, 1H), 6.34(s, 1H), 1.30(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 353(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【化102】



## 【1040】

実施例317B：実施例115Cの手順に従って、フェニル3-tert-ブチル-1-(6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(8mg、0.0227mmol)を(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(8mg、0.025mmol)で処理して、1-(3-tert-ブチル-1-(6-オキシ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(7.8mg、0.014mmol、62%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.1(br s, 1H), 9.03(br s, 1H), 8.56(br s, 2H), 7.53-7.26(m, 7H), 6.91(d, 1H), 6.43-6.35(m, 2H), 4.05(s, 6H), 1.22(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 556(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【1041】

## 実施例318

1-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例318Aステップ1：(実施例152Aステップ1に記載されるようにして調製された)4,4-ジフルオロ-3-オキソペンタンニトリル(1g、7.52mmol)およびフェニルヒドラジン塩酸塩(1.08g、7.52mmol)のエタノール中の(30mL)の攪拌される混合物を70℃で8時間加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン(200mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)の間で分配した。有機層を分離して硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。減圧下での濃縮により油を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%~6%酢酸エチルの勾配で溶出される)によって精製し、3-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(528mg、31%)を黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.57(m, 5H), 5.81(s, 1H), 3.84(br s, 2H), 2.01(t, J = 18Hz, 3H); LC-MS(ESI) m/z 224(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【1042】

50

実施例 318A ステップ 2: 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (528 mg, 2.37 mmol)、炭酸カリウム (979 mg, 7.10 mmol)、およびクロロギ酸フェニル (556 mg, 3.55 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 中の混合物を室温で 15 時間攪拌した。追加的クロロギ酸フェニル (556 mg, 3.55 mmol) および炭酸カリウム (979 mg, 7.10 mmol) を添加して、混合物をさらに 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層を分離して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥して濾過した。減圧下での濃縮により油を得て、それを (ヘキサン中の 12% 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチルの勾配で溶出される) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、フェニル 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (400 mg, 49%) を油として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.51 - 7.58 (m, 5H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.04 (t, J = 18 Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z 344 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1043】

実施例 318B: 実施例 306B に記載される手順を使用して、実施例 113A に記載されるようにして調製された 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg, 0.3 mmol) の THF 中の (3.3 mL) の溶液に、DMA P (20 mg, 0.16 mmol) および前ステップに記載されるフェニル 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (103 mg, 0.3 mmol) を添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% の DCM / MeOH) によって精製し、ジエチルエーテル中で磨砕して、1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (102 mg, 62%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.99 (t, J = 18 Hz, 3H), 3.99 (s, 6H), 6.66 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 7H), 8.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 547 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1044】

## 実施例 319

1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) 尿素の調製  
 実施例 306B に記載される手順を使用して、実施例 115B に記載されるようにして調製された 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (94 mg, 0.3 mmol) の THF (3.3 mL) 中の溶液に、DMA P (20 mg, 0.16 mmol) および実施例 318A に記載されるフェニル 3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (103 mg, 0.3 mmol) を添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% の DCM / MeOH) によって精製し、ジエチルエーテル中で磨砕して、1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) 尿素 (127 mg, 75%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.99 (t, J = 18 Hz, 3H), 3.99 (s, 6H), 6.67 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.38 - 7.59 (m, 7H), 7.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.27 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1045】

10

20

30

40

50

## 実施例 3 2 0

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 2 0 A ステップ 1 : あらかじめ Ar で脱気した無水トルエン中の 4 - ブロモ - 2 - メチルピリジン ( 0 . 7 m l , 5 . 8 1 m m o l ) の溶液に、ベンゾフェノンヒドラゾン ( 1 . 2 5 g , 6 . 4 m m o l ) 、 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 ( 3 3 6 m g , 0 . 5 8 m m o l ) 、 パラジウム ( I I ) アセテート ( 1 3 0 m g , 0 . 5 8 1 m m o l ) 、 およびナトリウム tert - ブトキシド ( 8 3 8 m g , 8 . 7 2 m m o l ) を添加した。反応混合物を密封して 8 5 ° で一晩攪拌し、次にセライトを通して濾過して D C M で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を E t O A c 中に取り込んで水で洗浄し、抽出して有機相を合わせて乾燥させた ( M g S O <sub>4</sub> ) 。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 0 ~ 1 0 0 % のヘキサン / 酢酸エチル ) によって精製して、5 - ( 2 - ( ジフェニルメチレン ) ヒドラジニル ) - 2 - メチルピリジン ( 1 . 6 g , 9 5 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 2 . 4 7 ( s , 3 H ) , 6 . 7 6 ( d , J = 2 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 ( s , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 3 6 ( m , 5 H ) , 7 . 5 3 - 7 . 6 3 ( m , 6 H ) , 8 . 2 0 ( d , J = 6 H z , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 8 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

10

## 【 1 0 4 6 】

実施例 3 2 0 A ステップ 2 : 前ステップからの 5 - ( 2 - ( ジフェニルメチレン ) ヒドラジニル ) - 2 - メチルピリジン ( 5 0 0 m g , 1 . 7 4 m m o l ) の無水 T H F ( 4 m l ) 中の溶液に、4 , 4 - ジメチル - 3 - オキサペンタンニトリル ( 3 2 7 m g , 2 . 6 1 m m o l ) および 6 N の塩化水素 ( 0 . 2 6 m l ) 溶液を滴下して添加した。反応混合物を 5 0 ° で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 1 0 % の D C M / M e O H ) によって精製して、3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 3 5 0 m g , 8 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 0 ( s , 9 H ) , 2 . 4 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 2 ( b r s , 2 H ) , 5 . 5 7 ( s , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d , J = 6 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 ( s , 1 H ) , 8 . 5 1 ( d , J = 6 H z , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 3 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

30

## 【 1 0 4 7 】

実施例 3 2 0 A ステップ 3 : 実施例 3 0 6 A に記載される手順を使用して、前ステップからの 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 4 9 6 m g , 2 . 2 m m o l ) 、 および炭酸カリウム ( 3 9 5 m g , 2 . 9 m m o l ) の無水 D C M ( 8 m l ) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル ( 0 . 8 3 m l , 6 . 6 m m o l ) を D C M ( 5 m l ) 中の溶液として滴下して添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 1 0 % の D C M / M e O H ) によって精製し、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 3 0 m g , 1 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 2 7 ( s , 9 H ) , 2 . 5 4 ( s , 3 H ) , 6 . 4 5 ( s , 1 H ) , 6 . 8 1 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 - 7 . 2 8 ( m , 5 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 4 3 ( m , 2 H ) 8 . 4 9 ( d , J = 6 H z , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 5 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

40

## 【 1 0 4 8 】

実施例 3 2 0 B : 実施例 3 0 6 B に記載される手順を使用して、実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 8 m g , 0 . 2 9 m m o l ) の T H F ( 2 m l ) 中の溶液に、D M A P ( 2 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) および前ステップに記載される 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 3 0 m g , 0 . 3 7 m m o l ) を添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 1

50

0%のDCM/MeOH)によって精製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(63mg、39%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27(s, 9H), 2.49(s, 3H), 3.98(s, 6H), 6.40(s, 1H), 6.95(d, J=7.8Hz, 1H), 7.22(d, J=7.8Hz, 1H), 7.39-7.44(m, 3H), 7.45-7.55(m, 3H), 8.49(d, J=6Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.66(s, 1H), 9.27(s, 1H); LC-MS(ESI)m/z 554(M+H)<sup>+</sup>。

【1049】

10

実施例321

1-(3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例321Aステップ1:エチルヒドラジンシウ酸塩(1.0g、6.66mmol)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1.0g、7.98mmol)のエタノール中の(5mL)の攪拌される溶液を15時間還流した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して、得られた粗生成物をジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合物から再結晶化して、3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミンシウ酸塩(0.8g、47%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.15(s, 1H), 3.82(q, J=7.2Hz, 2H), 1.02-1.19(m, 12H); LC-MS(ESI)m/z 168(M+H)<sup>+</sup>。

20

【1050】

実施例321Aステップ2:室温の3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミンシウ酸塩(350mg、1.36mmol)、炭酸カリウム(280mg、2mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(170mg、1.3mmol)のジクロロメタン(3mL)中の攪拌される混合物に、クロロギ酸フェニル(220mg、1.4mmol)を滴下して添加し、反応混合物をさらに3時間攪拌した。反応混合物を濾過して濾液を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタンと水の間で分配した。有機層を分離して鹹水で洗浄し、次に減圧下で濃縮して固体を得て、それをジエチルエーテルから再結晶化して、フェニル3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(300mg、77%)を無色の固体として得た。LC-MS(ESI)m/z 288(M+H)<sup>+</sup>。

30

【1051】

実施例321B:フェニル3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(150mg、0.523mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80mg、0.62mmol)、および(実施例115Bに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(100mg、0.31mmol)のTHF(1.0mL)中の攪拌される溶液を60℃で15時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を(40:1~20:1)のジクロロメタン:メタノール勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取HPLCによって精製し、1-(3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(30mg、19%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.12(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.35-7.36(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.04(s, 1H), 4.00(s, 6H), 3.93(m, 2H), 1.21-1.29(m, 12H); LC-MS(ESI)m/z 507(M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【1052】

## 実施例322

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例322Aステップ1: 実施例161Aステップ3の手順に従って、3 - ヒドラジニルピリジン (501 mg、4.0 mmol) および 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (437 mg、4.0 mmol) を反応させて、3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (667 mg、3.09 mmol、77%) を得た。LC - MS (ESI) m/z 217 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【1053】

実施例322Aステップ2: 実施例118Aの手順に従って、3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (665 mg、3.08 mmol) および クロロギ酸フェニル (705 mg、4.5 mmol) を反応させて、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (984 mg、2.93 mmol、95%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.42 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 6.85 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 1.21 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 337 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【1054】

実施例322B: 実施例115Cの手順を使用して、前ステップ中のカルバメート (49 mg、0.15 mmol) および 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (44 mg、0.15 mmol) から 標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (15 mg、0.028 mmol、19%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.32 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 540 (M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【1055】

## 実施例323

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例274Bに記載される 1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の合成手順に従って、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを 実施例322Aのフェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換え、3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリンを 実施例115の 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) アニリン (0.018 g、8%) で置き換えて、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.28 (s, 9H), 3.99 (s, 6H), 6.40 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); LC - MS (ESI) m/z 556 (M + H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【1056】

## 実施例324

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素の調製

実施例324Aステップ1: 実施例308Aステップ1に記載される手順を使用して、実施例122Aステップ1に記載されるようにして調製された4 - メチル - 3 - オキソペントニトリル (303 mg、2.7 mmol) の無水EtOH (6 ml) 中の溶液にフェニルヒドラジン塩酸塩 (473 mg、3.3 mmol) を添加して、反応混合物を65度で一晩加熱した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (2 ~ 50%のヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (423 mg、77%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.86 (br s, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.21 - 7.49 (m, 5H); LC-MS (ESI) m/z 202 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1057】

実施例324Aステップ2: 実施例306Aに記載される手順を使用して、3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (423 mg、2.1 mmol) および炭酸カリウム (378 mg、2.7 mmol) の無水DCM (8 ml) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.39 ml、3.1 mmol) をDCM (2 ml) 中の溶液として滴下して添加し、フェニル3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (229 mg、54%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (d, J = 6 Hz, 6H), 3.01 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.14 - 7.36 (m, 2H), 7.38 - 7.57 (m, 8H); LC-MS (ESI) m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【1058】

実施例324B: 実施例306Bに記載される手順を使用して、実施例113Aに記載されるようにして調製された3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (92 mg、0.31 mmol) のTHF (2 ml) 中の溶液に、DMA P (20 mg、0.16 mmol) および前ステップに記載されるフェニル3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (100 mg、0.31 mmol) を添加した。懸濁液を無水ジエチルエーテルと共に磨砕して、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素 (98 mg、60%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 3.99 (s, 6H), 6.31 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 3H), 7.52 - 7.55 (m, 6H), 8.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【1059】

## 実施例325

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素の調製

実施例306Aに記載される手順を使用して、実施例115Bに記載されるようにして調製された3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (125 mg、0.4 mmol) のTHF (2 ml) 中の溶液に、DMA P (20 mg、0.16 mmol) および実施例324Aに記載されるフェニル3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (129 mg、0.4 mmol) を添加した。懸濁液を濾過して無水ジエチルエーテルと共に磨砕し、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)尿素 (154 mg、71%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (3

40

50

00 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 2.88 (m, 1H), 3.99 (s, 6H), 6.32 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25 - 7.53 (m, 10H), 7.79 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); LC-MS (ESI)  $m/z$  541 (M+H)<sup>+</sup>.

【1060】

実施例326

1-(3-tert-ブチル-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例326Aステップ1:室温の3-プロモ-5-フルオロピリジン(1g、5.68 mmol)、ベンゾフェノンヒドラゾン(1.23g、6.25 mmol)、および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(329 mg、0.57 mmol)の無水トルエン(15 mL)中の攪拌され脱気される溶液に、アルゴン雰囲気下で酢酸パラジウム(128 mg、0.57 mmol)を添加した。容器を密封して85 で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、水、次に鹹水で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥して濾過した。減圧下での濃縮により褐色固体を得て、それを(ヘキサン中の12%酢酸エチル~100%酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-5-フルオロピリジン(1.35 g、82%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 - 7.65 (m, 11H); LC-MS (ESI)  $m/z$  292 (M+H)<sup>+</sup>.

【1061】

実施例326Aステップ2:3-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)-5-フルオロピリジン(1.35 g、4.64 mmol)、4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(871 mg、6.96 mmol)、およびp-トルエンベンゼンスルホン酸一水和物(4.41 g、23 mmol)のエタノール(18 mL)中の攪拌される混合物を90 で15時間加熱した。室温への冷却後、混合物を減圧下で濃縮して、残留物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配した。有機層を分離して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥して濾過した。減圧下での濃縮により油を得て、それを(ヘキサン中の12%酢酸エチル~100%酢酸エチルの勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3-tert-ブチル-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(384 mg、35%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.46 (br s, 2H), 1.20 (s, 9H); LC-MS (ESI)  $m/z$  235 (M+H)<sup>+</sup>.

【1062】

実施例326Aステップ3:実施例306Aに記載される手順を使用して、前ステップに記載される3-tert-ブチル-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(423 mg、2.1 mmol)および炭酸カリウム(290 mg、2.1 mmol)の無水DCM(3.4 mL)中の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.61 mL、4.8 mmol)をDCM(2 mL)中の溶液として滴下して添加して、フェニル3-tert-ブチル-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(411 mg、72%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (s, 9H), 6.47 (s, 1H), 6.95 - 7.41 (m, 7H), 7.72 - 7.82 (m, 1H), 8.40 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); LC-MS (ESI)  $m/z$  355 (M+H)<sup>+</sup>.

【1063】

10

20

30

40

50

実施例 3 2 6 B : 実施例 3 0 6 A に記載される手順を使用して、実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 9 m g , 0 . 3 m m o l ) の T H F ( 3 . 3 m l ) 中の溶液に、D M A P ( 2 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) および前ステップに記載されるフェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 5 9 m g , 0 . 4 5 m m o l ) を添加して、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 8 4 m g , 5 0 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 2 7 ( s , 9 H ) , 3 . 9 7 - 3 . 9 9 ( m , 6 H ) , 6 . 4 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 - 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 5 4 ( d , J = 5 . 1 H z , 2 H ) , 7 . 9 8 ( d , J = 1 0 H z , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 6 1 - 8 . 7 1 ( m , 3 H ) , 9 . 2 4 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 5 8 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

【 1 0 6 4 】

実施例 3 2 7

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 0 6 A に記載される手順を使用して、実施例 1 1 5 B に記載されるようにして調製された 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 9 4 m g , 0 . 3 m m o l ) の T H F 中の ( 3 . 3 m l ) の溶液に、D M A P ( 2 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) および実施例 3 2 6 A に記載されるフェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1 5 9 m g , 0 . 4 5 m m o l ) を添加して、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 1 0 7 m g , 6 2 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 . 2 8 ( s , 9 H ) , 3 . 9 9 ( m , 6 H ) , 6 . 4 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 4 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 7 ( m , 2 H ) , 7 . 5 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( d , J = 9 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 6 1 - 8 . 7 2 ( m , 4 H ) , 9 . 2 5 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 7 4 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

30

【 1 0 6 5 】

実施例 3 2 8

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 2 8 A ステップ 1 : 実施例 3 0 8 A ステップ 1 に記載される手順を使用して、無水 E t O H ( 5 5 m l ) 中の 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキサペンタンニトリル ( 1 g , 7 . 9 9 m m o l ) の溶液に 4 - シアノフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 4 7 3 m g , 3 . 3 m m o l ) を添加し、反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 4 0 % の D C M / E t O A c ) によって精製し、4 - ( 5 - アミノ - 3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾニトリル ( 3 5 0 m g , 1 8 % ) を固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 . 3 ( s , 9 H ) , 3 . 7 5 ( b r s , 2 H ) , 7 . 7 2 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 4 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

40

【 1 0 6 6 】

実施例 3 2 8 A ステップ 2 : 実施例 3 0 6 A に記載される手順を使用して、4 - ( 5 - アミノ - 3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ベンゾニトリル ( 3 5 0 m g , 1 . 4 5 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 6 3 m g , 1 . 9 m m o l ) の無水 D

50

CM (3 ml) 中の溶液に、クロロギ酸フェニル (0.91 ml、7.3 mmol) を DCM (1.5 ml) 中の溶液として滴下して添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (6 ~ 50% の DCM / EtOAc) によって精製し、フェニル 3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (320 mg、61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (s, 9H), 6.45 (s, 1H), 7.26 - 7.28 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.75 - 7.82 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1067】

実施例 328B: 実施例 306A に記載される手順を使用して、実施例 113A に記載されるようにして調製された 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (89 mg、0.3 mmol) の THF (3.3 ml) 中の溶液に、DMA P (20 mg、0.16 mmol) および前ステップに記載されるフェニル 3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (108 mg、0.3 mmol) を添加して、1-(3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (60 mg、60%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21 (s, 9H), 3.99 (s, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 564 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1068】

##### 実施例 329

1-(3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 306A に記載される手順を使用して、実施例 115B に記載されるようにして調製された 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.3 mmol) の THF (3.3 ml) 中の溶液に、DMA P (20 mg、0.16 mmol) および実施例 328A に記載されるフェニル 3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (108 mg、0.3 mmol) を添加して、1-(3-tert-ブチル-1-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (8 mg、4%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (s, 9H), 3.99 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 7.24 - 7.41 (m, 6H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 580 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【1069】

##### 実施例 330

1-(3-tert-ブチル-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 330A ステップ 1: シクロヘキシルヒドラジン塩酸塩 (1.5 g、9.96 mmol) および 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (1.5 g、11.98 mmol) のエタノール (5 mL) 中の攪拌される溶液を 15 時間還流した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合物から再結晶化して、3-tert-ブチル-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-5-アミン塩酸塩 (1.0 g、39%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR

10

20

30

40

50

R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 3 . 2 4 ( b r s , 1 H ) , 7 . 0 2 ( b r s , 2 H ) , 5 . 5 2 ( s , 1 H ) , 4 . 3 0 ( m , 1 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 9 8 ( m , 7 H ) , 1 . 1 0 - 1 . 4 0 ( m , 1 2 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 2 2 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

【 1 0 7 0 】

実施例 3 3 0 A ステップ 2 : 室温の 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン塩酸塩 ( 2 6 0 m g 、 1 m m o l ) および炭酸カリウム ( 2 1 0 m g 、 1 . 5 m m o l ) の T H F ( 3 m L ) 中の攪拌される混合物に、T H F 中の ( 2 m L ) クロロギ酸フェニル ( 1 7 0 m g 、 1 . 1 m m o l ) の溶液を滴下して添加し、反応混合物をさらに 1 5 時間攪拌した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 2 9 m g 、 1 m m o l ) を反応混合物に添加して、攪拌をさらに 4 時間継続した。反応混合物を濾過して濾液を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタンと水の間で分配した。有機層を分離して鹹水で洗浄し、次に減圧下で濃縮して固体を得て、それをジエチルエーテルから再結晶化して粗製フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 2 0 0 m g ) を得て、それをさらなる精製なしに使用した。L C - M S ( E S I ) m / z 3 4 2 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

【 1 0 7 1 】

実施例 3 3 0 B : フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 2 0 0 m g ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 6 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) 、 および ( 実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された ) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 8 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) の T H F ( 1 . 0 m L ) 中の攪拌される溶液を 6 0 ° で 1 5 時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 4 0 : 1 ~ 2 0 : 1 のジクロロメタン : メタノール勾配で溶出される ) 、次に逆相分取 H P L C によって精製し、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 5 5 m g 、 2 段階を通じて 1 0 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 1 0 ( s , 1 H ) , 8 . 5 7 ( s , 1 H ) , 8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 2 4 ( m , 1 H ) , 6 . 9 3 ( m , 1 H ) , 6 . 0 1 ( s , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 2 - 1 . 8 2 ( m , 8 H ) , 1 . 2 4 - 1 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 2 4 ( s , 9 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 4 5 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

30

【 1 0 7 2 】

実施例 3 3 1

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 3 0 A に記載されるようにして調製されたフェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l ) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 6 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) 、 および ( 実施例 1 1 5 B に記載されるようにして調製された ) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 8 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) の T H F ( 1 . 0 m L ) 中の攪拌される溶液を 6 0 ° で 1 5 時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を ( 4 0 : 1 ~ 2 0 : 1 のジクロロメタン : メタノール勾配で溶出される ) シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取 H P L C によって精製して、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 5 2 m g 、 1 8 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 1 7 (

40

50

s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 - 7.55 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.94 (m, 1H), 1.62 - 1.81 (m, 7H), 1.24 - 1.36 (m, 12H); LC-MS (ESI) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1073】

## 実施例332

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例332Aステップ1: イソブチルヒドラジン塩酸塩(1g、8mmol)および4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル(1.2g、9.6mmol)のエタノール(5mL)中の攪拌される溶液を15時間還流した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合物から再結晶化して、3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン塩酸塩(0.8g、43%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.06 (br s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.83 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z 196 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1074】

実施例332Aステップ2: 実施例330Aステップ2に記載される手順に従って、3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン塩酸塩とクロロギ酸フェニルとの反応からフェニル3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを得て、それを引き続くステップで使用した。

## 【1075】

実施例332B: フェニル3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(150mg、0.47mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(80mg、0.62mmol)、および(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(92mg、0.31mmol)のTHF(1.0mL)中の攪拌される溶液を60°Cで15時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を(40:1~20:1のジクロロメタン:メタノール勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取HPLCによって精製して、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(60mg、38%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC-MS (ESI) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1076】

## 実施例333

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例332Aに記載されるフェニル3 - tert - ブチル - 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(150mg、0.47mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(80mg、0.62mmol)、および(実施例115Bに記載されるようにして調製された)3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン(100mg、0.31mmol)のTHF(1.0mL)中の攪拌される溶液を60°Cで15時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナト

10

20

30

40

50

リウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を(40 : 1 ~ 20 : 1のジクロロメタン : メタノールの勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取HPLCによって精製し、1-(3-tert-ブチル-1-イソブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(52 mg、32%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.24-7.53(m, 5H), 6.07(s, 1H), 4.00(s, 6H), 3.72(d, J=7.2 Hz, 2H), 2.07(m, 1H), 1.20(s, 9H), 0.83(d, J=6.8 Hz, 6H); LC-MS(ESI) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1077】

実施例334

1-(3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例334Aステップ1: イソプロピルヒドラジン塩酸塩(500 mg、4.54 mmol)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(679 mg、5.44 mmol)のエタノール(5 mL)中の攪拌される溶液を15時間還流した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して、得られた粗生成物をジエチルエーテルおよび石油エーテルの混合物から再結晶化して、3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン塩酸塩(500 mg、51%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.55(s, 1H), 5.05(br s, 2H), 3.62(m, 1H), 1.68(d, J=6.4 Hz, 6H), 1.43(s, 9H); LC-MS(ESI) m/z 182 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1078】

実施例334Aステップ2: 0 のクロロギ酸フェニル(170 mg、1.1 mmol)および炭酸カリウム(210 mg、1.5 mmol)のDCM(3 mL)中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(130 mg、1 mmol)中の3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン塩酸塩(220 mg、1 mmol)の溶液を滴下して添加し、反応混合物を0 で3時間攪拌した。混合物を濾過して減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶解した。有機相を水、鹼水で洗浄し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、それをジエチルエーテルからの再結晶化によって精製し、フェニル3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(300 mg、100%)を無色の固体として得た。LC-MS(ESI) m/z 302 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【1079】

実施例334B: フェニル3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(150 mg、0.50 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80 mg、0.62 mmol)、および(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(92 mg、0.31 mmol)のTHF(1.0 mL)中の攪拌される溶液を60 で15時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を(40 : 1 ~ 20 : 1のジクロロメタン : メタノール勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取HPLCによって精製し、1-(3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(62 mg、40%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.37-7.40(m, 2H), 7.24(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.00(s, 1H), 4.35(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.99(s, 3H), 1.34(d, J=6

40

50

. 4 Hz, 6 H), 1.24 (s, 9 H); LC-MS (ESI) m/z 505 (M+H)<sup>+</sup>。

【1080】

実施例335

1-(3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例334Aに記載されるフェニル3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(150mg、0.50mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(80mg、0.62mmol)、および(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(100mg、0.31mmol)のTHF(1.0mL)中の攪拌される溶液を60℃で15時間加熱した。室温への冷却後、反応溶液をジクロロメタンと飽和炭酸ナトリウム水溶液の間で分配した。有機相を分離して減圧下で濃縮した。粗生成物を(40:1~20:1のジクロロメタン:メタノール勾配で溶出される)シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に逆相分取HPLCによって精製し、1-(3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(60mg、37%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.35-7.36(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.02(s, 1H), 4.32(m, 1H), 4.00(s, 6H), 1.34(d, J=6.4Hz, 6H), 1.21(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 521 (M+H)<sup>+</sup>。

【1081】

実施例336

1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例336Aステップ1:実施例161Aステップ3の手順に従って、4-ヒドラジノピリジン塩酸塩(1.0g、6.87mmol)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(860mg、6.87mmol)を反応させて、3-tert-ブチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(250mg、1.16mmol、17%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.55(br s, 2H), 7.69(br s, 2H), 5.55(br s, 2H), 5.46(s, 1H), 1.22(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>。

【1082】

実施例336Aステップ2:実施例118Aの手順に従って、3-tert-ブチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(250mg、1.16mmol)およびクロロギ酸フェニル(0.60mL、4.65mmol)を反応させ、フェニル3-tert-ブチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(90mg、0.27mmol、23%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.15(br s, 1H), 8.72(d, 2H), 7.76(d, 2H), 7.40-7.05(m, 5H), 6.45(s, 1H), 1.29(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>。

【1083】

実施例336B:実施例115Cの手順を使用して、前ステップからのカルバメート(45mg、0.13mmol)および3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(40mg、0.13mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(

10

20

30

40

50

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 22 mg、0.041 mmol、31% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.30 ( s, 1H ), 8.72 - 8.64 ( m, 3H ), 8.56 ( s, 1H ), 7.68 - 7.62 ( m, 2H ), 7.51 ( br s, 2H ), 7.41 - 7.33 ( m, 2H ), 7.24 ( d, 1H ), 6.95 ( d, 1H ), 6.41 ( s, 1H ), 3.99 ( s, 6H ), 1.29 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 540 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1084 】

実施例 337

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

10

実施例 115C の手順を使用して、実施例 336A からのカルバメート ( 45 mg、0.13 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 42 mg、0.13 mmol ) から 標題化合物 を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 13 mg、0.023 mmol、18% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.32 ( s, 1H ), 8.70 - 8.61 ( m, 4H ), 7.81 ( s, 1H ), 7.68 - 7.65 ( m, 2H ), 7.51 ( d, 1H ), 7.42 ( t, 1H ), 7.35 - 7.33 ( m, 2H ), 7.25 ( d, 1H ), 6.42 ( s, 1H ), 3.99 ( s, 6H ), 1.30 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 556 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【 1085 】

実施例 338

1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - m - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 338A ステップ 1 : 実施例 161A ステップ 3 の手順に従って、m - トリルピドラジン塩酸塩 ( 1.15 g、7.30 mmol ) および 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタンニトリル ( 1.0 g、7.30 mmol ) を反応させて、1 - m - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン ( 380 mg、1.57 mmol、22% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.60 - 7.20 ( m, 4H ), 5.82 - 5.61 ( m, 3H ), 2.59 ( s, 3H ); LC - MS ( ESI ) m / z 242 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 1086 】

実施例 338A ステップ 2 : 実施例 118A の手順に従って、1 - m - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン ( 380 mg、1.58 mmol ) および クロロギ酸フェニル ( 0.60 mL、4.74 mmol ) を反応させて、フェニル 1 - m - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 330 mg、0.91 mmol、58% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.4 ( br s, 1H ), 7.62 - 6.85 ( m, 10H ), 2.46 ( s, 3H ); LC - MS ( ESI ) m / z 362 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

【 1087 】

実施例 338B : 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート ( 108 mg、0.30 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 90 mg、0.30 mmol ) から 標題化合物 を調製し、1 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - m - トリル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 140 mg、0.25 mmol、83% ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.32 ( s, 1H ), 8.77 ( s, 1H ), 8.55 ( s, 1H ), 7.55 - 7.36 ( m, 8H ), 7.21 ( d, 1H ), 6.95 ( d, 1H ), 6.85 ( s, 1H ), 3

50

. 97 (s, 6H), 2.41 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>。

【1088】

実施例339

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-m-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例338Aからのカルバメート(108mg、0.30mmol)および3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.30mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-m-トリル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(137mg、0.24mmol、79%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.31(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.52-7.25(m, 9H), 6.86(s, 1H), 3.98(s, 6H), 2.41(s, 3H); LC-MS (ESI) m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1089】

実施例340

1-(3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例340Aステップ1: 実施例161Aステップ3の手順に従って、2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(1.43g、8.0mmol)および4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(1.0g、8.0mmol)を反応させて、3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1.30g、5.22mmol、65%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60(d, 1H), 7.48-7.42(m, 3H), 5.28(s, 1H), 4.94(s, 2H), 1.19(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 250 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1090】

実施例340Aステップ2: 実施例118Aの手順に従って、3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(1.30g、5.21mmol)およびクロロギ酸フェニル(2.0mL、15.63mmol)を反応させフェニル3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.18(br s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.55-7.48(m, 3H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.24(t, 1H), 7.02(br s, 2H), 6.31(s, 1H), 1.23(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【1091】

実施例340B: 実施例115Cの手順を使用して、前ステップからのカルバメート(111mg、0.30mmol)および3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(90mg、0.30mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(92mg、0.16mmol、53%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.06(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.73(d, 1H), 7.57-7.54(m, 5H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.13(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.35(s, 1H), 3.99(s, 6H), 1.25(s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 573 (M)<sup>+</sup>。

40

【1092】

実施例341

1-(3-tert-ブチル-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イ

50

ル) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 340A のカルバメート ( 111 mg、0.30 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 94 mg、0.30 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 120 mg、0.20 mmol、68% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.06 ( s, 1 H ), 8.68 ( s, 1 H ), 8.34 ( s, 1 H ), 7.80 ( s, 1 H ), 7.72 ( d, 1 H ), 7.60 - 7.54 ( m, 3 H ), 7.41 - 7.32 ( m, 4 H ), 7.25 ( d, 1 H ), 6.35 ( s, 1 H ), 3.98 ( s, 6 H ), 1.25 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 589 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1093 】

実施例 342

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 342A ステップ 1 : 実施例 282A ステップ 1 の手順に従って、2,4 - ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩を o - トリルヒドラジンで置き換えて、3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 973 mg、収率 53% ) を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 230 ( M + H )<sup>+</sup>

【 1094 】

実施例 342A ステップ 2 : 実施例 282A ステップ 2 の手順に従って、ステップ A からの 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンを使用して、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 730 mg、収率 49% ) を得た。LC - MS ( ESI ) m / z 350 ( M + H )<sup>+</sup>

【 1095 】

実施例 342B : 実施例 115C の手順を使用して、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 89 mg、0.3 mmol ) および前ステップからのカルバメート ( 115 mg、0.33 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 111 mg、0.20 mmol、67% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.13 ( s, 1 H ), 8.55 ( s, 1 H ), 8.23 ( s, 1 H ), 7.57 ( s, 1 H ), 7.55 ( s, 1 H ), 7.46 - 7.33 ( m, 6 H ), 7.12 ( d, 1 H ), 6.93 ( d, 1 H ), 6.34 ( s, 1 H ), 4.00 ( s, 3 H ), 3.98 ( s, 3 H ), 2.00 ( s, 3 H ), 1.26 ( s, 9 H ); LC - MS ( ESI ) m / z 553 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1096 】

実施例 343

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 94 mg、0.3 mmol ) および実施例 343A からのカルバメート ( 115 mg、0.33 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - o - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 118 mg、0.21 mmol、77% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.13 ( s, 1 H ), 8.68 ( s, 1 H ), 8.23 ( s, 1 H ), 7.79 ( s, 1 H ), 7.43 - 7.32 ( m, 8 H ), 7.23 ( d, 1 H ), 6.35 ( s, 1 H ), 3.99 ( s, 6 H ), 2.

01 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 569 (M+H)<sup>+</sup>。

【1097】

実施例344

1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例344Aステップ1: 実施例274Aステップ1に記載される3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-アミンの合成手順に従って、p-トリルヒドラジン塩酸塩を2-ヒドラジニルピリジンニ塩酸塩で置き換えて、3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンを得た(1.874g、収率85%)。LC-MS (ESI) m/z 217 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1098】

実施例344Aステップ2: 実施例274Aステップ2に記載されるフェニル3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートの合成手順に従って、3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-アミンを3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンで置き換えて、フェニル3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートを得た(2.845g、99%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.34 (s, 9H), 6.62 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.83 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 11.84 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1099】

実施例344B: 実施例274Bに記載される1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の合成手順に従って、フェニル3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートをフェニル3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートで置き換えて、1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素を得た(0.127g、59%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 11.27 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 540 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【1100】

実施例345

1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

40

実施例274Bに記載される1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の合成手順に従って、フェニル3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートを実施例344Aのフェニル3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメートで置き換え、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリンを実施例115の3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリンで置き換えて、1-(3-tert-ブチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(0.017

50

g、7.7%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29 (s, 9H), 4.00 (s, 6H), 6.60 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.46 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.02 (dt, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 11.28 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>.

【1101】

実施例346

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例346Aステップ1:(実施例137Aステップ2からの)3-オキソ-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンニトリル(500mg、2.8mmol)のEtOH(10mL)中の溶液に水(7.2mL)および1M NaOH(2.8mL)を添加し、p-トリルヒドラジン塩酸塩(444mg、2.8mmol)がそれに続いて、溶液を80℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却して水で希釈し、2回に分けてEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を鹹水で洗浄して硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製固体を5~25%のEtOAc/ヘキサン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-アミン(452mg、収率57%)を得た。LC-MS (ESI) m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>

【1102】

実施例346Aステップ2:DCM(20mL)中の1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-アミン(574mg、2.0mmol)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(423mg、3.06mmol)およびクロロ酸フェニル(386μL、3.06mmol)を添加した。溶液を室温一晩で攪拌した。反応混合物を濾過して固形物をDCMで洗浄し、濾液を濃縮してEtOAc/ヘキサン勾配(5~20%)で溶出されるシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製し、フェニル1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(1.04g、定量的収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 10.13 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>

【1103】

実施例346B:実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89mg、0.3mmol)および前ステップからのカルバメート(120mg、0.3mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(170mg、0.28mmol、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.27 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 7.56 (br s, 2H), 7.54-7.32 (m, 6H), 7.17 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 605 (M+H)<sup>+</sup>.

【1104】

実施例347

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)および実施例346Aからのカルバメート(

10

20

30

40

50

120 mg、0.3 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-p-トリル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(152 mg、0.25 mmol、82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.28(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.51-7.32(m, 8H), 7.25(d, 1H), 6.54(s, 1H), 3.99(s, 6H), 2.38(s, 3H), 1.38-1.27(m, 4H); LC-MS(ESI)m/z 621(M+H)<sup>+</sup>。

【1105】

実施例348

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例348Aステップ1:実施例308Aステップ1に記載される手順を使用して、実施例122Aステップ1に記載されるようにして調製された4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(514 mg、4.5 mmol)の無水EtOH(15 ml)中の溶液に(4-メトキシフェニル)ヒドラジン塩酸塩(524 mg、3.0 mmol)を添加して、反応混合物を80℃で一晩加熱した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(1:1のDCM/EtOAc)によって精製し、3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(333 mg、48%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.26(d, J=7 Hz, 6H), 2.92(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.83(s, 3H), 5.46(s, 1H), 6.96(d, J=9 Hz, 2H), 7.44(d, J=9 Hz, 2H); LC-MS(ESI)m/z 232(M+H)<sup>+</sup>。

【1106】

実施例348Aステップ2:実施例306Aに記載される手順を使用して、3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(333 mg、1.45 mmol)および炭酸カリウム(261 mg、1.89 mmol)の無水DCM(5.3 ml)中の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.55 ml、4.34 mmol)をDCM(3.5 ml)中の溶液として滴下して添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(0~10%のDCM/MeOH)、フェニル3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(500 mg、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.30(d, J=7 Hz, 6H), 2.99(m, 1H), 3.87(s, 3H), 6.41(s, 1H), 7.03(d, J=9 Hz, 2H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.35-7.42(m, 4H); LC-MS(ESI)m/z 352(M+H)<sup>+</sup>。

【1107】

実施例348B:実施例306Aに記載される手順を使用して、実施例113Aに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(89 mg、0.3 mmol)のTHF(3.3 ml)中の溶液に、DMAP(20 mg、0.16 mmol)および前ステップに記載されるフェニル3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(105 mg、0.3 mmol)を添加して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(65 mg、39%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.20(d, J=7 Hz, 6H), 2.85(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.97(s, 6H), 6.27(s, 1H), 6.91(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.07(d, J=9 Hz, 2H), 7.16(d, J=9 Hz, 1H), 7.33-7.41(m, 4H), 7.55(s, 2H), 8.35(

10

20

30

40

50

s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>.

【1108】

実施例349

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例306Aに記載される手順を使用して、実施例115Bに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.3mmol)のTHF(3.3ml)中の溶液に、DMA P(23mg、0.18mmol)および実施例348Aに記載されるフェニル3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(105mg、0.3mmol)を添加して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(101mg、59%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21(d, J=7Hz, 6H), 2.86(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.99(s, 6H), 6.28(s, 1H), 7.07(d, J=8.7Hz, 2H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.34(d, J=5Hz, 2H), 7.39-7.44(m, 4H), 7.79(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.68(s, 1H), 9.18(s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 571 (M+H)<sup>+</sup>.

10

20

【1109】

実施例350

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例350Aステップ1:実施例308Aステップ1に記載される手順を使用して、実施例122Aステップ1に記載されるようにして調製された4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(303mg、2.7mmol)の無水EtOH(13ml)中の溶液に3-ヒドラジニルピリジン塩酸塩(450mg、3.1mmol)を添加して、反応混合物を80℃で一晩加熱して、3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(179mg、28%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.25(d, J=7Hz, 6H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.93(br s, 2H), 5.50(s, 1H), 7.36-7.38(m, 1H), 7.96(d, J=8Hz, 1H), 8.49(d, J=7Hz, 1H), 8.67(s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 203 (M+H)<sup>+</sup>.

30

【1110】

実施例350Aステップ2:実施例306Aに記載される手順を使用して、3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(179mg、0.89mmol)および炭酸カリウム(159mg、1.2mmol)無水DCM(3ml)中の溶液に、クロロギ酸フェニル(0.33ml、2.6mmol)をDCM(0.2ml)中の溶液として滴下して添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%のDCM/MeOH)によって精製し、フェニル3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(217mg、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.29(s, 6H), 2.99(m, 1H), 6.39(s, 1H), 6.67(s, 1H), 7.08-7.32(m, 6H), 7.99(d, J=7Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.45(d, J=7Hz, 1H); LC-MS (ESI) m/z 323 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【1111】

実施例350B:実施例306Bに記載される手順を使用して、実施例113Aに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(91mg、0.3mmol)のTHF中の(2ml)の溶液に、DMA P(20

50

mg、0.16 mmol) および前ステップに記載されるフェニル3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(110 mg、0.34 mmol)を添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(2~10%のDCM/MeOH)によって精製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(91 mg、58%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22(d, J = 7 Hz, 6H), 2.89(m, 1H), 3.99(s, 6H), 6.35(s, 1H), 6.92(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.52-7.55(m, 3H), 7.97(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.58-8.60(m, 2H), 8.77(d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.19(s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1112】

## 実施例351

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例306Aに記載される手順を使用して、実施例115Bに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(92 mg、0.3 mmol)のTHF(2 mL)中の溶液に、DMA P(20 mg、0.16 mmol)および実施例350Aに記載されるフェニル3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(106 mg、0.33 mmol)を添加した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(2~10%のDCM/MeOH)によって精製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(47 mg、28%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.23(d, J = 7 Hz, 6H), 2.90(m, 1H), 3.99(s, 6H), 6.36(s, 1H), 7.24(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.47(m, 3H), 7.56(dd, J = 4.8, 1H), 7.77(s, 1H), 7.97(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.58(d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.69(s, 1H), 8.78(d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.19(s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【1113】

## 実施例352

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例352Aステップ1:水素化ナトリウム(12 gの鉍物油中の60%分散体、0.30 mol、乾燥THF中において石油エーテルで2回洗浄された)のTHF(100 mL)中の攪拌される懸濁液を75 に加熱した。これにプロピオン酸エチル(20.42 g、0.20 mol)および乾燥アセトニトリル(12.32 g、0.30 mol)の混合物を滴下して添加し、得られた無色の懸濁液を70 で24時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して残留物を水(100 mL)中に注いで、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。水層を分離し、2M HCl水溶液でpH2に酸性化してジエチルエーテル(2×200 mL)で抽出した。合わせたジエチルエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次に減圧下で濃縮して3-オキソペンタンニトリル(20 g)を黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。

40

## 【1114】

実施例352Aステップ2:3-オキソペンタンニトリル(19.42 g、0.20 mol)およびフェニルヒドラジン(23.62 g、0.20 mol)のエタノール(200 mL)中の攪拌される混合物を90 で15時間加熱した。反応混合物を水で急冷し、

50

ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、真空下で乾燥させて淡黄色油を得て、それを（石油エーテル中の20%酢酸エチルの混合物で溶出される）シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた固体を酢酸エチル中の10%石油エーテルの混合物から再結晶化して、3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(14g、2段階を通じて37%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.57-7.59(m, 2H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.27(m, 1H), 5.36(s, 1H), 5.26(s, 2H), 2.45(q, J=7.6Hz, 2H), 1.15(t, J=7.6Hz, 3H); LC-MS(ESI)m/z 188(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1115】

実施例352Aステップ3: -5の3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(1.00g、5.34mmol)および炭酸カリウム(1.48g、10.68mmol)のTHF(50mL)中の攪拌される混合物に、クロロギ酸フェニル(1.00g、6.41mmol)を滴下して添加した。-5でさらに30分間攪拌した後、反応混合物を室温に暖めてさらに15時間攪拌した。混合物を水で急冷して、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して真空下で乾燥させて油を得た。石油エーテルからの再結晶化によってフェニル3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(1.00g、61%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.07(br s, 1H), 6.74-7.59(m, 10H), 6.30(s, 1H), 2.60(q, J=7.6Hz, 2H), 1.21(t, J=7.6Hz, 3H); LC-MS(ESI)m/z 308(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【1116】

実施例352B: フェニル3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.15g、0.50mmol)および(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(0.15g、0.50mmol)のDMSO(2mL)中の攪拌される混合物を70で15時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈して、水(2×20mL)で洗浄した。有機層を分離して、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して油を得た。(0.5%アンモニアを含有するジクロロメタン中の8%メタノールの混合物で溶出される)分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる精製と、それに続くジエチルエーテルからの再結晶化によって、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(3-エチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(80mg、32%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.52-7.55(m, 6H), 7.34-7.42(m, 3H), 7.18(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.30(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 2.56(m, 2H), 1.19(m, 3H); LC-MS(ESI)m/z 511(M+H)<sup>+</sup>。

30

40

## 【1117】

## 実施例353

1-(3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例353Aステップ1: THF(200mL)中の水素化ナトリウム(5.47gの鉍物油中の60%分散体、137mmol)の攪拌される懸濁液を75に加熱した。これにエチルシクロプロパンカルボキシレート(10g、88mmol)およびアセトニトリル(5.62g、137mmol)の混合物を30分間にわたって滴下して添加した。得られた懸濁液を70でさらに15時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を水中に注いで、得られた溶液をエチルエーテルで抽出した。水層を分離し、2M HCl水

50

溶液でpH 2に酸性化してエチルエーテルで抽出した。合わせたエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次に減圧下で濃縮して黄色油(10g)を得た。黄色油をエタノール(200mL)およびフェニルヒドラジン(10.46g、97mmol)の混合物に溶解し、得られた溶液を加熱して28時間還流した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して残留物をエチルエーテルで洗浄し、3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(8.32g、47%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.56-7.57(m, 2H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.27(m, 1H), 5.25(s, 2H), 5.19(s, 1H), 1.76(m, 1H), 0.80-0.85(m, 2H), 0.60-0.63(m, 2H)。

10

## 【1118】

実施例353Aステップ2:室温の3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(1.00g、5.03mmol)およびトリエチルアミン(0.66g、6.53mmol)の攪拌される溶液に、クロロギ酸フェニル(0.94g、6.01mmol)を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(20mL)および水(20mL)の混合物の間で分配し、有機層を水で3回洗浄して硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し黄色油を得た。シクロヘキサンとの磨砕によってフェニル3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(1.01g、63%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.05(s, 1H), 6.71-7.55(m, 10H), 6.18(s, 1H), 1.92(m, 1H), 0.91(m, 2H), 0.73(m, 2H)。

20

## 【1119】

実施例353B:フェニル3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(125mg、0.39mmol)および(実施例113Aに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(100mg、0.34mmol)のDMSO(1mL)中の攪拌される混合物を70°Cで18時間加熱した。室温への冷却後、水(20mL)を添加した。得られた懸濁液を濾過して、収集された固体を(10:10:1の酢酸エチル:ジクロロメタン:メタノールの混合物で溶出される)分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーによって精製し、固体を得てそれをジエチルエーテル(50mL)と共に磨砕して、1-(3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素(58mg、33%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.51-7.55(m, 6H), 7.34-7.39(m, 3H), 7.17(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.14(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.98(s, 3H), 1.86(m, 1H), 0.86-0.88(m, 2H), 0.65-0.67(m, 2H); LC-MS(ESI)m/z 523(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【1120】

## 実施例354

1-(3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例353Aに記載されるフェニル3-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(250mg、0.78mmol)および(実施例115Bに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(200mg、0.64mmol)のDMSO(1mL)中の攪拌される混合物を40°Cで48時間加熱した。室温への冷却後、水(20mL)を添加した。得られた懸濁液を濾過して、収集された固体を(10:10:1の酢酸エチル:ジクロロメタン:メタノールの混合物で溶出される)分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーによって

40

50

精製し、固体を得てそれをジエチルエーテル (50 mL) と共に磨砕して、1 - (3 - シクロプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ) フェニル) 尿素 (162 mg, 47%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22 - 7.51 (m, 10H), 6.15 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 0.85 - 0.91 (m, 2H), 0.65 - 0.68 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 539 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【1121】

## 実施例 355

1 - (3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素の調製

実施例 355 A ステップ 1: 水素化ナトリウム (12 g の鉱物油中の 60% 分散体、0.30 mol、乾燥 THF 中において石油エーテルで 2 回洗浄された) の攪拌される懸濁液を 75 に加熱した。これにエチルシクロブタンカルボキシレート (25.64 g、0.20 mol) および乾燥アセトニトリル (12.32 g、0.30 mol) の混合物を滴下して添加し、得られた無色の懸濁液を 70 で 24 時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を水 (100 mL) 中に注いで、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。水層を分離し、2 M HCl 水溶液で pH 2 に酸性化して、ジエチルエーテル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせたジエチルエーテル層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次に減圧下で濃縮して 3 - シクロブチル - 3 - オキソプロパンニトリルを黄色油として得て、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。

## 【1122】

実施例 355 A ステップ 2: 3 - シクロブチル - 3 - オキソプロパンニトリル (24.6 g、0.20 mol) およびフェニルヒドラジン (23.62 g、0.20 mol) のエタノール (200 mL) 中の攪拌される混合物を 90 で 15 時間加熱した。反応混合物を水で急冷して、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して固体を得て、それを酢酸エチル中の 10% 石油エーテルの混合物と共に磨砕して、ジエチルエーテルによる磨砕がそれに続き、3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (18.20 g、2 段階を通じて 43%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.55 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.05 - 2.50 (m, 4H), 1.82 - 1.96 (m, 2H)。

## 【1123】

実施例 355 A ステップ 3: - 5 の 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1.00 g、4.69 mmol) および炭酸カリウム (1.48 g、10.68 mmol) の THF (50 mL) 中の攪拌される混合物に、クロロギ酸フェニル (0.88 g、5.62 mmol) を滴下して添加した。- 5 でさらに 30 分間攪拌した後、反応混合物を室温に暖めてさらに 15 時間攪拌した。混合物を水で急冷して、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、真空下で乾燥させて油を得た。石油エーテルからの再結晶化によって、フェニル 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (1.30 g、83%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.53 - 7.53 (m, 12H), 3.57 (m, 1H), 2.26 - 2.38 (m, 4H), 1.64 - 2.07 (m, 2H); LC - MS (ESI) m/z 334 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【1124】

実施例 355 B: 実施例 352 B に記載される手順に従って、1 - (3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナ

10

20

30

40

50

ゾリン - 4 - イルオキシ) フェニル) 尿素をフェニル 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートおよび (実施例 1 1 3 A に記載されるようにして調製された) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリンから調製した。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 1 ( s , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H ) , 8 . 4 9 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 5 5 ( m , 6 H ) , 7 . 3 4 - 7 . 4 2 ( m , 3 H ) , 7 . 1 8 ( m , 1 H ) , 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 6 . 3 6 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 3 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 8 - 2 . 2 6 ( m , 4 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 5 3 7 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 1 1 2 5 】

10

実施例 3 5 6

1 - ( 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 5 2 B に記載される手順に従って、1 - ( 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素をフェニル 3 - シクロブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートおよび (実施例 1 1 5 B に記載されるようにして調製された) 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリンから調製した。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 2 4 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( s , 1 H ) , 7 . 7 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 5 3 ( m , 1 0 H ) , 6 . 3 8 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 6 H ) , 3 . 4 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 4 - 2 . 5 0 ( m , 4 H ) , 1 . 2 3 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 5 5 3 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【 1 1 2 6 】

実施例 3 5 7

1 - ( 1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 5 7 A ステップ 1 : 実施例 1 6 1 A ステップ 3 の手順に従って、1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 6 6 6 mg 、 2 . 9 0 mmol 、 3 6 % ) を与える、ベンジルヒドラジン ( 9 7 7 mg 、 8 . 0 mmol ) および 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1 . 0 g 、 8 . 0 mmol ) 。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7 . 3 2 - 7 . 2 1 ( m , 3 H ) , 7 . 0 9 ( d , 2 H ) , 5 . 1 7 ( s , 1 H ) , 5 . 0 5 ( d , 4 H ) , 1 . 1 5 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 2 3 0 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 1 1 2 7 】

実施例 3 5 7 A ステップ 2 : 実施例 1 1 8 A の手順に従って、フェニル 1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 5 6 5 mg 、 1 . 6 2 mmol 、 6 1 % ) を与える、1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 6 6 6 mg 、 2 . 6 4 mmol ) およびクロロギ酸フェニル ( 1 . 0 mL 、 8 . 0 mmol ) 。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 0 . 2 0 ( b r s , 1 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 1 0 ( m , 1 0 H ) , 6 . 1 4 ( s , 1 H ) , 5 . 2 9 ( s , 1 H ) , 1 . 2 2 ( s , 9 H ) ; LC - MS ( ESI ) m / z 3 5 0 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

【 1 1 2 8 】

実施例 3 5 7 B : 実施例 1 1 5 C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート ( 1 0 5 mg 、 0 . 3 0 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 9 0 mg 、 0 . 3 0 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 5 0 mg 、 0 . 0 9 0 mmol 、 3 0 % ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 3 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 9 . 0 0 ( s ,

50

1 H), 8.59 (br s, 2H), 7.58 - 6.93 (m, 11H), 6.16 (s, 1H), 5.20 (br s, 2H), 3.98 (s, 6H), 1.21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 553 (M+H)<sup>+</sup>。

【1129】

実施例 358

1 - (1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 357A のカルバメート (105 mg、0.30 mmol) および 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (95 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (26 mg、0.046 mmol、15%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 8H), 7.06 (br s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.19 (br s, 2H), 3.98 (s, 6H), 1.21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 569 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1130】

実施例 359

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 359A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、3 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.30 g、8.0 mmol) および 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (1.0 g、8.0 mmol) から標題化合物を調製し、3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1.24 g、5.32 mmol、67%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 1.21 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 234 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【1131】

実施例 359A ステップ 2: 実施例 118A の手順を使用して、3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1.24 mg、5.32 mmol) および クロロギ酸フェニル (2.0 mL、16.0 mmol) から標題化合物を調製し、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (926 mg、2.62 mmol、49%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.79 - 7.23 (m, 8H), 6.38 (s, 1H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 354 (M+H)<sup>+</sup>。

【1132】

実施例 359B: 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート (105 mg、0.30 mmol) および 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (90 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (39 mg、0.070 mmol、23%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26 (s, 1H), 8.56 (br s, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【1133】

## 実施例360

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例359Aのカルバメート(105mg、0.30mmol)および3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン(95mg、0.30mmol)から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素(45mg、0.079mmol、26%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.26(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.57 - 7.23(m, 9H), 6.38(s, 1H), 4.01(s, 6H), 1.27(s, 9H); LC - MS(ESI)m/z 573(M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【1134】

## 実施例361

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例361Aステップ1: 実施例161Aステップ3の手順を使用して、4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(1.39g、8.0mmol)および4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル(1.0g、8.0mmol)から標題化合物を調製し、3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン(1.24g、4.08mmol、63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.42(d, 2H), 7.00(d, 2H), 5.33(s, 1H), 5.05(s, 2H), 1.20(s, 9H); LC - MS(ESI)m/z 246(M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【1135】

実施例361Aステップ2: 実施例118Aの手順を使用して、3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン(1.24g、5.06mmol)およびクロロギ酸フェニル(1.90mL、15.0mmol)から標題化合物を調製し、フェニル3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(1.24g、3.40mmol、67%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.96(br s, 1H), 7.44 - 7.06(m, 9H), 6.31(s, 1H), 3.81(s, 3H), 1.27(s, 9H); LC - MS(ESI)m/z 366(M + H)<sup>+</sup>。

30

## 【1136】

実施例361B: 実施例115Cの手順を使用して、前ステップからのカルバメート(109mg、0.30mmol)および3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン(89mg、0.30mmol)から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(51mg、0.090mmol、30%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.21(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.58 - 7.40(m, 6H), 7.18 - 6.91(m, 4H), 6.32(s, 1H), 3.99(s, 6H), 3.81(s, 3H), 1.25(s, 9H); LC - MS(ESI)m/z 569(M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【1137】

## 実施例362

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 -

50

イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 361A のカルバメート (110 mg、0.30 mmol) および 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (41 mg、0.070 mmol、23%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 7.24 (d, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 585 (M + H)<sup>+</sup>.

10

【1138】

実施例 363

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 363A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、3 - クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.43 g、8.0 mmol) および 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (1.0 g、8.0 mmol) から標題化合物を調製し、3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (1.42 g、5.70 mmol、71%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.09 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 250 (M + H)<sup>+</sup>.

20

【1139】

実施例 363A ステップ 2: 実施例 118A の手順を使用して、3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (1.42 g、5.69 mmol) および クロロギ酸フェニル (2.2 mL、17.1 mmol) から標題化合物を調製し、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (394 mg、1.07 mmol、19%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.17 (br s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.40 (s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 370 (M + H)<sup>+</sup>.

30

【1140】

実施例 363B: 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート (111 mg、0.30 mmol) および 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (89 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (65 mg、0.11 mmol、38%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.25 (s, 1H), 8.56 (br s, 2H), 7.63 - 7.35 (m, 8H), 7.22 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 573 (M)<sup>+</sup>.

40

【1141】

実施例 364

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素の調製

50

実施例 115C の手順を使用して、実施例 363A からのカルバメート (111 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (101 mg、0.17 mmol、57%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.26 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.26 (m, 6H), 6.39 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 589 (M)<sup>+</sup>。

【1142】

10

実施例 365

1-(3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 365A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順に従って、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.43 g、8.0 mmol) および 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (1.0 g、8.0 mmol) を反応させて、3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (653 mg、2.62 mmol、33%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 1.09 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 250 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1143】

実施例 365A ステップ 2: 実施例 118A の手順に従って、3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (653 mg、2.62 mmol) および クロロギ酸フェニル (1.0 mL、7.85 mmol) を反応させ、フェニル 3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (575 mg、1.56 mmol、59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.19 (br s, 1H), 7.63-7.60 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.06 (br s, 2H), 6.38 (s, 1H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【1144】

実施例 365B: 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート (111 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (89 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (82 mg、0.14 mmol、48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.20 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 6H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 573 (M)<sup>+</sup>。

40

【1145】

実施例 366

1-(3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 365A のカルバメート (111 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-

50

1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル)尿素 (65 mg、0.11 mmol、37%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (br s, 4H), 7.48 - 7.22 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.26 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 589 (M + H)<sup>+</sup>。

【1146】

実施例 367

1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素の調製

10

実施例 367A: 室温の (実施例 270A に記載されるようにして調製された) フェニル 5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イルカルバメート (260 mg、1 mmol) および 3 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (127 mg、1 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の攪拌される懸濁液に、DBU (0.3 mL、2 mmol) を添加した。混合物を 50 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル)尿素 (200 mg、68%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.68 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 6.56 - 6.65 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 1.29 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 294 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【1147】

実施例 367B: 室温の 1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル)尿素 (200 mg、0.68 mmol) および 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (153 mg、0.68 mmol) の DMF (4 mL) 中の攪拌される溶液に、炭酸カリウム (188 mg、1.36 mmol) を添加した。反応混合物を 35 で 15 時間攪拌した。混合物を水中に注いで、得られた褐色固体を濾過して水で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得た。逆相分取 HPLC による精製によって、1 - (5 - tert - ブチルイソキサゾール - 3 - イル) - 3 - (5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素 (25 mg、8%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.86 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 482 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【1148】

実施例 368

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (5 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素の調製

40

実施例 368A: 室温の (実施例 153A に記載されるようにして調製された) フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (335 mg、1 mmol) および 3 - アミノ - 4 - フルオロフェノール (127 mg、1 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 中の攪拌される懸濁液に、DBU (0.3 mL、2 mmol) を添加した。混合物を 50 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル)尿素 (217 mg、59%) を固体として得た。LC - MS (ESI) m/z 369 (M + H)<sup>+</sup>。

【1149】

50

実施例 368B : 室温の 1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル ) 尿素 ( 217 mg、0.59 mmol ) および 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン ( 132 mg、0.59 mmol ) の DMF ( 4 mL ) 中の攪拌される溶液に、炭酸カリウム ( 163 mg、1.18 mmol ) を添加した。反応混合物を 35 °C で 15 時間攪拌した。混合物を水中に注いで、得られた褐色固体を濾過して水で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得た。逆相分取 HPLC による精製によって 1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 5 - ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) 尿素 ( 19 mg、6% ) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.02 ( br s, 1H ), 8.89 ( br s, 1H ), 8.57 ( s, 1H ), 8.16 ( m, 1H ), 7.53 - 7.59 ( m, 5H ), 7.37 - 7.46 ( m, 3H ), 7.15 ( m, 1H ), 6.43 ( s, 1H ), 4.00 ( s, 3H ), 3.98 ( s, 3H ), 1.29 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 557 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

【 1150 】

実施例 369

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 369A ステップ 1 : 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、4 - tert - ブチルフェニル - ヒドラジン - 塩酸塩 ( 1.00 g、4.98 mmol ) および 4, 4 - ジメチル - 3 - オキサペンタンニトリル ( 625 mg、4.98 mmol ) を反応させ、3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 996 mg、3.67 mmol、51% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.46 ( br s, 4H ), 5.35 ( s, 1H ), 5.15 ( br s, 2H ), 1.30 ( s, 9H ), 1.20 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 272 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【 1151 】

実施例 369A ステップ 2 : 実施例 118A の手順を使用して、3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 996 mg、3.67 mmol ) およびクロロギ酸フェニル ( 1.40 mL、11.0 mmol ) を反応させ、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 957 mg、2.45 mmol、66% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.05 ( br s, 1H ), 7.56 - 7.08 ( m, 8H ), 6.77 ( s, 1H ), 6.33 ( s, 1H ), 1.33 ( s, 9H ), 1.28 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 392 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 1152 】

実施例 369B : 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート ( 117 mg、0.30 mmol ) および 3 - ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 89 mg、0.30 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 86 mg、0.14 mmol、48% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.23 ( s, 1H ), 8.55 ( s, 1H ), 8.49 ( s, 1H ), 7.58 - 7.34 ( m, 8H ), 7.18 ( d, 1H ), 6.93 ( d, 1H ), 6.35 ( s, 1H ), 3.99 ( s, 6H ), 1.32 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m / z 595 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

【 1153 】

実施例 370

50

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 115C の手順を使用して、実施例 369A に記載されるカルバメート ( 117 mg、0.30 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 94 mg、0.30 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 104 mg、0.17 mmol、57% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.23 ( s, 1H ), 8.68 ( s, 1H ), 8.48 ( s, 1H ), 7.81 ( s, 1H ), 7.55 - 7.33 ( m, 8H ), 7.24 ( d, 1H ), 6.35 ( s, 1H ), 3.98 ( s, 6H ), 1.32 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m/z 611 ( M + H )<sup>+</sup>.

10

【 1154 】

実施例 371

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 371A ステップ 1 : 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、2 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 1.30 g、8.0 mmol ) および 4,4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1.0 g、8.0 mmol ) を反応させ、3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 1.23 g、5.28 mmol、66% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 7.46 - 7.29 ( m, 4H ), 5.31 ( s, 1H ), 5.05 ( br s, 2H ), 1.20 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m/z 234 ( M + H )<sup>+</sup>.

20

【 1155 】

実施例 371A ステップ 2 : 実施例 118A の手順を使用して、3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 1.23 g、5.27 mmol ) およびクロロギ酸フェニル ( 2.0 mL、16.0 mmol ) を反応させ、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート ( 1.21 g、3.42 mmol、59% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.13 ( s, 1H ), 7.55 - 7.35 ( m, 6H ), 7.23 ( t, 1H ), 7.08 ( br s, 2H ), 6.34 ( s, 1H ), 1.29 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m/z 354 ( M + H )<sup>+</sup>.

30

【 1156 】

実施例 371B : 実施例 115C の手順を使用して、前ステップのカルバメート ( 105 mg、0.30 mmol ) および 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 95 mg、0.30 mmol ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 54 mg、0.094 mmol、31% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.10 ( s, 1H ), 8.68 ( s, 1H ), 8.44 ( s, 1H ), 7.79 ( s, 1H ), 7.58 - 7.32 ( m, 8H ), 7.24 ( d, 1H ), 6.37 ( s, 1H ), 3.98 ( s, 6H ), 1.25 ( s, 9H ); LC - MS ( ESI ) m/z 573 ( M + H )<sup>+</sup>.

40

【 1157 】

実施例 372

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素の調製

50

実施例 115C の手順を使用して、実施例 371A に記載されるカルバメート (105 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (90 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (58 mg、0.10 mmol、35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.57-7.39 (m, 8H), 7.16 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1158】

## 実施例 373

1-(3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例 373A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、4-(トリフルオロメチル)-フェニルヒドラジン (1.41 g、8.0 mmol) および 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (1.0 g、8.0 mmol) から標題化合物を調製し、3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (1.36 g、4.81 mmol、60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.81 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 5.44 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【1159】

実施例 373A ステップ 2: 実施例 118A の手順を使用して、3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (1.36 g、4.80 mmol) および クロロギ酸フェニル (1.82 mL、14.4 mmol) から標題化合物を調製し、フェニル 3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (113 mg、2.80 mmol、58%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.20 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.40-7.10 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【1160】

実施例 373B: 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート (114 mg、0.28 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (84 mg、0.28 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (117 mg、0.19 mmol、69%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 4H), 7.55 (br s, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.24 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【1161】

## 実施例 374

1-(3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

50

実施例 115C の手順を使用して、実施例 373A に記載されるカルバメート (121 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (41 mg、0.066 mmol、22%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 5H), 7.49-7.23 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 623 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1162】

## 実施例 375

1-(3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例 375A ステップ 1: 実施例 161A ステップ 3 の手順を使用して、2-(トリフルオロメチル)-フェニルヒドラジン (1.41 g、8.0 mmol) および 4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (1.0 g、8.0 mmol) から標題化合物を調製し、3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (1.45 g、5.12 mmol、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.86 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 1.18 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【1163】

実施例 375A ステップ 2: 実施例 118A の手順を使用して、3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン (1.45 g、5.12 mmol) および クロロギ酸フェニル (1.95 mL、15.4 mmol) から標題化合物を調製し、フェニル 3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (1.46 g、3.62 mmol、71%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.20 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 1.25 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【1164】

実施例 375B: 実施例 115C の手順を使用して、前ステップからのカルバメート (121 mg、0.30 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン (94 mg、0.30 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素 (120 mg、0.19 mmol、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99-7.79 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.23 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 623 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【1165】

## 実施例 376

1-(3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素の調製

50

実施例 115C の手順を使用して、実施例 375A のカルバメート (114 mg、0.28 mmol) および 3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (84 mg、0.28 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)尿素 (101 mg、0.17 mmol、59%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.23 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【1166】

## 実施例 377

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-イル)尿素の調製

実施例 377A ステップ 1: 水中の 10% メタノール (20 mL) の混合物中の (実施例 137A ステップ 1 に記載されるようにして調製された) 3-オキソ-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)プロパンニトリル (1 g、5.65 mmol)、硫酸ヒドロキシルアミン (1.11 g、6.78 mmol)、および炭酸水素ナトリウム (1.2 g、14.13 mmol) の混合物を 65 で 15 時間加熱した。室温への冷却後、混合物を濃塩酸で pH 1 に調節し、2 つの等しい 10 mL バッチに分離して、攪拌棒を装着した 2 つの別々の 20 mL マイクロ波バイアルに入れた。密封後、各バッチを Biota g e マイクロ波合成機に入れて、(攪拌しながら) 140 で 5 分間加熱した。各バッチを冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。双方の処理済バッチを合わせて真空内で濃縮し、水溶液をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を鹹水で洗浄し分離して、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させて濾過した。真空内濃縮によって 5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-アミン (687 mg、64%) を淡黄色固体として得て、それをさらなる精製なしに用いた。LC-MS (ESI) m/z 193 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【1167】

実施例 377A ステップ 2: 0 の 5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-アミン (687 mg、3.58 mmol) および炭酸カリウム (987 mg、7.0 mmol) の乾燥ジクロロメタン (30 mL) 中の攪拌される混合物に、無水ジクロロメタン (5 mL) 中のクロロギ酸フェニル (848 mg、5.42 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温に暖めて、さらに 15 時間攪拌した。反応混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して油を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、フェニル 5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-イルカルバメート (727 mg、65%) を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.34 (br s, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 1.45-1.56 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 313 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【1168】

実施例 377B: 実施例 115C の手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン (90 mg、0.36 mmol) および前ステップからのカルバメート (112 mg、0.36 mmol) から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソキサゾール-3-イル)尿素 (107 mg、0.21 mmol、69%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.

50

7.3 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.56 - 1.41 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1169】

## 実施例378

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン (95 mg、0.3 mmol) および実施例377Aのカルバメート (112 mg、0.36 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (5 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)イソオキサゾール - 3 - イル)尿素 (108 mg、0.20 mmol、68%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.73 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.56 - 1.45 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1170】

## 実施例379

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例379Aステップ1: 実施例161Aステップ3の手順に従って、3 - トリフルオロメチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (781 mg、4.44 mmol) および4, 4 - ジメチル - 3 - オキサペンタンニトリル (500 mg、4.0 mmol) を反応させて3 - tert - ブチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (344 mg、1.21 mmol、30%) を得た。NMRは測定しなかった。LC-MS (ESI) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1171】

実施例379Aステップ2: 実施例118Aの手順に従って、3 - tert - ブチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (344 mg、1.21 mmol) およびクロロギ酸フェニル (0.25 mL、1.82 mmol) を反応させてフェニル3 - tert - ブチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (119 mg、0.42 mmol、35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.05 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.12 (br s, 2H), 6.39 (s, 1H), 1.29 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【1172】

実施例379B: 実施例115Cの手順を使用して、前ステップからのカルバメート (114 mg、0.28 mmol) および3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリン (84 mg、0.28 mmol) から標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (107 mg、0.18 mmol、63%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23 (s, 1H), 8.55 (br s, 2H), 7.87 (br s, 2H), 7.75 (br s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.97

10

20

30

40

50

(s, 6H), 1.27 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 607 (M+H)<sup>+</sup>。

【1173】

実施例380

1-(3-tert-ブチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例379A中のカルバメート(121mg、0.30mmol)および3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg、0.30mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-tert-ブチル-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(105mg、0.17mmol、56%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.24 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.45-7.23 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 1.28 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 623 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【1174】

実施例381

1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素の調製

(実施例125Aステップ1~3に記載されるようにして調製された)フェニル3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(95mg、0.35mmol)、(実施例115Bに記載されるようにして調製された)3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(100mg、0.319mmol)、およびN,N-4-(ジメチルアミノ)ピリジン(10mg、0.082mmol)のTHF(5mL)中の混合物を室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、それをジクロロメタン(10mL)と水(10mL)の間で分配した。有機層を分離し硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下での濃縮により固体を得て、それをメタノールと共に磨砕して、1-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)尿素(50mg、32%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.52 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.68 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z 491 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【1175】

実施例382

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)尿素の調製

実施例382A:実施例229Aに記載される3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-アミン(165mg、1.08mmol)および炭酸カリウム(359mg、2.6mmol)の無水THF(3mL)中の溶液に、4-クロロクロロギ酸フェニル(763mg、4mmol)をTHF(2mL)中の溶液として滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去して残留物をDCMに取り込み、水および鹹水で洗浄して、有機相を合わせて乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(9:1のヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、フェニル4-クロロフェニル3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(239mg、78%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.95 (s, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 2H), 7.15 (d, J=9Hz, 2

40

50

H), 8.91 (br s, 1H)。

【1176】

実施例382B: 実施例115Bに記載されるようにして調製された3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(92mg, 0.3mmol)のTHF(3ml)中の溶液に、DMAP(18mg, 0.15mmol)および前ステップに記載されるフェニル4-クロロフェニル3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イルカルバメート(92mg, 0.33mmol)を添加した。減圧下での濃縮により残留物を得て、それを無水ジエチルエーテルおよびMeOHと共に磨砕して、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)尿素(112mg, 76%)を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.76 (s, 6H), 6.49 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.59 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); LC-MS (ESI)  $m/z$  492 (M+H) $^+$ 。

【1177】

実施例383

1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)アニリン(94mg, 0.3mmol)および実施例137Aからのカルバメート(116mg, 0.3mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルチオ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(160mg, 0.26mmol, 88%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.28 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 1.35-1.29 (m, 4H); LC-MS (ESI)  $m/z$  607 (M+H) $^+$ 。

【1178】

実施例384

1-(3-(7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素の調製

実施例384A: 室温の無水THF(50mL)中の炭酸セシウム(2.99g, 9.20mmol)の攪拌されるスラリーに、3-アミノフェノール(1.00g, 9.17mmol)を添加した。30分間攪拌した後、(実施例6Aステップ1~5に記載されるようにして調製された)4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン(2.19g, 9.20mmol)を添加して、反応混合物を50で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して得られた固体を水(3回)、次いで酢酸エチル(3回)で洗浄して、3-(7-エトキシ-6-メトキシキナゾリン-4-イルオキシ)アニリン(1.75g, 61%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.37-6.50 (m, 3H), 5.31 (br s, 2H), 4.25 (q,  $J=7\text{ Hz}$ , 2H), 3.97 (s, 3H), 1.44 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 3H); LC-MS (ESI)  $m/z$  312 (M+H) $^+$ 。

【1179】

実施例384B: 実施例115Cの手順を使用して、実施例161AまたはBに記載されるカルバメート(70mg, 0.20mmol)および前ステップからのアニリン(62mg, 0.20mmol)から標題化合物を調製し、1-(3-(7-エトキシ-6-

メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)尿素 (30 mg、0.053 mmol、26%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 7H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.98 (s, 6H), 1.44 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1180】

## 実施例385

1 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素の調製 10

実施例115Cの手順を使用して、実施例384A (62 mg、0.2 mmol)および実施例42A (78 mg、0.26 mmol)に記載されるアニリンから標題化合物を調製し、1 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (3 - (2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素 (73 mg、0.15 mmol、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.38 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.66 (d, 6H), 1.44 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 482 (M+H)<sup>+</sup>。 20

## 【1181】

## 実施例386

1 - (5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例162Aに記載されるカルバメート (60 mg、0.20 mmol)および実施例384Aに記載されるアニリン (62 mg、0.20 mmol)から標題化合物を調製し、1 - (5 - (1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (28 mg、0.055 mmol、27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) 8.49 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (t, 3H); LC-MS (ESI) m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>。 30

## 【1182】

## 実施例387

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製 40

実施例115Cの手順を使用して、実施例153Aに記載されるカルバメート (67 mg、0.20 mmol)および実施例384Aに記載されるアニリン (62 mg、0.2 mmol)を使用して標題化合物を調製し、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素 (42 mg、0.076 mmol、38%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 6H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.26 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z 553 (M+H)<sup>+</sup>。 50

## 【 1 1 8 3 】

## 実施例 3 8 8

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 3 8 8 A : 室温の無水 THF ( 5 0 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 3 5 0 m g の鉍物油中の 6 0 % 分散体、8 . 8 0 m m o l ) の攪拌されるスラリーに、3 - アミノベンゼンチオール ( 1 . 0 0 g、9 . 1 7 m m o l ) を添加した。3 0 分間攪拌した後、( 実施例 6 A ステップ 1 ~ 5 に記載されるようにして調製された ) 4 - クロロ - 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン ( 1 . 9 1 g、8 . 0 3 m m o l ) を添加して、反応混合物を室温でさらに 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、得られた固体を水 ( 3 回 )、次に酢酸エチル ( 3 回 ) で洗浄して、3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) アニリン ( 2 . 3 6 g、9 0 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 3 1 ( m , 2 H ) , 7 . 1 3 ( m , 1 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 6 . 7 2 - 6 . 7 4 ( m , 2 H ) , 5 . 3 1 ( b r s , 2 H ) , 4 . 2 5 ( q , J = 7 H z , 2 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( t , J = 7 H z , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 3 2 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

10

## 【 1 1 8 4 】

実施例 3 8 8 B : 実施例 1 1 5 C の手順を使用して、実施例 1 6 2 A のカルバメート ( 6 0 m g、0 . 2 0 m m o l ) および前ステップからのアニリン ( 6 6 m g、0 . 2 0 m m o l ) を使用して標題化合物を調製し、1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 6 1 m g、0 . 1 2 m m o l、5 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 7 0 ( s , 1 H ) , 9 . 0 2 ( s , 1 H ) , 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 2 7 ( m , 5 H ) , 6 . 7 8 ( s , 1 H ) , 4 . 7 1 ( s , 2 H ) , 4 . 5 6 ( s , 2 H ) , 4 . 2 5 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( t , 3 H ) , 1 . 3 2 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 3 0 ( M + H ) <sup>+</sup>

20

## 【 1 1 8 5 】

## 実施例 3 8 9

1 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 1 1 5 C の手順を使用して、実施例 3 8 8 A に記載されるアニリン ( 6 5 m g、0 . 2 m m o l ) および実施例 4 2 A からのカルバメート ( 7 8 m g、0 . 2 6 m m o l ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - ( 7 - エトキシ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 8 1 m g、0 . 1 6 m m o l、8 1 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 0 . 4 0 ( s , 1 H ) , 9 . 1 0 ( s , 1 H ) , 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 6 ( d , 1 H ) , 7 . 4 6 ( t , 1 H ) , 7 . 3 4 - 7 . 2 9 ( m , 3 H ) , 6 . 1 6 ( s , 1 H ) , 4 . 2 6 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 6 6 ( d , 6 H ) , 1 . 4 3 ( t , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 4 9 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

30

40

## 【 1 1 8 6 】

## 実施例 3 9 0

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素の調製

実施例 1 1 5 C の手順を使用して、実施例 1 5 3 A に記載されるカルバメート ( 6 7 m g、0 . 2 0 m m o l ) および実施例 2 6 0 B に記載されるアニリン ( 6 2 m g、0 . 2 0 m m o l ) から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - フェニル - 1

50

H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(47 mg、0.085 mmol、43%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.30(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.60-7.50(m, 6H), 7.45-7.36(m, 3H), 7.20(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.42(s, 1H), 4.25(q, 2H), 3.98(s, 3H), 1.43(t, 3H), 1.24(s, 9H); LC-MS(ESI)m/z 553(M+H)<sup>+</sup>。

## 【1187】

## 実施例391

1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)尿素の調製

10

実施例115Cの手順を使用して、実施例161AまたはBに記載されるカルバメート(70 mg、0.20 mmol)および実施例260Bに記載されるアニリン(62 mg、0.20 mmol)から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)尿素(39 mg、0.069 mmol、35%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.30(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.60-7.50(m, 6H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.20(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(s, 1H), 4.24(q, 2H), 3.99(s, 3H), 1.42(t, 3H); LC-MS(ESI)m/z 565(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【1188】

## 実施例392

1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素の調製

実施例115Cの手順を使用して、実施例260Bに記載されるアニリン(62 mg、0.2 mmol)および実施例42Aに記載されるカルバメート(78 mg、0.26 mmol)から標題化合物を調製し、1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 5 - イル)尿素(72 mg、0.15 mmol、75%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.38(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.39(s, 1H), 7.31(d, 1H), 6.99(d, 1H), 6.15(s, 1H), 4.24(q, 2H), 4.00(s, 3H), 1.66(d, 6H), 1.43(t, 3H); LC-MS(ESI)m/z 482(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【1189】

## 実施例393

1 - ( 5 - ( 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素の調製

40

実施例115Cの手順を使用して、実施例162Aに記載されるカルバメート(60 mg、0.20 mmol)および実施例260Bに記載されるアニリン(62 mg、0.20 mmol)から標題化合物を調製し、1 - ( 5 - ( 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)イソオキサゾール - 3 - イル) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル)尿素(32 mg、0.062 mmol、31%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, MeOD) 8.45(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.38-7.35(m, 2H), 7.29-7.24(m, 2H), 6.97-6.93(m, 2H), 6.64(s, 1H), 4.67(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.20(q, 2H), 4.01(s, 3H), 1.4

50

9 ( t , 3 H ) , 1 . 3 8 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 1 4 ( M + H )  
+。

【 1 1 9 0 】

実施例 3 9 4

1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) - 3 -  
( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 1 1 5 C の手順を使用して、実施例 2 6 2 A に記載されるアニリン ( 6 5 m g 、  
0 . 2 m m o l ) および実施例 4 2 A のカルバメート ( 7 8 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) から  
標題化合物を調製し、1 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル  
チオ ) フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - フルオロプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール -  
5 - イル ) 尿素 ( 7 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 7 1 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M  
H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 0 . 4 0 ( s , 1 H ) , 9 . 0 9 ( s , 1 H ) , 8 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 - 7 . 2 3 ( m , 5 H ) , 6 . 1 6 ( s , 1 H ) , 4 . 2 6 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 6 6 ( d , 6 H ) , 1 . 4 4 ( t , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 4 9 8 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

【 1 1 9 1 】

実施例 3 9 5

1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール -  
3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェ  
ニル ) 尿素の調製

実施例 1 1 5 C の手順を使用して、実施例 1 6 2 A に記載されるカルバメート ( 6 0 m  
g 、 0 . 2 0 m m o l ) および実施例 2 6 2 A に記載されるアニリン ( 6 6 m g 、 0 . 2  
0 m m o l ) から標題化合物を調製し、1 - ( 5 - ( 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチルプ  
ロパン - 2 - イル ) イソオキサゾール - 3 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 - エトキシ - 7 - メ  
トキシキナゾリン - 4 - イルチオ ) フェニル ) 尿素 ( 5 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l 、 4  
7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 6 9 ( s , 1 H ) , 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 7 . 8 4 ( s , 1 H ) , 7 . 5 2 - 7 .  
2 7 ( m , 5 H ) , 6 . 7 7 ( s , 1 H ) , 4 . 7 1 ( s , 2 H ) , 4 . 5 4 ( s , 2 H ) , 4 . 2 3 ( q , 2 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 3 ( t , 3 H ) , 1 . 3 4 ( s , 3 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 5 3 0 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

30

【 1 1 9 2 】

実施例 3 9 6

( 1 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオ  
キシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 5 - イル ) 尿素の調製

実施例 2 7 4 B に記載される 1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピ  
ラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ )  
フェニル ) 尿素の合成手順に従って、フェニル 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トリル -  
1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを実施例 1 6 1 のフェニル 1 - フェニル - 3 -  
( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換え、3 - ( 6 , 7 -  
ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリンを実施例 2 5 0 の 3 - ( 6 -  
メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン ( 0  
. 0 7 5 g 、 3 2 % ) で置き換えて、1 - ( 3 - ( 6 - メトキシ - 7 - ( 2 - モルホリノ  
エトキシ ) キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 - フェニル - 3 - ( トリ  
フルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H  
z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 2 . 8 0 ( t , 2 H ) , 3 . 3 4 ( m , 4 H ) , 3 . 6 0 ( m , 4 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 4 . 3 3 ( t , 2 H ) , 6 . 8 7 ( s , 1 H ) , 6 . 9  
6 ( d , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d , 1 H ) , 7 . 3 8 ( t , 1 H ) , 7 . 4 3 ( s , 1 H ) , 7 . 5 5 - 7 . 6 1 ( m , 7 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 8 . 8 0 ( s , 1 H ) , 9  
. 3 3 ( s , 1 H ) ; L C - M S ( E S I ) m / z 6 5 0 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

50

## 【1193】

## 実施例397

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素の調製

実施例397Aステップ1：実施例274Bに記載される1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) 尿素の合成手順に従って、3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)アニリンを4 - フルオロ - 3 - メトキシアニリンで置き換え、フェニル3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートを実施例161の1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメートで置き換えて、1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0.153 g、収率62%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.84 (s, 3H), 6.17 (m, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.86 (t, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 3H); LC - MS (ESI) m/z 395 (M + H)<sup>+</sup>。

10

## 【1194】

実施例397Aステップ2：氷水浴中のDCM (30 mL) 中の1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0.985 g、2.5 mmol) の溶液に、DCM (25 mL) 中のBBr<sub>3</sub>の1.0 M溶液を滴下してそれを2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で急冷し、DCMで抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濃縮した。溶出剤としてEtOAc - ヘキサンの混合物を使用してシリカゲルカラム上で粗生成物を精製し、フェニル1 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0.327 g、34%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 6.59 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); LC - MS (ESI) m/z 381 (M + H)<sup>+</sup>。

20

30

## 【1195】

実施例397B：1 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0.22 g、0.58 mmol) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.325 g、1 mmol) のTHF (10 mL) 中の混合物を室温で1時間攪拌した後、それに4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (0.13 g、0.58 mmol) を添加した。それを40 °Cで14時間攪拌した。混合物を水で急冷してDCMで抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させて濃縮した。溶出剤としてEtOAc - ヘキサンの混合物を使用してシリカゲルカラム上でそれを精製し、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (0.064 g、収率19%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (m, 6H), 7.67 (dd, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.32 (s, 1H); LC - MS (ESI) m/z 569 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【1196】

## 実施例398

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) 尿素

50

## の調製

実施例 398A ステップ 1: 15 mL の乾燥トルエン中の 5 - プロモ - 2 - メトキシ - ピリジン (1.1 g、5.85 mmol) をベンゾフェノンヒドラゾン (1.25 g、6.45 mmol)、(2 - ビフェニル)ジ - tert - ブチルホスフィン (55 mg、0.18 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (845 mg、8.80 mmol)、および Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg、0.06 mmol) で処理した。マイクロ波中において 120 °C で 5 分間加熱して、EtOAc/H<sub>2</sub>O (3 × 100 mL EtOAc、1 × 100 mL H<sub>2</sub>O、1 × 100 mL 鹼水) を使用して抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を使用して乾燥させ、次にフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、2 ~ 10% MeOH/DCM) によって精製し、5 - (2 - (ジフェニルメチレン)ヒドラジニル) - 2 - メトキシピリジン (1.20 g、3.96 mmol、68%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 - 7.29 (m, 11H), 6.70 (d, 1H), 3.77 (s, 3H); LC - MS (ESI) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1197】

実施例 398A ステップ 2: 実施例 303A ステップ 2 に記載される手順に従って、5 - (2 - (ジフェニルメチレン)ヒドラジニル) - 2 - メトキシピリジン (1.20 g、3.96 mmol) を 4, 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル (740 mg、5.90 mmol) および 6N HCl (3.3 mL、20.0 mmol) で処理した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、20 ~ 100% の EtOAc/ヘキサン) による精製によって、3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (736 mg、2.99 mmol、76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.31 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1198】

実施例 398A ステップ 3: 実施例 118A の手順に従って、3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (736 mg、2.98 mmol) をクロロギ酸フェニル (1.50 mL、12.0 mmol) で処理して、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (665 mg、1.82 mmol、61%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.07 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.08 (br s, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 1.27 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1199】

実施例 398B: 実施例 115C の手順に従って、フェニル 3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート (110 mg、0.3 mmol) を (実施例 113A に記載されるようにして調製された) 3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ) アニリン (89 mg、0.30 mmol) で処理して、1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルオキシ)フェニル) 尿素 (74 mg、0.13 mmol、44%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.14 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LC - MS (ESI) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>。

+

## 【1200】

## 実施例399

1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - エチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)尿素の調製

(実施例352Aステップ3に記載されるようにして調製された)フェニル3 - エチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イルカルバメート(0.15g、0.50mmol)および(実施例115Bに記載されるようにして調製された)3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)アニリン(0.16g、0.50mmol)のDMSO(2mL)中の攪拌される混合物を70℃で15時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(2×20mL)で洗浄した。有機層を分離して硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して油を得て、それをジエチルエーテルから再結晶化した。さらに(0.5%アンモニアを含有するジクロロメタン中の8%メタノールの混合物で溶出される)分取シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる精製によって、1 - (3 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イルチオ)フェニル) - 3 - (3 - エチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)尿素(90mg、35%)を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.38(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.17 - 7.53(m, 10H), 6.30(s, 1H), 3.98(s, 6H), 2.56(m, 2H), 1.19(m, 3H); LC-MS(ESI)m/z 527(M+H)<sup>+</sup>

10

20

## 【1201】

## 実施例400

化合物とRAFキナーゼ間の相互作用の結合定数(K<sub>d</sub>)を測定するための競合結合アッセイ

本明細書で使用される競合結合アッセイは、Fabian et al. Nature Biotechnology 2005, 23, 329-336に記載されるように開発、検証、実施された。キナーゼはT7ファージへの融合物(Fabianら、または国際公開第04/015142号パンフレットを参照されたい)として生成され、または代案としては、キナーゼはHEK-293細胞中で発現され、引き続いてPCR検出のためにDNAで標識される(国際公開第08/005310号パンフレットを参照されたい)。結合アッセイのためには、ストレプトアビジン被覆磁性ビーズを室温で30分間ビオチン化アフィニティリガンドで処理し、アフィニティ樹脂を作り出した。リガンド結合ビーズを過剰なビオチンでブロックし、ブロッキング緩衝液(SeaBlock(Pierce)、1%BSA、0.05%Tween20、1mM DTT)で洗浄して、非結合リガンドを除去して非特異結合を低下させた。1×結合緩衝液(20%SeaBlock、0.17×PBS、0.05%Tween20、6mM DTT)中に、キナーゼ、リガンド結合アフィニティビーズ、および試験化合物を組み合わせて、結合反応をアセンブルした。試験化合物をDMSO中の100×貯蔵液として調製し、水性環境に迅速に希釈した。試験化合物を欠く対照アッセイにDMSOを添加した。一次スクリーン相互作用をポリプロピレン384ウェルプレート内で最終体積34μLで実施した一方、K<sub>d</sub>測定はポリスチレン96ウェルプレート内で最終体積135μLで実施した。アッセイプレートを室温で振盪しながら、結合反応が平衡状態に達するのに十分な長さである1時間にわたりにインキュベートし、アフィニティビーズを洗浄緩衝液(1×PBS、0.05%Tween20)で徹底的に洗浄して、非結合タンパク質を除去した。次にビーズを溶出緩衝液(1×PBS、0.05%Tween20、2μM非ビオチン化アフィニティリガンド)に再懸濁して、室温で振盪しながら30分間インキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度を定量的PCRによって測定した。各キナーゼを各化合物に対して個々に試験した。11個の連続3倍希釈を使用してK<sub>d</sub>を測定した。酵素パネルに対する化合物の選択性の定量的測定である選択性スコアは、それに対して化合物が設定された基準(例えば100n

30

40

50

M以下の結合定数)を満たす酵素の数を、試験された酵素の総数で除することで、化合物について計算されてもよい。表1は、阻害剤を欠く陰性対照(DMSOのみ)と比較して、化合物がそれに対して65%以上の阻害を示したキナーゼの数を、変異型を除く試験された別々のキナーゼ数290によって除することで、各化合物について計算されたキナーゼ選択性スコアS35を提供する。(より大きなキナーゼパネルで試験された化合物は、S35スコアの隣の星印(\*)で示されるように除数が321である(すなわちより大きなパネルは変異型を除いて321種の異なるキナーゼを含有する)ことに留意されたい)。

#### 【1202】

##### 実施例401

##### MEKリン酸化ELISA

MEK1リン酸化ELISA(Biosource、MEK1[pSpS218/222]キット、カタログ番号KHO0321)を使用して、本明細書で提供される化合物の存在下における、A375ヒトメラノーマ細胞系中のMEK1リン酸化の阻害を測定した。A375細胞系は野生型N-Rasを含有するが、V600E突然変異がある構成的に活性なBRAFを有する。リン酸化および非リン酸化MEK1の双方の量を測定するために、総MEK ELISA(Biosource、tMEKキット、カタログ番号KHO0291)もまた並行して実施した。

#### 【1203】

(American Type Culture Collectionからの)A375細胞を96ウェルプレート内の10%ウシ胎仔血清(Omega Scientific)添加DMEM(Mediatech)中にウェルあたり50,000細胞で播種して、10%CO<sub>2</sub>の恒温器内において37°Cで一晩インキュベートした。次に細胞をPBSで洗浄し、一晩培養するために培養液を0.5%FBSで置き換えた。DMSO中の試験化合物の溶液を異なる濃度で各ウェルに添加し、または代案としては、陽性対照(このホスホ-MEKアッセイで20nM未満のIC<sub>50</sub>を有するあらかじめ測定された内部化合物)または陰性対照(DMSO)の溶液を異なる濃度でウェルに添加した。細胞を化合物または対照と共に、37°Cで2時間インキュベートした。化合物溶液を吸い出して、細胞を冷PBSで洗浄した。次にホスファターゼ阻害剤(カタログ番号FNN0011、Invitrogen)とプロテアーゼ阻害剤(カタログ番号11873580001、Roche Applied Science)とを含有する細胞抽出緩衝液によって、細胞を低温で30分間溶解した。プレートを30分間遠心分離して細胞残骸をペレット化した。透明溶解液を96ウェルNuncプレートに移し、カタログ番号KHO0321またはKHO0291で製造業者が述べるELISAプロトコルに従った。ELISAプレートリーダーを使用して、反応を450nmで読み取った。MEK1リン酸化の%阻害を各化合物について各濃度で測定し、MEK1リン酸化50%を抑制するのに要する試験化合物濃度(IC<sub>50</sub>)を計算した。結果を表1に要約する。

#### 【1204】

##### 実施例402

##### A375増殖アッセイ

A375細胞(野生型N-Rasを含有するがV600E突然変異がある構成的に活性なBRAFもまた有するヒトメラノーマ細胞系に由来し、ATCCから得られる)を96ウェルTC処理プレート内の10%ウシ胎仔血清(Omega-Scientific)を含有するM3培養液(Mediatech Cell grow)に、ウェルあたり10,000細胞で播種して、37°C恒温器内において10%CO<sub>2</sub>下で一晩インキュベートした。翌日、一晩の培養のために、培養液を0.5%FBS添加M3で置き換えた。3日めにDMSO中の試験化合物溶液を各ウェルに異なる濃度で添加し、または代案としては、DMSO中の陽性対照(ホスホ-MEKアッセイで20nM未満のIC<sub>50</sub>を有するあらかじめ測定された内部化合物)、または陰性対照(DMSO)の溶液を異なる濃度でウェルに添加した。細胞を化合物または対照と共に、10%CO<sub>2</sub>下37°Cで72時間培

10

20

30

40

50

養した。培養に続いて、化合物または対照を含有する各ウェルにCell Titer Blue reagent (Promega)を添加し、次に10%CO<sub>2</sub>下37℃で3時間培養した。SoftMax Proを使用して、励起560nmおよび発光590nmの蛍光により増殖を測定した。増殖の%阻害を各濃度で各化合物について測定し、50%の細胞増殖抑制に要する試験化合物濃度(IC<sub>50</sub>)を計算した。結果を表1に要約する。

【1205】

改変は当業者には明らかとなるであろう。したがって権利請求される主題は、添付の特許請求の範囲のみによって限定されることが意図される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 バグワット、シュリパッド エス .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 キャンベル、ブライアン、ティー .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 チャオ、キ  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 ファラオニ、ラファエラ  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 ホラデイ、マーク、ダブリュー .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 ライ、アンディリー、ジー .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 ローボトム、マーティン、ダブリュー .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 セッティ、エドゥアルド  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー  
ブルバード
- (72)発明者 スプランクル、ケリー、ジー .  
アメリカ合衆国、 9 2 1 2 1 カリフォルニア州、サン ディエゴ、 4 2 1 5 ソレント バリー

## ブルバード

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0244120 (US, A1)  
国際公開第00/043366 (WO, A1)  
国際公開第02/088110 (WO, A1)  
国際公開第97/017329 (WO, A1)  
LOWINGER T B, DESIGN AND DISCOVERY OF SMALL MOLECULES TARGETING RAF-1 KINASE, CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, NL, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, 2002年 1月 1日, V8 N25, P2269-2278

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 413/12  
C07D 413/14  
A61K 31/517  
A61K 31/5377  
A61K 31/541  
CAplus/REGISTRY (STN)