

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5997143号  
(P5997143)

(45) 発行日 平成28年9月28日 (2016.9.28)

(24) 登録日 平成28年9月2日 (2016.9.2)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07D 498/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 498/04	105
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 498/04	CSP
<b>A61P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 43/00	111
<b>A61K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 35/00	
<b>C12N 9/99</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/519	

請求項の数 10 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-521070 (P2013-521070)  
 (86) (22) 出願日 平成23年7月20日 (2011.7.20)  
 (65) 公表番号 特表2013-533276 (P2013-533276A)  
 (43) 公表日 平成25年8月22日 (2013.8.22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/062453  
 (87) 国際公開番号 W02012/013557  
 (87) 国際公開日 平成24年2月2日 (2012.2.2)  
 審査請求日 平成26年7月15日 (2014.7.15)  
 (31) 優先権主張番号 10171375.8  
 (32) 優先日 平成22年7月30日 (2010.7.30)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 307012403  
 ネルビアーノ・メデイカル・サイエンシー  
 ズ・エツセ・エルレ・エルレ  
 イタリア国、20014・ネルビアーノ (ミラノ)、  
 ビアーレ・パストゥール・10  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 カルダレッツリ, マリーナ  
 イタリア国、イ-20152・ミラン、  
 ビア・デツレ・フォルツエ・アルマテ、260  
 (72) 発明者 ベリア, イタロ  
 イタリア国、イ-20014・ネルビアーノ、  
 ビア・サンタンナ、16

最終頁に続く

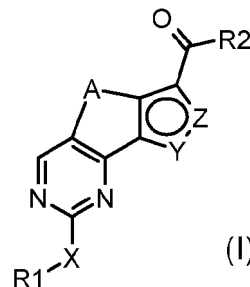
(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ活性の調整剤としてのイソオキサゾローキナゾリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



〔式中、

YはOであり、ZはNであるか、またはYはNであり、ZはOであり；

Xは、NHであり；

R1は、場合により置換されたアリアルであり；

R2は、-NR'R''であり、ここで、R'は水素であり、およびR''は水素であるか、または、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>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、アリアルおよびアリー

ルアルキルから選択される場合により置換された基であり；

Aは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$  および  $-CH=CH-$  から選択される二価の基であり；

前記 R<sup>1</sup> 基および R<sup>n</sup> 基は、自由な位置で、独立して、ハロゲン原子、ニトロ、オキソ基 (=O)、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニルアルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートおよびアルキルホスホネートから選択される1つ以上の基によって場合により置換されていてもよく、R<sup>1</sup> 基および/または R<sup>n</sup> 基が上述の基で置換されている場合、適切な場合はいつでも、上述のそれぞれの基は、さらに1つ以上の上述の基で置換されていてもよい。]

の化合物およびこの医薬的に許容される塩。

【請求項2】

以下：

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

8-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

5,5-ジメチル-8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}-2-メトキシフェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-[(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル } カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - { [ ( 2 S ) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ( メチル ) アミノ } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [

10

20

30

40

50

4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

10

N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

N - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

20

N - [ ( 1 R ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、および

5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはこの医薬的に許容される塩。

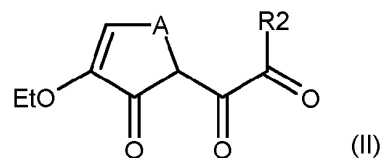
【請求項 3】

30

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物またはこの医薬的に許容される塩を調製する方法であって、この方法が、

( 工程 A 1 ) 式 ( I I ) :

【化 2】

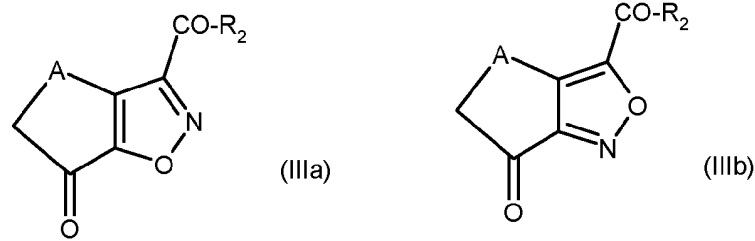


[ 式中、R 2 は、O - ( C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> アルキル ) であり、A は、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -、- C H <sub>2</sub> - C ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - および - C ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - から選択される二価の基である。]

40

の化合物と、ヒドロキシルアミン H O - N H <sub>2</sub> · H C l とを、場合により、C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> アルキルアルコール存在下で反応させ、得られた化合物 ( I I I a ) および ( I I I b )

## 【化3】



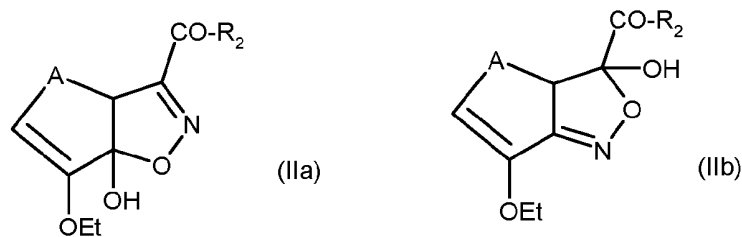
〔式中、R<sub>2</sub>およびAは、上に定義されるとおりである。〕

を分離すること；または

(工程A1/a)上に定義される式(II)の化合物と、ヒドロキシルアミンHO-NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとを、酢酸およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアルコール中で反応させ、次いで、1種類の化合物を分離し；

(工程A1/b)得られた式(IIa)および(IIb)：

## 【化4】



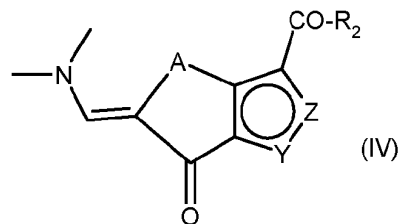
〔式中、R<sub>2</sub>およびAは、上に定義されるとおりである。〕

の化合物を酸性条件で脱水し、上に定義される式(IIIa)および(IIIb)の化合物を得ること；

(工程A2)工程A1または工程A1/bで得られた式(IIIa)または(IIIb)の化合物と、N-N-ジメチルホルムアミド誘導体とを反応させること；

(工程A3)得られた式(IV)：

## 【化5】



〔式中、YおよびZは、請求項1に定義されるとおりであり、R<sub>2</sub>およびAは、上に定義されるとおりである。〕

の化合物と、式(V)：



〔式中、R<sub>1</sub>は、請求項1に定義されるとおりであり、Xは、請求項1に定義されるとおりである。〕

の化合物とを反応させ、式(I)：

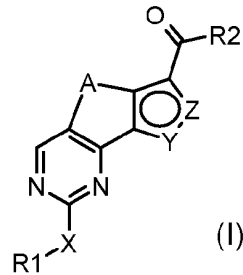
10

20

30

40

## 【化6】



〔式中、R<sub>1</sub>、YおよびZは、上に定義されるとおりであり、R<sub>2</sub>は、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)であり、Aは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-および-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-から選択される二価の基であり、Xは、上に定義されるとおりである。〕

の化合物を得て、上に定義される式(I)の化合物を、請求項1に記載の式(I)の化合物に変換し、所望の場合、請求項1に記載の式(I)の化合物を、この医薬的に許容される塩に変換するか、または塩を、遊離の請求項1に記載の化合物(I)に変換することを含む、方法。

## 【請求項4】

請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、請求項3に記載の(工程A3)で得られた式(I)の化合物を、請求項1に記載の式(I)の対応する化合物に変換することが、以下の方法：

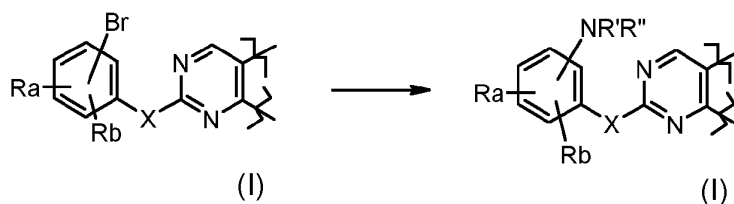
(変換a) R<sub>2</sub>が-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である式(I)の化合物を、酸条件または塩基条件での加水分解によって、R<sub>2</sub>がヒドロキシル基である式(I)の対応する化合物、または対応する塩に変換すること；

(変換b) R<sub>2</sub>が-OHである式(I)の化合物または対応する塩を、塩基性条件下、適切な縮合剤存在下での式R'R''-NH(VI)(R'およびR''は、上に定義されるとおりである。)のアミンとの反応によって、R<sub>2</sub>が-NR'R''基(R'およびR''が請求項1に定義されるとおりである。)である式(I)の対応する化合物に変換すること；

(変換c) R<sub>2</sub>が-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)である式(I)の化合物を、式R'R''-NH(VI)のアミンを用いて、(変換b)に定義されるように処理することによって、R<sub>2</sub>が-NR'R''基であり、R'およびR''が請求項1に定義されるとおりである式(I)の対応する化合物に変換すること、

(変換d) Xが請求項1に定義されるとおりであり、R<sub>1</sub>が臭素で置換されたアリール、即ち、フェニルである式(I)の化合物を、式R'R''-NH(VI)のアミンを用いて、(変換b)に定義されるように処理することによって、R<sub>1</sub>がNR'R''で置換されたアリール、即ち、フェニルである式(I)の対応する化合物に変換すること

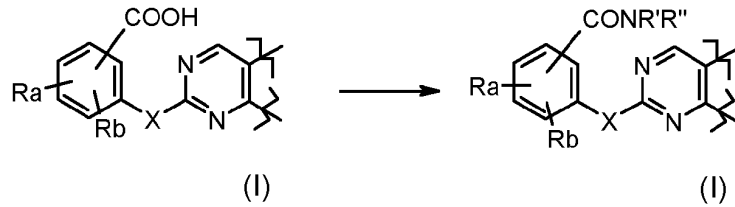
## 【化7】



〔式中、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、独立して、ハロゲン原子(臭素を除く)、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カル



## 【化 9】



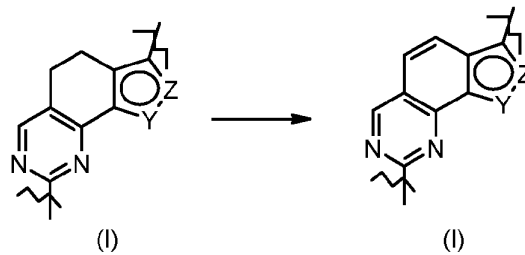
〔式中、R a および R b は、(変換 e) に定義されるとおりである。〕、

(変換 g) A が -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基である式 (I) の化合物を、Pd 触媒または Pt 触媒存在下、脱水操作条件で、または、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノ

10

ン (DDQ) を用い、A が -CH=CH-基である式 (I) の対応する化合物に変換すること、

## 【化 10】



20

の 1 つによって行われることを特徴とする、方法。

## 【請求項 5】

タンパク質キナーゼ活性を阻害するインビトロ法であって、タンパク質と、有効量の請求項 1 に記載の式 (I) の化合物とを接触させることを含む、方法。

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の治療に有効な量の式 (I) の化合物またはこの医薬的に許容される塩と、少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤、担体および / または希釈剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 7】

1 種以上の化学療法剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはこの医薬的に許容される塩、または請求項 6 に記載のこの医薬組成物と、1 種以上の化学療法剤とを、抗癌治療への同時使用、別個の使用または連続的な使用のための組み合わせ調製物として含む、製品またはキット。

## 【請求項 9】

医薬品として使用するための、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはこの医薬的に許容される塩。

## 【請求項 10】

抗癌活性を有する医薬品の製造における、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはこの医薬的に許容される塩の使用。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、タンパク質キナーゼの活性を調整する置換イソキサゾロ-キナゾリン化合物に関する。従って、本発明の化合物は、調節不全のタンパク質キナーゼ活性によって引き起こされる疾患を治療するのに有用である。また、本発明は、これらの化合物を調製するための方法、これらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物を含む医薬組成物を利用し、疾患を治療する方法も提供する。

## 【背景技術】

50



## 【0002】

タンパク質キナーゼ (PK) の機能不全は、多くの疾患の特徴である。ヒトの癌に関する癌遺伝子および癌原遺伝子の多くに共通するのは、PKをコードすることである。PKの活性が上がることは、良性前立腺過形成、家族性腺腫症、ポリポージス、神経線維腫、乾癬、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞の増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、術後狭窄および再狭窄のような多くの悪性ではない疾患にも関与している。

## 【0003】

PKは、炎症状態や、ウイルスおよび寄生虫の繁殖にも関与している。PKは、神経変性障害の発病および進行に対しても、大きな役割を果たすことがある。

## 【0004】

PKの機能不全または調節不全に関する一般的な参考文献としては、例えば、*Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459-465および*Carcinogenesis* 2008, 29, 1087-1091を参照のこと。

## 【0005】

癌治療に有糸分裂阻害因子を使用することは、広範囲にわたるヒトの癌を治療するために広く受け入れられた臨床的な戦略である。タキサン (パクリタキセルおよびドセタキセル) およびビンカルカロイド類 (ピンクリスチンおよびピンブラスチン) は、有糸分裂中の細胞の成長に壊滅的な結果をもたらしつつ、微小管を安定化または不安定化することによって機能する。これらの物質は、幾つかの腫瘍に対し最初に用いられる治療薬であり、シスプラチン難治性の卵巣癌、乳癌、肺癌、膀胱癌および食道癌に2番目に用いられる治療薬である (タキサン)。しかし、細胞の移動、食作用、軸索内輸送のような手法で微小管の役割を果たすため、これらの薬剤には、末梢神経障害のような特定の毒性が頻繁に認められる。有糸分裂による成長は、全ての増殖する細胞にとって必須であり、従って、有糸分裂を標的とする癌治療であれば、一般的にさまざまな腫瘍に適用可能である。

## 【0006】

ある種のタンパク質キナーゼは、細胞周期の制御に重要な役割を果たしており、役割の幾つかは、すでに、Cdk-2およびAurora-Aを含む癌治療において治療標的とされている。有糸分裂の忠実な制御は、重要性が最も高く、正常な細胞には、細胞周期の間に染色体の完全性を維持するために、幾つかの「チェックポイント」が存在する。紡錘体形成チェックポイント (SAC) は、具体的には、細胞分割のときに2個の娘細胞に適切に染色体が別れることを必要としている。これにより、中期板に整列した姉妹染色分体が、有糸分裂紡錘体に全ての複製された染色体が両極から結合する前に分離しないようにする (Musacchio A. and Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, May; 8(5): 379-93, 2007に総説されている。)

## 【0007】

1個の整列していない染色体でさえ、SACシグナルの引き金となるのに十分であり、この経路は、厳しく制御された経路であり、最終的に、後期促進複合体/サイクロソーム (APC/C) が介在するポリユビキチン化の阻害およびサイクリンB1およびセキュリンという2つの重要な有糸分裂構成要素の分解をもたらす。セキュリンは、具体的には、姉妹染色分体が分離し、後期移行のために必要であり、一方、サイクリンB1は、マスター有糸分裂においてキナーゼCDK1が促進する有糸分裂終了を不活性化する (Musacchio A. および Salmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, May; 8(5): 379-93, 2007に総説されている。)

## 【0008】

SAC機能に何らかの役割を果たす多くのタンパク質がすでに特定されている。ヒトMPS1 (単極の紡錘体1) キナーゼ、(TTKとしても知られる。) は、確実に大きな役割を有している。MPS1は、酵母から哺乳動物にわたって高度に保存されているチロシンおよびセリン/スレオニン二重キナーゼである。ヒトゲノムは、たった1種のMPS1

10

20

30

40

50

遺伝子ファミリーメンバーしかコードしておらず、他のタンパク質キナーゼとの配列類似性は高くない。

【0009】

MPS1は、リン酸化すると、有糸分裂を上方修正し、活性化するような、細胞周期を制御する酵素である (Stucke VM, et al., *Embo J.* 21(7): 1723, 002)。

【0010】

*Saccharomyces cerevisiae*では、MPS1は、紡錘体極体の複製を制御しており (Winey M. et al., *J. Cell Biol* 114: 745, 1991)、紡錘体極体の集合を制御しており (Jones, M. H. et al., *Curr. Biol.* 15: 160, 2005)、紡錘体極体集合のチェックポイントを制御している (Weiss and Winey, *J. Cell Biol* 132: 111, 1996)。もっと高度な真核生物になると、MPS1キナーゼ活性は、主に、SACの制御および機能に関与している (Jelluma, N. et al., *Cell* 132: 233, 2008)。

【0011】

MPS1が存在しない状態でRNA干渉実験をすると、SAC機能に以下のような障害がみられた。有糸分裂の長さが短くなり、中期板が整列せず、細胞分割が速くなり、最終的には、異常な異数性発現、有糸分裂の壊滅的な失敗がみられ、もはや細胞が生存することができない (Jelluma N. et al., *Cell* 132: 233, 2008; Tighe A. et al., *J Cell Biol* 2008; Jelluma N. et al., *Plos ONE* 3(6): e2415, 2008)。さらに、これらの結果を裏付けるために、低分子ATP競合因子であるMPS1阻害剤が記載されているが、この選択性プロフィールは明らかにされておらず、主に腫瘍細胞株においてSAC機能を不活性化し、ノコダゾールおよびタキソールが介在する有糸分裂の停止を不活性化し、細胞死を促進することができたことが示されている (Schmidt et., *EMBO Rep*, 6(9): 866, 2005)。

【0012】

ほとんどの腫瘍は異数性であるが、MPS1は、癌に変異しないことがわかっており、この代わりに、膀胱癌、未分化甲状腺癌、乳癌および前立腺癌のような由来が異なる多くの腫瘍において上方修正することがわかっている (Yuan B. et al., *Clin Cancer Res*, 12(4): 1121, 2006)。さらに、CINおよび異数性腫瘍において過剰発現した上位25遺伝子について、乳癌および肺癌、髄芽腫、神経膠腫、中皮腫およびリンパ腫 (Carter SL et al., *Nat Genet*. 38(9): 1043, 2006)の臨床的な転帰を予想する特徴が発見された。最後に、転移性腫瘍において非常に多く、p53が変異した乳癌において過剰発現することが発見された (Bertheau P. et al., *Plos Med* 4(3): e90, 2007)。

【0013】

MAD2、BUBR1またはBUB1のような他のSAC要素が異なる腫瘍を上方修正するという事実 (deCarcer G. et al., *Curr Med Chem* 14(9): 969, 2007)と合わせ、異数体が多い腫瘍細胞を分離可能に保つためにSACの機能が必要であり、必須であるようであり、SAC阻害剤の腫瘍選択性は、特に、結腸、肺および乳房の上皮性悪性腫瘍のような異数体が多い腫瘍で認められる (Kops G. J. et al., *Nat. Rev Cancer*, 5: 773, 2005)。

【0014】

最後に、腫瘍を引き起こしやすいマウスにおける腫瘍形成を減らすために、重度の異数性誘発およびSAC調節不全が示されており、このことは、SACの障害によって、腫瘍成長が阻害されるという仮説を裏付けている (Weaver et al., *Cance*

10

20

30

40

50

r Cell 11(1):25, 2007)。従って、これらの理由によって、MPS 1機能を薬理的に弱めることは、幾つかの多様な癌の治療において治療利益を与える。

【0015】

小胞体(ER)のホメオスタシスは、脂質およびステロイドの合成、炭水化物およびステロイドの代謝、カルシウム濃度の調節、薬物の解毒、分泌したタンパク質の折りたたみ、ジスルフィド結合の生成およびグリコシル化のような正常な細胞機能にとって必須である。例えば、低酸素状態、グルコース不足、変異タンパク質の発現など、多くのさまざまな条件がERホメオスタシスを破壊することがある。ERホメオスタシスが揺らぐと、タンパク質の折りたたみが不良となり、ERの中に変性タンパク質が蓄積し、変性タンパク質応答(UPR)と呼ばれる生存経路が活性化する。UPRが活性化すると、ERを遮断するタンパク質合成におけるタンパク質量が減り、小胞体関連分解(ERAD)が増える。これに加え、抗酸化応答を指向する一連の転写因子の合成およびERタンパク質の合成を誘発し、ERホメオスタシスを再び確立する。広範囲の乳癌細胞株および腫瘍モデルにおいて、UPRが活性化していることが報告されており(Chen X et al, 2002; Gazit G, et al, 1999; Shen J et al, 1987; Ozawa K, et al, 2001)、腫瘍の成長と生存に寄与し、形質転換された細胞が不十分な腫瘍環境(例えば、低酸素症、大量の変性タンパク質の存在)から保護される。UPRは、キナーゼ-リボヌクレアーゼIRE 1、タンパク質キナーゼPERK(e1F2 K3)および転写因子ATF6といった3つの異なるエフェクターによって制御される。

【0016】

膵臓小胞体キナーゼ(PERK e1F2 K3)シグナル伝達は、Ser 51での翻訳開始因子e1F2の -サブユニットのリン酸化を経て、変性タンパク質応答中の細胞タンパク質の合成を弱めるのに重要な役割を果たすことが示されている(Ron D. Nature 1999, 397, 271-2749)。リン酸化されたe1F2 は、一般的なタンパク質合成を中断し、抗酸化反応においてATF4(アミノ酸代謝に関する遺伝子の発現を制御する転写因子)のような幾つかの選択された遺伝子の翻訳を促進し、転写因子、DNA損傷を誘発するタンパク質、GADD153(CHOP)の発現を促進する。ATF4は、ヒト固形腫瘍において過剰発現し、細胞株での枯渇は、明らかに腫瘍の成長を低下させる。

【0017】

e1F2 Kファミリーの異なるメンバーは、Serine 51でe1F2 をリン酸化することができ、異なるストレス条件に応答するタンパク質合成を遮断することができる。実際に、HRI(e1F2 K1)は、ヘム欠乏によって活性化され、PKR(e1F2 K2)は、ウイルス感染後に活性化され、GCN2(e1F2 K4)は、アミノ酸の枯渇中に活性化され、一方、PERK(e1F2 K3)は、ERストレスに応答する。

【0018】

最近の研究から、PERKの枯渇またはキナーゼが発現しないこと、またはe1F2のリン酸化部位の変異は、極端な低酸素状態で細胞の生存率を悪化させることが報告されている。これに加え、KRasでトランスフェクトされたPERK(-/-)MEF細胞に由来する腫瘍は、PERK(+/-)MEFに由来する腫瘍と比較して、小さく、低酸素領域で高レベルのアポトーシスを示す(Koumenis C. The EMBO Journal, 2005, 24, 3470-3481)。これらの発見は、この経路が、抗腫瘍手順にとって魅力的な標的であることを示唆している。

【0019】

タンパク質キナーゼ阻害剤として当該技術分野で知られている三環キナゾリン誘導体は、WO05/037843に開示されている。タンパク質キナーゼ阻害剤として当該技術分野で知られているピラゾロ-キナゾリン誘導体は、Pharmacia Italia S.P.Aの名前でWO04/104007に開示されている。

## 【 0 0 2 0 】

これらの開発結果にもかかわらず、上述の疾患に有効な薬剤は依然として必要とされている。

## 【 0 0 2 1 】

本願発明者らは、以下に記載する式 ( I ) の化合物が、キナーゼ阻害剤であり、従って、抗腫瘍剤として治療に有用であり、毒性および副作用がなく、現在入手可能な抗腫瘍薬に付随する上述の欠点がないことを見出した。

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 2 2 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 7 8 4 3 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 4 0 0 7 号

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 2 3 】

【 非特許文献 1 】 Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465

【 非特許文献 2 】 Carcinogenesis 2008, 29, 1087 - 1091

【 非特許文献 3 】 Musacchio A. and Salmon D. Nat Rev Mol Cell Biol, May; 8 ( 5 ) : 379 - 93, 2007

【 非特許文献 4 】 Stucke VM, et al., Embo J. 21 ( 7 ) : 1723, 002

【 非特許文献 5 】 Winey M. et al., J. Cell Biol 114 : 745, 1991

【 非特許文献 6 】 Jones, M. H. et al., Curr. Biol. 15 : 160, 2005

【 非特許文献 7 】 Weiss and Winey, J. Cell. Biol 132 : 111, 1996

【 非特許文献 8 】 Jelluma, N. et al., Cell 132 : 233, 2008

【 非特許文献 9 】 Tighe A. et al., J Cell Biol 2008

【 非特許文献 10 】 Jelluma N. et al., Plos ONE 3 ( 6 ) : e2415, 2008

【 非特許文献 11 】 Schmidt et., EMBO Rep, 6 ( 9 ) : 866, 2005

【 非特許文献 12 】 Yuan B. et al, Clin Cancer Res, 12 ( 4 ) : 1121, 2006

【 非特許文献 13 】 Carter SL et al., Nat Genet. 38 ( 9 ) : 1043, 2006

【 非特許文献 14 】 Bertheau P. et al., Plos Med 4 ( 3 ) : e90, 2007

【 非特許文献 15 】 deCarcer G. et al., Curr Med Chem 14 ( 9 ) : 969, 2007

【 非特許文献 16 】 Kops G. J. et al., Nat. Rev Cancer, 5 : 773, 2005

【 非特許文献 17 】 Weaver et al., Cancer Cell 11 ( 1 ) : 25, 2007

【 非特許文献 18 】 Ron D. Nature 1999, 397, 271 - 2749

【 非特許文献 19 】 Koumenis C. The EMBO Journal, 2005, 24, 3470 - 3481

## 【 発明の概要 】

10

20

30

40

50

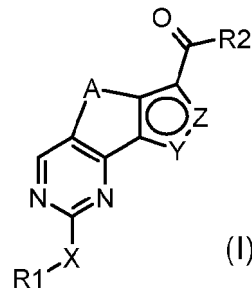
## 【課題を解決するための手段】

【0024】

従って、本発明の第1の目的は、式(I)の置換イソキサゾロ-キナゾリン

【0025】

【化1】



10

〔式中、

YがOであり、ZがNであるか、またはYがNであり、ZがOであり；

Xは、O、S、SO<sub>2</sub>またはNHであり；

R1は、水素であるか、または、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリルおよびアリールから選択される場合により置換された基であり；

20

R2は、-NR'R''または-OR'であり、ここで、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素であるか、または、直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>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、アリールおよびアリールアルキルから選択される場合により置換された基であるか、または、これらが結合している窒素原子とともに、R'およびR''が、場合により置換された5から6員の、場合により、N、OおよびSから選択される1個のさらなるヘテロ原子を含有するヘテロアリール基またはヘテロシクリル基を形成し得；

Aは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および-CH=CH-から選択される二価の基である。〕

およびこの医薬的に許容される塩を提供することである。

30

【0026】

本発明はまた、標準的な合成変換からなる方法によって調製される、式(I)によってあらわされる置換イソキサゾロ-キナゾリン化合物、および異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、錯体、代謝物、プロドラッグ、担体、N-オキシドを合成する方法を提供する。

【0027】

本発明はまた、治療を必要とする哺乳動物に、上に定義される式(I)によってあらわされる置換ピラゾロ-キナゾリン化合物を有効量投与することを含む、調節不全のタンパク質キナーゼ活性、特に、ヒトMPS1(TTK)、PLKファミリーメンバー、異なるイソ型のタンパク質キナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、PERK、PIM-1、PIM-2、PIM-3、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、IGF-R、PI3K、wee1キナーゼ、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk/サイクリンキナーゼファミリー、さらに具体的には、ヒトMPS1およびPERKによって引き起こされる疾患および/またはこれらに関連する疾患を治療する方法も提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明の好ましい方法は、癌、細胞増殖性障害、ウイルス感染、自己免疫障害および神

50

経変性障害からなる群から選択される調節不全のタンパク質キナーゼ活性によって引き起こされる疾患および/またはこれらに関連する疾患を治療する方法である。

【0029】

本発明の別の好ましい方法は、限定されないが、膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺の上皮性悪性腫瘍（小細胞肺癌を含む。）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺および皮膚の上皮性悪性腫瘍（扁平上皮細胞の上皮性悪性腫瘍を含む。）のような上皮性悪性腫瘍；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病およびパーキットリンパ腫を含むリンパ系の造血器腫瘍；急性および慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含む骨髄細胞系の造血器腫瘍；線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉に由来する腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫を含む中枢神経系および末梢神経系の腫瘍；黒色腫、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、カボジ肉腫および中皮腫、異数体が多い腫瘍、および有糸分裂チェックポイントを過剰発現する腫瘍を含むその他の腫瘍を含む特定の種類の癌を治療する方法である。

10

【0030】

本発明の別の好ましい方法は、良性前立腺過形成、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫、乾癬、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞の増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎および術後狭窄および再狭窄のような特定の細胞増殖性障害を治療する方法である。

20

【0031】

本発明の別の好ましい方法は、ウイルス感染を治療する方法、特に、HIVに感染した個体においてAIDSの進行を予防することである。

【0032】

これに加え、本発明の方法はまた、腫瘍血管形成および転移を阻害するだけでなく、臓器移植拒絶および宿主対移植片疾患を治療する。

【0033】

本発明はまた、式(I)の1つ以上の化合物またはこれら医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤、担体または希釈剤とを含む医薬組成物も提供する。

【0034】

本発明はさらに、細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤、抗生物質型の薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型の薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、COX-2阻害剤）、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、テロメラゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗成長因子受容体薬剤、抗HER剤、抗EGFR剤、抗血管新生剤（例えば、血管形成阻害剤）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-raf信号変換経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdks阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤などと組み合わせて、放射線療法または化学療法による治療計画のような既知の抗癌治療と組み合わせて、式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

30

【0035】

本発明はさらに、タンパク質キナーゼと、上に定義される有効量の式(I)の化合物とを接触させることを含む、タンパク質キナーゼ活性を阻害するインビトロ法を提供する。

40

【0036】

さらに、本発明は、上に定義される式(I)の化合物またはこの医薬的に許容される塩、またはこの医薬組成物と、1種以上の化学療法剤とを抗癌治療への同時使用、別個の使用または連続的な使用のための組み合わせ調製物として含む、製品またはキットを提供する。

【0037】

さらに別の態様では、本発明は、医薬品として使用するための、上に定義される式(I)の化合物またはこの医薬的に許容される塩を提供する。

50

## 【0038】

さらに、本発明は、抗癌活性を有する医薬品の製造における、上に定義される式(I)の化合物またはこの医薬的に許容される塩の使用を提供する。

## 【0039】

最後に、本発明は、癌を治療する方法で使用するための、上に定義される式(I)の化合物またはこの医薬的に許容される塩を提供する。

## 【0040】

特段の定めがない限り、式(I)の化合物自体およびこの任意の医薬組成物を指す場合、またはこれらを含む任意の治療的な処置を指す場合、本発明は、本発明の化合物の水和物、溶媒和物、錯体、代謝物、プロドラッグ、担体、N-オキシドおよび医薬的に許容される塩を全て含む。

10

## 【0041】

言い換えると、上に定義される式(I)の化合物から簡単に得ることができる場合、これらの異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、錯体、代謝物、プロドラッグ、担体およびN-オキシドも本発明の目的である。

## 【0042】

式(I)の化合物の代謝物は、例えば、治療が必要な哺乳動物に投与すると、式(I)の化合物がインビボで変換されるのと同じ化合物に変換される任意の化合物である。典型的には、限定する例をあらわすものではないが、式(I)の化合物を投与すると、この同じ誘導体は、例えば、ヒドロキシル化誘導体のような、溶解性が高く、簡単に排泄される誘導体を含め、さまざまな化合物に変換されてもよい。従って、このようにして発生する代謝経路に依存して、これらのいずれかのヒドロキシル化誘導体は、式(I)の化合物の代謝物とみなされてもよい。

20

## 【0043】

プロドラッグは、式(I)の活性な親薬物をインビボで放出するような、任意の共有結合した化合物である。

## 【0044】

N-オキシドは、窒素と酸素が配位結合している式(I)の化合物である。本発明の化合物中に立体中心または別の形態の異性体中心が存在する場合、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含むこのような1種以上の異性体のあらゆる形態が、本発明に包含されることが意図される。立体中心を含む化合物が、ラセミ混合物、エナンチオマーを豊富に含む混合物として使用されてもよく、または、ラセミ混合物を、よく知られている技術を用いて分離してもよく、個々のエナンチオマーを単独で使用してもよい。化合物が不飽和炭素-炭素二重結合を有する場合、*cis*(Z)異性体および*trans*(E)異性体の両方が、本発明の範囲内にある。

30

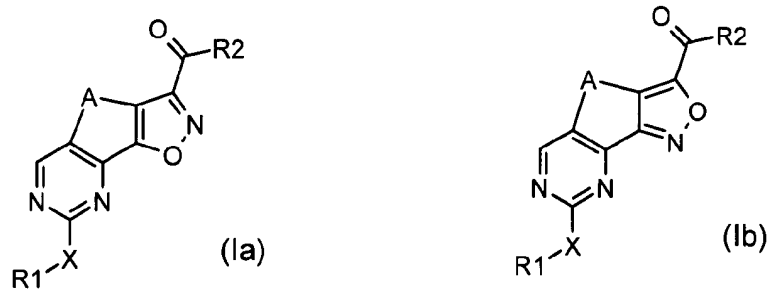
## 【0045】

化合物が互変異性体形態(例えば、ケト-エノール互変異性体)で存在し得る場合、それぞれの互変異性体形態が、平衡状態で存在するか、またはある形態が優先的に存在するにかかわらず、本発明の範囲内に含まれると考えられる。YがOであり、ZがNである場合には、本発明の化合物は、一般式(Ia)を有し、YがNであり、ZがOである場合には、本発明の化合物は、以下の一般式(Ib)を有し、

40

## 【0046】

## 【化2】



式中、R1、R2、XおよびAは、上に定義されるとおりである。

10

## 【0047】

アリアルとの用語は、1から2個の環部分を有し、この環が、互いに単結合によって縮合しているか、または連結しており、環の少なくとも1つは芳香族である炭素環またはヘテロ環の炭化水素を含み、任意の芳香族ヘテロ環炭化水素が存在する場合、ヘテロ環炭化水素は、ヘテロアリアル基とも呼ばれ、N、OおよびSから選択される1から3個のヘテロ原子を含む5から6員環を含む。

## 【0048】

本発明のアリアル基の非限定例は、例えば、フェニル、ビフェニル、*n*-ナフチルまたは*n*-ナフチル、ジヒドロナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフラニル、ピローリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、ジヒドロキノリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、インダニル、インデニル、トリアゾリルなどである。

20

## 【0049】

「ヘテロシクリル」との用語（「ヘテロシクロアルキル」としても知られる。）を用いるとき、1個以上の炭素原子が、窒素、酸素および硫黄のようなヘテロ原子に置き換わった、3から7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環を意図している。ヘテロシクリル基の非限定例は、例えば、ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、チアゾリン、チアゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどである。

30

## 【0050】

「C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル」という用語を用いるとき、他の意味が与えられていない限り、3から7員の全ての炭素の単環を意図しており、1個以上の二重結合を含んでもよいが、完全に共役した電子系は含まない。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘブタン、シクロヘブテン、シクロヘプタジエンである。

## 【0051】

「直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」という用語を用いるとき、この用語は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルを包含する用語であり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのような任意の基を意図している。

40

## 【0052】

「直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル」という用語を用いるとき、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニルなどのような任意の基を意図している。

## 【0053】

「直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル」という用語を用いるとき、例えば、エチニル、2-プロピニル、4-ペンチニルなどのような任意の基を意図している。

## 【0054】

50



本発明によれば、他の意味が与えられていない限り、上のR<sup>1</sup>基、R<sup>2</sup>基、R'基およびR''基のいずれかが、自由な位置で、独立して、ハロゲン原子、ニトロ、オキシ基(=O)、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニルアルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートおよびアルキルホスホネートから選択される1つ以上の基、例えば、1から6個の基によって場合により置換されていてもよい。

10

20

## 【0055】

これらの場合に、適切な場合はいつでも、上のそれぞれの置換基が、上述の基の1つ以上でさらに置換されていてもよい。

## 【0056】

この観点で、ハロゲン原子という用語を用いるとき、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意図している。

## 【0057】

シアノという用語を用いるとき、-CN残基を意図している。

## 【0058】

ニトロという用語を用いるとき、-NO<sub>2</sub>基を意図している。

30

## 【0059】

アルケニルまたはアルキニルという用語を用いるとき、二重結合または三重結合をさらに含む、上述のいずれかの直鎖または分枝鎖のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を意図している。本発明のアルケニル基またはアルキニル基の非限定例は、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、エチニル、2-プロピニル、4-ペンチニルなどである。

## 【0060】

ポリフッ素化アルキルまたはアルコキシという用語を用いるとき、2個以上のフッ素原子によって置換された、上のいずれかの直鎖または分枝鎖のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基またはアルコキシ基を意図しており、例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル、トリフルオロメトキシなどである。

40

## 【0061】

アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシおよびこれらの誘導体という用語を用いるとき、分子の残りに酸素原子(-O-)を介し接続した、上のいずれかのC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、アリール基またはヘテロシクリル基を意図している。

## 【0062】

上の全てから、名前が組み合わされた任意の基(例えば、アリールアミノ)は、誘導される部分によって通常どおり解釈されるべきであることが当業者には明らかであり、例えば、アリールによってさらに置換されたアミノ基であり、アリールは上に定義されるとお

50

りである。

【0063】

同様に、例えば、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシカルボニルなどのような任意の用語は、アルキル部分、アルコキシ部分、アリール部分、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル部分およびヘテロシクリル部分が上に定義されるとおりである基を含む。

【0064】

式(I)の化合物の医薬的に許容される塩は、無機酸または有機酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸、サリチル酸)との酸付加塩を含む。好ましくは、本発明の化合物の酸付加塩は、塩酸塩またはメシル酸塩から選択される。

10

【0065】

式(I)の化合物の医薬的に許容される塩は、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、特に、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムまたはマグネシウムの水酸化物、炭酸塩、または炭酸水素塩、非環状または環状のアミン、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジンなどの無機塩基または有機塩基との塩も含む。

20

【0066】

式(I)の好ましい化合物は、

Xが、O、SまたはNHであり、

R1が、場合により置換されたヘテロシクリルまたはアリールであり、

R2は、 $-NR'R''$ または $-OR'$ であり、ここで、 $R'$ および $R''$ は、それぞれ独立して、水素であるか、または、直鎖または分枝鎖の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ 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、アリールおよびアリールアルキルから選択される場合により置換された基であり、

Y、ZおよびAは、上に定義されるとおりである

化合物である。

30

【0067】

式(I)のさらに好ましい化合物は、

R1が、場合により置換されたアリールであり、

Y、Z、X、R2およびAが、上に定義されるとおりである

化合物である。

【0068】

式(I)の特に好ましい種類の化合物は、

R2が $NR'R''$ であり、ここで、 $R'$ および $R''$ は、それぞれ独立して、水素であるか、または、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルから選択される場合により置換された基であり、

40

Y、Z、X、R1およびAが、上に定義されるとおりである

化合物である。

【0069】

式(I)の好ましい具体的な化合物は、以下に列挙された化合物である。

【0070】

(1) N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

(2) 8-{[4-ブromo-2-メトキシフェニル]アミノ}-N,N-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド、

50

- (3) エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ }  
- 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、
- (4) 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5  
- ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (5) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1  
- イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリ  
ン - 3 - カルボキサミド、
- (6) エチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒ  
ドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、
- (7) エチル 8 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン 10  
ン - 3 - カルボキシレート、
- (8) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチ  
ル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソ  
オキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (9) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - ピロリ  
ジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキ  
サゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (10) 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイ  
ソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸
- (11) エチル 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェ 20  
ニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カ  
ルボキシレート、
- (12) 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ]  
アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサ  
ミド
- (13) エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェ  
ニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カル  
ボキシレート、
- (14) 4 - { [ 3 - ( エトキシカルボニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4  
 , 3 - h ] キナゾリン - 8 - イル ] アミノ } - 3 - メトキシ安息香酸、
- (15) 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 -  
( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 ,  
3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (16) 8 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3  
- カルボキサミド、
- (17) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ  
) エチル ] カルバモイル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオ  
キサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (18) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ  
) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジ 40  
ヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、
- (19) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - { [ ( 2 S  
) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル  
) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキ  
サミド、
- (20) エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフル  
オロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キ  
ナゾリン - 3 - カルボキシレート、
- (21) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 2 - メトキシ - 4 - { [ ( 2 R  
) - 2 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル 50

) アミノ] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 2 ) N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 3 ) 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 4 ) 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 5 ) N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 6 ) N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ( メチル ) アミノ } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 7 ) 5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 8 ) 5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - N - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 2 9 ) エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 0 ) 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 1 ) メチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 2 ) 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 3 ) N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 4 ) N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

( 3 5 ) tert - ブチル [ ( 2 S ) - 2 - ( { [ 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) - 2 - フェニルエチル ] カルバメート、

( 3 6 ) tert - ブチル [ ( 2 S ) - 2 - ( { [ 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ ) - 2 - フェニルエチル ] カルバメート、

10

20

30

40

50

(37) エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(38) 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸、

(39) 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(40) メチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、 10

(41) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(42) 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(43) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(44) 4 - { [ 3 - ( エトキシカルボニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 8 - イル ] アミノ } - 3 - メトキシ安息香酸、 20

(45) エチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(46) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(47) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(48) エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、 30

(49) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(50) 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(51) エチル 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、 40

(52) エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(53) 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(54) N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、 50

(55) 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(56) エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(57) N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

10

(58) N - [ 2 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) エチル ] - 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(59) 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - N - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(60) N - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

20

(61) N - [ ( 1 R ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(62) 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(63) エチル 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

30

(64) エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(65) 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸、

(66) エチル 8 - ( メチルスルファニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(67) 8 - ( メチルスルファニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

40

(68) 8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェノキシ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(69) 8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェノキシ ] イソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(70) エチル 8 - ( メチルスルファニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート、

(71) 8 - ( メチルスルファニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(72) 8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェノキシ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

50

(73) 8 - (メチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ]  
キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(74) 8 - (メチルスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール [ 4, 3 - h ]  
キナゾリン - 3 - カルボキサミド、

(75) 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモ  
イル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4,  
5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸、

(76) 5, 5 - ジメチル - 8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル  
] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン  
酸、および

(77) N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] - 8 - ( { 2 - メトキシ  
- 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5,  
5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボ  
キサミド。

【 0 0 7 1 】

本発明の式 ( I ) の任意の具体的な化合物 ( 場合により、医薬的に許容される塩の形態  
である。 ) についての言及は、実験の章と特許請求の範囲を参照されたい。

【 0 0 7 2 】

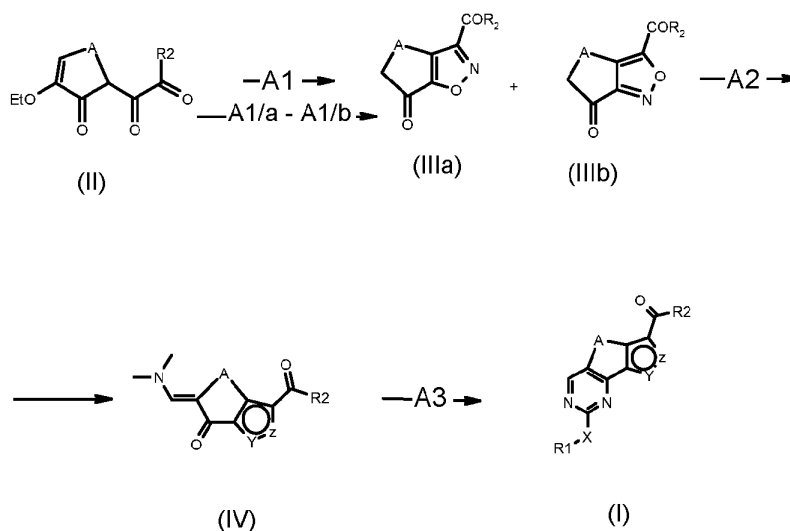
本発明はまた、以下に記載する反応経路および合成スキームを用い、当該技術分野で利  
用可能な技術と容易に入手可能な出発物質を使用することによる、上に定義される式 ( I )  
の化合物を調製する方法を提供する。本発明の特定の実施形態の調製は、以下の実施例  
に記載されているが、当業者は、記載されている調製を、本発明の他の実施形態を調製す  
るために簡単に適応させ得ることを理解するであろう。例えば、本発明の例示されてい  
ない化合物の合成は、当業者に明らかな改変によって、例えば、妨害となる基を適切に保護  
することによって、当該技術分野で既知の他の適切な試薬に変えることによって、または  
、反応条件の通常の変更を行うことによって、行われてもよい。または、本明細書で言及  
されているか、または技術分野で知られている他の反応は、本発明の他の化合物を調製す  
るのに適用することができるものと認識される。

【 0 0 7 3 】

報告されているスキーム 1 は、式 ( I ) の化合物の調製を示す。

【 0 0 7 4 】

【 化 3 】



上のスキームにおいて、R<sub>2</sub> は、O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、A は、- ( C H<sub>2</sub> )  
2 -、- C H<sub>2</sub> - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - および - C ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - から選択される二  
価の基であり、X は、上に定義されるとおりであるが S O<sub>2</sub> 以外であり、R<sub>1</sub>、Y および

10

20

30

40

50

Zは、上に定義されるとおりである。

【0075】

当業者は全て、この方法に従って行われる任意の変換は、標準的な改変、例えば、妨害となる基の保護、当該技術分野で既知の他の適切な試薬への変更、または反応条件の通常の改変を必要とする場合があることを理解するであろう。

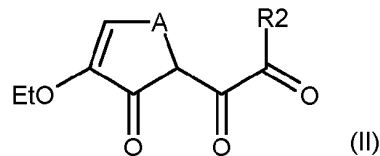
【0076】

従って、本発明の方法は、

(工程A1)式(II)：

【0077】

【化4】



10

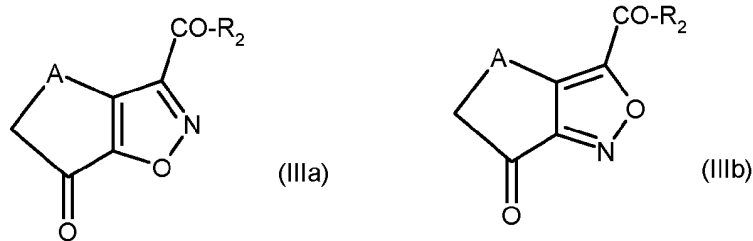
[式中、R<sub>2</sub>は、O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、Aは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-および-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-から選択される二価の基である。]

の化合物と、ヒドロキシルアミンHO-NH<sub>2</sub>・HClとを、場合により、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアルコール存在下で反応させ、得られた式(IIIa)および(IIIb)：

20

【0078】

【化5】



[式中、R<sub>2</sub>およびAは、上に定義されるとおりである。]

30

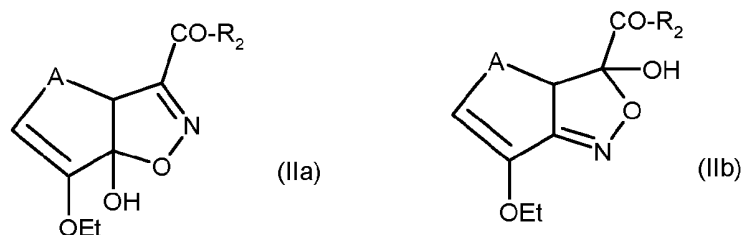
の化合物を分離すること；または

(工程A1/a)上に定義される式(II)の化合物と、ヒドロキシルアミンHO-NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとを、酢酸およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアルコール中で反応させ、次いで、単独の化合物を分離し；

(工程A1/b)得られた式(IIIa)および(IIIb)：

【0079】

【化6】



40

[式中、R<sub>2</sub>およびAは、上に定義されるとおりである。]

の化合物を酸性条件で脱水し、上に定義される式(IIIa)および(IIIb)の化合物を得ること；

(工程A2)工程A1または工程A1/bで得られた式(IIIa)または(IIIb)の化合物と、N-N-ジメチルホルムアミド誘導体とを反応させること；

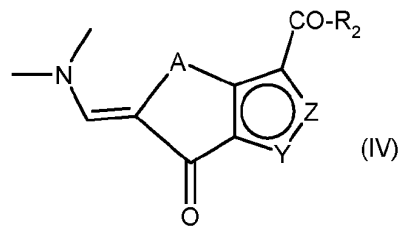
(工程A3)得られた式(IV)：

50



【 0 0 8 0 】

【 化 7 】



〔式中、R<sub>2</sub>、A、YおよびZは、上に定義されるとおりである。〕

の化合物と、式(V)：

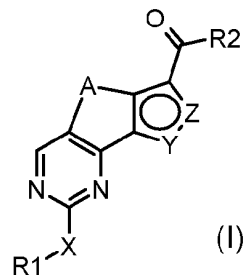


〔式中、Xは、上に定義されるとおりであるがSO<sub>2</sub>以外であり、R<sub>1</sub>は、上に定義されるとおりである。〕

の化合物とを反応させ、式(I)：

【 0 0 8 1 】

【 化 8 】



〔式中、R<sub>1</sub>、YおよびZは、上に定義されるとおりであり、R<sub>2</sub>は、O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、Aは、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-および-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-から選択される二価の基であり、Xは、上に定義されるとおりであるがSO<sub>2</sub>以外である。〕

の化合物を得て、場合により、式(I)の化合物を式(I)の別の異なる化合物に変換し、所望の場合、式(I)の化合物を、この医薬的に許容される塩に変換するか、または遊離化合物(I)の塩に変換することを含む。

【 0 0 8 2 】

本発明のこの方法の目的に従って調製される式(I)の化合物は、よく知られている合成条件に従って操作することによって、対応する式(I)の化合物に簡便に変換することができ、以下は、可能な変換の例である。

【 0 0 8 3 】

(変換a) R<sub>2</sub>が-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>である式(I)の化合物を、酸条件または塩基条件での加水分解によって、R<sub>2</sub>がヒドロキシル基である式(I)の対応する化合物、または対応する塩に変換すること；

(変換b) R<sub>2</sub>が-OHである式(I)の化合物または対応する塩を、塩基性条件下、適切な縮合剤存在下での式R'R''-NH(VI)(R'およびR''は、上に定義されるとおりである。)のアミンとの反応によって、R<sub>2</sub>が-NR'R''基であり、R'およびR''が上に定義されるとおりである式(I)の対応する化合物に変換すること；

(変換c) R<sub>2</sub>が-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>である式(I)の化合物を、式R'R''-NH(VI)のアミンを用いて上に定義されるように処理することによって、R<sub>2</sub>が-NR'R''基であり、R'およびR''が上に定義されるとおりである式(I)の対応する化合物に変換すること、

(変換d) Xが上に定義されるとおりであるが、SO<sub>2</sub>ではなく、R<sub>1</sub>が臭素で置換されたアール、即ち、フェニルである式(I)の化合物を、式R'R''-NH(VI)(

10

20

30

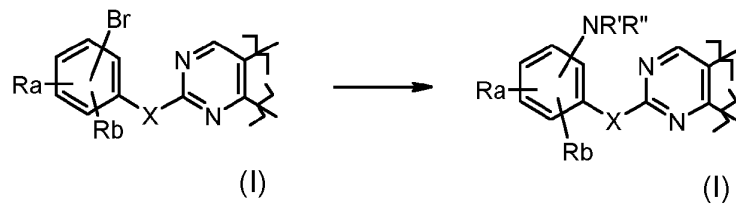
40

50

R'およびR''は、上に定義されるとおりである。)のアミンを用いて処理することによって、R1がNR'R''で置換されたアリール、即ち、フェニルである式(I)の対応する化合物に変換すること

【0084】

【化9】



10

〔式中、RaおよびRbは、独立して、ハロゲン原子（臭素を除く）、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。〕；

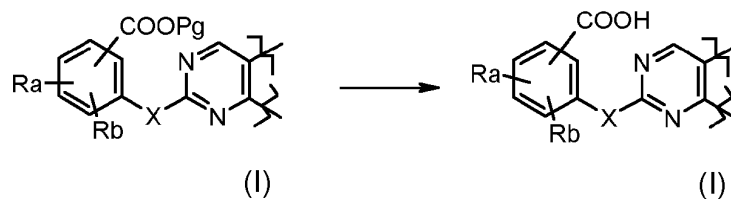
20

30

(変換e) Xが式(I)で定義されるとおりであり、R1が、-COOPgで置換されたアリール、即ち、フェニルであり、Pgが、適切な保護基である式(I)の化合物を、文献からよく知られている条件(Teodora W. Green, Pere G. M. Wutsを参照)によって、R1が、-COOHで置換されたアリール、即ち、フェニルである式(I)の対応する化合物に変換すること

【0085】

【化10】



40

〔式中、RaおよびRbは、独立して、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロ

50

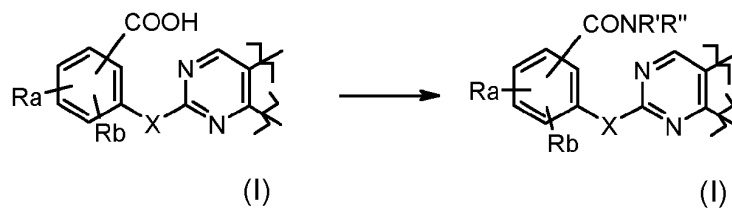
シクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。}

10

(変換 f) X が式 (I) に定義されるとおりであり、R<sup>1</sup> が、-COOH で置換されたアリール、即ち、フェニルである式 (I) の化合物を、式 R'<sup>1</sup>R''-NH(VI) のアミンを用い、適切な縮合剤存在下での処理によって、R<sup>1</sup> が、-CONR'<sup>1</sup>R'' (R'<sup>1</sup> および R'' は上に定義されるとおりである。) で置換されたアリール即ち、フェニルである式 (I) の対応する化合物に変換すること

【0086】

【化11】



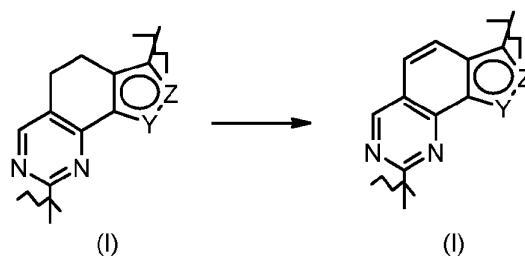
20

[式中、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、(変換 e) に定義されるとおりである。]

(変換 g) A が -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 基である式 (I) の化合物を、Pd 触媒または Pt 触媒存在下、または、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ) を用い、脱水操作条件で、A が -CH=CH- 基である式 (I) の対応する化合物に変換すること

【0087】

【化12】



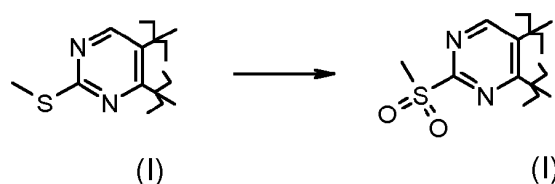
30

(変換 h) X が -S- であり、R<sup>1</sup> が、アルキル (例えば、メチル) である式 (I) の化合物を、酸化条件下、X が SO<sub>2</sub> である式 (I) の対応する化合物に変換すること、

40

【0088】

【化13】



(変換 j) R<sup>2</sup> が O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル基である式 (I) の化合物を、式 HO-C<sub>1</sub>

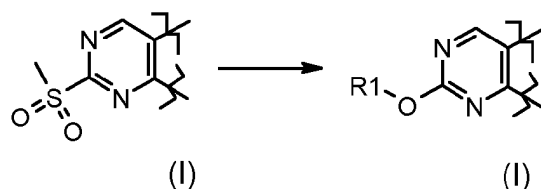
50

- C<sub>4</sub> (VII I) のアルコールと反応させることによって、R<sub>2</sub> が異なる O - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基である式 (I) の対応する化合物に変換すること、

(変換 k) R<sub>1</sub> が例えばメチルであり、X が SO<sub>2</sub> である式 (I) の化合物を、スルホニル誘導体と式 R<sub>1</sub> - OH (VII) の化合物とを反応させることによって、R<sub>1</sub> が上に定義されるとおりであり、X が - O - である式 (I) の対応する化合物に変換すること。

【0089】

【化14】



10

上の全ての方法は、上述の任意の1つの変形例において、よく知られている方法に従って、当該技術分野で知られている適切な条件で行うことができる類似の方法である。

【0090】

この方法の工程 (工程 A 1) では、式 (II) の化合物を HO - NH<sub>2</sub> · HCl と反応させる。好ましくは、上の反応は、室温から還流温度までの範囲の温度で、式 (II I a) および (II I b) の化合物の混合物を得るように、エタノール中で行われる。単独の化合物 (II I a) および (II I b) への分離は、従来の方法によって、例えば、分取 HPLC によって行われる。

20

【0091】

工程 (工程 A 1 / a) によれば、式 (II) の化合物を、式 (II a) および (II b) の化合物の混合物を得るように、酢酸および C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアルコール (好ましくはエタノール) 中、室温で HO - NH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O と反応させ、これを従来の方法によって、例えば、分取 HPLC によって単独の化合物へと分離する。

【0092】

工程 (工程 A 1 / b) によれば、単独の化合物 (II a) および (II b) を、それぞれ化合物 (II I a) および (II I b) を得るように、酸 (例えば塩酸) と反応させる。好ましくは、上の反応は、室温から還流までの範囲の温度で、エタノール中で行われる。

30

【0093】

この方法の工程 (工程 A 2) によれば、式 (II I a) または (II I b) の化合物を、適切な溶媒 (例えば、N, N - ジメチルホルムアミドまたはトルエン) 中、上に定義される式 (IV) の化合物を得るように、N, N - ジメチルホルムアミド - ジ - tert - ブチルアセタール、N, N - ジメチルホルムアミド - ジイソプロピルアセタールまたは N, N - ジメチルホルムアミド - ジエチルアセタールと反応させる。好ましくは、この反応は、室温から約 100 までの範囲の温度で行われる。

【0094】

この方法の工程 (工程 A 3) によれば、上に定義される式 (IV) の化合物を、ピリミジン環形成を経て、上に定義される式 (I) の化合物を得るように、上に定義される式 (V) の化合物と反応させる。この反応は、80 から最終的には還流までの範囲の温度で、塩基 (例えば、炭酸カリウム) 存在下、N, N - ジメチルホルムアミド中またはエタノール中で行われる。

40

【0095】

この方法の変換 (変換 a) によれば、R<sub>2</sub> が - OC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> である式 (I) の化合物は、当該技術分野で広く知られている条件によって、R<sub>2</sub> がヒドロキシル基である対応する式 (I) の化合物またはこの塩へ変換されてもよく、例えば、適切な溶媒 (例えば、低級アルコール、N, N - ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物) 存在下、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムとの反応を含んでいてもよく、好ましくは、この反応は、メ

50

タノールノN, N - ジメチルホルムアミド混合物中、約50 から約100 の範囲の温度で、水酸化ナトリウムを用いて行われる。

【0096】

この方法の変換(変換b)によれば、R<sub>2</sub>がヒドロキシルである式(I)の化合物またはこの塩を、当該技術分野で広く知られている条件によって、R<sub>2</sub>が-NR'R''基である対応する式(I)の化合物に変換してもよい。この反応は、塩基性条件下、好ましくは、N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミンまたはトリエチルアミンを用い、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン)中、適切な縮合剤(例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)またはO - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)存在下、式(VI)のアミン存在下で行われ、触媒量の(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)またはN - ヒドロキシベンゾトリアゾールが必要な場合もある。

10

【0097】

この方法の変換(変換c)によれば、R<sub>2</sub>が-OC<sub>1-4</sub>である式(I)の化合物が、当該技術分野でよく知られている方法に従って、R<sub>2</sub>が-NR'R''のアミノ基である対応する式(I)の化合物に変換され、カルボキエステル基(-COOR')がカルボキサミド(-CONH<sub>2</sub>)、N - 置換カルボキサミド(-CONHR')およびN, N - 二置換カルボキサミド(-CONR'R'')に変換されてもよい。R'およびR''が水素である場合、好ましくは、この反応は、メタノールノN, N - ジメチルホルムアミド混合物中、約50 から約100 の範囲の温度で水酸化アンモニウムを用いて行われる。

20

【0098】

N - 置換カルボキサミドまたはN, N - 二置換カルボキサミドの調製には、類似の操作条件が適用され、アンモニアまたは水酸化アンモニウムの代わりに、適切な一級アミンまたは二級アミンが用いられる。

【0099】

または、カルボキシエステル基は、塩基性条件下(例えば、THF中、1Nリチウムビス - トリメチルシリルアミド)、塩化アンモニウムまたは適切な一級アミンまたは二級アミンを用い、カルボキサミドまたはN - 置換カルボキサミドまたはN, N - 二置換カルボキサミドに変換されてもよく、好ましくは、この反応は、20 から還流までの範囲の温度で、テトラヒドロフラン中で行われる。

30

【0100】

この方法の変換(変換d)によれば、臭素を-NR'R''部分に置き換えることは、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサン)中、好ましくは、触媒量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - ビフェニルおよび塩基、例えば、LiN(TMS)<sub>2</sub>存在下、室温から還流までの範囲の温度で1から約24時間、出発物質と、上に定義される式(VI)のアミンとを反応させることによって達成された。

40

【0101】

この方法の変換(変換e)によれば、カルボキシル残基を脱保護して対応する酸にするのは、当該技術分野でよく知られている手順を用いて、例えば、塩酸またはトリフルオロ酸を用いた酸性条件下、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサン)中、室温から60 までの範囲の温度で約1から約12時間の反応によって達成することができる。

【0102】

この方法の変換(変換f)によれば、酸残基を対応するアミド誘導体-CONR'R''(ここで、R'およびR''は、上に定義されるとおりである。)に変換することは、塩基性条件下、好ましくは、N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミンまたはトリエチルア

50

ミンを用い、適切な溶媒（例えば、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジオキサン）中、適切な縮合剤（例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩（EDCI）またはO - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）を用い、室温から60 までの範囲の温度で約1から約2.4時間、酸誘導体と、上に定義される式（VI）のアミンとの反応によって得ることができ、触媒量の（ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）またはN - ヒドロキシベンゾトリアゾールが必要な場合もある。

【0103】

10

この方法の変換（変換g）によれば、Aが - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 基である式（I）の化合物は、場合により担持されたパラジウム触媒または白金触媒の存在下、または2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノベンゾキノ存在下、Aが - CH = CH - である対応する芳香族誘導体を生じるように、脱水素を受けてもよい。

【0104】

この方法の変換（変換h）によれば、アルキルチオ基がアルキルスルホニル基に変換されることは、適切な溶媒存在下（好ましくは、クロロメタン（DCM））、室温で、mCPBAのような酸化剤との反応によって得ることができる。

【0105】

この方法の変換（変換j）によれば、アルキルオキシ基が別の異なるアルキルオキシ基に変換されることは、還流温度での式R<sub>2</sub> - OHのアルコール（alcohol）との反応によって得ることができる。

20

【0106】

この方法の変換（変換k）によれば、R<sub>1</sub>が上に定義されるとおりであり、Xが - O - である式（I）の化合物を、スルホニル誘導体と式（VII）R<sub>1</sub> - OHのフェノール誘導体とを反応させることによって簡単に得てもよい。この反応は、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムなど）存在下、適切な溶媒（例えば、N, N - ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド）中で、室温から約100 までの範囲の温度で操作することによって行われてもよい。

【0107】

30

興味深いことに、この反応の間、Aが - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 基または - CH = CH - 基である式（I）の望ましい生成物の混合物が得られる。次いで、これら2種類の誘導体を、従来の方法に従って、例えば、クロマトグラフィーまたは分取HPLCによって、反応混合物から分割する。

【0108】

言うまでもないが、所望の場合および必要な場合には、上に記載したいずれかの変換反応に類似した方法を行うことによって、上に記載した方法の任意の中間体を、異なる中間体に変換することができた。

【0109】

上の全てから、当該技術分野でよく知られている方法に従って作業することによって別の官能基にさらに誘導体化することが可能であり、これによって式（I）の他の化合物が導かれるような官能基を有する式（I）の任意の化合物も、本発明の範囲内に含まれることが意図されていることが、当業者には明らかである。

40

【0110】

また、必要な場合には、文献からよく知られている方法に従って保護され、その後、除去されてもよい反応性基（例えば、有機合成における保護基）も、当業者には明らかである。

【0111】

式（I）の化合物を調製する方法の任意の改変例によれば、出発物質および任意の他の反応剤は、既知であり、または既知の方法に従って簡単に調製される。

50

## 【 0 1 1 2 】

一例として、式 ( I I ) の化合物の出発物質が市販されており、式 ( I I ) の化合物は、一方、W O O 4 / 1 0 4 0 0 7 に従って調製することができる。式 ( V ) の化合物は、市販されており、またはW O O 4 / 1 0 4 0 0 7、W O O 9 / 1 5 6 3 1 5 に記載されているように、または以下の実験の部に記載されているように調製することができる。

## 【 0 1 1 3 】

式 ( V I ) の化合物は、市販されており、または、以下の実験の部に記載されているように調製することができる。

## 【 0 1 1 4 】

式 ( V I I ) の化合物は、既知の方法によって、または以下の実験の部に記載されているように調製することができる。

10

## 【 0 1 1 5 】

式 ( V I I I ) の化合物は、市販されており、または既知の方法によって調製することができる。

## 【 0 1 1 6 】

上の全てから、上述の方法のいずれかの改変例に従って式 ( I ) の化合物を調製するとき、出発物質またはこの中間体の任意の官能基から望ましくない副反応が生じることがあり、従来技術に従って適切に保護することが必要であることは当業者には明らかである。同様に、保護された化合物を脱保護された遊離化合物に変換することは、既知の手順に従って行われてもよい。

20

## 【 0 1 1 7 】

簡単に理解されるであろうが、上に記載された方法に従って調製された式 ( I ) の化合物が、異性体の混合物として得られる場合、従来技術を用い、式 ( I ) の単独の異性体に分離することも本発明の範囲内である。

## 【 0 1 1 8 】

ラセミ体分割の従来技術としては、例えば、ジアステレオマー塩誘導体の分割結晶化、または分取キラルH P L Cが挙げられる。

## 【 0 1 1 9 】

これに加え、本発明の式 ( I ) の化合物は、当該技術分野で広く知られているコンビナトリアル化学技術に従って、例えば、平行様式および/または連続様式で、固相合成 ( S P S ) 条件で作業することによって、幾つかの中間体間の上述の反応を達成することによって、調製されてもよい。

30

## 【 0 1 2 0 】

薬理学

式 ( I ) の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤として活性であり、従って、例えば、腫瘍細胞の調節不全の増殖を抑えるのに有用である。

## 【 0 1 2 1 】

治療において、例えば、上に定義したようなさまざまな腫瘍の治療や、良性前立腺過形成、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫、乾癬、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞の増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎および術後狭窄および再狭窄のような他の細胞増殖性障害の治療に用いられてもよい。

40

## 【 0 1 2 2 】

推定M P S 1 阻害剤および推定P E R K 阻害剤の阻害活性および選択した化合物の効能は、以下に記載するアッセイによって決定された。

## 【 0 1 2 3 】

本明細書で使用する短縮形および省略形は、以下の意味を有する。

## 【 0 1 2 4 】

C i キュリー

D M S O ジメチルスルホキシド

K D a キロダルトン

50

microCi マイクロキュリー  
 mg ミリグラム  
 microg マイクログラム  
 ng ナノグラム  
 L リットル  
 mL ミリリットル  
 microL マイクロリットル  
 M モル濃度  
 mM ミリモル濃度  
 microM マイクロモル濃度  
 nM ナノモル濃度  
 Et エチル

10

## 【0125】

組換えMPS1全長タンパク質のクローニング、発現および精製

MPS1全長(全長配列の2-857残基に対応する、Swiss-Prot寄託番号P33981を参照)を、pGEX4t\_MPS1クローンとして自社に保有している全長ヒトMPS1遺伝子からPCRによって増幅させた。増幅は、以下の順方向オリゴヌクレオチド

5' g g g g a c a a g t t t g t a c a a a a a a g c a g g c t t a c t g g a a  
 g t t c t g t t c c a g g g g c c c g a a t c c g a g g a t t t a a g t g g c a  
 g a g 3'

20

と、逆方向オリゴヌクレオチド

5' g g g g a c c a c t t t g t a c a a g a a a g c t g g g t t t t a t t t t  
 t t t c c c c t t t t t t t t t t c a a a a g t c t t g g a g g a t g a a g 3']

を用いて行った。

## 【0126】

両オリゴヌクレオチドは、2009年12月30日に公開されたWO2009/156315に記載されている。

## 【0127】

クローニングのために、Gateway(登録商標)技術(Invitrogen)を用いるクローニングに適したattBで切断したPCR産物を得るために、このオリゴヌクレオチドは、attB部位を含んでいた。さらに、精製のために、順方向プライマーは、プロテアーゼ開裂部位を含んでいた。得られたPCR産物をpDONR201プラスミドへとクローニングし、次いで、バキュロウイルス発現ベクターpVL1393GST(Invitrogen)Gateway(登録商標)を改変したものに移した。クローニングは、Gateway(登録商標)のマニュアルに記載されているプロトコルに従って行った。

30

## 【0128】

BaculoGold(登録商標)トランスフェクションキット(Pharmingen)を用い、上の発現ベクターおよびウイルスDNAを用い、Sf9を同時トランスフェクションすることによって、バキュロウイルスを作成した。5日後にウイルスの上澄みを回収し、3回増幅させ、ウイルス価を高めた。High5昆虫細胞を感染させることによって組換えタンパク質を産生させた。21で感染させてから72時間後に細胞を回収し、ペレット状にし、-80で凍結させた。組換えタンパク質を精製するために、ペレットを解凍し、溶解バッファー(PBS、NaCl 150mM、グリセロール10%、CHAPS 0.1%、DTT 20mM、プロテアーゼおよびホスファターゼの阻害剤)に再懸濁させ、Gaulinによって溶解させた。溶解物を遠心分離によって透明にし、GSTアフィニティカラムに入れた。十分に洗浄した後、特定のプロテアーゼによって組換えタンパク質を開裂させ、インキュベーションによって溶出させた。

40

## 【0129】

50



完全に活性化した酵素を得るために、キナーゼバッファー (Hepes pH 7.5 50 mM、MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM、MnCl<sub>2</sub> 1 mM、DTT 1 mM、ホスファターゼ阻害剤) 中、ATP 1 mM 存在下、25 °C で2時間タンパク質を自己リン酸化させ、次いで、脱塩カラムを用いてATPを除去した。

#### 【0130】

組換えPERK細胞質ドメインタンパク質のクローニング、発現および精製

PERK細胞質ドメイン(残基540-1115に対応する; Swiss-Prot 寄託番号Q9NZJ5)を、以下の順方向オリゴヌクレオチド

5' g g g g a c a a g t t t g t a c a a a a a a g c a g g c t t a c t g g a a g t t c t g t t c c a g g g g c c c c g c a g g c t t t t c c a t c c t c a t c 3' [配列番号1]

10

と、以下の逆方向オリゴヌクレオチド

5' g g g g a c c a c t t t t g t a c a a g a a a g c t g g g t t t t a a t t g c t t g g c a a a g g g c t a t g g 3' (逆) [配列番号2]

とを用いてPCRによって増幅させた。

#### 【0131】

Gateway (登録商標) 技術 (Invitrogen) を用いるクローニングに適したattBで切断したPCR産物を得るために、このオリゴヌクレオチドは、attB部位を含んでいた。得られたPCR産物をpDONR221プラスミドへとクローニングし、次いで、大腸菌発現ベクターpGEX Gateway (登録商標) を変更したものに  
20  
に移し、このベクターは、精製に有用なダブルアフィニティタグを有するように、GSTコード配列の5'を有するフレーム内に縮合したhisタグのコード領域を含んでいた。このタグを除去するために、プロテアーゼ開裂部位をコードする配列が含まれていた。クローニングは、Gateway (登録商標) のマニュアルに記載されているプロトコルに従って行った。

#### 【0132】

自己誘導媒体中、21 °C で24時間かけてBL21 (DE3) pLysS株内で組換えタンパク質を産生した (F. W. Studier, 「Protein production by auto-induction in high density shaking cultures」, Protein Expression and Purification (2005) vol. 41: 207-234を参照)。遠心分離によって細胞を回収し、ペレットを-80 °C で凍結させた。組換えタンパク質を精製するために、ペレットを解凍し、溶解バッファー (トリス-HCl 50 mM pH 7.6、NaCl 250 mM、グリセロール 10%、CHAPS 0.2%、イミダゾール 5 mM、プロテアーゼおよびホスファターゼの阻害剤) に再懸濁させ、Gaulinホモジナイザーによって溶解させた。溶解物を遠心分離によって透明にし、Ni-NTAに入れ、溶出液をGSTアフィニティカラムに入れた。十分に洗浄した後、特定のプロテアーゼによって組換えタンパク質を開裂させ、溶出させた。このプロトコルによって得られた組換えPERK細胞質ドメインは、クマシー染色したSDS-PAGEによれば、純度が  
30  
40  
85%より大きかった。

#### 【0133】

MPS1およびPERKのキナーゼ活性の阻害剤についての生物化学アッセイ

推定キナーゼ阻害剤の阻害剤活性および選択した化合物の効能を、リン酸基転移アッセイを用いて決定した。

#### 【0134】

<sup>32</sup>P-ATPを痕跡量含むATP存在下、それぞれの最適バッファーまたは共因子が存在する状態で、特異的なser-thrキナーゼまたはtyrキナーゼによって、特定のペプチドまたはタンパク質の基質をリン酸基転移させる。

#### 【0135】

リン酸化反応終了時に、過剰量のイオン交換dowex樹脂によって、98%を超える  
50

標識されていないATPと放射性ATPを捕捉し、次いで、この樹脂を重力によって反応プレートの底部に沈殿させる。その後、上澄みを抜き取り、計測プレートに移し、次いで、 - 計測によって評価した。

#### 【0136】

##### 試薬/アッセイ条件

##### i. Dowex樹脂調製物

500gの湿潤樹脂(SIGMA、特注の樹脂DOWEX 1×8 200-400メッシュ、2.5Kg)を秤量し、150mMギ酸ナトリウム(pH3.00)で2lになるまで希釈する。

この樹脂を沈殿させ(数時間)、次いで、上澄みを捨てる。

数日間にわたって上のように3回洗浄した後、樹脂を沈殿させ、2倍容積(樹脂容積に対する。)の150mMギ酸ナトリウムバッファーを加える。

次いで、pHを測定し、pHは3.00付近でなければならない。

洗浄した樹脂は、1週間より長い間安定であり、ストック樹脂は、使用するまでは4で保存する。

10

#### 【0137】

##### ii. キナーゼバッファー(KB)

MPS1アッセイのバッファーは、2.5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>、1mM DTT、3microM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、2mM -グリセロリン酸および0.2mg/mL BSAを含むHEPES 50mM(pH7.5)で構成されていた。

PERKアッセイのバッファーは、3mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、3microM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.2mg/mL BSAを含むHEPES 50mM(pH7.5)で構成されていた。

20

#### 【0138】

##### iii. アッセイ条件

15microM ATP、1.5nM <sup>33</sup>P - - ATP存在下、MPS1の最終濃度5nMでアッセイを行い、基質は、P38 - tideであり、200microMで使用した。

52microM ATP、2nM <sup>33</sup>P - - ATP存在下、PERKの最終濃度8nMでアッセイを行い、基質は、elf2alpha - tideであり、300microMで使用した。

30

#### 【0139】

##### 自動化されたdowexアッセイ

試験混合物は、以下からなるものであった。

#### 【0140】

(1) 3倍酵素混合物(キナーゼバッファー3倍中で混合)、5microL/ウェル  
(2) <sup>33</sup>P - - ATPとともに、基質およびATPの3倍混合物(ddH<sub>2</sub>O中で混合)、5microL/ウェル

(3) 3倍試験化合物(ddH<sub>2</sub>O-3% DMSOで希釈)-5microL/ウェル

40

化合物の希釈およびアッセイスキームについては以下を参照。

#### 【0141】

化合物の希釈およびアッセイスキームは以下のように定める。

#### 【0142】

##### i. 化合物の希釈

試験化合物は、100% DMSOの1mM溶液として受領し、96ウェルプレートまたは384ウェルプレートに分注する。

#### 【0143】

(a) 阻害率試験(HTS)のために、1mMの個々の希釈プレートを、Beckman NX自動化ピペティングプラットフォームを用い、ddH<sub>2</sub>O(3%DMSO=最

50

終濃度)で3倍濃度(30  $\mu\text{M}$ )に希釈する。希釈した元々のプレートを試験プレートに分注するのにも同じ装置を使用する。

【0144】

(b) IC50の決定のために(KSSプラットフォーム)、それぞれの化合物の1 mM 100% DMSO液100  $\mu\text{L}$ を、元々のプレートから別の96ウェルプレートの第1列に移し(A1からG1)、H1ウェルは、内部標準である阻害剤(通常はスタウロスポリン)のために空にしておく。

【0145】

A1からA10まで100% DMSOで1:3希釈するために、段階希釈のための自動化ステーション(Biomek FX、Beckman)を用い、7種類の化合物全てについて、列方向に並べる。さらに、5  $\mu\text{L}$ の100% DMSO希釈プレートの第1のセットを384の深型ウィールプレートに再構築することによって4から5個のドータープレートを調製し、このドータープレートの1個の複製物は、試験化合物の段階希釈物を含み、これを実験当日に解凍し、水を用いて3倍濃度になるように再構築し、IC50決定アッセイに使用する。標準的な実験では、全化合物の最大濃度(3倍)は30  $\mu\text{M}$ であり、一方、最少濃度は1.5 nMである。

10

【0146】

各384ウェルプレートは、バックグラウンド評価のためのZ'およびシグナルに関する参照ウェルを含んでいる(全酵素活性対酵素活性がないもの)。

20

【0147】

ii. アッセイスキーム

5  $\mu\text{L}$ の化合物希釈物(3倍)を含むV底の384ウェルプレート(試験プレート)を調製し、次いで、酵素混合物(3倍)のための1個の容器と、ATP混合物(3倍)のための1個の容器とともに、PlateTrak 12自動化ステーション(Perkin Elmer; このロボットは、アッセイを開始するための1個の384チップによるピペティングヘッドと、樹脂を分注するための1個の96チップヘッドとを備えている。)に置く。

【0148】

操作開始時に、ロボットは、5  $\mu\text{L}$ のATP混合物を吸引し、チップの中に空隙を作り(2  $\mu\text{L}$ )、5  $\mu\text{L}$ のMPS1混合物または5  $\mu\text{L}$ のPERK混合物を吸引する。その後のプレートへの分注によって、ロボットによって混合が3サイクル繰り返されたときにキナーゼ反応が開始する。

30

【0149】

この時点で、全ての試薬について、正しい濃度に戻る。

【0150】

ロボットは、プレートを室温で60分間インキュベートし、次いで、70  $\mu\text{L}$ のdowex樹脂懸濁物を反応混合物にピペティングすることによって反応を停止させる。樹脂を加えたらすぐに3サイクルの混合を行う。

【0151】

樹脂懸濁物は非常に濃く、チップの詰まりを防ぐために、分注するために穴の開いたチップを使用する。

40

【0152】

全てのプレートを止めた後、今回は通常のチップを用いて別の混合サイクルを行い、次いで、ATPの捕捉が最大限になるように、プレートを約1時間休ませる。この時点で、22  $\mu\text{L}$ の上澄みを50  $\mu\text{L}$ のMicroscint 40(Perkin-Elmer)を含む384-Optiプレート(Perkin-Elmer)に移し、プレートをオービタルシェーカーで5分間攪拌し、Perkin-Elmer Top Count放射線計測器で読み取る。

【0153】

iii. データの分析

50

SW package「Assay Explorer」の国内特注品によってデータを分析し、一次アッセイの阻害率%、または二次アッセイ/ヒット確認の通常の作業におけるIC<sub>50</sub>決定について10倍希釈曲線のS字フィッティングのいずれかを与える。

【0154】

インビトロ細胞増殖アッセイ

A2780ヒト卵巣癌細胞およびMCF7ヒト乳癌細胞(1250細胞/ウェル)を完全培地(RPMI 1640またはEMEMに10%ウシ胎児血清を加えたもの)の入った白色384ウェルプレートに播種し、播種してから24時間後に、0.1% DMSOに溶解した化合物を用いて処理した。細胞を37、5%CO<sub>2</sub>でインキュベートし、72時間後に、プレートを、製造業者の指示に従ってCellTiter-Gloアッセイ(Promega)によって処理した。

10

【0155】

CellTiter-Gloは、代謝的に活性な細胞の指標となる、存在するATPの定量に基づく均一法である。ATPは、光が発生するルシフェラーゼおよびD-ルシフェリンに基づくシステムを用いて定量化される。発光シグナルは、培養物中に存在する細胞の数に比例する。

【0156】

簡単に言うと、25µl/ウェルの試薬溶液を各ウェルに加え、5分間攪拌した後、Envision(PerkinElmer)ルミノメーターによってマイクロプレートを読み取った。発光シグナルは、培養物中に存在する細胞の数に比例していた。

20

【0157】

阻害活性は、Assay Explorer(MDL)プログラムを用い、処理群のデータをコントロールデータと比較して評価した。S字内挿曲線を用いてIC<sub>50</sub>を計算した。

【0158】

上の阻害アッセイは、本発明の式(I)の化合物が、良好なMPS1阻害活性およびPERK阻害活性を有するという結果であり、典型的には、IC<sub>50</sub>が0.001から5micromの範囲である。

【0159】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、良好な細胞増殖阻害活性を示し、典型的には、A2780細胞におけるIC<sub>50</sub>が、0.010から1µMの範囲である。

30

【0160】

以下の表Aは、上述の具体的なインビトロキナーゼ活性において、MPS1酵素およびPERK酵素について試験した本発明の式(I)の幾つかの代表的な化合物の実験データを報告している(IC<sub>50</sub> microm)。

【0161】

【表1】

表A

化合物数	MPS1 IC <sub>50</sub> (microm)	PERK IC <sub>50</sub> (microm)
30	0.68	0.40
55	3.44	0.51
61	0.36	0.24

40

【0162】

本発明の化合物を単剤として、または、細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤、抗生物質型の薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型の薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、COX-2阻害剤)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、テロメラゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗成長因子受容体薬剤、

50

抗HER剤、抗EGFR剤、抗血管新生剤（例えば、血管形成阻害剤）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-raf信号変換経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdks阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤などと組み合わせ、放射線療法または化学療法による治療計画のような既知の抗癌治療と組み合わせ投与してもよい。

【0163】

投薬量を固定して配合する場合、このような組み合わせ製品は、以下に記載する投薬範囲内にある本発明の化合物と、承認されている投薬範囲内にある他の医薬的に活性な薬剤とを利用する。組み合わせ製剤が適切ではないときに、式(I)の化合物を、既知の抗癌剤と連続して使用してもよい。

10

【0164】

哺乳動物（例えば、ヒト）に投与するのに適した本発明の式(I)の化合物を通常の経路によって投与してもよく、投薬濃度は、患者の年齢、体重、状態および投薬経路によって変わる。

【0165】

例えば、式(I)の化合物の経口投与に合わせた適切な投薬量は、投薬あたり約10から約500mgを1日に1から5回であってもよい。本発明の化合物は、さまざまな剤形で、例えば、錠剤、カプセル、糖衣錠またはフィルムコーティング錠、液体または懸濁物の形態で経口で、坐剤の形態で直腸から、非経口（例えば、筋肉内）、または静脈および/またはくも膜下内、および/または髄腔注射もしくは注入によって投与されてもよい。

20

【0166】

本発明はまた、式(I)の化合物またはこの医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される賦形剤（担体であっても希釈剤であってもよい。）と会合した状態で含む医薬組成物を含む。

【0167】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、通常は、従来法に従って調製され、適切な医薬形態で投与される。例えば、固体の経口形態は、活性化合物とともに、希釈剤（例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、コーンスターチまたはジャガイモデンプン）、滑沢剤（例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムおよび/またはポリエチレングリコール）、結合剤（例えば、デンプン、アラビアゴム、ゼラチンメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン）、崩壊剤（例えば、デンプン、アルギン酸、アルギネートまたはナトリウムデンプングリコレート）、気泡性混合物、染料、甘味剤、湿潤剤（例えば、レシチン、ポリソルベート、ラウリルサルフェート）、および医薬製剤で使用される一般的に毒性がなく薬理的に不活性な物質を含んでいてもよい。これらの医薬調製物は、既知の様式で製造されてもよく、例えば、混合、顆粒化、錠剤化、糖衣、またはフィルムコーティングなどの方法によって製造されてもよい。

30

【0168】

経口投与用の液体分散物は、例えば、シロップ、エマルジョンおよび懸濁物であってもよい。一例として、シロップは、担体として、サッカロース、またはグリセリンおよび/またはマンニトールおよびソルビトールを含むサッカロースを含んでいてもよい。

40

【0169】

懸濁物およびエマルジョンは、担体の例として、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルアルコールを含んでいてもよい。筋肉内注射のための懸濁物または溶液は、活性化合物とともに、医薬的に許容される担体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール（例えば、プロピレングリコール）や、所望の場合、適切な量の塩酸リドカインを含んでいてもよい。

【0170】

静脈注射または注入のための溶液は、担体として、滅菌水を含んでいてもよく、または

50

、好ましくは、滅菌の等張性食塩水溶液であってもよく、または、担体としてプロピレングリコールを含んでいてもよい。坐剤は、活性化化合物とともに、医薬的に許容される担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤またはレシチンを含んでいてもよい。

【0171】

本発明をよりよく示す目的で、何ら限定することなく、以下の実施例を与える。

【実施例】

【0172】

本発明の式(I)の幾つかの化合物の合成による調製を以下の実施例に記載する。

【0173】

以下の実施例に従って調製される本発明の化合物は、<sup>1</sup>H NMRまたはHPLC/MSの分析データによっても特性決定され、HPLC/MSデータは、以下の方法1、2、3および4のいずれかに従って集めた。

【0174】

HPLC/MS分析法1

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters Acquity(商標)UPLCシステムから構成されていた。装置の制御、データの収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx 4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、BEH C18 1.7マイクロン Waters Acquity UPLC(2.1×50mm)カラムを用い、45、流速0.8mL/分で行われた。移動相Aは、アセトニトリルを含むギ酸0.1%(pH=3.3)バッファー(98:2)であり、移動相Bは、H<sub>2</sub>O/アセトニトリル(5:95)であり、勾配は、2分間でBが5から95%、次いで、0.1分間、B 95%に保つ。注入容積は2microlであった。質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は3.5KV(ES<sup>+</sup>)および28V(ES<sup>-</sup>)に設定し、イオン源の温度は120であり、コーンは14V(ES<sup>+</sup>)および2.8KV(ES<sup>-</sup>)であり、フルスキャン、100から800amuの質量範囲を設定した。

【0175】

HPLC/MS分析法2

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters 2795 Alliance HTシステムから構成されていた。装置の制御、データの収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx 4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、C18、3 microm Phenomenex(4.6×50mm)カラムを用い、30、流速1.0mL/分で行われた。移動相Aは、アセトニトリルを含む酢酸アンモニウム5mM(pH=5.2)バッファー(95:5)であり、移動相Bは、H<sub>2</sub>O/アセトニトリル(5:95)であり、勾配は、8分でBが10から90%、次いで、1.0分でBを100%まで上げる。注入容積は10microlであった。質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は3.5KV(ES<sup>+</sup>)および28V(ES<sup>-</sup>)に設定し、イオン源の温度は120であり、コーンは14V(ES<sup>+</sup>)および2.8KV(ES<sup>-</sup>)であり、フルスキャン、100から800amuの質量範囲を設定した。

【0176】

HPLC/MS分析法3

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters Acquity(商標)UPLCシステムから構成されていた。装置の制御、データの収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx

10

20

30

40

50

4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、BEH C18 1.7ミクロン Waters Acquity UPLC (2.1×50mm)カラムを用い、45、流速0.8mL/分で行われた。移動相Aは、アセトニトリルを含む水酸化アンモニウム0.05% (pH=10)バッファー(95:5)であり、移動相Bは、H<sub>2</sub>O/アセトニトリル(5:95)であり、勾配は、2分でBが5から95%、次いで、0.1分間、B 95%に保つ。注入容積は2microlであった。質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は3.5KV (ES<sup>+</sup>)および28V (ES<sup>-</sup>)に設定し、イオン源の温度は120 であり、コーンは14V (ES<sup>+</sup>)および2.8KV (ES<sup>-</sup>)であり、フルスキャン、100から800amuの質量範囲を設定した。

10

## 【0177】

## HPLC/MS分析法4

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters 2790HPLCシステムから構成されていた。装置の制御、データの収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx 4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、RP18 Waters X Terra (3.0×20mm)カラムを用い、25、流速1mL/分で行われた。移動相Aは、アセトニトリルを含む水酸化アンモニウム0.05% (pH=10)バッファー(95:5)であり、移動相Bは、H<sub>2</sub>O/アセトニトリル(5:95)であり、勾配は、4分でBが10から90%、次いで、1分間、B 90%に保つ。注入容積は10microlであった。質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は2.5Vに設定し、イオン源の温度は120 であり、コーンは10Vであり、フルスキャン、100から800amuの質量範囲を設定した。

20

## 【0178】

以下の実施例に従って調製された本発明の式(I)の幾つかの化合物を分取HPLCによって精製した。

## 【0179】

操作条件を以下に定める。

## 【0180】

## HPLC/MS分取法1

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters 2790 HPLCシステムから構成されていた。装置の制御、データの収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx 4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、RP18 Waters X Terra 10 microm (19×250mm)カラムを用い、25、流速20mL/分で行われた。移動相Aは、アセトニトリルを含む水酸化アンモニウム0.05% (pH=10)バッファー(95:5)であり、移動相Bはアセトニトリルであり、勾配は、15分でBが10から90%、次いで、3分間、Bを90%に保つ。注入容積は10microlであった。

30

40

## 【0181】

質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は2.5KVに設定し、イオン源の温度は120 であり、コーンは10Vであり、フルスキャン、100から800amuの質量範囲を設定した。

## 【0182】

## HPLC/MS分取法2

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器と、エレクトロスプレー(ESI)イオン源を取り付けたMicromass式ZQシングル四重極質量分析計を備えるWaters 2790 HPLCシステムから構成されていた。装置の制御、データの

50

収集およびデータの処理は、Empower and MassLynx 4.0ソフトウェアによって与えられた。HPLCは、RP18 Waters X Terra 10 microm (19 x 250 mm) カラムを用い、25、流速20 mL/分で行われた。移動相Aは、0.1%トリフルオロ酢酸の水/アセトニトリル溶液(95:5)であり、移動相Bは、アセトニトリルであり、勾配は、15分でBが10から90%、次いで、3分間、Bを90%に保つ。注入容積は10 microlであった。

【0183】

質量分析計は、陽イオンモードおよび陰イオンモードで操作され、キャピラリーの電圧は2.5 KVに設定し、イオン源の温度は120であり、コーンは10 Vであり、フルスキャン、100から800 amuの質量範囲を設定した。

10

【0184】

MS精密値

精密な質量データESI(+)は、すでに記載されているように、マイクロHPLC 1100 Agilentに直接接続したWaters Q-ToF Ultimaによって得た(M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004, 18, 511-517)。

【0185】

以下の例および出願全体で、以下の省略形は、以下に示す意味を有する。定義されていない場合、用語は、一般的に受け入れられている意味を有する。

20

【0186】



【表 2】

略語		
AcOEt	酢酸エチル	
AcOH	酢酸	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
EDCI	N-エチル-N',N'-ジイソプロピルカルボジイミド塩酸塩	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
HCl	塩酸	
HOBt	1H-ベンゾトリアゾール-1-オール	
HONH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	ヒドロキシルアミン水和物	
HONH <sub>2</sub> ·HCl	塩酸ヒドロキシルアミン	20
KOH	水酸化カリウム	
LiN(TMS) <sub>2</sub>	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
mCPBA	m-クロロ過安息香酸	
MeOH	メタノール	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
NaHMDS	ヘキサメチルジシザンナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	30
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)	
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	

## 【0187】

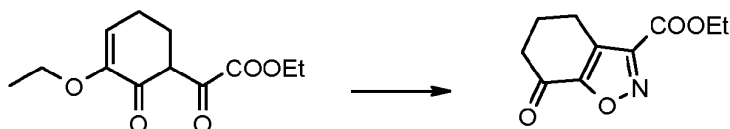
## 調製 A

エチル 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 40

## 工程 A 1

## 【0188】

## 【化 15】



エチル (3 - エトキシ - 2 - オキソシクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル) (オキソ) 50

アセテート 5.2 g (21.6 mmol) の EtOH 100 mL 溶液に、1.5 g (21.6 mmol) の  $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$  を加えた。この混合物を 80 で 2 時間攪拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 (溶出液: DCM)、表題化合物 1.47 g (収率 33%) を白色固体として得た。

## 【0189】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.34 (t,  $J = 7.08$  Hz, 3H) 2.14 (quin,  $J = 6.29$  Hz, 2H) 2.61 - 2.68 (m, 2H) 2.89 (m, 2H) 4.40 (q,  $J = 7.08$  Hz, 2H)。

## 【0190】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

## 【0191】

エチル 5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.07 (s, 6H) 1.34 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H) 2.59 (s, 2H) 2.82 (s, 2H) 4.40 (q,  $J = 7.14$  Hz, 2H)。[M+H] $^+ = 239$

## 【0192】

## 調製 B

エチル 7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

および

エチル 7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

工程 A1/a

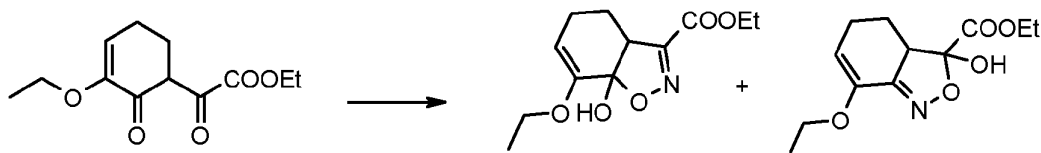
エチル 7-エトキシ-7a-ヒドロキシ-3a,4,5,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

および

エチル 7-エトキシ-3-ヒドロキシ-3,3a,4,5-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

## 【0193】

## 【化16】



エチル (3-エトキシ-2-オキソシクロヘキサ-3-エン-1-イル) (オキソ) アセテート 5.0 g (20.73 mmol) を EtOH 20 mL および AcOH 5 mL に溶解し、この溶液に 1.3 mL (20.78 mmol) の  $\text{HONH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (50 % w t / w t) を加えた。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 (溶出液: AcOEt / ヘキサン: 3 / 7)、白色固体としてエチル 7-エトキシ-7a-ヒドロキシ-3a,4,5,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート 1.35 g (収率 25%) を得た。

## 【0194】

$^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.24 - 1.32 (m, 6H) 1.87 - 2.37 (m, 4H) 3.11 - 3.20 (m, 1H) 3.64 - 3.75 (m, 2H) 4.22 - 4.36 (m, 2H) 4.86 - 5.08 (m, 1H) 7.26 (s, 1H)。

MS 計算値：256.1180；MS 実測値：256.1172。

と、白色固体としてエチル 7 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 3.18 g (収率 60%)

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.21 - 1.29 (m, 6H) 1.55 - 1.72 (m, 1H) 1.71 - 1.84 (m, 1H) 2.23 - 2.43 (m, 2H) 3.58 (dd, J = 13.67, 5.13 Hz, 1H) 3.72 - 3.94 (m, 2H) 4.20 (q, J = 7.16 Hz, 2H) 5.44 (dd, J = 6.23, 2.69 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H)。

MS 計算値：256.1180；MS 実測値：256.1171。

10

【0195】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

【0196】

エチル 5 , 5 - ジメチル - 7 - エトキシ - 7 a - ヒドロキシ - 3 a , 4 , 5 , 7 a - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.03 (s, 3H) 1.04 (s, 3H) 1.08 (t, J = 13.06 Hz, 1H) 1.28 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.89 (dd, J = 13.06, 5.80 Hz, 1H) 3.34 (dd, J = 13.06, 5.80 Hz, 1H) 3.50 (s, 3H) 4.23 - 4.33 (m, 2H) 4.76 (s, 1H) 7.39 (s, 1H)。

20

MS 計算値：270.1336；MS 実測値：270.1334

【0197】

エチル 5 , 5 - ジメチル 7 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.09 (s, 3H) 1.15 (s, 3H) 1.24 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.50 - 1.58 (m, 1H) 1.58 - 1.67 (m, 1H) 3.56 (s, 3H) 3.76 (dd, J = 13.43, 5.61 Hz, 1H) 4.21 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 5.23 (s, 1H) 7.72 (s, 1H)。

MS 計算値：270.1336；MS 実測値：270.1325

30

【0198】

エチル 4 , 4 - ジメチル - 7 - エトキシ - 7 a - ヒドロキシ - 3 a , 4 , 5 , 7 a - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

MS 計算値：270.1336；MS 実測値：270.1320

【0199】

エチル 4 , 4 - ジメチル 7 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.05 (s, 3H) 1.06 (s, 3H) 1.24 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.96 (dd, J = 16.91, 6.71 Hz, 1H) 2.28 (dd, J = 16.91, 2.14 Hz, 1H) 3.55 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 4.14 - 4.30 (m, 2H) 5.35 (dd, J = 6.71, 2.14 Hz, 1H) 7.60 (s, 1H)。

40

MS 計算値：270.1336；MS 実測値：270.1329

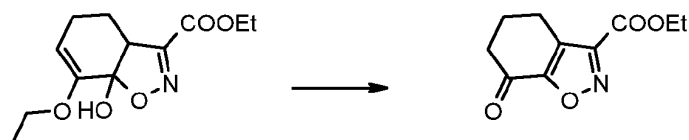
【0200】

工程 A 1 / b

エチル 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

【0201】

## 【化17】



エチル 7 - エトキシ - 7 a - ヒドロキシ - 3 a , 4 , 5 , 7 a - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 3 . 1 8 g ( 1 2 . 4 8 m m o l ) の E t O H 3 0 m L 溶液に、3 m L の 3 6 % H C l を加えた。この混合物を還流状態で 4 8 時間攪拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 ( 溶出液 : A c O E t / ヘキサン 3 / 7 ) 、表題化合物 1 . 3 g ( 収率 5 0 % ) を白色固体として得た。

10

## 【0202】

$^1\text{H NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 0 8 \text{ Hz } , 3 \text{ H } ) 2 . 1 4 ( \text{quin} , J = 6 . 2 9 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 2 . 6 1 - 2 . 6 8 ( \text{m} , 2 \text{ H } ) 2 . 8 9 ( t , J = 6 . 1 0 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 4 . 4 0 ( \text{q} , J = 7 . 1 6 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 。

## 【0203】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

## 【0204】

エチル 5 , 5 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

20

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 \text{ MHz } , \text{DMSO} -  $d_6$  ) p p m 1 . 0 7 ( s , 6 \text{ H } ) 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 1 4 \text{ Hz } , 3 \text{ H } ) 2 . 5 9 ( s , 2 \text{ H } ) 2 . 8 2 ( s , 2 \text{ H } ) 4 . 4 0 ( \text{q} , J = 7 . 1 4 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 。

[ M + H ]  $^+$  = 2 3 9

エチル 4 , 4 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

[ M + H ]  $^+$  = 2 3 9

## 【0205】

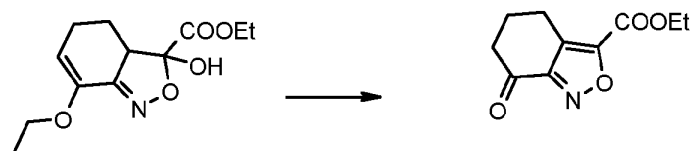
工程 A 1 / b

30

エチル 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0206】

## 【化18】



エチル エチル 7 - エトキシ - 3 - ヒドロキシ - 3 , 3 a , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 1 . 3 5 g ( 5 . 2 9 m m o l ) の E t O H 1 0 m L 溶液に、1 m L の 3 6 % H C l を加えた。この混合物を還流状態で 2 時間攪拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 ( 溶出液 : A c O E t / ヘキサン 2 / 8 ) 、表題化合物 0 . 3 8 0 g ( 収率 3 5 % ) を白色固体として得た。

40

## 【0207】

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 1 \text{ MHz } , \text{DMSO} -  $d_6$  ) p p m 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 0 8 \text{ Hz } , 3 \text{ H } ) 2 . 0 9 ( \text{quin} , J = 6 . 3 2 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 2 . 6 7 - 2 . 7 3 ( \text{m} , 2 \text{ H } ) 2 . 9 3 ( t , J = 6 . 3 2 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 4 . 4 0 ( \text{q} , J = 7 . 0 8 \text{ Hz } , 2 \text{ H } ) 。

50

## 【0208】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

## 【0209】

エチル 5,5-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

$^1\text{H NMR}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.03 (s, 6H) 1.35 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H) 2.64 (s, 2H) 2.86 (s, 2H) 4.40 (q,  $J = 7.14$  Hz, 2H)。

MS 計算値: 238.1074; MS 実測値: 238.1071

## 【0210】

エチル 4,4-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.27 (s, 6H) 1.38 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3H) 1.62 - 1.71 (m, 2H) 2.71 - 6.78 (m, 2H) 4.41 (q,  $J = 7.14$  Hz, 2H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 239$

## 【0211】

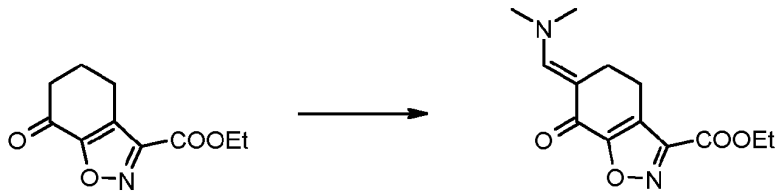
## 調製 C

エチル 6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

工程 A 2

## 【0212】

## 【化19】



エチル 7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート 1.47 g (7.0 mmol) のトルエン 15 mL 溶液に、1.45 mL (8.44 mmol,  $d = 0.859$ ) の N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールを加えた。この混合物を 90 で 3 時間攪拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 (溶出液: AcOEt)、表題化合物 1.41 g (収率 76%) を得た。

## 【0213】

$^1\text{H NMR}$  (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.33 (t,  $J = 7.08$  Hz, 3H) 2.80 (t,  $J = 7.08$  Hz, 2H) 2.99 (t,  $J = 7.02$  Hz, 2H) 3.16 (s, 6H) 4.38 (q,  $J = 7.08$  Hz, 2H) 7.56 (s, 1H)。

MS 計算値: 265.1183; MS 実測値: 265.1183。

## 【0214】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

## 【0215】

エチル 5,5-ジメチル-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 293$

エチル 6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-4,4-ジメチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.34 (t,  $J = 7.$

10

20

30

40

50

0.8 Hz, 3H) 1.37 (s, 6H) 2.80 (s, 2H) 3.18 (s, 6H) 4.39 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 7.70 (s, 1H)。

MS 計算値: 293.1496; MS 実測値: 293.1495

【0216】

調製 D

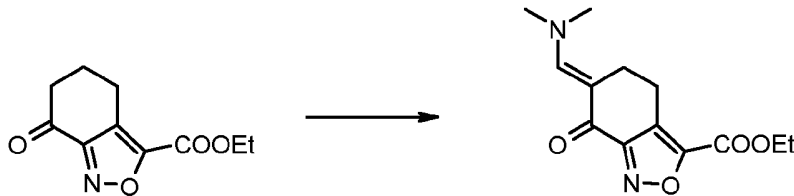
エチル 6 - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

工程 A 2

【0217】

【化20】

10



エチル 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2, 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 1.20 g (5.7 mmol) のトルエン 20 mL 溶液に、1.45 mL (8.44 mmol, d 0.859) の N, N - ジメチルホルムアミドジエチルアセタールを加えた。この混合物を 90 で 4 時間攪拌した。冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、未精製の固体を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 (溶出液: AcOEt)、表題化合物 0.90 g (収率 60%) を得た。

20

【0218】

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 2.79 - 2.96 (m, 4H) 3.18 (s, 6H) 4.37 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 7.69 (s, 1H)。

MS 計算値: 265.1183; MS 実測値: 265.1177。

【0219】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な出発物質を使って以下の化合物を調製した。

【0220】

30

エチル 5, 5 - ジメチル - 6 - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート  
MS 計算値: 293.1496; MS 実測値: 293.1488

エチル - 6 - [(ジメチルアミノ)メチリデン] - 4, 4 - ジメチル - 7 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート

[M + H]<sup>+</sup> = 293

【0221】

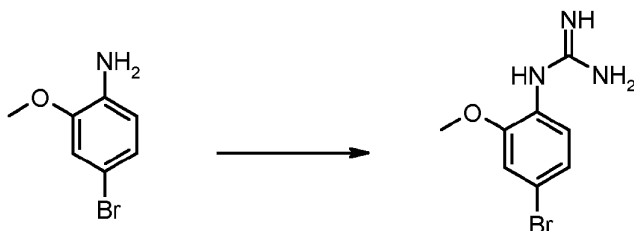
調製 E

1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) グアニジン

40

【0222】

【化21】



4 - ブロモ - 2 - メトキシアニリン 7.1 g (35, 1 mmol) の HCl 25% m

50

/ v 20 mL 溶液に、シアンアミド 20.6 g (494.3 mmol) を何回かに分けて加えた (30 分ごとに 1.6 g)。この反応物を 60 で 6 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、AcOEt (10 mL) で抽出した。NaOH 35% (30 mL) を加え、14 を超える pH にした。水相を AcOEt で抽出し (50 mL × 3 回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮して表題化合物 8.5 g (定量的な収率) を得た。

## 【0223】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.70 (s, 3H) 5.21 (br. s., 4H) 6.71 (d, J = 8.30 Hz, 1H) 6.93 (dd, J = 8.30, 2.20 Hz, 1H) 7.00 (d, J = 2.20 Hz, 1H)。

MS 計算値: 244.0080; MS 実測値: 244.0077。

10

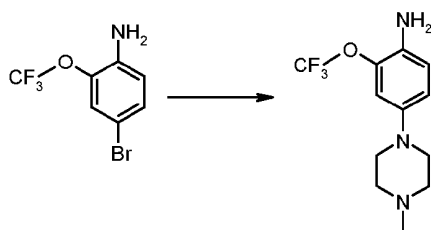
## 【0224】

## 調製 F

4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミン

## 【0225】

## 【化22】



20

アルゴンを流した丸底フラスコに、THF (50 mL) 中、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.1 g, 1.2 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - ビフェニル (0.94 g, 2.4 mmol)、5 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミン (30.7 g, 120 mmol) を入れた。このフラスコを排気し、再びアルゴンで満たした。LiN(TMS)<sub>2</sub> 溶液 (1 M THF, 288 mL) および N - メチルピペラジン (26.7 mL, 194 mmol) を加え、反応物を 1 時間還流させた。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過した。有機相を濃縮し、残渣を DCM (200 mL) に溶解し、H<sub>2</sub>O で洗浄した (100 mL × 1 回)。有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させ、未精製の固体を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 (溶出液: DCM / EtOH 90 / 10)、4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミン 23 g (収率 70%) を淡褐色粉末として得た。

30

## 【0226】

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.22 (s, 3H)、2.44 (t, J = 4.88 Hz, 4H)、2.94 (t, J = 4.88 Hz, 4H) 4.77 (br. s., 2H) 6.66 - 6.69 (m, 1H) 6.73 - 6.80 (m, 2H)。

MS 計算値: 276.1318; MS 実測値: 276.1320

40

## 【0227】

同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

## 【0228】

4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシ - フェニルアミン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.83 (s., 3H) 3.05 - 3.19 (m, 4H) 3.46 (m., 4H) 3.91 (s, 3H) 6.62 (dd, J = 8.54, 2.32 Hz, 1H) 6.80 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.27 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 9.77 (br. s., 2H)。

50

MS 計算値 : 222.1601 ; MS 実測値 : 222.1596。

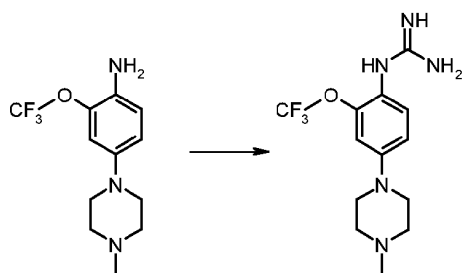
【0229】

調製 G

N - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニル ] - グアニジン

【0230】

【化23】



10

4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミン ( 275 mg、1 mmol ) の 6 N HCl ( 1 mL ) 溶液に、シアンアミド ( 336 mg、8.0 mmol ) を加え、この反応物を 60 で 1 時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、H<sub>2</sub>O ( 3 mL ) で希釈し、DCM ( 10 mL ) で抽出した。2 N NaOH を加え、pH を 11 より高くした。水相を Et<sub>2</sub>O で抽出し ( 10 mL × 3 回 )、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O から結晶化し、表題化合物 ( 240 mg、収率 76% ) を白色固体として得た。

20

【0231】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.21 ( s, 3 H ) 2.43 ( t, J = 4.55 Hz, 4 H ) 3.02 ( t, J = 4.55 Hz, 4 H ) 5.07 ( br. s., 4 H ) 6.65 - 6.75 ( m, 1 H ) 6.75 - 6.87 ( m, 2 H )。

MS 計算値 : 318.1536 ; MS 実測値 : 318.1526。

【0232】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

30

【0233】

N - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - グアニジン

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.21 ( s, 3 H ) 2.44 ( t, J = 4.50 Hz, 4 H ) 3.04 ( t, J = 4.50 Hz, 4 H ) 3.68 ( s, 3 H ) 4.77 - 5.57 ( br. s., 4 H ) 6.38 ( dd, J = 6.59, 2.44 Hz, 1 H ) 6.51 ( d, J = 2.44 Hz, 1 H ) 6.66 ( d, J = 6.59 Hz, 1 H )。

MS 計算値 : 264.1819 ; MS 実測値 : 264.1817

【0234】

N - [ 4 - ( tert - ブチルカルボキサミド ) - 2 - メトキシ - フェニル ] - グアニジン。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.53 ( s, 9 H ) 3.73 ( s, 3 H ) 5.20 ( br. s., 4 H ) 6.75 - 6.90 ( m, 1 H ) 7.34 ( d, J = 1.89 Hz, 1 H ) 7.38 ( dd, J = 8.11, 1.89 Hz, 1 H )。

MS 計算値 : 266.1499 ; MS 実測値 : 266.1491

【0235】

[ 実施例 1 ]

エチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4,5 - ジヒドロイ

50

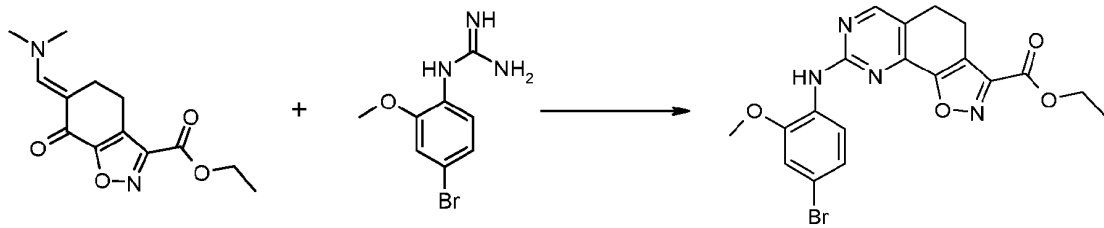


## ソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

## 工程 A 3

【 0 2 3 6 】

【 化 2 4 】



10

エチル - 6 - [ (ジメチルアミノ)メチリデン] - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 0 . 5 g ( 1 . 8 9 mmol ) および 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) グアニジン 0 . 6 g ( 2 . 4 6 mmol ) の EtOH 8 mL 溶液を 80 で 4 時間攪拌した。冷却した後、反応中に生成した黄色沈殿を濾過によって集め、冷 EtOH で洗浄して乾燥させ、表題化合物 0 . 6 0 3 g ( 収率 7 1 % ) を得た。

【 0 2 3 7 】

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  ) 1 . 3 5 ( t ,  $J = 7 . 1 4 \text{ Hz}$  , 3 H ) 2 . 9 3 - 3 . 0 4 ( m , 4 H ) 3 . 8 7 ( s , 3 H ) 4 . 4 0 ( q ,  $J = 7 . 1 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) 7 . 1 7 ( dd ,  $J = 8 . 5 4$  , 2 . 2 0 Hz , 1 H ) 7 . 2 4 ( d ,  $J = 2 . 2 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) 8 . 0 5 ( d ,  $J = 8 . 5 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) 8 . 3 6 ( s , 1 H ) 8 . 5 1 ( s , 1 H ) 。

20

MS 計算値 : 4 4 5 . 0 5 0 6 ; MS 実測値 : 4 4 5 . 0 5 0 4 。

【 0 2 3 8 】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【 0 2 3 9 】

エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 1 . 3 6 ( t ,  $J = 7 . 1 6 \text{ Hz}$  , 3 H ) 1 . 5 6 ( s , 9 H ) 3 . 0 0 - 3 . 0 4 ( m , 4 H ) 3 . 9 4 ( s , 3 H ) 4 . 4 1 ( q ,  $J = 7 . 1 6 \text{ Hz}$  , 2 H ) 7 . 4 9 ( d ,  $J = 1 . 8 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) 7 . 6 0 ( dd ,  $J = 8 . 5 4 \text{ Hz}$  , 1 . 8 3 Hz , 1 H ) 8 . 4 3 ( d ,  $J = 8 . 5 4 \text{ Hz}$  , 1 H ) 8 . 4 4 ( s , 1 H ) 8 . 6 0 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 4 6 7 . 1 9 2 5 ; MS 実測値 : 4 6 7 . 1 9 0 2

【 0 2 4 0 】

エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 MHz , DMSO -  $d_6$  ) ppm 1 . 3 4 ( t ,  $J = 7 . 1 4 \text{ Hz}$  , 3 H ) 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 2 . 4 5 - 2 . 4 8 ( m , 4 H ) 2 . 8 6 - 3 . 0 2 ( m , 4 H ) 3 . 1 3 - 3 . 2 1 ( m , 4 H ) 4 . 4 0 ( q ,  $J = 7 . 1 4 \text{ Hz}$  , 2 H ) 6 . 8 4 - 6 . 8 9 ( m , 1 H ) 6 . 9 7 ( dd ,  $J = 8 . 9 1$  , 2 . 6 9 Hz , 1 H ) 7 . 4 6 ( d ,  $J = 8 . 9 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) 8 . 3 7 ( s , 1 H ) 9 . 0 3 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 5 1 9 . 1 9 6 2 ; MS 実測値 : 5 1 9 . 1 9 6 2

【 0 2 4 1 】

エチル 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシ

50

レート

エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 ,  
5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

エチル 5 , 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボ  
キシレート

MS 計算値 : 463.2452 ; MS 実測値 : 463.2472。

【 0 2 4 2 】

エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペラジン - 4 - イル ) カルバモ  
イル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 ,  
5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

10

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.36 ( t , J = 7 .  
16 Hz , 3 H ) 1.37 ( s , 6 H ) 、 1.59 - 1.73 ( m , 2 H ) 1.80 - 1  
.89 ( m , 2 H ) 2.30 - 2.41 ( m , 5 H ) 2.95 ( s , 2 H ) 2.96 - 3  
.04 ( m , 1 H ) 、 3.82 ( br . s . , 1 H ) 3.93 - 3.95 ( m , 3 H ) 4  
.41 ( q , J = 7 . 16 Hz , 2 H ) 7.51 ( d , J = 1 . 71 Hz , 1 H ) 7.5  
6 ( dd , J = 8 . 42 , 1 . 71 Hz , 1 H ) 8.17 ( d , J = 7 . 57 Hz , 1 H  
) 8.36 ( d , J = 8 . 42 Hz , 1 H ) 8.42 ( s , 1 H ) 8.69 ( s , 1 H )  
。 ) 。

MS 計算値 : 535.2664 ; MS 実測値 : 535.2669

20

【 0 2 4 3 】

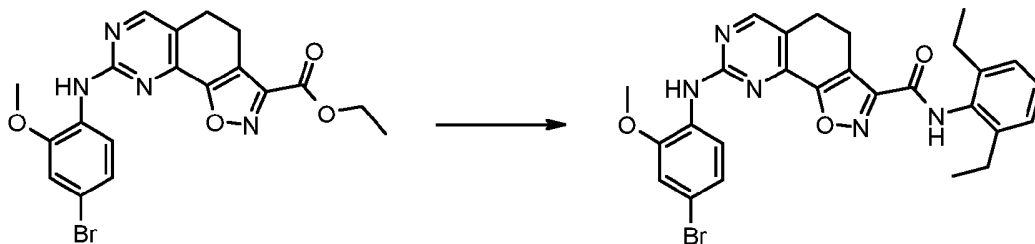
[ 実施例 2 ]

8 - [ ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2 , 6 - ジエチルフェ  
ニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミ  
ド

変換 c

【 0 2 4 4 】

【 化 2 5 】



30

エチル 8 - [ ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイ  
ソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート 250 mg ( 0 . 562  
mmol ) および 2 , 6 - ジエチルアニリン 0 . 14 mL ( 0 . 843 mmol d 0  
.906 ) の無水 THF 4 mL 溶液に、 1 . 68 mL の NaHMDS 溶液 ( 1 , 0 M T  
HF、 1 . 68 mmol ) を滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。H<sub>2</sub>O を加  
え、混合物を DCM で 2 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、乾燥するまで溶媒  
を蒸発させた。未精製の固体を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  
( AcOEt / ヘキサン ) 、表題化合物 190 mg ( 収率 62% ) を得た。

40

【 0 2 4 5 】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 1.13 ( t , J = 7 . 57 Hz , 6 H ) 2.5  
7 ( q , J = 7 . 57 Hz , 4 H ) 2.97 - 3.01 ( m , 4 H ) 、 3.89 ( s , 3  
H ) 、 7.07 - 7.22 ( m , 3 H ) 、 7.22 - 7.31 ( m , 2 H ) 、 8.07 ( d , J = 8 . 67 Hz , 1 H ) 、 8.38 ( s , 1 H ) 、 8.51 ( s , 1 H ) 、 10 .  
30 ( s , 1 H ) 。

MS 計算値 : 548.1292 ; MS 実測値 : 548.1299。

50

## 【0246】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

## 【0247】

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.13 ( t , J = 7.57 Hz , 6 H ) 2.24 ( s , 3 H ) 2.43 - 2.50 ( m , 4 H ) 2.56 ( q , J = 7.57 Hz , 4 H ) 2.91 - 2.99 ( m , 4 H ) 3.13 - 3.20 ( m , 4 H ) 6.85 - 6.89 ( m , 1 H ) 6.97 ( dd , J = 8.91 , 2.75 Hz , 1 H ) 7.10 - 7.19 ( m , 2 H ) 7.21 - 7.28 ( m , 1 H ) 7.47 ( d , J = 8.91 Hz , 1 H ) 8.37 ( s , 1 H ) 9.06 ( s , 1 H ) 10.28 ( s , 1 H )

10

MS 計算値 : 622.2748 ; MS 実測値 : 622.2757。

## 【0248】

## [ 実施例 3 ]

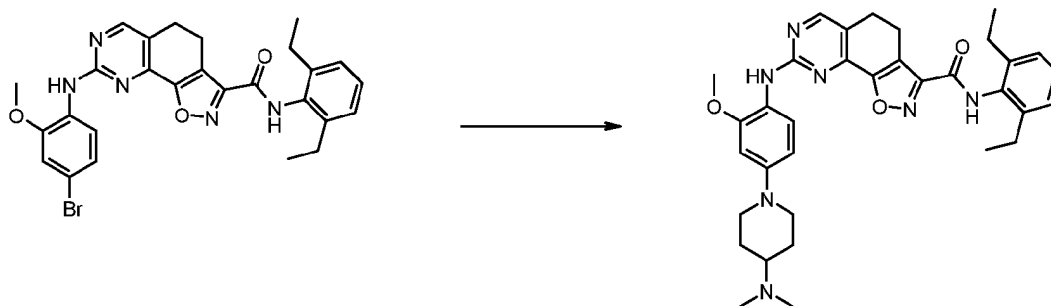
N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 d

20

## 【0249】

## 【化26】



30

アルゴンを通じた丸底フラスコに、THF ( 0.5 mL ) 中、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 1.7 mg ( 0.0018 mmol )、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - ( N , N - ジメチルアミノ ) - ビフェニル 1.4 mg ( 0.0036 mmol )、8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] - 3 - カルボキサミド 50 mg ( 0.091 mmol )、4 - ジメチルアミノ - ピペリジン 35 mg ( 1.3 mmol ) を入れた。このフラスコを排気し、再びアルゴンで満たした。LiN(TMS)<sub>2</sub> 溶液 ( 1 M THF、0.73 mL ) を加え、反応混合物を 1 時間還流させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。H<sub>2</sub>O を加え、混合物を DCM で 2 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。未精製の固体を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 ( 溶出液 DCM / MeOH / ( MeOH 中、7 N NH<sub>3</sub> ) 85 / 15 / 0.2 )、表題化合物 31 mg ( 収率 57% ) を得た。

40

## 【0250】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.13 ( t , J = 7.57 Hz , 6 H ) 1.43 - 1.57 ( m , 2 H ) 1.79 - 1.89 ( m , 2 H ) 2.16 - 2.19 ( m , 1 H ) 2.20 ( s , 6 H ) 2.57 ( q , J = 7.57 Hz , 4 H ) 2.62 - 2.71 ( m , 2 H ) 2.90 - 3.01 ( m , 4 H ) 3.65 - 3.73 ( m , 2 H ) 3.80 ( s , 3 H ) 6.51 ( dd , J = 8.79 , 2.45 Hz , 1 H ) 6.64 ( d , J = 2.45 Hz , 1 H ) 7.16 ( d , J = 7.60 Hz , 2 H )

50

7.25 (t, J = 7.60 Hz, 1H) 7.64 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)

MS 計算値: 596.3344; MS 実測値: 596.3332。

【0251】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0252】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.46 - 1.61 (m, 2H) 1.65 - 1.75 (m, 4H) 1.88 - 1.99 (m, 2H) 2.57 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.68 - 2.78 (m, 2H) 2.90 - 3.02 (m, 4H) 3.57 - 3.66 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 6.52 (dd, J = 8.79, 2.44 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 7.60 Hz, 2H) 7.25 (t, J = 7.60 Hz, 1H) 7.66 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)

MS 計算値: 622.35; MS 実測値: 622.3499

【0253】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 2.45 (t, J = 6.23 Hz, 2H) 2.5 - 2.62 (m, 8H) 2.87 - 3.04 (m, 4H) 3.06 - 3.19 (m, 4H) 3.50 - 3.58 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 4.41 (t, J = 5.37 Hz, 1H) 6.51 (dd, J = 8.79, 2.44 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 7.60 Hz, 2H) 7.25 (t, J = 7.60 Hz, 1H) 7.65 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)

MS 計算値: 598.3137; MS 実測値: 598.3128

【0254】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 2.25 (s, 3H) 2.46 - 2.51 (m, 4H) 2.56 (q, J = 7.57 Hz, 3H) 2.85 - 3.01 (m, 4H) 3.09 - 3.19 (m, 4H) 3.81 (s, 3H) 6.51 (dd, J = 8.67, 2.56 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 2.56 Hz, 1H) 7.05 - 7.21 (m, 1H) 7.20 - 7.37 (m, 1H) 7.65 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)

MS 計算値: 568.3031; MS 実測値: 568.3027

【0255】

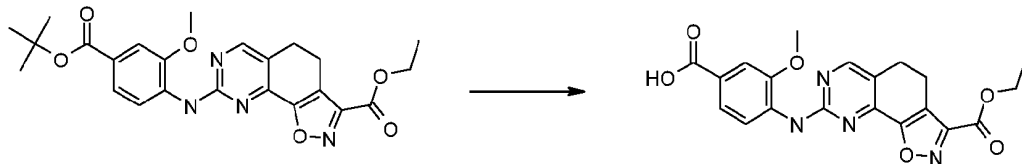
[実施例 4]

4-({[3-(エトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-8-イル]アミノ}-3-メトキシ安息香酸

変換 e

【0256】

## 【化27】



エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシルート ( 45 mg , 0 . 0965 mmol ) の DCM ( 0 . 4 mL ) 溶液に TFA ( 0 . 4 mL ) を加えた。この混合物を室温で 2 時間撹拌した。有機溶媒を乾燥するまで蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

10

## 【0257】

$^1\text{H NMR}$  ( 401 MHz , DMSO - d6 ) ppm 1 . 36 ( t , J = 7 . 14 Hz , 3 H ) 2 . 99 - 3 . 05 ( m , 4 H ) 3 . 95 ( s , 3 H ) 4 . 41 ( q , J = 7 . 14 Hz , 2 H ) 7 . 54 ( d , J = 1 . 71 Hz , 1 H ) 7 . 63 ( dd , J = 8 . 54 , 1 . 71 Hz , 1 H ) 8 . 44 ( s , 1 H ) 8 . 43 ( d , J = 8 . 54 Hz , 1 H ) 8 . 60 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 411 . 1299 ; MS 実測値 : 411 . 13。

## 【0258】

## [ 実施例 5 ]

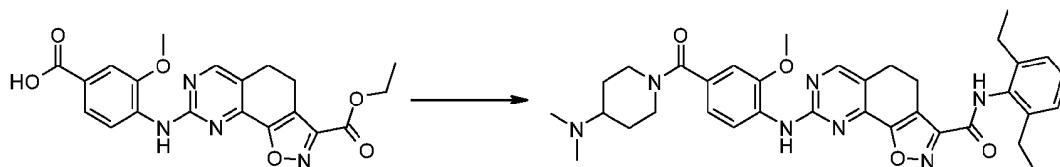
N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 f

20

## 【0259】

## 【化28】



30

4 - { [ 3 - ( エトキシカルボニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 8 - イル ] アミノ } - 3 - メトキシ安息香酸 ( 38 mg , 0 . 093 mmol ) の無水 DMF ( 0 . 5 mL ) 溶液を DIPEA ( 0 . 150 mL ) および TBTU ( 45 mg , 0 . 139 mmol ) で処理した。次いで、この混合物を 4 - ジメチルアミン - ピペリジン ( 014 mg , 0 . 111 mmol ) で処理した。この反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈し、DCM で 2 回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。残渣を無水 THF 0 . 5 mL に溶解し、2 , 6 - ジエチルアニリン 0 . 021 mL ( 0 . 127 mmol ) を加えた。次いで、NaHMDS 溶液 0 . 25 mL ( 1 , 0 M THF , 0 . 25 mmol ) を滴下した。この混合物を室温で 1 時間撹拌した。水を加え、混合物を DCM で 2 回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。未精製の固体を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 ( DCM / MeOH ) 、表題化合物 23 mg ( 収率 40 % ) を得た。

40

## 【0260】

$^1\text{H NMR}$  ( 401 MHz , DMSO - d6 ) ppm 1 . 14 ( t , J = 7 . 49 Hz , 6 H ) 1 . 30 - 1 . 46 ( m , 2 H ) 1 . 71 - 1 . 86 ( m , 2 H ) 2 . 23 ( br . s . , 6 H ) 2 . 57 ( q , J = 7 . 49 Hz , 4 H ) 2 . 86 - 2 . 98 ( m , 1 H ) 2 . 96 - 3 . 08 ( m , 4 H ) 3 . 69 - 3 . 86 ( m , 4 H ) 3 . 91 ( s , 3 H ) 7 . 03 ( dd , J = 8 . 18 , 1 . 71 Hz , 1 H ) 7 . 07 ( d , J =

50

1.71 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 7.60 Hz, 2H) 7.26 (t, J = 7.60 Hz, 1H) 8.26 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 10.31 (s, 1H)

MS 計算値: 624.3293; MS 実測値: 624.3284

【0261】

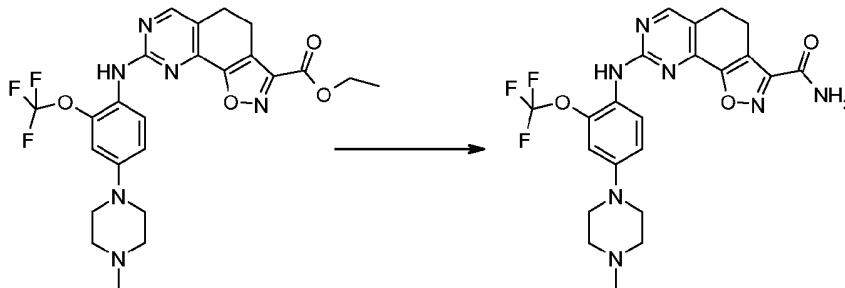
[ 実施例 6 ]

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 b

【0262】

【化29】



MeOH中、エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート 15 mg ( 0.029 mmol ) の混合物に NH<sub>3</sub> 溶液 ( 0.5 mL、7 N MeOH ) を加えた。反応物を 20 分間攪拌し、次いで、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

【0263】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.26 ( s, 3 H ) 2.45 - 2.52 ( m, 4 H ) 2.87 - 2.99 ( m, 4 H ) 3.14 - 3.23 ( m, 4 H ) 6.87 ( d, J = 2.75 Hz, 1 H ) 6.97 ( dd, J = 8.91, 2.75 Hz, 1 H ) 7.47 ( d, J = 8.91 Hz, 1 H ) 7.89 ( br. s., 1 H ) 8.19 ( br. s., 1 H ) 8.36 ( s, 1 H ) 9.01 ( s, 1 H )

MS 計算値: 490.1809; MS 実測値: 490.1812

【0264】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0265】

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.27 ( s, 3 H ) 2.54 - 2.63 ( m, 4 H )、2.90 - 3.01 ( m, 4 H ) 3.03 - 3.13 ( m, 4 H ) 6.84 - 6.94 ( m, 2 H ) 7.57 - 7.63 ( m, 2 H ) 7.90 ( br. s., 1 H ) 8.19 ( br. s., 1 H ) 8.44 ( s, 1 H ) 9.55 ( s, 1 H )

MS 計算値: 406.1986; MS 実測値: 406.1988

【0266】

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.35 ( s, 6 H ) 1.59 - 1.72 ( m, 2 H ) 1.81 ( m, 2 H ) 2.22 - 2.38 ( m, 5 H ) 2

10

20

30

40

50

. 85 - 2.92 (m, 2H) 2.94 (s, 2H) 3.81 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 7.51 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.55 (dd, J = 8.30, 1.71 Hz, 1H) 7.94 (br. s., 1H) 8.16 (m, 1H) 8.22 (br. s., 1H) 8.36 (d, J = 8.30 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.67 (s, 1H)。

MS 計算値 : 506.2511 ; MS 実測値 : 506.2516。

【0267】

5,5-ジメチル-8- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32 (s, 6H) 2.23 (s, 3H) 2.45 - 2.49 (m, 4H) 2.91 (s, 2H) 3.02 - 3.10 (m, 4H) 6.83 - 6.96 (m, 2H) 7.57 - 7.65 (m, 2H) 7.92 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 9.60 (s, 1H)。

MS 計算値 : 434.2299 ; MS 実測値 : 434.2306。

【0268】

5,5-ジメチル-8- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.30 (s, 6H) 2.25 (s, 3H) 2.90 (s, 2H) 3.09 - 3.21 (m, 4H) 6.86 (s, 1H) 6.96 (dd, J = 9.15, 2.69 Hz, 1H) 7.40 - 7.52 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H)。

MS 計算値 : 518.2122 ; MS 実測値 : 518.2116。

【0269】

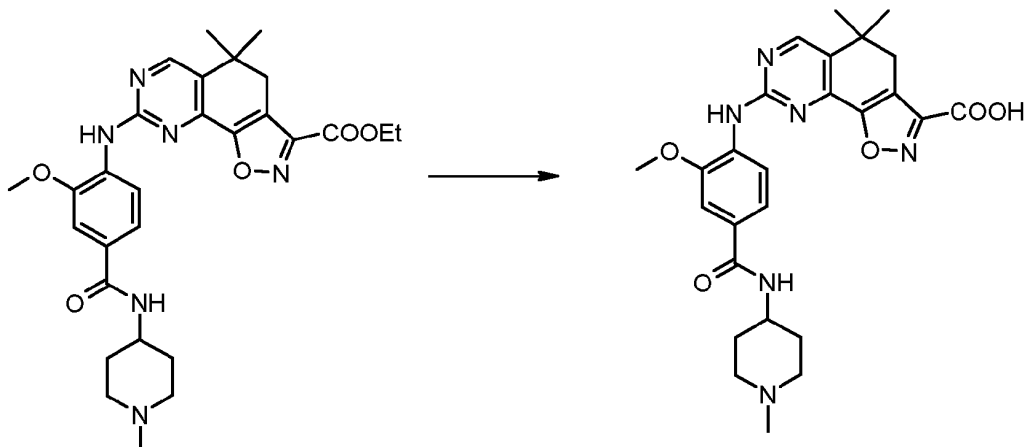
[実施例7]

8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル }アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボン酸

変換 a

【0270】

【化30】



エチル 8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル }アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキシレート (520 mg, 1 mmol) を EtOH (2 mL) に懸濁させ、室温で 1.5 M KOH 溶液 (2 mL, 3 当量) を使い、1 時間処理した。乾燥するまで溶媒を蒸発させ、表題化合物をカリウム塩として得て、これを次の工程でそのまま使用した。

10

20

30

40

50

【0271】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0272】

5,5-ジメチル-8- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボン酸

【0273】

[実施例8]

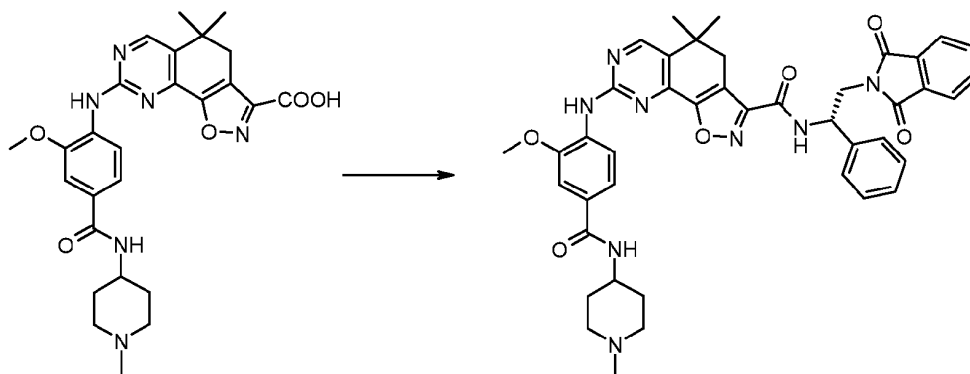
N-[(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-フェニルエチル]-8-({2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

10

変換 b

【0274】

【化31】



20

8-({2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボン酸カリウム(70 mg、0.127 mmol)の無水DMF(3.0 mL)懸濁物をDIPEA(0.065 mL、0.38 mmol)、2-[(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン二塩酸塩(50 mg、0.167 mmol)およびTBTU(73 mg、0.23 mmol)で処理した。この反応物を室温で一晩攪拌した。反応物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、得られた沈殿を濾過によって集めた。未精製の固体を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(DCM/MeOH)、表題化合物30 mg(収率32%)を得た。

30

[M+H]<sup>+</sup> = 755

【0275】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0276】

N-[(1R)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-フェニルエチル]-8-({2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

40

[M+H]<sup>+</sup> = 755

【0277】

N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-5,5-ジメチル-8- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR(401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32(s, 6H) 2.28(s, 3H) 2.54(m, 4H) 2.78(t, J = 7.26 Hz, 2H) 2.90(s, 2H) 3.03-3.14(m, 4H) 3.51(q, J = 7.26 Hz, 2

50



H) 6.85 (s, 1H) 6.88 - 6.94 (m, 2H) 7.57 (d, J = 0.73 Hz, 1H) 7.59 - 7.65 (m, 2H) 8.56 (s, 1H) 8.91 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 9.61 (s, 1H)。

MS計算値: 528.2830; MS実測値: 528.2827

【0278】

5,5-ジメチル-8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.32 (s, 6H) 2.24 (br. s., 3H) 2.44 - 2.49 (m, 4H) 2.92 (s, 2H) 3.02 - 3.11 (m, 4H) 4.49 (d, J = 6.16 Hz, 2H) 6.87 - 6.94 (m, 2H) 7.27 - 7.36 (m, 2H) 7.57 - 7.65 (m, 2H) 8.50 - 8.55 (m, 2H) 8.57 (s, 1H) 9.52 (t, J = 6.16 Hz, 1H) 9.61 (s, 1H)。

MS計算値: 525.2721; MS実測値: 525.2726

【0279】

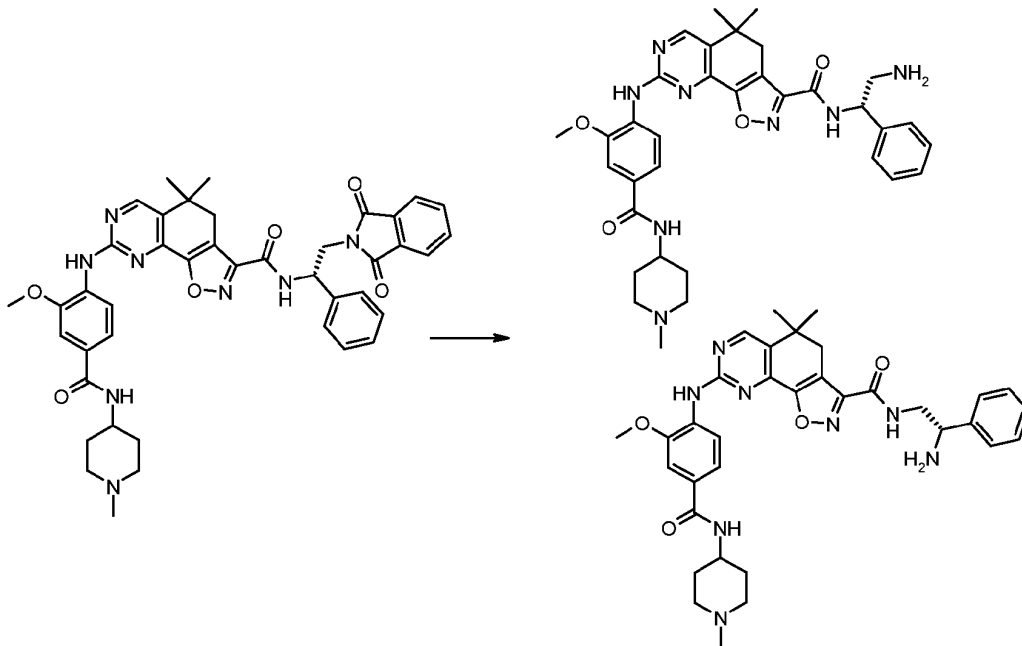
[実施例9]

N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド  
および

N-[(2S)-2-アミノ-2-フェニルエチル]-8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

【0280】

【化32】



N-[(1S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-フェニルエチル]-8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミド (60 mg、0.079 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、35%ヒドラジン水溶液 (0.07 mL) を加え、この反応物を24時間かけて70 °Cまで加温した。この反応物を室温まで冷却し、H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、DCMで抽出した (20 mL × 2回)。有機層をNa<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

SO<sub>4</sub>で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、未精製の固体を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH/(MeOH中、7N NH<sub>3</sub>))によって精製し、表題化合物を得た。

## 【0281】

N - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン - 3 - カルボキサミド  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.34 (s, 6H) 1.55 - 1.64 (m, 2H) 1.77 (m, 2H) 1.94 (m, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.77 - 2.81 (m, 2H) 2.86 - 2.90 (m, 2H) 2.92 (m, 1H) 3.45 - 3.55 (m, 1H) 3.73 (m, 1H) 3.94 (m, 3H) 4.06 - 4.12 (m, 1H) 4.90 - 4.98 (m, 1H) 7.21 - 7.27 (m, 1H) 7.30 - 7.41 (m, 4H) 7.49 - 7.56 (m, 2H) 8.11 (d, J = 7.69 Hz, 1H) 8.35 (d, J = 8.42 Hz, 1H) 8.40 (m, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.74 (m, 1H) 9.25 (br. s., 1H)。

MS計算値: 625.3246; MS実測値: 625.3255

と、

N - [(2S) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン - 3 - カルボキサミド

MS計算値: 625.3246; MS実測値: 625.3250

とを得た。

## 【0282】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

## 【0283】

N - [(2R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン - 3 - カルボキサミド  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.34 (s, 6H) 1.50 - 1.66 (m, 2H) 1.72 - 1.83 (m, 2H) 1.90 - 2.01 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.73 - 2.83 (m, 2H) 2.87 (s, 2H) 3.44 - 3.58 (m, 1H) 3.66 - 3.80 (m, 1H) 3.92 - 3.96 (m, 3H) 4.04 - 4.15 (m, 1H) 7.21 - 7.27 (m, 1H) 7.30 - 7.36 (m, 2H) 7.39 - 7.42 (m, 2H) 7.51 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 7.54 (dd, J = 8.42, 1.83 Hz, 1H) 8.11 (d, J = 7.69 Hz, 1H) 8.35 (d, J = 8.42 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.76 (t, J = 6.04 Hz, 1H)。

MS計算値: 625.3246; MS実測値: 625.3251

## 【0284】

N - [(1R) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン - 3 - カルボキサミド

MS計算値: 625.3246; MS実測値: 625.3242

## 【0285】

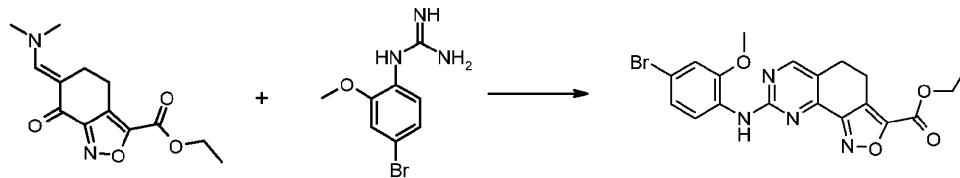
## [実施例10]

エチル 8 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン - 3 - カルボキシレート

工程A3

## 【0286】

## 【化33】



エチル - 6 - [ (ジメチルアミノ)メチリデン] - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 , 1 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 0 . 4 0 g ( 1 . 5 1 m m o l ) および N - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル ) - グアニジン 0 . 4 4 g ( 1 . 8 1 m m o l ) の E t O H 1 0 m L 溶液を 8 0 ° C で 3 時間攪拌した。冷却した後、反応中に生成した黄色沈殿を濾過によって集め、冷 E t O H で洗浄し、乾燥させて表題化合物 0 . 3 6 0 g ( 収率 5 4 % ) を得た。

10

## 【0287】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 1 4 H z , 3 H ) 2 . 8 8 - 2 . 9 7 ( m , 2 H ) 3 . 0 1 - 3 . 0 8 ( m , 2 H ) 3 . 8 8 ( s , 3 H ) 4 . 4 0 ( q , J = 7 . 1 4 H z , 2 H ) 7 . 1 6 ( d d , J = 8 . 5 4 , 2 . 2 0 H z , 1 H ) 7 . 2 4 ( d , J = 2 . 2 0 H z , 1 H ) 8 . 0 9 ( d , J = 8 . 5 4 H z , 1 H ) 8 . 3 7 ( s , 1 H ) 8 . 6 0 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 4 4 5 . 0 5 0 6 ; MS 実測値 : 4 4 5 . 0 5 1 1

20

## 【0288】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

## 【0289】

エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 0 8 H z , 3 H ) 1 . 5 6 ( s , 9 H ) 2 . 9 2 - 3 . 0 1 ( m , 2 H ) 3 . 0 3 - 3 . 1 1 ( m , 2 H ) 3 . 9 5 ( s , 3 H ) 4 . 4 1 ( q , J = 7 . 0 8 H z , 2 H ) 7 . 4 7 - 7 . 5 2 ( m , 2 H ) 7 . 5 8 ( d d , J = 8 . 4 8 , 1 . 7 7 H z , 1 H ) 8 . 4 5 - 8 . 4 9 ( m , 2 H ) 8 . 6 9 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 4 6 7 . 1 9 2 5 ; MS 実測値 : 4 6 7 . 1 9 1 9

30

## 【0290】

エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 4 H z , 3 H ) 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 2 . 4 5 - 2 . 5 0 ( m , 4 H ) 2 . 8 4 - 2 . 9 1 ( m , 2 H ) 2 . 9 9 - 3 . 0 5 ( m , 2 H ) 3 . 1 3 - 3 . 2 1 ( m , 4 H ) 4 . 4 0 ( q , J = 7 . 1 4 H z , 2 H ) 6 . 8 7 ( d , J = 2 . 6 9 H z , 1 H ) 6 . 9 6 ( d d , J = 9 . 0 3 , 2 . 6 9 H z , 1 H ) 7 . 4 8 ( d , J = 9 . 0 3 H z , 1 H ) 8 . 4 6 ( s , 1 H ) 9 . 0 6 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 5 1 9 . 1 9 6 2 ; MS 実測値 : 5 1 9 . 1 9 7 5

40

## 【0291】

エチル 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 1 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 4 H z , 3 H ) 2 . 2 6 ( s , 3 H ) 2 . 8 3 - 2 . 9 3 ( m , 2 H ) 2 . 9 8 - 3 . 0 6 ( m , 2 H ) 3 . 1 0 - 3 . 1 9 ( m , 4 H ) 3 . 8 0 ( s , 3 H ) 4 . 4 0 ( q ,

50

$J = 7.14 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )  $6.50$  (dd,  $J = 8.79$ ,  $2.50 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $6.64$  (d,  $J = 2.50 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $7.69$  (d,  $J = 8.79 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.21$  (s,  $1 \text{ H}$ )  $8.48$  (s,  $1 \text{ H}$ )

MS 計算値:  $465.2245$ ; MS 実測値:  $465.2235$

【0292】

エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (  $401 \text{ MHz}$ , DMSO -  $d_6$  ) ppm  $1.36$  ( t ,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ )  $2.24$  ( s ,  $3 \text{ H}$ )  $2.45$  -  $2.50$  ( m ,  $4 \text{ H}$ )  $2.84$  -  $2.93$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $3.01$  -  $3.06$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $3.05$  -  $3.10$  ( m ,  $4 \text{ H}$ )  $4.40$  ( q ,  $J = 7.08 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )  $6.75$  -  $6.98$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $7.62$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $8.54$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )  $9.61$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )

MS 計算値:  $435.2139$ ; MS 実測値:  $435.2146$

【0293】

エチル 8 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (  $401 \text{ MHz}$ , DMSO -  $d_6$  ) ppm  $1.35$  ( t ,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ )  $2.72$  -  $2.86$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.89$  -  $3.06$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $4.39$  ( q ,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )  $6.82$  ( br . s . ,  $2 \text{ H}$ )  $8.37$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )

MS 計算値:  $261.0982$ ; MS 実測値:  $261.0970$

【0294】

エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (  $401 \text{ MHz}$ , DMSO -  $d_6$  ) ppm  $1.33$  ( s ,  $6 \text{ H}$ )  $1.36$  ( t ,  $J = 7.14 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ )  $1.55$  -  $1.70$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $1.76$  -  $1.84$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.01$  -  $2.15$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.25$  ( br . s . ,  $3 \text{ H}$ )  $2.80$  -  $2.93$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.98$  ( s ,  $2 \text{ H}$ )  $3.71$  -  $3.86$  ( m ,  $1 \text{ H}$ )  $3.95$  ( s ,  $3 \text{ H}$ )  $4.42$  ( q ,  $J = 7.14 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )  $7.51$  ( d ,  $J = 1.83 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $7.55$  ( dd ,  $J = 8.54$ ,  $1.83 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.14$  ( d ,  $J = 7.69 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.40$  ( d ,  $J = 8.54 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.42$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )  $8.80$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )

MS 計算値:  $535.2664$ ; MS 実測値:  $535.2657$

【0295】

エチル 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (  $401 \text{ MHz}$ , DMSO -  $d_6$  ) ppm  $1.37$  ( t ,  $J = 6.96 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ )  $1.40$  ( s ,  $6 \text{ H}$ )  $1.53$  -  $1.67$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $1.73$  -  $1.84$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $1.94$  -  $2.08$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.21$  ( br . s . ,  $3 \text{ H}$ )  $2.77$  -  $2.85$  ( m ,  $2 \text{ H}$ )  $2.86$  ( s ,  $2 \text{ H}$ )  $3.69$  -  $3.83$  ( m ,  $1 \text{ H}$ )  $3.95$  ( s ,  $3 \text{ H}$ )  $4.44$  ( q ,  $J = 6.96 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ )  $7.51$  ( d ,  $J = 1.71 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $7.54$  ( dd ,  $J = 8.42$ ,  $1.71 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.12$  ( d ,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )  $8.39$  ( s ,  $1 \text{ H}$ )  $8.40$  ( d ,  $J = 8.42 \text{ Hz}$ )  $8.64$  ( s ,  $1 \text{ H}$  ) .

MS 計算値:  $535.2664$ ; MS 実測値:  $535.2656$  .

【0296】

[ 実施例 11 ]

8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2 , 6 - ジエチルフェ

10

20

30

40

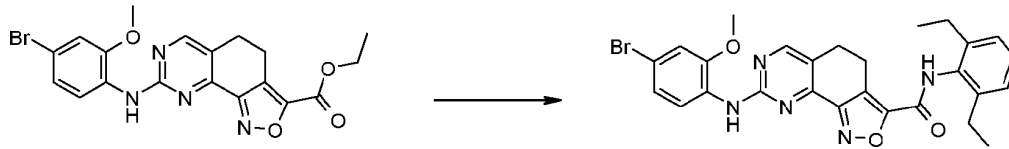
50

ニル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 c

【 0 2 9 7 】

【 化 3 4 】



エチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート 320 mg ( 0.72 mmol ) および 2, 6 - ジエチルアニリン 0.177 mL ( 0.108 mmol ) ( 0.906 ) の無水 THF 5 mL 溶液に、2.16 mL の NaHMDS 溶液 ( 1.0 M THF、2.16 mmol ) を滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加え、混合物を DCM で 2 回抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。未精製の固体を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 ( SP1 AcOEt / ヘキサン )、表題化合物 123 mg ( 収率 31% ) を得た。

【 0 2 9 8 】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.13 ( t, J = 7.51 Hz, 6 H ) 2.55 ( q, J = 7.51 Hz, 4 H ) 2.87 - 2.98 ( m, 2 H ) 3.00 - 3.11 ( m, 2 H ) 3.89 ( s, 3 H ) 7.13 - 7.20 ( m, 3 H ) 7.23 - 7.30 ( m, 2 H ) 8.12 ( d, J = 8.54 Hz, 1 H ) 8.39 ( s, 1 H ) 8.60 ( s, 1 H ) 10.35 ( s, 1 H )

MS 計算値 : 548.1292 ; MS 実測値 : 548.1295

【 0 2 9 9 】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【 0 3 0 0 】

N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.13 ( t, J = 7.57 Hz, 6 H ) 2.32 ( br. s., 3 H ) 2.55 ( q, J = 7.57 Hz, 4 H ) 2.58 ( br. s., 4 H ) 2.88 ( t, J = 7.20 Hz, 2 H ) 3.04 ( t, J = 7.20 Hz, 2 H ) 3.14 - 3.26 ( m, 4 H ) 6.87 - 6.91 ( m, 1 H ) 6.98 ( dd, J = 8.91, 2.75 Hz, 1 H ) 7.16 ( d, J = 7.60 Hz, 2 H ) 7.26 ( t, J = 7.60 Hz, 1 H ) 7.50 ( d, J = 8.91 Hz, 1 H ) 8.46 ( s, 1 H ) 9.11 ( s, 1 H ) 10.33 ( s, 1 H )

MS 計算値 : 622.2748 ; MS 実測値 : 622.2751

【 0 3 0 1 】

N - ( 2, 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.13 ( t, J = 7.57 Hz, 6 H ) 2.23 ( s, 3 H ) 2.44 - 2.48 ( m, 4 H ) 2.55 ( q, J = 7.57 Hz, 4 H ) 2.82 - 2.93 ( m, 2 H ) 2.99 - 3.13 ( m, 6 H ) 6.86 - 6.98 ( m, 2 H ) 7.12 - 7.23 ( m, 2 H ) 7.22 - 7.31 ( m, 1 H ) 7.57 - 7.69 ( m, 2 H ) 8.55 ( s, 1 H ) 9.63 ( s, 1 H ) 10.33 ( s, 1 H )

MS 計算値 : 538.2925 ; MS 実測値 : 538.2925

10

20

30

40

50

## 【0302】

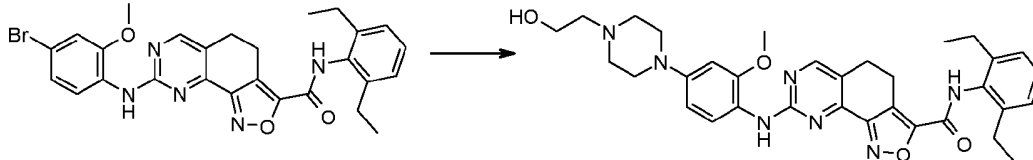
## 【実施例12】

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - ( { 4 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 d

## 【0303】

## 【化35】



10

アルゴンを通じた丸底フラスコに、THF ( 0 . 5 mL ) 中、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 1 . 3 mg ( 0 . 0 0 1 5 mmol )、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' - ( N , N - ジメチルアミノ ) - ビフェニル 1 . 2 mg ( 0 . 0 0 2 9 mmol )、8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド 4 0 mg ( 0 . 0 9 1 mmol )、2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール 2 3 mg ( 0 . 2 1 9 mmol ) を入れた。このフラスコを排気し、再びアルゴンで満たした。LiN(TMS)<sub>2</sub> 溶液 ( 1 M THF、0 . 5 8 mL ) を加え、反応混合物を 1 時間還流させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却した。水を加え、混合物をDCMで2回抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。未精製の固体を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 ( 溶出液DCM / MeOH / ( MeOH中、7 N NH<sub>3</sub> ) 9 0 / 5 / 0 . 5 )、表題化合物 2 9 mg ( 収率 6 6 % ) を得た。

20

## 【0304】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 1 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 1 3 ( t , J = 7 . 5 1 Hz , 6 H ) 2 . 4 5 ( t , J = 5 . 1 9 Hz , 2 H ) 2 . 5 5 ( q , J = 7 . 5 1 Hz , 4 H ) 2 . 5 7 - 2 . 6 4 ( m , 4 H ) 2 . 8 2 - 2 . 9 2 ( m , 2 H ) 2 . 9 9 - 3 . 0 7 ( m , 2 H ) 3 . 0 7 - 3 . 1 9 ( m , 4 H ) 3 . 5 0 - 3 . 5 8 ( m , 2 H ) 3 . 8 1 ( s , 3 H ) 4 . 4 2 ( t , J = 5 . 3 1 Hz , 1 H ) 6 . 5 0 ( dd , J = 8 . 6 7 , 2 . 4 4 Hz , 1 H ) 6 . 6 4 ( d , J = 2 . 4 4 Hz , 1 H ) 7 . 1 7 ( d , J = 7 . 6 0 Hz , 2 H ) 7 . 2 6 ( t , J = 7 . 6 0 Hz , 1 H ) 7 . 6 9 ( d , J = 8 . 6 7 Hz , 1 H ) 8 . 2 3 ( s , 1 H ) 8 . 4 8 ( s , 1 H ) 1 0 . 3 3 ( s , 1 H )

30

MS 計算値 : 5 9 8 . 3 1 3 7 ; MS 実測値 : 5 9 8 . 3 1 4 4

## 【0305】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

## 【0306】

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

40

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 1 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 1 3 ( t , J = 7 . 5 1 Hz , 6 H ) 1 . 4 6 - 1 . 6 0 ( m , 2 H ) 1 . 6 3 - 1 . 7 5 ( m , 4 H ) 1 . 8 8 - 1 . 9 9 ( m , 2 H ) 2 . 0 8 - 2 . 1 8 ( m , 1 H ) 2 . 5 5 ( q , J = 7 . 5 1 Hz , 4 H ) 2 . 6 6 - 2 . 7 7 ( m , 2 H ) 2 . 8 8 ( t , J = 7 . 2 0 Hz , 2 H ) 3 . 0 4 ( t , J = 7 . 2 0 Hz , 2 H ) 3 . 5 7 - 3 . 6 6 ( m , 2 H ) 3 . 8 1 ( s , 3 H ) 6 . 5 1 ( dd , J = 8 . 6 7 , 2 . 5 6 Hz , 1 H ) 6 . 6 4 ( d , J = 2 . 5 6 Hz , 1 H ) 7 . 1 7 ( d , J = 7 . 6 0 Hz , 2 H ) 7 . 2 6 ( t , J = 7 . 6 0 Hz , 1 H ) 7 . 6 8 ( d , J = 8 . 6 7 Hz , 1 H ) 8 . 2 2 ( s , 1 H ) 8 . 4 8

50

(s, 1H) 10.33 (s, 1H)

MS計算値: 622.35; MS実測値: 622.3503

【0307】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-(4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.44 - 1.60 (m, 2H) 1.81 - 1.92 (m, 2H) 2.25 (br. s., 1H) 2.30 (br. s., 6H) 2.1 - 2.72 (m, 2H) 2.88 (t, J = 7.20 Hz, 2H) 3.04 (t, J = 7.20 Hz, 2H) 3.65 - 3.75 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 6.51 (dd, J = 8.67, 2.32 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.17 (d, J = 7.60 Hz, 2H) 7.26 (t, J = 7.60 Hz, 1H) 7.68 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 10.33 (s, 1H)

10

MS計算値: 596.3344; MS実測値: 596.3348

【0308】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-2-メトキシフェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 2.22 (br. s., 6H) 2.40 - 2.46 (m, 2H) 2.55 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.84 - 2.89 (m, 2H) 2.92 (s, 3H) 3.00 - 3.07 (m, 2H) 3.42 (t, J = 7.14 Hz, 2H) 3.79 (s, 3H) 6.27 (dd, J = 8.79, 2.44 Hz, 1H) 6.37 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.14 - 7.19 (m, 2H) 7.24 - 7.29 (m, 1H) 7.52 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.44 (s, 1H) 10.33 (s, 1H)

20

MS計算値: 570.3187; MS実測値: 570.3181

【0309】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-8-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 (t, J = 7.53 Hz, 6H) 2.24 (s, 3H) 2.46 - 2.49 (m, 4H) 2.55 (q, J = 7.53 Hz, 4H) 2.84 - 2.92 (m, 2H) 2.99 - 3.07 (m, 2H) 3.11 - 3.17 (m, 4H) 3.81 (s, 3H) 6.50 (dd, J = 8.67, 2.32 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.14 - 7.19 (m, 2H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.69 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 10.34 (s, 1H)

30

MS計算値: 568.3031; MS実測値: 568.302

40

【0310】

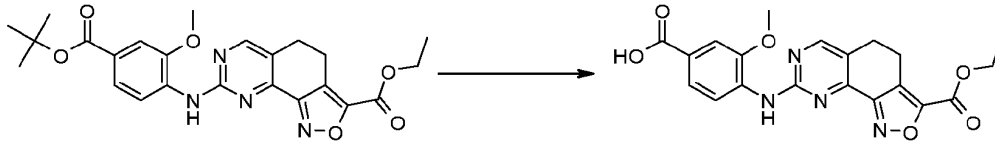
[実施例13]

4-{[3-(エトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-8-イル]アミノ}-3-メトキシ安息香酸

変換 e

【0311】

## 【化36】



8 エチル 8 - { [ 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート ( 140 mg、0.30 mmol ) の DCM ( 1.0 mL ) 溶液に、TFA ( 1.0 mL ) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を乾燥するまで蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

10

## 【0312】

$^1\text{H}$  NMR ( 401 MHz , DMSO - d6 ) ppm 1.36 ( t , J = 7.14 Hz , 3 H ) 2.96 ( t , J = 7.08 Hz , 2 H ) 3.07 ( t , J = 7.08 Hz , 2 H ) 3.95 ( s , 3 H ) 4.41 ( q , J = 7.14 Hz , 2 H ) 7.54 ( d , J = 1.83 Hz , 1 H ) 7.62 ( dd , J = 8.42 , 1.83 Hz , 1 H ) 8.45 ( s , 1 H )、8.47 ( d , J = 8.42 Hz , 1 H )、8.69 ( s , 1 H )、11.95 ( br. s. , 1 H )

MS 計算値 : 411.1299 ; MS 実測値 : 411.1303。

## 【0313】

20

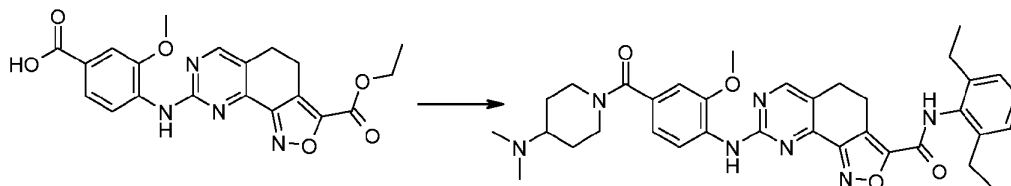
## [ 実施例 14 ]

N - ( 2 - ジエチルフェニル ) - 8 - [ ( 4 - { [ 4 - ( ジメチルアミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 f

## 【0314】

## 【化37】



30

4 - { [ 3 - ( エトキシカルボニル ) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 8 - イル ] アミノ } - 3 - メトキシ安息香酸 ( 40 mg、0.098 mmol ) の無水 DMF ( 0.5 mL ) 溶液を DIPEA ( 0.150 mL ) および TBTU ( 47 mg、0.146 mmol ) で処理した。次いで、この混合物を 4 - ジメチルアミン - ピペリジン ( 15 mg、1.26 mmol ) で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。残渣を無水 THF 0.5 mL に溶解し、2,6 - ジエチルアニリン 0.024 mL ( 0.127 mmol ) を加えた。次いで、NaHMDS 溶液 0.300 mL ( 1.0 M THF、0.30 mmol ) を滴下した。この混合物を室温で1時間攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加え、混合物をDCMで2回抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させた。未精製の固体を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 ( DCM / MeOH )、表題化合物 15 mg ( 収率 25% ) を得た。

40

## 【0315】

$^1\text{H}$  NMR ( 401 MHz , DMSO - d6 ) ppm 1.13 ( t , J = 7.57 Hz , 6 H ) 1.29 - 1.45 ( m , 2 H ) 1.78 ( m , 2 H ) 2.20 ( br. s. , 6 H ) 2.33 - 2.45 ( m , 1 H ) 2.56 ( q , J = 7.57 Hz , 4 H

50



) 2.92 - 2.98 (m, 2H) 3.04 - 3.11 (m, 2H) 3.26 - 3.32 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 7.02 (dd, J = 8.18, 1.71 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.14 - 7.20 (m, 2H) 7.23 - 7.30 (m, 1H) 8.30 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)

MS計算値: 624.3293; MS実測値: 624.3307

【0316】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0317】

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 8 - [ (4 - { [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

10

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 2.19 (s, 6H) 2.41 (t, J = 6.96 Hz, 2H) 2.56 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.92 - 3.00 (m, 2H) 3.04 - 3.12 (m, 2H) 3.33 - 3.42 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 7.14 - 7.20 (m, 2H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.50 - 7.54 (m, 2H) 8.30 (t, J = 5.61 Hz, 1H) 8.38 (d, J = 8.60 Hz, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 10.36 (s, 1H)

MS計算値: 584.298; MS実測値: 584.299

20

【0318】

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 8 - [ (2 - メトキシ - 4 - { [ (2S) - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.55 - 1.79 (m, 4H) 1.82 - 1.93 (m, 2H) 1.95 - 2.07 (m, 2H) 2.56 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.91 - 2.98 (m, 2H) 3.03 - 3.12 (m, 2H) 3.43 - 3.61 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.17 - 4.34 (br. s., 1H) 7.10 - 7.19 (m, 2H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 8.33 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.65 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)

MS計算値: 650.345; MS実測値: 650.3451

30

【0319】

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 8 - [ (2 - メトキシ - 4 - { [ (2R) - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル ] カルボニル } フェニル) アミノ ] - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.13 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.54 - 1.79 (m, 4H) 1.82 - 1.93 (m, 2H) 1.94 - 2.08 (m, 2H) 2.56 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.91 - 2.98 (m, 2H) 3.03 - 3.12 (m, 2H) 3.43 - 3.61 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.16 - 4.34 (br. s., 1H) 7.10 - 7.19 (m, 2H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 8.33 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.65 (s, 1H) 10.35 (s, 1H)

MS計算値: 650.345; MS実測値: 650.3465

40

【0320】

[ 実施例 15 ]

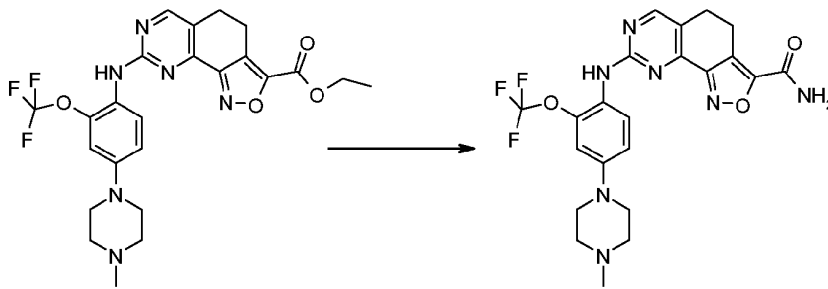
8 - { [ 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4, 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 c

50

【0321】

【化38】



MeOH中、エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート 15 mg ( 0 . 0 2 9 mmol ) の混合物に、NH<sub>3</sub> 溶液 0 . 5 mL ( 7 N MeOH ) を加えた。この反応物を 20 分間攪拌し、次いで、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

【0322】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 2 . 4 2 - 2 . 4 8 ( m , 4 H ) 2 . 7 9 - 2 . 8 8 ( m , 2 H ) 2 . 9 4 - 3 . 0 3 ( m , 2 H ) 3 . 1 1 - 3 . 2 1 ( m , 4 H ) 6 . 8 2 - 6 . 8 9 ( m , 1 H ) 6 . 9 6 ( d d , J = 9 . 0 3 , 2 . 6 9 Hz , 1 H ) 7 . 4 8 ( d , J = 9 . 0 3 Hz , 1 H ) 7 . 9 8 ( br . s . , 1 H ) 8 . 3 0 ( br . s . , 1 H ) 8 . 4 3 ( s , 1 H ) 9 . 0 4 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 490 . 1809 ; MS 実測値 : 490 . 1811

【0323】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

【0324】

8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2 . 2 4 ( s , 3 H ) 2 . 4 4 - 2 . 4 9 ( m , 4 H ) 2 . 7 9 - 2 . 8 7 ( m , 2 H ) 2 . 9 4 - 3 . 0 3 ( m , 2 H ) 3 . 0 9 - 3 . 1 8 ( m , 4 H ) 3 . 8 0 ( s , 3 H ) 6 . 5 0 ( d d , J = 8 . 6 7 , 2 . 4 4 Hz , 1 H ) 6 . 6 4 ( d , J = 2 . 4 4 Hz , 1 H ) 7 . 6 9 ( d , J = 8 . 6 7 Hz , 1 H ) 7 . 9 8 ( s , 1 H ) 8 . 1 8 ( s , 1 H ) 8 . 3 0 ( s , 1 H ) 8 . 4 6 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 436 . 2092 ; MS 実測値 : 436 . 2071

【0325】

8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2 . 2 2 ( s , 3 H ) 2 . 4 2 - 2 . 4 7 ( m , 4 H ) 2 . 8 0 - 2 . 8 9 ( m , 2 H ) 2 . 9 8 - 3 . 0 3 ( m , 2 H ) 3 . 0 4 - 3 . 0 9 ( m , 4 H ) 6 . 7 4 - 6 . 9 8 ( m , 2 H ) 7 . 5 8 - 7 . 6 5 ( m , 2 H ) 7 . 9 9 ( br . s . , 1 H ) 8 . 3 1 ( br . s . , 1 H ) 8 . 5 2 ( s , 1 H ) 9 . 5 9 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 406 . 1986 ; MS 実測値 : 406 . 1983

【0326】

8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - N , N - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2 . 7 8 - 2 . 8 7 ( m , 2 H ) 2 . 9 3 - 3 . 0 0 ( m , 2 H ) 3 . 0 5 ( s , 3 H ) 3 . 1 3 ( s , 3 H ) 3 . 8 8 ( s , 3 H ) 7 . 1 7 ( d d , J = 8 . 5 4 , 2 . 2 0 Hz , 1 H ) 7 . 2 4 ( d

10

20

30

40

50

, J = 2.20 Hz, 1H) 8.09 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.26 - 8.37 (m, 1H) 8.50 (s, 1H)

MS 計算値: 444.0666; MS 実測値: 444.0662

【0327】

8 - アミノ - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [4, 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 2.78 (t, J = 7.25 Hz, 2H) 2.97 (t, J = 7.25 Hz, 2H) 6.79 (br. s., 1H) 7.96 (br. s., 1H) 8.29 (br. s., 1H) 8.35 (s, 1H)

MS 計算値: 232.0829; MS 実測値: 232.0837

10

【0328】

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [4, 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.32 (s, 6H) 1.56 - 1.71 (m, 2H) 1.73 - 1.87 (m, 2H) 1.89 - 2.17 (m, 2H) 2.25 (br. s., 3H) 2.80 - 2.92 (m, 2H) 2.96 (s, 2H) 3.69 - 3.84 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 7.51 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.54 (dd,

J = 8.54 and 1.71 Hz, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 8.14 (d, J = 7.45 Hz, 1H) 8.34 (br. s., 1H) 8.39 (s, 1H) 8.40 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.78 (s, 1H)。

MS 計算値: 506.2511; MS 実測値: 506.2520

20

【0329】

8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [4, 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.37 (s, 6H) 1.61 (d, J = 15.14 Hz, 2H) 1.79 (d, J = 9.28 Hz, 2H) 1.95 - 2.07 (m, 2H) 2.21 (br. s., 3H) 2.82 (s, 2H) 2.85 (br. s., 2H) 3.76 (br. s., 1H) 3.94 - 3.96 (m, 3H) 7.51 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.54 (dd, J = 8.24, 1.77 Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.11 (d, J = 7.69 Hz, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.40 (d, J = 8.42 Hz, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.62 (s, 1H)。

MS 計算値: 506.2511; MS 実測値: 506.2525

30

【0330】

5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [4, 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.30 (s, 6H) 2.27 - 2.44 (m, 2H) 2.56 - 2.76 (m, 4H) 2.94 (s, 2H) 3.03 - 3.19 (m, 2H) 6.91 (d, J = 9.03 Hz, 1H) 7.64 (d, J = 9.03 Hz, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.66 (s, 1H) 9.66 (s, 1H)。

MS 計算値: 434.2299; MS 実測値: 434.2306

40

【0331】

5, 5 - ジメチル - 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [4, 3 - h] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.27 (s, 6H) 2

50

. 28 - 2.35 (m, 2H) 2.54 - 2.63 (m, 4H) 2.93 (s, 2H) 3.16 - 3.22 (m, 2H) 6.88 (d, J = 2.69 Hz, 1H) 6.97 (dd, J = 8.91, 2.69 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 8.91 Hz, 1H) 8.01 (br. s., 1H) 8.31 (br. s., 1H) 8.58 (s, 1H) 9.11 (s, 1H)。

MS 計算値 : 518.2122 ; MS 実測値 : 518.2120

【0332】

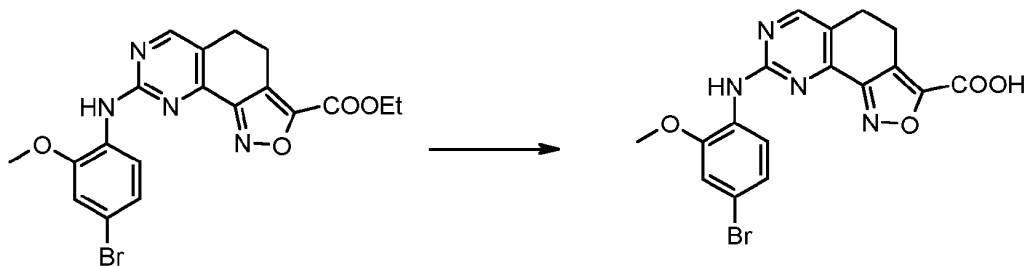
[ 実施例 16 ]

8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸

変換 a

【0333】

【化39】



エチル 8 - [ ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート ( 45 mg、0.1 mmol ) を無水 EtOH ( 2 mL ) に懸濁させ、1.5 M KOH 溶液 ( 0.07 mL、0.1 当量 ) を用い、室温で 1 時間処理した。乾燥するまで溶媒を蒸発させ、残渣を H<sub>2</sub>O に溶解した。AcOH で処理した後、得られた沈殿を濾過によって集め、表題化合物を得た ( 30 mg、収率 70% )。

【0334】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 2.79 - 2.85 (m, 2H) 2.91 - 2.98 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 7.13 (br. s., 1H) 7.16 (dd, J = 8.61, 2.20 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 8.15 - 8.23 (m, 2H) 8.53 (s, 1H)

MS 計算値 : 417.0193 ; MS 実測値 : 417.0193

【0335】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸

【0336】

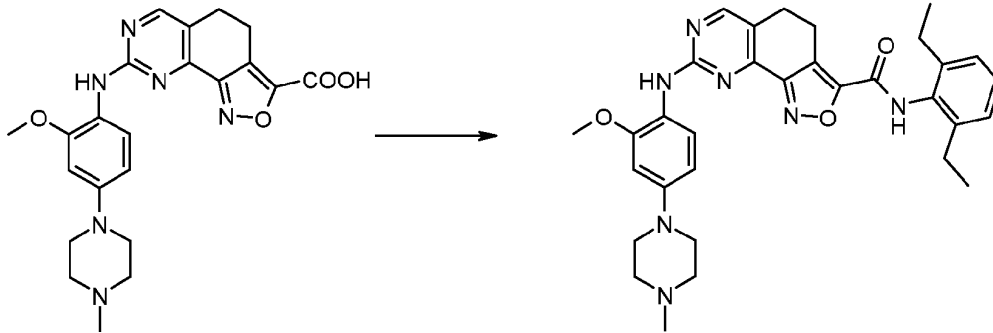
[ 実施例 17 ]

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 b

【0337】

## 【化40】



10

8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ }  
 - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸カリウム  
 ( 40 mg , 0 . 09 mmol ) の無水 DMF ( 3 . 0 mL ) 懸濁物を DIPEA ( 0 .  
 026 mL , 0 . 15 mmol ) 、 ( EDCI ) ( 38 mg , 0 . 20 mmol ) 、 HO  
 Bt ( 27 mg , 0 . 20 mmol ) で処理した。次いで、この混合物を 2 , 6 - ジエチ  
 ルアニリン ( 0 . 040 mL , 0 . 25 mmol ) で処理した。この反応物を室温で一晩  
 攪拌した。反応物を H<sub>2</sub>O で希釈し、得られた沈殿を濾過によって集めた。未精製の固体  
 を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 ( DCM / MeOH ) 、表題  
 化合物 15 mg ( 収率 30% ) を得た。

20

## 【0338】

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 13 ( t , J = 7 .  
 53 Hz , 6 H ) 2 . 24 ( s , 3 H ) 2 . 46 - 2 . 49 ( m , 4 H ) 2 . 55 ( q ,  
 J = 7 . 53 Hz , 4 H ) 2 . 84 - 2 . 92 ( m , 2 H ) 2 . 99 - 3 . 07 ( m , 2  
 H ) 3 . 11 - 3 . 17 ( m , 4 H ) 3 . 81 ( s , 3 H ) 6 . 50 ( dd , J = 8 . 6  
 7 , 2 . 32 Hz , 1 H ) 6 . 65 ( d , J = 2 . 32 Hz , 1 H ) 7 . 14 - 7 . 19  
 ( m , 2 H ) 7 . 24 - 7 . 30 ( m , 1 H ) 7 . 69 ( d , J = 8 . 67 Hz , 1 H )  
 8 . 23 ( s , 1 H ) 8 . 48 ( s , 1 H ) 10 . 34 ( s , 1 H )

MS 計算値 : 568 . 3031 ; MS 実測値 : 568 . 302

## 【0339】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

30

## 【0340】

tert - ブチル [ ( 2S ) - 2 - ( { [ 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチ  
 ルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 5 , 5 - ジメチル - 4 ,  
 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ  
 ) - 2 - フェニルエチル ] カルバメート

<sup>1</sup>H NMR ( 401 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1 . 29 ( s , 3 H ) 1  
 . 31 ( s , 3 H ) 1 . 34 ( s , 9 H ) 1 . 53 - 1 . 67 ( m , 2 H ) 1 . 73 - 1  
 . 83 ( m , 2 H ) 1 . 90 - 2 . 04 ( m , 2 H ) 2 . 18 ( s , 3 H ) 2 . 74 - 2  
 . 85 ( m , 2 H ) 2 . 94 ( s , 2 H ) 3 . 35 - 3 . 49 ( m , 2 H ) 3 . 62 - 3  
 . 82 ( m , 1 H ) 3 . 95 ( s , 3 H ) 5 . 09 - 5 . 19 ( m , 1 H ) 7 . 05 ( t  
 , J = 6 . 10 Hz , 1 H ) 7 . 26 ( m , , 1 H ) 7 . 34 ( t , J = 7 . 51 Hz ,  
 2 H ) 7 . 38 - 7 . 45 ( m , 2 H ) 7 . 50 - 7 . 59 ( m , 2 H ) 8 . 12 ( d ,  
 J = 7 . 57 Hz , 1 H ) 8 . 37 ( d , J = 8 . 18 Hz , 1 H ) 8 . 41 ( s , 1 H )  
 ) 8 . 77 ( s , 1 H ) 9 . 35 ( d , J = 8 . 30 Hz , 1 H )

MS 計算値 : 725 . 377 ; MS 実測値 : 725 . 378

40

## 【0341】

tert - ブチル [ ( 2S ) - 2 - ( { [ 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [ ( 1 - メチ  
 ルピペリジン - 4 - イル ) カルバモイル ] フェニル } アミノ ) - 4 , 4 - ジメチル - 4 ,  
 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 3 - h ] キナゾリン - 3 - イル ] カルボニル } アミノ

50

) - 2 - フェニルエチル]カルバメート

$^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.26 (s, 6H) 1.35 (s, 9H) 1.55 - 1.68 (m, 2H) 1.72 - 1.83 (m, 2H) 1.95 - 2.08 (m, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.80 (s, 2H) 2.80 - 2.86 (m, 2H) 3.68 - 3.82 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 5.13 - 5.23 (m, 1H) 6.98 (t,  $J = 5.98$  Hz, 1H) 7.27 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H) 7.32 - 7.42 (m, 4H) 7.50 - 7.56 (m, 2H) 8.12 (d,  $J = 7.69$  Hz, 1H) 8.33 - 8.42 (m, 2H) 8.62 (s, 1H) 9.44 (d,  $J = 8.30$  Hz, 1H)。

MS 計算値: 725.377; MS 実測値: 725.3779。

10

【0342】

5,5-ジメチル-8-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-N-(ピリジン-4-イルメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.30 (s, 6H) 2.82 - 2.93 (m, 5H) 2.96 (s, 2H) 3.09 - 3.25 (m, 2H) 3.47 - 3.62 (m, 2H) 3.68 - 3.82 (m, 2H) 4.54 (d,  $J = 6.10$  Hz, 1H) 6.91 - 7.02 (m, 2H) 7.09 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.44 (d,  $J = 5.98$  Hz, 2H) 7.65 - 7.74 (m, 2H) 8.58 (d,  $J = 5.98$  Hz, 2H) 8.69 (s, 1H) 9.62 (t,  $J = 6.10$  Hz, 1H) 9.74 (s, 1H)。

20

MS 計算値: 525.2721; MS 実測値: 525.2730。

【0343】

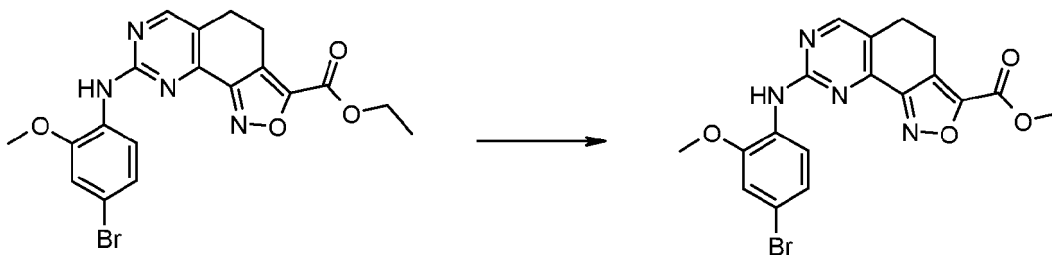
[実施例18]

メチル 8-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキシレート

変換 j

【0344】

【化41】



30

MeOH中、エチル 8-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキシレート 40 mg (0.090 mmol) の混合物に加え、20分間攪拌し、次いで、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

40

【0345】

$^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.88 - 2.95 (m, 2H) 3.01 - 3.08 (m, 2H) 3.88 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 7.16 (dd,  $J = 8.67, 2.20$  Hz, 1H) 7.24 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H) 8.09 (d,  $J = 8.67$  Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.60 (s, 1H)。

MS 計算値: 431.035; MS 実測値: 431.0355

【0346】

[実施例19]

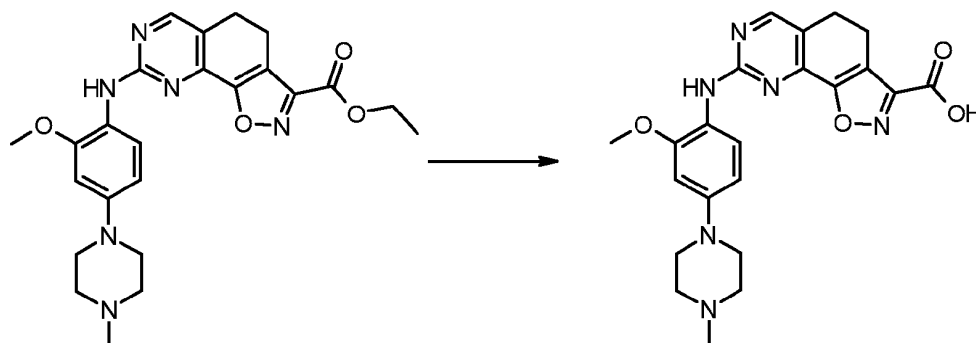
50

8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ }  
- 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸

変換 a

【 0 3 4 7 】

【 化 4 2 】



10

エチル 8 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 ,  
5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート ( 9 0 m  
g、0 . 2 m m o l ) を E t O H ( 5 m L ) に懸濁させ、0 . 1 M N a O H 溶液 ( 2 .  
0 m L、0 . 2 m m o l ) を用い、室温で 0 . 5 時間処理した。乾燥するまで溶媒を蒸発  
させ、残渣を H<sub>2</sub>O に溶解した。A c O H で処理した後、得られた沈殿を濾過によって集  
め、表題化合物を得た ( 8 5 m g、収率 9 8 % ) 。

20

$[ M + H ] ^ + = 4 3 7$

【 0 3 4 8 】

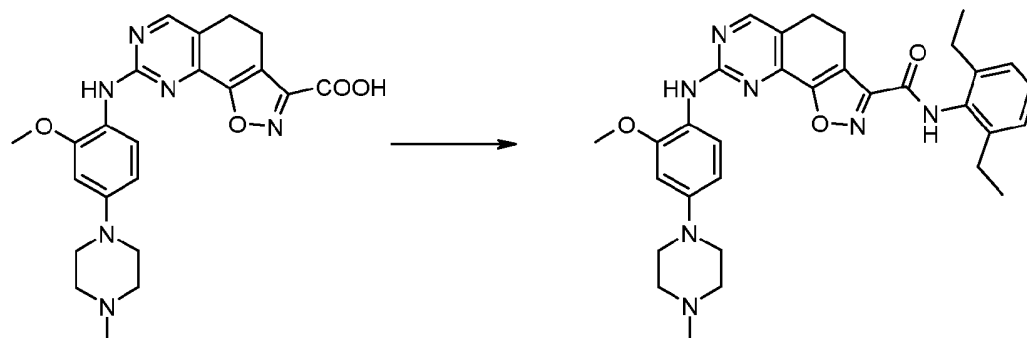
[ 実施例 2 0 ]

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニル ) - 8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラ  
ジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ]  
キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 b

【 0 3 4 9 】

【 化 4 3 】



30

40

8 - { [ 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] アミノ }  
- 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボン酸カリウム  
( 8 5 m g、0 . 2 0 m m o l ) の無水 D M F ( 4 . 0 m L ) 懸濁物を D I P E A ( 0 .  
0 5 2 m L、0 . 3 0 m m o l )、E D C I ( 7 5 m g、0 . 4 0 m m o l )、1 - ヒド  
ロキシベンゾトリアゾール ( 5 4 m g、0 . 4 0 m m o l ) で処理した。次いで、この混  
合物を 2 , 6 - ジエチルアニリン ( 0 . 0 7 8 m L、0 . 5 0 m m o l ) で処理した。こ  
の反応物を室温で 4 8 時間撹拌した。反応物を H<sub>2</sub>O で希釈し、得られた沈殿を濾過によ  
って集めた。未精製の固体を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 (   
D C M / M e O H )、表題化合物 5 0 m g ( 収率 4 5 % ) を得た。

【 0 3 5 0 】

50

$^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.13 (t,  $J = 7.57$  Hz, 6H) 2.25 (s, 3H) 2.46 - 2.51 (m, 4H) 2.56 (q,  $J = 7.57$  Hz, 3H) 2.85 - 3.01 (m, 4H) 3.09 - 3.19 (m, 4H) 3.81 (s, 3H) 6.51 (dd,  $J = 8.67, 2.56$  Hz, 1H) 6.64 (d,  $J = 2.56$  Hz, 1H) 7.05 - 7.21 (m, 1H) 7.20 - 7.37 (m, 1H) 7.65 (d,  $J = 8.67$  Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 10.29 (s, 1H)

MS 計算値: 568.3031; MS 実測値: 568.3027

【0351】

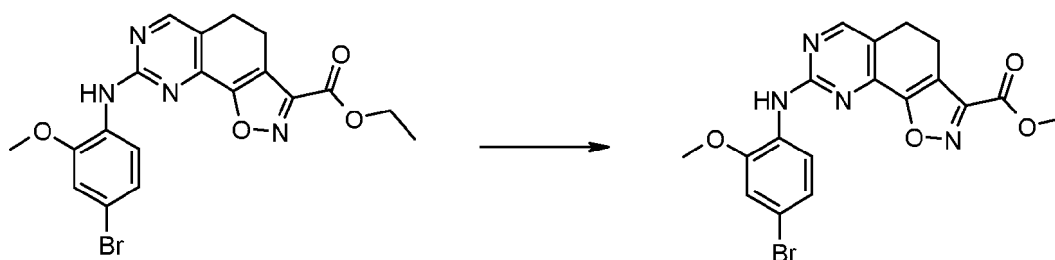
[実施例 2.1]

メチル 8 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4, 5 - h]キナゾリン - 3 - カルボキシレート

変換 j

【0352】

【化 4.4】



MeOH中、エチル 8 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4, 5 - h]キナゾリン - 3 - カルボキシレート 10 mg (0.002 mmol) の混合物に加え、30分攪拌し、次いで、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

【0353】

$^1\text{H}$  NMR (401 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.97 - 3.00 (m, 4H) 3.88 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 7.09 - 7.20 (m, 1H) 7.24 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H) 8.05 (d,  $J = 8.54$  Hz, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.51 (s, 1H)

MS 計算値: 431.035; MS 実測値: 431.0356

【0354】

[実施例 2.2]

N - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 8 - ( { 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ ) - 5, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾロ[4, 3 - h]キナゾリン - 3 - カルボキサミド

【0355】

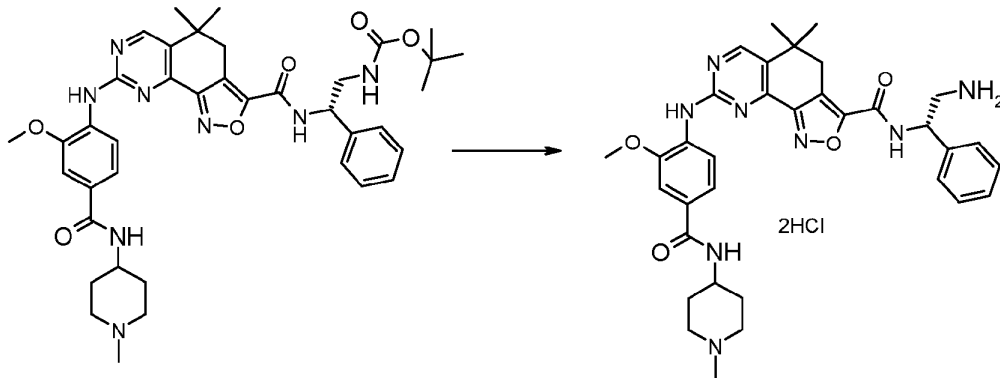
10

20

30



## 【化45】



10

MeOH (1 mL) 中、tert-ブチル [(2S)-2-( {[8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-イル]カルボニル}アミノ)-2-フェニルエチル]カルバメート 110 mg (0.151 mmol) の混合物に、0.378 mL の 4 N HCl ジオキサン溶液を加えた。この反応物を室温で 12 時間攪拌し、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、固体を Et<sub>2</sub>O (20 mL) で処理し、沈殿を濾過によって集め、表題化合物を淡黄色固体として得た (96 mg ; 収率 91%)。

20

## 【0356】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.31 (s, 6H) 1.81 - 2.08 (m, 4H) 2.69 - 2.81 (m, 3H) 2.97 (s, 2H) 3.03 - 3.16 (m, 4H) 3.96 (s, 3H) 3.99 - 4.10 (m, 1H) 5.26 - 5.46 (m, 1H) 7.28 - 7.52 (m, 5H) 7.54 - 7.59 (m, 2H) 8.14 (br. s., 3H) 8.36 - 8.39 (m, 1H) 8.40 - 8.49 (m, 2H) 8.79 (s, 1H) 9.62 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 10.27 (br. s., 1H)。

MS 計算値 : 625.3246 ; MS 実測値 : 625.3262。

## 【0357】

この同じ方法論にしたがいつつ、適切な置換誘導体を使って以下の化合物を調製した。

30

## 【0358】

N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-8-( {2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル}アミノ)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.29 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 1.82 - 1.96 (m, 2H) 1.97 - 2.08 (m, 2H) 2.71 - 2.76 (m, 3H) 2.82 (s, 2H) 3.02 - 3.15 (m, 2H) 3.40 - 3.52 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 3.99 - 4.12 (m, 1H) 5.31 - 5.42 (m, 1H) 7.34 (t, J = 6.84 Hz, 1H) 7.39 - 7.44 (m, 2H) 7.44 - 7.48 (m, 2H) 7.54 - 7.59 (m, 2H) 8.14 (br. s., 3H) 8.35 - 8.47 (m, 3H) 8.64 (s, 1H) 9.67 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 10.22 (br. s., 1H)

40

MS 計算値 : 625.3246 ; MS 実測値 : 625.3262

## 【0359】

## [実施例 23]

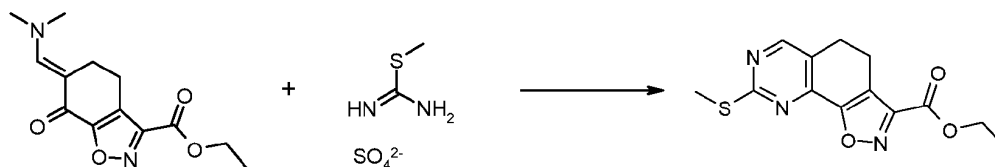
エチル 8-(メチルスルファニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキシレート

工程 A3

## 【0360】

50

## 【化46】



エチル - 6 - [ (ジメチルアミノ) メチリデン ] - 7 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート 1 . 5 3 g ( 5 . 8 mmol )、S - メチルイソチオウレアサルフェート 1 . 7 6 g ( 6 . 3 mmol ) および酢酸カリウム 1 . 2 5 g ( 1 2 . 7 mmol ) の DMF 3 0 mL 溶液を 8 5 °C で 3 時間撹拌した。

10

## 【0361】

冷却した後、反応物を H<sub>2</sub>O および AcOEt を用いて処理した。貯めておいた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、蒸発させて容積を減らした。未精製の物質をシリカ/フラッシュカラムクロマトグラフィー ( 溶出液 : ヘキサン / AcOEt 3 / 2 ) によって精製し、透明な生成物を収率 7 4 % で得た。

## 【0362】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 4 Hz , 3 H )、2 . 5 6 ( s , 3 H )、2 . 9 5 - 3 . 1 3 ( m , 4 H )、4 . 4 1 ( q , J = 7 . 1 4 Hz , 2 H )、8 . 6 8 ( s , 1 H )

20

MS 計算値 : 2 9 2 . 0 7 5 1 ; MS 実測値 : 2 9 2 . 0 7 4 1

## 【0363】

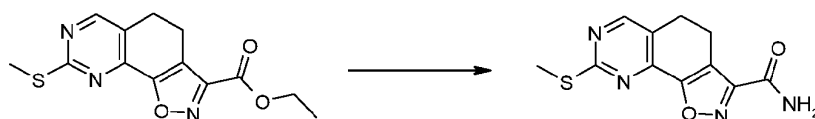
## [ 実施例 2 4 ]

8 - (メチルスルファニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 b

## 【0364】

## 【化47】



30

エチル 8 - (メチルスルファニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキシレート 6 0 mg ( 0 . 2 2 mmol ) の MeOH 懸濁物に、MeOH 中の 7 N NH<sub>3</sub> ( 0 . 5 mL ) を加えた。密閉したバイアル中、この混合物を 9 0 °C で 2 時間反応させ、次いで、溶媒を乾燥するまで蒸発させ、表題化合物を定量的な収率で得た。

## 【0365】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 2 . 5 6 ( s , 3 H )、2 . 9 2 - 3 . 0 9 ( m , 4 H )、7 . 9 2 ( s , 1 H )、8 . 2 4 ( s , 1 H )、8 . 6 6 ( s , 1 H )。

40

MS 計算値 : 2 6 3 . 0 5 9 7 ; MS 実測値 : 2 6 3 . 0 5 9

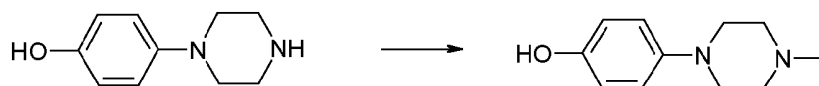
## 【0366】

## 調製 H

4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェノール

## 【0367】

## 【化48】



50

4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェノール 2 g ( 1 1 . 2 4 m m o l ) およびホルムアルデヒド 4 . 5 m L ( 3 7 % 水溶液、 5 6 m m o l ) を、 T H F / A c O H 5 / 1 混合物に懸濁させ、室温で撹拌しつつ放置した。30分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4 . 7 g ( 2 2 . 5 m m o l ) を滴下した。この反応物を数時間放置し、蒸発させて容積を減らした。未精製物を A c O E t / E t O H / ( M e O H 中、 7 N N H <sub>3</sub> ) 8 / 2 / 0 . 2 を用いたシリカゲルで精製し、桃色固体 2 . 3 g を遊離塩基として得た。

【 0 3 6 8 】

<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) 2 . 2 0 ( s , 3 H ) 2 . 3 8 - 2 . 4 5 ( m , 4 H ) 2 . 8 9 - 2 . 9 8 ( m , 4 H ) 6 . 5 8 - 6 . 6 7 ( m , 2 H ) 6 . 7 2 - 6 . 8 0 ( m , 2 H ) 8 . 7 6 ( s , 1 H )

M S 計算値 : 1 9 3 . 1 3 3 6 M S 実測値 : 1 9 3 . 1 3 2 8

【 0 3 6 9 】

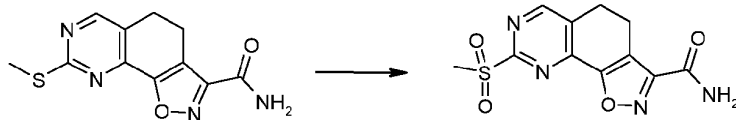
[ 実施例 2 5 ]

8 - (メチルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド

変換 h

【 0 3 7 0 】

【 化 4 9 】



8 - (メチルスルファニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド 0 . 1 g ( 0 . 3 8 m m o l ) を D C M 1 0 m L に懸濁させ、 m C P B A 0 . 2 6 g ( 1 . 5 2 m m o l ) を用いて 3 時間反応させた。H<sub>2</sub>O および N a H C O <sub>3</sub> を加え、混合物を A c O E t で抽出した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、生成物を特性決定することなく、次の工程に進んだ。

【 0 3 7 1 】

[ 実施例 2 6 ]

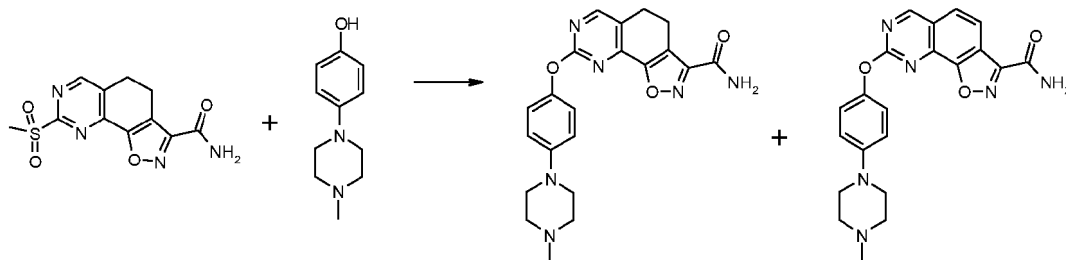
8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェノキシ ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート および

8 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェノキシ ] イソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート

変換 k

【 0 3 7 2 】

【 化 5 0 】



8 - (メチルスルホニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾロ [ 4 , 5 - h ] キナゾリン - 3 - カルボキサミド 0 . 0 7 g ( 0 . 2 4 m m o l ) および 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェノール 0 . 0 5 g ( 0 . 2 6 m m o l ) を、無水 D M F 5 m L 中、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 0 . 1 g ( 0 . 7 8 m m o l ) 存在下、 7 0 °C で 2 時間反応させた。冷却した後、反応物に 1 杯のシリカを加えて減圧下で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

-(DCM/MeOH/MeOH中、7N NH<sub>3</sub> 9/1/0.4%)によってすばやく溶出させ、2つの化合物の1:1混合物を得た。次いで、それぞれの生成物を分取HPLCによって、トリフルオロ酢酸塩として単離した。

【0373】

8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ]-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.82 (br. s., 3H)、2.96-3.05 (m, 4H)、7.02-7.09 (m, 2H)、7.10-7.16 (m, 2H)、7.93 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、9.64 (br. s., 1H)

MS計算値: 407.1826; MS実測値: 407.1823

および

8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ]イソオキサゾロ[4,5-h]キナゾリン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.81 (br. s., 3H)、7.09-7.14 (m, 2H)、7.23-7.28 (m, 2H)、8.07-8.11 (m, 1H)、8.12-8.15 (m, 1H)、8.17 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、9.75 (s, 1H)。

MS計算値: 405.167; MS実測値: 405.1663

【0374】

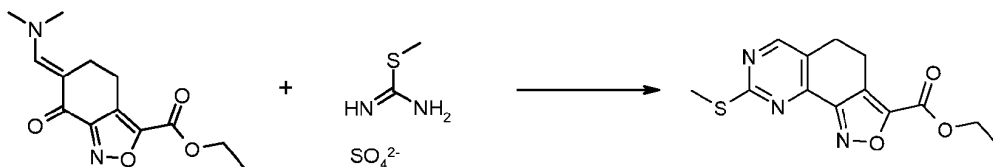
[実施例27]

エチル 8-(メチルスルファニル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキシレート

工程A3

【0375】

【化51】



エチル-6-[ (ジメチルアミノ)メチリデン]-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2,1-ベンゾイソオキサゾール-3-カルボキシレート 0.5 g (1.90 mmol)、S-メチルイソチオウレアサルフェート 0.53 g (1.90 mmol) および酢酸カリウム 0.37 g (3.8 mmol) の DMF 10 mL 溶液を 85 °C で 2 時間攪拌した。冷却した後、反応物を H<sub>2</sub>O および AcOEt で処理した。貯めておいた有機抽出物を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、蒸発させて容積を減らした。未精製物質をシリカ/フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt 1/1) によって精製し、透明な生成物を収率 85% で得た。

【0376】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.36 (t, J = 7.08 Hz, 3H)、2.57 (s, 3H)、2.95-3.02 (m, 2H)、3.03-3.12 (m, 2H)、4.41 (q, J = 7.08 Hz, 2H)、8.77 (s, 1H)

MS計算値: 292.0751; MS実測値: 292.0746

【0377】

[実施例28]

8-(メチルスルファニル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

変換 c

【0378】

10

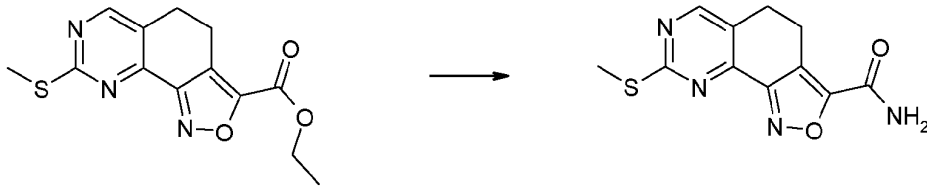
20

30

40

50

## 【化52】



密閉したバイアル中、0.4 gのエチル 8-(メチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキシレートに MeOH 5 mL に懸濁させ、MeOH中の7M NH<sub>3</sub> 3 mLを加えた。この混合物に100 Wでマイクロ波を30分間照射した。蒸発させた後、表題化合物を定量的に得た。

10

## 【0379】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.57 (s, 3H)、2.92 - 2.99 (m, 2H)、3.00 - 3.08 (m, 2H)、8.02 (br. s., 1H)、8.35 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)

MS計算値：263.0597；MS実測値：263.0587

## 【0380】

## [実施例29]

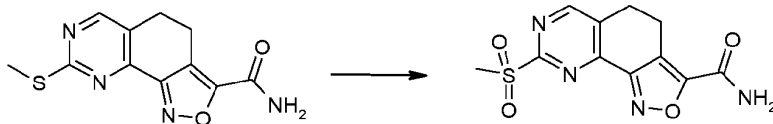
8-(メチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

20

変換h

## 【0381】

## 【化53】



8-(メチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド 0.1 g (0.38 mmol) を DCM 10 mL に懸濁させ、mCPBA 0.26 g (1.52 mmol) を用いて3時間反応させた。H<sub>2</sub>OおよびNaHCO<sub>3</sub>を加え、混合物をAcOEtで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、乾燥するまで溶媒を蒸発させ、生成物を特性決定することなく次の工程に進んだ。

30

## 【0382】

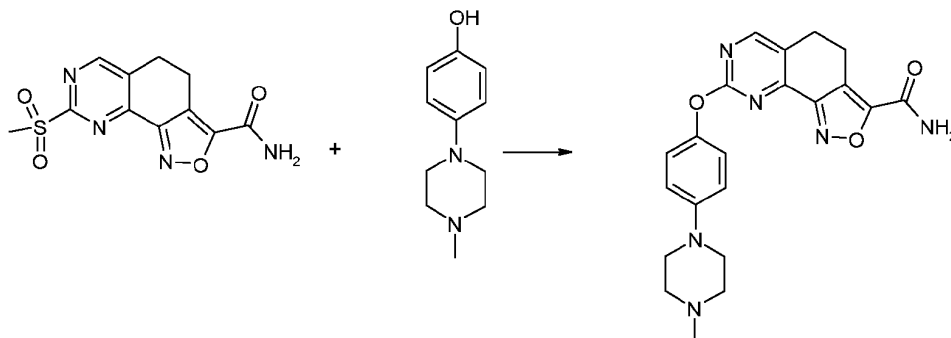
## [実施例30]

8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ]-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,3-h]キナゾリン-3-カルボキサミド

変換k

## 【0383】

## 【化54】



40

8-(メチルスルホニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール[4,3-h]キナゾ

50

リン - 3 - カルボキサミド 0.11 g (0.38 mmol) および 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェノール 0.80 g (0.41 mmol) を、 $K_2CO_3$  0.16 g (1.13 mmol) 存在下、無水 DMF 5 mL を用い、70 °C で 2 時間反応させた。冷却した後、この反応物を減圧下で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH/MeOH 中、7 M  $NH_3$  9/1/0.4) によって精製し、表題化合物を収率 70% で得た。

【0384】

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.25 (s, 3H)、2.47 - 2.52 (m, 4H)、2.93 - 2.99 (m, 2H)、3.01 - 3.07 (m, 2H)、3.14 (br. s., 4H)、6.96 - 7.01 (m, 2H)、7.03 - 7.10 (m, 2H)、8.02 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)。

10

MS 計算値：407.1826；MS 実測値：407.1826

【配列表】

0005997143000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 1 2 N 9/99 Z N A

(72)発明者 コロンボ, ニコレツタ  
イタリア国、イ - 2 2 0 7 0 ・ブレニヤーノ、ピア・パツセレッツラ・5

(72)発明者 ピウツテイ, クラウディア  
イタリア国、イ - 2 0 0 1 4 ・ネルビアーノ、ピア・パーパ・ジヨバンニ・ベンテイトレジモ、2  
1

(72)発明者 サルサ, マツテオ  
イタリア国、イ - 2 8 0 4 3 ・ベツリンツアーゴ・ノパレーゼ、ピア・リベルタ、1 8 6

(72)発明者 トラクアンデイ, ガブリエツラ  
イタリア国、イ - 2 0 1 5 1 ・ミラン、ピア・チレア、1 0 6

審査官 伊藤 佑一

(56)参考文献 国際公開第2009/156315(WO, A1)  
特表2010-513389(JP, A)  
特表2007-502851(JP, A)  
特表2005-526730(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )