

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-514693

(P2010-514693A)

(43) 公表日 平成22年5月6日 (2010. 5. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/84 (2006. 01)	C O 7 D 239/84 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 417/04 (2006. 01)	C O 7 D 417/04	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 4
C O 7 D 403/04 (2006. 01)	C O 7 D 403/04	4 C O 6 5
C O 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 6
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 241 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-543225 (P2009-543225)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成19年12月20日 (2007. 12. 20)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月21日 (2009. 8. 21)		スイス国 ツェーハー 4002 パーゼル, リヒトシュトラーセ 35
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/088392	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W02008/079988		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成20年7月3日 (2008. 7. 3)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	60/876, 972		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成18年12月22日 (2006. 12. 22)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	60/999, 170	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成19年10月15日 (2007. 10. 15)		弁理士 青山 稜
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100144923
			弁理士 中川 将之
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 P D K 1 阻害のためのキナゾリン

(57) 【要約】

本発明は、P D K 1 の阻害剤である新規化合物を提供する。また、当該化合物を含む医薬組成物、およびがんのような増殖性疾患を当該化合物または組成物で処置する方法も提供する。

Table 2

Example	Structure	Activity	Molecular Weight	LCMS (4.5min run) MS (M+) m/z RT (min)	LCMS (1.5min run) MS (M+) m/z RT (min)
177		*	428.2892	428/430 3.84	
178		**	373.4141	374.1 3.51	
179		**	446.3103	446/451 3.08	
180		**	384.4352	385.1 3.39	
181		*	464.3212	464/466 4.62	
182		**	406.4471	410.1 4.57	
183		*	386.2076	386/388 3.16	
184		**	331.3337	332.1 2.88	

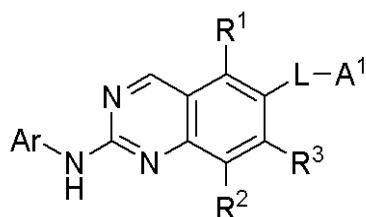
FIG. 1 (PART 1 of 59)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

〔式中：

Ar はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり；

R¹ は H、C₁ - ₃ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、CF₃、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルまたはアミノであり；R² は H、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキル、置換アルキル、CN、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシおよびハロから成る群から選択され；R³ は H、ハロ、CN、カルボキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、置換ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルおよび置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；L は共有結合、カルボニル、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、C₁ - ₃ アルキル、置換 C₁ - ₃ アルキル、C₂ - ₃ アルケニル、C₂ - ₃ アルキニルまたは -O-、-S-、-SO- もしくは -SO₂- で中断されたアルキルであり；A¹ はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルである；

ただし：

a) R¹、R² および R³ が各々 H であり、L が共有結合であるとき、A¹ はアリールまたは置換アリール以外であり；b) R¹、R² および R³ が各々 H であり、L が共有結合であり、A¹ が Br、置換フェニルまたは置換ピリジニルであるとき、Ar はフェニル、ピペラジニルもしくはヘテロシクリルアルキルオキシで置換されているフェニル、またはピリジニル以外であり；c) R¹、R² および R³ が各々 H であり、L が共有結合であり、A¹ がヒドロキシまたはアルコキシであるとき、Ar は 1 個以上のアルキルまたはハロで置換されているフェニ

ル以外であり；そして

d) R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が O であるとき、 A^1 はピリジニルまたは置換ピリジニル以外である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 2】

L が共有結合である請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 3】

L がカルボニルである、請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 4】

L が $-NH-$ である、請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 5】

L がアミノカルボニルまたはカルボニルアミノである、請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 6】

L が $-O-$ である、請求項 1 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 7】

A^1 がアルキルである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 8】

A^1 がアルキニルである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 9】

A^1 がエチニル、プロピニル、フェニルエチニルまたはピリジルエチニルである、請求項 8 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 10】

A^1 がアリールまたは置換アリールである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 11】

A^1 が置換フェニルである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 12】

A^1 がヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 13】

ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールがピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、置換ピリジル、置換ピラゾリル、置換チアゾリル、置換ピリミジル、置換ピリダジニル、置換オキサゾリルおよび置換イソオキサゾリルから成る群から選択される、請求項 12 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 14】

A^1 がヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、請求項 1-6 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 15】

ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルがピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、モルホリニル、チオモルホリノ、置換ピペリジニル、置換ピペラジニル、置換ピロリジニル、置換テトラヒドロフラニル

10

20

30

40

50

、置換テトラヒドロチオフェニル、置換モルホリニルおよび置換チオモルホリノから成る群から選択される、請求項 14 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 16】

A¹ がハロである、請求項 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 17】

A¹ がシアノである、請求項 2 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 18】

R¹ が H またはハロである、請求項 1 - 17 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 19】

R² および R³ が独立して H、ハロおよびアルコキシから成る群から選択される、請求項 18 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 20】

R² および R³ が独立して H およびメトキシから成る群から選択される、請求項 19 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 21】

R² および R³ の少なくとも 1 個が H である、請求項 20 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 22】

R² と R³ の両方が H である、請求項 19 の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 23】

R² および R³ の一方が H であり、R² および R³ の他方がアルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、置換ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシまたは置換アリールアルキルオキシである、請求項 1 - 17 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 24】

A_r が置換アリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項 1 - 23 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項 25】

A_r が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているアリールであり；

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、

請求項24の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項26】

A rが独立してアミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているアリールであり；

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アリールおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、

請求項25の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項27】

A rが置換フェニルである、請求項25の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項28】

A rが独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているヘテロアリールであり；

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミ

10

20

30

40

50

ノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、
請求項24の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

10

【請求項29】

A rが独立して、アミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているヘテロアリールであり；
ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アリールおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、andアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、
請求項28の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

20

30

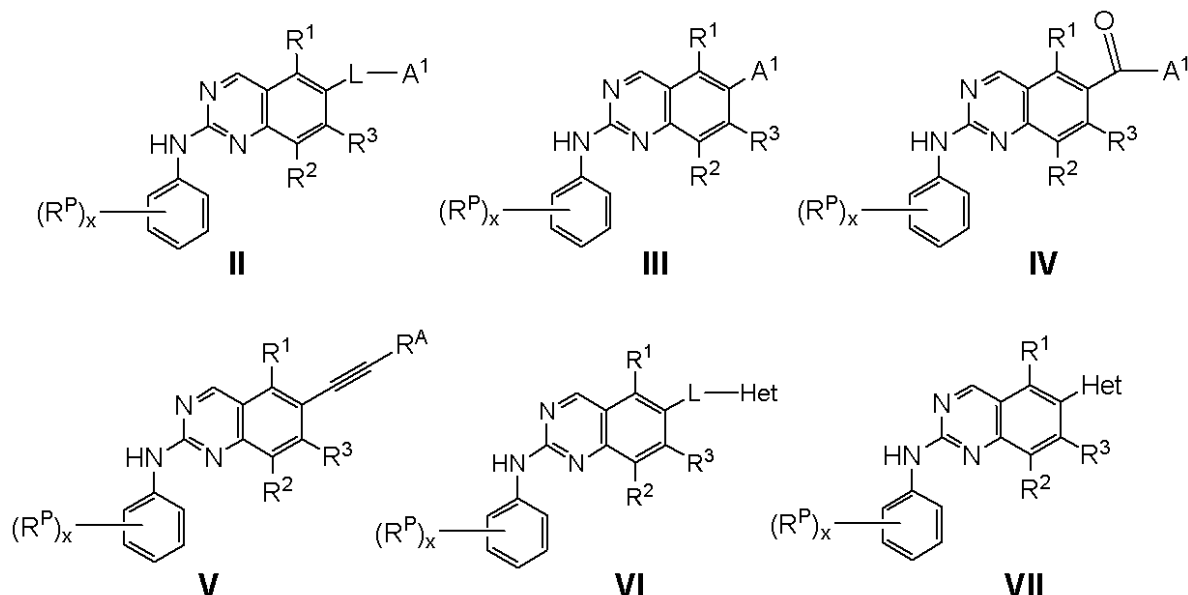
【請求項30】

A rが置換ピリジル、置換ピラゾリル、置換チアゾリル、置換ピリミジル、置換ピリダジニル、置換オキサゾリルおよび置換イソオキサゾリルから成る群から選択される、請求項29の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項31】

式Iの化合物が式I I - V I I :

【化 2】



10

20

30

40

50

〔式中、 R^P は独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^A はH、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から選択され；

Hetはヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から選択され；

xは1、2、3、4または5である〕

の1個の化合物である、請求項1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項32】

置換フェニルが式IのNHとオルトで前記フェニルに結合していない1、2または3個の基で置換されている、請求項27の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項33】

下記：

4-(6-ブromo-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド；

4-(6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミ

ド；

4- (6-エチル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (6-シアノ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (8-メトキシ-6-メチルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- (6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド；

N- (3- (8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド；

4- (8-ブロモ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド；

N-イソプロピル-4- (6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド；

4- (6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド；

N- (3- (6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド；

4- (8-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル) アセトアミド；

N- (3- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル) アセトアミド；

メチル-2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキシレート；

2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボン酸；

4- (6- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

4- (6- (1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

(4- (5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン；

6-ブロモ-5-フルオロ-N- (4-モルホリノフェニル) -キナゾリン-2-アミン；

6-エチニル-5-フルオロ-N- (4-モルホリノフェニル) -キナゾリン-2-アミン；

N- (3- (6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (モルホリノメチル) -フェニル) -アセトアミド；

N- (3- (5-フルオロ-6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) -5- (モルホリノメチル) フェニル) -アセトアミド；

4- (6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-N- (4-モルホリノフェニル) -6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-アミン；

N- (3- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド；

10

20

30

40

50

N- (3- (6- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) -5- (モルホリノメチル) フェニル) -アセトアミド ;

N- (3- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) -5-ヨードフェニル) アセトアミド ;

N- (3- (6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (ピリジン-3-イル) フェニル) アセトアミド ;

N- (3- (ピリジン-3-イル) -5- (6- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;

N- (3- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) -5- (ピリジン-3-イル) フェニル) アセトアミド ;

4- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (6-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;

N-メチル-2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキサミド ;

N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキサミド ;

4- (6- (4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-イソプロピル-2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキサミド ;

4- (6- (ピロリジン-1-カルボニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキサミド ;

N-シクロプロピル-2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボキサミド ;

4- (6- (2-フルオロピリジン-3-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (6- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N- (3-ベンズアミドフェニル) -2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) -キナゾリン-6-カルボキサミド ;

4- (6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

6-ブロモ-7-メトキシ-N- (4- (モルホリノスルホニル) フェニル) -キナゾリン-2-アミン ;

4- (6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

6-エチニル-7-メトキシ-N- (4- (モルホリノスルホニル) フェニル) -キナゾリン-2-アミン ;

6-エチニル-N- (3-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;

4- (8-メトキシ-6- (フェニルエチニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (8-メトキシ-6- (ピリジン-3-イルエチニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (6-メチルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (7-メトキシ-6- (フェニルエチニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4- (6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

6-エチニル-N- (4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;

10

20

30

40

50

- 4- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;
- 3- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;
- 3- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド ;
- 4- (8-メトキシ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- (8-メトキシ-6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- (8-メトキシ-6- (ピリジン-2-イルエチニル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ; 10
- 4- (6- (3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル) -8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- (6- (3-アミノ-3-メチルブタ-1-イニル) -8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- (6- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (2- (4-スルファモイルフェニルアミノ) キナゾリン-6-イル) アセトアミド ;
- 6-エチニル-7-メトキシ-N- (4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ; 20
- 6-エチニル-8-メトキシ-N- (4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) -6-エチニルキナゾリン-2-アミン ;
- 4- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド ;
- 4- (6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド ;
- (4- (6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン ; 30
- 4- (6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;
- 2- (4-モルホリノフェニルアミノ) キナゾリン-6-カルボニトリル ;
- 6-プロモ-N- (4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- 4- (6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;
- 4- (6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ) ベンズアミド ;
- 6-エチニル-8-メトキシ-N- (3-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- (4- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -4-モルホリノフェニル) -6-エチニルキナゾリン-2-アミン ; 40
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -5- (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -5- (6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -5- (6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -5- (6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- N- (3- ((ジメチルアミノ) メチル) -5- (8-メトキシ-6- (チアゾール-2 50

- ーイル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)-
 5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド;
 4-(6-プロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)-N-イソ
 プロピルベンズアミド;
 N-(3-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチ
 ルアミノ)メチル)-フェニル)アセトアミド;
 N-(3-(5-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)
 -5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-(ピリミジン-5-イル)キナゾ
 リン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-(2-メトキシピリジン-3-イ
 ル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(8-メトキシ-6-(2-メトキシピ
 リジン-3-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(8-メトキシ-6-(ピリミジン-5
 -イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-6-エチニル-7-メトキシ
 キナゾリン-2-アミン;
 N-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-6-エチニル-7-メトキシ
 キナゾリン-2-アミン;
 N-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-6-エチニル-7-メトキシ
 キナゾリン-2-アミン;
 5-クロロ-6-エチニル-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミン;
 N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミ
 ン;
 5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン
 -2-アミン;
 (4-(6-プロモ-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)-2-クロロフェニル
)(モルホリノ)-メタノン;
 N-(3-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-6-エチニル-7-メトキシ
 キナゾリン-2-アミン;
 (2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イ
 ルアミノ)フェニル)(モルホリノ)-メタノン;
 N, N'-(5-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-1, 3-フェニレン)
 ジアセトアミド;
 4-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベン
 ズアミド;
 4-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-N-シクロプロピルベ
 ンズアミド;
 4-(5-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-N-
 イソプロピルベンズアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-メトキシキナゾリン-2-イルア
 ミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(8-メトキシ-6-(6-メトキシピ
 ラジン-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド;
 N-(3-(6-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-8-メトキシキ
 ナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-フェニル)アセトア
 ミド;
 N-(3-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-7-メトキシ-6-(チアゾ

10

20

30

40

50

- ール-2-イル) キナゾリン-2-アミン;
 (4-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン;
 4-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド;
 5-クロロ-8-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-アミン;
 6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン;
 (4-(5-クロロ-8-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) -(モルホリノ)-メタノン;
 (4-(6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) -(モルホリノ)-メタノン;
 4-(5-クロロ-8-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) -N-イソプロピルベンズアミド;
 (2-クロロ-4-(6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン;
 5-クロロ-6-エチニル-N-(3-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン;
 N-(3-(ジメチルアミノ) メチル)-5-(7-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド;
 5-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-2-モルホリノベンズアミド;
 5-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-2-モルホリノベンズアミド;
 N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル) アセトアミド;
 N, N'-(5-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-1, 3-フェニレン) ジアセトアミド;
 N-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン;
 6-エチニル-N-(6-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-2-アミン;
 N-(3-(モルホリノメチル)-5-(6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド;
 7-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-アミン;
 N-(3-(6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ジメチルアミノ) メチル)-フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(6-(イソキサゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド;
 N-(3-(アミノメチル)-5-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド;
 6-エチニル-N-フェニルキナゾリン-2-アミン;
 N-(3-(ジメチルアミノ) メチル)-5-(6-エチニル-8-フルオロキナゾリ

- ン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- N-(3-(7-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル)-アセトアミド ;
- N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピペラジン-1-イルメチル) フェニル) アセトアミド ;
- N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル)-イソブチルアミド ;
- N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル) メタン-スルホンアミド ;
- 6-プロモ-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ; 10
- N-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド ;
- N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル) フェニル) アセトアミド ;
- N-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド ;
- N-(3-((ジメチルアミノ) メチル)-5-(6-(プロプ-1-イニル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;
- 6-エチニル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ; 20
- 7-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-2-アミン ;
- 3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) ベンゾニトリル ;
- 3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) ベンゾニトリル ;
- N-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アセトアミド ;
- 6-プロモ-N-(3-メトキシ-5-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ; 30
- 6-プロモ-N-(3-メトキシ-5-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- 6-エチニル-N-(3-メトキシ-5-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- 6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(ピリジン-4-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- 6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- 6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(ピリジン-3-イル) フェニル) キナゾリン-2-アミン ; 40
- 6-エチニル-N-(3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン ;
- N-(3-(6-エチニル-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル)-アセトアミド ;
- N-(3-(6-エチニル-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル)-メタン-スルホンアミド ;
- 3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) ベンズアミド ;
- N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-4 50

－イル) フェニル) アセトアミド；

N－(3－(6－エチニルキナゾリン－2－イルアミノ)－5－(ピリミジン－5－イル) フェニル) アセトアミド；

メチル－3－(6－エチニルキナゾリン－2－イルアミノ)－5－(モルホリノメチル) フェニルカルバメート；

メチル－3－(6－プロモキナゾリン－2－イルアミノ)－5－(モルホリノメチル) フェニルカルバメート；

N－(4－モルホリノフェニル)－5, 6－ジ(チアゾール－2－イル) キナゾリン－2－アミン；

8－メトキシ－N－(4－モルホリノフェニル)－5, 6－ジ(チアゾール－2－イル) キナゾリン－2－アミン；

(4－(8－メトキシ－5, 6－ジ(チアゾール－2－イル) キナゾリン－2－イルアミノ) フェニル) (モルホリノ) メタノン；

4－(5, 6－ジ(チアゾール－2－イル) キナゾリン－2－イルアミノ)－N－イソプロピルベンズアミド；

6－エチニル－7－メトキシ－N－(3－メトキシ－5－(5－メチル－1H－テトラゾール－1－イル) フェニル) キナゾリン－2－アミン；

6, 7－ジメトキシ－N－(4－モルホリノフェニル)－キナゾリン－2－アミン；

N－(3－(6, 7－ジメトキシキナゾリン－2－イルアミノ)－5－(モルホリノメチル)－フェニル) アセトアミド；

N－(3－(7－メトキシ－6－(1H－ピラゾール－4－イル) キナゾリン－2－イルアミノ)－5－(モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド；および

N－(3－(7－メトキシ－6－(1H－ピラゾール－4－イル) キナゾリン－2－イルアミノ)－5－(1H－ピラゾール－4－イル) フェニル) アセトアミド；

から成る群から選択される、請求項1の化合物、またはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項34】

表2(図1)の化合物から選択される、請求項1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項35】

表3(図2)の化合物から選択される、請求項1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体。

【請求項36】

薬学的に許容される担体と、請求項1－35のいずれかに記載の少なくとも1個の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項37】

患者におけるPDK1またはPDK1変異体を阻害する方法であって、当該患者に治療上有効量の請求項1－31のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与とすることを含む方法。

【請求項38】

PDK1を阻害する方法を含む、請求項37の方法。

【請求項39】

PDK1変異体を阻害する方法を含む、請求項37の方法。

【請求項40】

PDK1変異体がPDK1^{T354M}またはPDK1^{D527E}である、請求項37の方法。

【請求項41】

患者における異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置する方法であって、当該患者に治療上有効量の請求項1－35の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与とすることを含む方法。

【請求項 4 2】

異常な細胞増殖が P D K 1 によって介在される、請求項 4 1 の方法。

【請求項 4 3】

疾患ががんである、請求項 4 1 の方法。

【請求項 4 4】

がんが：肺がん、気管支がん、前立腺癌、乳癌、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、結直腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝内胆管がん、肝細胞がん、胃がん、神経膠腫／グリア芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓がん、腎盂がん、膀胱がん；子宮体がん；子宮頸がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、食道がん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳のがん、口腔がんおよび咽頭がん、喉頭がん、小腸がん、非ホジキンリンパ腫、および繊維性結腸腺腫から成る群から選択される、請求項 4 3 の方法。

10

【請求項 4 5】

がんが前立腺がん、肺がん、結腸がんおよび乳がんから成る群から選択される、請求項 4 4 の方法。

【請求項 4 6】

疾患が非がん増殖性障害である、請求項 4 1 の方法。

【請求項 4 7】

疾患が神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖性糖尿病性網膜症、肥大性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶、血管新生および内毒素性ショックから成る群から選択される、請求項 4 6 の方法。

20

【請求項 4 8】

患者における腫瘍増殖を阻止する方法であって、当該患者に治療上有効量の請求項 1－3 1 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法。

【請求項 4 9】

腫瘍が上昇した受容体チロシンキナーゼ、R a s、P I 3 K、P D K 1、A K T、R S K、P K C、7 0 S 6 K または S G K 活性によって特徴付けられる、請求項 4 8 の方法。

【請求項 5 0】

患者におけるがんを処置する方法であって、当該患者に治療上有効量の請求項 1－3 1 のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法。

30

【請求項 5 1】

がんが上昇した P D K 1 の活性によって特徴付けられる、請求項 5 0 の方法。

【請求項 5 2】

がんが P D K 1 変異体の活性によって特徴付けられる、請求項 4 9 の方法。

【請求項 5 3】

P D K 1 変異体が P D K 1^{T 3 5 4 M} または P D K 1^{D 5 2 7 E} である、請求項 5 2 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は一般に、3－ホスホイノシチド依存性キナーゼ（P D K 1／P D P K 1）の小分子阻害剤に関する。ある態様において、当該化合物は細胞増殖性疾患の処置における医薬として使用することができる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

P D K 1（3－ホスホイノシチド依存性キナーゼ 1）は、A G C キナーゼスーパーファミリーに属するセリン／スレオニンキナーゼである。P D K 1 は当初、ホスホイノシチド

50

脂質（ PIP_3 ）の存在下でのプロテインキナーゼB/AKTの活性化に関与する上流キナーゼとして同定された。PDK1は、このキナーゼの活性化ループ内に位置する特定の残基（スレオニン308）をリン酸化してAKTを活性化する。後の研究によって、PDK1がp90リボソームS6キナーゼ（RSK）、プロテインキナーゼCファミリーメンバー（PKC）、p70リボソームS6キナーゼ（70S6K）、ならびに血清およびグルココルチコイド誘導性プロテインキナーゼ（SGK）を含む多様なAGCキナーゼの活性化ループのリン酸化に関与することが示されている。したがって、PDK1は細胞増殖、生存およびアポトーシスの制御に関与する複数のシグナル伝達経路の中核アクチベーターである。重要なことに、これらのシグナル伝達経路における変化が、多様なヒトがんにおいてしばしば観察される。例えば、AKTは黒色腫、乳がん、肺がん、前立腺がんおよび卵巣がんを含む一般腫瘍タイプの多くにおいて高度に活性化される。RSKレベルは前立腺がんにおいて上昇し、RSK特異的阻害剤（SL0101）は近年、複数の前立腺がん細胞系の増殖を阻害することが示されている。同様に、 $\text{PKC}\epsilon$ が神経膠腫細胞のアポトーシス制御および生存促進に深く関与していることが示されている。

10

【0003】

ヒトPDK1遺伝子は、アミノ末端触媒ドメインと、プレクストリン相同ドメイン（PH）を含む非触媒カルボキシ末端を有する556アミノ酸タンパク質をコードする。最近の研究によって、PDK1が構造的に活性なキナーゼであり、そしてPDK1制御がPDK1標的タンパク質の局在化または立体配座状態を介して惹起されることが示唆されている。例えば、PDK1のPHドメインはPI3キナーゼ（PI3K）によって産生される PIP_3 脂質の結合を必要とする。PDK1と PIP_3 脂質の結合は、他のPHドメイン含有タンパク質であるAKTとの膜共局在化をもたらす。共局在化すると、PDK1はリン酸化スレオニン308によってAKTを活性化する。あるいは、PDK1は、 PIP_3 脂質とは独立して、これらの標的において見出される保存モチーフに直接結合して、他のAGCキナーゼを活性化することができる。PDK1は2つの異なるクラスの下流シグナル伝達基質（PI3K依存性および非依存性標的）を制御するため、この酵素の阻害剤は、多様なヒトがんにおいて重要な治療的有用性を有している可能性がある。例えば、PDK1阻害剤は、PI3Kシグナル伝達経路が変異活性化、PI3Kそれ自体もしくはその上流受容体チロシンキナーゼの増幅、またはPI3K活性に対抗するホスファターゼであるPTENの欠失のために上方制御される腫瘍において有効であり得る。正常量の半分のPTENを発現するマウスは、PDK1発現レベルを低下させることによって多様な腫瘍の発生が防止されるという知見は、この考えを支持している。あるいは、PDK1阻害剤は、 PIP_3 非依存性PDK1シグナル伝達経路に由来するがん（例えばK-rasまたはH-ras由来がん）の処置に有用であり得る。

20

30

【0004】

最後に、最近のヒト結直腸がんにおけるPDK1変異（PDK1^{T354M}、PDK1^{D527E}）の同定は、このキナーゼの阻害剤はこのタンパク質の野生型または変異型を直接阻害することによる治療的利益を有し得ることを示唆している。Parsons et al., Nature 436, 792 (11 August 2005) “Colorectal cancer: Mutations in a signaling pathway.” 参照。

40

要するに、PDK1はヒトがんにおいてしばしば変化している多様なシグナル伝達経路の中核的アクチベーターであり、治療的介入の魅力的な標的である。

【発明の概要】

【0005】

要約

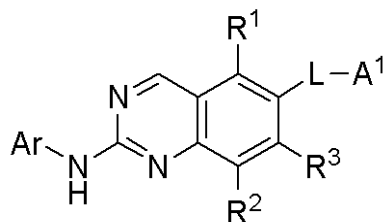
1つの局面において、本発明は異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患および障害、例えば特に、前立腺がん、肺がん、結腸がん、乳がんの処置のための治療剤として有用な、PDK1阻害剤を提供する。

【0006】

本発明は特に、式I

50

【化 1】



I

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体（ここで、構成メンバーは本明細書において提供される）を提供する。

【0007】

本発明はさらに、式 I の化合物と少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【0008】

本発明はさらに、患者における PDK 1 または PDK 1 変異体を阻害する方法であって、当該患者に治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

20

【0009】

本発明はさらに、患者における異常な細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置する方法であって、当該患者に治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0010】

本発明はさらに、患者における腫瘍増殖を阻止する方法であって、当該患者に治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【0011】

本発明はさらに、患者におけるがんを処置する方法であって、当該患者に治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

30

【0012】

本発明はさらに、治療に使用するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を提供する。

【0013】

本発明はさらに、治療用医薬の製造において使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を提供する。

【0014】

本発明の他の特徴、対象および利点は、本明細書および特許請求の範囲から明らかである。

40

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図 1】 図 1 は実施例 177-681 の化学構造および活性データを提供する。

【図 2】 図 2 は実施例 682-1185 の化学構造および活性データを提供する。

【0016】

これら 2 つの図面において、「活性」と記載された欄は PKD 1 キナーゼアルファスクリーンアッセイにおける化合物の活性を示し；記号「*」は IC₅₀ 値が 0.30 μM より大きいことを示し；記号「**」は IC₅₀ 値が 0.30 μM 以下であるが、0.10

50

μM よりも大きいことを示し；記号「***」は IC_{50} 値が $0.10\ \mu\text{M}$ 以下であるが、 $0.05\ \mu\text{M}$ よりも大きいことを示し；記号「****」は IC_{50} 値が $0.05\ \mu\text{M}$ 以下であることを示している。

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

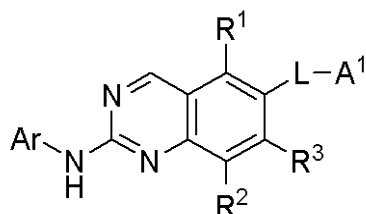
本発明によって、発明者は本明細書に記載のものおよび当業者に明らかな障害の効果的な処置を提供し得る新規なキナゾリン PDK1 阻害剤を見出した。

【0018】

ある態様において、本発明は式 I：

10

【化2】



I

20

〔式中：

Ar は縮合二環式系を含む、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり；

R^1 は H、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルまたはアミノであり；

R^2 および R^3 は独立して、H、アルコキシ、置換アルコキシおよびハロから成る群から選択され；

L は共有結合、カルボニル、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキルまたは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、カルボニル、カルボニルアミノもしくはアミノカルボニルで中断されたアルキルであり；そして

30

A^1 はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである〕

40

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が共有結合であるとき、 A^1 はアリールまたは置換アリール以外である。

【0020】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が共有結合であり、 A^1 が Br、置換フェニルまたは置換ピリジニルであるとき、Ar はフェニル、ペラジニルもしくはヘテロシクリルアルキルオキシで置換されたフェニル、またはピリジニル以外である。

50

【0021】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、 L が共有結合であり、 A^1 がヒドロキシまたはアルコキシであるとき、 Ar はアルキルもしくはハロの 1 個以上で置換されたフェニル以外である。

【0022】

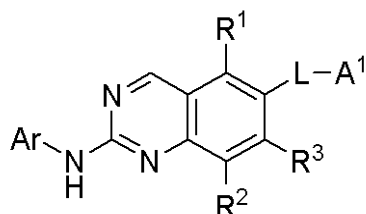
ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、 L が O であるとき、 A^1 はピリジニルまたは置換ピリジニル以外である。

【0023】

ある態様において、本発明は式 I：

【化 3】

10



I

〔式中：

20

Ar は縮合二環式系を含む、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり；

R^1 は H、 $C_1 - 3$ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 CF_3 、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルまたはアミノであり；

R^2 は H、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキル、置換アルキル、 CN 、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシおよびハロから成る群から選択され；

R^3 は H、ハロ、 CN 、カルボキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、置換ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、置換アリールアルキルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、置換ヘテロシクリルアルキルから成る群から選択され；

30

L は共有結合、カルボニル、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $C_1 - 3$ アルキル、置換 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_2 - 3$ アルケニル、 $C_2 - 3$ アルキニル、または $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、カルボニル、カルボニルアミノもしくはアミノカルボニルで中断されたアルキルであり；そして

40

A^1 はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルである〕

50

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が共有結合であるとき、 A^1 はアリールまたは置換アリール以外である。

【0025】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が共有結合であり、 A^1 が Br、置換フェニルまたは置換ピリジニルであるとき、 A^r はフェニル、ピペラジニルもしくはヘテロシクリルアルキルオキシで置換されたフェニル、またはピリジニル以外である。

【0026】

10

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が共有結合であり、 A^1 がヒドロキシまたはアルコキシであるとき、 A^r はアルキルもしくはハロの 1 個以上で置換されたフェニル以外である。

【0027】

ある態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 が各々 H であり、L が O であるとき、 A^1 はピリジニルまたは置換ピリジニル以外である。

【0028】

20

ある態様において、L は共有結合である。かかる態様のいくつかにおいて、 A^1 は所望により置換されたアルキン、または所望により置換されたヘテロシクリルもしくはヘテロアリールである。好ましいアルキンは、エチン、1-プロピン、3-ヒドロキシプロピンおよび 3-メトキシプロピン、ならびに他の 3-アルコキシプロピンを含む。これらの態様の好ましいヘテロアリールは、チアゾール、ピリジン、イミダゾール、フラン、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピラゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾールを含み、これらは各々置換されていてもよい。これらの態様の具体的なヘテロアリールは、2-チアゾリル；5-ヒドロキシメチル-2-チアゾリル；3-ピリジル、5-メトキシ-3-ピリジル；6-アミノ-3-ピリジル；4-チアゾリル；3-ピラゾリル；および 4-ピラゾリルを含む。好ましいヘテロシクリル基はピロリジン、モルホリン、ピペリジンおよびピペラジンを含み、これらは各々置換されていてもよい。

【0029】

30

ある具体的な態様は、 A^1 が下記：

OH、Br、メチル、エチル、エチン ($-C \equiv CH$)、CN、 CF_3 、フェニル、COOH、COOMe、CONH₂、

1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、

1-アミノ-1-メチルエチル、

2-チアゾリル、

5-チアゾリル、

4-チアゾリル、

イソキサゾール-4-イル、

3-ピラゾリル、

4-ピラゾリル、

1-メチル-4-ピラゾリル、

1-メチルピラゾール-5-イル、

2-フラニル、シクロプロピル、

4-ヒドロキシメチル-1, 2-3-トリアゾール-5-イル、

5-メトキシピリジン-3-イル、

2-アミノ-3-メトキシピリジン-5-イル、

3-メチルピリジン-2-イル、

2-ピリジル、

3-ピリジル、

40

50

4-ピリジル、
 4-メチルピリジン-3-イル、
 3-クロロピリジン-4-イル、
 1-モルホリニル、
 1-ピロリジニル、
 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、
 R-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル、
 S-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、
 3-ケトピペラジン-1-イル、
 1-メチルイミダゾール-2-イル、
 5-メチルチアゾール-2-イル、
 1-メチルイミダゾール-5-イル、
 3-ヒドロキシ-1-プロピニル、
 3-メトキシ-1-プロピニル、
 2-アミノピリジン-4-イル、
 3-メトキシピリジン-5-イル、
 2-アミノピリジン-5-イル、
 4-ヒドロキシメチル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、
 2-アミノ-3-メトキシピリジン-5-イル、
 2-アミノチアゾール-5-イル、
 1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-4-イル、
 1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-イル、
 4-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル、
 5-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル、
 2-メトキシピリミジン-5-イル、
 2-メトキシピリジン5-イル、
 2-ヒドロキシエチルアミノ、
 テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、
 イソプロピルアミノ、
 2-ピリジニルメチルアミノ、
 2-メトキシエチルアミノ、
 3-ピリジルメチルアミノ、
 4-ピリジルメチルアミノ、
 2-ピリジルアミノ、3-ピリジルアミノ、
 2-(2-ケトピロリジン-1-イル)エチルアミノ、
 4-メチルピペラジン-1-イル、
 1-イソプロピルメチルピラゾール-4-イル、
 メチルアミノ、
 1-メチルピペリジン-4-イルアミノ、
 4-イソプロピルピペラジン-1-イル、
 イソプロピルアミノ、
 ピロリジン-1-イル、
 シクロプロピルアミノ、
 2-フルオロピリジン-3-イル、
 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、
 3-(ベンゾイルアミノ)フェニル、および
 2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル。

群から選択される化合物を含む。

【0030】

ある態様において、Lは-O-である。

10

20

30

40

50

ある態様において、Lは—S—である。

ある態様において、Lは—SO₂—である。

ある態様において、LはNHである。

ある態様において、Lはカルボニルである。

ある態様において、Lはアミノカルボニルまたはカルボニルアミノである。

ある態様において、Lはカルボニルアミノである。

ある態様において、Lはアミノカルボニルである。

【0031】

ある態様において、Lは—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—NH—、カルボニル、カルボニルアミノまたはアミノカルボニルで中断されたアルキルである。

10

ある態様において、Lは—CH=CH—または—C≡C—である。

ある態様において、A¹はアルキルである。

ある態様において、A¹は置換アルキルである。

ある態様において、A¹はアルケニルである。

【0032】

ある態様において、A¹は置換アルケニルである。

ある態様において、A¹はアルキニルである。

ある態様において、A¹はエチニル、プロピニル、フェニルエチニルまたはピリジルエチニルである。

ある態様において、A¹は置換アルキニルである。

20

ある態様において、A¹はアルコキシである。

【0033】

ある態様において、A¹は置換アルコキシである。

ある態様において、A¹はアシルである。

ある態様において、A¹はシアノである。

ある態様において、A¹はアリールである。

ある態様において、A¹は置換アリールである。

【0034】

ある態様において、A¹は置換フェニルである。

ある態様において、A¹はヘテロアリールである。

30

ある態様において、A¹は置換ヘテロアリールである。

ある態様において、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールはピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、置換ピリジル、置換ピラゾリル、置換チアゾリル、置換ピリミジル、置換ピリダジニル、置換オキサゾリルおよび置換イソオキサゾリルから成る群から選択される。

【0035】

ある態様において、A¹はシクロアルキルである。

ある態様において、A¹は置換シクロアルキルである。

ある態様において、A¹はヘテロシクリルである。

ある態様において、A¹は置換ヘテロシクリルである。

40

ある態様において、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、モルホリニル、チオモルホリノ、置換ピペリジニル、置換ピペラジニル、置換ピロリジニル、置換テトラヒドロフラニル、置換テトラヒドロチオフェニル、置換モルホリニルおよび置換チオモルホリノから成る群から選択される。

【0036】

ある態様において、A¹はヒドロキシである。

ある態様において、A¹はハロである。

ある態様において、A¹はシアノである。

ある態様において、—L—A¹は—Br、—C≡CH、—C≡N、2—チアゾリルまた

50

は 1-メチルイミダゾール-2-イルである。

【0037】

ある態様において、 R^1 は H、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 CF_3 またはアミノである。

ある態様において、 R^1 は H、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、ニトロまたはアミノである。

ある態様において、 R^1 は H、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリルまたはアミノである。

ある態様において、 R^1 は H、 C_{1-3} アルキル、ハロまたはシアノである。

ある態様において、 R^1 は H、 C_{1-3} アルキルまたはハロである。

ある態様において、 R^1 は H またはハロである。

ある態様において、 R^1 は H である。

ある態様において、 R^1 はハロである。

【0038】

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して、H、アルコキシ、置換アルコキシおよびハロから成る群から選択される；

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して H、ハロおよびアルコキシから成る群から選択される。

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して、H およびハロから成る群から選択される。

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して、H およびアルコキシから成る群から選択される。

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して、H および C_{1-6} アルコキシから成る群から選択される。

ある態様において、 R^2 および R^3 は独立して、H およびメトキシから成る群から選択される。

【0039】

ある態様において、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 個が H である。

ある態様において、 R^2 および R^3 の両方が H である。

ある態様において、 R^2 が H である。

ある態様において、 R^3 が H である。

【0040】

ある態様において、 R^2 および R^3 の一方が H であり、 R^2 および R^3 の他方がアルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、置換ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシまたは置換アリールアルキルオキシである。

【0041】

ある態様において、 R^2 および R^3 の一方が H であり、他方がアリールアルコキシ、アルコキシもしくは置換アルコキシ、または置換もしくは非置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、またはヘテロシクリルアルキルオキシである。かかる態様において、 R^2 はしばしば H であり、 R^3 は置換もしくは非置換アルコキシ、またはヘテロシクリルオキシ基である。

【0042】

ある態様において、 R^2 は H、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、4-ピペリジニルオキシ、3-アゼチジニルオキシおよび 2-アミノエトキシから選択される。

【0043】

ある態様において、 R^3 は下記：

10

20

30

40

50

3-クロロ-4-ピリジニルオキシ、

50

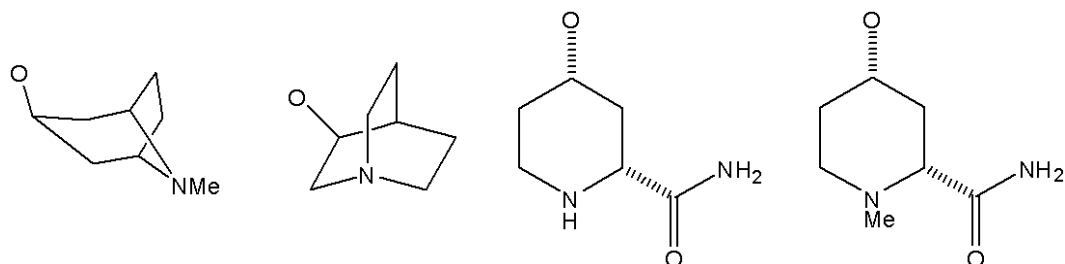
2- (3-ピリジニル) エトキシ、
 1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ、
 3-アゼチジニルオキシ、
 1-メチル-3-アゼチジニルオキシ、
 1-イソプロピル-3-アゼチジニルオキシ、
 1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イルオキシ、
 1-メチル-4-ピラゾリル、
 3-アミノピリジン-4-イル、
 1-ピペラジニルメチル、
 1-ピペラジニルカルボニル、
 1-メチルピペリジン-4-イルアミノカルボニル、
 2- (N-モルホリニル) エトキシ、
 2-メトキシエトキシ、
 2-クロロピリジン-5-イルメトキシ、
 2-クロロピリジン-4-イルメトキシ、
 1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ、
 1- (2-フルオロエチル) ピペリジン-4-イルオキシ、
 1- (2, 2-ジフルオロエチル) ピペリジン-4-イルオキシ、
 1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-4-イルオキシ、
 1- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-4-イルオキシ、
 メチルアミノカルボニルメトキシ、
 アミノカルボニルメトキシ、
 3-アゼチジニルメトキシ、
 3- (1-メチルアゼチジニル) メトキシ、
 2-アミノピリジン-4-イル、
 6-メトキシピリジン-2-イルメトキシ、
 5-メチルイソキサゾール-3-イル、および
 2- (ピリジン-3-イル) エトキシ；
 から選択されるか、または R³ は下記：

10

20

30

【化 4】



ヘテロシクリルオキシ基であり得る。

【0044】

ある態様において、Ar は置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

40

ある態様において、Ar は置換アリールである。

【0045】

ある態様において、Ar は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、
 アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノ
 チオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボ
 ニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、ア
 ミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステ
 ル、(カルボキシルエステル) アミノ、(カルボキシルエステル) オキシ、シアノ、シク
 ロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロア
 ルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキ

50

シ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているアリールであり；

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0046】

ある態様において、Arは独立してアミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されており；

20

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アリールおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0047】

ある態様において、Arはフェニルおよびナフチルから成る群から選択される。Arがフェニルであるとき、これは式Iに示されるNHに隣接する一方または両方が（オルト位）非置換であり得る。

【0048】

40

ある態様において、Arは置換フェニルである。ある態様において、フェニルは2個以上の置換基で置換されている。いくつかのかかる態様において、2個の隣接する置換基は一体に結合して、フェニル環と縮合している環を形成する。縮合環は、飽和、不飽和または芳香族性であってよく、そしてそれ自体が置換されていてもよい。これらの縮合環系の好ましい態様は、1,3-ジオキサランと縮合したフェニル；1,4-ジオキササンと縮合したフェニル；ピラゾールと縮合したフェニル；イミダゾールと縮合したフェニル；トリアゾールと縮合したフェニル；ピラゾールと縮合したフェニル；およびピロリジニルまたはピペリジニル環と縮合したフェニルを含む。

【0049】

ある態様において、フェニルは式IのNHのオルトで当該フェニルに結合していない1

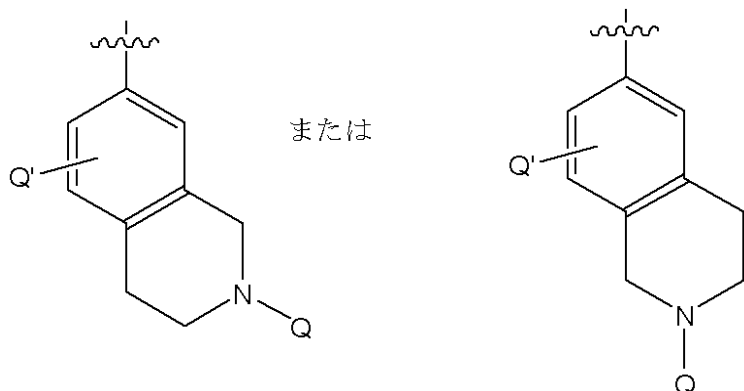
50

、2または3個の基で置換されている。

【0050】

ある態様において、Arは式：

【化5】



10

〔式中、Qは所望により置換されているアシル基であり；

Q'はアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルオキシであり、これらは各々置換されていてもよい；またはQ'はH、ハロ、CN、COOR'、CONR'2、NR'2、S(O)qR'またはS(O)qNR'2であってよく、ここで各R'はHまたはC1-C4アルキルである〕

20

のものである。

多くのかかる態様において、Q'はHまたはハロまたはアルコキシである。

【0051】

これらの縮合系におけるQは、例えば：

1-メチルイミダゾール-2-イルカルボニル、
 3-メトキシプロピオニル、
 1-メチルイミダゾール-5-イルカルボニル、
 N,N-ジメチルアミノアセチル、
 テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
 1-メチルピペリジン-4-イルカルボニル、
 1-メチルピペリジン-3-イルカルボニル、
 2-ピリジノイル、
 3-ピリジノイル、
 4-ピリジノイル、
 1-メチルピロリジン-2-イルカルボニル、
 1-メチルピロリジン-2S-イルカルボニル、
 (2-N-モルホリノ)ピリジン-5-イルカルボニル、
 (2-N-モルホリノ)ピリジン-4-イルカルボニル、
 (2-N-ピペリジニル)ピリジン-5-イルカルボニル、
 1-メチルピラゾール-4-イルカルボニル、
 1-メチルピペリジン-3-イルカルボニル、
 ピリジン-3-イル-アセチル、
 イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-イルカルボニル、
 2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イルカルボニル、
 2-アミノ-3-ヒドロキシブタノイル、または
 2S-アミノ-3R-ヒドロキシブタノイル
 であってよい。

30

40

【0052】

多くの態様において、Arは1または2個の置換基を有するフェニルであるか、または

50

それと縮合したさらなる環を有するフェニルである。多くの場合、Arは、フェニル環のメタ位の一方または両方で非水素置換基を有するフェニルであり、すなわちこれは3-置換フェニルまたは3, 5-ジ置換フェニルである。他の態様において、Arは3および4位の一方または両方で非水素置換基を有するフェニルであり、例えばこれは4-置換フェニルまたは3, 4-ジ置換フェニルである。

【0053】

ある態様において、Arはヘテロアリールである。

ある態様において、Arはピロリル、フラニル、チオフェニル（チエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドール、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリル、キナゾリル、キノザリル、シンノリル、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、フタラジン、ナフチルピリジン、フェナジンおよびプリンから成る群から選択されるヘテロアリールである。

10

【0054】

ある態様において、Arは2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルおよび2-チアゾリル、4-チアゾリル、および5-チアゾリルから成る群から選択されるヘテロアリールである。

20

【0055】

ある態様において、Arは独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているアリールまたはヘテロアリールである。典型的には、これらの態様において、Arは1または2個の非水素置換基を有する。

30

40

【0056】

ある態様において、Ar独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアル

50

ケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

ここで、上記「置換アリール」基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

10

20

【0057】

ある態様において、Arは独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されているヘテロアリールであり；

30

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0058】

ある態様において、Arは独立してアミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ア

50

ルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているアリールまたはヘテロアリールであり；

ここで、上記「置換アリール」基のいずれかに含まれるアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0059】

ある態様において、Ar は独立してアミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているヘテロアリールであり；

20

ここで、列挙した置換アリール基のいずれかに含まれるアルキル、アリールおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0060】

ある態様において、Ar は環員として独立して O、S および N から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロアリールであり、これは所望によりアミノスルホニル、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アルキル、ハロおよびシアノから成る群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【0061】

40

ある態様において、Ar は置換ピリジル、置換ピラゾリル、置換チアゾリル、置換ピリミジル、置換ピリダジニル、置換オキサゾリルおよび置換イソオキサゾリルから成る群から選択される。

【0062】

好ましい Ar 基の具体的な例は、下記：

フェニル、

3-アミノカルボニル-5-N-(モルホリノ)フェニル、

4-アミノカルボニルフェニル、

3-メタンスルホンアミドフェニル、

3-アセチルアミノ-5-N-モルホリノメチルフェニル、

50

- 3-メトキシ-5-(5-メチル-1-テトラゾリル)-フェニル、
【0063】
 4-(N-モルホリノ)フェニル、
 4-(N-モルホリノカルボニル)フェニル、
 3-(5-オキサゾリル)-フェニル、
 3-(1-ヒドロキシ-1-メチル)-1-エチルフェニル、
 3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、
 3-フルオロフェニル、
 2-フルオロフェニル、
 3, 4, 5-トリフルオロフェニル、
 3-トリフルオロメチルフェニル、
 2-トリフルオロメチルピリジン-5-イル、
 3-(1-メチルピラゾール-3-イル)フェニル、
 3-(2-アミノ-4-ピリジル)-5-アセチルアミノフェニル、
 3-ピロリジニルカルボニルアミノ-5-(N-モルホリノ)メチルフェニル、
 3-アセチルアミノ-5-(2-メトキシ-5-ピリジニル)フェニル、
 3-アセチルアミノ-5-(4-ピラゾリル)フェニル、
 3-メトキシカルボニルアミノ-5-(ピラゾール-4-イル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(4-ピラゾリル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(1-メチル-4-ピラゾリル)フェニル、
 3, 5-ビス(アミノカルボニル)フェニル、
 3, 5-ビス(アセチルアミノ)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル、
 4-(3-ピラゾリル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(2-メトキシ-5-ピリジニル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(6-メトキシ-2-ピラジニル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(N-メチルピペリジン-2-オン-5-イル)フェニル、
 3-(5-メチル-1-テトラゾリル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(2-ピラジニル)フェニル、
 3-(メトキシカルボニルアミノ)-5-(2-(N-モルホリノ)ピリミジン-5-イル
)フェニル、
 3-(N-モルホリノカルボニル)-5-(N-モルホリノ)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(1-メチル-4-ピラゾリル)フェニル、
 3-アミノカルボニル-5-(5-ピリミジニル)フェニル、
 3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、
 4-(アミノカルボニル)フェニル、
 4-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、
【0064】
 3-(1, 2, 4-トリアゾリル-1-メチル)フェニル、
 3-(1, 2, 4-トリアゾリル-4-メチル)フェニル、
 3-(N-モルホリノカルボニルメチル)フェニル、
 3-メトキシフェニル、
 3-メトキシ-4-フルオロフェニル、
 3-(1-メチル-3-ピラゾリル)フェニル、
 (3-N-モルホリノメチル)フェニル、
 (2-トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール-6-イル、
 ベンゾピラゾール-6-イル、
 3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル、
 3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル、
 3-メトキシ-4-(5-オキサゾリル)フェニル、

- 3-メタンスルホニルフェニル、
 3-メトキシ-4-(イソブチリルアミノ)フェニル、
 3-(1-ピラゾリル)フェニル、
 4-(N-ピロリジニルカルボニル)フェニル、
 ベンズイミダゾール-5-イル、
 3-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル、
 4-ピリジル、
 3-ピリジル、
 3-(N-モルホリニルカルボニルメチル)フェニル、
 3-シアノ-5-フルオロフェニル、
 4-(メチルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 3-(メチルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 3-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 3-(シクロプロピルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 4-(イソプロピルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 4-(シクロプロピルアミノカルボニルメチル)フェニル、
 3-(イミダゾール-2-イル)フェニル、
 3-(2-メチル-チアゾール-4-イル)フェニル、
 3-(5-ピリミジニル)フェニル、
 3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル、
 3-(1, 3, 5-トリメチルピラゾール-4-イル)フェニル、
 3-(4, 5-ジメチルオキサゾール-2-イル)フェニル、
【0065】
 3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル、
 3-(メチルアミノカルボニル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル、
 3-(メトキシカルボニルアミノ)-5-(2-N-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル、
 3-(4-モルホリノ)-5-(4-モルホリノカルボニル)フェニル、
 3-(メトキシカルボニルアミノ)-5-(ピラゾール-4-イル)フェニル、
 3-(メトキシカルボニルアミノ)-5-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル、
 3-(アミノカルボニル)-5-(4-モルホリニル)フェニル、
 3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル、
 3-(アミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル、
 、
 3, 5-ジメトキシフェニル、
 3, 5-ジフルオロフェニル、
 3, 4-ジフルオロフェニル、
 3, 4, 5-トリフルオロフェニル、
 3-クロロ-4-フルオロフェニル、
 3-フルオロ-4-(チアゾール-2-イル)フェニル、
 3-エトキシフェニル、
 4-(オキサゾール-5-イル)フェニル、
 3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)フェニル、
 4-(イソプロピルアミノカルボニル)フェニル、
 4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル、
 4-シクロヘキシルフェニル、
 4-(ピリミジン-5-イル)フェニル、
 4-(イソキサゾール-4-イル)フェニル、
 2-フルオロフェニル、
 2, 3-ジフルオロフェニル、

10

20

30

40

50

2, 4-ジフルオロフェニル、
 ベンゾトリアゾール-5-イル、
 4-アミノスルホニルフェニル、
 4-イソプロピルフェニル、
 3-フルオロ-4-イソプロピルフェニル、
 3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル、
 4-(メチルアミノスルホニルメチル)フェニル、
 3-(アミノスルホニル)フェニル、
 4-(1-メチル-4-ピラゾリル)フェニル、

【0066】

2-メトキシフェニル、
 2-トリフルオロピリジン-5-イル、
 4-(イソプロピルアミノスルホニル)フェニル、
 4-シアノフェニル、
 4-エトキシフェニル、
 3-ジフルオロメトキシフェニル、
 3, 4-ジオキサニルフェニル、
 3, 4-ジメトキシフェニル、
 3, 4-ジオキサニルフェニル、
 3-プロポキシフェニル、
 3-ヒドロキシフェニル、
 4-(1-ピラゾリルメチル)フェニル、
 4-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)フェニル、
 4-(1-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル、
 4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニル、
 4-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル)フェニル、
 4-(オキサゾリン-2-オン-4-イル)フェニル、
 4-(2-オキサゾリル)フェニル、
 3-[2-(2-ヒドロキシピリジン-5-イルカルボニルアミノ)-エトキシ]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル、
 3-フルオロ-4-(イミダゾール-2-イル)フェニル、
 4-(3-メトキシピリジン-5-イル)フェニル、
 3-(2-メトキシピリジン-5-イル)フェニル、
 3-(3-ピリジニル)フェニル、
 3-(ジメチルアミノメチル)-5-(メタンスルホンアミド)フェニル、
 3-(4-メチルピペラジン-イルエチル)-5-(メタンスルホンアミド)フェニル、
 1-メチルベンズイミダゾール-2-イル、
 5, 6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イル、
 4, 5-ジシアノイミダゾール-2-イル、
 3-アミノ-5-アミノカルボニルメチルフェニル、
 イミダゾール-1-イル、
 2-(ピリジン-2-イル)エチル、
 イミダゾール-1-イルメチルフェニル、
 3-(アセチルアミノ)-5-(N-メチル-2-ピリドン-5-イル)フェニル、
 3-(アセチルアミノ)-5-ヨードフェニル、

【0067】

3-(アセチルアミノ)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル、
 4-(N-モルホリニルスルホニル)フェニル、
 3-(アセチルアミノ)-5-(ジメチルアミノメチル)フェニル、
 4-(テトラゾール-5-イル)フェニル、

10

20

30

40

50

- 3- (テトラゾール-5-イル) フェニル、
 3-クロロ-4- (N-モルホリノカルボニル) フェニル、
 3- (テトラゾール-1-イル) フェニル、
 3-アミノカルボニル-4- (N-モルホリノ) フェニル、
 3-アセチルアミノ-5- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル、
 6-クロロベンゾピラゾール-4-イル、
 6-フルオロベンゾピラゾール-4-イル、
 3-アセチルアミノ-5-アミノメチルフェニル、
 3- (アセチルアミノ) -5- (ピペラジン-1-イルメチル) フェニル、
 3- (イソブチリルアミノ) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (メチルスルホンアミド) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (N-モルホリノメチル) -5- (5-テトラゾリル) フェニル、
 3-アセチルアミノ-5- (ピリジン-4-イル) フェニル、
 3-シアノ-5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3-メトキシ-5- (5-メチルテトラゾール-1-イル) フェニル、
 3-メトキシ-5- (テトラゾール-1-イル) フェニル、
 3- (4-モルホリノ) -5- (ピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (4-モルホリノ) -5- (ピリジン-4-イル) フェニル、
 3- (4-モルホリノ) -5- (3-フルオロピリジン-4-イル) フェニル、
 3- (4-モルホリノ) -5- (ピリジン-3-イル) フェニル、
 3-アミノカルボニル-5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (メトキシカルボニルアミノ) -5- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル、
 3- (4-トリフルオロメチルピラゾール-2-イル) フェニル、
 3- (シクロプロピルアミノカルボニル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (1-メチルピラゾール-4-イル) -5- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノカルボニル) フェニル、
 3- (メチルアミノカルボニル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2-メトキシエチルアミノカルボニル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (アミノカルボニル) -5- フルオロフェニル、
 3-メチルアミノカルボニル-5- (ピリミジン-5-イル) フェニル、
 3-メチルアミノカルボニル-5- (ピリジン-4-イル) フェニル、
【0068】
 3-メチルアミノカルボニル-5- (ピリジン-3-イル) フェニル、
 3-アミノ-5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (シアノメチル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (アミノカルボニル) -5- (アミノカルボニルメトキシ) フェニル、
 4- (イソブチリルアミノ) -3-メトキシフェニル、
 3- (イソブチリルアミノ) -5-メトキシフェニル、
 3- (アミノカルボニルメチル) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3-シアノ-4- (1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) フェニル、
 3- (メトキシカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (ヒドロキシカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (シクロプロピルアミノカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-1-イル) エチルアミノカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (メトキシエトキシ) カルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (2-オキソピロリジン-1-イル) エチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-テトラヒドロフラニル) メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-テトラヒドロフラニル) メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-S-テトラヒドロフラニル) メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-R-テトラヒドロフラニル) メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((1-メチルピペリジン-4-イル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-メチルスルホニルエチル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-アセチルアミノエチル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (テトラヒドロピラン-4-イルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((2-ヒドロキシプロピル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (シクロヘキシルメチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (ピリジン-3-イルメチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (N-モルホリノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

【0069】

3- (3-オキソピペラジン-1-イルカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

4- (メチルアミノスルホニルメチル) フェニル、

3- (シクロプロピルアミノカルボニル) - 5- (N-モルホリニル) フェニル、

3- (メチルアミノカルボニル) - 5- (N-モルホリニル) フェニル、

3- (3-オキソモルホリン-4-イルメチル) フェニル、

3- (2-オキソピロリジン-1-イルメチル) フェニル、

3- (2-オキソオキサゾール-1-イルメチル) フェニル、

3- (メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

4- (N-モルホリノメチル) フェニル、

3- (3-メトキシプロパノイルアミノメチル) フェニル、

3- (イソキサゾール-5-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、

- 3- (テトラヒドロフラン-2 R-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3- (テトラヒドロフラン-2 S-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3- (1-アセチルピロリジン-2 R-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3- (1-アセチルピロリジン-2 S-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3- (ピリジン-3-イルメチルアセチルアミノメチル) フェニル、
 3- (ピリジン-3-オイルアミノメチル) フェニル、
 3- (シクロプロピルスルホニルアミノメチル) フェニル、
 3- (エトキシカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3-ヒドロキシ-5- (メチルアミノカルボニル) フェニル、
 3-エトキシ-5- (メチルアミノカルボニル) フェニル、
 3- (メチルアミノカルボニルメチル) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (N, N-ジメチルアミノカルボニルメチル) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (イソプロピルアミノカルボニルメチル) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (テトラヒドロピラン-4-イルアミノカルボニルメチル) -5- (N-モルホリノメチル) フェニル、
 3- (t-ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3- (メチルアミノカルボニル) -5- (5- (4-メチルピペラジン-1-イル)) フェニル、
 2-メトキシフェニル、
 2-トリフルオロピリジン-5-イル、
 3- (2- (ピロリジン-1-イル) エチルアミノスルホニル) フェニル、
 3- (シクロプロピルアミノカルボニルメチル) フェニル、
 3- (2 R- (1-メチルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロポキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
【0070】
 3- (2 S- (1-メチルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロポキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (1-メトキシカルボニルピペリジン-4-イル) フェニル、
 3- (メトキシカルボニルアミノ) -5- (2- (モルホリン-4-イル) ピリミジン-5-イル) フェニル、
 3- (2- (1-ピロリジニル) エチルアミノカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-n-プロポキシフェニル、
 3- (N- (1-メチルピペリジン-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル) フェニル、
 3- (N- (N, N-ジメチルアミノアセチル) ピペリジン-4-イル) フェニル、
 4- (エトキシカルボニルアミノメチル) フェニル、
 4- (メチルスルホニルメチル) フェニル、
 4- (1-メチルイミダゾール-5-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 4- (1-メチルピペリジン-4-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3, 5-ジメトキシフェニル、
 3- (1-メチルピペリジン-4-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 4-フルオロ-3- (N-モルホリノカルボニルメチル) フェニル、
 3- (2- (N-モルホリノ) エチルオキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (trans- (2-ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノカルボニルメトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (3- (ジメチルアミノ) プロポキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル)

10

20

30

40

50

- フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (N-モルホリノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (N-ピペリジニル) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (エトキシカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-2-オン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (イソキサゾール-2-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (N-ピロリジニルアセチルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (テトラヒドロフラン-2-R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (テトラヒドロフラン-2-S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピラゾール-3-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (4-クロロピリジン-2-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-3-R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-3-S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-4-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-2-R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
【0071】
 3- (2- (ピロリジン-2-S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (2-R-アミノ-3-S-ヒドロキシブタノイルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (2-S-アミノ-3-R-ヒドロキシブタノイルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-3-R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-3-S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-4-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピロリジン-2-R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-4-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イルカルボニルメチル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (ピロリジン-2 R-イルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (ピロリジン-2-イルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (ピロリジン-2 S-イルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (3-ヒドロキシ-2-アミノプロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (N, N-ジメチルアミノアセチルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 S- (N, N-ジメチルアミノアセチルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (N, N-ジメチルアミノプロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 S- (N, N-ジメチルアミノプロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (4-メチルピペリジン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2-アミノエチルアミノカルボニル) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (N, N-ジメチルアミノ) エチルアミノカルボニル) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (N, N-ジエチルアミノ) エチルアミノカルボニル) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (アセチルアミノ) エチルアミノカルボニル) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- ((ピロリジン-5-オン-2-イル) メチルアミノカルボニル) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (3 R-ヒドロキシピロリジン-1-イル-アセチルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (3 S-ヒドロキシピロリジン-1-イル-アセチルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2- (1, 2 S-ジメチルピペリジン-3 S-イル-カルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

【0072】

3- (2- (2 S-N, N-ジメチルアミノプロピオニル) アミノエトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (2-ピリジノイルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 S- (ピロリジン-1-イルアセチルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (ピロリジン-1-イルアセチルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (1-メチルイミダゾール-4-カルボニルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (1-メチルピペリジニル-3-カルボニルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (テトラヒドロフラン-2 R-イルカルボニルアミノ) プロポキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (2 R- (テトラヒドロフラン-2 S-イルカルボニルアミノ) プロポキシ) - 5-

10

20

30

40

50

- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2R-(3-メトキシプロピオニルアミノ) プロピル) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(3-ヒドロキシプロピル) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル
 3-(2-(1-tert-ブトキシカルボニル-2S-メチルピペリジン-3S-イル-カルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチル-3S-メチルピペリジン-4R-イル-カルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3R-フルオロピロリジン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3R-ジメチルアミノピロリジン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3S-フルオロピロリジン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-メチルチアゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(ピリジン-2-イルメチルアミノアセチルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2-アミノカルボニル) ピロリジン-1-イルアセチルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4S-フルオロピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4S-ヒドロキシピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチル-4S-フルオロピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチル-4S-ヒドロキシピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
【0073】
 3-(2-(4, 4-ジフルオロピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4, 4-ジフルオロピロリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチル-4, 4-ジフルオロピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチル-4, 4-ジフルオロピロリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4S-ヒドロキシピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4-フルオロピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4-ヒドロキシピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2R-(2S-メチルピペリジン-3S-イル-カルボニルアミノ) プロボキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-アミノエトキシ) -5-(チアゾール-5-イル) フェニル、
 3-(2-アミノエトキシ) -5-(1-メチルイミダゾール-5-イル) フェニル、
 3-(2-メトキシエトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2-アミノピリジン-4-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2-ヒドロキシピリジン-4-イルカルボニルアミノ) エトキシ) -5-(

- 1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-ピリジルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-アミノピリジン-4-イルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-((2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチルアミノカルボニル) メトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(ジメチルアミノ) エトキシ)-5-(ピリミジン-5-イル) フェニル、
 3-(2-(3-メトキシプロピオニルアミノ) エトキシ)-5-(ピリミジン-5-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチルピロリジン-2-S-イルカルボニルアミノ) エトキシ)-5-(ピリミジン-5-イル) フェニル、
 3-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-5-(N-モルホリノメチル) フェニル、
 3-(1-アミノシクロプロプ-1-イルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(3-アゼチジニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-S-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-R-(メチルアミノカルボニル) ピロリジン-4-R-イルオキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-((イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-4-イルカルボニル) アミノメチル) フェニル、
【0074】
 3-(N-アセチルピロリジン-2-イルカルボニルアミノメチル) フェニル、
 3-(2-モルホリノピリジン-5-イル) カルボニルアミノメチルフェニル、
 3-(2-(シクロプロピルスルホニルアミノ) エトキシ) フェニル、
 3-(2-(N, N-ジエチルアミノエチル)-N-メチルカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-((4-N, N-ジメチルアミノシクロヘキシルアミノ) カルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(4-(2-メトキシエトキシ) ピペラジン-1-イルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル) エチルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(3-S-キヌクリジルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(3-R-キヌクリジルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(N-エチルピロリジン-2-S-イルメチルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(N-エチルピロリジン-2-R-イルメチルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(4-メチル-1, 4-ジアゼピン-1-イルカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(ピロリジノ[カルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(N-テトラヒドロピラン-3-イルアミノカルボニルメトキシ)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

3- (N-テトラヒドロピラン-4-イル) メチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1, 2, 4, -トリアゾール-1-イル) エチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- ((ピロリジン-2-オン-5-イルメチル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- ((ピリジン-2-オン-4-イルメチル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- ((2R-アミノシクロヘキサ-1R-イル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エチルアミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

10

【0075】

3- ((2R-N, N-ジメチルアミノシクロヘキサ-1R-イル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- ((2S-N, N-ジメチルアミノシクロヘキサ-1S-イル) アミノカルボニルメトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-2-オン-1-イルメチル) カルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (エトキシカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (N-モルホリノカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピラゾール-4-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (イソキサゾール-5-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-3R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (ピペリジン-3S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピロリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピロリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-2R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-2S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-3R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3- (2- (1-メチルピペリジン-3S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5- (1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

20

30

40

50

1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2R-アミノプロピオニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-アミノプロピオニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2R-メチルピペリジン-3S-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

【0076】

3-(2-(2S-メチルピペリジン-3R-イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4-メチルピペリジン-1-イルアミノメチルカルボニル) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2R-N, N-ジメチルアミノプロピオニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-N, N-ジメチルアミノプロピオニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3R-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3S-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3R-フルオロピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3S-フルオロピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3R-N, N-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(3S-N, N-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルアミノメチルカルボニル) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イルアミノメチルカルボニル) エトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(N-モルホリノ) ピリジン-5-イルメトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イルメトキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-メトキシカルボニルピロリジン-4R-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-メトキシカルボニルピロリジン-4S-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-カルボキシピロリジン-4R-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-カルボキシピロリジン-4S-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-N-メチルアミノカルボニルピロリジン-4R-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、
 3-(2-(2S-N-メチルアミノカルボニルピロリジン-4S-イルオキシ) - 5-(1-メチルピラゾール-4-イル) フェニル、

【0077】

3-(2-(2S-N-(2-メトキシエチル) アミノカルボニルピロリジン-4R-イ

10

20

30

40

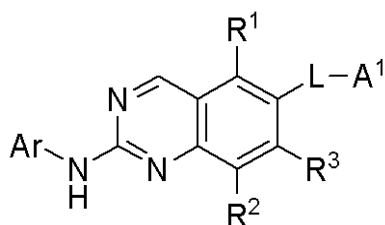
50

ルオキシ) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (2 S - N - (2 - メトキシエチル) アミノカルボニルピロリジン - 4 S - イ
 ルオキシ) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イルメチルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5 -
 (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (チアゾール - 4 - イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5 - (1 - メチルピ
 ラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5 - (1
 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5 - (1 10
 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (2 - N - アセチルアミノチアゾール - 4 - イルカルボニルアミノ) エトキシ
) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルアミノ) エトキシ) - 5 - (1 - メチルピラ
 ザール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) エトキシ) - 5 - (1 - メチルピ
 ラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 - ヒドロキシメチル - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - (1 - メチルピラゾー
 ル - 4 - イル) フェニル、
 3 - (2 R - (シクロプロピルスルホニルアミノ) プロポキシ) - 5 - (1 - メチルピラ 20
 ザール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イルカルボニルアミノメトキシ
) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル、
 3 - (アミノスルホニル) - 5 - (アミノカルボニル) フェニル、
 3 - (N - メチルアミノスルホニル) - 5 - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、
 および
 3 - (2 - (2 - ヒドロキシピリジン - 5 - イルカルボニルアミノ) エトキシ) - 5 - (1
 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル
 を含む。

【0078】

ある態様において、本発明は、式 I :

【化 6】



I

〔式中：

A r は縮合二環式系を含む、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテ
 ロアリールであり；

R ¹ は H、C ₁ - ₃ アルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、C F ₃、イミダゾリル、チアゾリ
 ル、オキサゾリルまたはアミノであり；

R ² および R ³ は独立して、H、アルコキシ、置換アルコキシおよびハロから成る群から
 選択され；

L は共有結合、カルボニル、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、- O -、- S -、-
 S O -、- S O ₂ -、- N H -、C ₁ - ₃ アルキル、置換 C ₁ - ₃ アルキル、または - O 50

一、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、カルボニル、カルボニルアミノもしくはアミノカルボニルで中断されたアルキルであり；そして

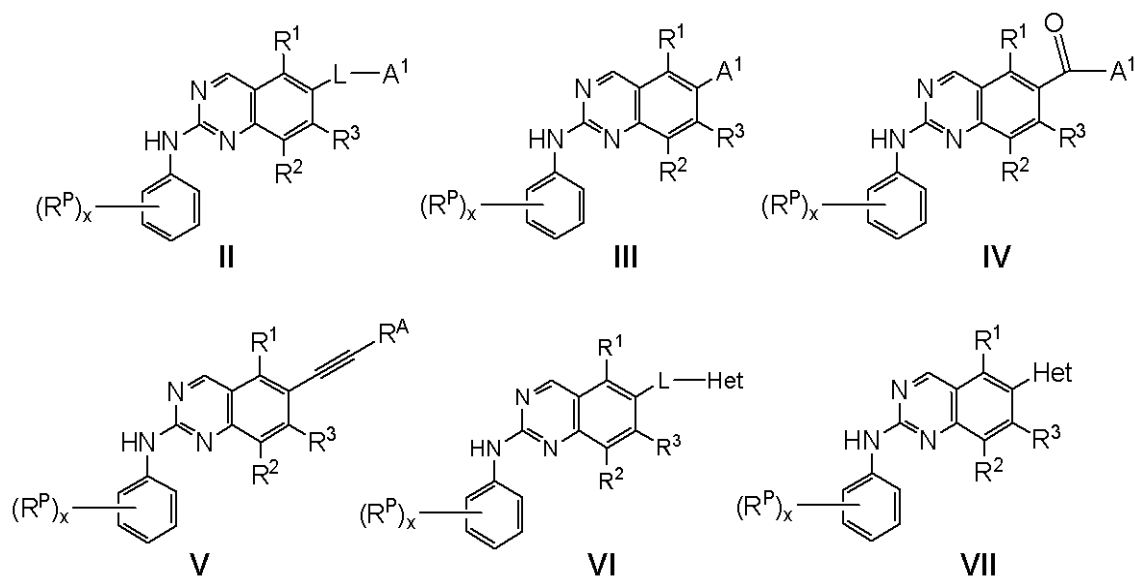
A^1 はアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルである]

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0079】

ある態様において、本発明の化合物は式 I I - V I I :

【化 7】



〔式中、

R^P は独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^A はH、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロ

シクリルから成る群から選択され；

H e t はヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から選択され；

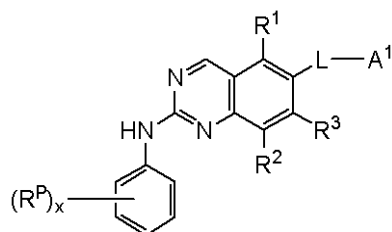
x は 1、2、3、4 または 5 である]

を有する。

【0080】

ある態様において、本発明の化合物は、式 I I：

【化 8】



II

〔式中、

R^P は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択され；

ここで上記「置換アリール」基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

x は 1、2、3、4 または 5 であり；そして

R¹、R²、R³、L および A¹ は上記定義のとおりである]

を有する。

【0081】

式 I I のある態様において、x は 1、2 または 3 であり；式 I I における独立フェニル環は、それが結合している NH とオルトで置換基を有さない。このフェニル環の好ましい置換パターンは、3 位でのモノ置換（NH と「メタ」）；4 位でのモノ置換（NH と「パ

ラ」) ; および 3 位と 4 位または 3 位と 5 位でジ置換である。

【0082】

式 I I の化合物のある態様において、 R^1 は H である。

式 I I の化合物のある態様において、 R^2 は置換アルコキシである。

式 I I の化合物のある態様において、 R^2 は置換アルコキシ、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリルアルコキシである。他の態様において、 R^2 は H である。

【0083】

式 I I のある態様において、 R^3 は置換アルコキシ、例えばヘテロアリールメトキシである。これらの化合物における好適なヘテロアリール基は、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、ピリジン、およびピラゾールおよびピリミジンを含む。他のかかる態様において、 R^3 はヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリル置換アルコキシ、例えばヘテロシクリルメトキシである。他のかかる態様において、 R^3 はヘテロシクリル置換アルコキシ、例えばヘテロシクリルメトキシである。これらの態様の好適なヘテロシクリル基は、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル等を含む。

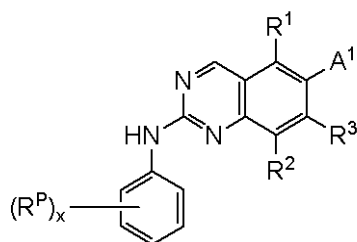
【0084】

ある態様において、少なくとも 1 個存在する R^P はヘテロアリールまたはヘテロ環式基を含む。ある態様において、これは置換されていてもよいヘテロアリール基である。好適なヘテロアリールには、ピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリルおよびチアジアゾリルが含まれる。他の態様において、 R^P は式 $-O-CH_2-C(O)-NR'R''$ の基であり、式中 R' および R'' は独立して H、アルキルまたは置換アルキルであり、そして R' と R'' は一体となってヘテロ環式環を形成してもよい。他の態様において、 R^P はヘテロシクリル基、例えばピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニルであるか、または R^P はヘテロシクリル置換アルキル、例えばピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、オキサゾリニルメチル等である。ある態様において、 R^P は式 I I のフェニル環と $-O-$ または $-OCH_2-$ または $-OCH_2-CH_2-$ を介して結合しているヘテロシクリルまたはヘテロアリール基である。

【0085】

ある態様において、本発明の化合物は、式 I I I :

【化 9】



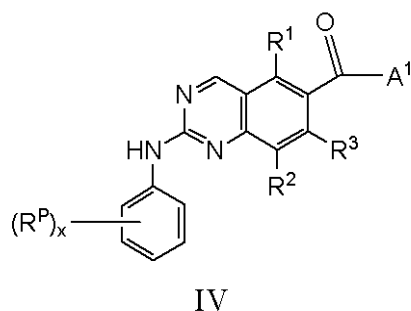
III

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 R^P および x は上記定義のとおりである]
 を有する。これらは L が結合である化合物に対応する。典型的にはこれらの態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 個が H 以外の基である。多くの場合、 R^1 が H またはハロであり、 R^2 または R^3 のいずれかが H であり、 R^2 および R^3 の他方がアルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシおよび置換ヘテロシクリルオキシから選択される基である。

【0086】

ある態様において、本発明の化合物は、式 I V :

【化 1 0】



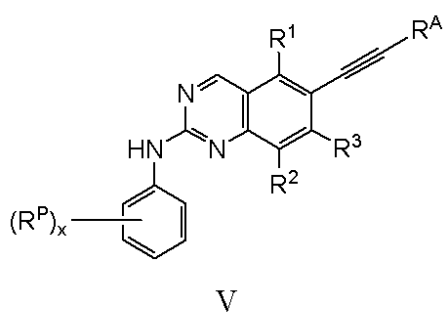
10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A^1 、 R^P および x は上記定義のとおりである〕
を有する。

【0087】

ある態様において、本発明の化合物は、式 V：

【化 1 1】



20

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^P および x は上記定義のとおりであり、
 R^A はH、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から選択される〕

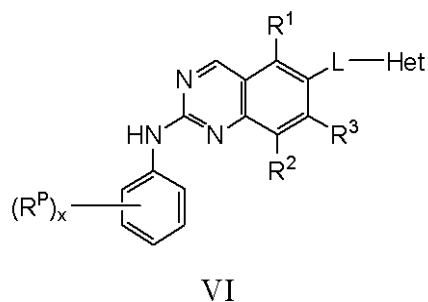
30

を有する。多くの場合、 R^A はH、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルおよび他のアルコキシメチル基から選択される。これらの化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^P および x は上記式 I I の化合物について記載のとおりであることが多い。

【0088】

ある態様において、本発明の化合物は、式 V I：

【化 1 2】



40

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L 、 R^P および x は上記定義のとおりであり、
 Het はヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから成る群から選択される〕

を有する。これらの化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^P および x は上記式 I I の化

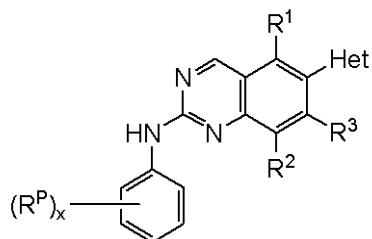
50

合物について記載のとおりであることが多い。いくつかのこれらの態様において、Lは結合、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、アミノ、アミノカルボニルまたはカルボニルアミノである。

【0089】

ある態様において、本発明の化合物は、式VII：

【化13】



VII

10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^P 、 x およびHetは上記定義のとおりである〕
を有する。これらの化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^P および x は上記式IIの化合物について記載のとおりであることが多い。これらの化合物中のHetは、ヘテロ環式基またはヘテロアリール基のいずれかであってよく、これはチアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピラゾール、ピリジン、トリアゾールおよびフランから選択されることもある。

20

【0090】

個別の態様の文脈において明確さのために記載されている本発明のある特徴が、1個の態様において組合せて提供されてもよいことがさらに理解される。逆に、1個の態様の文脈において簡潔さのために記載されている本発明の多様な特徴が、個別に、またはいずれかの好適なサブコンビネーションにおいて提供されてもよい。

【0091】

いくつかの本発明の化合物は、下記表1のものを含む。表1の化合物は「製造例番号」の欄に示したとおりに製造し、ある例示的合成方法の詳細は、本明細書において提供される。物理的データを、各化合物について「MS (M+1)・・・」の欄に、保持時間データと共に記載する。この物理的データは本明細書の実施例において提供される方法AおよびBの2つの方法の一方を用いて得た。実施例36、19、110および111のデータを集めるために方法Bを用いて、表1の残りのものの物理データを得るために方法Aを用いた。本発明のさらなる化合物は、表2 (図1) および表3 (図2) に含まれる。表2および3の代表的な化合物の製造方法は、表の化合物の番号に対応するように番号を付けている本明細書の実施例において提供される。

30

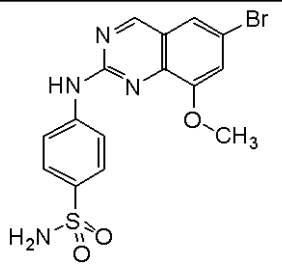
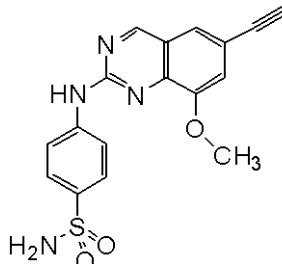
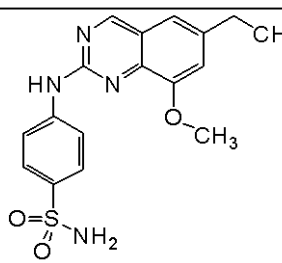
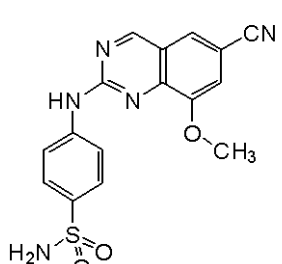
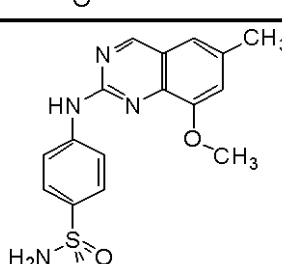
【0092】

「活性」の欄は、下記PKD1キナーゼアルファスクリーンアッセイにおける化合物の活性を示す。記号「+」は $25\mu m$ 以上の IC_{50} 値（または評価しなかった化合物）を示し；記号「++」は $25\mu m$ 未満、 $10\mu m$ よりも大きい IC_{50} 値を示し；記号「+++」は $10\mu m$ 未満、 $5\mu m$ よりも大きい IC_{50} 値を示し；記号「++++」は $5\mu m$ 未満の IC_{50} 値を示している。したがって、表Iに示すとおり、131個の実施例化合物、または約75%の実施例化合物が $5\mu m$ 未満の IC_{50} 値を示すことが示された。

40

【0093】

【表 1】

実施例番号	構造	名称	MS(M+1) m/z Rt(分)	活性	製造例番号
1		4-(6-ブロモ -8-メトキシ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	409/411 2.60	++++	1
2		4-(6-エチニ ル-8-メトキシ シキナゾリン- 2-イルアミノ) ベンゼンスルホ ンアミド	355 2.45	++++	2
3		4-(6-エチル -8-メトキシ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	359 2.50	++++	3
4		4-(6-シアノ -8-メトキシ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	356 2.20	++++	4
5		4-(8-メトキシ -6-メチル キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	345 2.35	++++	5

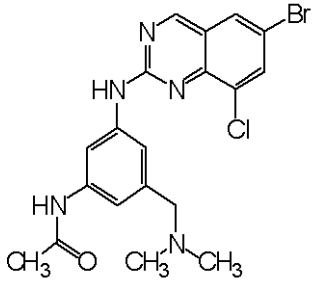
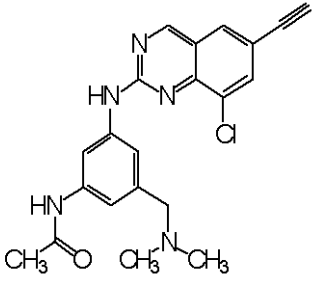
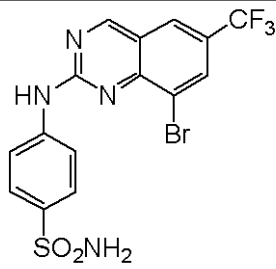
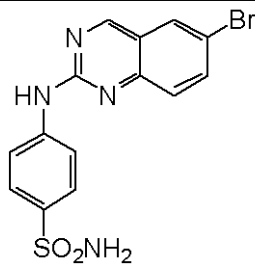
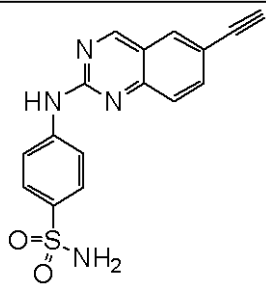
10

20

30

40

【表 2】

6		N-(3-(6- ブローモ-8-ク ロロキナゾリ ン-2-イルアミ ノ)-5-((ジ メチルアミノ)メ チル)-フェニ ル)アセトアミド	448/450 2.30	++++	6
7		N-(3-(8- クロロ-6-エ チニルキナゾ リン-2-イルア ミノ)-5-((ジメチルアミ ノ)メチル)- フェニル)ア セトアミド	394 2.13	++++	7
8		4-(8-ブロー モ-6-(トリフ ルオロメチル) キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホ ンアミド	447/449	+	8
9		4-(6-ブロー モキナゾリン -2-イルアミ ノ)ベンゼン スルホンア ミド	379/381	+	9
10		4-(6-エチ ニルキナゾ リン-2-イル アミノ)ベン ゼンスルホ ンアミド	325.1 2.44	++++	10

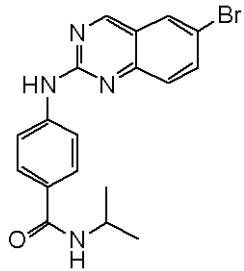
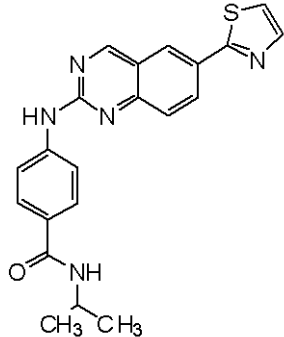
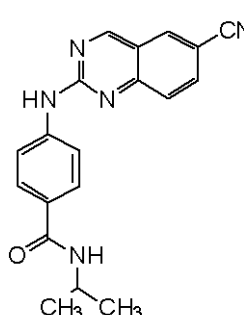
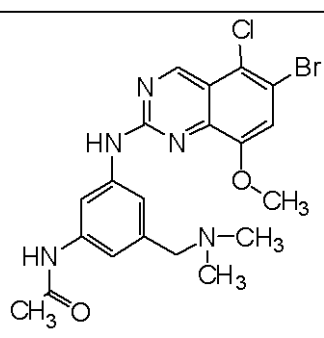
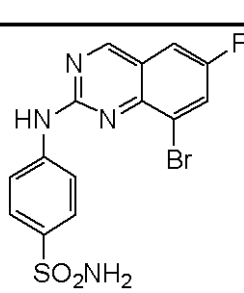
10

20

30

40

【表 3】

11		4-(6-ブロモ キナゾリン-2 -イルアミノ)- N-イソプロピ ルベンズアミド	385/387	+	11
12		N-イソプロピ ル-4-(6-(チアゾール-2 -イル)キナゾリ ン-2-イルア ミノ)ベンズアミ ド	390.1 2.71	++++	12
13		4-(6-シアノ キナゾリン-2 -イルアミノ)- N-イソプロピ ルベンズアミド	332.1 2.51	++++	13
14		N-(3-(6- ブロモ-5-クロ ロ-8-メト キシキナゾリン -2-イルアミ ノ)-5-(ジ メチルアミノ)メ チル)フェニル) アセトアミド	480.0 2.36	++++	14
15		4-(8-ブロモ -6-フルオロ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	397/399	+	15

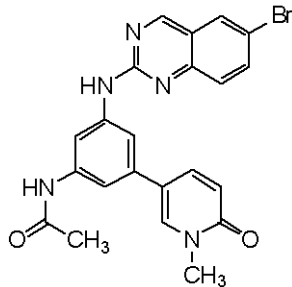
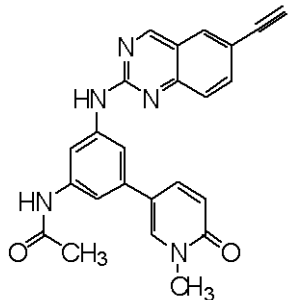
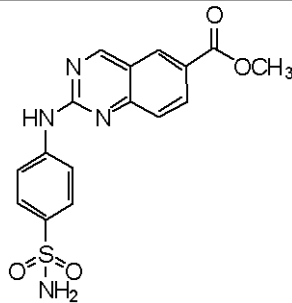
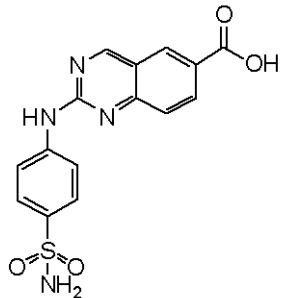
10

20

30

40

【表 4】

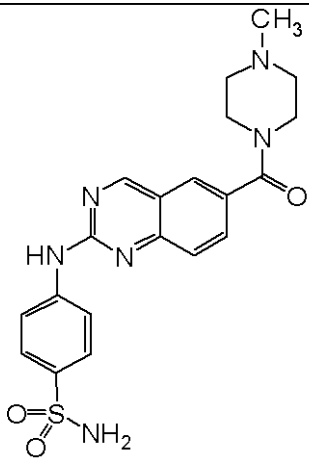
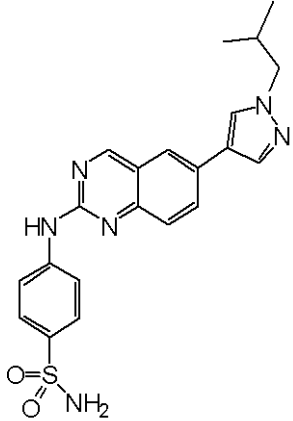
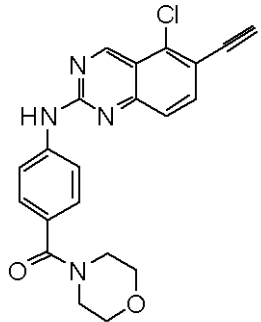
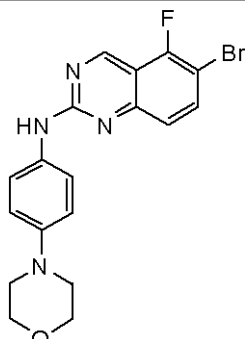
16		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-(1 -メチル-6- オキソ-1,6- ジヒドロピリ ジン-3-イル)フ ェニル)アセトア ミド	464/466 3.10	+	16
17		N-(3-(6- エチニルキナゾ リン-2-イル アミノ)-5-(1-メチル-6 -オキソ-1,6 -ジヒドロピリ ジン-3-イル) フェニル)アセト アミド	410 2.76	+	17
18		メチル-2-(4 -スルファモイ ルフェニルアミ ノ)キナゾリン- 6-カルボキシ レート	359	+	18
19		2-(4-スルフ アモイルフェニ ルアミノ)キナゾ リン-6-カル ボン酸	345 2.2	++++	19

10

20

30

【表 5】

20		4-(6-(4- メチルピペラジ ン-1-カルボ ニル)キナゾリ ン-2-イルアミ ノ)ベンゼンスル ホンアミド	427.1 1.54	+	20
21		4-(6-(1- イソブチル-1 H-ピラゾール -4-イル)キナ ゾリン-2-イ ルアミノ)ベン ゼンスルホンア ミド	423.1 3.37	+	21
22		(4-(5-クロ ロ-6-エチ ニルキナゾリ ン-2-イルアミ ノ)フェニル)(モ ルホリノ)メタ ノン	393.1 3.7	++++	22
23		6-ブロモ-5 -フルオロ-N -(4-モルホリ ノフェニル)-キ ナゾリン-2- アミン	403.1 3.39	++++	23

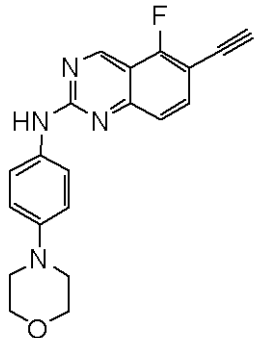
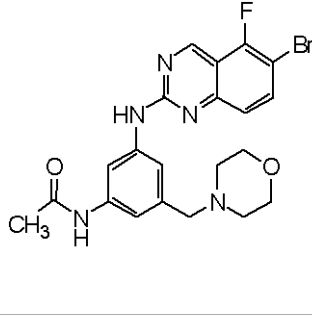
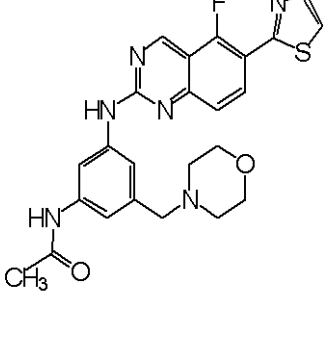
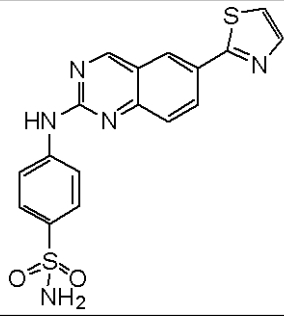
10

20

30

40

【表 6】

24		6-エチニル- 5-フルオロ- N-(4-モルホ リノフェニル)- キナゾリン-2 -アミン	349.1 2.93	++++	24
25		N-(3-(6- ブロモ-5-フ ルオロキナゾ リン-2-イルア ミノ)-5-(モ ルホリノメチ ル)-フェニル)- アセトアミド		+	25
26		N-(3-(5- フルオロ-6- (チアゾール- 2-イル)キナゾ リン-2-イル アミノ)-5-(モルホリノメ チル)フェニル)- アセトアミド	479.2 2.5	+	26
27		4-(6-(チア ゾール-2-イ ル)キナゾリン -2-イルアミノ) ベンゼンスルホ ンアミド	384 3.2	++++	27

10

20

30

【表 7】

28		5-クロロ-N -(4-モルホリ ノフェニル)-6 -(チアゾール- 2-イル)キナゾ リン-2-アミ ン	473	+	28
29		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-(モ ルホリノメチル) フェニル)アセト アミド	456/458 2.14	++++	29
30		N-(3-(6- (1H-ピラゾ ール-4-イル) キナゾリン-2 -イルアミノ)- 5-(モルホリノ メチル)フェニル)アセトアミド	444.3 1.73	++++	30
31		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-ヨー ドフェニル)アセ トアミド	483.0/485 .0 3.19	++++	31
32		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-(ピ リジン-3-イ ル)フェニル)ア セトアミド	434.1/436 .1 2.21	++++	32

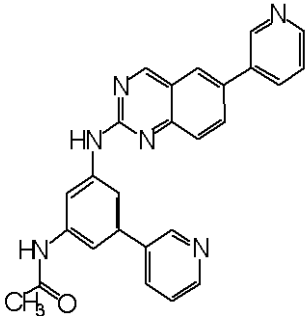
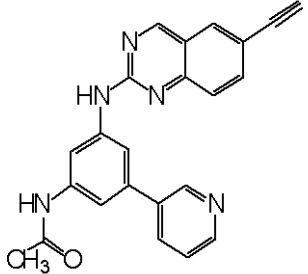
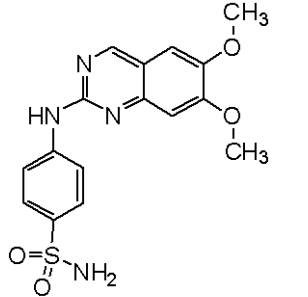
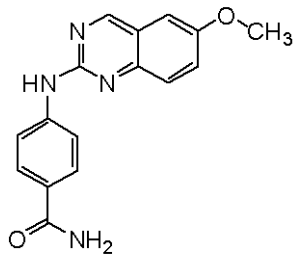
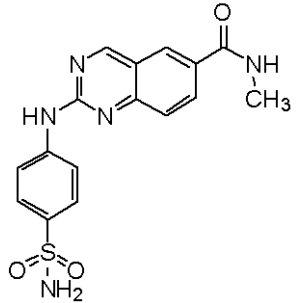
10

20

30

40

【表 8】

33		N-(3-((ピリジン-3-イル)-5-(6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	433.2 1.66	+	33
34		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド	433.2 2.08	++++	34
35		4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	361.0 2.01	++++	35
36		4-(6-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド	295.1	++++	21
37		N-メチル-2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-カルボキサミド	358 2.0	+++	18,19, 20

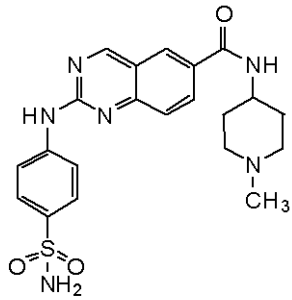
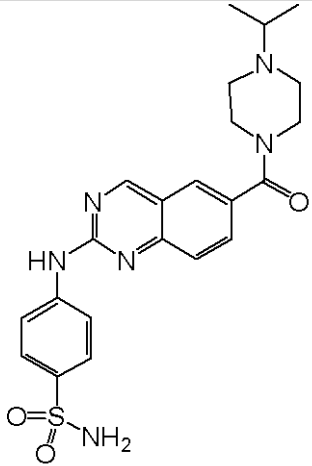
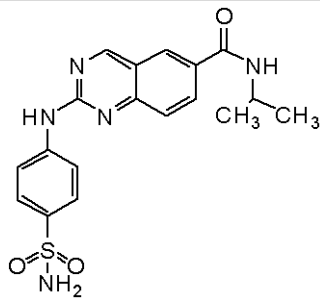
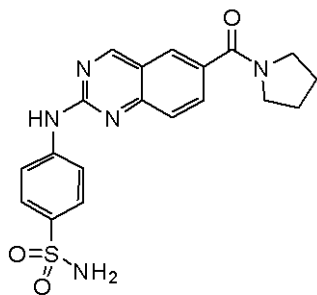
10

20

30

40

【表 9】

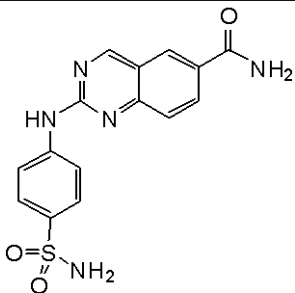
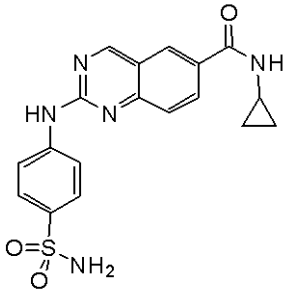
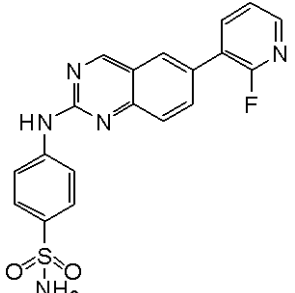
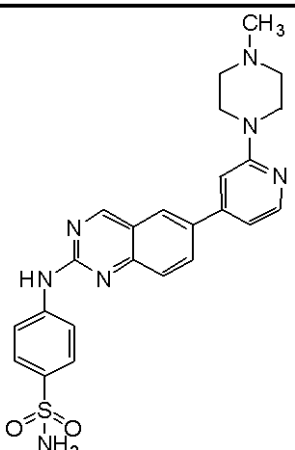
38		N-(1-メチル ピペリジン-4 -イル)-2-(4-スルファモ イルフェニルア ミノ)キナゾリン -6-カルボキ サミド	441 1.71	+	18,19, 20
39		4-(6-(4- イソプロピルピ ペラジン-1- カルボニル)キナ ゾリン-2-イル アミノ)ベンゼ ンスルホンアミ ド	427.1 1.54	+	18,19, 20
40		N-イソプロピ ル-2-(4-ス ルファモイルフ ェニルアミノ)キ ナゾリン-6- カルボキサミド	386 2.5	+	18,19, 20
41		4-(6-(ピロ リジン-1-カル ボニル)キナゾ リン-2-イル アミノ)ベンゼ ンスルホンアミド	398.1 2.07	+	18、19 、20

10

20

30

【表 10】

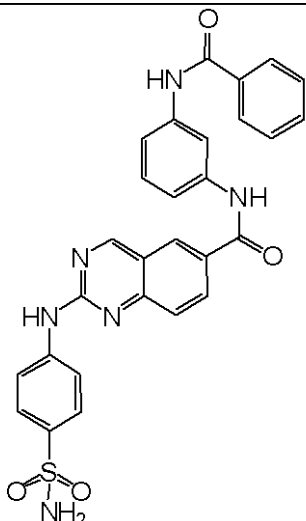
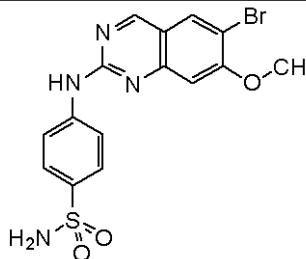
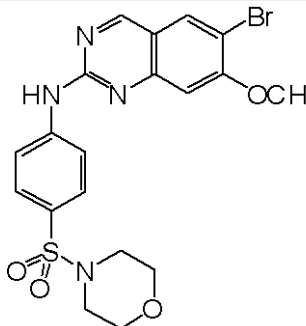
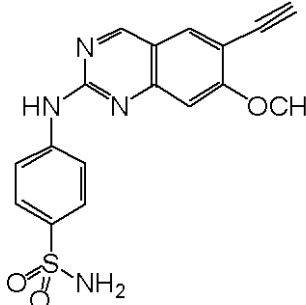
42		2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-カルボキサミド	344.0 1.68	++++	18、19、20
43		N-シクロプロピル-2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-カルボキサミド	384.0 1.97	++++	18、19、20
44		4-(6-(2-フルオロピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	396 3.08	++++	21
45		4-(6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	476.1 1.75	++++	21

10

20

30

【表 1 1】

46		N-(3-ベンズ アミドフェニル) -2-(4-スル ファモイルフェ ニルアミノ)-キ ナゾリン-6- カルボキサミド	539.1 3.42	+	18,19, 20
47		4-(6-ブロモ -7-メトキシ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	409/411 2.62	++++	47
48		6-ブロモ-7 -メトキシ-N -(4-(モルホ リノスルホニル) フェニル)-キナ ゾリン-2-ア ミン	479/481 3.07	++++	47
49		4-(6-エチニ ル-7-メトキシ キナゾリン-2 -イルアミノ) ベンゼンスルホ ンアミド	355 2.35	++++	47、2

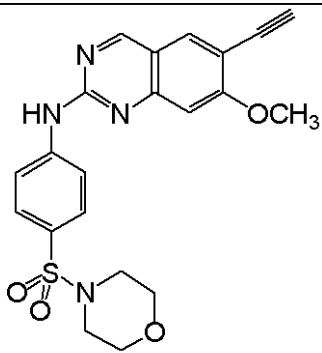
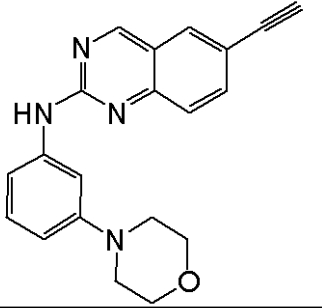
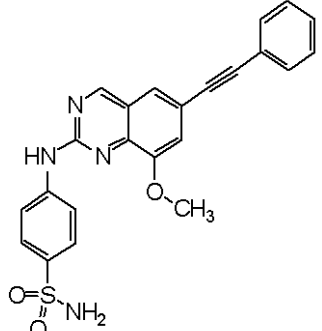
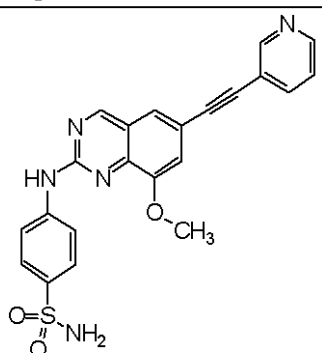
10

20

30

40

【表 1 2】

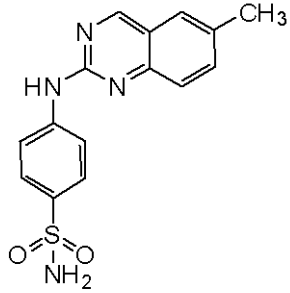
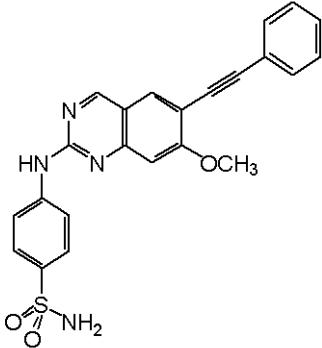
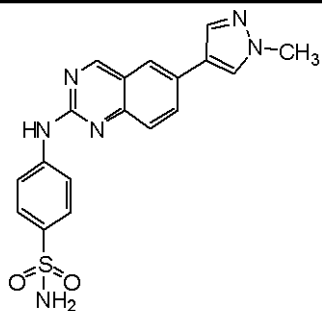
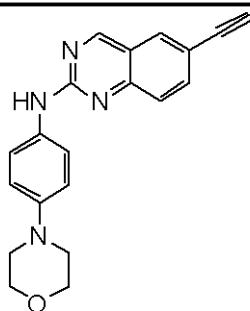
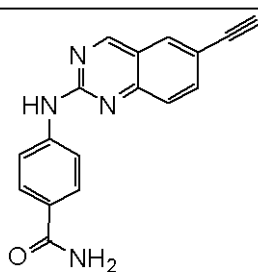
50		6-エチニル- 7-メトキシ- N-(4-(モル ホリノスルホニ ル)フェニル)- キナゾリン-2 -アミン	425 2.85	++++	47、2
51		6-エチニル- N-(3-モルホ リノフェニル)キ ナゾリン-2- アミン	331.1 2.50	++++	9、10
52		4-(8-メトキシ- 6-(フェニル エチニル)キナ ゾリン-2-イル アミノ)ベンゼ ンスルホンアミ ド	431.0 3.08	+	9、10
53		4-(8-メトキシ- 6-(ピリジン- 3-イルエチニ ル)キナゾリン -2-イルアミノ)ベンゼン-ス ルホンアミド	432.0 2.10	++	9、10

10

20

30

【表 1 3】

54		4-(6-メチル キナゾリン-2- イルアミノ)ベン ゼン-スルホ ンアミド	315 2.7	++++	21
55		4-(7-メトキ シ-6-(フェニ ルエチニル)キナ ゾリン-2-イル アミノ)ベンゼ ン-スルホンアミ ド	431 3.05	+	47、2
56		4-(6-(1- メチル-1H- ピラゾール-4- イル)キナゾリ ン-2-イルア ミノ)ベンゼン スルホンアミド	381.1 2.54	++++	21
57		6-エチニル- N-(4-モルホ リノフェニル)キ ナゾリン-2- アミン	331.1 2.24	++++	9、10
58		4-(6-エチニ ルキナゾリン- 2-イルアミノ) ベンズアミド	289 2.25	++++	9、10

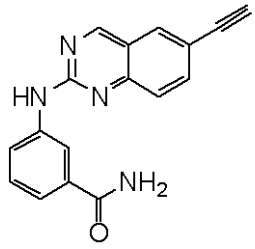
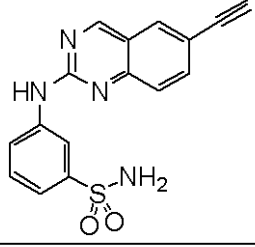
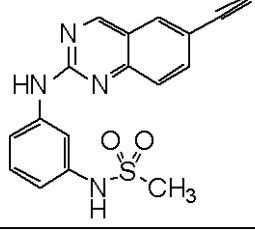
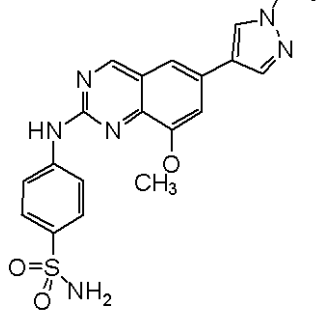
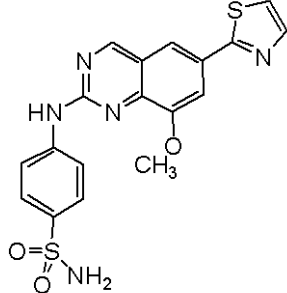
10

20

30

40

【表 1 4】

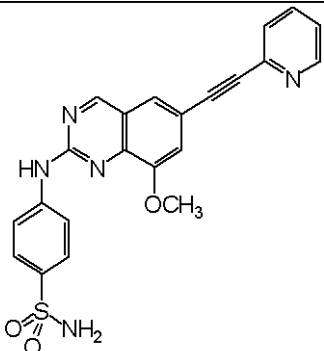
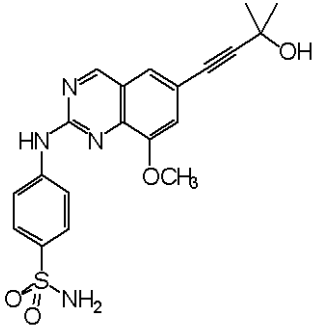
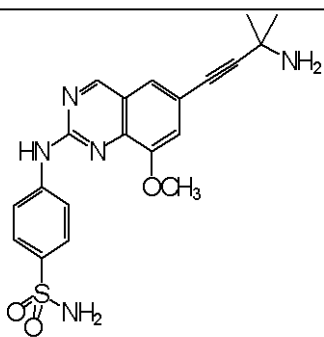
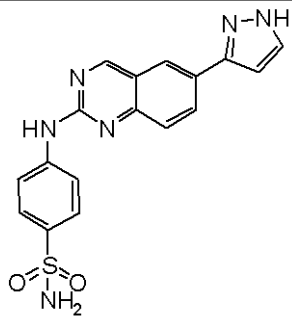
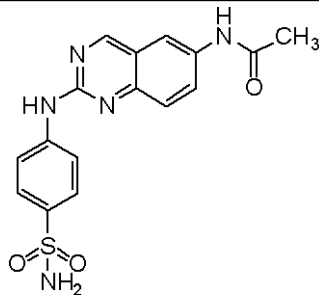
59		3-(6-エチニ ルキナゾリン- 2-イルアミノ) ベンズアミド	289 2.22	++++	9、10
60		3-(6-エチニ ルキナゾリン- 2-イルアミノ) ベンゼンスル ホンアミド	325.1 2.42	++++	9、10
61		N-(3-(6-エ チニルキナゾ リン-2-イル アミノ)フェニ ル)メタンスル ホンアミド	339.0 2.55	++++	9、10
62		4-(8-メトキ シ-6-(1-メ チル-1H-ピ ラゾール-4- イル)キナゾリ ン-2-イルアミ ノ)ベンゼンス ルホンアミド	411 2.56	++++	1、30
63		4-(8-メトキ シ-6-(チアゾ ール-2-イル) キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンゼンスルホン アミド	414 3.07	++++	1、30

10

20

30

【表 15】

64		4-(8-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルエチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	432 2.22	+	2
65		4-(6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	413 2.33	++++	2
66		4-(6-(3-アミノ-3-メチルブター-1-イニル)-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	412 1.77	++	2
67		4-(6-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド	367 2.4	++++	21
68		N-(2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)アセトアミド	358 1.9	++++	68

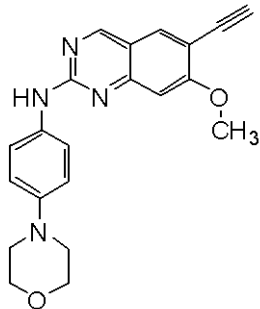
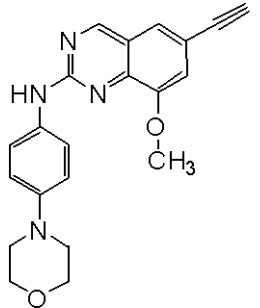
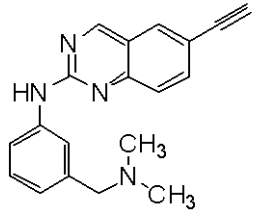
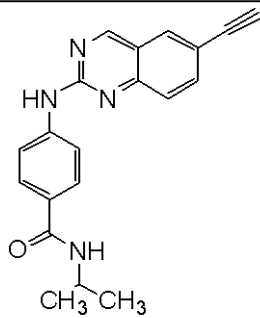
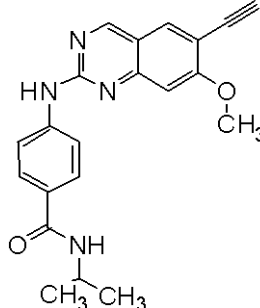
10

20

30

40

【表 16】

69		6-エチニル- 7-メトキシ- N-(4-モルホ リノフェニル)キ ナゾリン-2- アミン	361 2.56	++++	47、2
70		6-エチニル- 8-メトキシ- N-(4-モルホ リノフェニル)キ ナゾリン-2- アミン	361.2 2.6	++++	1、2
71		N-(3-(ジ メチルアミノ)メ チル)フェニル) -6-エチニル キナゾリン-2 -アミン	303.1 2.11	++++	9、10
72		4-(6-エチニ ルキナゾリン- 2-イルアミノ) -N-イソプロ ピルベンズアミ ド	331.2 2.75	++++	9、10
73		4-(6-エチニ ル-7-メトキシ キナゾリン- 2-イルアミノ) -N-イソプロ ピルベンズアミ ド	3613.38	++++	47、2

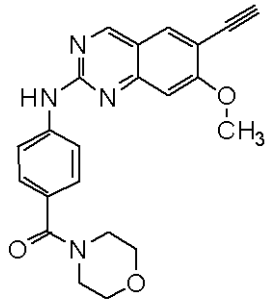
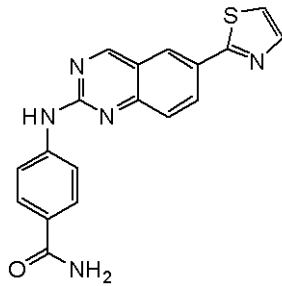
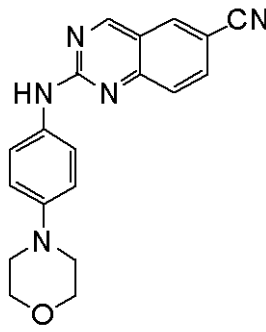
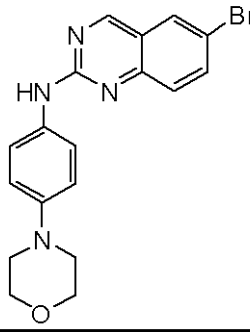
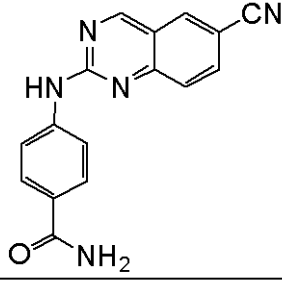
10

20

30

40

【表 17】

74		(4-(6-エチニル-7-メトキシキノゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタン	389 3.00	++++	47、2
75		4-(6-(チアゾール-2-イル)キノゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド	348.1 2.27	++++	12
76		2-(4-モルホリノフェニルアミノ)キノゾリン-6-カルボニトリル	332.1 2.21	++++	13
77		6-ブロモ-N-(4-モルホリノフェニル)キノゾリン-2-アミン	385/387 2.51	++++	9
78		4-(6-シアノキノゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド	290.1 2.06	++++	13

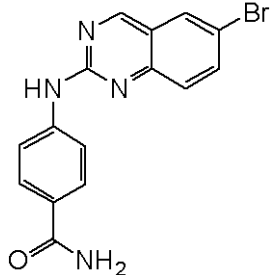
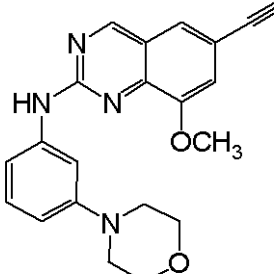
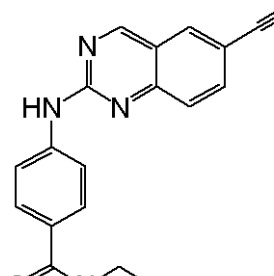
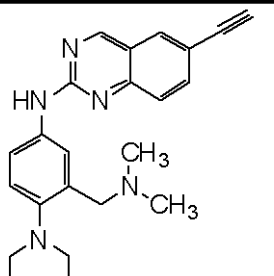
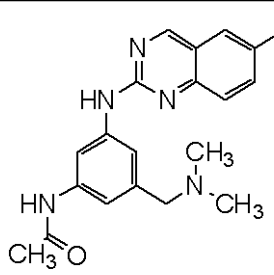
10

20

30

40

【表 18】

79		4-(6-ブロモ キナゾリン-2 -イルアミノ)ベ ンズアミド	343/345 2.46	++++	9
80		6-エチニル- 8-メトキシ- N-(3-モルホ リノフェニル)キ ナゾリン-2- アミン	361.1 2.76	++++	9、10
81		(4-(6-エチ ニルキナゾリン -2-イルアミ ノ)フェニル)(モルホリノ)メ タ ノン	359.1 2.52	++++	9、10
82		N-(3-((ジ メチルアミノ)メ チル)-4-モル ホリノフェニル) -6-エチニル キナゾリン-2 -アミン	388.2 2.25	++++	9、10
83		N-(3-((ジ メチルアミノ)メ チル)-5-(6 -エチニルキナ ゾリン-2-イ ルアミノ)フェ ニル)アセトアミ ド	360.1 2.00	++++	9、10

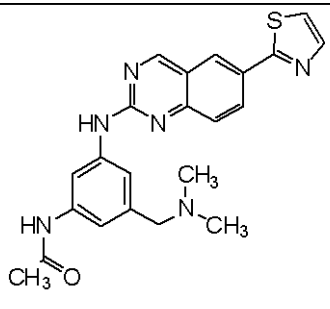
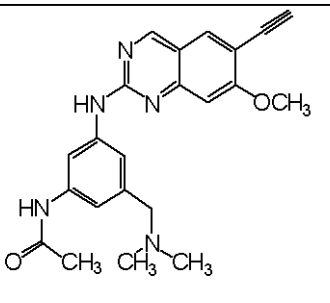
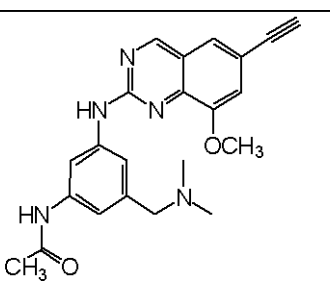
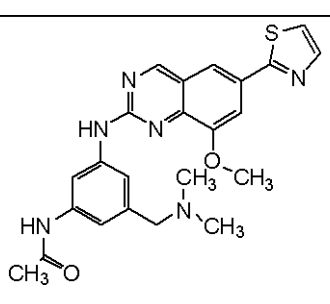
10

20

30

40

【表 19】

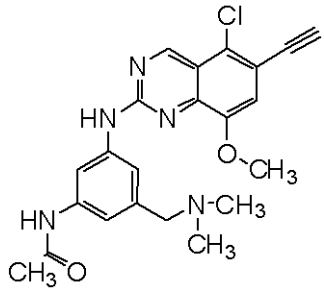
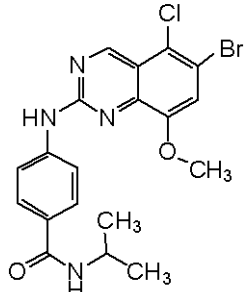
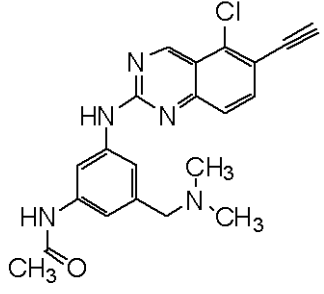
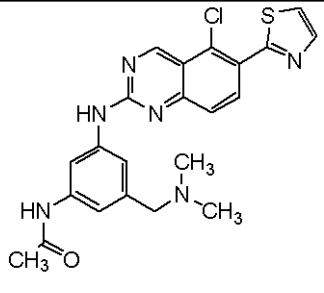
84		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	419.3 2.00	++++	12
85		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	390 2.21	++++	47、2
86		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	390.2 2.05	++++	1、2
87		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(8-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	449.1 2.04	++++	12

10

20

30

【表 20】

88		N-(3-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキノザリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド	424.1 2.25	++++	14,9、 10
89		4-(6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキノザリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド	451.0 3.16	++++	14
90		N-(3-(5-クロロ-6-エチニルキノザリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド	394.1 2.25	++++	22
91		N-(3-(5-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)キノザリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド	453.1 2.27	++++	28

10

20

30

【表 2 1】

92		N- (3- ((ジメチルアミノ)メチル) - 5- (6- (ピリミジン-5-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド	414.2 183	++++	9、21
93		N- (3- ((ジメチルアミノ)メチル) - 5- (6- (2-メトキシピリジン-3-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド	443.2 2.38	+++	9、21
94		N- (3- ((ジメチルアミノ)メチル) - 5- (8-メトキシ-6- (2-メトキシピリジン-3-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド	473.2 2.41	+++	21
95		N- (3- ((ジメチルアミノ)メチル) - 5- (8-メトキシ-6- (ピリミジン-5-イル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェニル) アセトアミド	444.2 1.9	++++	21

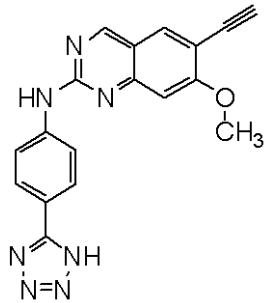
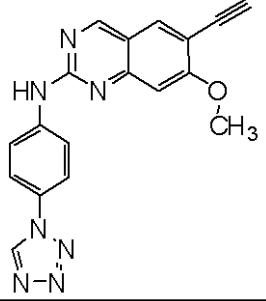
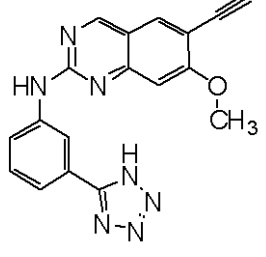
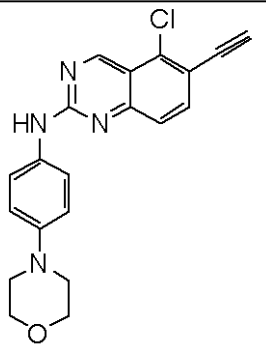
10

20

30

40

【表 2 2】

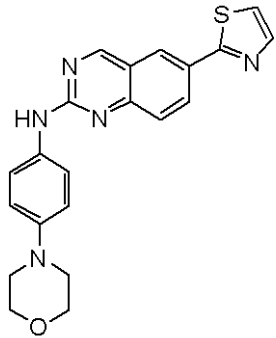
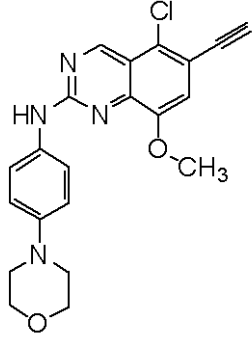
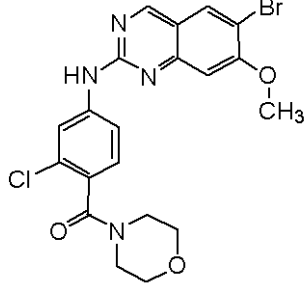
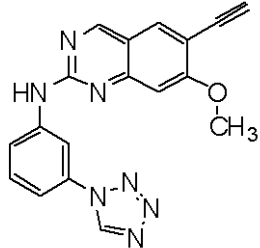
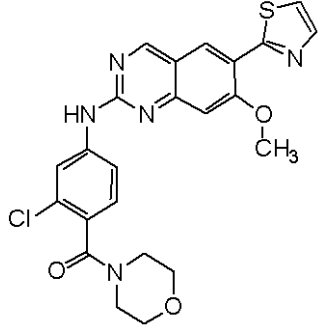
96		N-(4-(1H- テトラゾール -5-イル)フェ ニル)-6-エチ ニル-7-メト キシキナゾリン -2-アミン	344 3.11	++++	47、2
97		N-(4-(1H- テトラゾール -1-イル)フェ ニル)-6-エチ ニル-7-メト キシキナゾリン -2-アミン	344 3.39	++++	47、2
98		N-(3-(1H- テトラゾール -5-イル)フェ ニル)-6-エチ ニル-7-メト キシキナゾリン -2-アミン	344 3.04	++++	47、2
99		5-クロロ-6 -エチニル-N -(4-モルホリ ノフェニル)キナ ゾリン-2-ア ミン	365.1 2.56	++++	22

10

20

30

【表 2 3】

100		N-(4-モルホ リノフェニル)- 6-(チアゾール -2-イル)キナ ゾリン-2-ア ミン	390.1 2.32	++++	12
101		5-クロロ-6 -エチニル-8 -メトキシ-N -(4-モルホリ ノフェニル)キナ ゾリン-2-ア ミン	480.2 2.5	++++	14、2
102		(4-(6-ブロ モ-7-メトキ シキナゾリン- 2-イルアミノ) -2-クロロフ ェニル)(モルホ リノ)-メタノン	477/479 3.83	++++	47
103		N-(3-(1H- テトラゾール -1-イル)フェ ニル)-6-エチ ニル-7-メト キシキナゾリン -2-アミン	344 3.48	++++	47、2
104		(2-クロロ- 4-(7-メトキ シ-6-(チアゾ ール-2-イル) キナゾリン-2 -イルアミノ)フ ェニル)(モルホ リノ)-メタノン	482 3.46	++++	47、12

10

20

30

40

【表 2 4】

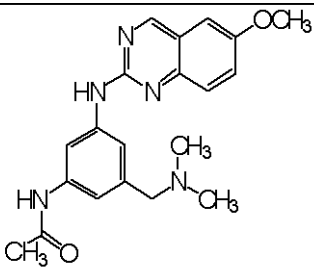
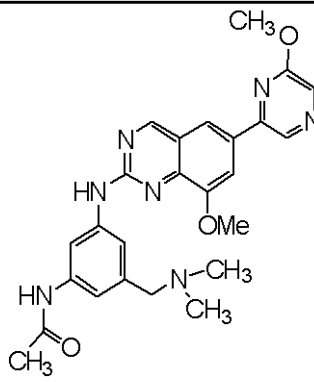
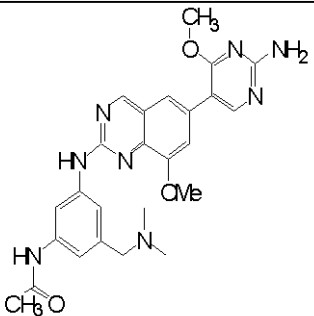
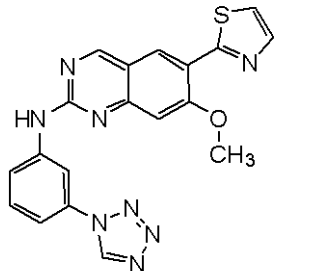
105		N, N' - (5 - (6 -エチニル キナゾリン - 2 -イルアミノ) - 1, 3 -フェニレ ン) ジアセトアミ ド	360.1 2.14	++++	9、10
106		4 - (5 -クロロ - 6 -エチニル キナゾリン - 2 -イルアミノ) - N - イソプロピ ルベンズアミド	365.1 3.05	++++	22
107		4 - (5 -クロロ - 6 -エチニル キナゾリン - 2 -イルアミノ) - N - シクロプロ ピルベンズアミ ド	363.1 2.88	++++	22
108		4 - (5 -クロロ - 6 - (チアゾー ル - 2 - イル) キ ナゾリン - 2 - イルアミノ) - N - イソプロピル ベンズアミド	424.1 3.08	+	28

10

20

30

【表 2 5】

109		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	367.1	++++	21
110		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(8-メトキシ-6-(6-メトキシピラジン-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	473.1	++++	21
111		N-(3-((6-(2-アミノ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド	489.1	+++	21
112		N-(3-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-5-(1-メトキシ-7-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン	375 3.28	++++	1、12

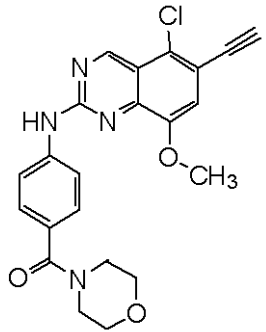
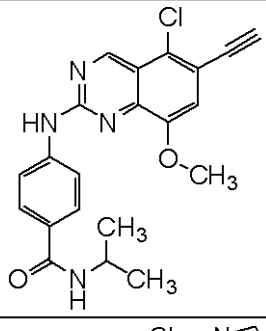
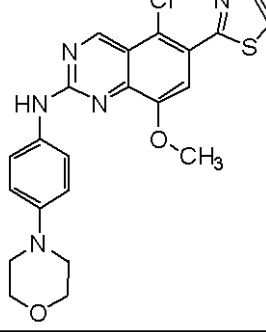
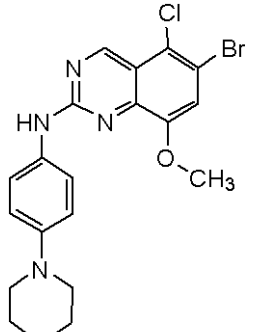
10

20

30

40

【表 2 6】

113		(4-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキノザリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン	423.2 2.77	++++	14、2
114		4-(5-クロロ-6-エチニル-8-メトキシキノザリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド	395.2 3.01	++++	14、2
115		5-クロロ-8-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キノザリン-2-アミン	454.1 2.59	++++	14、12
116		6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)キノザリン-2-アミン	451.0 2.68	++++	14

10

20

30

【表 27】

117		(4-(5-クロロ-8-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)-(モルホリノ)-メタノン	482.1 2.80	++++	14、12
118		(4-(6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)-(モルホリノ)-メタノン	479.0 2.93	++++	14
119		4-(5-クロロ-8-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド	454.1 3.04	++++	14、12
120		(2-クロロ-4-(6-エチニル-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)-(モルホリノ)メタノン	423 3.40	++++	1、2
121		5-クロロ-6-エチニル-N-(3-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミン	365.1 2.90	++++	22

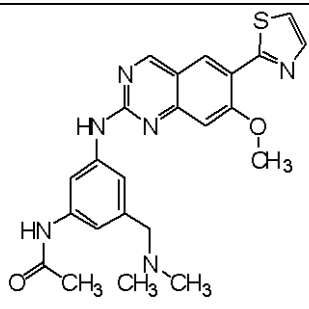
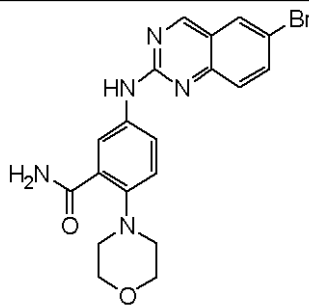
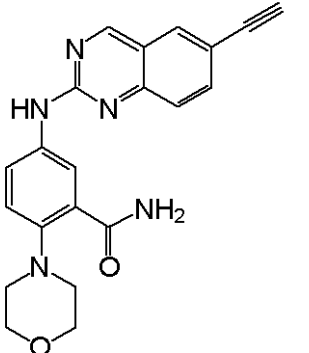
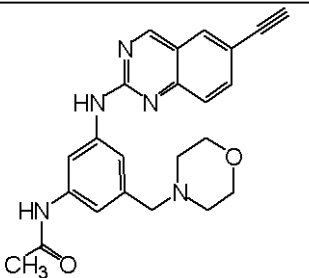
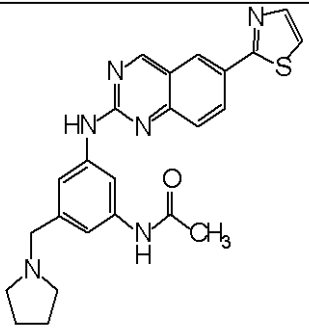
10

20

30

40

【表 28】

122		N-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-5-(7-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	449 2.27	++++	1、12
123		5-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-2-モルホリノベンズアミド	428/430 2.37	+++	9、10
124		5-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-2-モルホリノベンズアミド	374 2.20	++++	9、10
125		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド	402.2 2.07	++++	9、10
126		N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	445.2 2.32	++++	21

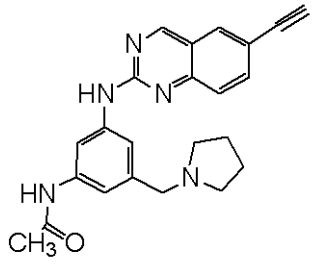
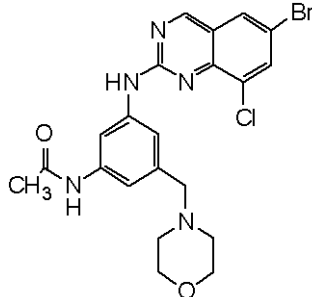
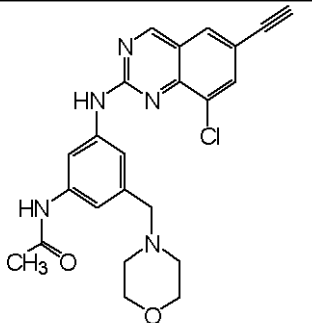
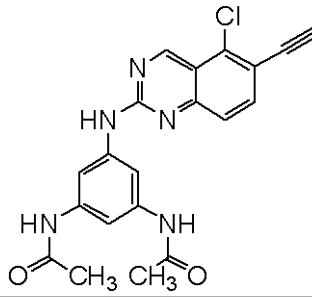
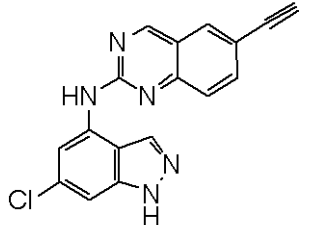
10

20

30

40

【表 29】

127		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	386.2 2.34	++++	9、10
128		N-(3-(6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル)-アセトアミド	490/492 2.34	++++	6
129		N-(3-(8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル)-アセトアミド	436 2.24	++++	6、7
130		N, N'-(5-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-1,3-フェニレン)ジアセトアミド	394.1 2.47	++++	22
131		N-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン	320.1 3.06	+	9、10

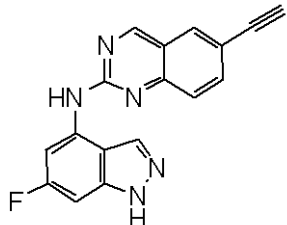
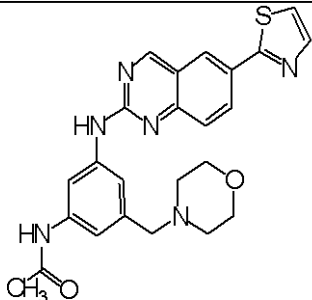
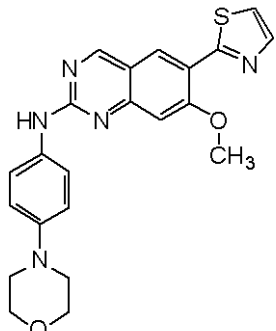
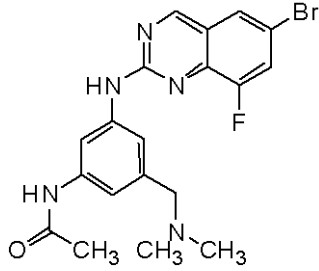
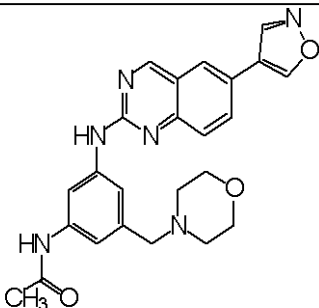
10

20

30

40

【表 30】

132		6-エチニル- N-(6-フルオ ロ-1H-イン ダゾール-4- イル)キナゾリ ン-2-アミン	304.1 2.69	+	9、10
133		N-(3-(モル ホリノメチル)- 5-(6-(チア ゾール-2-イ ル)キナゾリン -2-イルアミノ) フェニル)アセト アミド	461.2 2.05	++++	12
134		7-メトキシ- N-(4-モルホ リノフェニル)- 6-(チアゾール -2-イル)キナ ゾリン-2-ア ミン	420.2 2.67	+	47、12
135		N-(3-(6- ブロモ-8-フ ルオロキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-((ジメチルアミノ) メチル)-フェニ ル)アセトアミド	432/434 2.50	++++	135
136		N-(3-(6- (イソキサゾー ル-4-イル)キ ナゾリン-2- イルアミノ)-5- (モルホリノメ チル)フェニル) -アセトアミド	445.2 1.84	++++	30

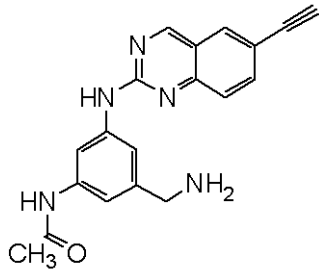
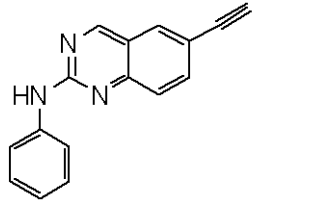
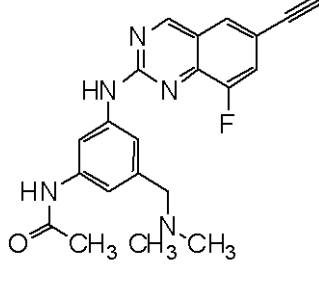
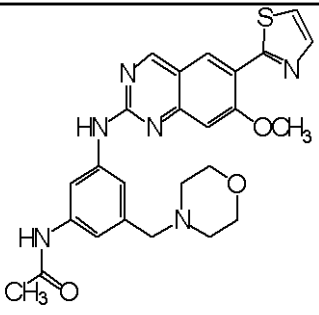
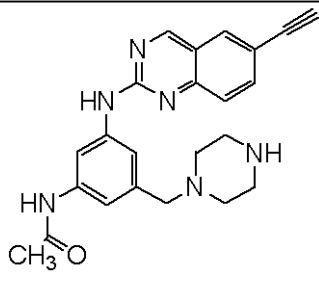
10

20

30

40

【表 3 1】

137		N-(3-(アミノメチル)-5-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	332.1 1.96	++++	9、10
138		6-エチニル-N-フェニルキナゾリン-2-アミン	246.1 2.98	++++	9、10
139		N-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-5-(6-エチニル-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド	378 2.38	++++	139
140		N-(3-(7-メトキシ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド	491.2 2.23	++++	47、12
141		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピペラジシ-1-イルメチル)フェニル)アセトアミド	401.2 1.90	++++	9、10

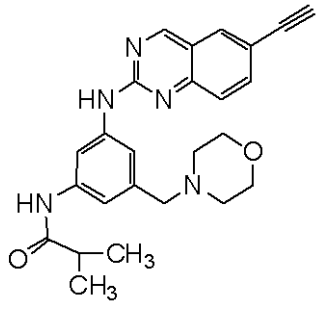
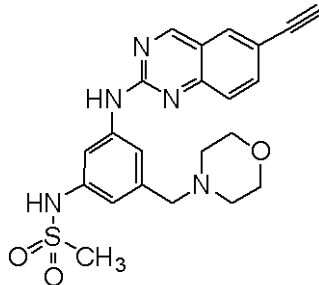
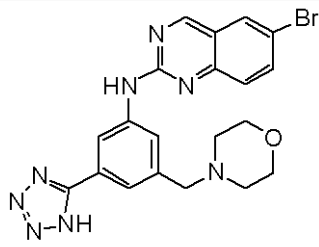
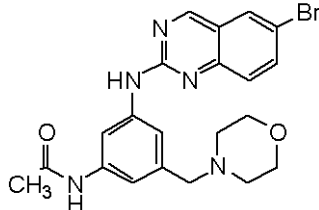
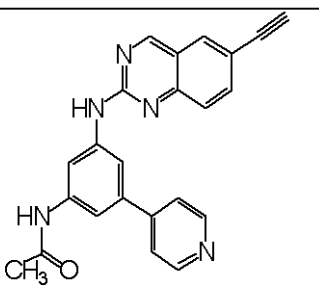
10

20

30

40

【表 3 2】

142		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)-イソブチルアミド	430.2 2.7	++++	9、10
143		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)メタン-スルホンアミド	438.1 2.4	++++	9、10
144		6-ブロモ-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミン	467/469 2.18	++++	9
145		N-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド	456/458 2.14	++++	9
146		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	380.1 2.10	++++	31、32、34

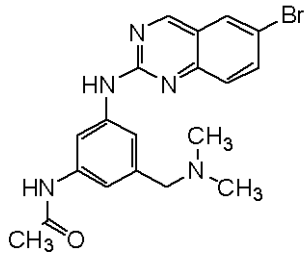
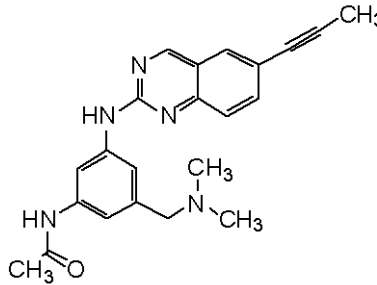
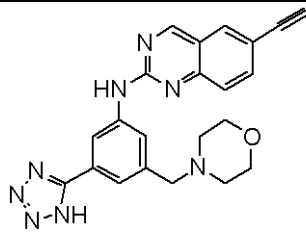
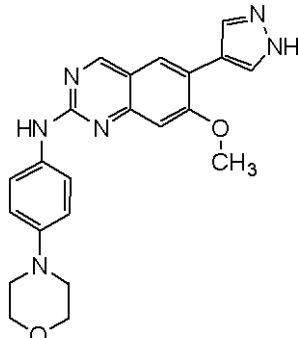
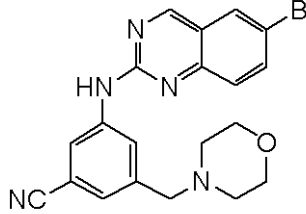
10

20

30

40

【表 3 3】

147		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-((ジメチルアミノ) メチル)フェニル)アセトアミド	414/416 2.11	++++	9
148		N-(3-((ジ メチルアミノ)メ チル)-5-(6- (プロプ-1- イニル)キナゾリ ン-2-イルア ミノ)フェニル) アセトアミド	374.2 2.13	++++	9、10
149		6-エチニル- N-(3-(モル ホリノメチル)- 5-(1H-テト ラゾール-5- イル)フェニル) キナゾリン-2 -アミン	413 2.07	++++	9、10
150		7-メトキシ- N-(4-モルホ リノフェニル)- 6-(1H-ピラ ゾール-4-イ ル)キナゾリン- 2-アミン	403.1 2.09	++++	47、21
151		3-(6-ブロモ キナゾリン-2 -イルアミノ)- 5-(モルホリノ メチル)ベンゾニ トリル	424/426 2.37	++++	9

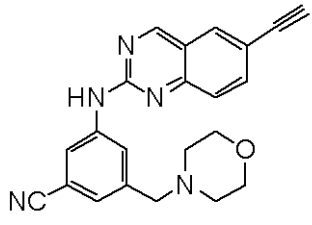
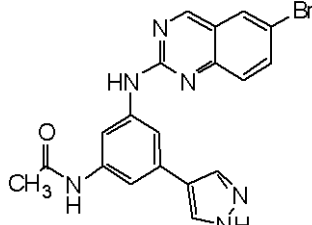
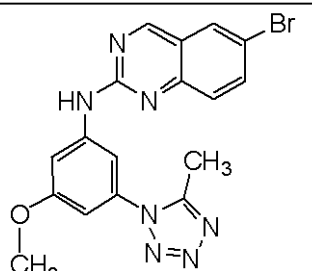
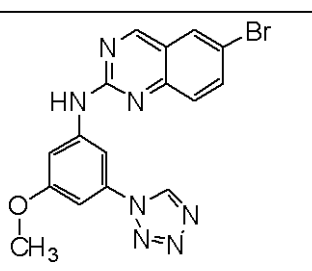
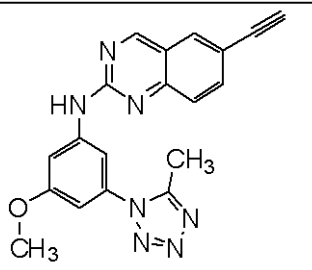
10

20

30

40

【表 3 4】

152		3-(6-エチニ ルキナゾリン- 2-イルアミノ) -5-(モルホリ ノメチル)ベンゾ ニトリル	370 2.27	++++	9、10
153		N-(3-(6- ブロモキナゾリ ン-2-イルア ミノ)-5-(1 H-ピラゾール -4-イル)フェ ニル)アセトアミ ド	423.0/425 .0 2.32	++++	31、32
154		6-ブロモ-N -(3-メトキシ -5-(5-メチ ル-1H-テト ラゾール-1- イル)フェニル) キナゾリン-2 -アミン	412.1/414 .1 3.08	+	9
155		6-ブロモ-N -(3-メトキシ -5-(1H-テ トラゾール-1 -イル)フェニル)キナゾリン-2 -アミン	398.0/400 .1 3.10	+	9
156		6-エチニル- N-(3-メトキシ -5-(5-メ チル-1H-テ トラゾール-1 -イル)フェニル)キナゾリン-2 -アミン	358.1 2.86	++++	9、10

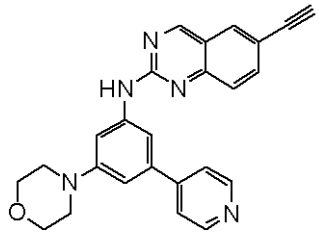
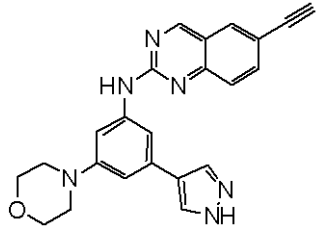
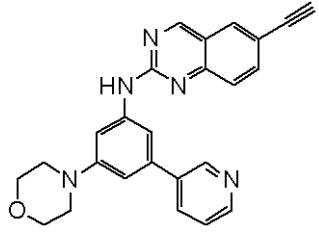
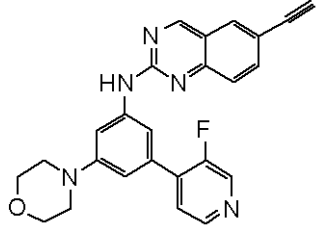
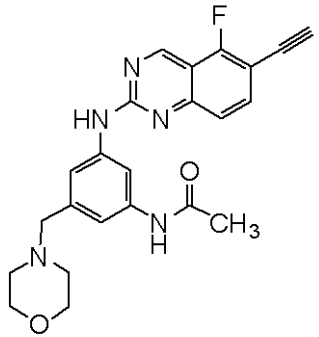
10

20

30

40

【表 3 5】

157		6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(ピリジン-4-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミン	408.2 2.77	++++	9、10
158		6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミン	397.2 2.86	++++	9、10
159		6-エチニル-N-(3-モルホリノ-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミン	408.2 2.72	++++	9、10
160		6-エチニル-N-(3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミン	426.2 3.46	++++	9、10
161		N-(3-(6-エチニル-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)-アセトアミド	420.1 2.39	++++	23、24

10

20

30

40

【表 3 6】

162		N-(3-(6-エチニル-5-フルオロピナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル)-メタンスルホンアミド	456.1 2.4	++++	23、24
163		3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)ベンズアミド	442/444	+	9
164		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アセトアミド	369.1 2.19	+	31、32、34
165		N-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	381.1 2.34	+	31、32、34
166		メチル-3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニルカルバメート	418.2 2.20	+	9、10

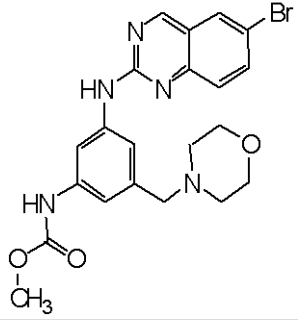
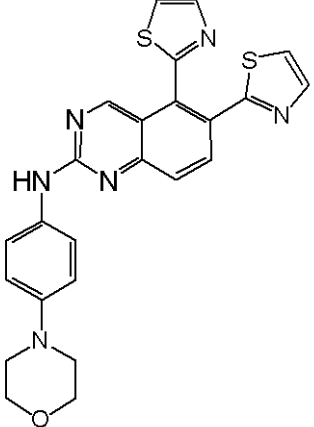
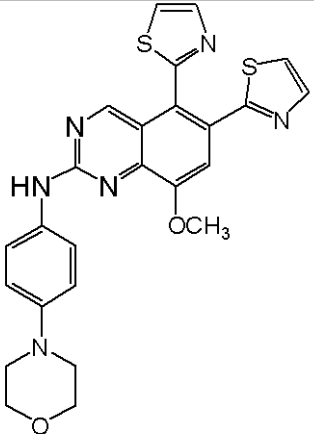
10

20

30

40

【表 3 7】

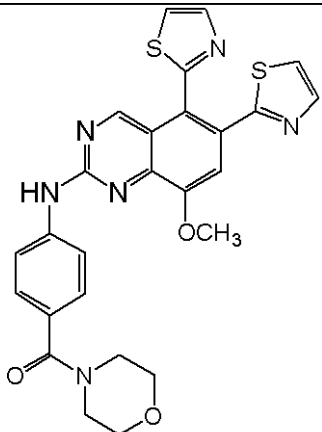
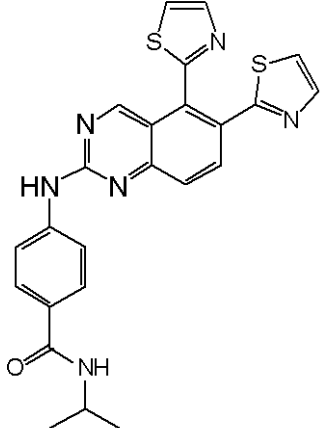
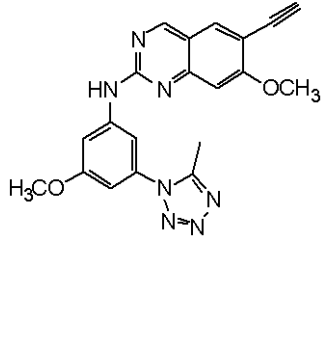
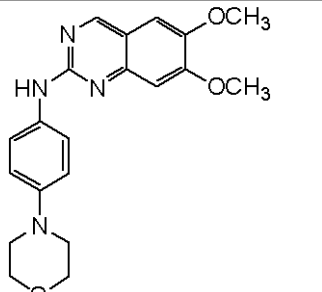
167		メチル-3-(6- -ブromoキナゾ リン-2-イル アミノ)-5-(モルホリノメチ ル)フェニルカル バメート	472.0/474 .0 2.27	+	9
168		N-(4-モルホ リノフェニル)- 5,6-ジ(チア ゾール-2-イル) キナゾリン- 2-アミン	473.0 2.31	+	28
169		8-メトキシ- N-(4-モルホ リノフェニル)- 5,6-ジ(チア ゾール-2-イル) キナゾリン- 2-アミン	503.0 2.28	++++	14、12

10

20

30

【表 3 8】

170		(4-(8-メトキシ-5,6-ジ(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン	531.1 249	+++	14、12
171		4-(5,6-ジ(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド	473.1 2.73	+	14、12
172		6-エチニル-7-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)キナゾリン-2-アミン		+++	
173		6,7-ジメトキシ-N-(4-モルホリノフェニル)-キナゾリン-2-アミン		+	

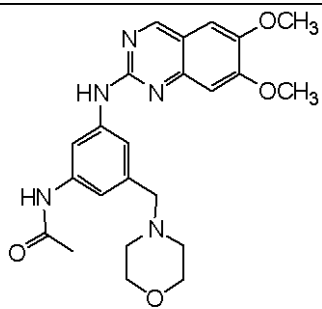
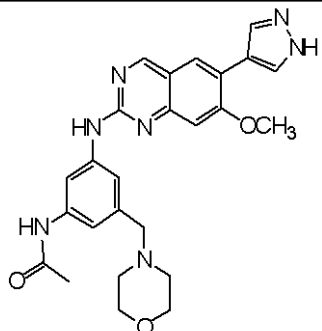
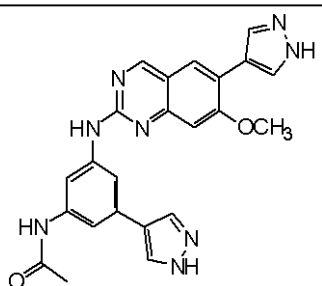
10

20

30

40

【表 3 9】

174		N- (3- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)-フェニル) アセトアミド		++++	
175		N- (3- (7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル) フェニル) アセトアミド		++++	
176		N- (3- (7-メトキシ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アセトアミド		+	

10

20

30

【0094】

表1の化合物は、IUPAC標準命名法を実行するChemDraw 9.0.1の構造命名プログラムを用いて命名した。

さらなる本発明の化合物は、表2（図1）および表3（図2）に列挙されている。

【0095】

本発明の化合物は安定であることを意図している。本明細書において使用するとき、「安定」は、反応混合物から有用な程度の純度で単離することができる、好ましくは有効な治療剤に製剤することができるように十分強固である化合物を意味する。さらに、本発明の化合物は、本明細書に記載の方法、およびいずれかの他の好適な方法、常套手段または他のものによって、当業者が製造することができるものであることを意図する。

40

【0096】

さらに提供されるものは、存在するいずれかの不斉炭素原子（複数であってもよい）がRまたはS立体配置のいずれかを有する本発明の化合物およびその混合物である。式Iの化合物の二重結合または環での置換基は、シス（-Z-）またはトランス（-E-）立体配置で存在してよい。したがって当該化合物は、異性体、ジアステレオマーおよびエナンチオマーの混合物として存在していてもよい、または純粋な異性体として存在していてもよい。ある態様において、1種のエナンチオマーのみが存在するとき、当該化合物はエナンチオマー的に純粋である。他の態様において、当該化合物は、一方のエナンチオ

50

マーを、他のエナンチオマーよりも、より多く含むエナンチオマーの混合物、またはラセミ混合物として存在していてもよい。絶対立体化学が具体例において示されているとき、単離された化合物は実質的に示された絶対立体化学に対応するが、少なくともいくつかの逆立体化学を含んでいてもよいと考えられる。

【0097】

さらに、本発明の化合物は、結晶、微結晶、ナノ結晶およびアモルファス形態、ならびに水和物、溶媒和物、無水および非溶媒和物形態のような多様な固体形態を含むことを意図する。

【0098】

本発明の化合物はまた、別の原子アイソトープを含んでいてもよい。アイソトープは同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素のアイソトープは三重水素および重水素を含む。本発明の化合物に組み込むことができるアイソトープの例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素のアイソトープ、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl を含む。上記アイソトープおよび／または他の原子の他のアイソトープを含む本発明の化合物、その互変異性体、そのプロドラッグ、および当該化合物およびプロドラッグの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲に含まれる。ある本発明のアイソトープ標識された化合物、例えば ^3H および ^{14}C のような放射性アイソトープが組み込まれているものは、薬剤および／または物質組織分布アッセイにおいて有用である。製造および検出が容易であるため、三重水素、すなわち ^3H および炭素-14、すなわち ^{14}C アイソトープが特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H のようなより重いアイソトープを有する置換基は、より良い代謝安定性、例えばインビボ半減期の上昇または必要投与量の減少からもたらされる治療上の利点を得ることができ、したがってある状況で好ましい。本発明のアイソトープ標識された化合物およびそのプロドラッグは一般に、既知または参照方法を行って、そして、非アイソトープ標識剤について容易に利用可能なアイソトープ標識剤を置換して製造することができる。

【0099】

ある態様において、本発明の化合物およびその塩、エステル、互変異性体等を単離する。「単離」または「実質的に単離」は、化合物が形成されるかまたは発見された環境から少なくとも部分的に、または実質的に当該化合物が分離されていることを意味する。部分的に分離は、例えば本発明の化合物に富む組成物を含んでいてもよい。実質的に分離は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、および少なくとも約99重量%の本発明の化合物またはその塩を含む組成物を含んでいてもよい。化合物およびそれらの塩および他の誘導体を単離する方法は、当該技術分野において常套である。

【0100】

本発明はさらに、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを提供する。本明細書において使用するとき、「プロドラッグ」は、哺乳類対象に投与されたとき、活性親薬剤を放出するいずれかの共有結合担体を意味する。プロドラッグは、常套の操作またはインビボで修飾が切断されて親化合物となるように、化合物に存在する官能基を修飾して製造することができる。プロドラッグは、ヒドロキシル、アミノ、スルホヒドリルまたはカルボキシル基が、哺乳類対象に投与したとき切断されて遊離ヒドロキシル、アミノ、スルホヒドリルまたはカルボキシル基をそれぞれ形成するいずれかの基と結合している化合物を含む。プロドラッグの例は、本発明の化合物のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体を含むが、これらに限定されない。プロドラッグの製造および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987（いずれも参照によりそれらの全体について、本明細書の一部とする）に記載されている。

10

20

30

40

50

【0101】

本発明のさらなる態様において、治療用組成物を提供する。かかる組成物は、治療上有効量の本発明の化合物（すなわち式 I の化合物）と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む。

【0102】

本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または賦形剤のような添加物を含んでもよい。好適な薬学的に許容される担体は、加工剤および薬剤送達修飾剤および促進剤、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ワックス、イオン交換樹脂等、ならびにこれらのいずれか 2 種以上の組合せを含む。他の好適な薬学的に許容される担体は、Remington: The Science And Practice Of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, MD, 21st ed. (May 28, 2005)（その全体を参照により、あらゆる目的のために、本明細書に完全に記載されているものとして、本明細書の一部とする）に記載されている。

【0103】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えば溶液、懸濁液またはエマルジョンのようなものを含み、意図される投与方法に適した如何なる形態であってもよい。液体担体は典型的には、溶液、懸濁液およびエマルジョンの製造に使用される。本発明の実施に使用することが意図される液体担体は、例えば水、食塩水、薬学的に許容される有機溶媒、薬学的に許容される油または脂肪等、ならびにこれらの 2 種以上の混合物を含む。液体担体は、可溶化剤、乳化剤、栄養剤、バッファー、保存剤、懸濁剤、増粘剤、粘度調節剤、安定化剤等のような他の好適な薬学的に許容される添加物を含んでもよい。好適な溶媒は、例えばエタノールのようなモノ水素アルコールおよびグリコールのようなポリ水素アルコールを含む。好適な油はダイズ油、ココナッツ油、オリーブ油、サフラワー油、綿実油等を含むが、これらに限定されない。非経腸投与のために、担体はエチルオレエート、イソプロピルミリスレート等のような油性エステルであってもよい。本発明の組成物はまた、マイクロ粒子、マイクロカプセル等、ならびにこれらのいずれか 2 種以上の組合せの形態であってもよい。

【0104】

本発明の化合物および組合せは、リポソームの形態で投与することもできる。当該技術分野において知られているとおり、リポソームは一般に、リン脂質または他の脂肪物質に由来する。リポソームは水性媒体中で分散する単または多重膜水和液体結晶によって形成される。いずれかの非毒性、生理的に許容される、そして代謝可能なリポソームを形成することができる脂質を用いることができる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存剤、賦形剤等を含んでもよい。好ましい脂質は、天然および合成の、リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）を含む。リポソームを形成する方法は当該技術分野において既知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq (1976) 参照。

【0105】

制御放出送達系、例えば分散制御マトリックス系または浸食系、例えば Lee, “Diffusion-Controlled Matrix Systems”, pp. 155-198 および Ron and Langer, “Erodible Systems”, pp. 199-224, “Treatise on Controlled Drug Delivery”, A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992 に記載のものも使用することができる。マトリックスは例えば、インサイチュおよびインビボで、例えば加水分解または例えばプロテアーゼによる酵素的切断によって、自然発生的に分解され得る生分解性物質であってもよい。送達系は、例えばヒドロゲルの形態の、例えば天然由来または合成ポリマーまたはコポリマーであってもよい。切断可能な結合を有するポリマーの例は、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリ無水物、多糖類、ポリ（ホスホエステル）、ポリアミド、ポリウレタン、ポ

リ（イミドカルボネート）およびポリ（ホスファゼン）を含む。

【0106】

本発明の化合物を経腸的、経口的、非経腸的、舌下的に、吸入スプレーによって、直腸的に、または局所的に、所望により常套の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビークルを含む単位投与形態で投与することができる。例えば、好適な投与形態は、経口、皮下、経皮、経粘膜、イオン泳動的（電気泳動）、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、皮下、直腸等を含む。局所投与はまた、経皮パッチまたはイオン導入デバイスのような経皮投与の使用を含んでいてもよい。非経腸なる用語は、本明細書において使用するとき、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または輸液技術を含む。

【0107】

注射剤、例えば注射用の水性もしくは油性滅菌懸濁液を、好適な分散剤または湿潤剤と懸濁剤を用いて、当該技術分野において知られているとおりに製剤することができる。滅菌注射剤はまた、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または担体、例えば1，3-プロパンジオールの溶液中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。許容されるビークルおよび溶媒で使用するものには、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム水溶液が含まれる。さらに、滅菌固定油は溶媒または懸濁媒として簡便に使用される。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むいずれかの無菌固定油を使用することができる。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸を注射製剤に使用することができる。

【0108】

薬剤の直腸投与用座薬は、常温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって直腸内で溶解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールと、薬剤とを混合して製造することができる。

【0109】

経口投与用固体投与形態は、カプセル剤、錠剤、ピル、粉末および顆粒を含んでいてもよい。かかる固体投与形態において、活性化化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばショ糖、乳糖またはラクトースと混合することができる。かかる投与形態はまた、通常の実施として、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤を含んでいてもよい。カプセル剤、錠剤およびピルの場合、投与形態はまた、緩衝化剤を含んでいてもよい。錠剤およびピルはさらに、腸溶コーティングして製造することができる。

【0110】

経口投与用液体投与形態は、水のような当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含む、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を含んでいてもよい。かかる組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリンおよび甘味剤、風味剤および香料を含んでいてもよい。

【0111】

1個の投与形態を製造するために担体物質と組み合わせることができる有効成分の量は、処置する宿主および具体的な投与形態に依存して変化する。しかし、いずれかの具体的な患者のための具体的な投与レベルは、多様な要因、例えば使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄時間、薬剤の組合せおよび治療を行う具体的な疾患の重症度に依存することが理解される。所定の状況の治療上有効量は、日常の実験によって容易に決定することができ、そして通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

【0112】

ある態様において、本発明の化合物を患者に、1種以上のさらなる医薬と組み合わせて投与することができる。別の薬剤の投与は別個に、逐次的にまたは同時に行うことができるか、または当該薬剤を1個の組成物で一体として投与することができる。例えば、さらなる医薬は、化学療法剤および他のキナーゼ阻害化合物を含む抗がん剤を含む。

【0113】

「アリール」は、1個の環または複数の縮合環を有する6～14炭素原子の1価芳香族

10

20

30

40

50

性炭素環式基を意味する。アリールの非限定的な例は、フェニル、ナフチル、アントリル等を含む。

【0114】

「置換アリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1～5個、または1～3個、または1～2個の置換基で置換されているアリール基を意味し；ここで、上記「置換アリール」基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；そしてここで上記置換基は本明細書に記載のとおりである。

10

20

30

【0115】

「アリールオキシ」は、基-O-アリール（ここで、アリールは本明細書に定義されている）を意味し、一例としてフェノキシまたはナフトキシを含む。

「置換アリールオキシ」は、基-O-（置換アリール）（ここで、置換アリールは本明細書に定義されている）を意味する。

「アリールチオ」は、基-S-アリール（ここで、アリールは本明細書に定義されている）を意味する。

「置換アリールチオ」は、基-S-（置換アリール）（ここで、置換アリールは本明細書に定義されている）を意味する。

40

【0116】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を有する1価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。当該用語は、一例として直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基、例えばメチル（ CH_3- ）、エチル（ CH_3CH_2- ）、 n -プロピル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソプロピル（ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ）、 n -ブチル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソブチル（ $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ ）、sec-ブチル（ $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ ）、tert-ブチル（ $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ）、 n -ペンチル（ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、およびネオペンチル（ $(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2-$ ）を含む。

【0117】

「置換アルキル」は、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置

50

10

20

30

40

50

NRC (O) アリール、-NRC (O) 置換アリール、-NRC (O) ヘテロアリール、
-NRC (O) 置換ヘテロアリール、-NRC (O) ヘテロ環式および-NRC (O) 置
換ヘテロ環式（ここで、Rは水素またはアルキルであり、そしてここでアルキル、置換ア
ルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、
置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリ
ール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書
に定義されている）を意味する。

【0121】

「アシルオキシ」は、基アルキル-C (O) O-、置換アルキル-C (O) O-、アル
ケニル-C (O) O-、置換アルケニル-C (O) O-、アルキニル-C (O) O-、置
換アルキニル-C (O) O-、アリール-C (O) O-、置換アリール-C (O) O-、
シクロアルキル-C (O) O-、置換シクロアルキル-C (O) O-、シクロアルケニル
-C (O) O-、置換シクロアルケニル-C (O) O-、ヘテロアリール-C (O) O-
、置換ヘテロアリール-C (O) O-、ヘテロ環式-C (O) O-、および置換ヘテロ環
式-C (O) O-（ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ア
ルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、
置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリ
ール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている）を意味する。

【0122】

「アミノ」は、基-NH₂を意味する。

「置換アミノ」は、基-NR' R''（ここで、R'およびR''は独立して、水素、アル
キル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ
アリール、ヘテロ環式、-SO₂-アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-シクロ
アルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリ
ールおよび-SO₂-ヘテロ環式から成る群から選択され、ここでR'およびR''は所望に
よりそれらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形
成する。ただし、R'とR''の両方が水素ではない）を意味し；

ここで、上記「置換アミノ」基にのいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキ
ニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ
ール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミ
ノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニ
ルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、
アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキ
シ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）ア
ミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキ
シ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケ
ニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリ
ールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリ
ルチオ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシ
ル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の
置換基で置換されていてもよく；

そしてここで、上記置換基は本明細書に定義されている。

【0123】

R'が水素であり、R''がアルキルであるとき、当該置換アミノ基は本明細書において
アルキルアミノと称することもある。R'とR''がアルキルであるとき、当該置換アミノ
基は本明細書においてジアルキルアミノと称することもある。モノ置換アミノと称する
とき、これはR'またはR''のいずれかが水素であるが、両方がそうではないことを意味
する。ジ置換アミノと称するとき、これはR'とR''のいずれもが水素ではないことを意味
する。

【0124】

「アミノカルボニル」は、基 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで、 R^{10} および R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) を意味する。

10

【0125】

「アミノチオカルボニル」は、基 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) を意味する。

20

【0126】

「アミノカルボニルアミノ」は、基 $-NRC(O)NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R は水素またはアルキルであり、そして R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) を意味する。

30

【0127】

「アミノチオカルボニルアミノ」は、基 $-NRC(S)NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R は水素またはアルキルであり、そして R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) を意味する。

40

【0128】

「アミノカルボニルオキシ」は、基 $-O-C(O)NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている) を意味する。

50

ル、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)を意味する。

【0129】

「アミノスルホニル」は、基 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)を意味する。

【0130】

「アミノスルホニルオキシ」は、基 $-O-SO_2NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)を意味する。

【0131】

「アミノスルホニルアミノ」は、基 $-NR-SO_2NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R は水素またはアルキルであり、そして R^{10} および R^{11} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)を意味する。

【0132】

「アミジノ」は基 $-C(=NR^{12})R^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式から成る群から選択され、そしてここで R^{10} と R^{11} は所望により、それらが結合している窒素と一体となって、ヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成し、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリー

ル、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている)を意味する。

【0133】

「アルケニル」は2～6個の炭素原子または2～4個の炭素原子と、少なくとも1箇所、ある態様において1～2箇所のアルケニル不飽和を有するアルケニル基を意味する。当該基は、例えばビニル、アリルおよびブター3-エン-1-イルによって例示される。

【0134】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1～3個の置換基、または1～2個の置換基を有するアルケニル基を意味し、

ここで、上記「置換アルケニル」基のいずれかに含まれるアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；ここで上記置換基は本明細書に定義されている。ただし、いずれかのヒドロキシ置換基はビニル(不飽和)炭素原子には結合しない。

【0135】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子または2～3個の炭素原子と、少なくとも1箇所、ある態様において1～2箇所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基を意味する。

【0136】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1～3個の置換基、またはある態様において1～2個の置換基を有するアルキニル基を意味し、

ここで、上記「置換アルキニル」基のいずれかに含まれるアルキル、アリール、シクロア

ルキル、シクロアルケニルおよびヘテロアリール基は独立して、所望により、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；ここで上記置換基は本明細書に定義されている。ただし、いずれかのヒドロキシ置換基はアセチレン炭素原子には結合しない。

10

【0137】

「カルボニル」は、二価基 $-\text{C}(\text{O})-$ を意味し、これは $-\text{C}(=\text{O})-$ と等しい。

「カルボキシル」または「カルボキシ」は、 $-\text{COOH}$ またはその塩を意味する。

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロ環式および $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。

20

【0138】

「(カルボキシルエステル)アミノ」は、基 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、置換 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルケニル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルケニル、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキニル、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルキニル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アリール、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アリール、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルキル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルキル、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルケニル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロアリール、 $\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロ環式および $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここでRはアルキルまたは水素であり、そしてここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。

30

40

【0139】

「(カルボキシルエステル)オキシ」は、基 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、置換 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルケニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルケニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アルキニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ アリール、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換アリール、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ シクロアルケニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ ヘテロ環式および $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル

50

、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。

【0140】

「シアノ」は基 $-CN$ を意味する。

「シクロアルキル」は、1個または複数の、縮合、架橋およびスピロ環系を含む環式環を有する、3～10個の炭素原子の環状アルキル基を意味する。また、シクロアルキルの定義に含まれるものは、シクロアルキル環と縮合した（すなわち1個の結合を共有する）1個以上の芳香環を有する基、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンのベンゾ誘導体等である。1個以上の縮合芳香環を有するシクロアルキル基は、芳香族性または非芳香族性位置を介して結合していてもよい。シクロアルキル基の1個以上の環形成炭素原子は、酸化されて、例えばオキソまたはスルフィド基を有してもよい。好適なシクロアルキル基の例は、例えばアダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルを含む。

【0141】

「シクロアルケニル」は、1個または複数の環式環を有し、少なくとも1箇所の $>C=C<$ 環不飽和、ある態様において1～2箇所の $>C=C<$ 環不飽和を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を意味する。

【0142】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ、チオン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから選択される1～5個、ある態様において1～3個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニルを意味し；

ここで、上記「置換シクロアルキル」または「置換シクロアルケニル」基のいずれかに含まれるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；そしてここで、当該置換基は本明細書に定義されている。

【0143】

「シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルオキシ」は、 $-O-$ （置換シクロアルキル）を意味する。

「シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ シクロアルキルを意味する。

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ （置換シクロアルキル）を意味する。

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを意味する。

「置換シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ （置換シクロアルケニル）を意味する。

「シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ シクロアルケニルを意味する。

「置換シクロアルケニルチオ」は、 $-S-$ （置換シクロアルケニル）を意味する。

【0144】

「グアニジノ」は、基 $-NHC(=NH)NH_2$ を意味する。

「置換グアニジノ」は、 $-NR^{13}C(=NR^{13})N(R^{13})_2$ （ここで、各 R^{13} は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環式から成る群から選択され、共通のグアニジノ窒素原子と結合している2個の R^{13} 基は所望により、それらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する。直

、少なくとも1個の R^{13} は水素ではない）を意味し；
ここで、上記「置換グアニジノ」基のいずれかに含まれるアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は独立して、所望によりアルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、スルホニルアミノ、チオアシル、チオールおよびアルキルチオから成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

【0145】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基 $-OH$ を意味する。

「ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子と酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1～4個のヘテロ原子を環に有する芳香族性基を意味する。かかるヘテロアリール基は、単環式であってよく、すなわち1個の環（例えばピリジニルまたはフリル）を有するか、または多環式であってよく、すなわち複数の縮合環（例えばインドリジニルまたはベンゾチエニル）（ここで、該縮合環は芳香族性であってもなくてもよく、そして／またはヘテロ原子を含んでいてもいなくてもよい。ただし、結合点は芳香族性ヘテロアリール基の原子を介する）を有する。1つの態様において、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子は所望により酸化されて、 N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）、スルフィニルまたはスルホニル基を提供する。単環式ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、チオフェニル（チエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等を含むが、限定されない。多環式ヘテロアリールは、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリル、キナゾリル、キノザリル、シンノリル、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、フタラジン、ナフチルピリジン、フェナジン、プリン等を含むが、限定されない。

【0146】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義した置換基の同じ群から成る群

から選択される 1～5 個、ある態様において 1～3 個、ある態様において 1～2 個の置換基で置換されているヘテロアリール基を意味する。

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを意味する。

「置換ヘテロアリールオキシ」は、基 $-O-$ （置換ヘテロアリール）を意味する。

「ヘテロアリールチオ」は、基 $-S-$ ヘテロアリールを意味する。

「置換ヘテロアリールチオ」は、基 $-S-$ （置換ヘテロアリール）を意味する。

【0147】

「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1 個以上の環形成原子が O、N または S 原子のようなヘテロ原子である、非芳香族性ヘテロ環を意味する。ヘテロシクロアルキル基は単もしくは多環式（例えば 2、3 または 4 個の縮合環を有する）環系、およびスピロ環を含んでいてもよい。「ヘテロシクロアルキル」基の例は、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、1, 3-ベンゾジオキサソール、ベンゾ-1, 4-ジオキササン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル等を含む。またヘテロシクロアルキルの定義に含まれるものは、非芳香族性ヘテロ環式環と縮合している（すなわち共通する結合を有する）1 個以上の芳香環を有する基、例えばフタルイミジル、ナフタリミジル、ならびにインドロンおよびイソインドロン基のようなヘテロ環のベンゾ誘導体である。1 個以上の縮合芳香環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香族性または非芳香族性位置のいずれかを介して結合され得る。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は 1～20 個の炭素原子、さらなる態様において 3～約 20 個を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は 3～約 20 個、3～約 14 個、3～約 7 個、または 5～6 個の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は 1～約 4 個、1～約 3 個、または 1～2 個のヘテロ原子を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は 0～3 個の二重結合を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は 0～2 個の三重結合を含む。ある態様において、ヘテロ環式基の窒素および/または硫黄原子は所望により酸化されて、N-オキシド、スルホキシドおよびスルホン基を提供する。

【0148】

「置換ヘテロ環式」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義したものと同一、1～5 個、ある態様において 1～3 個の置換基で置換されているヘテロシクリルを意味する。

「ヘテロシクリルオキシ」は、基 $-O-$ ヘテロシクリルを意味する。

「置換ヘテロシクリルオキシ」は、基 $-O-$ （置換ヘテロシクリル）を意味する。

「ヘテロシクリルチオ」は、基 $-S-$ ヘテロシクリルを意味する。

「置換ヘテロシクリルチオ」は、基 $-S-$ （置換ヘテロシクリル）を意味する。

【0149】

ヘテロ環の例は、アゼチジン、インドリジン、ジヒドロインドール、インダゾール、キノリジン、イソチアゾール、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾリジン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、1, 1-ジオキサチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフランニル等を含むが、これらに限定されない。

【0150】

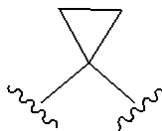
「ニトロ」は、基 $-NO_2$ を意味する。

「オキソ」は、原子(=O)または($-O-$)を意味する。

【0151】

「スピロシクロアルキル」は、下記

【化 1 4】



構造によって例示されるように、スピロ結合（唯一の共通の環員である 1 個の原子によって形成される結合）を有するシクロアルキルを有する、3～10 個の炭素原子の二価環状基を意味する。

【0152】

「スルホニル」または「スルホン」は、二価基 $-S(O)_2-$ を意味する。

10

「置換スルホニル」は、基 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アルケニル、 $-SO_2-$ 置換アルケニル、 $-SO_2-$ シクロアルキル、 $-SO_2-$ 置換シクロアルキル、 $-SO_2-$ シクロアルケニル、 $-SO_2-$ 置換シクロアルケニル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ 置換アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2-$ ヘテロ環式、 $-SO_2-$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。置換スルホニルは、メチル $-SO_2-$ 、フェニル $-SO_2-$ および 4-メチルフェニル $-SO_2-$ のような基を含む。

20

【0153】

「スルホニルオキシ」は、基 $-OSO_2-$ アルキル、 $-OSO_2-$ 置換アルキル、 $-OSO_2-$ アルケニル、 $-OSO_2-$ 置換アルケニル、 $-OSO_2-$ シクロアルキル、 $-OSO_2-$ 置換シクロアルキル、 $-OSO_2-$ シクロアルケニル、 $-OSO_2-$ 置換シクロアルケニル、 $-OSO_2-$ アリール、 $-OSO_2-$ 置換アリール、 $-OSO_2-$ ヘテロアリール、 $-OSO_2-$ 置換ヘテロアリール、 $-OSO_2-$ ヘテロ環式、 $-OSO_2-$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。

30

【0154】

「チオアシル」は、基 $H-C(S)-$ 、アルキル $-C(S)-$ 、置換アルキル $-C(S)-$ 、アルケニル $-C(S)-$ 、置換アルケニル $-C(S)-$ 、アルキニル $-C(S)-$ 、置換アルキニル $-C(S)-$ 、シクロアルキル $-C(S)-$ 、置換シクロアルキル $-C(S)-$ 、シクロアルケニル $-C(S)-$ 、置換シクロアルケニル $-C(S)-$ 、アリール $-C(S)-$ 、置換アリール $-C(S)-$ 、ヘテロアリール $-C(S)-$ 、置換ヘテロアリール $-C(S)-$ 、ヘテロ環式 $-C(S)-$ および置換ヘテロ環式 $-C(S)-$ を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義されている。

40

【0155】

「チオール」は、基 $-SH$ を意味する。

「チオカルボニル」は、二価基 $-C(S)-$ を意味し、これは $-C(=S)-$ と等しい。

「チオン」は、原子 $(=S)$ を意味する。

「アルキルチオ」は、基 $-S-$ アルキル（ここで、アルキルは本明細書に定義されている）を意味する。

「置換アルキルチオ」は、基 $-S-$ （置換アルキル）（ここで、置換アルキルは本明細書に定義されている）を意味する。

50

「 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、カルボニル、カルボニルアミノまたはアミノカルボニルで中断されたアルキル」なる表現は、アルキル基の1個の二価炭素単位、すなわちメチレン ($-CH_2-$) が列挙した二価基の1個で置換されているアルキル基を意味する。

【0156】

本明細書の多様な場所で、本発明の化合物の置換基が群または範囲で記載されている。これは特に、本発明がかかる群および範囲のメンバーの各、および全ての個々のサブコンビネーションを含むことを意図している。例えば、「 C_1-6 アルキル」なる用語は特に、メチル、エチル、 C_3 アルキル (プロピルおよびイソプロピル)、 C_4 アルキル、 C_5 アルキルおよび C_6 アルキルを個々に開示していることを意図している。

10

【0157】

他の指示がない限り、本明細書において明確に定義されていない置換基の命名は、官能性の末端部分から、次に隣接する官能性を結合点に向かって命名して完成させる。例えば、置換基「アリーラルアルキルオキシカルボニル」は、基 (アリール) $-$ (アルキル) $-O-C(O)-$ を意味する。

【0158】

「薬学的に許容される」なる用語は、本明細書において、適切な医学的判断の範囲において、過剰な毒性、刺激性、アレルギー性応答、または他の問題または複雑化なく、ヒトおよび動物の組織と接触させる使用に好適であり、合理的な利益／危険比に相応する化合物、物質、組成物および／または投与形態を意味するものとして使用される。

20

【0159】

本明細書において使用するとき、「薬学的に許容される塩」は、親化合物を存在する酸性基または塩基性基をその塩形に変換して修飾した、開示されている化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例には、アミンのような塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ塩または有機塩；等が含まれるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば非毒性無機酸または有機酸と形成される親化合物の常套の非毒性塩を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性基を含む親化合物から、常套の科学的方法によって合成することができる。一般に、かかる塩はこれらの化合物の遊離酸または塩基形態を化学量論量の適切な塩基または酸と、水中または有機溶媒中、またはその2つの混合物中で反応させて製造することができる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはACNのような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 および Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) (各々その全体について参照により本明細書の一部とする) に見られる。

30

【0160】

本明細書において使用するとき、「互変異性体」または「その互変異性体」なる用語は、本発明の化合物のいずれかの互変異性体を意味する。互変異性形態は、単結合と隣接する二重結合の交換と同時に起るプロトンの移動によって形成される。互変異性形態は、同一の実験式と総電荷を有する異性化プロトン化状態であるプロトン化互変異性形態を含む。プロトン指向性互変異性体の例には、ケト-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、およびプロトンがヘテロ環式系の2個以上の位置を占めることができる環状形態、例えば1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾールが含まれる。互変異性形態は平衡であるか、または適切な置換基で1個の形態に立体的に固定されていてもよい。

40

【0161】

本明細書において使用するとき、「エステル」または「薬学的に許容される」なる用語は、インビボで加水分解されるエステルを意味し、そして人体内で容易に切断されて親化合物またはその塩を残すものを含む。好適なエステル基は例えば、薬学的に許容される脂

50

肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオン酸に由来するものを含み、当該各アルキルまたはアルケニル基は有利には、6個以下の炭素原子を有する。具体的なエステルの代表例は、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチレート、アクリレートおよびエチルスクシネートを含むが、これらに限定されない。

【0162】

本明細書において使用するとき、「処置する」または「処置」なる用語は、(1)疾患を阻止すること；例えば、疾患、状態または障害の病変または症状を有するか、または示している個体における疾患、状態または障害を阻止すること；(2)疾患を予防すること；例えば、疾患、状態または障害の素因を有する可能性があるが、疾患の病変または症状を未だ有していない個体における疾患、状態または障害を予防すること；(3)疾患の再発を遅延させること、例えばがんのような増殖性障害における寛解期を延長すること；または(4)疾患を改善すること；例えば、疾患、状態または障害の病変または症状を有するか、または示している個体における疾患、状態または障害を改善することを意味する。患者の処置は典型的には、当該患者に薬学的有効量の本発明の化合物の投与によって行う。

10

【0163】

「対象」、「個体」または「患者」は、ヒト、または例えばイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、サル、フクロウ、ラットおよびマウスを含む脊椎動物を意味する。ある態様において、「対象」、「個体」または「患者」は、ヒトである。さらなる態様において、「対象」、「個体」または「患者」は処置を必要とする、すなわち、患者は本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体、またはそれを含む組成物の投与によって処置することができる疾患を有し得る、有するかもしれない、有している可能性がある。

20

【0164】

本明細書において使用するとき、「治療上有効量」なる用語は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて研究者、獣医、医師または他の臨床医によって狙われている生物学的または医学的応答、例えば特定の疾患または医学的障害の予防または阻止を誘導する活性化化合物または薬剤の量を意味する。

【0165】

本発明の化合物は、例えばPDK1の阻害またはPDK1変異体の阻害が、例えば異常なPDK1シグナル伝達および／または異常なPDK1（またはその変異体）のシグナル伝達の上流または下流に関与する多様な疾患、例えば1種以上の受容体チロシンキナーゼ、Ras、PI3K、PDK1、AKT、RSK、PKC、70S6KまたはSGKの上方制御された活性に関連するものの処置において適用される、ヒトまたは脊椎動物のための使用に有用である。ある態様において、本発明の化合物は、PDK1変異体の阻害に有用であり、ここでPDK1は1個以上の点突然変異、挿入または欠失を有する。PDK1変異体の例は、PDK1^{T354M}およびPDK1^{D527E}を含む。

30

【0166】

「PDK1」なる用語は、野生型PDK1を意味する。「PDK1変異体」または「PDK1の変異体」なる用語は、少なくとも1個の点突然変異、挿入または欠失を有するPDK1を意味する。

40

【0167】

本発明の化合物は、「異常な細胞増殖」によって特徴付けられる疾患の処置に使用することができる。「異常な細胞増殖」なる用語は、例えば、多様ながんおよび非がん増殖性障害の特徴であるような過剰または病的に上昇した細胞増殖によって特徴付けられるいずれかの疾患または障害を含む。

【0168】

例えばがんは、例えば肺がん、気管支がん、前立腺癌、乳癌、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、結直腸がん、甲状腺がん、肝臓がん、肝内胆管がん、肝細胞がん、胃がん、神経

50

膠腫／グリア芽腫、子宮内膜がん、黒色腫、腎臓がん、腎盂がん、膀胱がん；子宮体がん；子宮頸がん、卵巣がん、多発性骨髄腫、食道がん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病、脳のがん、口腔がんおよび咽頭がん、喉頭がん、小腸がん、非ホジキンリンパ腫、および繊維毛性結腸腺腫を含む。

【0169】

例えば、非がん増殖性障害は、神経線維腫症、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖性糖尿病性網膜症（PDR）、肥大性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植拒絶、血管新生および内毒素性ショックを含む。

【0170】

ある態様において、本発明の化合物を用いて、前立腺がん、肺がん、結腸がんおよび乳がんを処置する。

【0171】

本発明はさらに、患者における腫瘍増殖を阻止する方法であって、当該患者に本発明の化合物、またはその塩、エステルもしくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。ある態様において、腫瘍は上昇した受容体チロシンキナーゼ、Ras、PI3K、PDK1、AKT、RSK、PKC、70S6KまたはSGK活性によって特徴付けられる。

【0172】

本発明はさらに、患者におけるがんを処置する方法であって、当該患者に治療上有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくは互変異性体を投与する方法を提供する。ある態様において、がんはPDK1の活性によって特徴付けられる。ある態様において、がんは、PDK1変異体、例えばPDK1^{T354M}またはPDK1^{D527E}の活性によって特徴付けられる。

【0173】

さらなる態様において、本発明は、Cdk1および／またはCdk2を阻害する方法を提供する。他の態様は、患者に本発明の化合物を投与することによって、Cdk1および／またはCdk2の阻害に応答する、がんのような疾患を処置する方法を提供する。

【0174】

さらなる態様において、本発明は、Aktのリン酸化を阻害する方法であって、それを必要とするヒトに本発明の化合物を投与することによる方法を提供する。他の態様は、がんのようなAktのリン酸化の阻害に応答する疾患を処置する方法であって、本発明の化合物を患者に投与することによる方法を提供する。他の態様は、Aktのリン酸化を阻害する方法であって、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む方法を提供する。

【0175】

上記したことをさらに、下記実施例を参照して説明するが、これは本発明の概念の範囲を限定することを意図しない。当業者は実施例化合物およびそれらのアナログを本明細書に記載の方法、および本明細書に列挙した特許または特許出願（それらの全体を参照により、あらゆる目的のために、本明細書に完全に記載されているものとして、本明細書の一部とする）から合成することができる。

【実施例】

【0176】

実施例

下記実施例において、具体的な態様に係る化合物は、本明細書に記載の方法、または当該技術分野において既知の他の方法を用いて合成した。

【0177】

化合物および／または中間体は、2695 Separation Module（Milford, MA）を備えたWaters Milleniumクロマトグラフィースystemを用いて、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）によって特徴付けた。分析カラムは、Alltech（Deerfield, IL）の逆相Phenomenex Luna C18 -5 μ、4.6 x 50 mmであった。グラジエント溶出は、典型的には5%アセトニトリル／95%水で開始し、10分で100%アセトニトリルに進めて用いた（流速2

10

20

30

40

50

． 5 mL／分）。全ての溶媒は 0． 1 %トリフルオロ酢酸（TFA）を含んでいた。化合物を 220 または 254 nm の紫外線（UV）吸収で検出した。HPLC 溶媒はBurdick and Jackson（Muskegan, MI）またはFisher Scientific（Pittsburgh, PA）由来である。

【0178】

ある例において、純度は、ガラスまたはプラスチック上のシリカゲルプレート、例えば Baker Flex シリカゲル 1B2 F フレキシブルシートを用いて薄層クロマトグラフィー（TLC）によって評価した。TLC の結果は紫外線下で、または周知の気化ヨウ素または他の種々の着色技術によって容易に可視的に検出した。

【0179】

質量スペクトル分析を、2つの異なる液体クロマトグラフィー／質量スペクトル（LCMS）法によって行った。方法AはWaters System（Alliance HT HPLCおよびLCMS装置用のMicromass ZQ質量スペクトロメーター、クロマトグラフカラムとしてEclipse XDB C18, 2.1 x 50 mm、および0． 05 % TFAを含む水中5－95 %グラジエントのアセトニトリルで4分間（流速0． 8 mL／分、分子量範囲200－1500；コーン電圧20 V；カラム温度40 °C）の溶媒系）を用いた。方法BはHewlett Packard System（Series 1100 HPLCおよびLCMS装置用のMicromass ZQ質量スペクトロメーター、クロマトグラフィーカラムとしてEclipse XDB C18, 2.1 x 50 mm、および0． 05 % TFAを含む水中5－95 %グラジエントのアセトニトリルで4分間（流速0． 8 mL／分、分子量範囲150－850；コーン電圧50 V；カラム温度30 °C）の溶媒系）を用いた。全ての質量をプロトン化親イオンのものとして報告した。

【0180】

ガスクロマトグラフィー／質量スペクトル（GCMS）分析を、Hewlett Packardの装置（Mass Selective Detector 5973を備えたHP6890 Seriesガスクロマトグラフ；注入体積：1 µL；開始カラム温度：50 °C；最終カラム温度：250 °C；ランプ時間：20分；ガス流速：1 mL／分；カラム：5 %フェニルメチルシロキサン、Model No. HP 19091 5 443、サイズ：30.0 m x 25 m x 0.25 m）で行った。

【0181】

核磁気共鳴（NMR）分析をいくつかの化合物について、Varian 300 MHz NMR（Palo Alto, CA）で行った。スペクトラルリファレンスはテトラメチルシラン（TMS）または既知のケミカルシフトの溶媒であった。いくつかの化合物サンプルは、サンプルの溶解度を上昇させるために高温（例えば75 °C）で行った。

【0182】

いくつかの化合物の純度を、元素分析（Desert Analytics, Tucson, AZ）によって評価した。

【0183】

融点をLaboratory Devices Mel Temp 装置（Holliston, MA）で測定した。

【0184】

製造的分離を、Flash 40クロマトグラフィー系およびKP Sil, 60A（Biotage, Charlottesville, VA）を用いて、またはシリカゲル（230－400メッシュ）充填物質を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、またはWaters 2767 Sample Manager, C18逆相カラム、30 x 50 mm、流速75 mL／分を用いたHPLCで行った。Flash 40 Biotageシステムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用する典型的な溶媒は、ジクロロメタン（DCM）、メタノール（MeOH）、酢酸エチル（EtOAc）、ヘキサン（hex）、アセトン、水性アンモニア（または水酸化アンモニウム）、およびトリエチルアミン（TEA）である。逆相HPLCに使用する典型的な溶媒は、濃度に変化するアセトニトリル（ACN）と、0． 1 %トリフルオロ酢酸（TFA）を含む水である。

【0185】

実施例1：4－（6－ブromo－8－メトキシキナゾリン－2－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

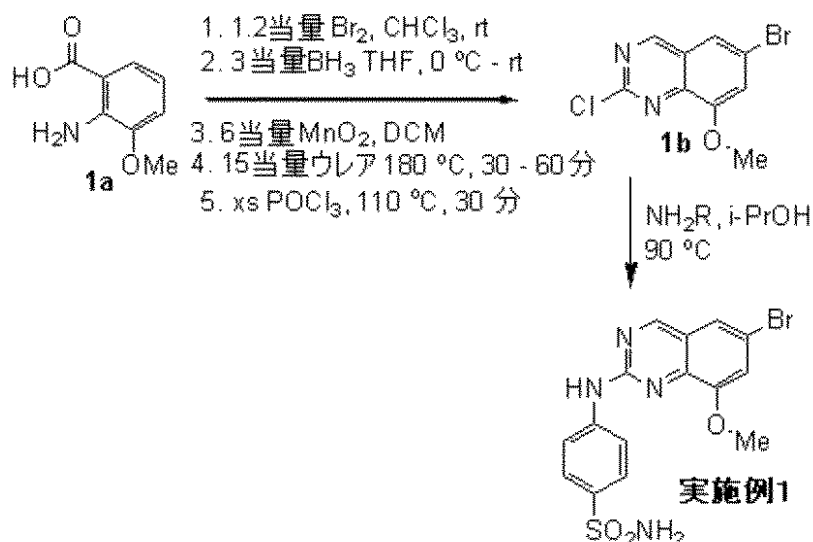
40

50

対象化合物を、下記：

【化 1 5】

スキーム 1



10

一般スキーム 1 に従って製造した。

【0186】

20

工程 1：2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸

2-アミノ-3-メトキシ安息香酸（4.11.87 g、71.7 mmol）の 0.24 M クロロホルム溶液に、 0°C で臭素のクロロホルム溶液（1.08 当量 0.31 M）を滴下した。混合物を室温（RT）に温め、アルゴン下で 16 時間攪拌した。沈殿が形成され、これを濾過によって回収し、クロロホルムで十分に洗浄した。粗生成物を真空下で乾燥させて、表題化合物を臭化水素酸（HBr）塩として 99% の収率で得た。ES/MS m/z 248/250 (MH^+)。

【0187】

工程 2：（2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシフェニル）メタノール

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸、1a（71.7 mmol）の 0.24 M テトラヒドロフラン（THF）懸濁液に、 0°C でボランの THF 溶液（1 M、220 mL、220 mmol）を加えた。混合物をアルゴン下、RT で 66 時間攪拌した。エタノール（15 mL）を 0°C で加えて反応をクエンチし、15 分間攪拌した。混合物を水に注ぎ、DCM で抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で濃縮して、粗生成物を白色固体として得た（10.16 g、収率 62%）。ES/MS m/z 230/232 (MH^+)。

30

【0188】

工程 3：2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド

（2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシフェニル）メタノール（10.16 g、43.96 mmol）の 0.15 M クロロホルム溶液に、二酸化マンガン（19.9 g、280.5 mmol）を加えた。混合物をアルゴン下、RT で 16 時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過し、DCM で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、次の工程で使用した。ES/MS m/z 228/230 (MH^+)。

40

【0189】

工程 4：6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2-オール、1a

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド（43.96 mmol、工程 3 の粗生成物）と前の工程のウレア（35 g、583 mmol）をアルゴン下で 1 時間、 180°C に加熱した。RT に冷却した後、水（300 mL）を加えた。固体沈殿物が形成され、濾過によって回収し、空気乾燥させて、粉末 12.45 g を得た。ES/MS m/z 254/256 (MH^+)。

50

【0190】

工程5：6-ブロモ-2-クロロ-8-メトキシキナゾリン、1b

6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2-オール、1a (43.96 mmol) の POCl_3 (120 mL) 懸濁液を 110°C に30分間加熱した。混合物をRTに冷却し、 POCl_3 を蒸発させ、水とDCM間で分配した。有機部を濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中2% MeOHで溶出) で精製して、純粋な物質を黄色固体として収率30%で得た (3工程、3.62 g)。ES/MS m/z 272/274 (MH^+)。

【0191】

工程6：4-(6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

50 mg 1bの2-プロパノール (1 mL) 溶液にスルファニルアミド (1.0当量) を加えた。反応物を 90°C で18時間攪拌した。塩酸塩を真空濾過で回収し、空気乾燥させて粗生成物 (80 mg) を得て、これはさらなる化学修飾に使用することができる。純粋な物質をHPLC精製によって得た。ES/MS m/z 409/411 (MH^+)。

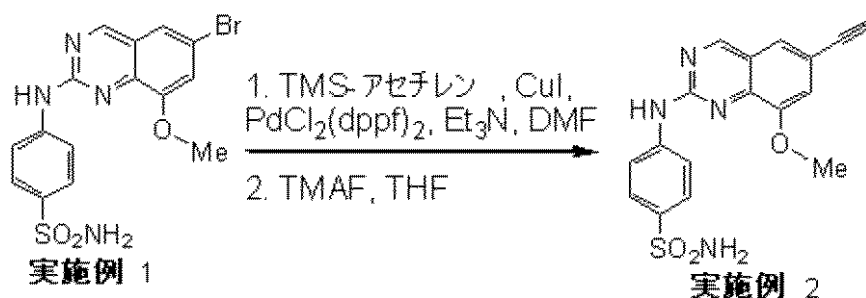
【0192】

実施例2：4-(6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化16】

スキーム2



一般スキーム2に従って製造した。

【0193】

工程1および工程2を一度に行った。出発物質（4-(6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド；実施例1に従って合成した、67 mg）、エチニルトリメチルシラン (0.12 mL)、ヨウ化銅 (I) (6 mg)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) 鉄ジクロロパラジウム (II) (12 mg)、TEA (0.8 mL) およびDMF (0.8 mL) の混合物を 120°C で6分間マイクロウェーブ照射した。LC/MSによって出発物質の4-(8-メトキシ-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドへの完全な変換が示された。この中間体にTHF (0.8 mL) とテトラメチルフッ化アンモニウム (60 mg) を加えた。得られた混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3×)。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗生成物を得て、これをHPLCで精製して表題化合物4-(6-エチニル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドを得た。ES/MS m/z 355 (MH^+)。

【0194】

実施例3：4-(6-エチル-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

10

20

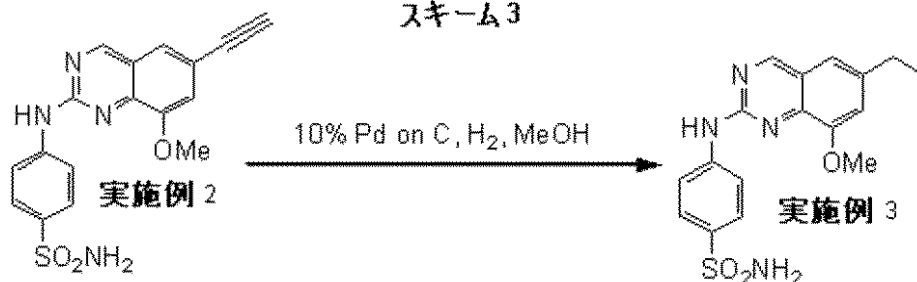
30

40

50

【化 17】

スキーム 3



一般スキーム 3 に従って製造した。

10

【0195】

実施例 2 の生成物（1.0 当量）の MeOH 0.015 M 溶液に、10%パラジウム炭素（20 重量%）を加えた。反応容器を真空にして、水素ガスを流した。得られた混合物を 14 時間周囲温度で攪拌し、珪藻土で濾過して、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 359 (MH^+)。

【0196】

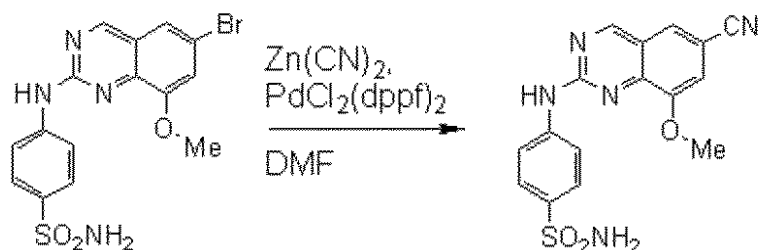
実施例 4：4-（6-シアノ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

20

【化 18】

スキーム 4



30

一般スキーム 4 に従って製造した。

【0197】

4-（6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド（実施例 1 に従って合成した、36 mg）、シアン化亜鉛（II）（36 mg）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）鉄ジクロロパラジウム（II）（12 mg）および DMF（1 mL）の混合物を 120 °C で 22 分間マイクロウェーブ照射した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。粗生成物 HPLC で精製して、純粋な表題化合物 4-（6-シアノ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミドを得た。ES/MS m/z 356 (MH^+)。

40

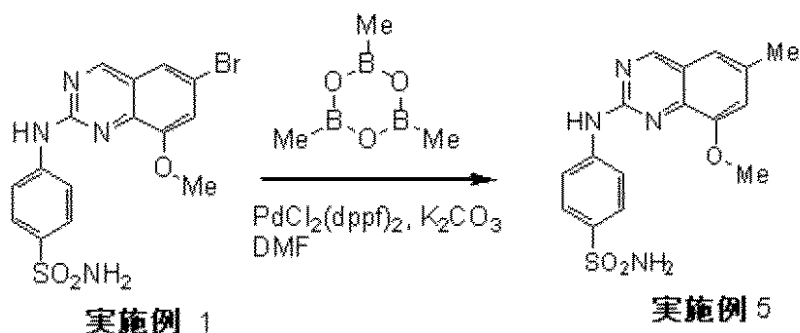
【0198】

実施例 5：4-（8-メトキシ-6-メチルキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化 19】

スキーム 5



10

一般スキーム 5 に従って製造した。

【0199】

4-(6-ブromo-8-メトキシキノザリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド(実施例 1 に従って合成した、20 mg)、トリメチルボロキシ(20 μL)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄ジクロロパラジウム(II)(12 mg)、炭酸カリウム(0.6 mL 2 M 水溶液)および DMF(1.2 mL)の混合物を 130 °C で 10 分間マイクロウェーブ照射した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。粗生成物を HPLC で精製して、

20

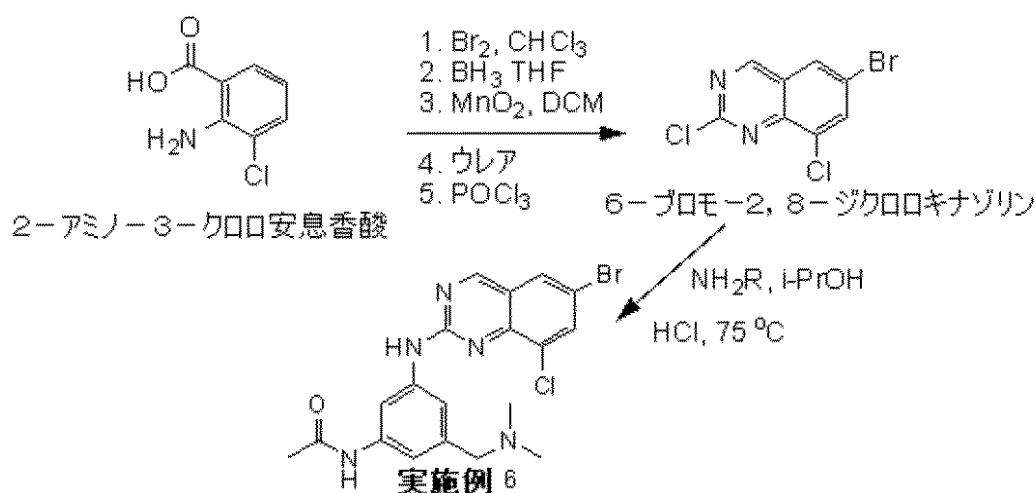
【0200】

実施例 6: N-(3-(6-ブromo-8-クロロキノザリン-2-イルアミノ)-5-(ジメチルアミノ)メチル)フェニルアセトアミド

対象化合物を下記:

【化 20】

スキーム 6



30

40

一般スキーム 6 に従って製造した。

【0201】

工程 1:

2-アミノ-3-クロロ安息香酸(2 g、11.6 mmol)のクロロホルム(120 mL)懸濁液に、臭素(1.1 当量)のクロロホルム(12 mL)溶液を滴下した。混合物を RT で 16 時間攪拌した。得られた白色固体を濾過によって回収し、DCM で十分に、濾液が無色になるまで洗浄した。固体を空気乾燥させて、3.35 g 白色粉末を 2-アミノ-5-ブromo-3-クロロ安息香酸の HBr 塩として得た(収率 87%)。ES/

50

MS m/z 250/252 (MH^+)。

【0202】

工程2：

THF (40 mL) 中上記中間体 (3.35 g、10.1 mmol) に、0℃でボラン-THF 混合溶液 (THF 中 1 M、40 mL、4 当量) を加えた。混合物を RT で 18 時間攪拌した。さらなるボラン-THF (20 mL) を加え、出発物質が完全に変換されるまでさらに 24 時間反応を続けた。溶媒を真空下で除去し、過剰の反応剤をエタノール (20 mL) をゆっくりと加えてクエンチさせた。水を加え、pH (~3) を、重炭酸ナトリウム (飽和水溶液) を加えて pH 7 に調節した。得られた混合物を DCM で抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗生成物白色固体としてを得た。ES/MS m/z 236/238 (MH^+)。

10

【0203】

工程3：

DCM (80 mL) 中上記中間体 (10.1 mmol) に二酸化マンガン (MnO_2 、6 g、70 mmol) を加えた。混合物を RT、アルゴン下で 40 時間攪拌した。さらなる二酸化マンガン (6 g) を加え、出発物質が完全に変換されるまでさらに 20 時間、反応を続けさせた。混合物を珪藻土で濾過し、DCM で十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、粗生成物 (2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロフェニル) メタノール (3.3 g、橙色固体) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 234/236 (MH^+)。

20

【0204】

工程4：

(2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロフェニル) メタノール (3.3 g、工程3から得た) とウレア (10.5 g、15 当量) の混合物を、激しく攪拌しながら、180℃に 1 時間加熱した。反応物を RT に冷却し、水を加えた。固体を濾過によって回収した。濾過した固体を空気乾燥させて、2-ヒドロキシキナゾリンを黄色粉末として得た (2.18 g、粗)。ES/MS m/z 259/261 (MH^+)。

【0205】

工程5：6-ブロモ-2, 8-ジクロロキナゾリン

上記粗生成物にオキシ塩化リン ($POCl_3$ 、25 mL) を加え、130℃に 30 分間加熱した。得られた混合物を RT に冷却し、真空下で濃縮してほぼ乾燥させた。氷水を加え、重炭酸ナトリウムを用いて pH を ~8 に調節した。混合物を DCM で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で濃縮して、所望の生成物 6-ブロモ-2, 8-ジクロロキナゾリンを褐色泡状物として得た (1.4 g)。この物質をさらに精製することなく、下記工程および他の化学修飾に使用した。

30

【0206】

工程6：N-(3-(6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド

6-ブロモ-2, 8-ジクロロキナゾリン (0.175 g)、N-(3-アミノ-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド (1 当量) およびジオキサン中 HCl (1 当量) をイソプロパノール (2.5 mL) に加えた混合物を、75℃に 16 時間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄して橙色不純物を除去し、水部を重炭酸ナトリウム (水溶液) で pH 9 に塩基性化して、塩水を加えた。塩基性水溶液をクロロホルム (3×) で抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗生成物を得て、これを次の工程に使用した。HPLC で精製して、純粋な N-(3-(6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミドを得た。ES/MS m/z 448/450 (MH^+)。

40

【0207】

実施例7：N-(3-(8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-

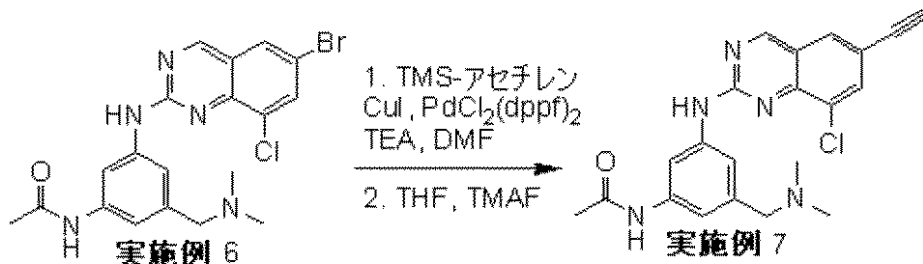
50

(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 2 1】

スキーム 7



10

一般スキーム 7 に従って製造した。

【0208】

工程 1：

N-（3-（6-ブロモ-8-クロロキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミド（63 mg、実施例 6 から）、エチニルトリメチルシラン（0.063 mL）、ヨウ化銅（I）（6 mg）、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）鉄ジクロロパラジウム（II）（12 mg）、TEA（0.8 mL）および DMF（0.8 mL）の混合物を 120℃で 8 分間マイクロウェーブ照射した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して暗褐色残渣を得た。

20

【0209】

工程 2：N-（3-（8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミド

工程 1 の中間体に THF（3 mL）、2-プロパノール（0.4 mL）およびテトラメチルフッ化アンモニウム（18 mg）を加えた。混合物を RT で 20 分間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した（3×）。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗生成物を得て、これを HPLC で精製して表題化合物 N-（3-（8-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミドを得た。ES/MS m/z 394（MH⁺）。

30

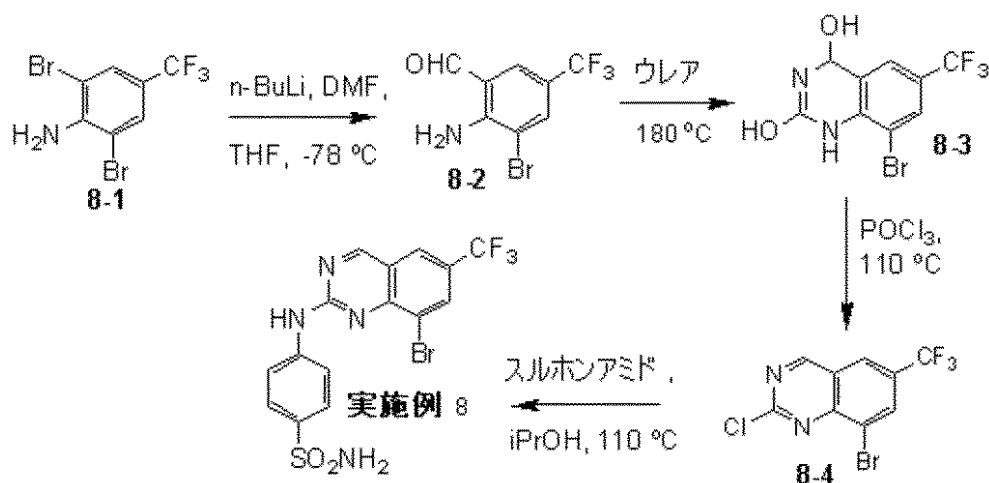
【0210】

実施例 8：4-（8-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化 2 2】

スキーム 8



10

一般スキーム 8 に従って製造した。

【0 2 1 1】

工程 1：2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、8-2

2, 6-ジブロモ-4-(トリフルオロメチル)アニリン、8-1 (3.19 g、10.0 mmol、1.00 当量) を THF (50 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。 n -ブチルリチウムのヘキサン (8.40 mL、21.0 mmol、2.10 当量) 2.5 M 溶液を 15 分にわたって滴下した。混合物を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。DMF (1.03 mL、14.0 mmol、1.40 当量) の THF (5 mL) 溶液を加え、混合物をさらに 1 時間、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。反応物を温めて 30 分で $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ として、塩水でクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して 1.74 g の所望の生成物を淡黄色結晶固体として得た。ES/MS m/z 268, 270 (MH^+)。

20

【0 2 1 2】

工程 2：8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロキノザリン-2, 4-ジオール、8-3

2-アミノ-3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、8-2 (1.74 g、6.49 mmol、1.00 当量) およびウレア (5.85 g、97.4 mmol、15.0 当量) を $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 3 時間攪拌した。得られた固体を周囲温度に戻し、水 (60 mL) 中で 20 分間攪拌し、濾過した。これを合計 3 回の洗浄のために反復した。固体をデシケーター内で乾燥させて、3.79 g の所望の生成物をオフホワイト色固体として得た。ES/MS m/z 311, 313 (MH^+)。

30

【0 2 1 3】

工程 3：8-ブロモ-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノザリン、8-4

8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロキノザリン-2, 4-ジオール、8-3 (3.79 g、6.49 mmol、1.00 当量) およびオキシ塩化リン (20 mL) の混合物を $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 1.5 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。氷水を加え、水酸化ナトリウム水溶液および重炭酸ナトリウム水溶液で pH を 6-7 に調節した。沈殿を濾取し、水で濯ぎ、高真空下で乾燥させた。粗生成物を THF でトリチュレートした。母液を濃縮して 332 mg の所望の生成物を、橙色結晶固体として得た。ES/MS m/z 313 (MH^+)。

40

【0 2 1 4】

工程 4：4-(8-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)キノザリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

8-ブロモ-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)キノザリン、8-4 の 2-プロ

50

パノール 0.30 M 溶液に、スルファニルアミド (1.0 当量) を加えた。反応物を 110 °C で 14 時間攪拌した。塩酸塩を真空濾過で回収し、重炭酸ナトリウム水溶液中で攪拌した。固体を真空濾過で回収し、水で濯いだ。明黄色固体をデシケーター内で乾燥させて、343 mg の所望の生成物を得た。ES/MS m/z 447, 449 (MH^+)。

【0215】

実施例 9：4-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化23】

スキーム 9



一般スキーム 9 に従って製造した。

【0216】

工程 1：2-アミノ-5-ブロモベンジルアルコール

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸 (1.0 当量) の THF 0.50 M 溶液に、ボラン-THF 複合体の THF (2.0 当量) 1.0 M 溶液を 15 分にわたって、0 °C で滴下した。混合物を 2 日間周囲温度で攪拌した。エタノール (6.0 当量) と水の連続添加によって反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出した。合併した抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た。ES/MS m/z 202, 204 (MH^+)。

【0217】

工程 2：2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒド

酸化マンガン (IV) (6.0 当量) を 2-アミノ-5-ブロモベンジルアルコール (1.0 当量) の DCM 0.20 M 溶液に加えた。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、セライトで濾過した。濾液を濃縮して、所望の生成物を橙褐色結晶状固体として得た。ES/MS m/z 200, 202 (MH^+)。

【0218】

工程 3：6-ブロモ-2-ヒドロキシキナゾリン

2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒド (1.0 当量) およびウレア (8.0 当量) を 170 °C で 1 時間攪拌した。得られた固体を周囲温度に戻し、水中で 20 分間攪拌し、濾過した。これを合計 3 回洗浄のために反復した。固体をデシケーター内で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイト色固体として得た。ES/MS m/z 225, 227 (MH^+)。

【0219】

工程 4：6-ブロモ-2-クロロキナゾリン

6-ブロモ-2-ヒドロキシキナゾリンのオキシ塩化リン 0.50 M 溶液を 110 °C で 1.5 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。氷水を加え、水酸化ナトリウムと重炭酸ナトリウムで pH を 6-7 に調節した。沈殿物を濾取し、水で濯ぎ、高真空下で乾燥させて、所望の生成物を黄色固体として得た。ES/MS m/z 245 (MH^+)。

【0220】

工程 5：4-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

6-ブロモ-2-クロロキナゾリンの 2-プロパノール 0.50 M 溶液にスルファニルアミド (1.0 当量) を加えた。反応物を 90 °C で 14 時間攪拌した。塩酸塩を真空濾

10

20

30

40

50

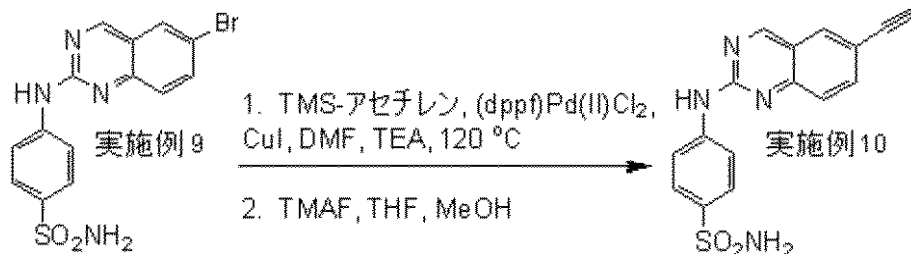
過で回収し、さらに精製することなく使用した。あるいは、粗反応混合物を濃縮し、逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 379, 381 (MH^+)。

【0221】

実施例 10：4-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド
対象化合物を下記：

【化24】

スキーム 10



一般スキーム 10 に従って製造した。

【0222】

工程 1：

実施例 9 の生成物の 1：1 DMF：TEA 0.15 M 溶液にトリメチルシリルアセチレン（TMS-アセチレン）（4.0 当量）；ヨウ化銅（I）（0.10 当量）；および DCM（0.050 当量）との [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）鉄]ジクロロパラジウム（II）錯体を混合した。反応物を 120 °C で 10 分間マイクロウェーブ照射した。混合物を酢酸エチルで希釈し、シリカゲルパッドで濾過した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく使用した。ES/MS m/z 397 (MH^+)。

【0223】

工程 2：4-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

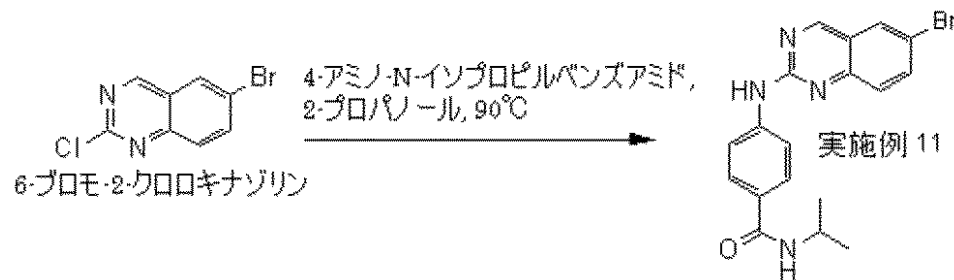
工程 1 の生成物の 1：1 THF：MeOH 0.10 M 溶液にテトラメチルフッ化アンモニウム（1.5 当量）を加えた。反応物を 30 分間周囲温度で撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 325 (MH^+)。

【0224】

実施例 11：4-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-N-イソプロピルベンズアミド
対象化合物を下記：

【化25】

スキーム 11



一般スキーム 11 に従って製造した。

この方法は実施例 9 の工程 5 と同様であり、スルファニルアミドの代わりに 4-アミノ-N-イソプロピルベンズアミドを用いる。ES/MS m/z 385, 387 (MH^+)。

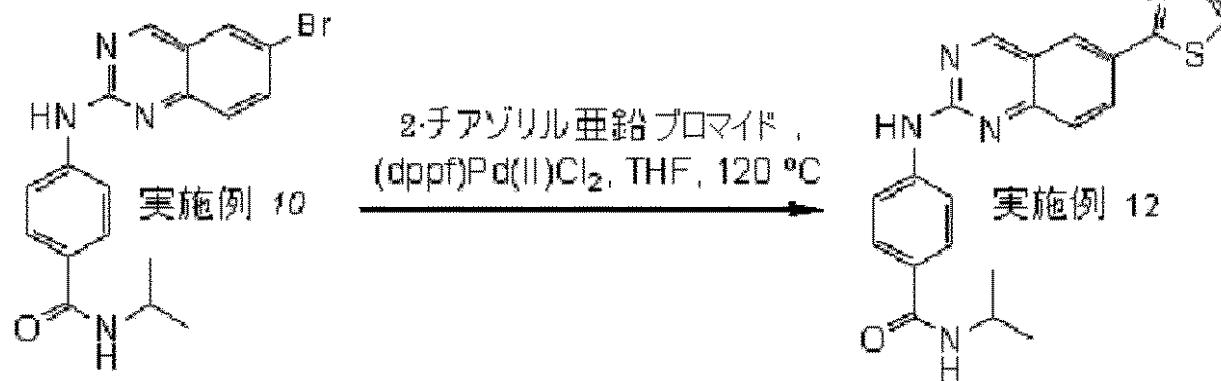
【0225】

実施例 12：N-イソプロピル-4-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド

対象化合物を下記：

【化26】

スキーム 12



10

一般スキーム 12 に従って製造した。

【0226】

実施例 10 の生成物に、DCM (0.1 当量) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄]ジクロロパラジウム (II) 錯体と、2-チアゾリル亜鉛ブロマイドの THF (3.0 当量) 0.5 M 溶液を加えた。反応物を 120 °C で 10 分間マイクロウェーブ照射した。混合物を酢酸エチルで希釈し、EDTA pH ~ 9 水性バッファーで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 390 (MH⁺)。 20

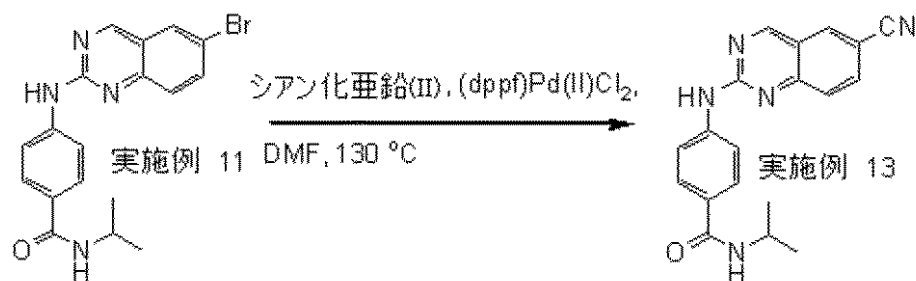
【0227】

実施例 13：4-(6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド

対象化合物を下記：

【化27】

スキーム 13



40

一般スキーム 13 に従って製造した。

【0228】

実施例 11 の生成物の DMF 0.10 M 溶液にシアン化亜鉛 (II) (4.0 当量) と DCM (0.1 当量) の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄]ジクロロパラジウム (II) 錯体を加えた。反応物を 130 °C で 10 分間マイクロウェーブ照射した。混合物を酢酸エチルで希釈し、EDTA pH ~ 9 水性バッファーで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 332 (MH⁺)。 50

【0229】

実施例 14：N-(3-(6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イル

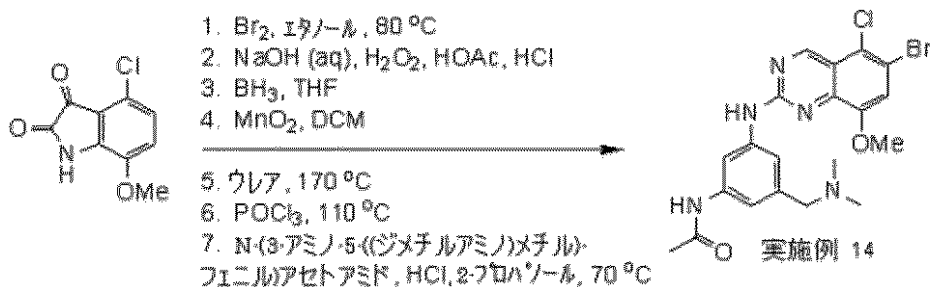
50

アミノ) - 5 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 2 8】

スキーム 14



10

一般スキーム 1 4 に従って製造した。

【0 2 3 0】

工程 1：5-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシイサチン

4-クロロ-7-メトキシイサチン (1. 0 当量) のエタノール 0. 5 0 M 溶液に 8 0 °C で臭素 (2. 0 当量) の 1. 0 M エタノール溶液を 4 5 分にわたって加えた。反応物を 7 0 °C で 1 4 時間攪拌し、濃縮した。残渣を再溶解させて 1 0 : 1 アセトン：水 0. 2 0 M 溶液を調製し、4 5 分間攪拌した。混合物を濃縮して所望の生成物を暗赤色固体として得た。ES/MS m/z 2 9 2 (MH⁺)。

20

【0 2 3 1】

工程 2：2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシ安息香酸

5-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシイサチン (1. 0 当量) を 1. 0 N 水酸化ナトリウム (1 0 当量) 水溶液に懸濁した。過酸化水素水 (4. 0 当量) 3 0 % 溶液を加え、反応物を 2 0 分間周囲温度で攪拌した。混合物を 0 °C に冷却した。氷酢酸 (1 0 当量) と 3. 0 N 塩酸 (1 0 当量) 水溶液を加えた。固体を真空濾過で回収し、真空デシケーター内で乾燥させて、所望の生成物を得た。ES/MS m/z 2 8 2 (MH⁺)。

【0 2 3 2】

工程 3：2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシベンジルアルコール

実施例 9 の工程 1 と同様にして、2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシ安息香酸を 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸の代わりに用いる。ES/MS m/z 2 6 8 (MH⁺)。

30

【0 2 3 3】

工程 4：2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシベンズアルデヒド

実施例 9 の工程 2 と同様にして、2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシベンジルアルコールを 2-アミノ-5-ブロモベンジルアルコールの代わりに用いる。ES/MS m/z 2 6 6 (MH⁺)。

【0 2 3 4】

工程 5：6-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシ-8-メトキシキナゾリン

実施例 9 の工程 3 と同様にして、2-アミノ-5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシベンズアルデヒドを 2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒドの代わりに用いる。ES/MS m/z 2 9 1 (MH⁺)。

40

【0 2 3 5】

工程 6：6-ブロモ-2, 5-ジクロロ-8-メトキシキナゾリン

実施例 9 の工程 4 と同様にして、6-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシ-8-メトキシキナゾリンを 6-ブロモ-2-ヒドロキシキナゾリンの代わりに用いる。ES/MS m/z 3 0 9 (MH⁺)。

【0 2 3 6】

工程 7：N-(3-(6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキナゾリン-2-イルアミ

50

ノ) - 5 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド

6-プロモ-2, 5-ジクロロ-8-メトキシキナゾリンの2-プロパノール 0. 25 M 溶液に N - (3-アミノ-5 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アセトアミド (1. 0 当量) とジオキササン中 4. 0 M HCl (1. 2 当量) を加えた。反応物を 70 °C で 14 時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を、さらに精製することなく使用した。あるいは、粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して所望の化合物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 480 (MH⁺)。

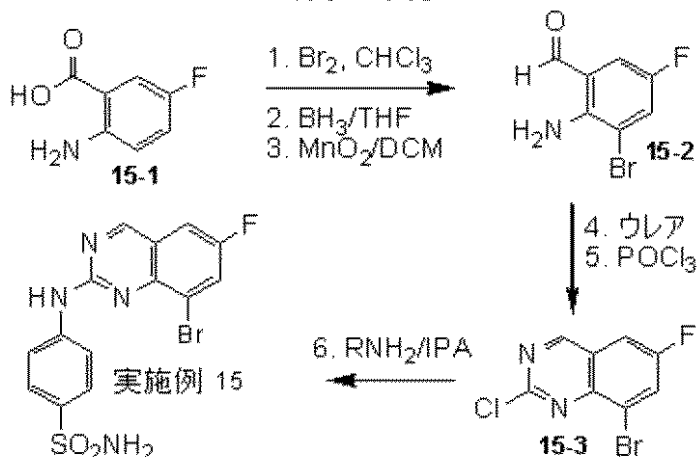
【0237】

実施例 15: 4 - (8-プロモ-6-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ) ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記:

【化29】

スキーム 15



一般スキーム 15 に従って製造した。

【0238】

工程 1:

クロロホルム (90 mL) 中 2-アミノ-5-フルオロ安息香酸 15-1 (5 g、32. 2 mmol) に臭素 (1. 82 mL、35. 4 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液を滴下漏斗で滴下した。混合物を RT で 16 時間撹拌すると、LC/MS によって出発物質の約 50 % の変換が示された。さらに臭素 (1. 8 mL) を反応物に加え、撹拌をさらに 24 時間続けた。得られた白色沈殿物を濾過によって回収し、DCM で十分に洗浄し、空気乾燥させて 2-アミノ-3-プロモ-5-フルオロ安息香酸をその HBr 塩として得た。ES/MS m/z 234/236 (MH⁺)。

【0239】

工程 2: (2-アミノ-3-プロモ-5-フルオロフェニル) メタノール

2-アミノ-3-プロモ-5-フルオロ安息香酸の THF 0. 5 M 懸濁液に氷浴中で、ゆっくりとホウ素 (1. 0 M/THF、3 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 24 時間撹拌した。混合物を 0 °C に再冷却し、MeOH でクエンチし、濃縮して溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル中に取り、有機相を水、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して黄色固体を収率 90 % で得た。ES/MS m/z 220/222 (MH⁺)。

【0240】

工程 3: 2-アミノ-3-プロモ-5-フルオロベンズアルデヒド、15-2

酸化マンガン (IV) (5 当量) を (2-アミノ-3-プロモ-5-フルオロフェニル) メタノールの DCM 0. 2 M 溶液に加えた。得られた懸濁液を周囲温度でアルゴン下、12 時間撹拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾過ケーキを DCM で洗浄した。合併した濾液を濃縮して、褐色固体を得た。ES/MS m/z 218/220 (MH⁺)

10

20

30

40

50

+)。

【0241】

工程4：8-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-2-オール

固体8-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-2-オール（1当量）とウレア（1.4当量）を丸底フラスコ中で十分に混合させた。混合物を180℃に、油浴中で2.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水をフラスコに加えた。濾過によって黄色固体を得て、これをエーテルで濯ぎ、空気乾燥させた。収率：62%。ES/MS m/z 243/245 (MH⁺)。

【0242】

工程5：8-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロキナゾリン、15-3

8-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-2-オールのオキシ塩化リン 0.5M懸濁液を110℃に、油浴中で加熱した。懸濁液は20分で褐色溶液に変化した。LCMSデータによって、1時間後に反応が終了したことが示された。オキシ塩化リンを濃縮によって除去した。残渣を氷水と混合し、重炭酸ナトリウムを加えてpHを7に調節した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合併した有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して所望の生成物を収率89%で得た。ES/MS m/z 261/263 (MH⁺)。

【0243】

工程6：4-(8-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

8-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロキナゾリン、15-3のイソプロパノール 0.4M懸濁液に4-アミノベンゼンスルホンアミド（1当量）を加えた。反応混合物を120℃に、油浴中で2日間加熱した。LCMSによって、当該条件下で反応が終了したことが示された。酢酸エチルを反応フラスコに加え、懸濁液を周囲温度で30分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキをヘキサンで濯ぎ、真空下で乾燥させて、生成物を収率81%で得た。ES/MS m/z 397/399 (MH⁺)。

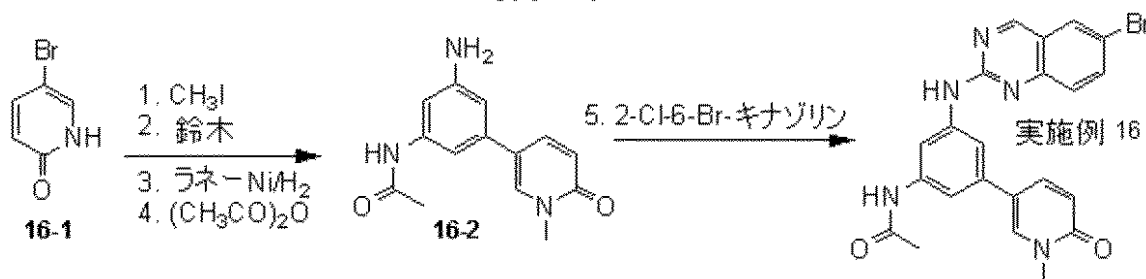
【0244】

実施例16：N-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド

対象化合物を下記：

【化30】

スキーム 16



一般スキーム16に従って製造した。

【0245】

工程1：5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

5-ブロモ-2(1H)-ピリドンのTHF 0.3M懸濁液に、氷浴中で水素化ナトリウム（2.0当量）を加えた。0℃で5分間攪拌した後、ヨードメタン（4.0当量）を加えた。反応混合物を周囲温度で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗化合物をヘキサンでトリチュレートし、濾取して所望の化合物を収率72%で回収した。ES/MS m/z 188/190 (MH⁺)。

【0246】

10

20

30

40

50

工程 2：2-（3，5-ジニトロフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン

1-ヨード-3，5-ジニトロベンゼンのジオキサン 0.2 M 溶液にビス（ピナコレート）ジボロン（1.5 当量）、Pd（dppf）₂Cl₂CH₂Cl₂（0.2 当量）および炎熱乾燥させた炭酸カリウム（2.0 当量）を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間パージして、120℃に 12 時間、油浴中で加熱した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをジオキサンで濯いだ。合併した濾液を濃縮して、残渣を得た。粗残渣を Biotage で、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを用いて精製して、所望の生成物を得た。構造を ¹H NMR スペクトルで確認した。

【0247】

工程 3：5-（3，5-ジニトロフェニル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン
5-ブロモ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（1.0 当量）、2-（3，5-ジニトロフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（3.0 当量）、Pd（dppf）₂Cl₂CH₂Cl₂（0.1 当量）、2.0 M 炭酸カリウム（1 当量）の DME 0.2 M 混合物を、120℃で 15 分間マイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を Biotage で、ジクロロメタン（DCM）中 5% MeOH を用いて精製した。生成物は褐色固体であり、収率 38% であった。ES/MS m/z 276（MH⁺）。

【0248】

工程 4：N-（3-アミノ-5-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド

無水酢酸（1.0 当量）を 5-（3，5-ジアミノフェニル）-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（1.0 当量）、TEA（1.2 当量）の THF 0.06 M 溶液に氷浴中で加えた。反応を LCMS でモニターして、1 時間で完了させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を RP HPLC で精製した。凍結乾燥させて生成物を TFA 塩として得た。ES/MS m/z 258（MH⁺）。

【0249】

工程 5：N-（3-（6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド

6-ブロモ-2-クロロキナゾリン（1.0 当量）、N-（3-アミノ-5-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド（1.0 当量）のイソプロパノール 0.08 M 懸濁液を 120℃に、油浴中で 15 時間加熱した。LCMS によって、当該条件下で変換が完了したことが示された。溶媒を減圧下で除去し、残渣を RP HPLC で精製して所望の生成物を TFA 塩として得た。ES/MS m/z 464/466（MH⁺）。

【0250】

実施例 17：N-（3-（6-エチルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（1-メチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 31】

スキーム 17



10

20

30

40

50

一般スキーム 17 に従って製造した。

【0251】

N-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド(実施例16から)(0.08 mmol)、TEA(0.4 mL)、Pd(dppf) $2\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.1 当量)、ヨウ化銅(I)(0.1 当量)のDMF 0.04 M混合物にトリメチルシリルアセチレン(10 当量)を加えた。懸濁液を120℃で20分間マイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。油状残渣をTHF/MeOH(1:1、0.02 M)中テトラメチルフッ化アンモニウム(1.0 当量)で、周囲温度で1時間処理した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機相を水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をRP HPLCで精製した。凍結乾燥によって所望の生成物を得た。ES/MS m/z 410 (MH⁺)。

10

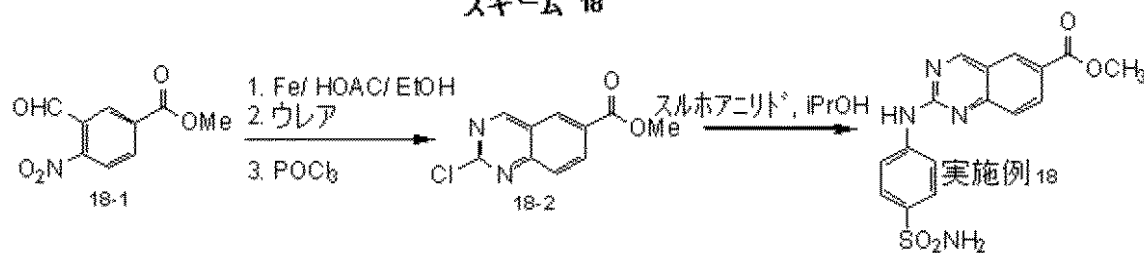
【0252】

実施例18：メチル-2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-カルボキシレート

対象化合物を下記：

【化32】

スキーム 18



20

一般スキーム 18 に従って製造した。

【0253】

工程1：メチル-3-ホルミル-4-アミノベンゾエート、18-1

エタノールと酢酸の1:1混合物にメチル-3-ホルミル-4-ニトロベンゾエート(1 当量)を加え、Fe粉末(3 当量)を複数回に分けて加えた。還元は1時間で完了した。反応混合物を濾過し、濃縮し、酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、濃縮してメチル-3-ホルミル-4-アミノベンゾエートを収率85%で得た。ES/MS m/z 180 (MH⁺)。

30

【0254】

工程2：メチル-2-ヒドロキシキナゾリン-6-カルボキシレート

メチル-3-ホルミル-4-アミノベンゾエート、18-1(1 当量)にウレア(5 当量)を加え、混合物を145℃に16時間加熱した。粗生成物に水を加え、沈殿固体を濾過してメチル-2-ヒドロキシキナゾリン-6-カルボキシレートを定量的収率で得た。ES/MS m/z 205 (MH⁺)。

40

【0255】

工程3：メチル-2-クロロキナゾリン-6-カルボキシレート、18-2

2-ヒドロキシキナゾリン-7-カルボキシレートにPOCl₃を加え、混合物を100℃に20分間加熱すると、反応が完了した。反応混合物に氷と水を加え、沈殿した固体を濾過し、高真空下で一晩乾燥させて、メチル-2-クロロキナゾリン-7-カルボキシレートを収率60%で得た。ES/MS m/z 223 (MH⁺)。

【0256】

工程4：メチル-2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-カルボキシレート

メチル-2-クロロキナゾリン-6-カルボキシレート(1 当量)にスルファニルアミ

50

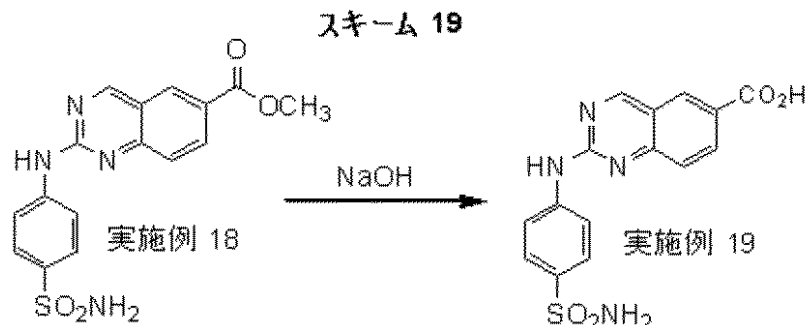
ド（１当量）とイソプロパノールを加え、混合物を９０℃で２時間加熱した。反応が完了した。反応混合物をＲＴに冷却し、濾過してメチル－２－（４－スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン－７－カルボキシレートを定量的収率で得た。ＥＳ／ＭＳ m/z ３５９（ MH^+ ）。

【０２５７】

実施例１９：メチル－２－（４－スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン－６－カルボン酸

対象化合物を下記：

【化３３】



一般スキーム 19 に従って製造した。

【０２５８】

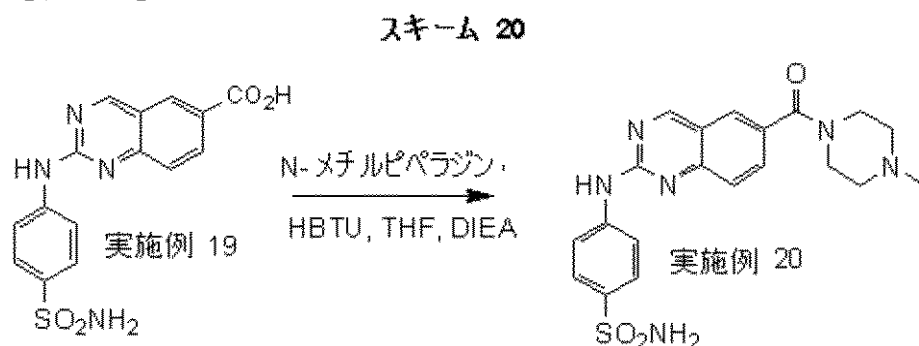
メチル－２－（４－スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン－７－カルボキシレート（実施例 18 の化合物）に 2 N 水酸化ナトリウム（４当量）と MeOH を加え、得られた混合物を 80℃ に 10 分間加熱した。鹼化が完了した。反応混合物を濃縮し、1 N HCl を加えると、メチル－２－（４－スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン－７－カルボン酸が HCl 塩として定量的収率で沈殿した。ＥＳ／ＭＳ m/z 344（ MH^+ ）。

【０２５９】

実施例 20：４－（６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）キナゾリン－２－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化３４】



一般スキーム 20 に従って製造した。

【０２６０】

２－（４－スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン－６－カルボン酸（実施例 19 から）（１当量）に N-メチルピペラジン、THF およびジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（４当量）および HBTU（２当量）を加え、混合物を RT で一晩撹拌した。カップリングが完了し、混合物を濃縮して酢酸エチルと水間で分配した。有機層を濃縮し、分取 HPLC で精製して、４－（６－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）キナゾリン－２－イルアミノ）ベンゼンスルホンアミドを収率 50% で得た。ＥＳ／ＭＳ m/z 427（ MH^+ ）。

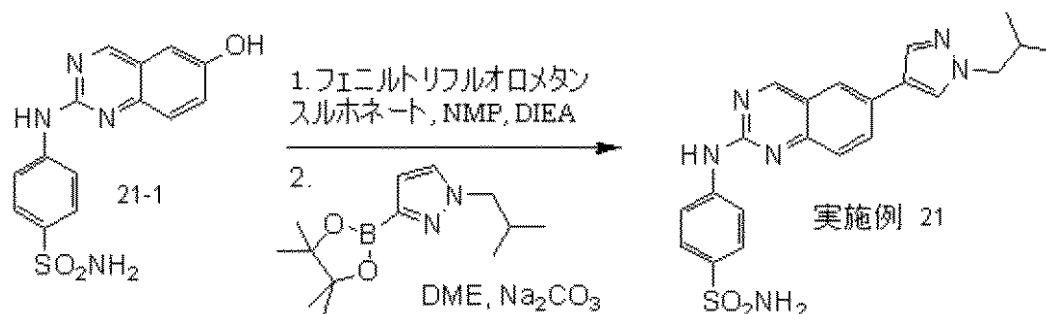
【0261】

実施例 21：4-（6-（1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化35】

スキーム 21



10

一般スキームに従って製造した。

【0262】

工程 1：2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

4-（6-ヒドロキシキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド、21-1（1当量）のNMP溶液にフェニルトリフルオロメタンスルホネート（1.2当量）とDIEA（2.5当量）を加え、反応混合物を一晩周囲温度で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させて濃縮した。粗生成物にDCMとMeOH数滴を加えた。形成された白色固体を濾過して2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを収率80%で得た。ES/MS m/z 447 (MH^+)。

20

【0263】

工程 2：4-（6-（1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート（1当量）のDME溶液に2M炭酸ナトリウム溶液と1-イソブチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（3当量）およびPd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂（0.05当量）を加え、混合物を10分間120℃でマイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を濃縮して4-（6-（1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミドを得た。ES/MS m/z 423 (MH^+)。

30

【0264】

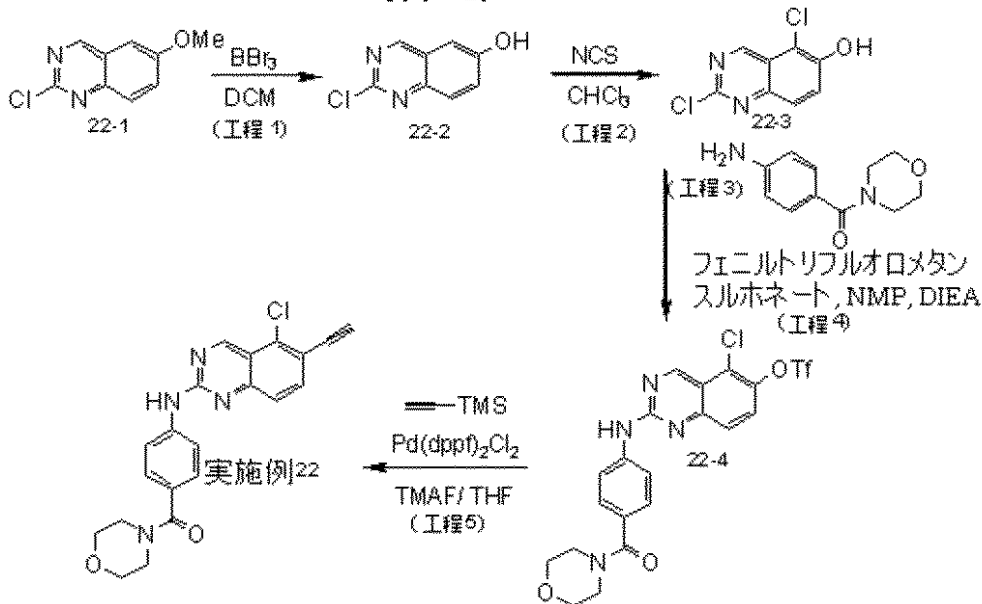
実施例 22：（4-（5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）（モルホリノ）メタノン

対象化合物を下記：

40

【化 3 6】

スキーム 22



一般スキーム 22 に従って製造した。

【0265】

工程 1：2-クロロキナゾリン-6-オール、22-2

DCM 中 2-クロロ-6-メトキシキナゾリン、22-1 にボロントリブromide (2 当量) を加え、混合物を 40℃ で 16 時間加熱した。LC/MS によるとメチルエーテルの脱保護が完了している。混合物を濃縮し、固体を濾過し、水/水で洗浄し、固体を高真空下で乾燥させて、2-クロロキナゾリン-6-オールを得た。ES/MS m/z 181 (MH^+)。

【0266】

工程 2：2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール、22-3

クロホルム中 2-クロロキナゾリン-6-オール、22-2 (1 当量) に N-クロロスクシンイミド (1 当量) を加え、混合物を 40℃ に 16 時間加熱した。反応が完了して、2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オールを得たことが LC/MS によって観察され、構造を ^1H NMR で確認した。混合物を濃縮し、シリカゲルで精製して生成物を得た。ES/MS m/z 215 (MH^+)。

【0267】

工程 3：2-クロロ 5-ブromoキナゾリン-6-オール

クロホルム中 2-クロロキナゾリン-6-オール、22-2 (1 当量) に N-bromoスクシンイミド (1 当量) を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応が完了して、2-クロロ 5-ブromoキナゾリン-6-オールを得たことが LC/MS によって観察され、構造を ^1H NMR で確認した。混合物を濃縮し、シリカゲルプラグを通して、生成物を定量的収率で得た。ES/MS m/z 260 (MH^+)。

【0268】

工程 4：(4-(5-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン

イソプロパノール中 2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール、22-3 (1 当量) に (4-アミノフェニル)(モルホリノ)メタノン (1 当量) を加え、反応混合物を 90℃ に 1 時間加熱した。LC/MS によると反応が完了した。混合物を濃縮し、さらに精製することなく使用した。ES/MS m/z 386 (MH^+)。

【0269】

工程 5：5-クロロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート、22-4

10

20

30

40

50

(4-(5-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン(1当量)のNMP溶液にフェニルトリフルオロメタンスルホネート(1.2当量)およびDIEA(2.5当量)を加え、反応混合物を一晩周囲温度で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物に塩化メチレンとMeOH数滴を加えた。形成した白色固体を濾過して、5-クロロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを収率80%で得た。ES/MS m/z 517 (MH^+)。

【0270】

工程6：(4-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン

4:1 DMFとTEA中5-クロロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート、22-4(1当量)にTMSアセチレン(4当量)とヨウ化銅(0.2当量)およびPd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂(0.2当量)を加え、混合物を10分間120℃でマイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を濃縮して、(4-(5-クロロ-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル(モルホリノ)メタノンを得た。ES/MS m/z 465 (MH^+)。粗生成物にTHFとテトラメチルフッ化アンモニウム(1当量)を加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。これを酢酸エチルと水間で分配し、有機層を濃縮し、分取HPLCで精製して、(4-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノンを得た。ES/MS m/z 393 (MH^+)。

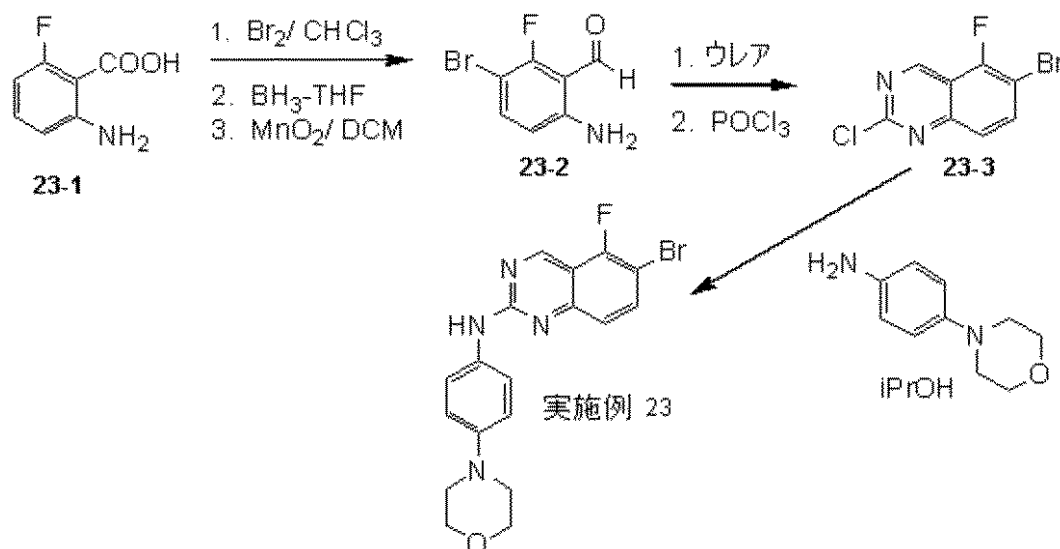
【0271】

実施例23：6-ブロモ-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記：

【化37】

スキーム23



一般スキーム23に従って製造した。

【0272】

工程1：6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸

クロロホルム中2-アミノ-6-フルオロ安息香酸、23-1(1当量)に、0℃で臭素(1.2当量)を滴下し、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。LC/MSによって、6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(47%)の形成が、2-アミノ-3

ーブロモ-6-フルオロ安息香酸 (22%) および 2-アミノ-3, 5-ジブロモ-6-フルオロ安息香酸 20% および 残留出発物質 9% と共に観察された。異性体の構造を ^1H NMR で確認した。反応混合物を濃縮し、濾過し、固体をクロロホルムで洗浄して、オフホワイト色固体として得た。粗混合物を精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 235 (MH^+)。

【0273】

工程 2: (6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノール

炎熱乾燥させたフラスコ中で、工程 1 の THF 中粗混合物に、0℃ で ボラン-THF 複合体 (4 当量) を滴下した。混合物を周囲温度とし、16 時間攪拌した。LC/MS によって (6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノールの形成が観察された。反応混合物を濃縮し、粗生成物を水と酢酸エチル間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。粗黄色油状物をシリカゲルで精製し、(6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノールの形成を ^1H NMR で確認した。ES/MS m/z 218 (MH^+)。

10

【0274】

工程 3: 6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド、23-2

塩化メチレン中 (6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノール (1 当量) に二酸化マンガン (8 当量) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒドの形成が LC/MS によって確認された。混合物を濾過し、濾液を濃縮して 6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒドを得た。ES/MS m/z 218 (MH^+)。

20

【0275】

工程 4: 6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-オール

メチル 6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド、23-2 (1 当量) にウレア (8 当量) を加え、混合物を 180℃ に 1 時間加熱した。粗生成物に水を加え、沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-オールを得た。ES/MS m/z 242 (MH^+)。

【0276】

工程 5: 6-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロキナゾリン、23-3

6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-オールに POCl_3 を加え、混合物を 100℃ に 2 時間加熱すると、反応が完了した。反応混合物に氷と水を加え、沈殿した固体を濾過し、高真空下で一晩乾燥させて、6-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロキナゾリンを得た。ES/MS m/z 260 (MH^+)。

30

【0277】

工程 6: 6-ブロモ-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン

6-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロキナゾリン、23-3 (1 当量) のイソプロパノール溶液に、4-モルホリノアニリン (1 当量) を加え、混合物を 90℃ に 1 時間、密封管中で加熱した。LC/MS によると SNAR が完了し、分取 HPLC によって精製して、6-ブロモ-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミンを定量的収率で得た。ES/MS m/z 403 (MH^+)。

40

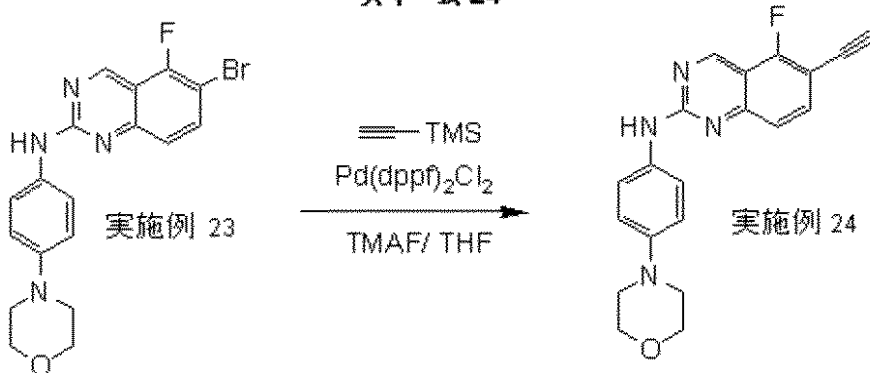
【0278】

実施例 24: 6-エチニル-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル) キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記:

【化 3 8】

スキーム 24



10

一般スキーム 24 に従って製造した。

【0279】

4 : 1 DMF と TEA 中 6-ブロモ-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミン（実施例 20 の化合物）（1 当量）に TMS アセチレン（4 当量）およびヨウ化銅（0.2 当量）および $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ 、 CH_2Cl_2 （0.2 当量）を加え、混合物を 10 分間 120℃ でマイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を濃縮して、6-エチニル-5-フルオロ-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 420 (MH^+)。粗生成物に THF とテトラメチルフッ化アンモニウム（1 当量）を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。これを酢酸エチルと水間で分配し、有機層を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC で精製して、(4-(5-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノンを得た。ES/MS m/z 349 (MH^+)。

20

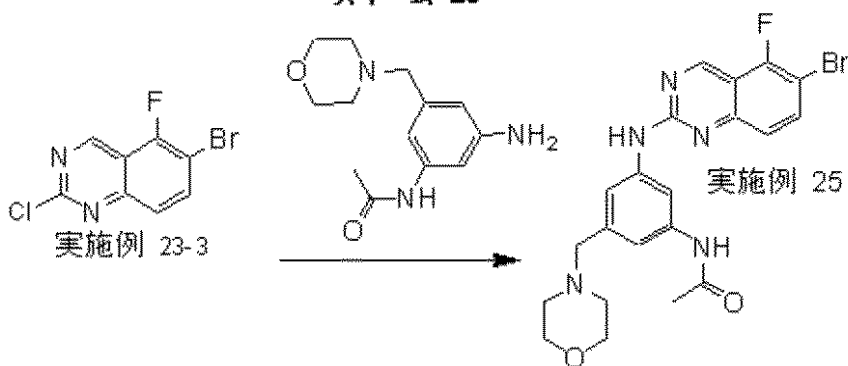
【0280】

実施例 25 : N-(3-(6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 3 9】

スキーム 25



30

40

一般スキーム 25 に従って製造した。

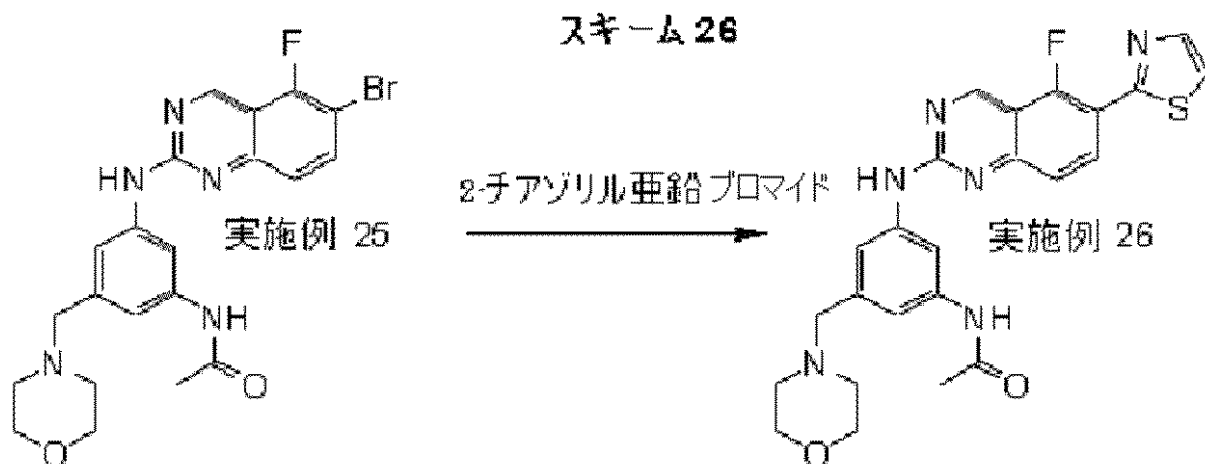
化合物 N-(3-(6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミドを、実施例 23 と同様の方法で製造した。

【0281】

実施例 26 : N-(3-(5-フルオロ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 4 0】



10

一般スキーム 26 に従って製造した。

【0282】

N-(3-(6-ブromo-5-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド(実施例 25 から)(1 当量)に 2-チアゾリル亜鉛ブロマイドの THF 溶液を加え、混合物を 120℃で 10 分間マイクロウェーブ照射した。N-(3-(5-フルオロ-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミドの形成を LC/MS によって確認した。これを濃縮し、分取 HPLC で精製して、生成物を得た。ES/MS m/z 479 (MH^+)。

20

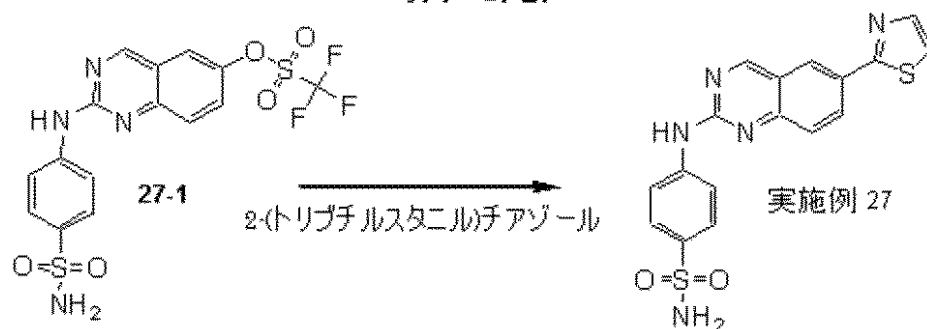
【0283】

実施例 27: 4-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記:

【化 4 1】

スキーム 27



30

一般スキーム 27 に従って製造した。

【0284】

DMF 中 2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(実施例 18 の工程 1 に従って製造した)(1 当量)に 2-(トリブチルスタニル)チアゾール(3 当量)と TEA(6 当量)を加えた。混合物を 120℃で 10 分間マイクロウェーブ照射した。LC/MS によって、4-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドの形成が示された。後処理後、粗混合物を分取 HPLC で精製して、4-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドを得た。ES/MS m/z 384 (MH^+)。

40

【0285】

実施例 28: 5-クロロ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イ

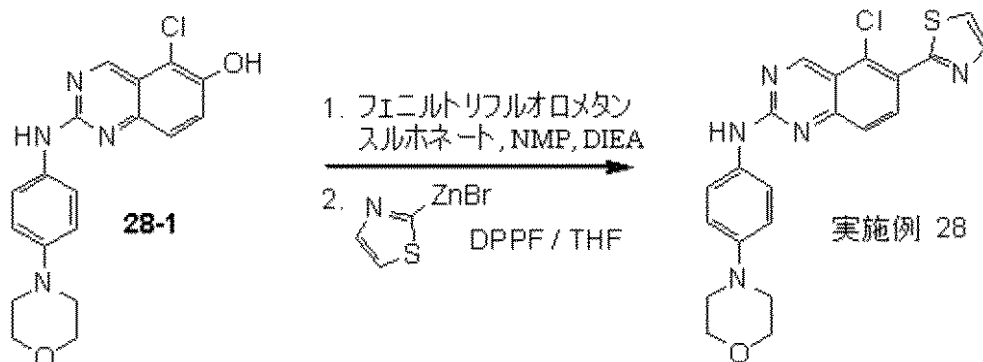
50

ル) キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記：

【化 4 2】

スキーム 28



一般スキーム 28 に従って製造した。

【0286】

工程 1：5-クロロ-2-(4-(モルホリノフェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

合成について、実施例 22 参照。ES/MS m/z 489.1 (MH^+)。

工程 2：5-クロロ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン

5-クロロ-2-(4-(モルホリノフェニルアミノ)キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (1 当量)、2-チアゾリル亜鉛ブロマイド (5 当量、THF 中 0.5 M 溶液) および $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.2 当量) の THF 混合物を 20 分間 120 °C でマイクロウェーブ照射した。LC-MS によって 2 種の生成物の 1:1 での形成が示される。反応混合物を濃縮し、半分取 HPLC で精製して 5-クロロ-N-(4-モルホリノフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンを収率 25% で得た。ES/MS m/z 424.1 (MH^+)。

反応の二次生成物を N-(4-モルホリノフェニル)-5,6-ジ(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンと同定した。ES/MS m/z 473.0 (MH^+)。

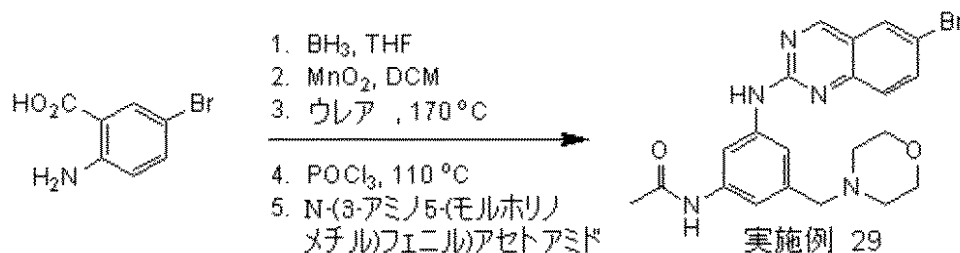
【0287】

実施例 29：N-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 4 3】

スキーム 29



一般スキーム 29 に従って製造した。

化合物 N-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(モルホリノメチル)フェニル)アセトアミドを実施例 9 に使用したものと同様の合成法によって製造した。ES/MS m/z 456.0 (MH^+)。

【0288】

10

20

30

40

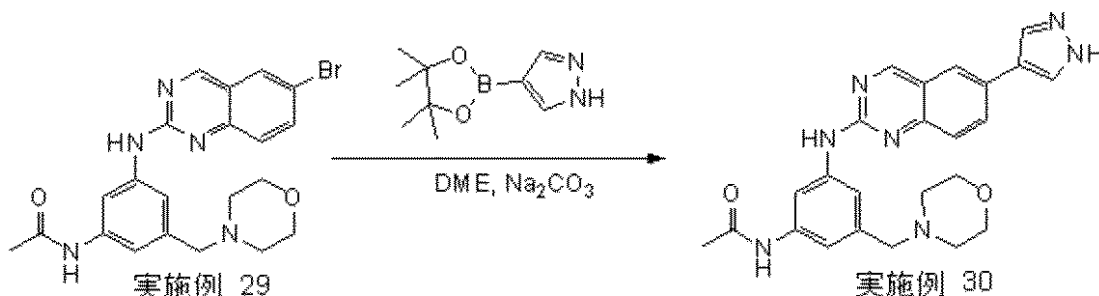
50

実施例 30：N-（3-（6-（1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）-5-（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 4 4】

スキーム 30



10

一般スキームに 30 従って製造した。

【0289】

N-（3-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド（実施例 29 から）（1 当量）の DME 溶液に、2 M 炭酸ナトリウム溶液と 4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（3 当量）および Pd（dppf）₂Cl₂・CH₂Cl₂（0.05 当量）を加え、混合物を 10 分間 120℃でマイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、半分取 HPLC で精製して、N-（3-（6-（1H-ピラゾール-4-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）-5-（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミドを収率 25% で得た。ES/MS m/z 444.3（MH⁺）。N-（3-（モルホリノメチル）-5-（キナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）アセトアミドを副生成物として単離した。ES/MS m/z 378.2（MH⁺）。

20

【0290】

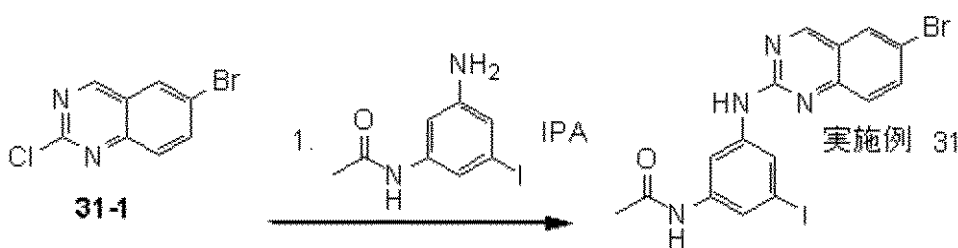
実施例 31：N-（3-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-ヨードフェニル）アセトアミド

30

対象化合物を下記：

【化 4 5】

スキーム 31



40

一般スキーム 31 に従って製造した。

【0291】

6-ブロモ-2-クロロキナゾリン、31-1（1 当量）と N-（3-アミノ-5-ヨードフェニル）アセトアミド（1 当量）の 2-プロパノール混合物を 110℃で一晩加熱した。生成物が反応混合物中で沈殿した。沈殿物を濾過し、洗浄し、真空下で乾燥させて、純粋な生成物を黄色固体として収率 99% で得た。ES/MS m/z 482.9（MH⁺）。

【0292】

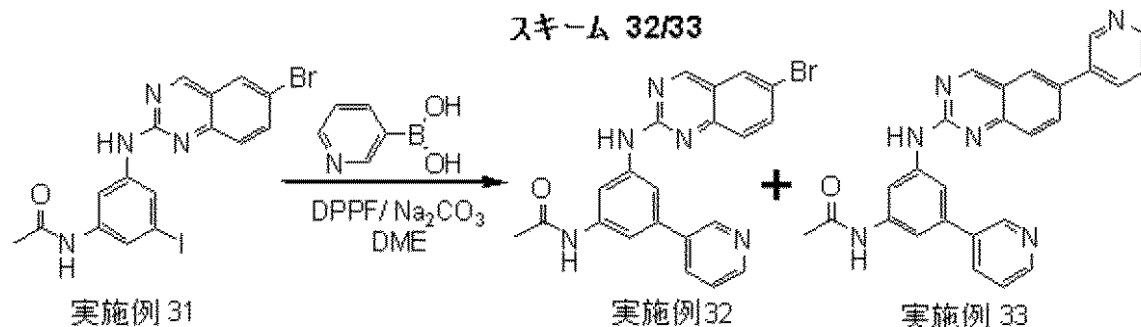
実施例 32：N-（3-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（ピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド；および

50

実施例 33：N-（3-（ピリジン-3-イル）-5-（6-（ピリジン-3-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 4 6】



一般スキーム 32 / 33 に従って製造した。

【0293】

DME 中実施例 26（1 当量）の化合物に、2 M 炭酸ナトリウム溶液、3-ピリジルボロン酸（2 当量）および Pd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂（0.05 当量）を加え、混合物を 10 分間 120℃ でマイクロウェーブ照射した。LC-MS によって 2 種の生成物の形成が示される。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、半分取 HPLC で精製して、N-（3-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（ピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミドを収率 60% で得た。ES/MS m/z 434.1（MH⁺）。

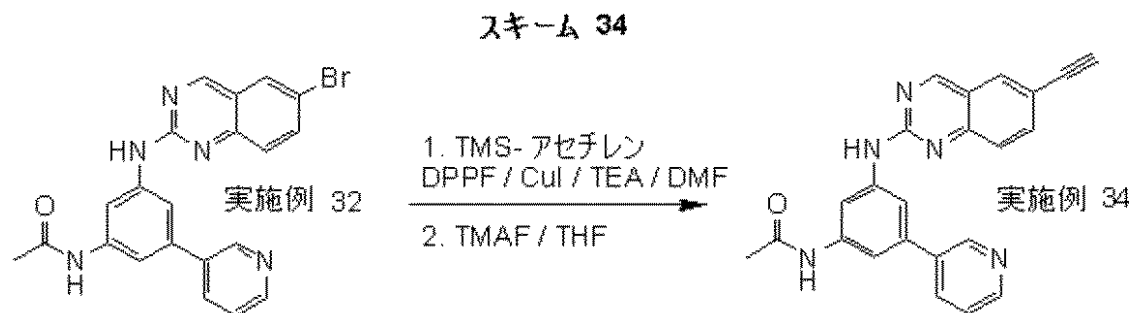
この反応の二次生成物（実施例 33）を N-（3-（ピリジン-3-イル）-5-（6-（ピリジン-3-イル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）アセトアミドと同定した。ES/MS m/z 433.2（MH⁺）。

【0294】

実施例 34：N-（3-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（ピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 4 7】



一般スキームに 34 従って製造した。

【0295】

4：1 の DMF と TEA 中 N-（3-（6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（ピリジン-3-イル）フェニル）アセトアミド（1 当量）に、TMS アセチレン（4 当量）とヨウ化銅（0.2 当量）および Pd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂（0.05 当量）を加え、混合物を 10 分間 120℃ でマイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を濃縮して、N-（3-（ピリジン-3-イル）-5-（6-（（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）アセトアミドを得た。ES/MS m/z 452.1（MH⁺）。粗生成物に THF とテトラメチルフッ化アンモニウム（1 当量）を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。これを酢酸エチルと水間で分配し、有機層を濃縮し、半分取 HPLC で精製して N-

(3-(6-エチルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミドを得た。ES/MS m/z 380.1 (MH^+)。

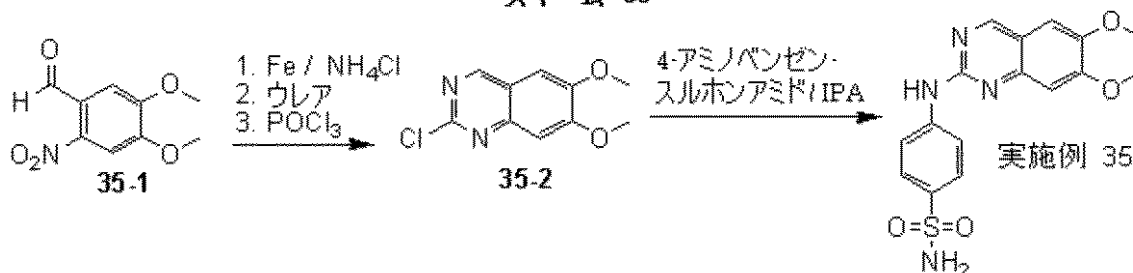
【0296】

実施例 35：4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化 48】

スキーム 35



10

一般スキーム 35 に従って製造した。

【0297】

工程 1：2-アミノ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド

4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (1 当量) のエタノールと水 (2 : 1) 溶液に塩化アンモニウム (10 当量) を加えた。溶液を 90℃ で加熱し、次いで鉄粉末 (4 当量) を複数回に分けて添加した。反応混合物を 90℃ で 30 分間加熱し、冷却し、DCM で希釈し、珪藻土で濾過した。有機層を水層から分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させて、生成物を収率 93% で得た。ES/MS m/z 182.1 (MH^+)。

20

【0298】

工程 2：6,7-ジメトキシキナゾリン-2-オール

2-アミノ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド (1 当量) (工程 1 から得た) とウレア (15 当量) を 175℃ に、激しく攪拌しながら 2 時間加熱した。反応物を RT に冷却させ、水を加えた。固体沈殿物が形成し、これを濾過によって回収し、空気乾燥させて 6,7-ジメトキシキナゾリン-2-オールを褐色固体として収率 40% で得た。ES/MS m/z 207.0 (MH^+)。

30

【0299】

工程 3：2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン、35-2

粗 6,7-ジメトキシキナゾリン-2-オールをオキシ塩化リン ($POCl_3$) 原液中、110℃ で 2 時間加熱した。得られた混合物を RT に冷却し、真空下で濃縮してほぼ乾燥させた。氷水を加え、重炭酸ナトリウムを用いて pH を ~6 に調節した。DCM で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で濃縮して 2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンを褐色固体として得た。ES/MS m/z 225.0 (MH^+)。

【0300】

工程 4：4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (1 当量) と 4-アミノベンゼンスルホンアミド (1 当量) のイソプロパノール混合物を 90℃ で 16 時間加熱した。生成物が反応混合物中で沈殿し、これを濾過によって分離し、洗浄し、乾燥させて純粋な生成物を黄色固体として収率 87% で得た。ES/MS m/z 361.0 (MH^+)。

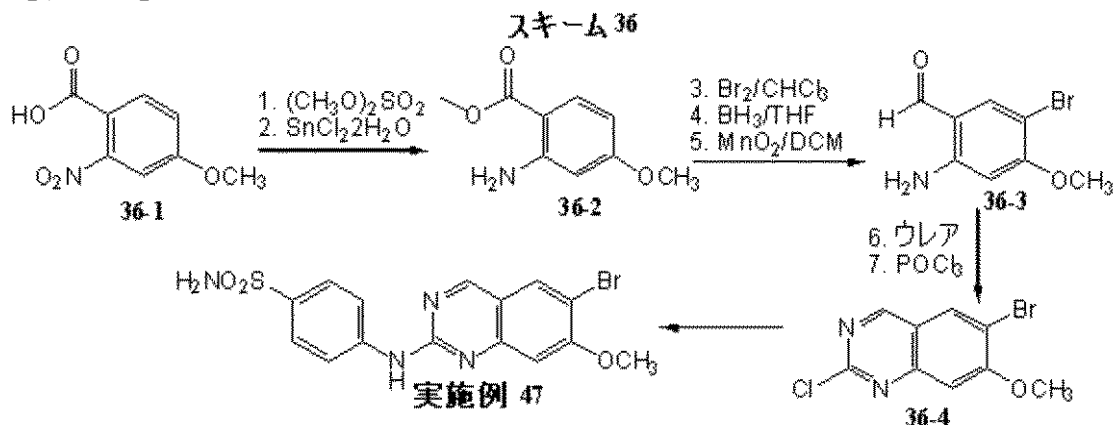
【0301】

実施例 47：4-(6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

50

【化 4 9】



10

一般スキーム 36 に従って製造した。

【0302】

工程 1：メチル 4-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 36-1 の THF 0.4 M 溶液に、氷冷下、TEA (6.0 当量) を加え、次いで硫酸ジメチル (4.0 当量) を加えた。得られた混合物を 0℃ で 1 時間、次に周囲温度で一晩撹拌した。LCMS によって、生成物への約 90% の変換が示された。溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムと塩水で連続的に洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥溶液の濃縮によって、所望の生成物をオフホワイト色固体として収率 94% で得た。生成物の構造をプロトン NMR スペクトルで確認した。

20

【0303】

工程 2：メチル-2-アミノ-4-メトキシベンゾエート、36-2

メチル 4-メトキシ-2-ニトロベンゾエートの DMF 0.4 M 溶液に、氷浴中で塩化スズ (II) 二水和物 (7.0 当量) を加えた。混合物を周囲温度で一晩撹拌し、酢酸エチルで希釈した (ニトロ化合物 1 mM あたり 40 mL 酢酸エチル)。TEA (14 当量) を加え、得られた白色懸濁液を 1 時間撹拌し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで濯いだ。合併した有機相を水、次に塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥有機相の濃縮によって、所望の生成物を収率 95% で得た。ES/MS m/z 182 (MH⁺)。

30

【0304】

工程 3：メチル-2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンゾエート

メチル-2-アミノ-4-メトキシベンゾエート、36-2 のクロロホルム 0.06 M 溶液に臭素 (クロロホルム中 0.05 M 溶液として 1.0 当量) を滴下漏斗で加えた。得られた混合物を RT で 3 時間撹拌した。LCMS データによって、臭素化反応が約 72% 変換に進行したことが示された。得られた白色沈殿物を濾過によって回収し、DCM で十分に洗浄し、空気乾燥させてメチル-2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンゾエートをその HBr 塩として得た。収率：70%。ES/MS m/z 260/262 (MH⁺)。

40

【0305】

工程 4：(2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノール

メチル-2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンゾエートの THF 0.25 M 懸濁液に、氷浴中でゆっくりとボラン (1.0 M THF 溶液として 4.5 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 48 時間撹拌した。混合物を 0℃ に冷却し、MeOH でクエンチし、そして濃縮して溶媒を除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、得られた有機相を水、次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して (2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル) メタノールを褐色油状物として得た。ES/MS m/z 214/216 (MH⁺)。

【0306】

50

工程 5：2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド、36-3

酸化マンガン（I V）（8 当量）を（2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシフェニル）メタノールの D C M 0.22 M 溶液に加えた。得られた懸濁液を周囲温度でアルゴン下、12 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土で濾過し、得られた濾過ケーキを D C M で洗浄した。合併した濾液を濃縮して生成物を褐色固体として収率 67% で得た。E S / M S m / z 230 / 232 (M H⁺)。

【0307】

工程 6：6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-オール

2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシベンズアルデヒド、36-3、（1 当量）とウレア（14 当量）の混合物を油浴中、アルゴン下で 2 時間、180℃ に加熱した。周囲温度に冷却した後、水を加えた。固体を濾過によって回収し、空気乾燥させて、生成物を収率 90% で得た。E S / M S m / z 255 / 257 (M H⁺)。

【0308】

工程 7：6-ブロモ-2-クロロ-7-メトキシキナゾリン、36-4

6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-オールのオキシ塩化リン 0.5 M 懸濁液を油浴中で 3 時間、110℃ に加熱した。混合物を R T に冷却させた。揮発物を減圧下で除去した。得られた残渣を氷水でトリチュレートした。得られた固体を濾過によって回収し、空気乾燥させて、生成物を収率 55% で得た。E S / M S m / z 273 / 275 (M H⁺)。

【0309】

工程 8：4-（6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

50 mg 36-4 の 2-プロパノール（1 mL）溶液にスルファニルアミド（1.0 当量）を加えた。反応物を 90℃ で 18 時間攪拌した。塩酸塩を真空濾過で回収し、空気乾燥させて粗生成物を得て、これをさらなる化学修飾に使用することができる。純粋な物質を H P L C 精製によって得た。E S / M S m / z 409 / 411 (M H⁺)。

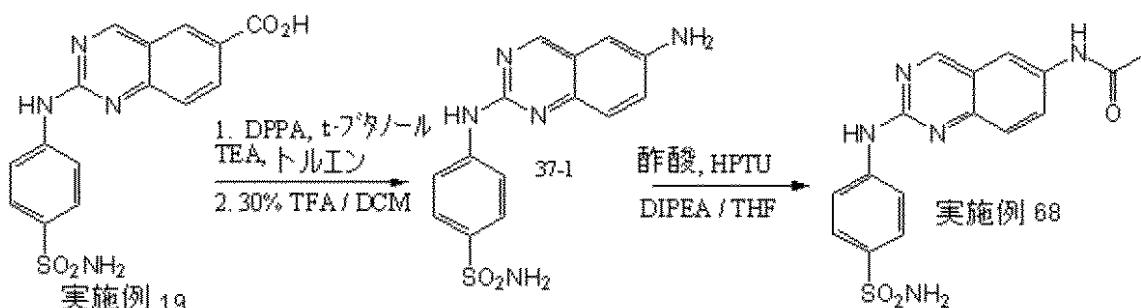
【0310】

実施例 68：N-（2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化 50】

スキーム 37



一般スキーム 37 に従って製造した。

【0311】

工程 1：2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イル tert-ブチルカルバメート

トルエン中 2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-カルボン酸（1 当量）（実施例 19 のとおりに製造）にジフェニルホスホリルアジド（D P P A）（1.2 当量）、tert-ブタノール（10 当量）および T E A（2 当量）を加えた。得られた混合物を 70℃ に 30 分間加熱し、次いでさらに 100℃ で加熱し、100℃ で一晚維持した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を半分取 H P L C で精製して、純粋な生成

物を得た。

【0312】

工程2：4-（6-アミノキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド、37-1

2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イルtert-ブチルカルバメートの30% TFA/DCM溶液をRTで30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた粗残渣を半分取HPLCで精製して、生成物を得た。

【0313】

工程3：N-（2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イル）アセトアミド

4-（6-アミノキナゾリン-2-イルアミノ）ベンゼンスルホンアミド、37-1（1当量）のTHF溶液に酢酸（5当量）、HBTU（4当量）およびDIEA（10当量）を加えた。得られた混合物をRTで48時間攪拌した。反応は完了しない。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、得られた希釈混合物を水、次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥混合物を濾過し、濃縮した。濃縮物を半分取HPLCで精製して、N-（2-（4-スルファモイルフェニルアミノ）キナゾリン-6-イル）アセトアミドを得た。

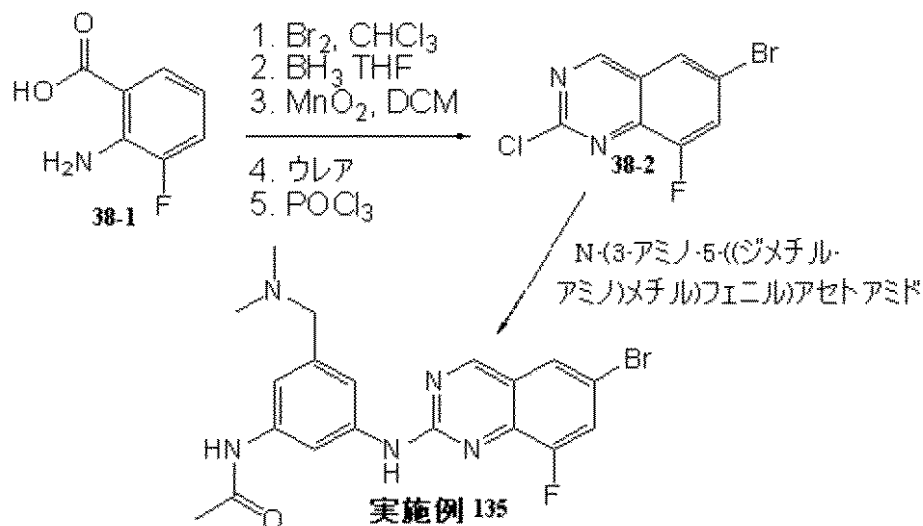
【0314】

実施例135：N-（3-（6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミド

対象化合物を下記：

【化51】

スキーム38



一般スキーム38に従って製造した。

【0315】

工程1：2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロ安息香酸

2-アミノ-3-フルオロ安息香酸、38-1（5g、32.2mmol）のクロロホルム（200mL）懸濁液に、臭素（1.1当量）のクロロホルム（125mL）溶液を滴下した。混合物をRTで16時間攪拌した。得られた白色固体を濾過によって回収し、濾液が無色になるまでDCMで十分に洗浄した。固体を空気乾燥させて、9.6g白色粉末を2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロ安息香酸のHBr塩として得た（収率95%）。ES/MS m/z 234/236 (MH⁺)。

【0316】

工程2：

THF（100mL）中上記中間体（30.6mmol）に、0℃でボロン-THF複合溶液（THF中1M、129mL、4当量）を加えた。得られた混合物をRTで40時

間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水（30 mL）をゆっくりと添加して過剰の反応剤をクエンチした。pH（～3）のクエンチした混合物を、重炭酸ナトリウム（飽和水溶液）を加えてpH7に調節した。混合物をDCMで抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗物質を白色固体として得た。ES/MS m/z 220/222 (MH⁺)。

【0317】

工程3：2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール

DCM（450 mL）中上記中間体（30.6 mmol）に二酸化マンガン（MnO₂、22 g、258 mmol）を加えた。得られた混合物をRT、アルゴン下で18時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過し、DCMで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、粗生成物（2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール（5.6 g）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 218/220 (MH⁺)。

10

【0318】

工程4：2-ヒドロキシキナゾリン

（2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール（5.6 g、23.7 mmol、工程3から得た）とウレア（21 g、15当量）の混合物を激しく攪拌しながら15分間175℃に加熱した。反応物をRTに冷却させ、水を加えた。固体沈殿物が形成し、これを濾過によって回収し、空気乾燥させて、2-ヒドロキシキナゾリンを明褐色固体として得た。

20

【0319】

工程5：6-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン、38-2

上記粗物質にオキシ塩化リン（POCl₃、20 mL）を加え、この混合物を110℃に30分間加熱した。混合物をRTに冷却させ、真空下で濃縮してほぼ乾燥させた。氷水を濃縮物に加え、得られた混合物のpHを重炭酸ナトリウムを用いて～6に調節した。pHを調節した混合物をDCMで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で濃縮して、所望の生成物、6-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロキナゾリンを明褐色粉末（1.63 g）として得た。

【0320】

工程6：N-（3-（6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミド

30

6-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン、38-2、N-（3-アミノ-5-（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アセトアミド（1当量）およびジオキサン中HCl（1当量）のイソプロパノール（2.5 mL）混合物を、75℃に16時間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄して有機不純物を除去し、重炭酸ナトリウム（水溶液）で水部をpH9に塩基性化し、次いで塩水を加えた。塩基性水溶液をクロロホルムで抽出した（3×）。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗生成物を得て、これをHPLCで精製した。

【0321】

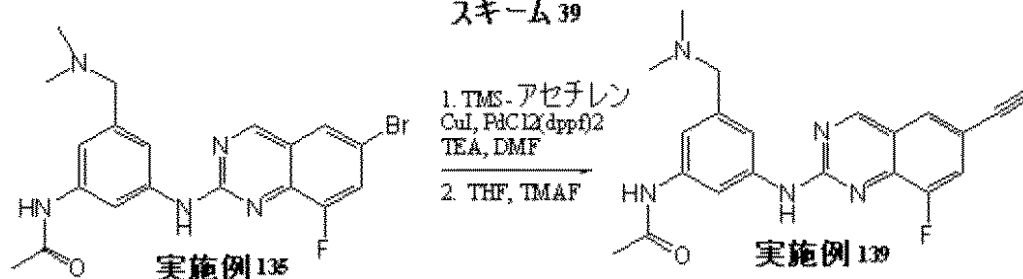
実施例139：N-（3-（（ジメチルアミノ）メチル）-5-（6-エチニル-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ）フェニル）アセトアミド

40

対象化合物を下記：

【化 5 2】

スキーム 39



一般スキーム 39に従って製造した。

10

【0322】

工程 1:

N-(3-(6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド(実施例 135から)、エチニルトリメチルシラン、ヨウ化銅(I)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄ジクロロパラジウム(II)、TEAおよびDMFの混合物(実施例7の工程1の反応に用いたものと同じ化学量論によって製造した)を120℃で8分間マイクロウェーブ照射する。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して粗残渣を得る。

20

【0323】

工程 2: N-(3-(8-フルオロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アセトアミド(実施例 139)

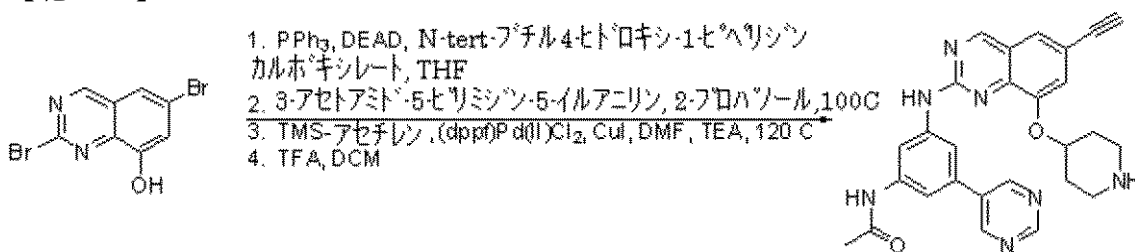
工程1の中間体にTHF、2-プロパノールおよびテトラメチルフッ化アンモニウムを、実施例7の工程2の反応に使用したのと同じ化学量論によって加える。混合物をRTで20分間攪拌する。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する(3×)。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗物質を得て、これをHPLCで精製して表題化合物を得た。

【0324】

実施例 216: N-(3-(6-エチニル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-2-イルアミノ)-5-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミド

30

【化 5 3】



【0325】

工程 1. 2,6-ジブロモ-8-(N-Boc-ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリンの製造

40

トリフェニルホスフィン(2.0当量)のTHF 0.30M溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(2.0当量)を加えた。混合物を周囲温度で15分間攪拌した。N-Tert-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート(4.0当量)を加えた。混合物を周囲温度で15分間攪拌した。2,6-ジブロモ-8-ヒドロキシキナゾリン(1.0当量)を加えた。混合物をさらに24時間攪拌した。粗混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(2:1ヘキサン:EtOAc)で精製し、濃縮して所望の生成物を得た。

【0326】

工程 2. 置換

50

2, 6-ジブロモ-8-(N-Boc-ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリンの2-プロパノール 0.30 M溶液に3-アセトアミド-5-ピリミジン-5-イルアニリン(1.0当量)を加えた。反応物を100℃で14時間攪拌した。粗混合物を濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0327】

工程3. 菌頭および脱シリル化

工程2の生成物を実施例281の工程2と同様に処理し、さらに精製することなく工程4に進めた。

【0328】

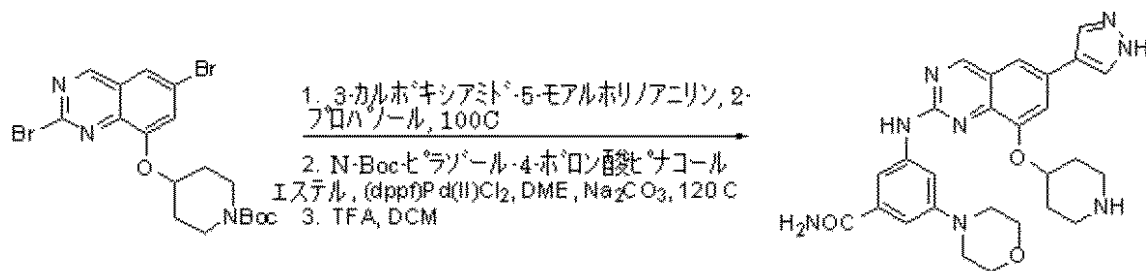
工程4. 脱保護

工程3の生成物を十分量の1:1 DCM:TFAに溶解させて、0.20 M溶液を調製した。混合物を30分間周囲温度で攪拌し、濃縮した。粗生成物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥させて、所望の生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 480 (MH^+)。

【0329】

実施例220: 3-モルホリノ-5-(8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド

【化54】



【0330】

工程1. 置換

実施例283の工程1の生成物の2-プロパノール 0.30 M溶液に3-カルボキサミド-5-モルホリノアニリン(1.0当量)を加えた。反応物を100℃で14時間攪拌した。粗混合物を濃縮し、さらに精製することなく使用した。

【0331】

工程2. 鈴木

工程1の生成物(1.0当量)のDME 0.10 M溶液にN-Boc-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(4.0当量)、DCMの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄]ジクロロパラジウム(II)錯体(0.10当量)および炭酸ナトリウム(5.0当量)2.0 M水溶液を加えた。反応物を120℃で10分間マイクロウェーブ照射した。混合物をTHFで希釈し、濾過し、濃縮して、精製することなく工程4に進めた。

【0332】

工程3. 脱保護

工程2の生成物を十分量の1:1 DCM:TFAに溶解させて、0.20 M溶液を調製した。混合物を30分間周囲温度で攪拌し、濃縮した。粗生成物を逆相HPLCで精製し、凍結乾燥させて、所望の生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES/MS m/z 515 (MH^+)。

【0333】

実施例229: 3-モルホリノ-5-(8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド

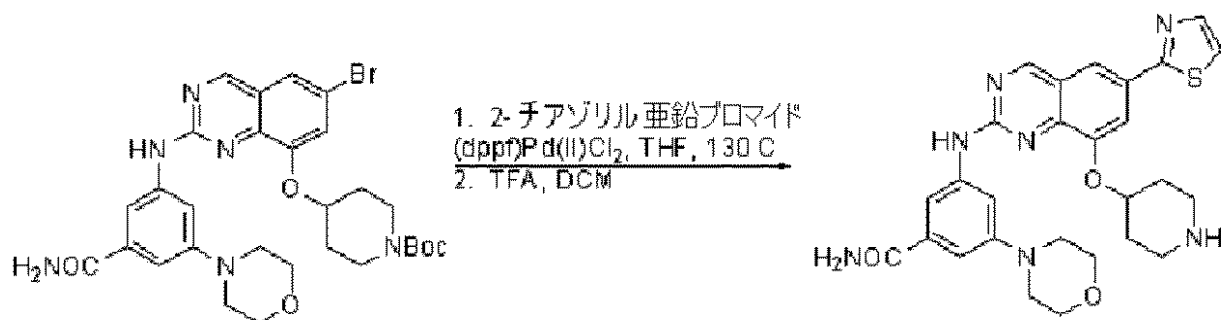
10

20

30

40

【化 5 5】



10

【0334】

工程 1. 根岸

実施例 284 の工程 1 の生成物にシアン化亜鉛 (I I) (4.0 当量) と DCM の [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) 鉄] ジクロロパラジウム (I I) 錯体 (0.10 当量) を加えた。反応物を 130 °C で 10 分間マイクロウェーブ照射した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水性 EDTA pH ~ 9 バッファーで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して所望の生成物を得た。

【0335】

工程 2. 脱保護

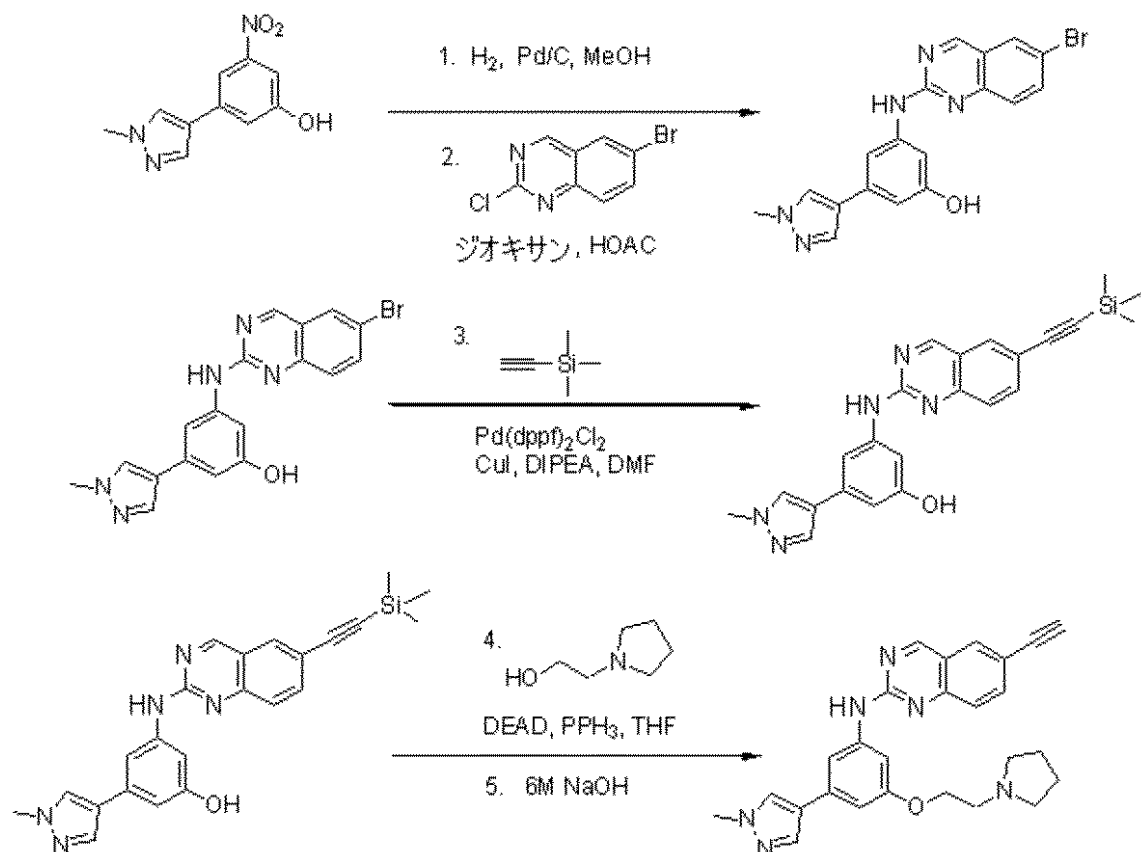
工程 1 の生成物を十分量の 1 : 1 DCM : TFA に溶解させて 0.20 M 溶液を調製した。混合物を 30 分間周囲温度で攪拌し、濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、所望の生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。ES / MS m / z 532 (MH⁺)。

20

【0336】

実施例 459 : 6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン
対象化合物を下記：

【化 5 6】



30

40

50

一般スキームに従って製造した。

【0337】

工程1：3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール

出発粗物質3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール(7.04 g、32 mmol)に10% Pd炭素(2.1 g、30重量%)をアルゴン下に加えた。アルゴン下、シリンジで注意深く95 mL メタノールを加えた。この反応混合物に水素バルーンを加え、脱気と再充填を6回行った。反応物を室温で22時間、またはLCで確認するまで攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、アルゴン下セライトで濾過し、酢酸エチルとメタノール1:1溶液で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノールを粗物質として得た(8.0グラム)。ES/MS m/z 190 (MH⁺)。 10

【0338】

工程2：3-(6-ブロモナフタレン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール

3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール(2.6 g、13.68 mmol)の20 mL ジオキサン反応混合物に、6-ブロモ-2-クロロキナゾリン(1.75 g、7.20 mmol)と酢酸(1.73 mL、28.8 mmol)を加えた。反応溶液を95-100℃で60時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物に30 mL ジオキサンを加え、冷却させ、固体を濾取し、濾液(生成物)を濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮して、3-(6-ブロモナフタレン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール(1.13グラム)を得た。ES/MS m/z 396/398 (MH⁺)。さらなる精製を分取HPLCによって行うことができ、凍結乾燥させてTFA塩を製造することができる。 20

【0339】

工程3：3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノール

3-(6-ブロモナフタレン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール(1.13 g、2.85 mmol)の7 mL DMF反応混合物に、Pd(dppf)₂Cl₂(232 mg、0.28 mmol)、CuI(119 mg、0.622 mmol)、エチニルトリメチルシラン(838 mg、8.55 mmol)、そして最後にN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(DIPEA)(1.5 mL、8.55 mmol)を加えた。この反応混合物を95℃で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。DMFのほとんどを濃縮し、350 mL 酢酸エチル、75 mL 飽和重炭酸ナトリウムを加え、短時間攪拌した。混合物はエマルジョンを形成し、これをセライトで濾過して、100 mL 酢酸エチルを流した。有機層を抽出し、水、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、2"×3"シリカゲルプラグで濾過し、酢酸エチルを流し、真空下で濃縮して3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノール(1.20グラム)を得た。ES/MS m/z 414 (MH⁺)。 30 40

【0340】

工程4：N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン

トリフェニルホスフィン(32 mg、0.12 mmol)の0.5 mL THF反応混合物に2-(ピロリジン-1-イル)エタノール(17.3 mg、0.15 mmol)を加え、次いでDEAD(21 mg、0.12 mmol)を加え、室温で10分間攪拌する。上記反応混合物を3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノール(24.8 mg、0.06 mmol)に加え、室温で20時間、またはLCMSによって確認するまで 50

攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してN-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンを粗残渣として得て、次の工程に使用した。ES/MS m/z 511 (MH⁺)。

【0341】

工程5：6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン

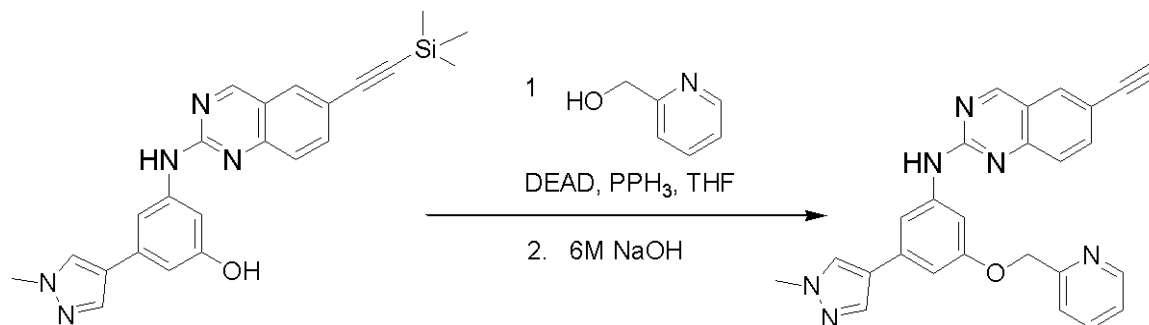
N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン(0.06 mmol)の1 ml DMF粗反応混合物に6 M NaOH(0.06 ml、0.36 mmol)を加え、室温で10分間攪拌し、LCMSで確認した。脱保護が不完全であれば、さらに6 M NaOHを加えて10分で再確認する。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミンをTFA塩(4.4 mg)として得たES/MS m/z 439 (MH⁺)。

【0342】

実施例536：6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記：

【化57】



一般スキームに従って製造した。

【0343】

工程1：N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノール(24.8 mg、0.06 mmol)の0.4 mL THF反応混合物にピリジン-2-イルメタノール(16.5、0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン(32 mg、0.12 mmol)、次いで最後にDEAD(21 mg、0.12 mmol)を加える。反応混合物を室温で20時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。反応が行われないとき、さらにDEAD(10.5 mg、0.06 mmol)を加え、室温で1~2時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮してN-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンを粗残渣として得て、これを次の工程に使用した。ES/MS m/z 505 (MH⁺)。

【0344】

工程2：6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン

N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イル

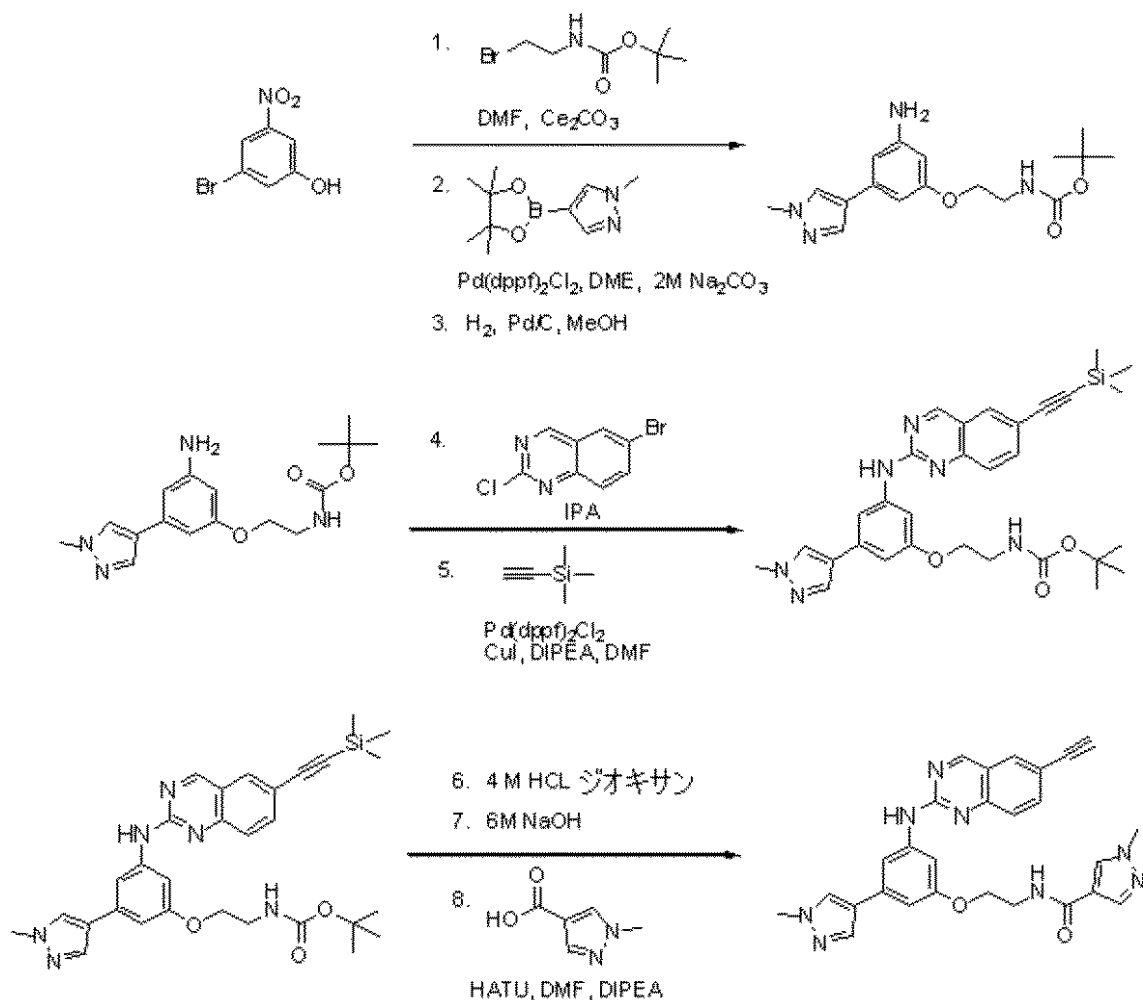
メトキシ)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン(0.06 mmol)の1.2 mL DMF粗反応混合物に6 M NaOH(0.125 mL、0.75 mmol)を加え、室温で10分間攪拌し、LCMSで確認した。脱保護が不完全であれば、さらに6 M NaOHを加えて10分で再確認する。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミンをTFA塩として得た(5.6 mg)。ES/MS m/z 433 (MH⁺)。

【0345】

実施例469：N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

対象化合物を下記：

【化58】



一般スキームに従って製造した。

【0346】

工程1：tert-ブチル 2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメート

3-ブロモ-5-ニトロフェノール(4.0 g、18.35 mmol)の40 mL DMF反応混合物に炭酸セシウム(12.0 g、367. mmol)を加え、室温で30分間攪拌する。上記反応混合物にtert-ブチル 2-ブロモエチルカルバメート(6.16 g、27.5 mmol)を加え、アルゴンバルーンでキャップをし、40℃で18時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。DMFを約半分に濃縮し、500 mL 酢酸エチルを加え、有機層を1 M NaOH(3×)、水、飽和NaClで洗浄し、Na

10

20

30

40

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗tert-ブチル2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメート(6.6グラム)を得て、これを次の反応に使用した。

【0347】

工程2: tert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメート

上記粗tert-ブチル2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメート(6.6g、18.28mmol)の125mL DME反応混合物に、Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (1.2g、1.46mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(5.7g、27.4mmol)を加え、最後に2M Na $_2$ CO $_3$ (41.3mL、82.5mmol)を加えた。この反応混合物を100℃で2時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。ほとんどのDMEを濃縮し、600mL 酢酸エチル、100mL 水を加え、短時間攪拌する。混合物はエマルジョンを形成し、これを濾過した。有機層を抽出し、1M NaOH(2×)、水、飽和NaClで洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してtert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメート(6.2グラム)を得た。ES/MS m/z 363(MH $^+$)。

10

【0348】

工程3: tert-ブチル2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルカルバメート

実施例459の工程1と同様に、tert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)エチルカルバメートを出発物質として用いる。ES/MS m/z 333(MH $^+$)。

20

【0349】

工程4: tert-ブチル2-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルカルバメート

ガラス・ボンベ中tert-ブチル2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルカルバメート(5.53g、16.66mmol)の50mL IPA反応混合物に、6-ブロモ-2-クロロキナゾリン(3.9g、16.66mmol)を加え、密閉した。反応溶液を95-100℃で22時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物に20mL IPAを加え、冷却させ、固体(生成物)を回収し、IPAで2回洗浄する。粗固体を真空下で乾燥させて、tert-ブチル2-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルカルバメート、(6.88グラム)を得た。ES/MS m/z 539/541(MH $^+$)。さらなる精製を分取HPLCで行うことができ、凍結乾燥によってTFA塩を製造することができる。

30

【0350】

工程5: tert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルカルバメート

tert-ブチル2-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルカルバメート(6.0g、11.13mmol)の38mL DMF反応混合物にPd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (1.09g、1.36mmol)、CuI(529mg、2.78mmol)、エチニルトリメチルシラン(3.3g、33.4mmol)を加え、最後にDIPEA(5.81mL、33.4mmol)を加えた。この反応混合物を95℃で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。BOC基は部分的に除去されることがあり、そうであればジ-tert-ブチルジカルボネート(1.5g、6.88mmol)を加え、室温で30分攪拌し、LCMSで再確認し、必要であればさらに加える。ほとんどのDMFを濃縮し、

40

50

750 ml 酢酸エチル、200 mL 飽和重炭酸ナトリウムを加え、攪拌する。混合物はエマルジョンを形成し、これを所望により濾過した。有機層を抽出し、水(2×)、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、3.5"×3"シリカゲルプラグで濾過し、酢酸エチルを流し、真空下で濃縮してtert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルカルバメート(5.45グラム)を得た。ES/MS m/z 557 (MH⁺)。

【0351】

工程6: N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン
tert-ブチル2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルカルバメート(1.3g、2.3mmol)の反応混合物に過剰のジオキサン(20ml、80mmol)中4M HClを加える。この反応混合物を室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌し、真空下で濃縮して粗N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン(1.49グラム)を得た。ES/MS m/z 457 (MH⁺)。

10

【0352】

工程7: N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン
N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン(2.33mmol)の20mL THFおよび12mL MeOHの上記粗反応混合物に、6M NaOH(1.16ml、6.99mmol)を加え、室温で15分間、またはLCMSによって確認するまで攪拌し、必要であればさらに6M NaOHを加える。反応混合物を真空下で乾燥させるまで濃縮して、粗N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン(1.72グラム)を得た。ES/MS m/z 385 (MH⁺)。

20

【0353】

工程8: N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(11mg、0.0875mmol)の0.65mL NMP反応混合物にHATU(40mg、0.105mmol)、DIPEA(0.031ml、0.175mmol)を加え、室温で約3分間攪拌する。上記反応混合物にN-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン(22.4mg、0.058mmol)を加え、室温で2時間またはLCMSによって確認するまで攪拌する。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させてN-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをTFA塩として得た(2.9mg)。ES/MS m/z 493 (MH⁺)。

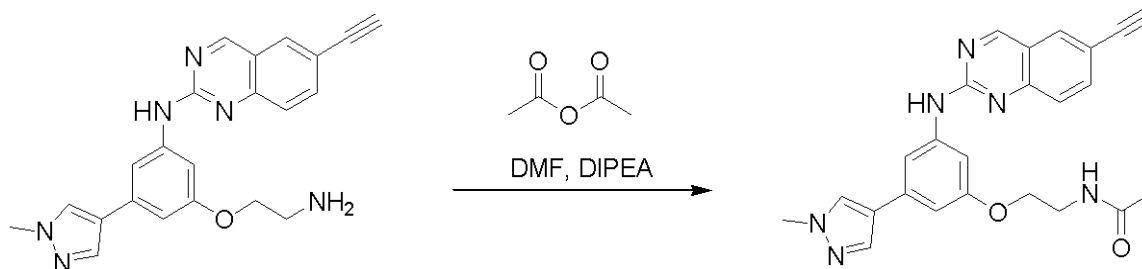
30

40

【0354】

実施例400: N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)アセトアミド
対象化合物を下記:

【化59】



一般スキームに従って製造した。

【0355】

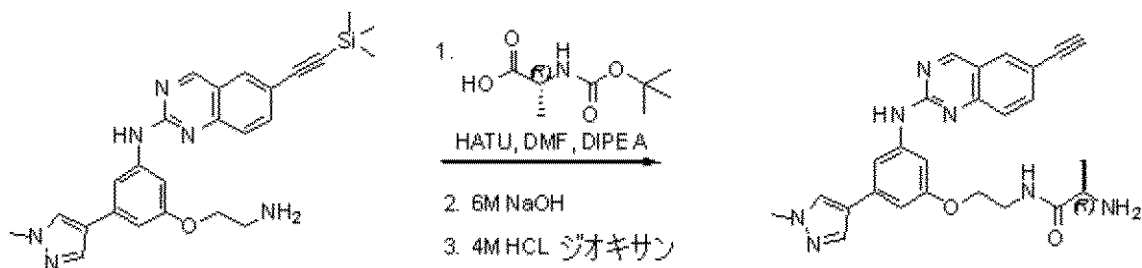
N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン (21 mg、0.055 mmol) の 0.65 mL DMF 反応混合物に DIPEA (0.035 mL、0.195 mmol) と無水酢酸 (11.3 mg、0.111 mmol) を加える。反応混合物を室温で約 90 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)アセトアミドを TFA 塩として得た (4.3 mg)。ES/MS m/z 427 (MH⁺)。

【0356】

実施例 491: (R)-2-アミノ-N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)プロパンアミド

対象化合物を下記:

【化60】



一般スキームに従って製造した。

【0357】

工程 1: (R)-tert-ブチル 1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート

(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (25.5 mg、0.135 mmol) の 0.15 mL DMF 反応混合物に HATU (55 mg、0.144 mmol)、DIPEA (0.028 mL、0.16 mmol) を加え、室温で約 10 分間攪拌する。上記反応混合物に N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニルキナゾリン-2-アミン (41 mg、0.09 mmol) の 0.5 mL DMF 溶液と DIPEA (0.028 mL、0.16 mmol) を加え、室温で 18 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌する。生成物 (R)-tert-ブチル 1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを、精製することなく次の工程に使用した。ES/

10

20

30

40

50

MS m/z 628 (MH^+)。

【0358】

工程2：(R)-tert-ブチル1-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート

上記粗物質(R)-tert-ブチル1-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.09mmol)に6M NaOH(0.120ml、0.72mmol)を加え、室温で10分間、またはLCMSによって確認するまで攪拌する。反応が完了しないとき、さらに6M NaOHを所望により加える。生成物(R)-tert-ブチル1-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを含む粗反応混合物を精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 556 (MH^+)。

10

【0359】

工程3：(R)-2-アミノ-N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)プロパンアミド

上記粗物質(R)-tert-ブチル1-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.09mmol)にジオキサン(3ml、12mmol)中4M HClを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、1mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(R)-2-アミノ-N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)プロパンアミドをTFA塩として得た(14.1mg)。ES/MS m/z 456 (MH^+)。

20

【0360】

実施例495：(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)プロパンアミド

30

対象化合物を下記：

【化61】



40

一般スキームに従って製造した。

【0361】

(R)-2-アミノ-N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)プロパンアミド(12mg、0.026mmol)の1.2mL メタノール反応混合物に酢酸(0.08mL、1.3mmol)と37%ホルムアルデヒド水溶液(0.034mL、0.39mmol)を加える。反応混合物を室温で約20分間攪拌した。この反応溶液にトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(44mg、0.208mmol)を加え、室温で1-2時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、1mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(R)-2-(ジメチ

50

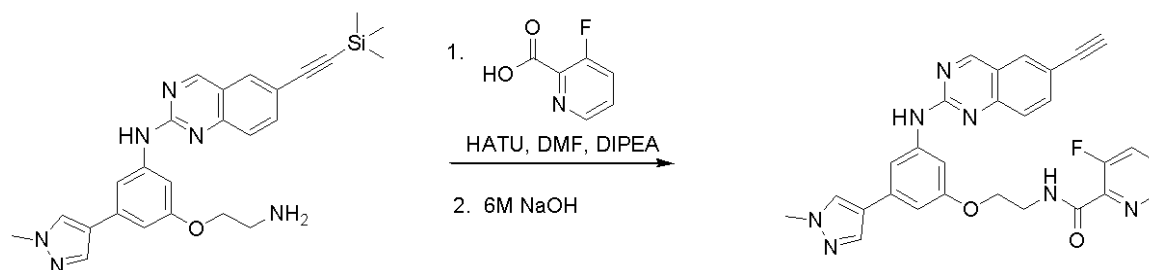
ルアミノ) - N - (2 - (3 - (6 - エチニルキナゾリン - 2 - イルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノキシ) エチル) プロパンアミドを T F A 塩として得た (1. 1 m g)。E S / M S m / z 484 (M H⁺)。

【0362】

実施例 523: N - (2 - (3 - (6 - エチニルキナゾリン - 2 - イルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノキシ) エチル) - 3 - フルオロピコリンアミド

対象化合物を下記:

【化62】



一般スキームに従って製造した。

【0363】

工程 1: 3 - フルオロ - N - (2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (6 - ((トリメチルシリル) エチニル) キナゾリン - 2 - イルアミノ) フェノキシ) エチル) ピコリンアミド

実施例 114 の工程 1 と同様に、3 - フルオロピコリン酸を出発物質として使用する。

E S / M S m / z 457 (M H⁺)。

【0364】

工程 2: N - (2 - (3 - (6 - エチニルキナゾリン - 2 - イルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノキシ) エチル) - 3 - フルオロピコリンアミド

上記工程 1 の粗生成物 (0. 048 mmol) に 6 M NaOH (0. 100 ml、0. 60 mmol) を加え、室温で 10 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌する。反応が完了しないとき、さらに 6 M NaOH を所望により加える。粗反応混合物を約 0. 7 ml DMF の添加によって精製し、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、N - (2 - (3 - (6 - エチニルキナゾリン - 2 - イルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノキシ) エチル) - 3 - フルオロピコリンアミドを T F A 塩として得た (6. 3 m g)。E S / M S m / z 508 (M H⁺)。

【0365】

実施例 506: N - (2 - (3 - (6 - エチニルキナゾリン - 2 - イルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノキシ) エチル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド

対象化合物を下記:

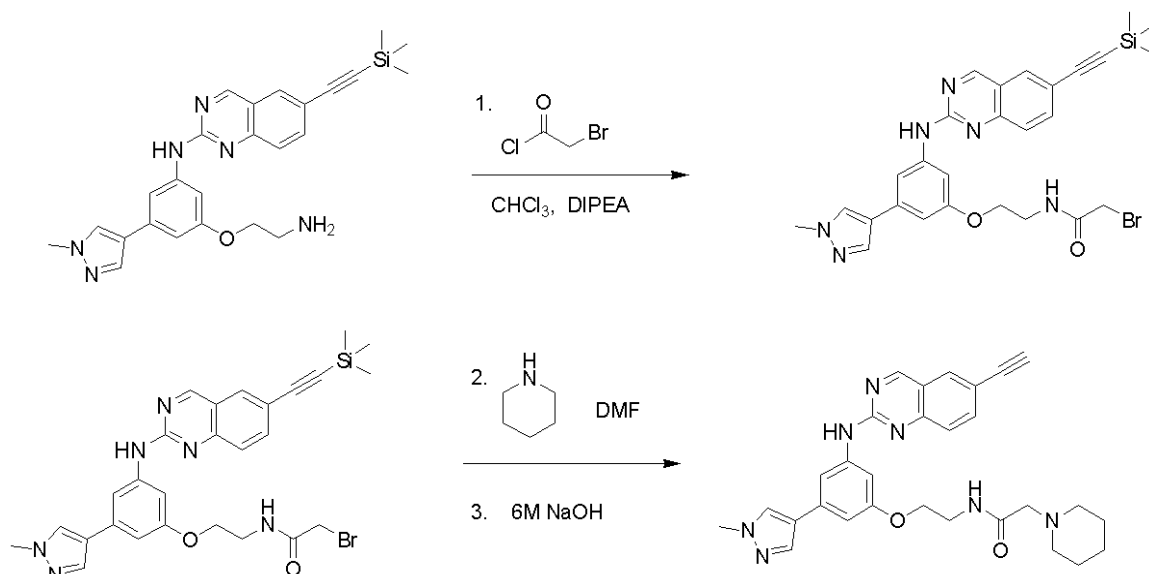
10

20

30

40

【化 6 3】



10

一般スキームに従って製造した。

【0366】

工程1：2-ブロモ-N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)アセトアミド

20

N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン(295 mg、0.646 mmol)の9 mL クロロホルム反応混合物にDIPEA(0.394 mL、2.26 mmol)を加え、攪拌しながら(-5℃)に冷却した。上記反応混合物に(-5℃)で、2-ブロモ塩化アセチル(122.5 mg、0.775 mmol)の2 mL クロロホルム溶液を滴下する。この反応混合物を(-5℃)で20分間攪拌し、次いで室温に70分間、またはLCMSによって確認するまで温めた。クロロホルムを濃縮し、300 mL 酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、残渣に濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮して2-ブロモ-N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)アセトアミド(155 mg)を得た。ES/MS m/z 577/579 (MH⁺)。

30

【0367】

工程2：N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド

2-ブロモ-N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)アセトアミド(10.3 mg、0.0178 mmol)の0.4 mL DMF反応混合物にピペリジン(6 mg、0.0712 mmol)を加え、室温で4.5時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。生成物N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミドを含む粗反応混合物を精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 582 (MH⁺)。

40

【0368】

工程3：N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)-2-(ピペリジン-1-イ

50

ル) アセトアミド

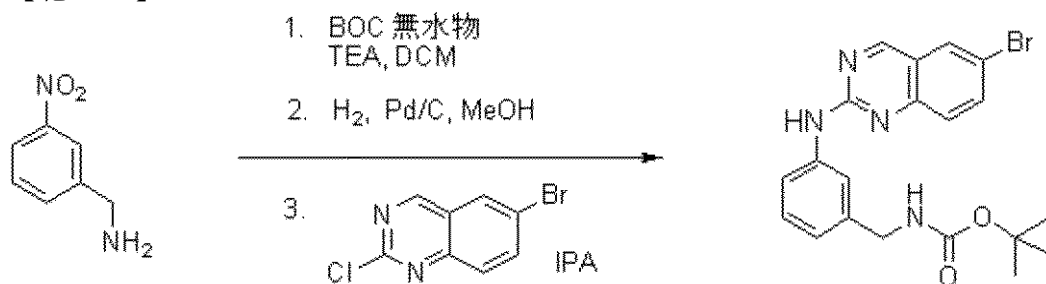
上記粗物質 N-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド (0.0178 mmol) に 6 M NaOH (0.03 ml、0.18 mmol) を加え、室温で 10 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌する。反応が完了しないとき、さらに 6 M NaOH を所望により加える。粗反応混合物を 0.5 ml DMF の添加によって精製し、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、N-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド w p TFA 塩 (6.9 mg) として得た。ES/MS m/z 510 (MH⁺)。 10

【0369】

実施例 379: tert-ブチル 3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメート

対象化合物を下記:

【化64】



一般スキームに従って製造した。

【0370】

工程 1: tert-ブチル 3-ニトロベンジルカルバメート

(3-ニトロフェニル)メタンアミン HCl (2.00 g、10.6 mmol) の 15 mL DCM 反応混合物に TEA (3.7 ml、26.5 mmol) と ジ-tert-ブチルジカルボネート (2.78 g、12.72 mmol) を加えた。反応物を室温で 90 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。ほとんどの DCM を濃縮し、200 mL 酢酸エチルを加え、飽和 NaHCO₃ (2×)、水 (2×)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して tert-ブチル 3-ニトロベンジルカルバメートを粗物質として得て、これを次の工程に使用した (2.96 グラム)。ES/MS m/z 253 (MH⁺)。 30

【0371】

工程 2: tert-ブチル 3-アミノベンジルカルバメート

出発粗物質 tert-ブチル 3-ニトロベンジルカルバメート (2.96 g 粗物質、10.6 mmol) に 10% Pd 炭素 (444 mg、15 重量%) をアルゴン下で加えた。アルゴン下、シリンジで注意深く 19 mL メタノールを加える。この反応混合物に水素バルーンを加え、脱気と再充填を 5 回行う。反応物を室温で 18 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、アルゴン下でセライトで濾過し、1:1 酢酸エチルとメタノールの溶液で洗浄した。濾液を残渣に濃縮した。残渣に 150 mL 酢酸エチルを加え、飽和 NaHCO₃ (2×)、水 (2×)、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して tert-ブチル 3-アミノベンジルカルバメートを粗物質として得て、これを次の工程に使用した (2.45 グラム)。ES/MS m/z 223 (MH⁺)。 40

【0372】

工程 3: tert-ブチル 3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメート

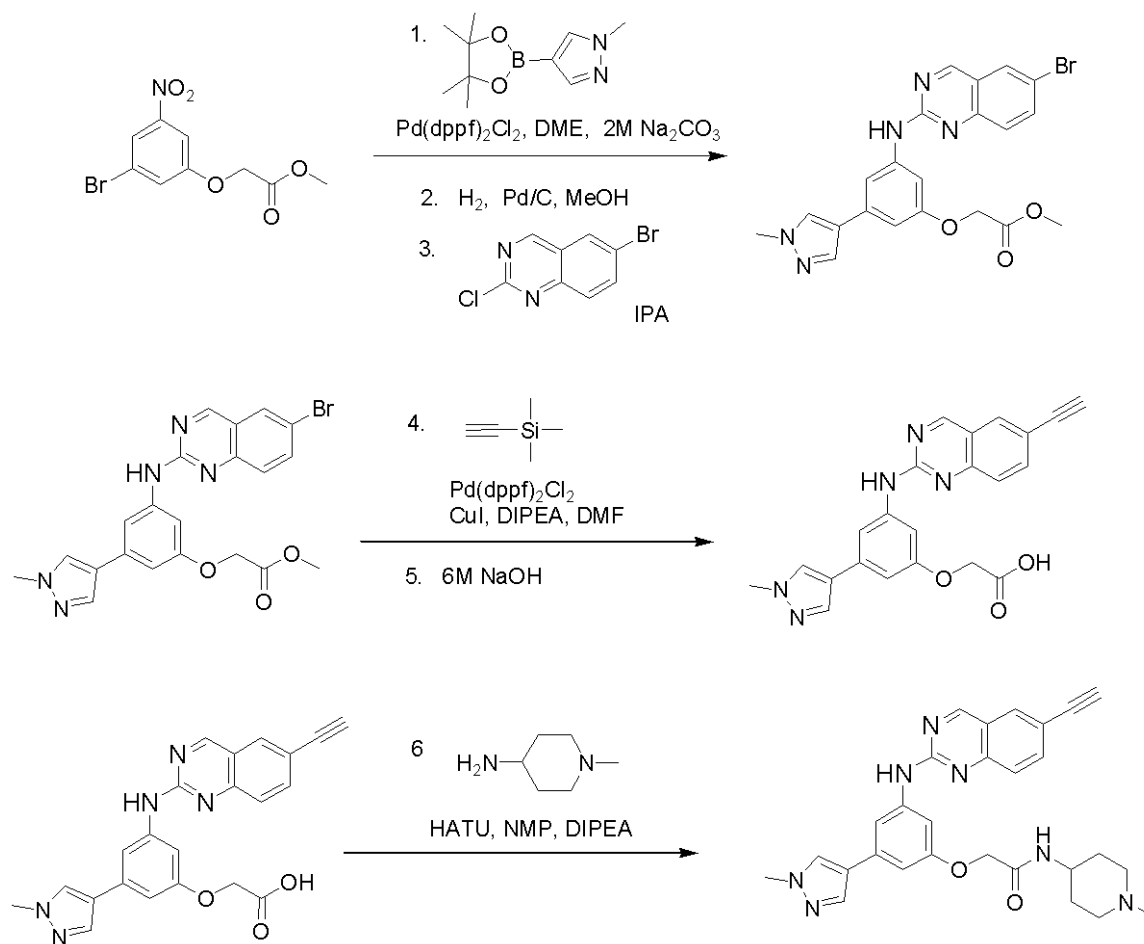
ガラス・ボンベ中 *tert*-ブチル 3-アミノベンジルカルバメート (840 mg、3.76 mmol) の 6 mL IPA 反応混合物に 6-ブロモ-2-クロロキナゾリン (750 mg、3.08 mmol) を加え、密封した。反応溶液を 95℃ で 20 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物に 6 mL IPA を加え、固体を濾取し、濾液 (生成物) を濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮して *tert*-ブチル 3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)ベンジルカルバメート (860 mg) を得た。ES/MS m/z 429/431 (MH^+)。さらなる精製を分取 HPLC で行うことができ、凍結乾燥させて、TFA アンモニウム塩に変換することができる。

【0373】

実施例 340: 2-(3-(6-エチルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド

対象化合物を下記:

【化65】



一般スキームに従って製造した。

【0374】

工程 1: メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセテート

メチル-2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)アセテート (1.65 g、5.69 mmol) の 35 mL DME 反応混合物に $Pd(dppf)_2Cl_2$ (465 mg、0.569 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.4 g、11.4 mmol) を加え、最後に 2M Na_2CO_3 (11.4 mL、22.8 mmol) を加える。この反応混合物を 85℃ で 90 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。約半分の

DMEを濃縮し、350ml 酢酸エチルと50mL 水を加える。有機層を抽出し、飽和 Na_2CO_3 、水(2×)、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、残渣に濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮してメチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセテート(480mg)を得た。ES/MS m/z 292 (MH^+)

【0375】

工程2：メチル-2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)アセテート

実施例459の工程1と同様に、メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセテートを出発物質として用いる。ES/MS m/z 262 (MH^+)。

【0376】

工程3：メチル-2-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)アセテート

実施例112の工程4と同様に、メチル-2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)アセテートを出発物質として用いる。ES/MS m/z 468/470 (MH^+)。

【0377】

工程4：メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)アセテート

実施例459の工程3と同様に、メチル-2-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)アセテートを出発物質として用いる。ES/MS m/z 486 (MH^+)。

【0378】

工程5：2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸

メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)アセテート(740mg、1.52mmol)の6mL THFおよび3mL MeOH反応混合物に6M NaOH(0.75ml、4.52mmol)を加え、室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌し、所望によりさらに6M NaOHを加える。反応混合物を乾燥させるまで真空下で濃縮して、粗残渣を得た。この残渣に6M HCl水溶液(0.91ml、5.48mmol)を加え、短時間攪拌し、真空下で乾燥させるまで濃縮して2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸を粗固体として得て、これを次の工程に使用した(840mg)。ES/MS m/z 400 (MH^+)。

【0379】

工程6：2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アセトアミド

2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)酢酸(24mg、0.060mmol)の0.5mL NMP反応混合物にHATU(39mg、0.102mmol)、DIPEA(0.023ml、0.132mmol)を加え、室温で約3分間攪拌する。上記反応混合物に1-メチルピペリジン-4-アミン(27mg、0.24mmol)を加え、室温で4時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌する。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-(1-メチルピペ

10

20

30

40

50

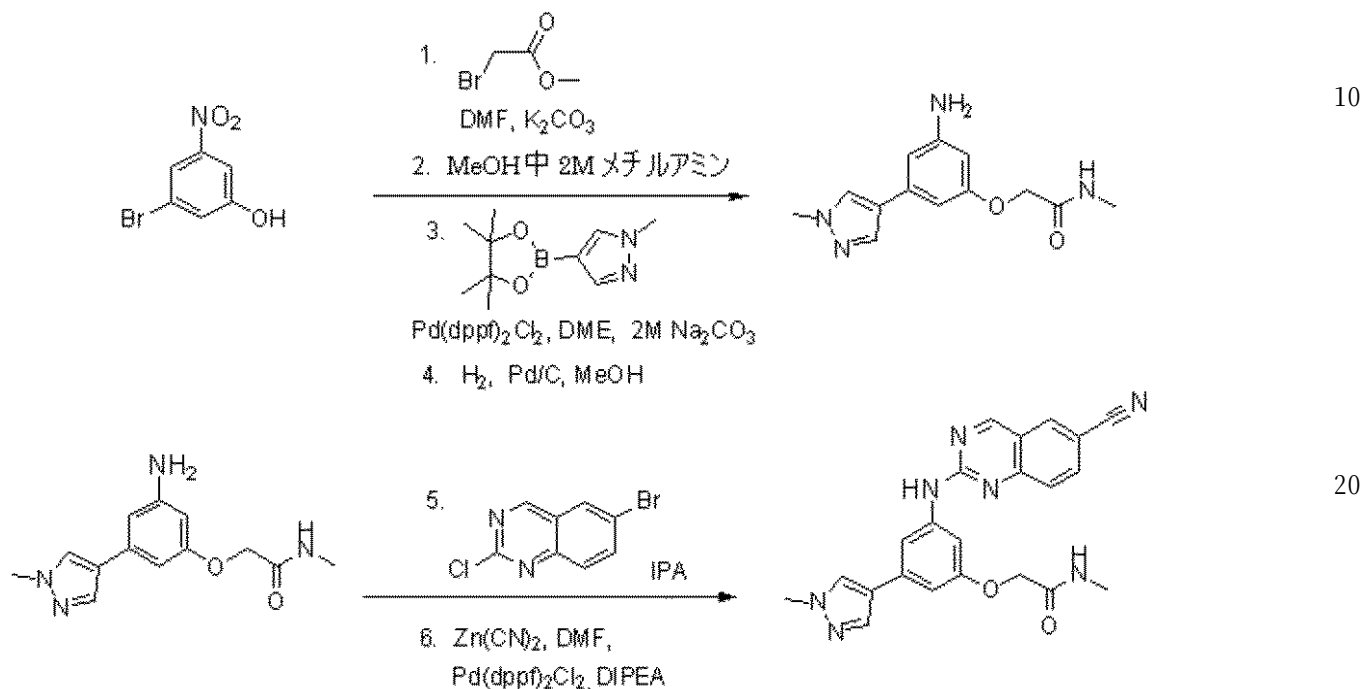
リジン-4-イル) アセトアミドをTFA塩として得た(7.6mg)。ES/MS m/z 496 (MH^+)。

【0380】

実施例356: 2-(3-(6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド

対象化合物を下記:

【化66】



一般スキームに従って製造した。

【0381】

工程1: メチル-2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)アセテート

3-ブロモ-5-ニトロフェノール(7.0g、32.1mmol)の30mL DMF反応混合物に K_2CO_3 (9.8g、70.6mmol)を加え、3-5分間攪拌する。反応混合物にメチル-2-ブロモアセテート(5.4g、35.3mmol)を加え、室温で18時間、またはLCによって確認するまで攪拌する。粗反応物に450mL 酢酸エチルを加え、飽和 Na_2CO_3 、水(3×)、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗メチル-2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)アセテート(9.0g)を得た。

【0382】

工程2: 2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)-N-メチルアセトアミド

工程1の粗生成物にメチル-2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)アセテート(1.75g、6.0mmol)を加え、メタノール中(18mL、36mmol) 2M メチルアミンを加え、室温で24時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌する。粗反応混合物を真空下で濃縮して、粗2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)-N-メチルアセトアミド(1.74g)を得た。ES/MS m/z 289/291 (MH^+)。

【0383】

工程3: N-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセトアミド

2-(3-ブロモ-5-ニトロフェノキシ)-N-メチルアセトアミド(800mg、2.77mmol)の17mL DME反応混合物に $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (226mg、0.277mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.04g、5.0mmol)

1)を加え、最後に2M Na_2CO_3 (5.5ml、11mmol)を加える。この反応混合物を85-90℃で18時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌し、ほとんどのDMEを濃縮し、約200mL 酢酸エチルと50mL 水を加え、攪拌する。固体(生成物)を濾過によって回収し、水で洗浄し(1×)、真空下で乾燥させて、粗N-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセトアミド(660mg)を得た。ES/MS m/z 291(MH⁺)。

【0384】

工程4: 2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド

出発粗物質N-メチル-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)アセトアミド(660mg、2.27mmol)に10%Pd炭素(132mg、20重量%)をアルゴン下に加えた。アルゴン下、シリンジで注意深く5mLメタノールを加える。この反応混合物に水素バルーンを加え、脱気と再充填を5回行った。反応物を室温で22時間、またはLCによって確認するまで攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、アルゴン下でセライトで濾過し、酢酸エチルとメタノールの1:1溶液で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミドを粗物質として得て、これを次の工程に使用した(565mg)。ES/MS m/z 261(MH⁺)。

10

【0385】

工程5: 2-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド

20

実施例112の工程4と同様に、2-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミドを出発物質として使用する。ES/MS m/z 467/469(MH⁺)。

【0386】

工程6: 2-(3-(6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド

2-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミド(30mg、0.064mmol)の0.6mL DMF反応混合物にPd(dppf)₂Cl₂(10.5mg、0.0128mmol)、Zn(CN)₂(30mg、0.256mmol)およびDIPEA(34μl、0.192mmol)を加えた。この反応混合物を170℃で800秒間、次いで210℃で800秒間マイクロウェーブ照射した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、2-(3-(6-シアノキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルアセトアミドをTFA塩として得た(8.2mg)。ES/MS m/z 414(MH⁺)。

30

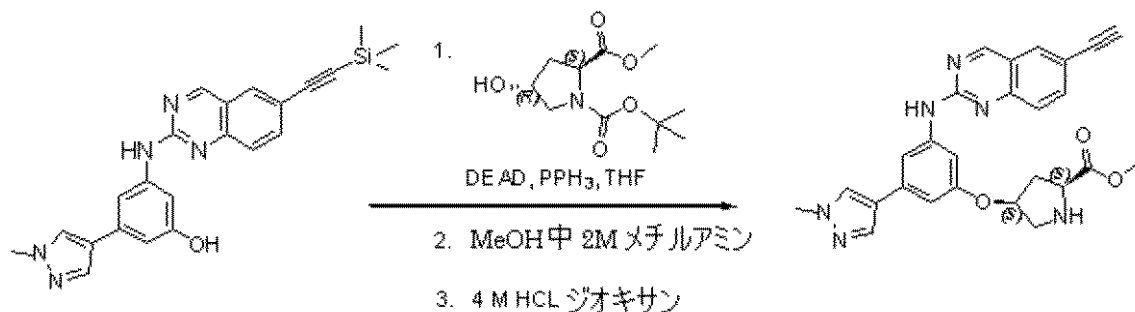
【0387】

実施例543: (2S, 4S)-メチル4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート

40

対象化合物を下記:

【化 67】



10

一般スキームに従って製造した。

【0388】

工程1: (2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

実施例459の工程4と同様に、(2S, 4R) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを出発物質(アルコール)として使用する。ES/MS m/z 641 (MH⁺)。

【0389】

工程2: (2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

(2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (38 mg、0.06 mmol) の 0.375 mL THF 反応混合物に MeOH (2.0 mL、4.0 mmol) 中 2M メチルアミンを加えた。反応混合物を室温で20時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を真空下で乾燥させるまで濃縮して、粗生成物 (2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを得て、これを次の工程に使用した。ES/MS m/z 569 (MH⁺)。

20

30

【0390】

工程3: (2S, 4S) - メチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート

(2S, 4S) - 1-tert-ブチル 2-メチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (0.06 mmol) の反応混合物にジオキサソ (3.5 mL、14.0 mmol) 中 4M HCl を加えた。反応混合物を室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約1 mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて (2S, 4S) - メチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-2-カルボキシレートをTFA塩として得た (3.7 mg)。ES/MS m/z 469 (MH⁺)。

40

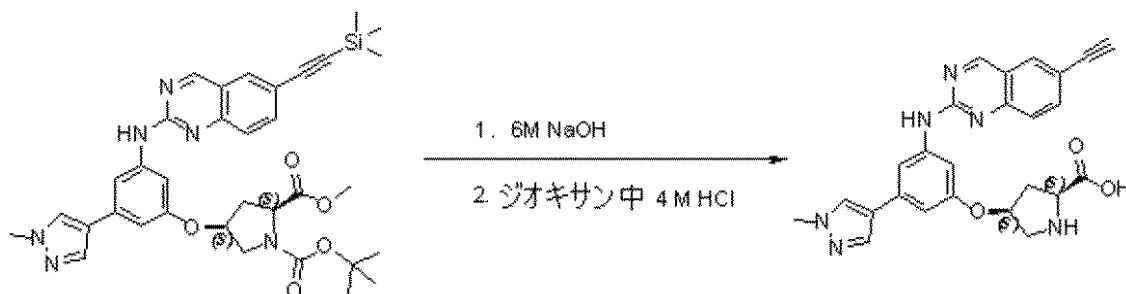
【0391】

実施例555: (2S, 4S) - 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-2-カルボン酸

対象化合物を下記:

50

【化 68】



一般スキームに従って製造した。

10

【0392】

工程1：(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) ピロリジン-2-カルボン酸

(2S, 4S) - 1 - tert-ブチル 2-メチル 4 - (3 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 5 - (6 - ((トリメチルシリル) エチニル) キナゾリン-2-イルアミノ) フェノキシ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (115 mg, 0.18 mmol) の 0.75 mL THF 反応混合物に 6M NaOH (0.9 mL, 5.4 mmol) と 1 mL メタノールを加えた。反応混合物を室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を真空下で固体になるまで濃縮し、2 mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) ピロリジン-2-カルボン酸をTFA塩として得た (45 mg)。ES/MS m/z 555 (MH⁺)。

20

【0393】

工程2：(2S, 4S) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) ピロリジン-2-カルボン酸

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) ピロリジン-2-カルボン酸 (15 mg, 0.027 mmol) の反応混合物にジオキサン (1.5 mL, 6.0 mmol) 中 4M HClを加えた。反応混合物室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約1 mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(2S, 4S) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) ピロリジン-2-カルボン酸をTFA塩として得た (3.2 mg)。ES/MS m/z 455 (MH⁺)。

30

【0394】

実施例557：(2S, 4S) - 4 - (3 - (6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ) - 5 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェノキシ) - N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

40

対象化合物を下記：

【化 6 9】



一般スキームに従って製造した。

10

【0395】

工程1：(2S, 4S) -tert-ブチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-2-(メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート

(2S, 4S) -1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (15 mg, 0.027 mmol) の 0.5 mL DMF 反応混合物に HATU (31 mg, 0.081 mmol)、DIPEA (0.014 mL, 0.081 mmol) を加え、室温で約 3-5 分間攪拌する。上記反応混合物に THF (0.081 mL, 0.162 mmol) 中 2M メチルアミンを加え、室温で 20 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。生成物 (2S, 4S) -tert-ブチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-2-(メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートを、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 568 (MH⁺)。

20

【0396】

工程2：(2S, 4S) -4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

(2S, 4S) -tert-ブチル 4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-2-(メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.027 mmol) の反応混合物にジオキサン (2.0 mL, 8.0 mmol) 中 4M HCl を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約 1 mL DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、(2S, 4S) -4-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミドを TFA 塩として得た (5.0 mg)。ES/MS m/z 468 (MH⁺)。

30

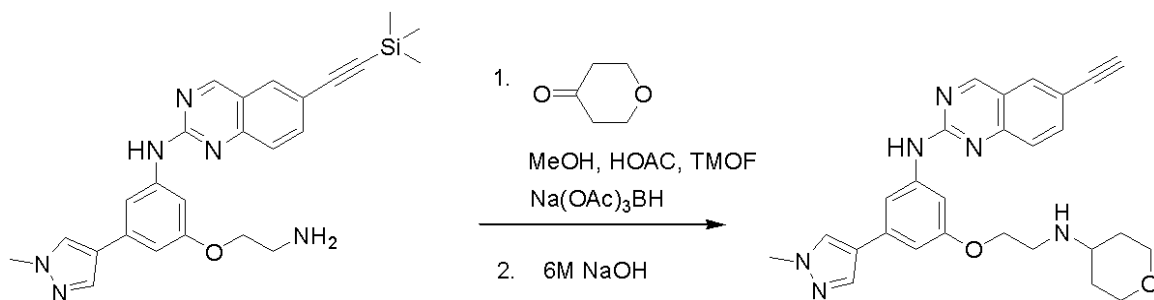
【0397】

実施例 552：6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン

40

対象化合物を下記：

【化 70】



一般スキームに従って製造した。

10

【0398】

工程 1：N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン

N-(3-(2-アミノエトキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン (41 mg、0.09 mmol) の 0.75 mL メタノール反応混合物に酢酸 (0.162 mL、2.7 mmol)、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (90 mg、0.9 mmol) およびトリメチルオルトギ酸 (TMOF) (57 mg、0.54 mmol) を加える。反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。この反応溶液にトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (76 mg、0.36 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。粗反応混合物にさらにトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (38 mg、0.18 mmol) を加え、室温でさらに 26 時間攪拌した。生成物 N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンを含む粗反応混合物を固体に濃縮し、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 541 (MH⁺)。

20

【0399】

工程 2：6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミン

N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン (0.09 mmol) の 2 mL メタノール粗反応混合物に 6 M NaOH (2.0 mL、12.0 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌し LCMS で確認した。脱保護が完了していないとき、さらに 6 M NaOH を加え、10 分で再確認する。粗反応物に 100 mL 酢酸エチルを加え、水 (2×)、飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、残渣に濃縮する。粗残渣に DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、6-エチニル-N-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ)フェニル)キナゾリン-2-アミンを TFA 塩として得た (2.0 mg)。ES/MS m/z 469 (MH⁺)。

30

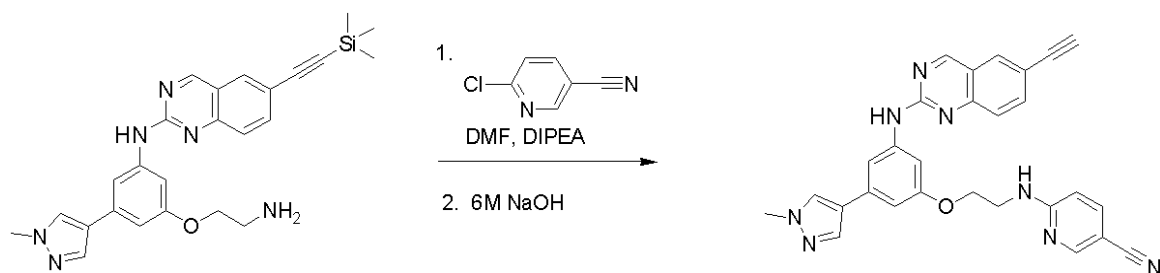
40

【0400】

実施例 530：6-(2-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)エチルアミノ)ニコチノニトリル

対象化合物を下記：

【化 7 1】



一般スキームに従って製造した。

10

【0401】

工程 1：6-（2-（3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェノキシ）エチルアミノ）ニコチノニトリル

N-（3-（2-アミノエトキシ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-6-（（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン-2-アミン（26.7 mg、0.0479 mmol）の DMF 反応混合物に、6-クロロニコチノニトリル（13.2 mg、0.096）と DIPEA（0.025 ml、0.144 mmol）を加える。この反応混合物を 105℃で 20 時間撹拌した。生成物 6-（2-（3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェノキシ）エチルアミノ）ニコチノニトリルを含む粗反応混合物を精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 559 (MH⁺)

20

【0402】

工程 2：6-（2-（3-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェノキシ）エチルアミノ）ニコチノニトリル

6-（2-（3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-（6-（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン-2-イルアミノ）フェノキシ）エチルアミノ）ニコチノニトリル（0.0479 mmol）の粗反応混合物に、6M NaOH（0.08 ml、0.48 mmol）を加え、室温で 10 分間撹拌し、LCMS で確認した。脱保護が不完全であるとき、さらに 6M NaOH を加え、10 分で再確認する。粗反応混合物に DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、6-（2-（3-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェノキシ）エチルアミノ）ニコチノニトリルを TFA 塩として得た（1.7 mg）。ES/MS m/z 487 (MH⁺)。

30

【0403】

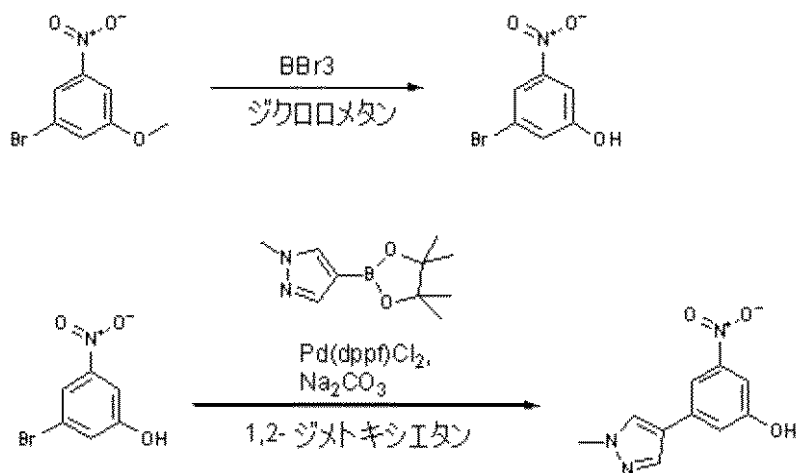
実施例 606：（R）-2-（ジメチルアミノ）-N-（1-（3-（6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェノキシ）プロパン-2-イル）アセトアミド

40

3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-ニトロフェノール

対象化合物を下記：

【化 7 2】



10

一般スキームに従って製造した。

【0404】

工程 1：3-ブロモ-5-ニトロフェノールの製造

1-ブロモ-3-メトキシ-5-ニトロベンゼン (13.5 g、58.2 mmol) の 50 mL ジクロロメタン溶液に、1 M ボロントリプロマイド (163 mL、163 mmol) のジクロロメタン溶液を 10 分にわたって、0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃で 20 分間攪拌し、次いで室温で 48 時間攪拌した。メチルエーテルの脱保護が完了し、LC/MS によってモニターされた。全溶媒を真空下で除去し、水でクエンチし、 NaHCO_3 溶液で 0℃で希釈し、そして水相を酢酸エチルで抽出し、合併した有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで酢酸エチルを真空下で除去して、所望の生成物を得て、これを真空下で乾燥させて 12.3 g の 3-ブロモ-5-ニトロフェノールを紫色固体として得た。

20

【0405】

工程 2：3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノールの製造

3-ブロモ-5-ニトロフェノール (2.2 g、10 mmol) と 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2.7 g、13 mmol) の 37.5 mL 1,2-ジメトキシエタン反応混合物に、 Pd(dppf)Cl_2 (660 mg、0.8 mmol) と 2 M Na_2CO_3 水溶液 (12.5 mL、25 mmol) を加えた。反応混合物を 85℃で 24 時間、または LC 確認するまで攪拌した。反応混合物を 250 mL アセトンで希釈し、セライトで濾過し、酢酸エチルとメタノールの 1:1 溶液で洗浄した。合併した有機濾液を真空下で蒸発させて、褐色固体 (4 g) を得て、これをシリカゲルカラムプラグで精製して (酢酸エチルで溶出)、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノールを黄褐色粉末として得た (1.87 g)。ES/MS m/z 220.0 (MH^+)。

30

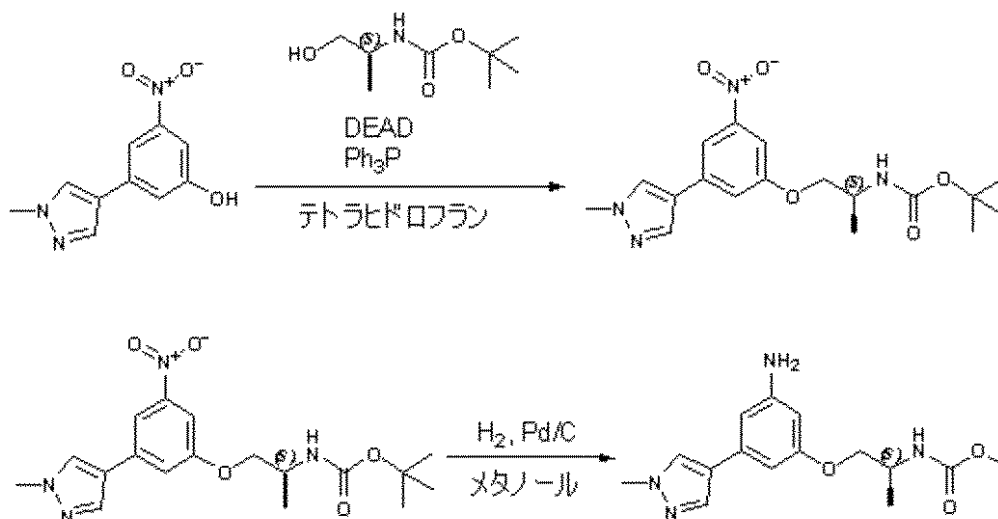
【0406】

(S)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート

対象化合物を下記：

40

【化 7 3】



10

一般スキームに従って製造した。

【0407】

工程1：(S)-tert-ブチル1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール (700 mg、3.2 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.26 g、4.84 mmol) の26 mL テトラヒドロフラン反応溶液に、(S)-tert-ブチル1-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバメート (848 mg、4.84 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレート (860 μl、5.46 mmol) を加えた。得られた溶液を65℃で20時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、暗褐色のり状物 (4 g) を粗生成物として得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで酢酸エチル：ヘキサン (60：40) で精製して、1.08 g (S)-tert-ブチル1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェキシ)プロパン-2-イルカルバメートを黄色固体として得た。ES/MS m/z 377.2 (MH⁺)。

20

30

【0408】

工程2：(S)-tert-ブチル1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

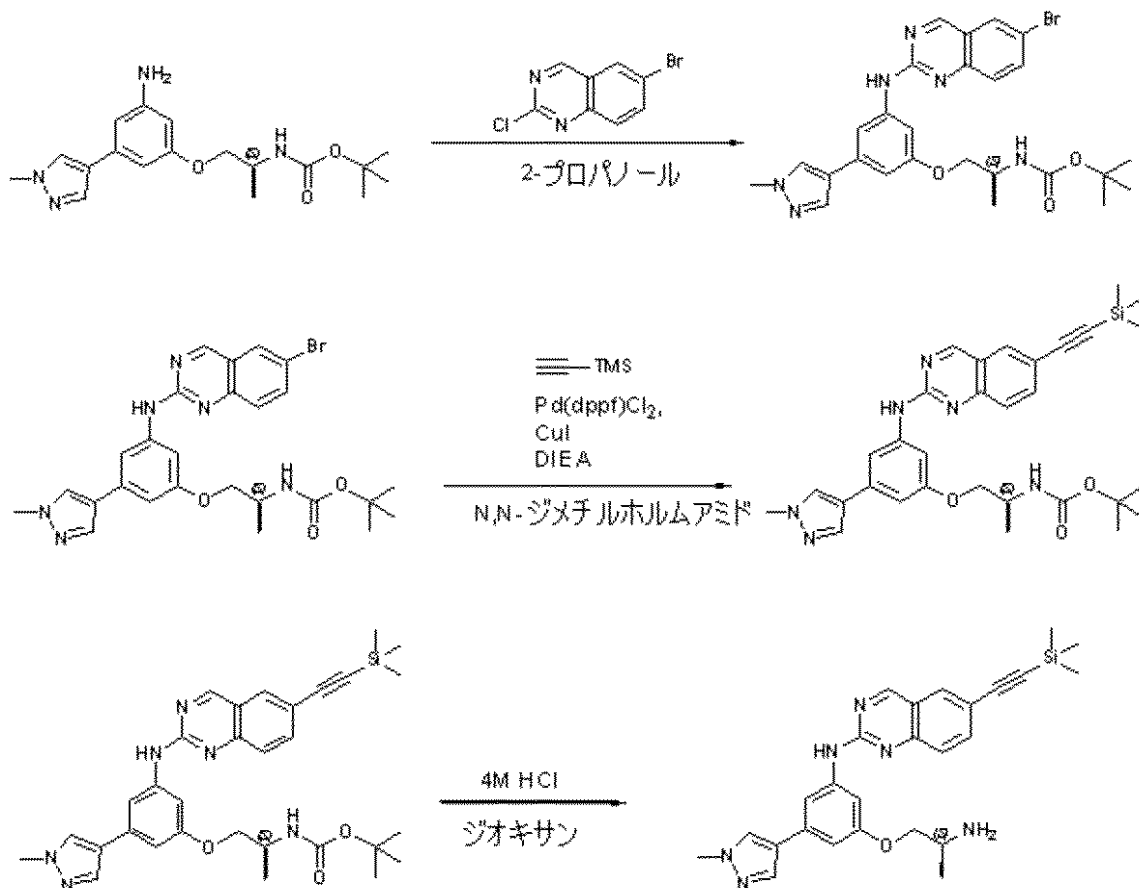
出発粗物質 (S)-tert-ブチル1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェキシ)プロパン-2-イルカルバメート (1.09 g、2.89 mmol) に10% Pd炭素 (1.02 g、0.96 mmol、30重量%) をアルゴン下に加えた。アルゴン下で11 mL メタノールをシリンジで注意深く加える。この反応混合物に水素バルーンを加え、脱気と再充填を6回行った。反応混合物を室温で22時間、またはLCによって確認するまで攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、アルゴン下でセライトで濾過し、酢酸エチルとメタノールの1：1溶液で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェキシ)プロパン-2-イルカルバメートを粉末 (945 mg) として得た。ES/MS m/z 347.1 (MH⁺)。

40

【0409】

(S)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン対象化合物を下記：

【化 7 4】



10

20

一般スキームに従って製造した。

【0410】

工程1：(S)-tert-ブチル 1-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

ガラス容器 (bomb) 中 (S)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (945 mg、2.73 mmol) の 25 mL イソプロピルアルコール反応混合物に 6-ブromo-2-クロロキナゾリン (665 mg、2.73 mmol) を加え、密封した。反応溶液を 95℃ で 22 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、赤褐色油状物を得て、これを 160 mL 酢酸エチルで希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×60 mL)、水 (30 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて赤褐色固体を得た。粗固体をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン (70：30)) で精製して、(S)-tert-ブチル 1-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (131 mg) を黄色固体として得た。ES/MS m/z 553.1/555.1 (MH⁺)。

30

40

【0411】

工程2：(S)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

(S)-tert-ブチル 1-(3-(6-ブロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (131 mg、237 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、24 μ

50

mol e)、CuI (10 mg、47.4 μ mol e) および DIPEA (200 μ l、1.15 mmol e) の 2 mL N, N-ジメチルホルムアミド反応混合物に、トリメチルシリルアセチレン (99 μ l、710 μ mol e) を加えた。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を 80 mL 酢酸エチルと 20 mL 飽和 NaHCO₃ 溶液間で分配した。有機層を水 (30 mL) と塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて、褐色固体を得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン (50：50)) で精製して、(S)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (73 mg) を黄色固体として得た。ES/MS m/z 571.3 (MH⁺)。 10

【0412】

工程 3：(S)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンの製造

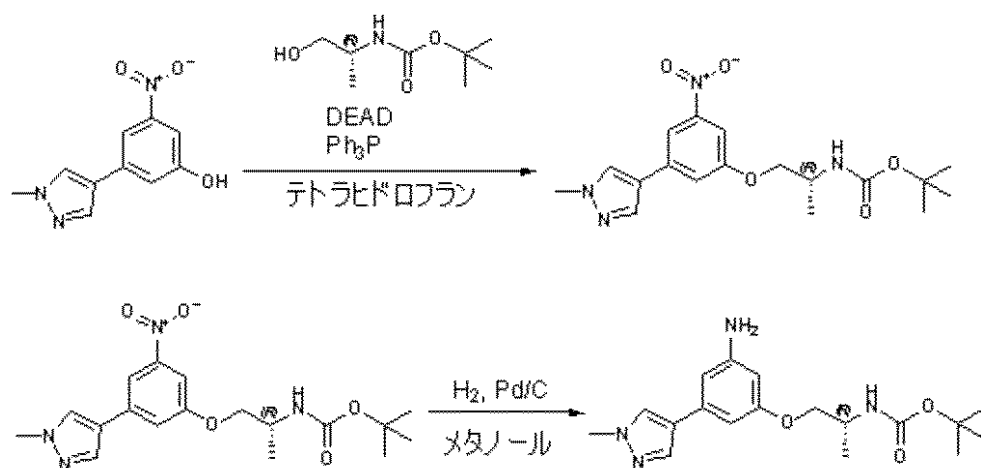
(S)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (73 mg、0.13 mmol e) の反応混合物に過剰のジオキサン (4 mL、16 mmol e) 4 M HCl を加える。この反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌し、真空下で濃縮して黄色固体を得て、これを 60 mL 酢酸エチルに溶解させた。有機相を 1 N NaOH 溶液 (10 mL)、水 (10 mL) および塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて (S)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンを黄褐色粉末 (60 mg) として得た。ES/MS m/z 471.2 (MH⁺)。 20

【0413】

(R)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート

対象化合物を下記： 30

【化 75】



一般スキームに従って製造した。

【0414】

工程 1：(R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノール (700 mg、3.2 mmol e) とトリフェニルホスフィン (1.26 g、4.84 mmol e) 50

の 26 mL テトラヒドロフラン反応溶液に、(R)-tert-ブチル 1-ヒドロキシプロパン-2-イルカルバメート (848 mg、4.84 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレート (790 μ l、5 mmol) を加えた。得られた溶液を 65 °C で 20 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、褐色のり状物 (4 g) を粗生成物として得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン (60：40)) で精製して、1.03 g (R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートを黄色のり状物として得た。ES/MS m/z 377.1 (MH⁺)。

【0415】

工程 2：(R)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

出発粗物質 (R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロフェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (1.03 g、2.73 mmol) に 10% Pd 炭素 (968 mg、0.91 mmol、30 重量%) をアルゴン下で加えた。アルゴン下、11 mL メタノールをシリンジで注意深く加えた。この反応混合物に水素バルーンを加え、脱気と再充填を 6 回行った。反応混合物を室温で 22 時間、または LC によって確認するまで攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、アルゴン下でセライトで濾過し、酢酸エチルとメタノールの 1：1 溶液で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、(R)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートを粉末として得た (905 mg)。ES/MS m/z 347.2 (MH⁺)。

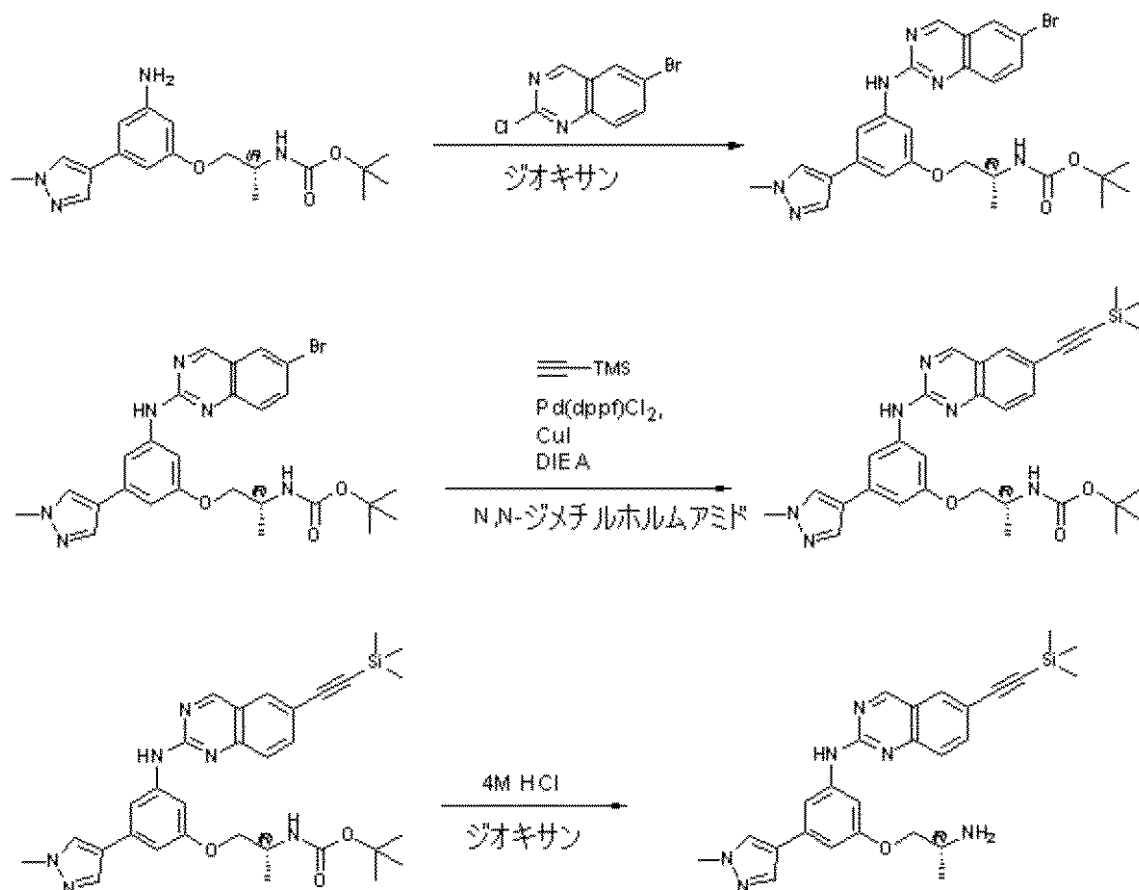
【0416】

(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン対象化合物を下記：

10

20

【化 7 6】



10

20

一般スキームに従って製造した。

【0417】

工程1: (R)-tert-ブチル 1-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

30

ガラス容器 (bomb) 中 (R)-tert-ブチル 1-(3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (905 mg、2.35 mmol) と 6-プロモ-2-クロロキナゾリン (572 mg、2.35 mmol) の 11 mL ジオキサン反応混合物に、酢酸 (350 μ l) を加え、密封した。反応溶液を 92 $^{\circ}$ C で 22 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、褐色固体を得て、これを 180 mL 酢酸エチルで希釈する。有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 $\times$ 60 mL)、水 (30 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で蒸発させて褐色固体を得た。粗固体をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン (70:30)) で精製して、(R)-tert-ブチル 1-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (405 mg) を黄色固体として得た。ES/MS m/z 553.1 / 555.1 (MH⁺)。

40

【0418】

工程2: (R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメートの製造

(R)-tert-ブチル 1-(3-(6-プロモキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (408 mg、737 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (90 mg、111

50

$\mu\text{mol e}$)、 CuI (43 mg、222 $\mu\text{mol e}$) および DIPEA (500 μl 、2.87 mmol e) の 5 mL N,N -ジメチルホルムアミド反応混合物に、トリメチルシリルアセチレン (307 μl 、2.21 mmol e) を加えた。反応混合物を 80 °C で 1.5 時間撹拌した。粗反応混合物を 100 mL 酢酸エチルと 40 mL 飽和 NaHCO_3 溶液間で分配した。有機層を水 (30 mL) および塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で蒸発させて褐色固体を得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン (60：40)) で精製して、(R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (370 mg) を黄色固体として得た。ES/MS m/z 571.3 (MH^+)。

10

【0419】

工程 3：(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンの製造

(R)-tert-ブチル 1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロパン-2-イルカルバメート (370 mg、0.65 mmol e) の反応混合物に過剰のジオキサン (16 mL、64 mmol e) 中 4 M HCl を加える。この反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで撹拌し、真空下で濃縮して黄色固体を得て、これを 100 mL 酢酸エチルに溶解させた。有機相を 1 N NaOH 溶液 (20 mL)、水 (30 mL) および塩水溶液 (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で蒸発させて、(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミンを黄褐色粉末として得た (304 mg)。ES/MS m/z 471.2 (MH^+)。

20

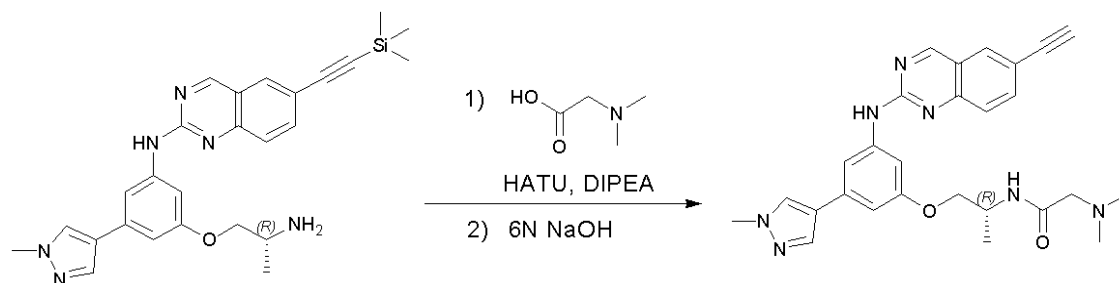
【0420】

(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミド

30

対象化合物を下記：

【化 77】



40

一般スキームに従って製造した。

【0421】

工程 1：(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミドの製造

2-(ジメチルアミノ)酢酸 (11 mg、100 $\mu\text{mol e}$) の 0.7 mL N,N -ジメチルホルムアミド反応混合物に HATU (38 mg、100 $\mu\text{mol e}$)、 DIPEA (45 μl 、250 $\mu\text{mol e}$) を加え、室温で約 3 時間撹拌する。上記反応混合物に (R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン

50

(19 mg、32 μmol)を加え、室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌する。粗生成物を60 μl 6N NaOH溶液で5分間脱保護し、60 μl 酢酸で中和した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(R)-2-(ジメチルアミノ)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミドをTFA塩として得た(10.3 mg)。ES/MS m/z 483.2 (MH^+)。

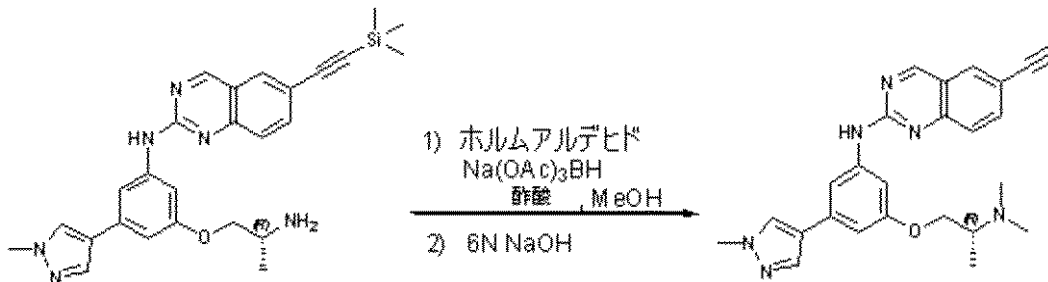
【0422】

実施例607：(R)-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミン

10

対象化合物を下記：

【化78】



20

一般スキームに従って製造した。

【0423】

工程1：(R)-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミンの製造

(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-(トリメチルシリル)エチニルキナゾリン-2-アミン(18.5 mg、32 μmol)の0.6 mL メタノール反応混合物に酢酸(36 μl 、600 μmol)と37%ホルムアルデヒド水溶液(26 μl 、300 μmol)を加える。反応混合物を室温で約30分間攪拌した。この反応溶液にトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(51 mg、240 μmol)を加え、室温で1-2時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗生成物を60 μl 6N NaOH溶液で5分間脱保護し、60 μl 酢酸で中和した。粗反応混合物を濃縮し、1 mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、(R)-N-(3-(2-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-エチニルキナゾリン-2-アミンをTFA塩として得た(8 mg)。ES/MS m/z 426.2 (MH^+)。

30

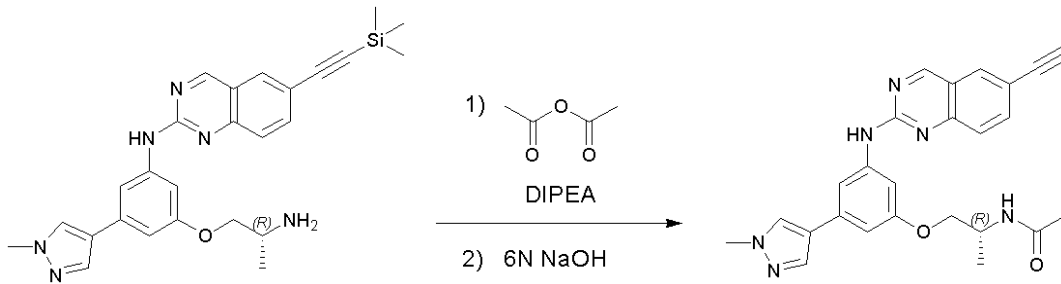
【0424】

実施例618：(R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミド

40

対象化合物を下記：

【化 7 9】



一般スキームに従って製造した。

【0425】

工程 1: (R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミドの製造

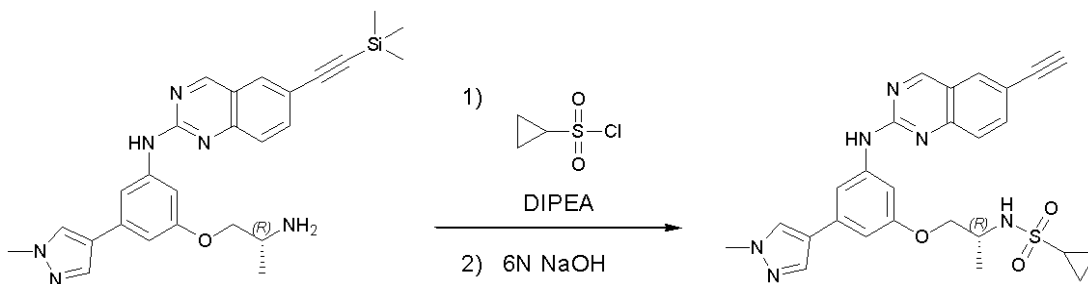
(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン (15 mg、30 μ mol) の 0.5 mL N, N-ジメチルホルムアミド反応混合物に、無水酢酸 (9 μ l、90 μ mol) と DIPEA (17 μ l、100 μ mol) を加えた。反応溶液を室温で約 90 分間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗生成物を 60 μ l 6N NaOH 溶液で 5 分間脱保護し、次いで 60 μ l 酢酸で中和した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、(R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)アセトアミドを TFA 塩として得た (4.2 mg)。ES/MS m/z 441.2 (MH⁺)。

【0426】

実施例 619: (R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミド

対象化合物を下記:

【化 8 0】



一般スキームに従って製造した。

【0427】

工程 1: (R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミドの製造

(R)-N-(3-(2-アミノプロポキシ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン-2-アミン (15 mg、30 μ mol) の 0.5 mL N, N-ジメチルホルムアミド反応混合物に、シクロプロパン塩化スルホニル (10 μ l、98 μ mol) と DIPEA (35 μ l、200 μ mol) を加えた。反応溶液を室温で 16 時間分、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗生成物を 60 μ l 6N NaOH 溶液で 5 分間脱保護し、次いで 60 μ l 酢酸で中和した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍

10

20

30

40

50

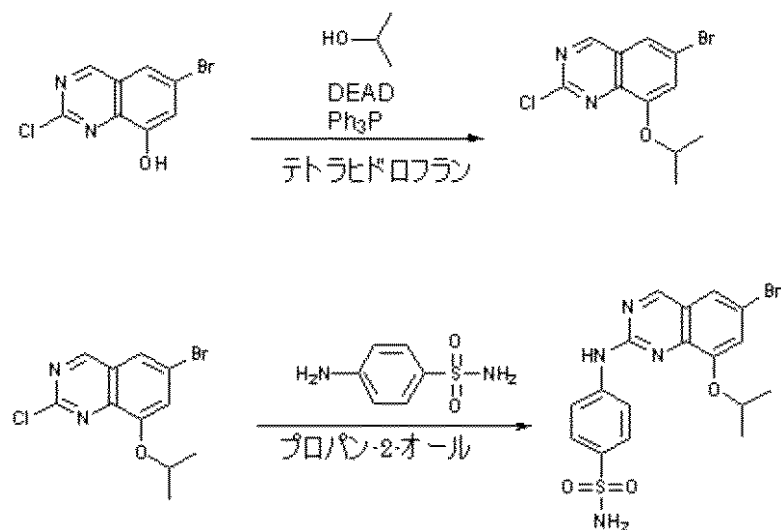
結乾燥させて、(R)-N-(1-(3-(6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)シクロプロパンスルホンアミドをTFA塩として得た(4.3mg)。ES/MS m/z 503.2 (MH^+)。

【0428】

実施例593：4-(6-ブロモ-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドと4-(6-エチニル-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

対象化合物を下記：

【化81】



一般スキームに従って製造した。

【0429】

工程1：6-ブロモ-2-クロロ-8-イソプロポキシキナゾリンの製造

トリフェニルホスフィン(1.91g、7.3mmol)、イソプロピルアルコール(782 μ l、10.22mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(1.15ml、7.3mmol)の18mLテトラヒドロフラン反応溶液に、20mLテトラヒドロフラン中6-ブロモ-2-クロロキナゾリン-8-オール(928mg、3.64mmol)を加えた。得られた溶液を65℃で24時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、褐色のり状物を粗生成物として得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン(15：85))で精製して、587mg 6-ブロモ-2-クロロ-8-イソプロポキシキナゾリンを黄色固体として得た。ES/MS m/z 300.9/302.9 (MH^+)。

【0430】

工程2：4-(6-ブロモ-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドの製造

6-ブロモ-2-クロロ-8-イソプロポキシキナゾリン(45mg、150 μ mol)の0.8mLイソプロピルアルコール反応混合物に、4-アミノベンゼンスルホンアミド(51mg、300 μ mol)を加え、82℃で20時間、またはLCMSによって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、4-(6-ブロモ-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドをTFA塩として得た(57mg)。ES/MS m/z 437.0/439.0 (MH^+)。

【0431】

エチニル化合物を下記：

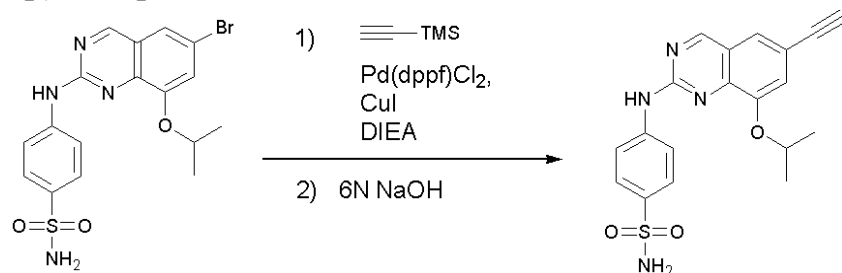
10

20

30

40

【化 8 2】



一般スキームに従って製造した。

10

【0432】

工程1：4-(6-エチニル-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドの製造

4-(6-ブロモ-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (57 mg、130 μmol)、 Pd(dppf)Cl_2 (11 mg、13 μmol)、 CuI (5 mg、26 μmol) および DIEA (80 μl 、460 μmol) の 0.8 mL N, N-ジメチルホルムアミド反応混合物に、トリメチルシリルアセチレン (55 μl 、390 μmol) を加えた。反応混合物を 55 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗生成物を 50 μl 6N NaOH 溶液で 5 分間脱保護し、次いで 60 μl 酢酸で中和した。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、4-(6-エチニル-8-イソプロポキシキナゾリン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドを TFA 塩として得た (22 mg)。ES/MS m/z 383.1 (MH^+)。

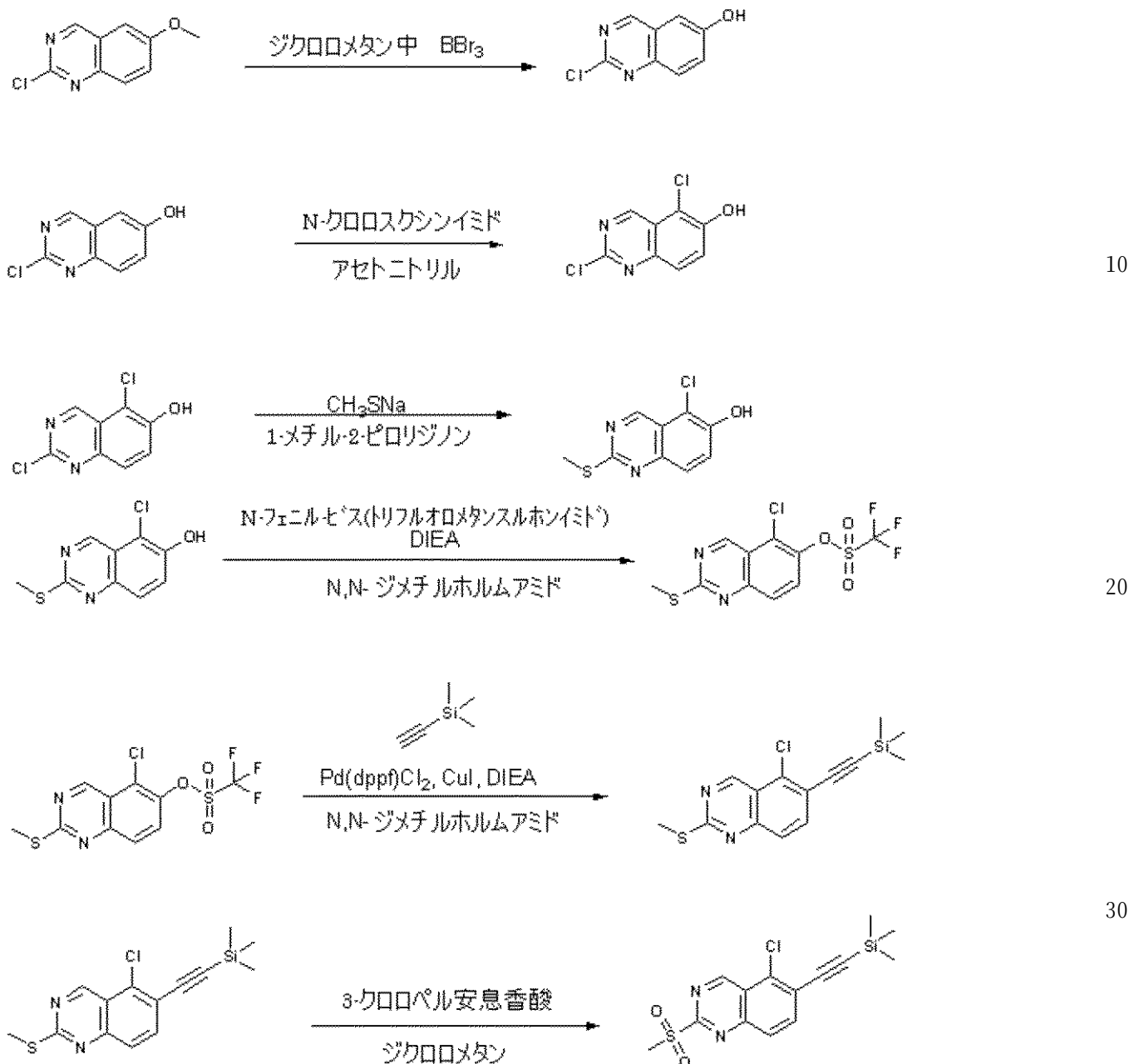
20

【0433】

5-クロロ化合物の中間体：5-クロロ-2-(メチルスルホニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン

対象化合物を下記：

【化 8 3】



一般スキームに従って製造した。

【0434】

工程 1：2-クロロキナゾリン-6-オールの製造

2-クロロ-6-メトキシキナゾリン (1 当量) のジクロロメタン溶液に、1 M ボロントリブromide (2 当量) のジクロロメタン溶液を 3 分にわたって 0℃ でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃ で 20 分間攪拌し、40℃ で 16 時間加熱した。メチルエーテルの脱保護を完了させ、LC/MS によってモニターした。全溶媒を真空下で除去し、次いで水でクエンチし、 NaHCO_3 溶液で 0℃ で希釈し、水相を酢酸エチルで抽出し、合併した有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、続いて酢酸エチルを真空下で除去して、所望の生成物を得て、これを真空下で乾燥させて、2-クロロキナゾリン-6-オールを褐色固体として得た。ES/MS m/z 181.0 (MH^+)。

【0435】

工程 2：2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール

2-クロロキナゾリン-6-オール (3.61 g、20 mmol) のアセトニトリル溶液に N-クロロスクシンイミド (2.67 g、20 mmol) を加え、混合物を室温

で攪拌すると、深褐色反応溶液となった。反応を30分で完了させて、2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール（所望の異性体の85%）を得て、これをLC/MSで観察し、構造を¹H NMRで確認した。反応溶液を濃縮し、300 mL 酢酸エチルに溶解させた。有機相を希塩酸（2×70 mL）、水（2×50 mL）および塩水（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、褐色固体を得て（3.1 g）、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン（30：70））で精製して、黄色粉末を2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール（1.92 g）として得る。ES/MS m/z 215.0 (MH⁺)。

【0436】

工程3：5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-オールの製造

10

2, 5-ジクロロキナゾリン-6-オール（1.75 g、7.41 mmol）23 mL N-メチル-2-ピロリドン溶液に、チオメトキシドナトリウム（1.5 g、22.23 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を100 mL 飽和NaHCO₃溶液に注ぎ、酢酸エチル（2×150 mL）で抽出した。合併した有機層を希釈NaHCO₃溶液（80 mL）、水（2×30 mL）および塩水（40 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、褐色のり状物を得て、これをヘキサン/ジクロロメタンで再結晶化して5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-オールを褐色固体として得た。ES/MS m/z 227.0 (MH⁺)。

【0437】

工程4：5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

20

5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-オール（1.98 g、7.93 mmol）の30 mL N, N-ジメチルホルムアミド溶液に0℃でN-フェニル-ビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（2.55 g、7.13 mmol）とDIPEA（2.76 mL、15.86 mmol）を加えた。得られた溶液を室温で2.5時間攪拌すると、深褐色反応溶液となった。反応溶液を250 mL 酢酸エチルと80 mL 希塩酸間で分配した。有機層を希塩酸（60 mL）、水（50 mL）および塩水（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、褐色固体（4.72 g）を得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン（10：90））で精製してベージュ色固体を5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート（2.8 g）として得た。ES/MS m/z 358.8 (MH⁺)。

30

【0438】

工程5：5-クロロ-2-（メチルチオ）-6-（（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリンの製造

5-クロロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート（2.05 g、5.39 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（440 mg、0.539 mmol）、CuI（220 mg、1.15 mmol）およびDIPEA（3.6 mL、20.7 mmol）の36 mL N, N-ジメチルホルムアミド反応混合物にトリメチルシリルアセチレン（2.2 mL、16.2 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で1.5時間攪拌した。粗反応混合物を300 mL 酢酸エチルと80 mL 希塩酸間で分配した。有機層を希塩酸（60 mL）、水（50 mL）および塩水（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、褐色のり状物（～2.5 g）を得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン（10：90））で精製して、5-クロロ-2-（メチルチオ）-6-（（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリン（723 mg）を黄色固体として得た。ES/MS m/z 351.0 (MH⁺)。

40

【0439】

工程6：5-クロロ-2-（メチルスルホニル）-6-（（トリメチルシリル）エチニル）キナゾリンの製造

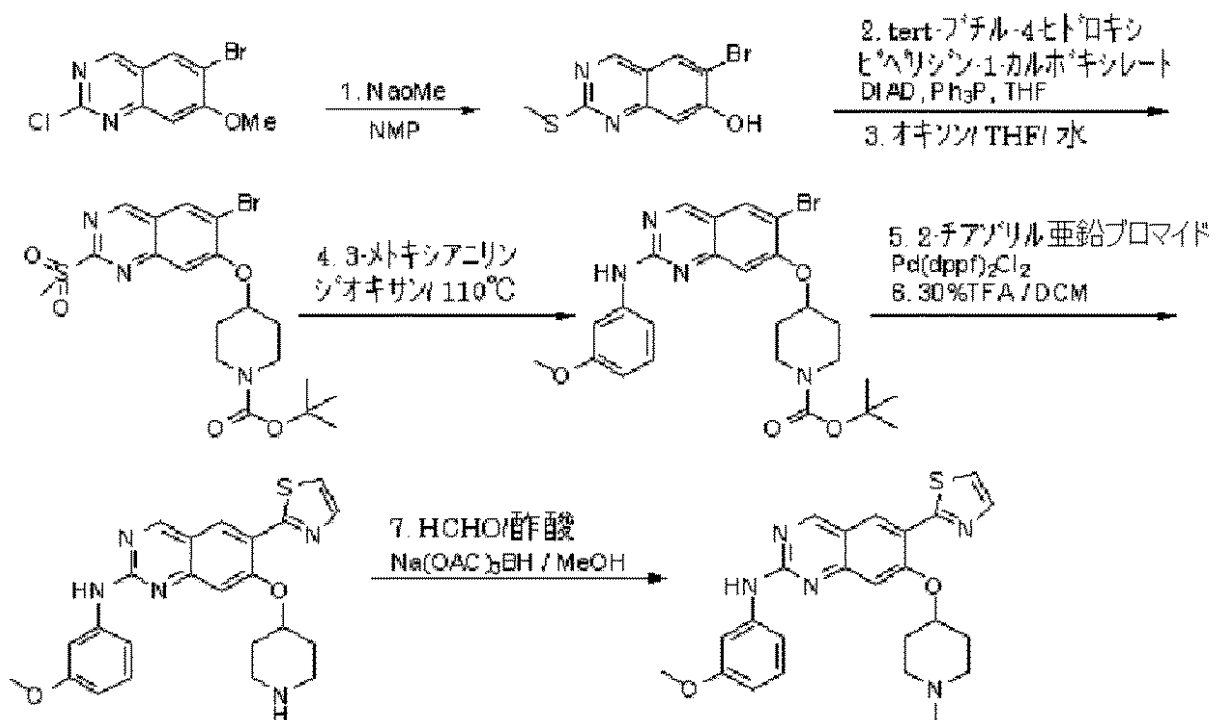
50

5-クロロ-2-(メチルチオ)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリン(723mg、2.2mmol)の20mLジクロロメタン溶液に0℃で3-クロロペル安息香酸(純度~77%、926mg、4.13mmol)の10mLジクロロメタン溶液を加えた。反応溶液を室温で一晩攪拌し、LC/MSでモニターした。完了後、反応溶液を200mLジクロロメタンで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃溶液(2×60mL)、水(30mL)および塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で蒸発させて、5-クロロ-2-(メチルスルホニル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)キナゾリンを黄褐色粉末(732mg)として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 339.0 (MH⁺)。

【0440】

実施例1020: N-(3-メトキシフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン

【化84】



【0441】

工程1. 6-ブロモ-2-(メチルチオ)キナゾリン-7-オール製造

6-ブロモ-2-クロロ-7-メトキシキナゾリン(1当量)(実施例11参照)のNMP(5mL)溶液にNaOMe(2当量)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、1N HClでpHを5.5に調節した。沈殿を濾過し、洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色固体として得た(収率60%)。ES/MS m/z 271.0 / 273.0 (MH⁺)。

2, 6-ビス(メチルチオ)キナゾリン-7-オールが副生成物として形成した(40%)。

【0442】

工程2. tert-ブチル-4-(6-ブロモ-2-(メチルチオ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

トリフェニルホスフィン(2当量)のTHF溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(2当量)を加えた。混合物を15分間周囲温度で、窒素雰囲気下で攪拌した。これにtert-ブチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(3当量)を加えた。混合物を15分間周囲温度で攪拌し、次いで6-ブロモ-2-(メチルチオ)キナゾリン-7-オール(1当量)を加えた。混合物を一晩周囲温度で攪拌した。反応混合物を濃

10

20

30

40

50

縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（10% EtOAc / ヘキサン）で精製して、生成物を白色固体として収率70%で得た。ES/MS m/z 454.0 / 456.0 (MH^+)。

【0443】

工程3. tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(メチルチオ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)のTHF(10ml)溶液にオキシソンの水溶液(10ml)を0℃で加えた。反応混合物を30分間0℃で攪拌し、次いで室温に温め、一晚攪拌した。反応物を0℃に冷却させ、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、生成物を収率90%で得た。ES/MS m/z 486.0 / 488.0 (MH^+)。さらに精製することなく次の工程に使用した。

10

【0444】

工程4. tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(メチルスルホニル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)と3-メトキシアニリン(2当量)のジオキサン溶液を密封管中、110℃で24時間加熱した。生成物を半分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて純粋な生成物を収率50%で得た。ES/MS m/z 529.0 / 531.0 (MH^+)。

20

【0445】

工程5. tert-ブチル4-(2-(3-メトキシフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)、2-チアゾリル亜鉛ブロマイド(5当量、THF中0.5M溶液)およびPd(dppf)₂Cl₂(0.1当量)の混合物を120℃で10分間マイクロウェーブで加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を定量的収率で得た。ES/MS m/z 534.2 (MH^+)。

30

【0446】

工程6. N-(3-メトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

粗tert-ブチル4-(2-(3-メトキシフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの30%TFAC/DCM溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を半分取HPLCで精製して、純粋な生成物を収率40%で得た。ES/MS m/z 434.2 (MH^+)。

40

【0447】

工程7. N-(3-メトキシフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

N-(3-メトキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン(1当量)のメタノール溶液にHCHO(10当量)と、酢酸を1滴加えた。10分間室温で攪拌し、次いでNa(OAc)₃BH(4当量)を加えた。反応混合物を1時間/rtで攪拌した。半分取HPLCで精製して、生成物を黄色固体として収率70%で得た。ES/MS m/z 448.2 (MH^+)。

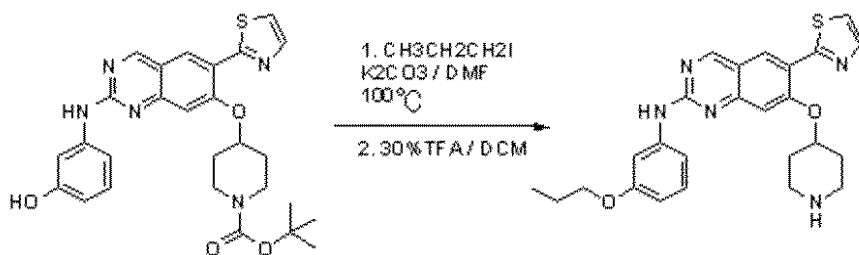
【0448】

実施例1075: 7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-プロポキシフェニル

50

)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの合成

【化85】



10

【0449】

工程1. tert-ブチル-4-(2-(3-プロポキシフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

DMF (2 ml) 中 tert-ブチル-4-(2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量) (合成について、実施例 21 参照) に K_2CO_3 (5 当量) とヨードプロパン (3 当量) を加えた。反応混合物を 100°C で 48 時間加熱した。

反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。ES/MS m/z 562.2 (MH^+)。

20

【0450】

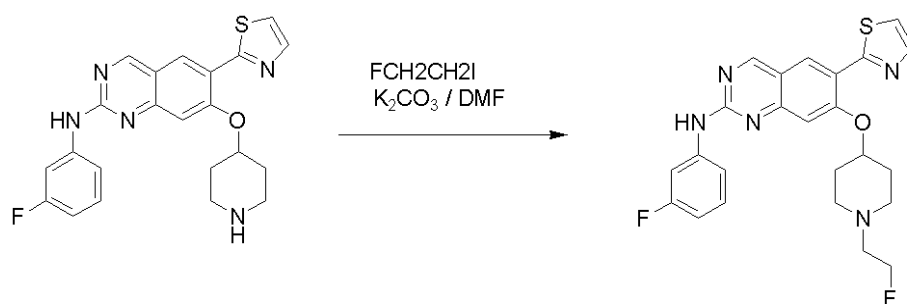
工程2. 7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-プロポキシフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

合成について、実施例 1020 の工程 6 参照。ES/MS m/z 462.2 (MH^+)。

【0451】

実施例 1082: 7-(1-(2-フルオロメチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン

【化86】



30

40

DMF 中 N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン (1 当量) (合成について、実施例 11 参照) に K_2CO_3 (5 当量) と 1-フルオロ-3-ヨードエタン (1.2 当量) を加えた。反応混合物を一晩 rt で攪拌した。生成物を半分取 HPLC で精製した。ES/MS m/z 468.2 (MH^+)。

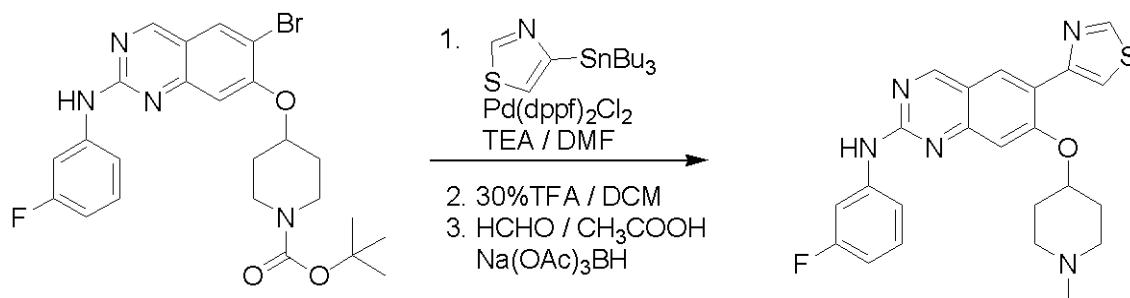
【0452】

実施例 1084

N-(3-フルオロフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミンの合成

50

【化 8 7】



【0 4 5 3】

工程 1. tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-4-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造
 tert-ブチル 4-(6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1 当量、合成について実施例 11 参照)、4-トリブチルスズチアゾール (3 当量)、TEA (3.5 当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.1 当量) の DMF (1.5 ml) 混合物を 120℃ で 10 分間マイクロウェーブで加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、半分取 HPLC で精製して、純粋な生成物を収率 50% で得た。ES/MS m/z 522.1 (MH^+)。

【0 4 5 4】

工程 2. N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミンの製造
 合成について実施例 21 の工程 6 参照。ES/MS m/z 422.1 (MH^+)。

【0 4 5 5】

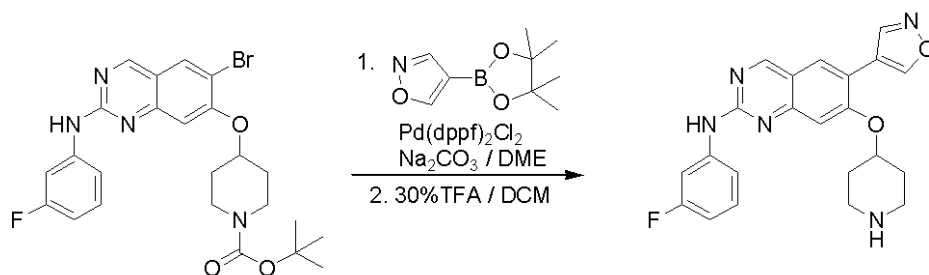
工程 3. N-(3-フルオロフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-4-イル)キナゾリン-2-アミンの製造
 合成について実施例 1020 の工程 7 参照。ES/MS m/z 436.1 (MH^+)。

【0 4 5 6】

実施例 1066

N-(3-フルオロフェニル)-6-(イソキサゾール-4-イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンの合成

【化 8 8】



【0 4 5 7】

工程 1. tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(イソキサゾール-4-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

10

20

30

40

50

tert-ブチル-4-(6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量、合成について実施例11参照)、4-イソキサゾールボロン酸エステル(3当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄ジクロロパラジウム(II)(0.1当量)、炭酸ナトリウム(0.5 mL 2 M水溶液)のDME(2 mL)混合物を120℃で10分間マイクロウェーブで加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、半分取HPLCで精製して、純粋な生成物を収率50%で得た。ES/MS m/z 506.1 (MH^+)。注記：脱臭素化生成物も上記反応で観察された。

【0458】

工程2. N-(3-フルオロフェニル)-6-(イソキサゾール-4-イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンの製造

合成について、実施例1020の工程6参照。ES/MS m/z 406.1 (MH^+)。

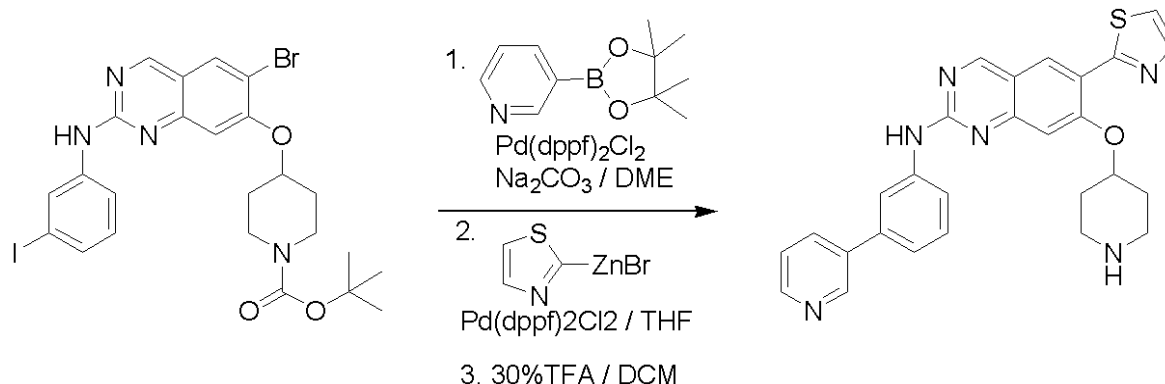
【0459】

実施例1135

7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの合成

対象化合物を下記：

【化89】



一般スキームに従って製造した。

【0460】

工程1. *tert*-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル-4-(6-ブロモ-2-(3-ヨードフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量、合成について実施例11参照)、3-ピリジンホウ素酸エステル(1.2当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄ジクロロパラジウム(II)(0.1当量)、炭酸ナトリウム(0.5 mL 2 M水溶液)のDME(2 mL)混合物を120℃で10分間マイクロウェーブで加熱した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、半分取HPLCで精製して、純粋な生成物を収率50%で得た。ES/MS m/z 576.2 / 578.2. 1 (MH^+)。

注記：ビス置換生成物も上記反応で観察された。

【0461】

工程2. *tert*-ブチル4-(2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

合成について、実施例1020の工程5参照。ES/MS m/z 581.2 (MH^+)

10

20

30

40

50

H⁺)。

【0462】

工程3. 7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

合成について、実施例1020の工程6参照。ES/MS m/z 481.2 (MH⁺)。

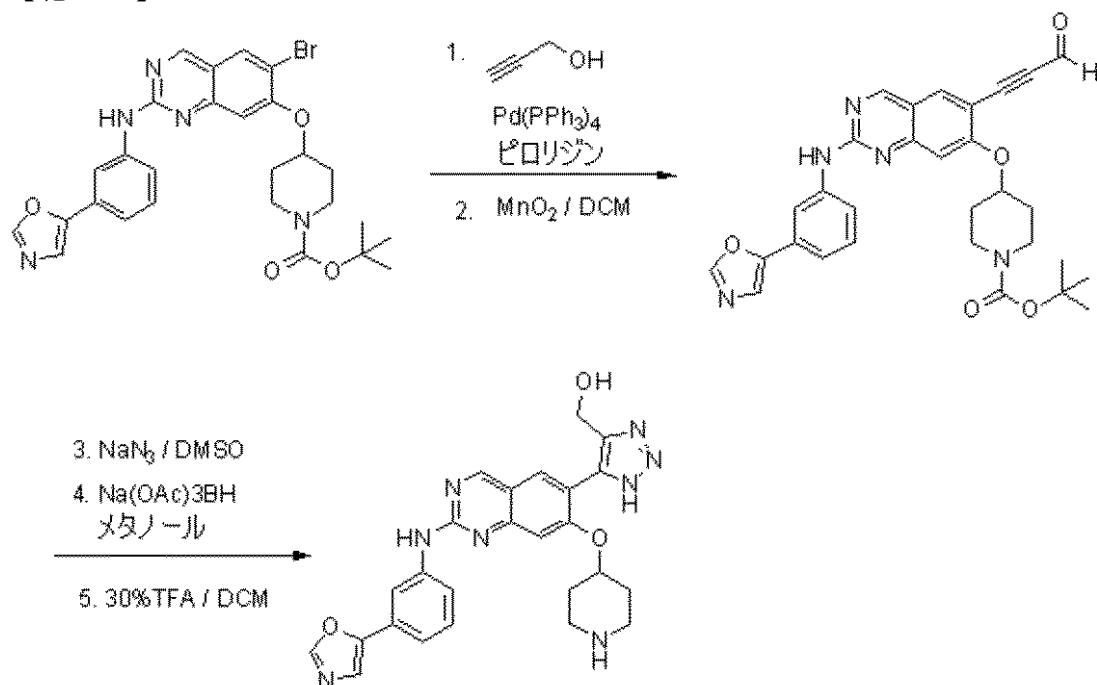
【0463】

実施例1117

(5-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ(7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-6-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成

対象化合物を下記：

【化90】



一般スキームに従って製造した。

【0464】

工程1. tert-ブチル4-(6-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

ピロリジン(1.5 mL)中tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)とテトラキス(PPh₃)Pd(0)(0.02当量)に、室温でプロパルギルアルコール(2当量、1 mL ピロリジン中)を加えた。反応混合物を密封管中で80℃で1時間加熱した。反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、生成物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。半分取HPLCで精製して、純粋な生成物を黄色固体として収率40%で得た。ES/MS m/z 542.2 (MH⁺)。

【0465】

工程2. tert-ブチル4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)-6-(3-オキソプロプ-1-イニル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの生成物

tert-ブチル4-(6-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1

ーカルボキシレート（１当量）と MnO_2 （５当量）の DCM （５ｍｌ）混合物を一晩 rt で攪拌した。生成物をセライトで濾過し、溶媒を蒸発させて純粋な生成物を収率 90 % で得た。ES/MS m/z 540.3 (MH^+)。

【0466】

工程 3. tert-ブチル 4-（6-（4-ホルミル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル）-2-（3-（オキサゾール-5-イル）フェニルアミノ）キナゾリン-7-イルオキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

ナトリウムアジド（１．２当量）の DMSO （２ｍｌ）溶液に、攪拌下、氷水浴中で DMSO （１ｍｌ）中 tert-ブチル 4-（2-（3-（オキサゾール-5-イル）フェニルアミノ）-6-（3-オキソプロプ-1-イニル）キナゾリン-7-イルオキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートを加えた。反応混合物を 30 分間室温で攪拌し、次いで 5 % KH_2PO_4 とジエチルエーテルの二相溶液に激しく攪拌しながら注いだ。エーテル層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、生成物を白色固体として収率 70 % で得た。ES/MS m/z 583.31 (MH^+)。

【0467】

工程 4. tert-ブチル 4-（6-（4-（ヒドロキシメチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル）-2-（3-（オキサゾール-5-イル）フェニルアミノ）キナゾリン-7-イルオキシ）ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

メタノール中 tert-ブチル 4-（6-（4-ホルミル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル）-2-（3-（オキサゾール-5-イル）フェニルアミノ）キナゾリン-7-イルオキシ）ピペリジン-1-カルボキシレート（１当量）に $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ （５当量）を加えた。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。半分取 HPLC で精製して、純粋な生成物を黄色固体として収率 40 % で得た。ES/MS m/z 584.2 (MH^+)。

【0468】

工程 5. （5-（2-（3-（オキサゾール-5-イル）フェニルアミノ（7-（ピペリジン-4-イルオキシ）キナゾリン-6-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）メタノールの製造

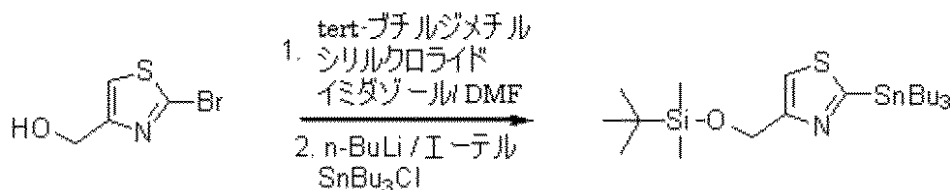
合成について、実施例 1020 の工程 6 参照。ES/MS m/z 484.2 (MH^+)。

【0469】

実施例 1140: (2R, 4S)-4-（2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イルオキシ）ピペリジン-2-カルボキサミド 4-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）-2-（トリブチルスタニル）チアゾールの合成

対象化合物を下記：

【化 91】



一般スキームに従って製造した。

【0470】

工程 1. 2-ブromo-4-（tert-ブチルシリルオキシ）メチル）チアゾールの製造
2-ブromoチアゾール-4-イル）メタノール（１当量）、イミダゾール（４当量）および tert-ブチルジメチルシリルクロライド（２当量）の DMF （１０ｍｌ）混合

10

20

30

40

50

物を2時間室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。酢酸エチル層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(10% EtOAc / ヘキサン)で精製して、純粋な生成物を無色の液体として収率95%で得た。ES/MS m/z 307.9 / 309.9 (MH⁺)。

【0471】

工程2. 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-(トリブチルスタニル)チアゾールの製造

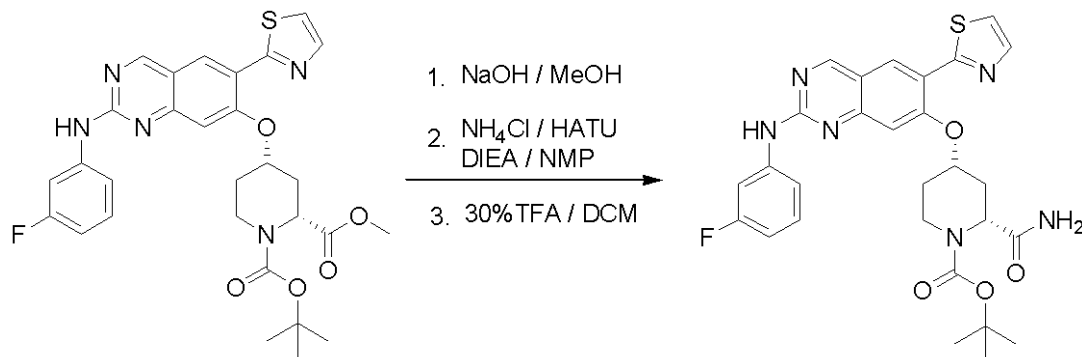
炎熱乾燥させたフラスコに窒素下、-78℃で無水エーテル(10ml)とn-ブチリチウム(1.5当量、ヘキサン中2.5M溶液)を加え、次いで2-ブロモ-4-(tert-ブチルシリルオキシ)メチルチアゾールのエーテル溶液(1当量、3ml)を加えた。-78℃で1時間撹拌した。塩化トリブチルスズのエーテル溶液(1.5当量、1ml)を滴下した。この温度でさらに1時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウムで反応混合物をクエンチし、化合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、生成物を明黄色液体として得た。さらに精製することなく使用した。

【0472】

(2R, 4S)-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-2-カルボキサミドの合成

対象化合物を下記：

【化92】



一般スキームに従って製造した。

【0473】

工程1. (2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-2-カルボン酸の製造

メタノール(3ml)中(2R, 4S)-1-tert-ブチル-2-メチル-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート(1当量)に、水酸化ナトリウム水溶液(5当量)を加えた。反応混合物を一晩rtで撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水中に取り、1N HClで酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を合併し、塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、生成物を明褐色固体として収率70%で得た。ES/MS m/z 566.1 (MH⁺)。

【0474】

工程2. (2R, 4S)-tert-ブチル-2-カルバモイル-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

(2R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリ

ジン-2-カルボン酸（1当量）、 NH_4Cl （10当量）、HATU（1.75当量）およびDIEA（5当量）のNMP（2ml）混合物を一晩rtで撹拌した。生成物を半量取HPLCで精製した。ES/MS m/z 565.1 (MH^+)。

【0475】

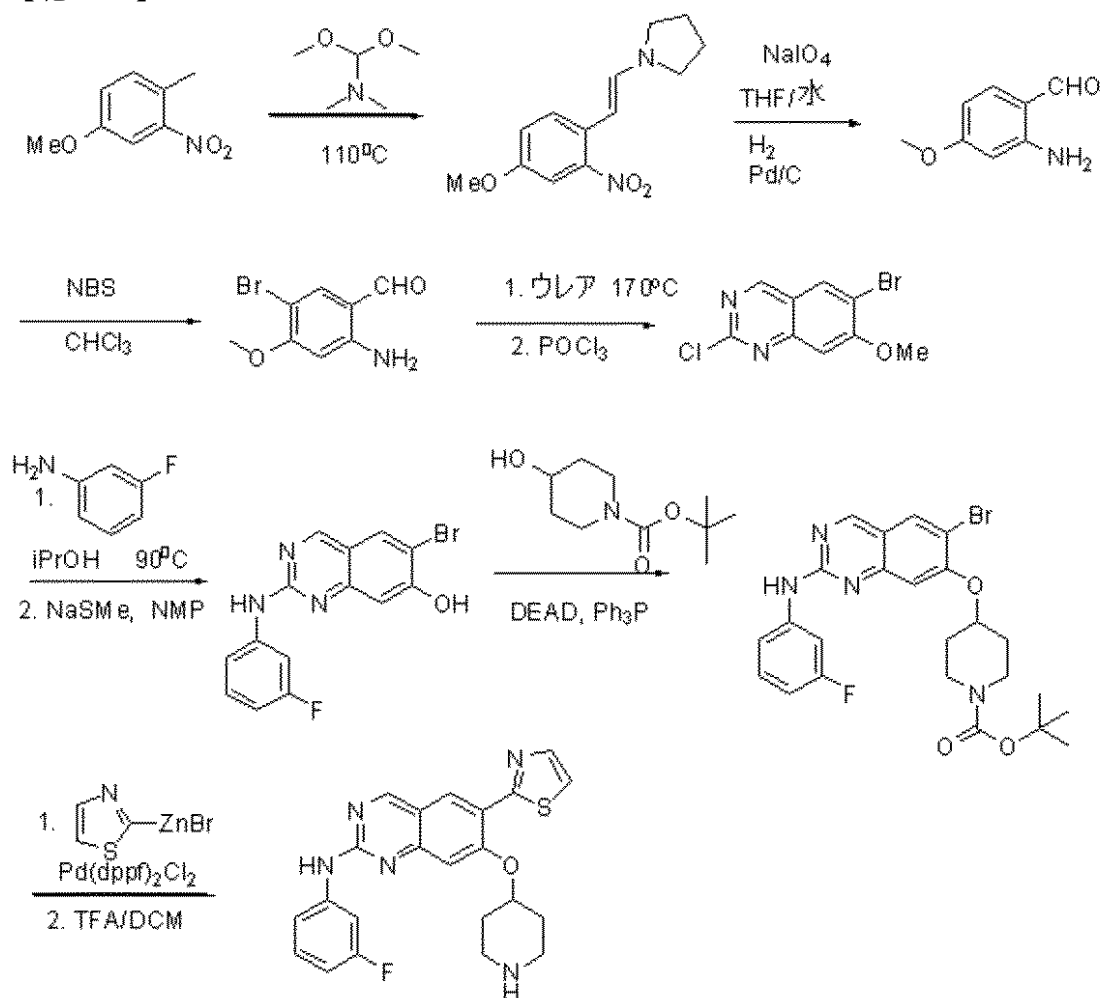
工程3. (2R, 4S)-4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-2-カルボキサミドの製造

合成について、実施例21の工程6参照。ES/MS m/z 465.1 (MH^+)。

【0476】

実施例997: N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

【化93】



【0477】

A. 4-メトキシ-2-アミノベンズアルデヒドの製造

4-メチル-3-ニトロアニソールのピロリジン（1.9当量）混合物にN,Nジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、混合物を 120°C で16時間加熱した。エナミノンの形成をTLCで確認した。混合物をRTに冷却し、水に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。THF中粗エナミノンに、水に溶解させた NaIO_4 （2.5当量）を、反応温度が 40°C から変化しないように氷/水浴中で加えた。添加後、淡黄色懸濁液を 35°C で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水相を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、粗4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを褐色固体として得た。粗褐色固体をシリカゲルで精製して、生成物を得た。得られた4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドをメタノール中、触媒量の10% Pd/Cで水素化して、4-メトキシ-2-アミノベンズアルデヒドを定量的収率で得た。

ES/MS m/z 152 (MH^+)。

【0478】

B. 5-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドの製造

クロロホルム中4-メトキシ-2-アミノベンズアルデヒドにNBS (1当量)を加え、LC/MSおよび ^1H NMRによると反応が完了した。反応混合物にジクロロメタンと水を加え、分離した有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して5-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを得た。ES/MS m/z 229/231 (MH^+)。

【0479】

C. 2-クロロ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリンの製造

5-ブロモ-4-メトキシ-2-アミノベンズアルデヒド (1.0当量)とウレア (8.0当量)を170℃で1時間攪拌した。得られた固体を周囲温度に戻し、水中で20分間攪拌し、濾過した。これを合計3回洗浄のために反復した。固体をデシケーター中で乾燥させて、6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-オールを所望の生成物として得た。6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-2-オールのオキシ塩化リン0.50M溶液を110℃で1.5時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。氷水を加え、沈殿物を濾取し、水で濯ぎ、高真空下で乾燥させて、2-クロロ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリンを黄色固体として得た。ES/MS m/z 272/274 (MH^+)。

【0480】

D. 6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-オールの製造

2-クロロ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリンのイソプロパノール溶液に3-フルオロアニリン (1.0当量)を加えた。反応物を90℃で18時間攪拌した。塩酸塩を真空濾過で回収し、空気乾燥させて粗生成物を得て、これをさらなる化学修飾のために使用することができる。純粋な物質をHPLC精製によって得た。粗生成物にNMPとNaSMe (4当量)を加え、混合物を80℃に2時間加熱した。LC/MSによってフェノールへの変換が観察された。反応混合物を冷却し、これに酢酸エチルと1N HClを加えて中性pHとした。6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-オールが固体として現れ(crushed out)、これを濾過し、高真空下で乾燥させて、生成物を定量的収率で得た。ES/MS m/z 333/335 (MH^+)。

【0481】

E. tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

DEAD (2当量)とトリフェニルホスフィン (2当量)の混合物にtert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (4当量)を加え、得られた混合物に6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-オールを加え、16時間RTで攪拌した。LC/MSによって生成物の形成が観察された。混合物を濃縮し、シリカゲルで精製して、tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを生成物として得た。ES/MS m/z 517/519 (MH^+)。

【0482】

F. N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

tert-ブチル4-(6-ブロモ-2-(3-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (50mg)に0.5M 2-チアゾリル亜鉛ブロマイドを加え、混合物を120℃で10分間マイクロウェーブ照射した。LC/MSによって生成物への完全な変換が示された。混合物を濃縮し、酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、生成物を単離した。粗生成物に30% TFA/DCMを加え、tert-ブチル基の脱保護のために2時間攪拌した。N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの形成がLC/MSによって観察された。次いでこ

10

20

30

40

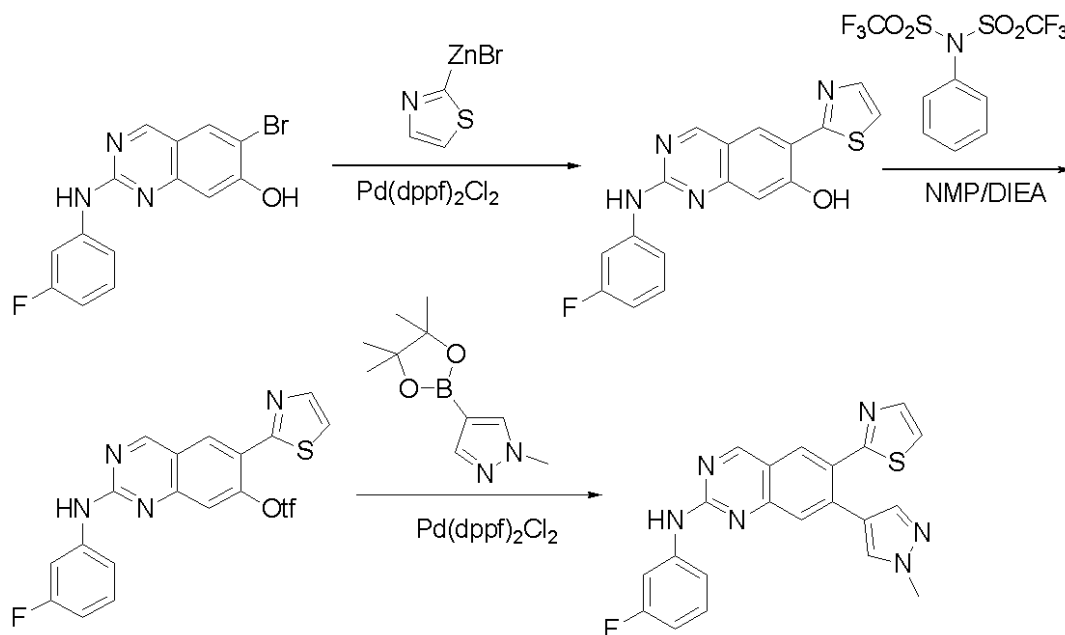
50

れを分取クロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た。E S / M S m/z 421 (MH^+)。

【0483】

実施例 889：N-（3-フルオロフェニル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-2-アミンの製造

【化94】



10

20

【0484】

A. 2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-オールの製造

6-ブロモ-2-（3-フルオロフェニルアミノ）キナゾリン-7-オールに0.5 M 2-チアゾリル亜鉛ブロマイドを加え、混合物を120℃で10分間マイクロウェーブ照射した。LC/MSによって生成物への完全な変換が示された。混合物を濃縮し、酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、生成物を単離した。E S / M S m/z 330 (MH^+)。

30

【0485】

B. 2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-オール（1当量）のNMP溶液にフェニルトリフルオロメタンスルホネート（1.2当量）とDIEA（2.5当量）を加え、反応混合物を一晩周囲温度で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物に塩化メチレンとメタノール数滴を加えた。形成した白色固体を濾過して、2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネートを収率80%で得た。E S / M S m/z 471 (MH^+)。

40

【0486】

C. N-（3-フルオロフェニル）-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-2-アミンの製造

2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート（1当量）のDME溶液に2 M 炭酸ナトリウム溶液と4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1メチル-ピラゾール（3当量）およびPd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂（0.05当量）を加え、混合物を10分間120℃でマイクロウェーブ照射した。反応

50

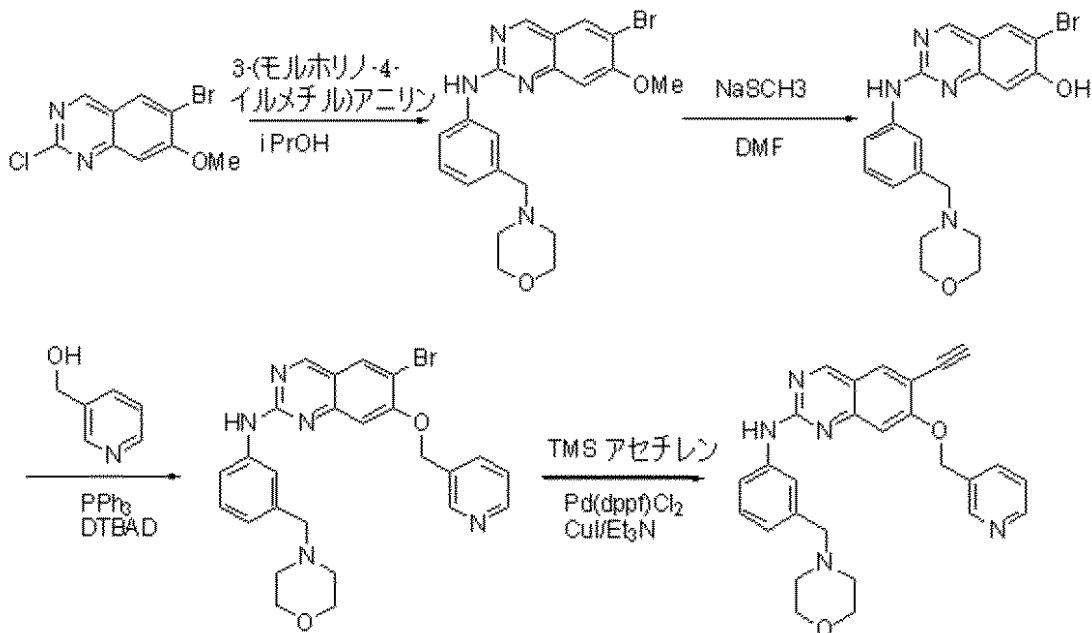
混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、半分取 H P L C で精製して、N- (3-フルオロフェニル)-7- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (チアゾール-2-イル) キナゾリン-2-アミンを得た。E S / M S m / z 402 (M H ⁺)。

【0487】

実施例 804：6-エチニル-N- (3- (モルホリノメチル) フェニル)-7- (ピリジン-3-イルメトキシ) キナゾリン-2-アミンの製造

対象化合物を下記：

【化95】



一般スキームに従って製造した。

【0488】

A. 6-ブロモ-7-メトキシ-N- (3- (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン-2-アミンの製造

6-ブロモ-2-クロロ-7-メトキシキナゾリンのイソプロパノール 0.25 M 懸濁液に 3- (モルホリン-4-イルメチル) アニリン (1.1 当量) と 1,4-ジオキササン 4.0 M 塩化水素 (0.5 当量) を加えた。反応混合物を 95℃ に油浴中で 1.5 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過して所望の生成物を回収した。E S / M S m / z 429 / 431 (M H ⁺)。

【0489】

B. 6-ブロモ-2- (3- (モルホリノメチル) フェニルアミノ) キナゾリン-7-オールの製造

6-ブロモ-7-メトキシ-N- (3- (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン-2-アミン (1.0 当量) とチオメトキシドナトリウム (4.0 当量) の DMF 0.2 M 懸濁液を 90℃ に油浴中で 10 時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水間で分配した。水相の pH を 4 に、飽和塩酸アンモニウムを加えて調節した。水相を酢酸エチルで抽出し、合併した有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して所望の生成物を得た。E S / M S m / z 415 / 417 (M H ⁺)。

【0490】

C. 6-ブロモ-N- (3- (モルホリノメチル) フェニル)-7- (ピリジン-3-イルメトキシ) キナゾリン-2-アミンの製造

トリフェニルホスフィン (3.0 当量) の THF 0.55 M 溶液にジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (3.0 当量) を加えた。混合物を 20 分間周囲温度で攪拌した。3-ピリジルカルビノール (3.0 当量) を加え、反応混合物を周囲温度でさらに

30分間攪拌した。次いで、6-ブロモ-2-(3-(モルホリノメチル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-オール(1.0当量)を反応フラスコに加えた。混合物を周囲温度でさらに14時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、濾過した。濾過ケーキを冷酢酸エチルで濯ぎ、空気乾燥させて6-ブロモ-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 506/508 (MH^+)。

【0491】

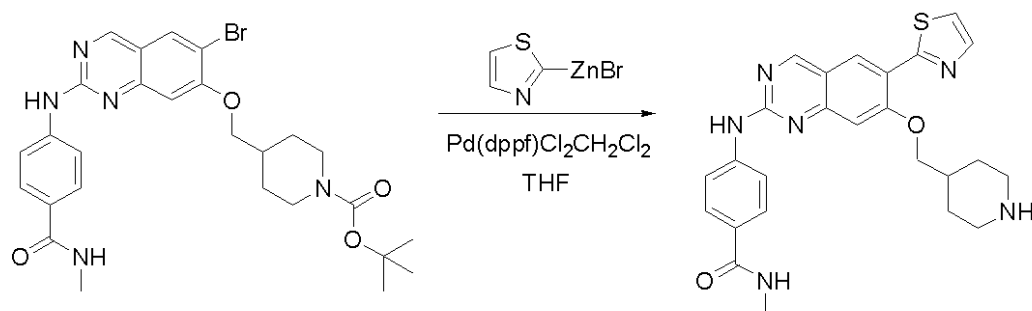
D. 6-エチル-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-2-アミンの製造

6-ブロモ-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-2-アミン(0.1mmol)、トリエチルアミン(0.4ml)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(0.1当量)、ヨウ化銅(I)(0.1当量)のDMF 0.05M混合物に、トリメチルシリルアセチレン(10当量)を加えた。混合物を120℃で15分間マイクロウェーブ照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。さらに精製することなく、粗化合物をテトラメチルフッ化アンモニウム(2.0当量)でTHF/イソプロパノール(10:1、0.02M)中、周囲温度で15分間処理した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に取り、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をRP HPLCで精製した。凍結乾燥させて所望の生成物6-エチル-N-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-7-(ピリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 452 (MH^+)。

【0492】

実施例724：N-メチル-4-(7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミドの製造

【化96】



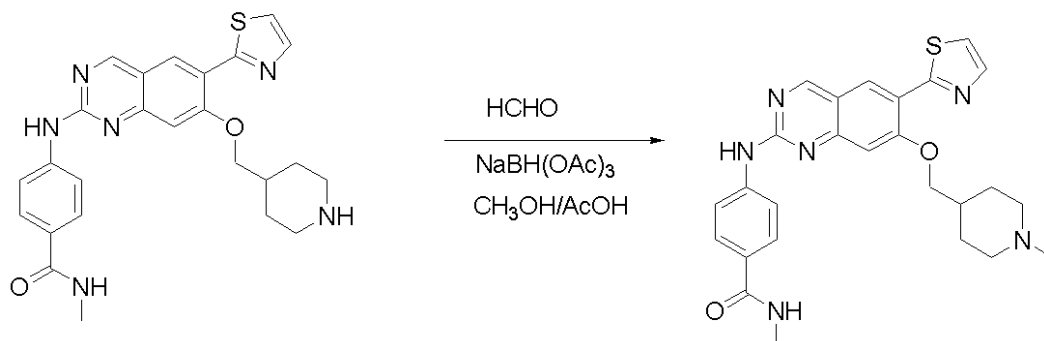
【0493】

tert-ブチル4-((6-ブロモ-2-(4-(メチルカルバモイル)フェニルアミノ)キナゾリン-7-イルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.12mmol)のTHF 0.05M溶液に0.5M 2-チアゾリル亜鉛ブロマイド(3.0当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(0.2当量)を加えた。混合物を120℃で15分間マイクロウェーブ照射した。LCMSによって生成物への完全な変換が示された。混合物を濃縮し、酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を50% TFA/DCMで処理し、10分間攪拌して、tert-ブチルカルボキシレート基を除去した。粗化合物をRP HPLCで精製して、所望の生成物N-メチル-4-(7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミドを得た。ES/MS m/z 475 (MH^+)。

【0494】

実施例 729: N-メチル-4-(7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミドの製造

【化 97】



10

【0495】

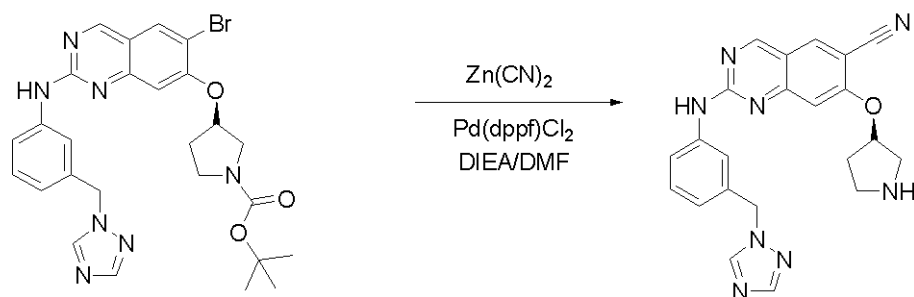
N-メチル-4-(7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミド (0.05 mmol)、ホルムアルデヒド (10 当量)、触媒量の酢酸のメタノール (2.0 mL) 溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (2.0 当量) を加え、反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。LCMS データによって、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル中に取り、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。RP HPLC で精製して、所望の生成物 N-メチル-4-(7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)ベンズアミドを得た。ES/MS m/z 489 (MH⁺)。

20

【0496】

実施例 767: (S)-2-(3-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-6-カルボニトリルの製造

【化 98】



30

【0497】

(S)-tert-ブチル 3-(2-(3-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-ブロモキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.18 mmol) の DMF 0.1 M 溶液に、シアン化亜鉛 (5.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.2 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (1.5 当量) を加えた。混合物を 150 °C で 20 分間マイクロウェーブ照射した。LC/MS によって生成物への完全な変換が示された。混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を 50% TFA/DCM で処理し、10 分間攪拌して tert-ブチルカルボキシレート基を除去した。粗化合物を RP HPLC で精製して、所望の生成物 (S)-2-(3-((1H-

40

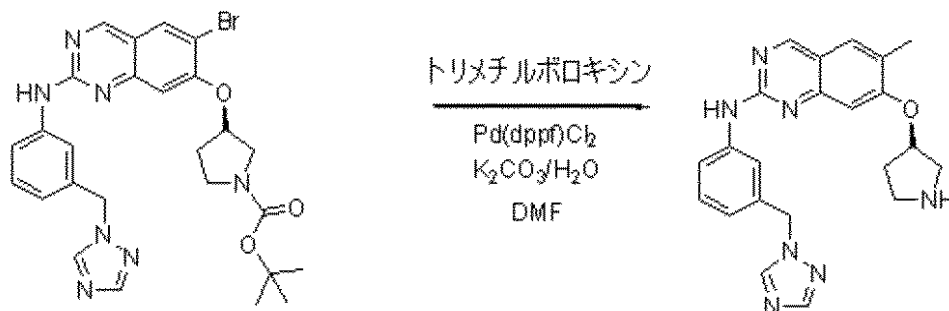
50

1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-6-カルボニトリルを得た。ES/MS m/z 413 (MH^+)。

【0498】

実施例765: (S)-N-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンの製造

【化99】



10

【0499】

(S)-tert-butyl 3-(2-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-ブロモキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.11 mmol) の DMF 0.06 M 溶液にトリメチルボロキシ (4.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.1 当量) および 2.0 M 炭酸カリウム水溶液 (4.0 当量) を加えた。混合物を 120 °C で 20 分間マイクロウェーブ照射した。LC/MS によって生成物への完全な変換が示された。混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を 50 % TFA/DCM で処理し、10 分間攪拌して、tert-butyl カルボキシレート基を除去した。粗化合物を RP HPLC で精製して所望の生成物 (S)-N-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチル-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 402 (MH^+)。

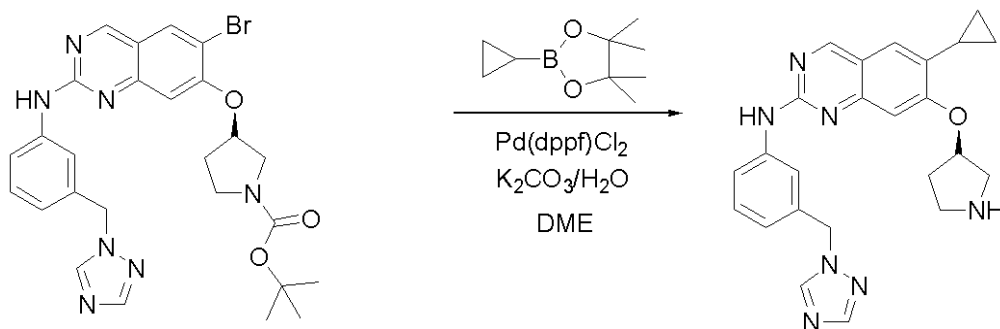
20

30

【0500】

実施例764: (S)-N-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-シクロプロピル-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンの製造

【化100】



40

【0501】

(S)-tert-butyl 3-(2-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-6-ブロモキナゾリン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.13 mmol) の DME 0.06 M 溶液に 2-シクロ

50

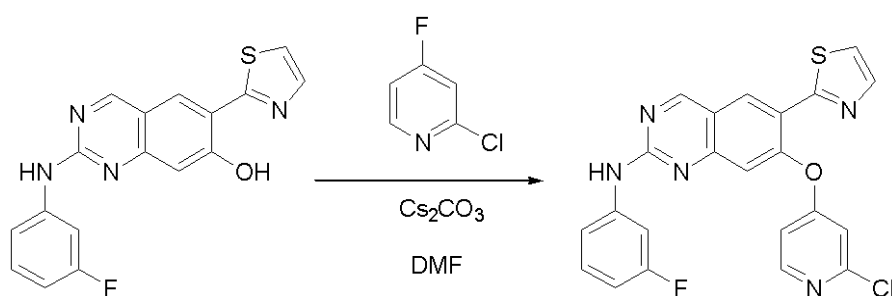
プロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (10 当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.2 当量) および 2.0 M 炭酸カリウム水溶液 (4.0 当量) を加えた。混合物を 120 °C で 20 分間マイクロウェーブ照射した。LC/MS によって生成物への完全な変換が確認された。混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を 50% TFA/DCM で処理し、10 分間攪拌して tert-ブチルカルボキシレート基を除去した。粗化合物を RP HPLC で精製して、所望の生成物 (S)-N-(3-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-シクロプロピル-7-(ピロリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 428 (MH⁺)。

10

【0502】

実施例 797: 7-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-N-(3-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンの製造

【化101】



20

【0503】

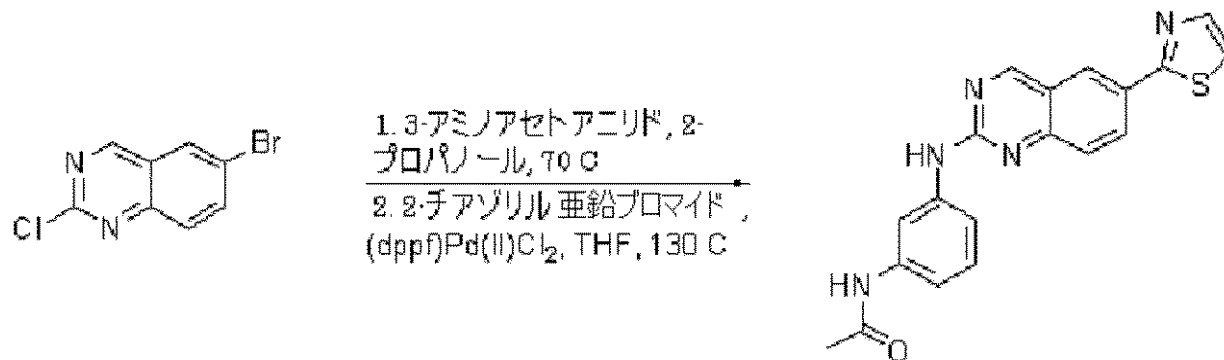
2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-オール (0.15 mmol)、2-クロロ-4-フルオロピリジン (1.5 当量)、炭酸セシウム (3.0 当量) の DMF 0.1 M 懸濁液を 95 °C に油浴中で、18 時間加熱した。LCMS データは所望の生成物の形成を示した。混合物を酢酸エチルと水間で分配した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗化合物を RP HPLC で精製して、所望の生成物 7-(2-クロロピリジン-4-イルオキシ)-N-(3-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミンを得た。ES/MS m/z 450 (MH⁺)。

30

【0504】

実施例 902: N-(3-(6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化102】



40

【0505】

工程 1. 置換

6-ブロモ-2-クロロキナゾリン (1 当量) と 3-アミノアセトアニリド (0.9 当量) の 2-プロパノール混合物を 70 °C に 16 時間加熱し、濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

50

【0506】

工程2：根岸

工程1の生成物に2-チアゾリル亜鉛ブロマイド（4.0当量）とDCMの[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）鉄]ジクロロパラジウム（II）錯体（0.10当量）の0.5M THF溶液を加えた。反応物を130℃で10分間マイクロウェーブ照射した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水性EDTA pH~9 バッファーで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。逆相HPLCで精製し、凍結乾燥させて、所望の生成物をそのTFA塩として得た。ES/MS m/z 392 (MH⁺)。

【0507】

6-ブロモ-2,7-ジクロロキナゾリン

10

【化103】



【0508】

工程1：臭素化

2-アミノ-4-クロロ安息香酸（2g、11.6mmol）のクロロホルム（120mL）懸濁液に、臭素（1.1当量）のクロロホルム（12mL）溶液を滴下した。混合物をRTで16時間攪拌した。得られた白色固体を濾過によって回収し、濾液が無色になるまでDCMで十分に洗浄した。固体を空気乾燥させて、3.35gの白色粉末を2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロ安息香酸のHBr塩として得た（収率87%）。ES/MS m/z 250/252 (MH⁺)。

20

【0509】

工程2：還元

THF（40mL）中上記中間体（3.35g、10.1mmol）に、0℃でボラン-THF複合溶液（THF中1M、40mL、4当量）を加えた。混合物をRTで18時間攪拌した。エタノール（20mL）をゆっくりと加えて過剰の反応剤をクエンチした。水を加え、pH（~3）を重炭酸ナトリウム（飽和水溶液）を加えてpH7に調節した。揮発物を減圧下で除去した。得られた混合物をDCMで抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮して、粗生成物を白色固体として得た。ES/MS m/z 236/238 (MH⁺)

30

【0510】

工程3：酸化

DCM（80mL）中上記中間体（10.1mmol）に、酸化マンガン（IV）（MnO₂、6g、70mmol）を加えた。混合物をRT、アルゴン下で40時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過し、DCMで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、粗2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロベンジルアルコール（3.3g、橙色固体）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 234/236 (MH⁺)。

40

【0511】

工程4：環化

粗2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロベンジルアルコール（3.3g、工程3から得た）とウレア（10.5g、15当量）の混合物を170℃に、激しく攪拌しながら1時間加熱した。反応物をRTに冷却させ、水を加えた。固体を濾過によって回収した。濾過した固体を空気乾燥させて、粗生成物を黄色粉末として得た（2.18g、粗）。ES/MS m/z 259/261 (MH⁺)。

【0512】

工程5：塩素化

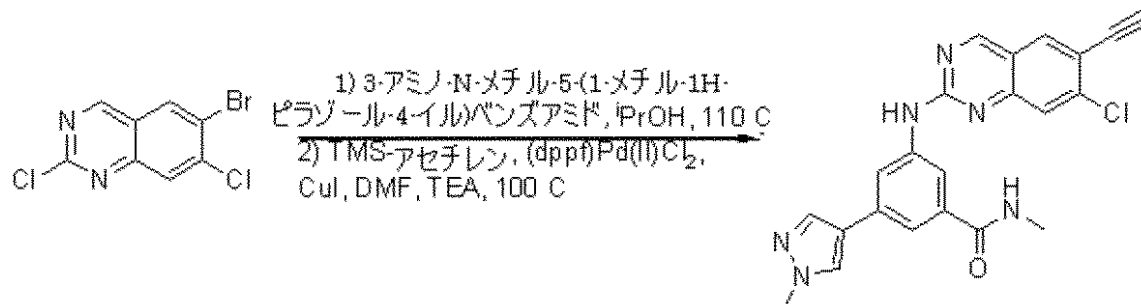
50

上記粗物質にオキシ塩化リン (POCl_3 、25 mL) を加え、 110°C に 30 分間加熱した。得られた混合物を RT に冷却させ、真空下で濃縮してほぼ乾燥させた。氷水を加え、pH を重炭酸ナトリウムを用いて ~ 8 に調節した。混合物を DCM で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空下で濃縮した。粗 6-ブロモ-2, 7-ジクロロキナゾリンをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶出) で精製した。ES/MS m/z 279 (MH^+)。

【0513】

実施例 904 : 3-(7-クロロ-6-エチニルキナゾリン-2-イルアミノ)-N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化104】



10

【0514】

工程 1. 置換

6-ブロモ-2, 7-ジクロロキナゾリン (1 当量) と 3-アミノ-N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド (1 当量) の 2-プロパノール混合物を 110°C で 16 時間加熱し、濃縮して粗生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0515】

工程 2. 菌頭および脱シリル化

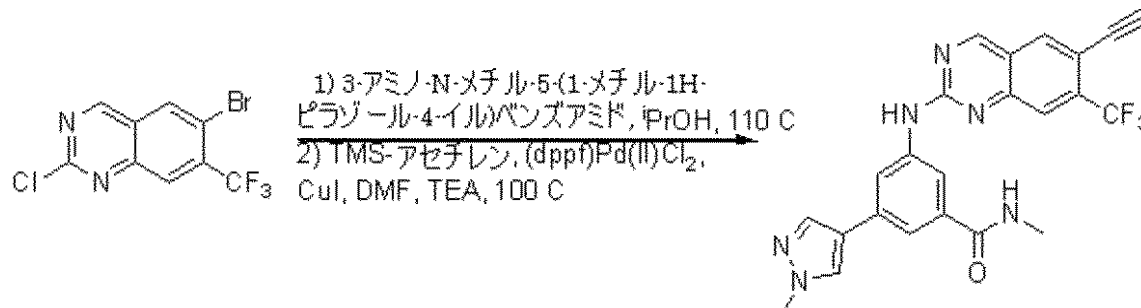
工程 1 の生成物の脱気 1 : 1 DMF : TEA 0.15 M 溶液に、TMS-アセチレン (4.0 当量) ; ヨウ化銅 (I) (0.10 当量) ; および DCM の [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)鉄]ジクロロパラジウム (II) 錯体 (0.050 当量) を加えた。反応物を 100°C で 40 分間攪拌した。混合物を濃縮し、3 : 2 テトラヒドロフラン : メタノールに再溶解させて、0.15 M 溶液を調製した。水酸化ナトリウム (2.5 当量) の 6 M 水溶液を加え、混合物を 20 分間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、所望の生成物をその TFA 塩として得た。ES/MS m/z 417.1 (MH^+)。

30

【0516】

実施例 905 : 3-(6-エチニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イルアミノ)-N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化105】



40

3-(6-エチニル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イルアミノ)-N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドを実施例 62 および 63 に従って製造した。ES/MS m/z 451.0 (MH^+)。

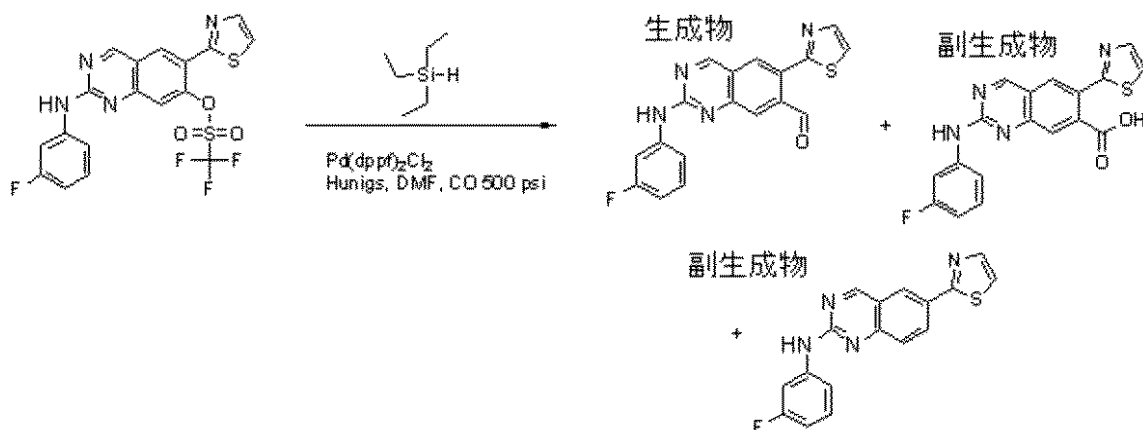
50

【0517】

実施例 907：2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-カルボアルデヒド

対象化合物を下記：

【化106】



10

一般スキームに従って製造した。

【0518】

2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-カルボアルデヒド

20

鉄容器（bomb）中 2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イルトリフルオロメタンスルホネート（50 mg、0.106 mmol）の 1.4 mL DMF 反応混合物に、Pd（dppf）₂Cl₂（8.7 mg、0.0106 mmol）、トリエチルシラン（37 mg、0.318 mmol）および TEA（0.037 mL、0.265 mmol）を加えた。鉄容器を密封し、注意深く 500 psi まで CO を加え、ゆっくりと放出させ（フード中 3×）、次いで 500 psi に再充填し、50-55℃で 18 時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、フードで通気させた。粗反応混合物を濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-カルボアルデヒドを TFA 塩として得た（6.0 mg）。ES/MS m/z 351（MH⁺）。

30

【0519】

副生成物

さらに 2 種の副生成物も分取 HPLC で回収され、凍結乾燥させて 2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-カルボン酸の TFA 塩（8.0 mg）（ES/MS m/z 367（MH⁺））と N-（3-フルオロフェニル）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-2-アミンの TFA 塩（3.3 mg）（ES/MS m/z 323（MH⁺））を得た。

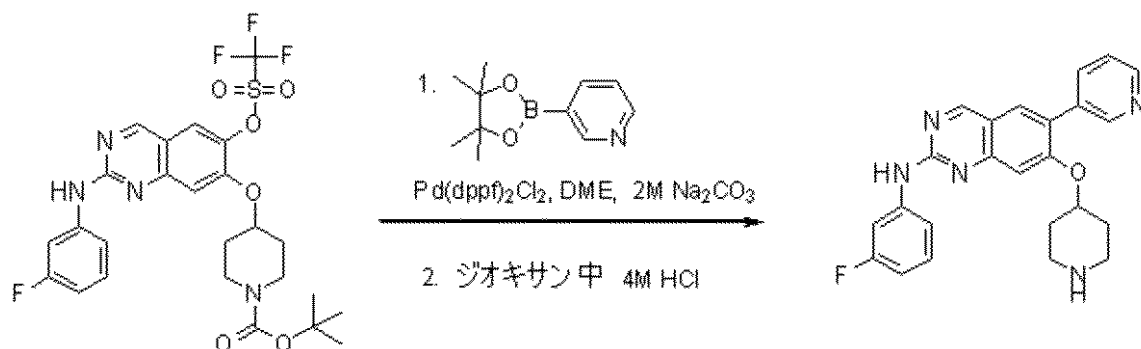
【0520】

実施例 916：N-（3-フルオロフェニル）-7-（ピペリジン-4-イルオキシ）-6-（ピリジン-3-イル）キナゾリン-2-アミン

40

対象化合物を下記：

【化 107】



10

一般スキームに従って製造した。

【0521】

工程1: tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.058 mmol) の 0.7 mL DME 反応混合物に、Pd(dppf)₂Cl₂ (9.5 mg、0.0116 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (36 mg、0.174 mmol) を加え、そして最後に 2M Na₂CO₃ (0.2 mL、0.4 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 3 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物に 1.5 mL メタノールを加え、反応物を移し、固体に濃縮して粗生成物 tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得て、これを精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 516 (MH⁺)。

20

【0522】

工程2: N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-アミン

tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.058 mmol) の粗反応混合物にジオキサソラン中 4M HCl (4.0 mL、16.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約 1 mL DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-アミンを TFA 塩として得た (8.3 mg)。ES/MS m/z 416 (MH⁺)。

30

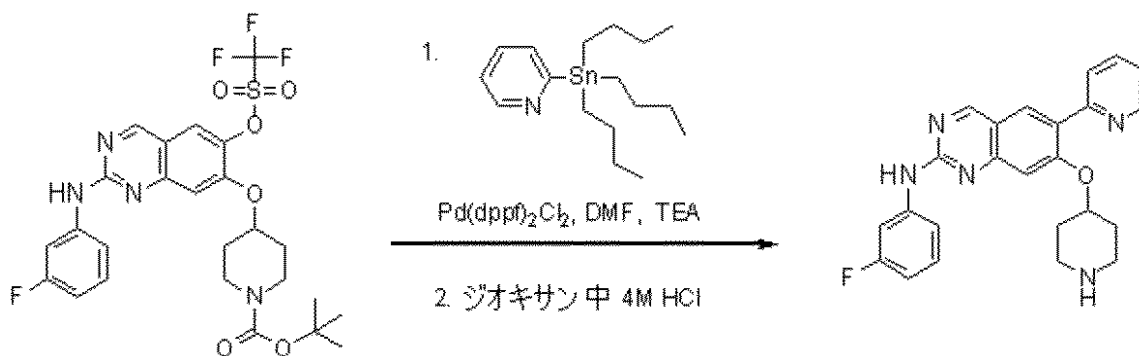
【0523】

実施例 913: N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記：

40

【化 108】



10

一般スキームに従って製造した。

【0524】

工程1: tert-ブチル 4-((2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-((2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.058 mmol) の 0.5 mL DMF 反応混合物に、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (9.5 mg、0.0116 mmol)、2-(トリブチルスタニル)ピリジン (66 mg、0.174 mmol) を加え、そして最後に TEA (0.021 mL、0.145 mmol) を加えた。この反応混合物を 105℃ で 1 時間攪拌するか、または 120℃ で 800 秒、LCMS によって確認するまでマイクロウェーブ照射した。生成物 tert-ブチル 4-((2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート)を含む粗反応混合物を、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 516 (MH^+)。

20

【0525】

工程2: N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-2-アミン

tert-ブチル 4-((2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.058 mmol) の粗反応混合物に、ジオキサン中 4M HCl (3.0 mL、12.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約 1 mL DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6-(ピリジン-2-イル)キナゾリン-2-アミンを TFA 塩として得た (4.6 mg)。ES/MS m/z 416 (MH^+)。

30

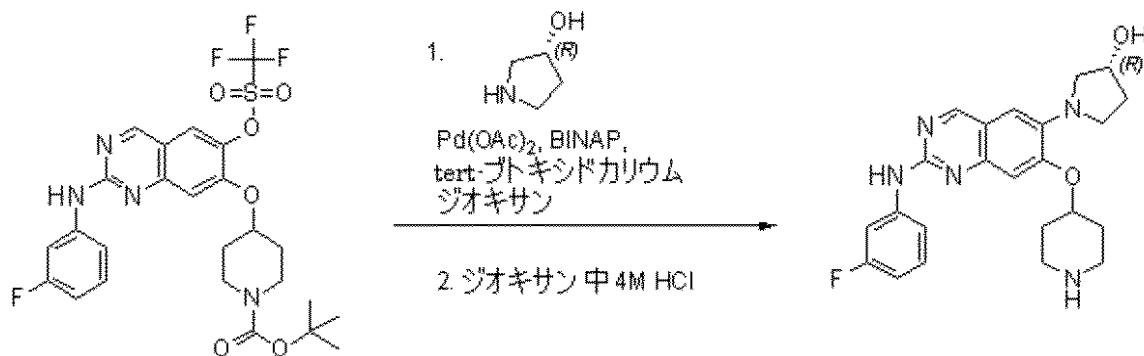
【0526】

実施例 920: (R)-1-((2-(3-フルオロフェニルアミノ)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール

対象化合物を下記：

40

【化 109】



10

一般スキームに従って製造した。

【0527】

工程1: (R)-tert-ブチル4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.5 mg, 0.0116 mmol) と BINAP (10.8 mg, 0.0174 mmol) の反応混合物に 0.5 mL ジオキサンを加え、3-5分間室温で攪拌する。この反応混合物に tert-ブチル4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg, 0.058 mmol)、(R)-ピロリジン-3-オール (20 mg, 0.232 mmol) を加え、そして最後に tert-ブトキシドカリウム (19.5 mg, 0.174 mmol) を加える。この反応混合物を 90℃ で5時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。生成物 (R)-tert-ブチル4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを含む粗反応混合物を、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 524 (MH^+)

20

【0528】

工程2: (R)-1-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール

(R)-tert-ブチル4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)キナゾリン-7-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.058 mmol) の粗反応混合物にジオキサン中4M HCl (3.0 mL, 12.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約1 mL DMFを加え(必要であれば約0.2 mL 水を加える)、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、(R)-1-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オールを TFA 塩として得た (1.1 mg)。ES/MS m/z 424 (MH^+)。

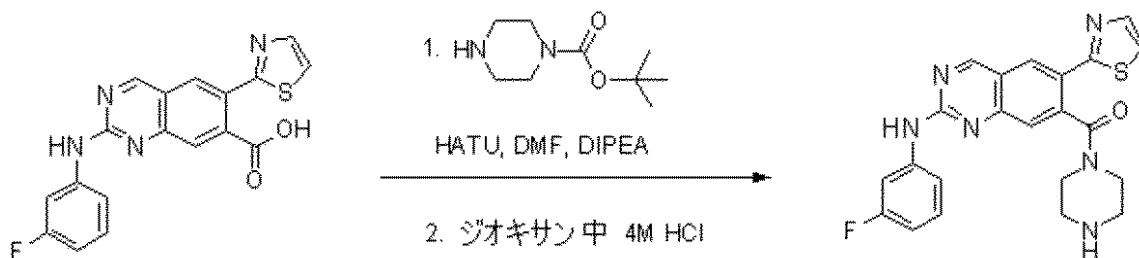
40

【0529】

実施例909: (2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン

対象化合物を下記:

【化 1 1 0】



一般スキームに従って製造した。

10

【0 5 3 0】

工程 1: tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-カルボン酸 (7 mg、0.019 mmol) の 0.4 mL DMF 反応混合物に HATU (18.2 mg、0.048 mmol)、DIPEA (0.014 mL、0.076 mmol) を加え、室温で約 3-5 分間攪拌する。上記反応混合物に tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (14 mg、0.076 mmol) を加え、室温で 2 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌する。生成物 tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 535 (MH⁺)。

20

【0 5 3 1】

工程 2: (2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン

tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.019 mmol) の粗反応混合物にジオキサン中 4M HCl (2.0 mL、8.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、または LCMS によって確認するまで攪拌した。粗反応混合物を濃縮し、約 1 mL DMF を加え、濾過し、分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて、(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノンを TFA 塩として得た (2.1 mg)。ES/MS m/z 435 (MH⁺)。

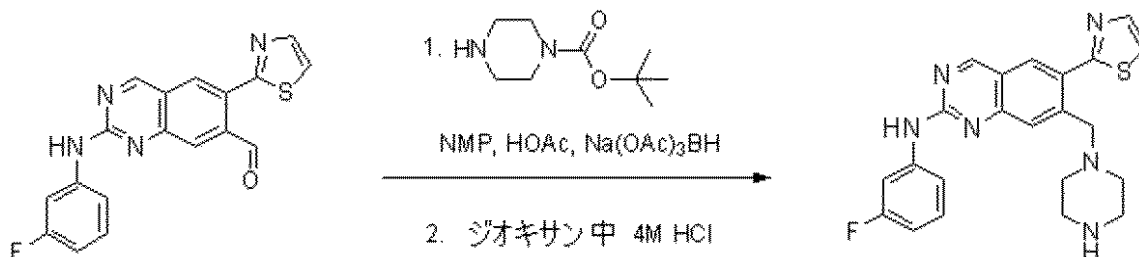
30

【0 5 3 2】

実施例 908: N-(3-フルオロフェニル)-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-2-アミン

対象化合物を下記:

【化 1 1 1】



40

一般スキームに従って製造した。

【0 5 3 3】

工程 1: tert-ブチル 4-(2-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

50

2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-カルボアルデヒド（12mg、0.034mmol）の0.75mL NMP反応混合物に、酢酸（0.070mL、1.02mmol）とtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（65mg、0.35mmol）を加えた。この反応混合物を室温で約16時間撹拌した。この反応溶液にトリアセトキシホウ化水素ナトリウム（18mg、0.085mmol）を加え、室温で2時間、またはLCMSによって確認するまで撹拌した。生成物tert-ブチル4-（（2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イル）メチル）ピペラジン-1-カルボキシレートを含む粗反応混合物を、精製することなく次の工程に使用した。ES/MS m/z 521（MH⁺）。

10

【0534】

工程2：N-（3-フルオロフェニル）-7-（ピペラジン-1-イルメチル）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-2-アミン

tert-ブチル4-（（2-（3-フルオロフェニルアミノ）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-7-イル）メチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.034mmol）の粗反応混合物に、ジオキサン中4M HCl（4.0mL、16.0mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間、またはLCMSによって確認するまで撹拌した。粗反応混合物を濃縮し、約1mL DMFを加え、濾過し、分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて、N-（3-フルオロフェニル）-7-（ピペラジン-1-イルメチル）-6-（チアゾール-2-イル）キナゾリン-2-アミンをTFA塩として得た（1.7mg）。ES/MS m/z 421（MH⁺）。

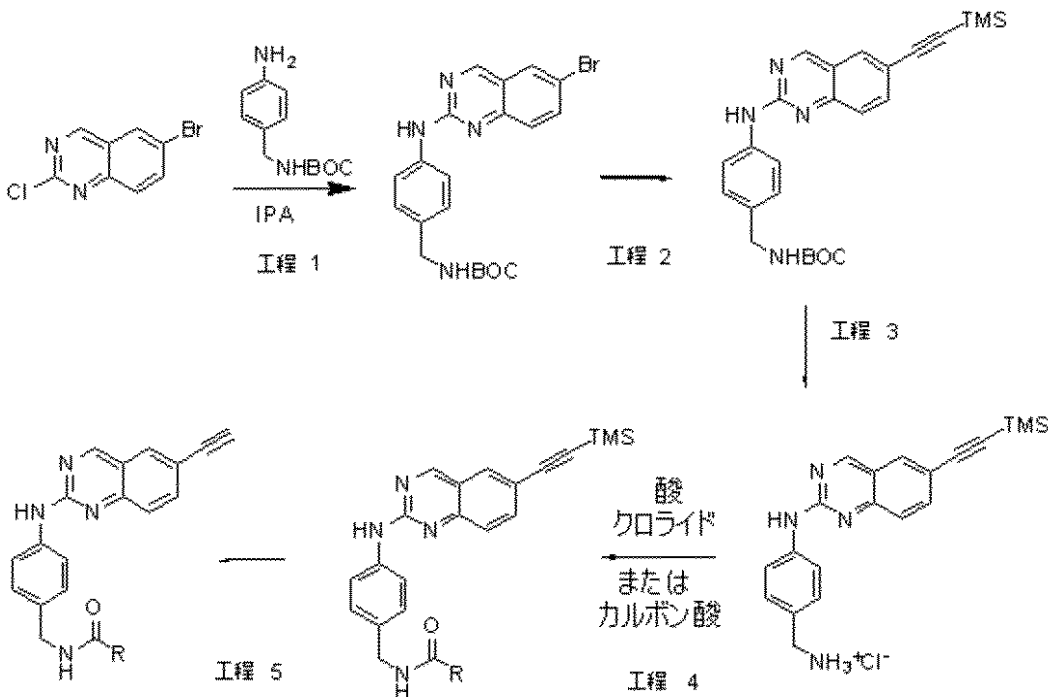
20

【0535】

実施例1161、1165-1171、および1174

対象化合物を下記：

【化112】



30

40

一般スキームに従って製造した。

【0536】

工程1：

この反応を、実施例9の工程5に記載のものと同様の方法で行った。

工程2：

この反応を、実施例10の工程1に記載のものと同様の方法で行った。

50

工程 3 :

Boc アミンをジオキサンに溶解させ、4 M HCl / ジオキサン (20 当量) で処理した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮させて白色固体を得て、これを所望の生成物と同定した。

【0537】

工程 4 :

方法 A

アミンを DMF と Et₃N (3 当量) に室温で溶解させ、適切な酸クロライド (1.5 当量) で処理した。反応物を室温で 10 時間攪拌し、RPHPLC で直接精製して、所望の化合物を得た。

方法 B

アミン、HOAT (1.5 当量)、HATU (1.5 当量) および Et₃N (3.0 当量) を DMF 中で混合した。対応するカルボン酸 (1.2 当量) を加え、反応物を室温で 10 時間攪拌し、RPHPLC で直接精製して、所望の化合物を得た。

工程 5 :

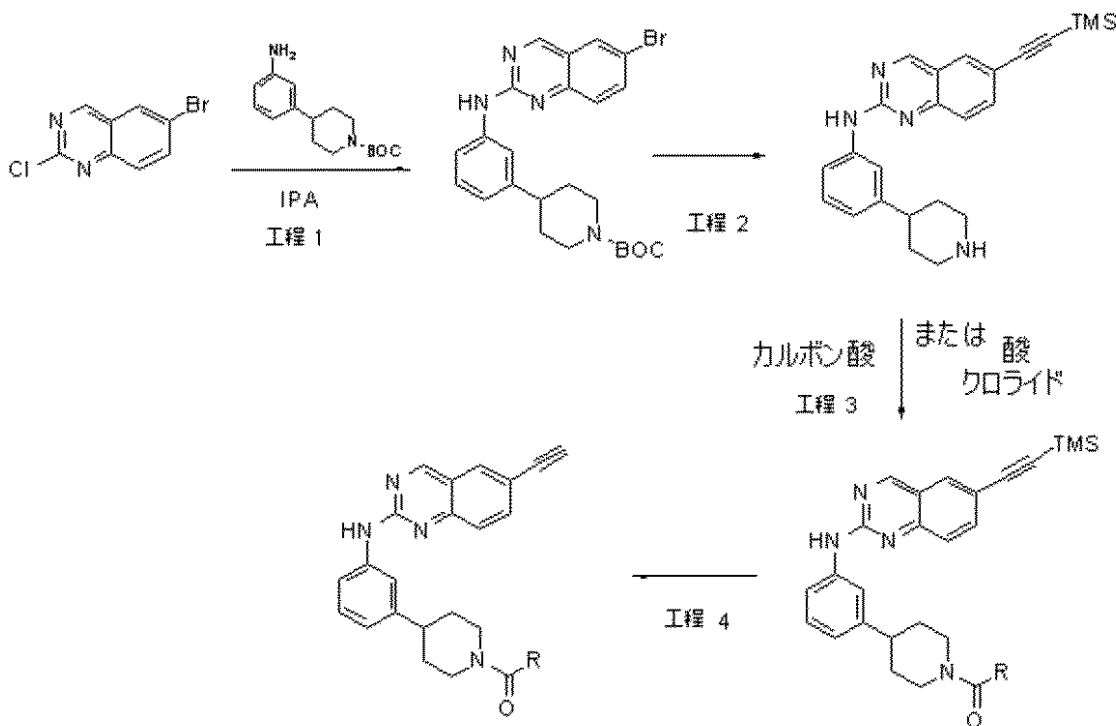
この反応を実施例 10 の工程 2 に記載のものと同様の方法で行った。

【0538】

実施例 1153-1155、1157、1158、1160、1162-1164、1172 および 1173

対象化合物を下記 :

【化 113】



一般スキームに従って製造した。

【0539】

工程 1 :

この反応を実施例 9 の工程 5 に記載のものと同様の方法で行った。

工程 2 :

この反応を実施例 10 の工程 1 に記載のものと同様の方法で行った。

【0540】

工程 3 :

方法 A

アミンをDMFとEt₃N（3当量）に室温で溶解させ、適切な酸クロライド（1.5当量）で処理した。反応物を室温で10時間攪拌し、RPHPLCで直接精製して、所望の化合物を得た。

方法B

アミン、HOAT（1.5当量）、HATU（1.5当量）およびEt₃N（3.0当量）をDMF中で混合した。対応するカルボン酸（1.2当量）を加え、反応物を室温で10時間攪拌し、RPHPLCで直接精製して所望の化合物を得た。

工程4：

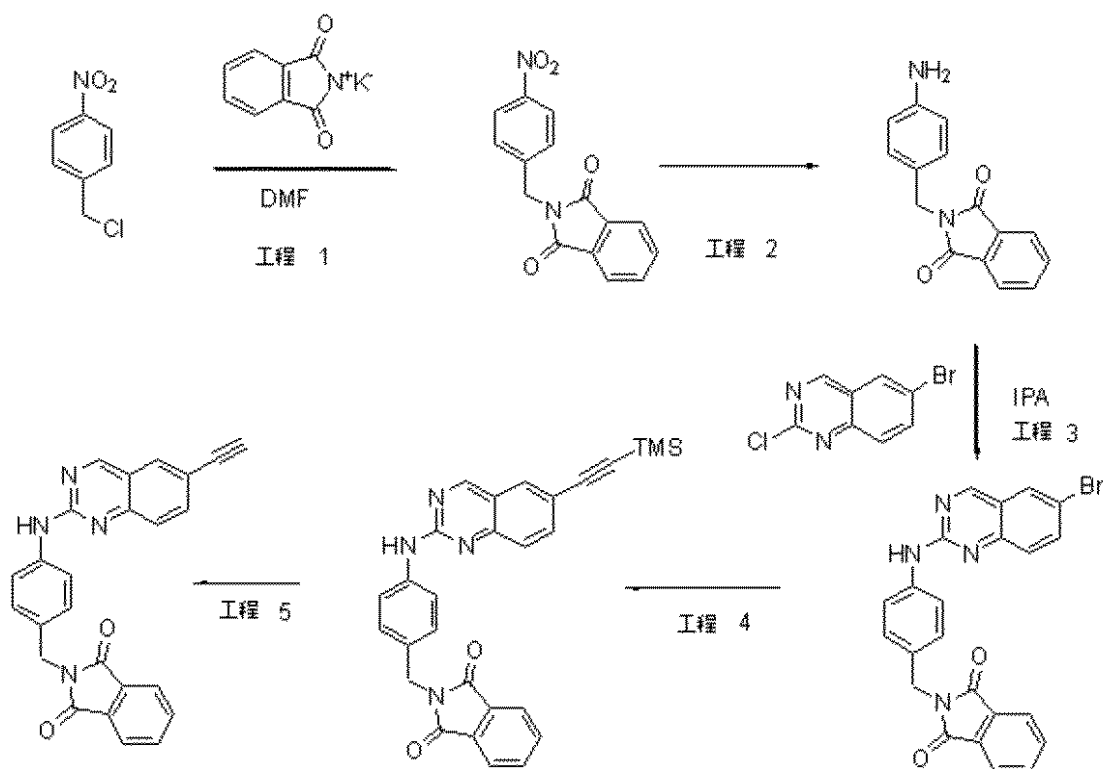
この反応を実施例10の工程2に記載のものと同様の方法で行った。

【0541】

実施例1156および1159

対象化合物を下記：

【化114】



一般スキームに従って製造した。

【0542】

工程1：

塩化物とフタルアミドカリウム（1.5当量）をDMF中で混合し、120℃で10分間、マイクロウェーブで加熱した。反応物を濃縮し、0～100% EtOAc／ヘキサングラジエントのシリカで精製して、所望の化合物を白色固体として得た。

【0543】

工程2：

この反応を実施例459の工程1に記載のものと同様の方法で行った。

工程3：

この反応を実施例9の工程5に記載のものと同様の方法で行った。

工程4：

この反応を実施例10の工程1に記載のものと同様の方法で行った。

工程5：

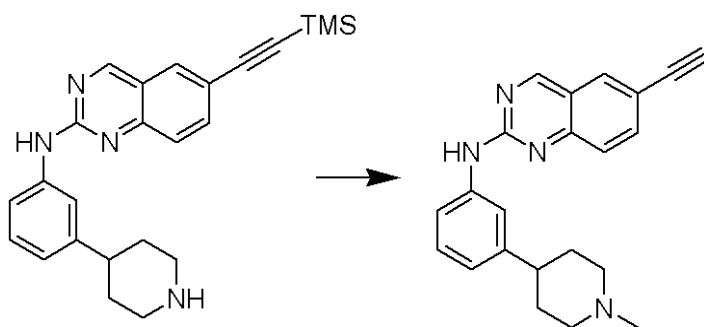
この反応を実施例10の工程2に記載のものと同様の方法で行った。

【0544】

実施例 1 1 7 5

対象化合物を下記：

【化 1 1 5】



10

一般スキームに従って製造した。

【0 5 4 5】

アミン（実施例 1 1 5 3 または 1 1 5 4 から）とホルムアルデヒド（5.0 当量、37 % 水溶液）を CH_2Cl_2 に室温で懸濁した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウムを一度に加え、反応物を 10 時間攪拌した。その後、反応物を水を加えてクエンチし、次いで濃縮し、R P H P L C で精製した。精製した分画を合併し、実施例 1 0 の工程 2 のとおりに処理して、所望の化合物を得た。

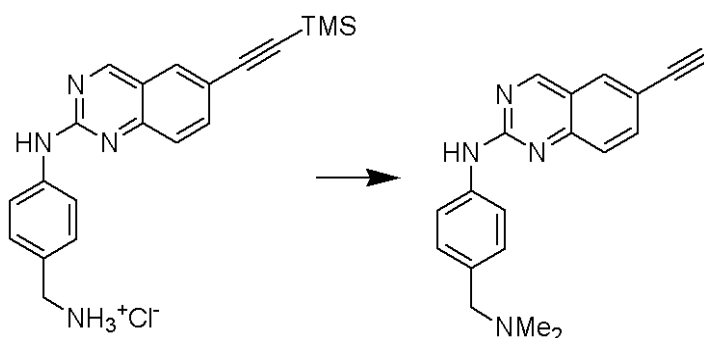
【0 5 4 6】

20

実施例 1 1 7 6

対象化合物を下記：

【化 1 1 6】



30

一般スキームに従って製造した。

【0 5 4 7】

アミン（実施例 1 1 6 1 または 1 1 6 5 から）とホルムアルデヒド（5.0 当量、37 % 水溶液）を CH_2Cl_2 に室温で懸濁した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウムを一度に加え、反応物を 10 時間攪拌した。その後、反応物を水を加えてクエンチし、次いで濃縮し、R P H P L C で精製した。精製した分画を合併し、実施例 1 0 の工程 2 のとおりに処理して、所望の化合物を得た。

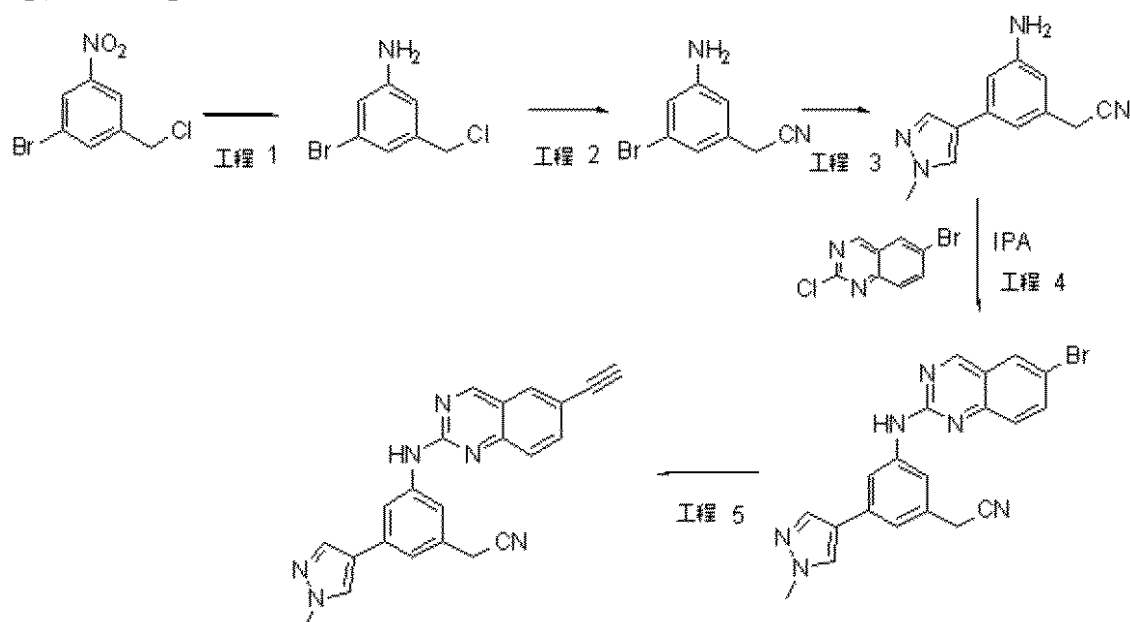
【0 5 4 8】

40

実施例 1 1 5 1

対象化合物を下記：

【化 1 1 7】



10

一般スキームに従って製造した。

【0549】

20

工程 1：

ニトロと $\text{SnCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ (10 当量) をイソプロパノールと 12 N HCl 溶液中で混合する。反応物を 110°C で 2 時間加熱し、元の体積の 25% に濃縮した。得られた懸濁液を $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の 3:1 混合物に溶解させ、 NaHCO_3 (飽和水溶液) で pH 7 にゆっくりと中和した。得られた混合物をセライトプラグで濾過し、有機層を分離した。水層を CH_2Cl_2 で 3 回抽出し、合併した有機層を乾燥させ、濃縮して 5.7 g の黄色固体を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0550】

工程 2：

アミンの DMSO 溶液に NaCN (2.0 当量) を室温に加えた。反応物を 1 時間攪拌し、水でクエンチし、 EtOAc で 2 回抽出した。合併した有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して黄色油状物を得た。0~80% グラジエントのシリカゲルで精製して、所望の生成物を白色固体として得た。

30

【0551】

工程 3：

この反応を実施例 469 の工程 2 に記載のものと同様の方法で行った。

工程 4：

この反応を実施例 9 の工程 5 に記載のものと同様の方法で行った。

工程 5：

この変換を実施例 10 の工程 1 および工程 2 に記載のものと同様の方法で行った。

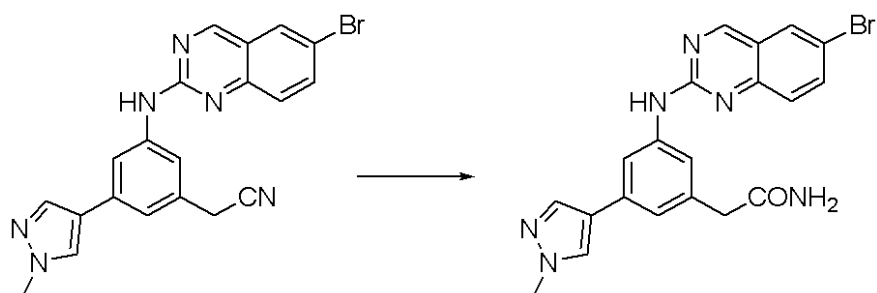
40

【0552】

実施例 1177

対象化合物を下記：

【化 1 1 8】



一般スキームに従って製造した。

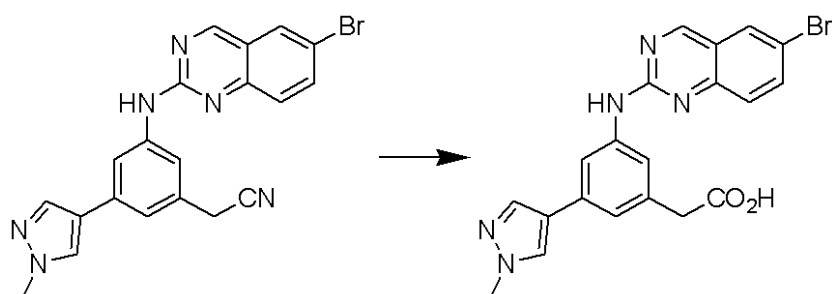
ニトリル（実施例 1151 から）を 1 N NaOH（10 当量）で、マイクロウェーブ中 120℃で 10 分間処理した。反応物を RPHPLC で直接精製して、所望の生成物を得た。

【 0 5 5 3 】

实施例 1 1 7 8

対象化合物を下記：

【化 1 1 9】



一般スキームに従って製造した。

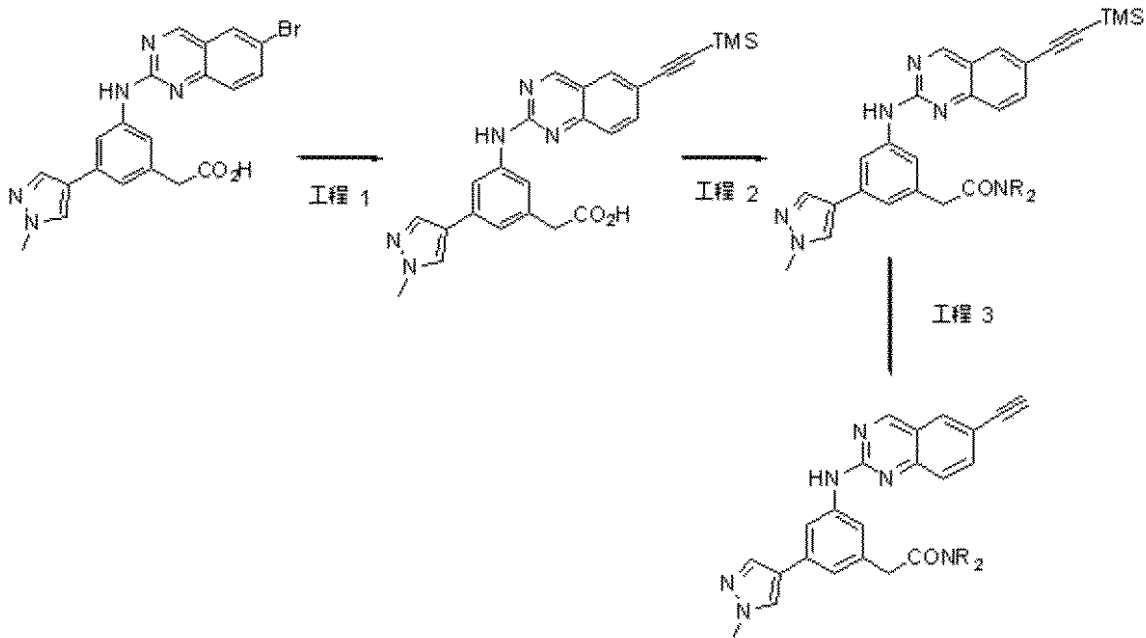
密封ガラス容器中でニトリル（実施例 1151 から）を 1 N NaOH（10 当量）で、110℃で12時間処理した。反応物を室温に冷却させ、元の体積の20%に濃縮した。1 N HCl を加えて pH 7 として、得られた黄色固体を回収し、所望の生成物を得た。

【 0 5 5 4 】

实施例 1 1 7 9 - 1 1 8 4

対象化合物を下記：

【化 1 2 0】



10

一般スキームに従って製造した。

【 0 5 5 5】

20

工程 1 :

この反応を実施例 1 0 の工程 1 に記載のものと同様の方法で、実施例 1 1 7 8 の酸を用いて行った。

工程 2 :

酸、HOAT (1.5 当量)、HATU (1.5 当量) および Et_3N (3.0 当量) を DMF 中で混合する。対応するアミンを加え、反応物を室温で 10 時間攪拌し、RPH PLC で直接精製して、所望の化合物を得た。

工程 3 :

この反応を実施例 1 0 の工程 2 に記載のものと同様の方法で行った。

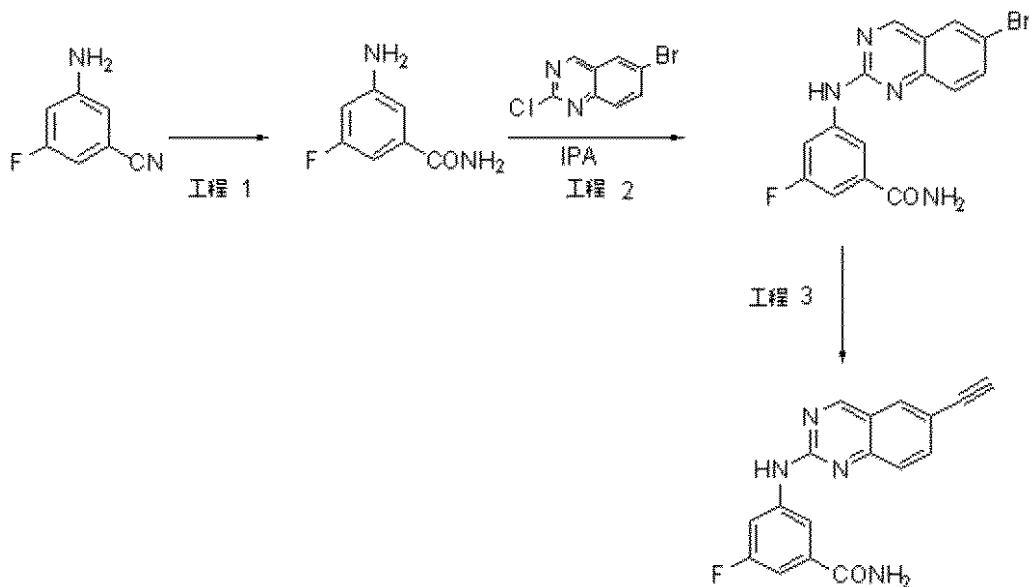
【 0 5 5 6】

30

実施例 1 1 5 0

対象化合物を下記：

【化 1 2 1】



40

一般スキームに従って製造した。

50

【0557】

工程1：

アミンを NH_4OH に懸濁し、 130°C で15分間、マイクロウェーブで加熱した。反応物を濃縮して黄色固体を得て、これをさらに精製することなく使用した。

工程2：

この反応を実施例9の工程5に記載のものと同様の方法で行った。

工程3：

この変換を実施例10の工程1および工程2に記載のものと同様の方法で行った。

【0558】

実施例1144-1149および1152

対象化合物を、商業的に入手可能なアミンを用いて、実施例9の工程5および実施例10の工程1および工程2に記載の一般的な方法に従って、製造した。

【0559】

生物学的実施例

I. PDK1キナーゼアルファスクリーンアッセイ

薬剤／濃度： PDK1-4ペプチド基質、ビオチン-GGGGR TWTLCG-NH₂（配列番号1）をTufts University Core Facilityから購入した。PDK1-4ペプチド基質の最終濃度は50 nMであった。ATP基質（アデノシン-5'-三リン酸）をRoche Diagnosticsから購入した。ATP基質の最終濃度は10 μMであった。ホスホ（Ser/Thr）PKA基質抗体をCell Signaling Technologyから購入した。抗体の最終濃度は0.3 mg/mLであった。ドナーおよびアクセプタービーズを含むアルファスクリーンプロテインA検出キットをPerkinElmer Life Sciencesから購入した。ドナーとアクセプタービーズの両方の最終濃度は25 μg/mLであった。アルファスクリーンを検出に用いた。ビオチニル化-PDK1-4ペプチドをPDK1キナーゼで、ATP基質を用いてリン酸化した。ビオチニル化-PDK1-4ペプチド基質をストレプトアビジン被覆ドナービーズと結合させた。抗体をプロテインA被覆アクセプタービーズに結合させた。抗体はビオチニル化PDK-1ペプチド基質のリン酸化形態と結合して、ドナーおよびアクセプタービーズを近くに移動させた。ドナービーズの680 nmでのレーザー照射によって、短命な一重項酸素分子の流れを生じた。ドナーおよびアクセプタービーズが近くに存在するとき、ドナービーズの照射によって生じた反応性酸素は、アクセプタービーズにおける発光／蛍光カスケードを開始させた。この方法は530-620 nm範囲の出力を有する高増幅シグナルを導いた。アッセイを50 mM Tris、pH=7.5、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、0.01% ツイーン20、2 mM ジチオールトール、2.5% ジメチルスルホキシド中で行った。50 mM Tris、pH=7.5、90 mM EDTA、0.1% BSA、0.01% ツイーン20を加えて反応を停止させた。

【0560】

方法： 10 μL PDK1-4ペプチドに、ジメチルスルホキシド中0.5 μL 試験化合物を加えた。PDK1キナーゼおよびATPを混合し、10 μL PDK1キナーゼ／ATP混合物を加えて反応を開始させた。反応を3-18時間進行させた。10 μL EDTA含有停止バッファーを加えて反応を停止させた。ビーズを抗体と混合し、25 μL ビーズ／抗体混合物を停止反応物に加えた。読み込みの前に検出のためにプレートを室温で一晩インキュベートした。アッセイを384ウェルフォーマットプレートで行った。

【0561】

結果： 本明細書の表中の実実施例化合物の表1に示すとおり、140個の化合物が上記スクリーンで25 μm未満のIC₅₀を示し、そのうち131個の化合物が5 μm未満のIC₅₀を示した。

【0562】

II. CDK1 (CDC2) キナーゼ阻害インビトロスクリーンアッセイ

薬剤／濃度： ヒト全長Cdk1をUpstate (#14-450) から、サイクリンBとの

10

20

30

40

50

共精製物として購入する。アッセイにおける最終酵素濃度は0.8 nMである。ヒストンH1ペプチド基質をResearch Geneticsから購入する。配列1c ビオチン-GGC GPKTPKKAKKL [CONH₂] (配列番号2) を有するペプチドをこのアッセイにおいて最終濃度0.5 μMで使用する。ATP基質(アデノシン-5'-三リン酸)をRoche Diagnosticsから購入した。ATP基質の最終濃度は1 μMである。P³³γ-ATPをNEENから購入する。ビオチニル化ペプチド基質をCdk1/サイクリンB酵素で、多様な濃度の化合物の存在下、ATP基質を用いてリン酸化する。反応におけるATPのフラクションを放射線標識化して、検出可能なリン酸化シグナルを得る。リン酸化反応を25 mM EDTAの添加で停止させる。溶液を白色BioBindストレプトアビジン被覆アッセイプレート(Thermo Electron Corporationから購入)に移す。洗浄後、Microscint 20シンチレーション液(Perkin Elmerから購入)を各ウェルに加えて、カウント/分(cpm)をPackard TopCount Microscintillation Counterを用いて測定する。測定した最も高いcpmは、アッセイ条件下で可能な基質の最大リン酸化を示す。酵素の非存在下で行った反応によって、酵素の完全阻害のcpm指標を得る。各濃度の化合物はこれらの値に基づく最大シグナルから測定可能な阻害率を創成した。アッセイを50 mM Tris-HCl pH7.5、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、1 mM EGTA、25 mM β-リン酸グリセロール、1 mM NaF、0.01% BSA/PBS、0.5 μMペプチド基質および0.8 nM Cdk1中で行った。

【0563】

方法: 50 mM Tris-HCl pH7.5、10 mM MgCl₂、0.01% BSA/PBS、1.5 mM DTT、1.5 mM EGTA、37.5 mM β-リン酸グリセロール、1.5 mM NaF、0.75 μMペプチド基質および1.2 nM Cdk1を含む反応バッファ(100 μL)を各ウェルに分配した。100%阻害対照ウェルはCdk1を含まない。試験化合物を10% DMSO、50 mM Tris-HCl pH7.5、10 mM MgCl₂および0.01% BSA/PBSと、所望の10倍濃度でウェルに加えた。10 μMに濃縮した15 μL ATPとラベルのとりのP³³γ-ATP <10 nMを加えて反応を開始させた。反応を4時間室温で、攪拌下で続けさせた。ストレプトアビジン被覆プレートを1時間PBS中1% BSAでブロックした。EDTA(100 μL、50 mM)を各ストレプトアビジンウェルに加えた。各アッセイ溶液のアリコート(100 μL)を、EDTAを含む対応するストレプトアビジンウェルに移した。放射線標識化基質の捕捉を、プレートを室温で1時間攪拌して行った。結合後、ウェルをPBSで4回洗浄し、200 μL Microscint 20を各ウェルに加え、cpmを測定した。アッセイを96ウェルフォーマットで行った。

【0564】

結果: 表1に列挙した多くの化合物を上記方法に従ってスクリーンし、Cdk1の阻害に関して25 μM以下のIC₅₀値を示した。さらに、多くの化合物は10 μM未満、または1 μM未満、または0.1 μM未満のIC₅₀を示した。

【0565】

III. CDK2キナーゼ阻害インビトロスクリーンアッセイ

薬剤/濃度: ヒト全長Cdk2をUpstate(#14-407)から、サイクリンAとの共精製物として購入した。アッセイにおける最終酵素濃度は5 nMである。ヒストンH1ペプチド基質をResearch Geneticsから購入する。配列1c ビオチン-GGC GPKTPKKAKKL [CONH₂] (配列番号2) を有するペプチドをこのアッセイにおいて最終濃度0.5 μMで利用した。ATP基質(アデノシン-5'-三リン酸)をRoche Diagnosticsから購入した。ATP基質の最終濃度は1 μMであった。P³³γ-ATPをNEENから購入した。ビオチニル化ペプチド基質をCdk2/サイクリンA酵素で、多様な濃度の化合物の存在下、ATP基質を用いてリン酸化した。反応におけるATPのフラクションを放射線標識化して、検出可能なリン酸化シグナルを得た。リン酸化反応を25 mM EDTAの添加で停止させた。溶液を白色BioBindストレプトアビジン被覆アッセイプレート(Thermo Electron Corporationから購入)に移した。洗浄後、Microscint 20シ

ンチレーション液 (Perkin Elmerから購入) を各ウェルに加えて、カウント／分 (c p m) をPackard TopCount Microscintillation Counterを用いて測定した。測定した最も高いc p mは、アッセイ条件下で可能な基質の最大リン酸化を示した。酵素の非存在下で行った反応によって、酵素の完全阻害のc p m指標を得た。各濃度の化合物はこれらの値に基づく最大シグナルから測定可能な阻害率を創成した。アッセイを50 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、1 mM EGTA、25 mM β-リン酸グリセロール、1 mM NaF、0.01% BSA/PBS、0.5 μM ペプチド基質および5 nM Cdk1 中で行った。

【0566】

方法： 50 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.01% BSA/PBS、1.5 mM DTT、1.5 mM EGTA、37.5 mM β-リン酸グリセロール、1.5 mM NaF、0.75 μM ペプチド基質および7.5 nM Cdk2 を含む反応バッファー (100 μL) を各ウェルに分配した。100% 阻害対照ウェルはCdk1 を含まない。試験化合物を10% DMSO、50 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂ および0.01% BSA/PBSと、所望の10倍濃度でウェルに加えた。10 μM に濃縮した15 μL ATP とラベルのとりのP³³ γ-ATP < 10 nM を加えて反応を開始させた。反応を4時間室温で、攪拌下で続けさせた。ストレプトアビジン被覆プレートを1時間PBS中1% BSAでブロックした。EDTA (100 μL、50 mM) を各ストレプトアビジンウェルに加えた。各アッセイ溶液のアリコート (100 μL) を、EDTAを含む対応するストレプトアビジンウェルに移した。放射線標識化基質を、プレートを室温で1時間攪拌して捕捉した。結合後、ウェルをPBSで4回洗浄し、200 μL Microscint 20を各ウェルに加え、c p mを測定した。アッセイを96ウェルフォーマットで行った。

【0567】

結果： 表1に列挙した多くの化合物を上記方法に従ってスクリーンし、Cdk2の阻害に関して25 μM以下のIC₅₀値を示した。さらに、多くの化合物は10 μM未満、または1 μM未満、または0.1 μM未満のIC₅₀を示した。さらなる化合物のIC₅₀値を表2および3において提供する。

【0568】

IV. 細胞増殖アッセイプロトコル：A2780またはPC-3細胞系
A2780またはPC-3細胞を1000細胞／ウェルで100 μL／ウェル (10.000細胞／mL) で、96ウェルプレート中増殖培地に播種した。細胞をプレートの底に3-5時間、37℃、5% CO₂ インキュベーター中で接着させた。化合物をDMSOに溶解させ、細胞プレートに移した。細胞を化合物と3日間37℃、5% CO₂ インキュベーター中でインキュベートした。化合物を含む増殖培地を細胞から除去し、新鮮な培地、次いで100 μL Cell Titer Glo アッセイ試薬 (Promega) を加えた。この混合物を1分間攪拌し、攪拌せずに10分間インキュベートした。化合物の活性測定を、Trilux Instrumentで検出して行った。表1の実施例化合物の内、101個の化合物が10 μm未満のIC₅₀を示し、そしてその内87個の化合物が5 μm未満のIC₅₀を示した。

【0569】

V. 細胞増殖アッセイプロトコル：PC-3細胞系
PC-3細胞を1000細胞／ウェルで100 μL／ウェル (10.000細胞／mL) で、増殖培地と共に黒壁透明底96ウェルプレートに播種した。細胞をプレートの底に3-5時間、37℃、5% CO₂ インキュベーター中で接着させた。

試験化合物をDMSOで500倍に希釈した。6種の化合物のDMSO溶液を96ウェル丸底プレート、第2列、B-F行の細胞に移した。

【0570】

各化合物の1:3連続希釈を行った。連続希釈は、20 μL DMSOを化合物を含むウェルに加えること、そしてプレートで第2-10列から1:3希釈を行うことを含む。

第11列はDMSOのみを含む。BioMek 2000 プロトコル“250 μ lチップを用いるCP Serial Dilution”または“Proliferation Compound”(20 μ lチップを用いるとき)を使用して連続希釈を行った。

【0571】

深型黒色96ウェル第2-11列B-F行に、500 μ l増殖培地を移した。FXプロトコル“HH_Cellアッセイ_2 μ l~500 μ l”を用いて、2 μ lの化合物を化合物プレートの各細胞から、500 μ l増殖培地を含む対応する深型黒色96ウェルに移した。化合物を増殖培地で希釈して該混合物100 μ lを細胞を含む細胞プレートに移すように、装置をプログラムした。

【0572】

試験化合物を加えた細胞プレートを3日間37℃でインキュベートした。インキュベーション後、培地を除去し、新鮮な培地で置換した。Cell Titer Glo (100 μ l)を各ウェルに加え、プレートを1分間攪拌し、次いで攪拌せずに10分間インキュベートした。Trilux装置を用いてプレートを読み込んだ。

【0573】

VI. pAkt^{T308} ECLアッセイプロトコル

1日目に、PC-3細胞を15,000細胞/ウェルで100 μ l/ウェル(10,000細胞/mL)で、増殖培地と共に黒壁透明底ポリ-リシン被覆プレートに播種した。細胞を一晩、37℃、5% CO₂ インキュベーター中でインキュベートした。

2日目に、MSD ECLプレートを2時間、150 μ l/ウェル 3% MSDブロッカーAでブロックした。

試験化合物をDMSOで500倍に希釈し、次いでBioMek 2000装置を用いたさらなる連続希釈に供した。DMSO希釈化合物を増殖培地で希釈し、細胞プレートに加えた。

【0574】

細胞プレートを化合物と6時間、37℃、5% CO₂ インキュベーター中でインキュベートし、その後増殖培地を除去し、55 μ l MSD溶解バッファーを氷上細胞プレートに加えた。プレートを氷上で5分間溶解させ、次いで15分間プレートシェーカーで4℃で激しく攪拌した。ブロックしたMSDアッセイプレートを1×MSD洗浄バッファーで2回洗浄し、次いで細胞溶解物を下記のとおり加えた：細胞溶解物30 μ lをpAkt^{T308}プレートに加え、溶解物13 μ l+溶解バッファー12 μ lをtAktプレートに加えた。プレートを密封し、4℃で一晩攪拌した。

【0575】

3日目に、MSDプレートを1×MSD洗浄バッファーで4回洗浄し、25 μ l/ウェル MSD SULFO-TAG抗体を1%ブロッカー中最終濃度10 nMに希釈した。バッファーを抗体希釈物に加え、これをアッセイプレートに加えた。プレートを密封し、RTで1.5時間インキュベートした。プレートを1×MSD洗浄バッファーで2回洗浄し、次いで150 μ l/ウェル 1.5× MSDリードバッファーを加えた。リードバッファーを加えた直後にプレートをTrilux 装置で読み込んだ。

【0576】

表1の実施例化合物の内、62個の化合物が10 μ m未満のIC₅₀を示し、そのうち57個の化合物が5 μ m未満のIC₅₀を示した。代表的な化合物の具体的なIC₅₀値はまた、表2および3(図1および2参照)において提供される。

【0577】

上記各特許、特許出願、および文献の内容を、参照により、そしてあらゆる目的のためにそれらの全体が本明細書に完全に存在するように、本明細書の一部とする。

【0578】

本発明の複数の態様を記載している。しかし、本発明の精神および範囲から離れることなく、多様な修飾を行うことができると理解される。したがって、他の態様が特許請求の範囲に含まれる。

10

20

30

40

【図 1 - 1】

表2

実施例	構造	活性	分子量	LC/MS (4.5分 実行) MS (M+1) m/z Rt (分)	LC/MS (1.5分 実行) MS (M+1) m/z Rt (分)
177		*	428.2882	428/430 3.84	
178		***	373.4141	374.1 3.51	
179		**	449.3103	249/251 3.66	
180		***	384.4362	385.1 3.39	
181		*	484.3212	484/486 4.92	
182		***	409.4471	410.1 4.57	
183		*	388.2078	388/388 3.16	
184		**	331.3337	332.1 2.88	

FIG. 1 (PART 1 of 59)

【図 1 - 2】

185		*	395.4203	396.1 4.32	
186		*	451.2825	451/453 4.82	
187		*	396.4084	397.1 4.44	
188		****	399.4519	400.1 3.35	
189		**	454.326	454/456 3.64	
190		****	441.4927	442.1 2.51	
191		*	388.3826	387.1 3.77	
192		*	388.3826	387.1 3.56	
193		**	413.4787	414.1 4.14	
194		**	387.4409	388.1 3.74	

FIG. 1 (PART 2 of 59)

【図 1 - 3】

195		*	414.4688	415.1 3.94	
196		*	388.429	389.1 3.48	
197		*	439.2715	439.9/441 2.2	
198		*	471.3567	471/473 1.9	
199		***	426.4362	427.1 1.7	
200		**	459.5234	459.1 1.6	
201		**	431.4489	432.1 2.4	
202		**	353.306	354.1 2.6	
203		**	285.3089	286.2 2.18	
204		*	325.3735	326.1 1.89	

FIG. 1 (PART 3 of 59)

【図 1 - 4】

205		*	379.3438	380.1 2.9	
206		****	359.4309	360.1 1.87	
207		*	311.3487	312 2.1	
208		****	474.5864	475.2 1.8	
209		*	424.5056	425.2 1.89	
210		***	400.2782	400/402 2.03	
211		***	357.2097	357/359 2.53	
212		****	345.4041	346 1.94	
213		****	302.3356	303 2.38	
214		***	428.2277	428.8 2.94	

FIG. 1 (PART 4 of 59)

【図 1 - 5】

215		****	381.4981	381.9 2.03	
216		****	479.5415	480.0 2.05	
217		***	442.5204	443 1.98	
218		*	409.4681	410 2.26	
219		*	443.5045	444 2.42	
220		**	514.587	515 1.79	
221		**	584.6774	585 1.90	
222		**	509.5713	510 1.83	
223		***	472.5462	473 1.98	
224		*	542.8366	543 2.11	

FIG. 1 (PART 5 of 59)

【図 1 - 6】

225		****	467.5305	468 2.01	
226		*	527.4203	527/529 2.03	
227		*	597.5107	597/599 2.16	
228		**	522.4046	522/524 2.07	
229		*	531.6381	532 2.09	
230		*	526.6224	527 2.13	
231		**	381.4145	381.9 2.18	
232		****	317.3941	318.1 1.74	
233		***	365.4649	366 2.03	
234		***	478.5744	479 2.01	

FIG. 1 (PART 6 of 59)

【図 1 - 7】

235		***	464.5912	465.0 1.90	
236		****	317.3505	318 0.61	
237		****	375.3863	376 0.61	
238		****	395.4413	396 0.60	
239		****	367.4409	368 0.60	
240		*	371.4419	372 2.03	
241		**	385.4687	386.1 2.11	
242		****	361.3595	362.1 2.14	
243		**	415.4945	416.0 2.16	
244		**	377.4021	378.1 2.07	

FIG. 1 (PART 7 of 59)

【図 1 - 8】

245		**	443.5481	444.0 0.51	
246		**	456.3416	456/458 0.78	
247		****	401.4677	402.1 0.57	
248		*	417.5103	418.2 0.59	
249		*	415.6808	416.9 0.92	
250		***	360.8067	361.0 0.84	
251		****	415.4945	416.1 0.70	
252		**	374.8335	375.0 1.02	
253		*	376.8493	377.1 1.03	
254		***	318.3346	319.2 2.16	

FIG. 1 (PART 8 of 59)

【図 1 - 9】

255		**	346.3882	347.2 2.72	
256		***	415.4945	416.2 2.01	
257		***	429.5213	430.2 2.17	
258		***	443.5481	444.1 2.27	
259		***	485.5849	486.2 2.14	
260		**	455.3577	455/457 0.61	
261		****	400.4838	401.2 0.56	
262		***	414.5104	415.2 0.61	
263		*	399.2266	399/391 0.71	
264		*	407.2167	407/409 0.73	

FIG. 1 (PART 9 of 59)

【図 1 - 10】

265		*	449.3103	449/451 0.63	
266		**	452.3142	452/454 0.58	
267		*	499.3937	499/501 0.56	
268		*	508.3778	508/510 0.60	
269		***	334.3525	335.1 0.67	
270		**	352.3426	353.1 0.69	
271		**	394.4362	395.1 0.60	
272		***	397.4401	398.2 0.54	
273		**	444.4926	445.2 0.52	
274		**	453.5037	454.2 0.67	

FIG. 1 (PART 10 of 59)

【図 1 - 11】

275		*	377.2156	377/379 0.73	
276		*	437.2693	437/439 0.66	
277		**	440.3032	440/442 0.60	
278		*	496.3668	496/498 0.62	
279		*	371.2365	371/373 0.70	
280		**	499.3786	499/500 0.62	
281		**	316.3624	317.1 0.67	
282		***	443.5045	444.1 0.61	
283		**	322.3415	323.1 0.70	
284		**	382.4252	383.1 0.63	

FIG. 1 (PART 11 of 59)

【図 1 - 12】

285		***	385.4291	386.1 0.58	
286		**	441.4927	442.1 0.60	
287		*	454.3696	454/456 0.71	
288		**	479.3797	479/481 0.75	
289		*	399.4955	400.1 0.65	
290		***	424.5056	425.1 0.69	
291		*	396.452	397.1 0.71	
292		**	399.4558	400.1 0.65	
293		*	455.5195	456.1 0.67	
294		**	408.483	409.1 0.68	

FIG. 1 (PART 12 of 59)

【図 1 - 1 3】

295		**	457.5313	458.1 0.65	
296		**	484.3518	484/486 0.68	
297		**	516.3887	516/518 0.68	
298		***	428.4777	430.1 0.60	
299		**	360.415	361.1 0.61	
300		***	461.4946	462.1 0.63	
301		**	443.5045	444.1 0.63	
302		N/A	374.4418	375.2 0.66	
303		**	475.5214	476.1 0.67	
304		*	452.5196	453.1 0.66	

FIG. 1 (PART 13 of 59)

【図 1 - 1 4】

305		***	361.4031	362.0 0.59	
306		**	389.4567	390.1 0.60	
307		N/A	424.5056		
308		****	424.5056	425.1 0.68	
309		****	414.4668	415.1 0.62	
310		***	479.3797	479/481 0.73	
311		****	469.3409	469/471 0.68	
312		***	411.4669	412.1 0.62	
313		*	466.341	466/468 0.66	
314		****	439.5205	440.1 0.64	

FIG. 1 (PART 14 of 59)

【図 1 - 1 5】

315		***	467.5741	468.2 0.68	
316		*	522.4482	522/524 0.73	
317		**	453.5037	454.1 0.68	
318		*	508.3778	508/510 0.74	
319		**	437.5047	438.1 0.64	
320		*	492.3788	492/494 0.69	
321		**	465.5147	466.2 0.68	
322		*	520.4324	520/522 0.70	
323		****	410.4788	411.1 0.67	
324		****	410.4788	411.1 0.67	

FIG. 1 (PART 15 of 59)

【図 1 - 1 6】

325		**	399.4519	400.1 0.78	
326		**	399.4519	400.0 0.68	
327		****	410.4788	411.1 0.67	
328		****	410.4788	411.1 0.67	
329		****	414.4668	415.1 0.62	
330		*	238.249	239.0 1.69	
331		*	301.1461	300.9/302.9 2.11	
332		*	246.272	247.1 2.03	
333		*	468.3092	468.0/470.0 3.00	

FIG. 1 (PART 16 of 59)

【図 1 - 17】

334		**	399.4083	400.1 2.48	
335		***	438.4888	438.2 2.62	
336		****	495.5841	496.2 2.28	
337		***	456.5036	457.2 2.54	
338		***	509.5673	510.2 2.39	
339		***	482.5414	483.2 2.63	
340		***	495.5841	496.2 2.22	
341		**	482.5414	483.2 2.62	

FIG. 1 (PART 17 of 59)

【図 1 - 18】

342		***	504.5888	505.2 2.41	
343		****	483.5295	484.2 2.30	
344		**	482.5414	483.2 2.53	
345		**	456.5036	457.2 2.36	
346		****	489.5367	490.2 2.26	
347		*	494.596	495.2 3.14	
348		****	489.5367	490.2 2.25	
349		**	426.4778	427.2 2.47	

FIG. 1 (PART 18 of 59)

【図 1 - 19】

350		**	468.5146	469.2 2.47	
351		*	481.5573	482.2 2.18	
352		***	481.5137	482.2 2.23	
353		*	509.6109	510.3 2.21	
354		***	467.3251	467.1/469.1 2.61	
355		*	469.5463	470.2 1.96	
356		**	413.4391	414.2 2.33	
357		***	386.4528	387.2 2.41	

FIG. 1 (PART 19 of 59)

【図 1 - 20】

358		**	382.4252	383.2 2.34	
359		****	382.4252	383.2 2.21	
360		***	380.415	381.2 2.38	
361		****	359.4309	360.2 2.13	
362		**	368.4428	369.3 2.75	
363		**	382.4252	383.2 2.52	
364		***	427.5055	428.3 2.29	
365		**	396.4955	400.3 2.16	

FIG. 1 (PART 20 of 59)

【図 1 - 2 1】

366		***	385.4687	386.3 2.19	
367		**	378.4332	379.2 2.83	
368		****	464.5266	465.2 2.30	
369		***	372.426	373.2 2.56	
370		***	369.3825	370.2 2.80	
371		**	372.426	373.2 2.55	
372		****	418.4582	419.2 2.31	
373		**	413.4787	414.2 2.30	

FIG. 1 (PART 21 of 59)

【図 1 - 2 2】

374		**	393.4481	394.2 2.17	
375		***	379.4213	380.2 2.26	
376		***	316.3524	317.2 2.29	
377		***	378.4542	379.2 2.71	
378		***	346.3882	347.1 2.78	
379		*	429.3159	429.1/431.2 3.41	
380		**	374.4418	375.2 3.20	
381		*	394.4362	395.2 2.36	

FIG. 1 (PART 22 of 59)

【図 1 - 2 3】

382		**	300.3634	301.2 2.05	
383		***	406.463	409.2 2.26	
384		***	386.4528	387.3 2.56	
385		**	408.463	409.2 2.24	
386		**	385.4687	386.3 2.17	
387		****	398.4638	399.2 2.61	
388		**	425.5333	426.3 2.20	
389		**	398.4638	399.2 2.61	

FIG. 1 (PART 23 of 59)

【図 1 - 2 4】

390		***	405.4581	406.2 2.27	
391		**	490.5644	491.2 2.37	
392		***	419.4658	420.2 2.21	
393		***	406.463	409.2 2.60	
394		***	470.5304	471.3 2.48	
395		***	492.5406	493.2 2.29	
396		***	469.5463	470.3 2.24	
397		****	509.6109	510.3 2.24	

FIG. 1 (PART 24 of 59)

【 図 1 - 2 5 】

398		***	495.5841	496.3 2.28	
399		***	489.5367	490.2 2.32	
400		****	426.4778	427.3 2.42	
401		***	488.5896	489.2 2.72	
402		***	509.6109		510.3 0.66
403		***	496.5682		497.2 0.73
404		****	505.5367		506.1 0.67
405		***	489.5367		490.2 0.83

FIG. 1 (PART 25 of 59)

【 図 1 - 2 6 】

406		**	408.463		409.1 0.69
407		**	386.4528		387.2 0.81
408		**	408.463		409.2 0.68
409		**	385.4687		386.2 0.66
410		**	412.4908		413.2 0.82
411		**	425.5333		426.2 0.68
412		**	405.4591		406.1 0.80
413		**	411.5085		412.1 0.69

FIG. 1 (PART 26 of 59)

【 図 1 - 2 7 】

414		**	405.4591		406.1 0.69
415		*	490.5644		491.1 0.73
416		*	488.5922		489.1 0.77
417		**	425.5333		426.2 0.70
418		***	408.463		409.1 0.77
419		**	444.496		445.1 0.70
420		**	408.463		409.1 0.82
421		*	490.5644		491.1 0.72

FIG. 1 (PART 27 of 59)

【 図 1 - 2 8 】

422		***	419.4859		420.1 0.68
423		**	489.5803		490.2 0.68
424		**	401.4677		402.2 0.64
425		**	401.4677		402.2 0.64
426		**	300.3834		301.1 0.59
427		**	342.4002		343.1 0.75
428		***	489.5463		470.2 0.68
429		***	497.5999		498.3 0.71

FIG. 1 (PART 28 of 59)

【図 1 - 2 9】

430		**	483.5731		484.3 0.88
431		**	489.5463		470.2 0.67
432		***	509.6109		510.3 0.69
433		**	523.6377		524.3 0.70
434		***	509.6109		510.3 0.72
435		***	511.5831		512.3 0.69
436		*	525.6099		526.3 0.69
437		**	495.5841		496.2 0.69

FIG. 1 (PART 29 of 59)

【図 1 - 3 0】

438		**	509.6109		510.3 0.70
439		**	507.5951		508.3 0.69
440		***	509.6109		510.3 0.72
441		**	507.5951		508.3 0.69
442		***	509.6109		510.3 0.72
443		*	495.5841		496.2 0.66
444		*	509.6109		510.3 0.70
445		*	495.5841		496.3 0.66

FIG. 1 (PART 30 of 59)

【図 1 - 3 1】

446		*	495.5841		496.2 0.87
447		*	507.5951		508.3 0.69
448		*	496.5682		497.2 0.81
449		**	482.5414		483.2 0.83
450		***	496.5682		497.2 0.81
451		***	493.5287		494.2 0.71
452		****	495.5405		496.2 0.71
453		****	505.5357		506.2 0.70

FIG. 1 (PART 31 of 59)

【図 1 - 3 2】

454		****	495.5841		496.2 0.73
455		**	495.5841		496.2 0.73
456		***	524.6256		525.3 0.66
457		**	396.2468		396.0/398.0 1.01
458		***	341.3725		342.1 0.72
459		****	436.5324		439.2 0.69
460		***	426.5214		427.2 0.68
461		**	454.5314		455.2 0.67

FIG. 1 (PART 32 of 59)

【図 1 - 3 3】

462		**	432.485		433.2 0.70
463		***	452.5592		453.2 0.71
464		****	523.6377		524.3 0.73
465		**	523.6377		524.3 0.73
466		**	497.5563		496.3 0.75
467		**	456.5036		457.2 0.87
468		***	509.5673		510.3 0.72
469		***	492.5406		493.2 0.74

FIG. 1 (PART 33 of 59)

【図 1 - 3 4】

470		***	479.4979		480.2 0.80
471		***	495.5841		496.3 0.68
472		**	482.5414		483.1 0.81
473		**	482.5406		493.1 0.80
474		**	482.5414		483.1 0.81
475		**	490.5248		491.1 0.81
476		*	519.5625		520.2 0.84
477		***	514.5498		515.2 0.84

FIG. 1 (PART 34 of 59)

【図 1 - 3 5】

478		*	503.5635		504.2 0.88
479		*	523.9818		524.2 0.96
480		***	495.5841		496.2 0.69
481		***	509.6109		510.3 0.68
482		***	495.5841		496.2 0.69
483		***	481.5573		482.2 0.69
484		***	495.5841		496.2 0.70
485		***	485.5453		486.3 0.66

FIG. 1 (PART 35 of 59)

【図 1 - 3 6】

486		**	485.5453		486.3 0.66
487		***	509.6109		510.3 0.69
488		***	495.5841		496.2 0.69
489		***	509.6109		510.3 0.69
490		***	509.6109		510.3 0.70
491		***	455.5195		456.1 0.65
492		****	509.6109		510.2 0.68
493		***	455.5195		456.0 0.65

FIG. 1 (PART 36 of 59)

【図 1 - 3 7】

494		***	523.6377		524.2 0.72
495		**	483.5731		484.2 0.66
496		***	523.6377		524.3 0.67
497		***	483.5731		484.2 0.66
498		***	511.5831		512.3 0.65
499		**	524.6258		525.3 0.64
500		***	511.5831		512.2 0.64
501		***	511.5831		512.2 0.64

FIG. 1 (PART 37 of 59)

【図 1 - 3 8】

502		***	513.5742		514.2 0.66
503		**	538.6526		539.3 0.61
504		***	513.5742		514.3 0.66
505		***	538.6526		539.3 0.61
506		***	609.6109		510.3 0.68
507		***	525.6099		526.3 0.63
508		***	527.601		528.3 0.68
509		***	524.5822		525.3 0.62

FIG. 1 (PART 38 of 59)

【図 1 - 3 9】

510		***	497.5999		498.3 0.67
511		***	455.5195		456.2 0.63
512		***	481.5573		482.2 0.66
513		***	483.5731		484.2 0.66
514		***	525.6099		526.3 0.65
515		***	532.6052		533.3 0.67
516		***	538.609		539.3 0.64
517		***	497.5563		498.2 0.63

FIG. 1 (PART 39 of 59)

【図 1 - 4 0】

518		***	499.5474		500.2 0.66
519		***	517.5375		518.2 0.68
520		***	509.6109		510.3 0.66
521		***	497.5563		498.3 0.63
522		***	511.5831		512.3 0.64
523		***	507.5268		508.2 0.61
524		**	519.5625		520.2 0.61
525		***	511.5831		512.3 0.63

FIG. 1 (PART 40 of 59)

【図 1 - 4 1】

526		**	513.5742		514.3 0.88
527		**	531.5643		532.3 0.71
528		**	523.6377		524.4 0.68
529		***	440.5482		441.3 0.69
530		**	486.5368		487.2 0.82
531		**	504.5516		505.2 0.68
532		**	505.5357		506.2 0.71
533		***	504.5516		505.2 0.66

FIG. 1 (PART 41 of 59)

【図 1 - 4 2】

534		****	504.5516		505.2 0.67
535		***	505.5357		506.2 0.68
536		**	432.485		433.2 0.70
537		**	447.4999		448.2 0.70
538		*	517.5903		518.2 0.75
539		**	432.485		433.1 0.70
540		**	462.5108		463.1 0.71
541		***	467.5741		468.2 0.82

FIG. 1 (PART 42 of 59)

【図 1 - 4 3】

542		**	447.4999		448.2 0.69
543		**	468.5146		469.2 0.68
544		***	468.5146		469.2 0.68
545		***	504.5516		505.1 0.71
546		****	489.5357		490.1 0.70
547		***	495.5649		496.1 0.83
548		***	552.6186		553.2 0.76
549		***	524.6086		525.1 0.69

FIG. 1 (PART 43 of 59)

【図 1 - 4 4】

550		****	510.5798		511.1 0.71
551		*	574.642		575.2 0.73
552		****	489.5582		489.1 0.67
553		****	481.6009		482.1 0.61
554		***	429.4777		430.0 0.69
555		N/A	454.4878		455.2 0.62
556		N/A	454.4878		455.2 0.63
557		N/A	467.5305		468.2 0.64

FIG. 1 (PART 44 of 59)

【図 1 - 4 5】

558		N/A	511.5831		512.2 0.86
559		N/A	467.5305		468.2 0.64
560		N/A	414.4688		415.2 0.52
561		N/A	428.4936		429.2 0.65
562		N/A	496.5721		500.3 0.55
563		N/A	500.5562		501.3 0.61
564		N/A	513.5969		514.3 0.67
565		N/A	514.583		515.3 0.75

FIG. 1 (PART 45 of 59)

【図 1 - 4 6】

566		N/A	553.6635		554.3 0.69
567		**	358.8079	359.0 2.58	
568		****	358.8079	359.0 2.59	
569		***	377.877	378.1 2.22	
570		*	428.8983	429.1 3.04	
571		***	362.8185	363.1 2.81	
572		*	428.8983	429.1 3.06	
573		****	362.8185	363.1 2.88	

FIG. 1 (PART 46 of 59)

【図 1 - 4 7】

574		*	279.729	280.0 3.28	
575		*	345.7918		
576		*	348.7759	347.1 3.12	
577		*	345.7918	346.1 3.21	346.0 0.71
578		****	407.9028	408.1 2.26	
579		***	322.7539	323.1 2.45	
580		**	322.7539	323.1 2.45	
581		*	407.8592	408.1 2.33	
582		*	310.7429	311.01 2.73	

FIG. 1 (PART 47 of 59)

【図 1 - 4 8】

583		***	365.8224	366.0 2.19	
584		***	378.8611	379.1 2.25	
585		****	386.8915	387.1 2.79	
586		**	378.8611	379.1 2.41	
587		**	437.3163	437.0/439.0 2.89	
588		*	437.3163	437.0/439.0 2.88	
589		**	429.3159	429.1/431.1 2.90	
590		*	534.4762	534.1/536.1 2.75	
591		**	465.3699	465.0/467.0 3.13	

FIG. 1 (PART 48 of 59)

【図 1 - 49】

592		*	439.3151	439.1/441.1 2.68	
593		****	382.4422	383.1 2.57	
594		***	382.4422	383.1 2.57	
595		***	374.4418		375.2 0.79
596		*	479.6021		480.2 0.77
597		***	410.4958		411.2 0.86
598		*	384.441		385.2 0.74
599		**	430.5054		431.2 0.85
600		*	485.3795		485.1/487.2 0.92

FIG. 1 (PART 49 of 59)

【図 1 - 50】

601		**	483.5731		484.2 2.1
602		****	426.5214		427.2 2.07
603		**	523.6377		524.3 2.15
604		**	609.6109		510.2 2.17
605		*	503.5635		504.2 2.75
606		***	483.5731		484.3 0.67
607		****	426.5214		427.2 0.86
608		***	523.6377		524.2 0.69
609		***	509.6109		510.2 0.71

FIG. 1 (PART 50 of 59)

【図 1 - 51】

610		***	503.5635		504.2 0.90
611		***	509.6109		510.2 0.70
612		***	506.5674		507.2 0.70
613		***	523.6377		524.2 0.70
614		***	496.5682		497.2 2.48
615		***	484.5572		485.2 2.36
616		****	496.5682		497.2 0.82
617		****	503.5635		504.2 0.71
618		****	440.5046		441.2 0.75

FIG. 1 (PART 51 of 59)

【図 1 - 52】

619		***	502.5964		503.2 0.86
620		**	623.7539		624.3 2.98
621		****	523.6377		524.3 0.69
622		****	360.8067		361.1 2.290
623		***	368.3984		369
624		*	423.2725		424
625		*	450.2944		451

FIG. 1 (PART 52 of 59)

【図 1 - 5 3】

626		*	395.4203	396	
627		**	401.4677	402	
628		**	367.3877	368	
629		*	395.4413	396	
630		***	407.8592	409	
631		***	402.6435	404	
632		**	408.463	409	
633		*	465.5583	466	

FIG. 1 (PART 53 of 59)

【図 1 - 5 4】

634		***	382.4252	383	
635		**	426.4778	427	
636		*	380.4094	381	
637		*	379.4213	380	
638		*	379.4213	380	
639		***	416.8703	418	
640		****	360.8067	362	
641		***	325.3735	326	

FIG. 1 (PART 54 of 59)

【図 1 - 5 5】

642		*	406.2458	407	
643		**	344.416	345	
644		****	378.8611	380	
645		****	358.3992	359	
646		****	342.4002	343	
647		***	344.3724	345	
648		*	359.3873	360	
649		*	345.3605	346	

FIG. 1 (PART 55 of 59)

【図 1 - 5 6】

650		**	357.4151	358	
651		**	289.3365	290	
652		*	303.3633	304	
653		*	356.2374	359	
654		*	373.2523	374	
655		****	387.4653	388	
656		***	384.441	385	
657		**	437.2993	436	

FIG. 1 (PART 56 of 59)

【図 1 - 5 7】

658		***	382.4252	383	
659		***	467.5305	468	
660		**	410.4786	411	
661		**	465.3529	465/467	
662		**	466.5146	469	
663		**	493.5683	494	
664		***	424.462	425	
665		****	410.4392	411.1 1.77	

FIG. 1 (PART 57 of 59)

【図 1 - 5 8】

666		***	459.5075	460.2 1.83	
667		****	435.9128	436.1 2.23	
668		*	387.4013	388.1 2.76	
669		*	366.4188	367.1 1.92	
670		*	437.4873	438.1 1.73	
671		****	473.5343	474.2 1.72	
672		****	559.6673	560.2 2.51	
673		**	511.4213	511.1 / 513.1 2.29	
674		**	454.4918	455.1 1.94	
675		***	456.5472	457.1 2.18	

FIG. 1 (PART 58 of 59)

【図 1 - 5 9】

676		****	398.4242	399.0 2.34	
677		**	397.2307	396.9 / 398.9 2.77	
678		****	412.4946	413.1 2.21	
679		***	384.441	385.1 2.16	
680		***	432.8693	433.0 2.62	
681		****	412.451	413.1 2.47	

【図 2 - 1】

表3

実施例	構造	活性	LC/MS (4.5分実行) MS (M+1) m/z Rt (分)	LC/MS (1.5分実行) MS (M+1) m/z Rt (分)
682		*	474.1 4.82	
683		***	415.0 4.71	
684		*	519.0 2.78	
685		***	460.1 2.68	
686		****	444.0 2.90	
687		***	503.1 2.96	
688		***	517.1 3.16	
689		***	458.1 3.06	

FIG. 2 (PART 1 of 55)

【図 2 - 2】

690		****	405.1 3.57	
691		*	464.0 3.69	
692		**	475.0 2.91	
693		***	416.1 2.73	
694		*	463.1 2.93	
695		*	477.0 0.80	
696		****	475.1 2.80	
697		**	404.1 2.86	
698		***	475.0 2.78	
699		**	418.1 3.05	

FIG. 2 (PART 2 of 55)

【図 2 - 3】

700		****	418.2 2.63	
701		****	416.1 1.83	
702		***	458.1 3.20	
703		****	402.0 2.85	
704		**	517.0 3.31	
705		****	374.0 2.59	
706		****	402.1 2.88	
707		**	431.0 2.44	
708		***	430.1 2.68	
709		****	388. 2.66	

FIG. 2 (PART 3 of 55)

【図 2 - 4】

710		***	430.1 2.64	
711		****	416.0 2.90	
712		****	416.0 3.01	
713		****	388.0 2.76	
714		****	416.0 3.07	
715		***	430.1 3.12	
716		****	402.1 2.83	
717		****	402.2 2.94	
718		****	416.0 3.12	
719		****	416.0 2.96	

FIG. 2 (PART 4 of 55)

【図 2 - 5】

720	
-----	--

【図 2 - 6】

730		**	402.2 2.90	
731		****	398.0 2.72	
732		***	461.2 2.88	
733		****	416.2 0.54	
734		**	416.2 0.52	
735		****	402.2 0.50	
736		***	430.2 0.55	
737		***	377.1 0.74	
738		**	391.2 0.73	
739		***	416.2 0.54	

FIG. 2 (PART 6 of 55)

【図 2 - 7】

740		****	440.2 0.57	
741		****	486.3 0.58	
742		****	389.0 0.69	
743		**	430.2 0.57	
744		***	454.2 0.59	
745		***	500.3 0.59	
746		**	403.2 0.70	
747		***	461/463 0.76	
748		**	426.2 0.69	
749		****	407.2 0.71	

FIG. 2 (PART 7 of 55)

【図 2 - 8】

750		**	498.3 0.69	
751		*	408.1 0.66	
752		**	480/482 0.75	
753		**	443/445 0.75	
754		**	429/431 0.71	
755		***	466/468 0.69	
756		****	375.2 0.54	
757		****	412.2 0.53	
758		***	512/514 0.56	
759		**	452/454 0.67	

FIG. 2 (PART 8 of 55)

【図 2 - 9】

760		**	385/387 0.65	
761		****	458.2 0.56	
762		****	411.2 0.65	
763		***	389.2 0.57	
764		****	428.1 0.56	
765		*	428.2 0.54	
766		**	402.2 0.47	
767		****	413.1 0.51	
768		***	427.1 0.52	
769		**	416.1 0.48	

FIG. 2 (PART 9 of 55)

【図 2 - 1 0】

770		*	459/461 1.17	
771		*	442.2 0.54	
772		*	425/427 0.76	
773		*	439/441 0.79	
774		*	425/427 0.87	
775		**	371.0 0.74	
776		**	371.0 0.80	
777		**	372.0 0.69	
778		*	372.0 0.77	
779		*	361.1 0.68	

FIG. 2 (PART 10 of 55)

【図 2 - 1 1】

780		*	351.1 0.75	
781		**	385.2 0.74	
782		*	401.1 1.14	
783		*	402.1 1.12	
784		*	375.1 1.02	
785		*	431/433 1.06	
786		**	487/489 0.69	
787		*	431/433 0.97	
788		**	377.0 0.98	
789		****	433.1 0.68	

FIG. 2 (PART 11 of 55)

【図 2 - 1 2】

790		***	377.0 0.93	
791		*	492.1 0.67	
792		*	434.1 1.03	
793		*	388.0 1.18	
794		*	400.1 1.15	
795		*	370.1 1.16	
796		****	372.0 0.93	
797		*	450.0 1.14	
798		**	447.1 0.70	
799		***	439.1 0.81	

FIG. 2 (PART 12 of 55)

【図 2 - 1 3】

800		***	457.1 0.97	
801		*	434.1 0.81	
802		***	476.2 0.68	
803		***	453.1 0.62	
804		****	452.1 0.49	
805		****	476.1 0.78	
806		***	421.0 0.84	
807		****	420.0 0.68	
808		****	475.0 0.64	
809		***	444.0 1.01	

FIG. 2 (PART 13 of 55)

【図 2 - 1 4】

810		**	526.1 2.16	
811		****	484.1 2.2	
812		***	498.1 2.2	
813		****	444.1 1.92	
814		****	485.2 1.9	
815		****	499.2 1.9	
816		****	464.1 0.78	
817		****	487.2 0.5	
818		****	501.2 0.6	
819		***	478.2 0.81	

FIG. 2 (PART 14 of 55)

【図 2 - 1 5】

820		****		515.2 0.69
821		****		501.2 0.61
822		***	485.1 2.2	
823		*	506.2 3.3	
824		**		482.2 0.6
825		****		519.2 0.59
826		****		470.2 0.6
827		****		484.2 0.6
828		****	533.2 2.2	
829		****		501.1 0.56

FIG. 2 (PART 15 of 55)

【図 2 - 1 6】

830		****	444.1 1.7	
831		****	485.1 1.9	
832		***	496.2 1.9	
833		*	405.2 1.7	
834		*	405.2 1.7	
835		*	419.2 1.79	
836		****	531.2 1.97	
837		****	545.2 1.9	
838		***	573.2 2.1	
839		****	486.2 2.1	

FIG. 2 (PART 16 of 55)

【図 2 - 1 7】

840		***	500.2 2.1	
841		***	447.2 2.35	
842		***	489.2 2.01	
843		****	475.1 1.86	
844		****	489.2 1.9	
845		****	503.3 2.01	
846		****	517.3 2.07	
847		****	501.3 1.95	
848		*		351.1 0.66
849		*	381.1 1.07	

FIG. 2 (PART 17 of 55)

【図 2 - 18】

850		*	322.1 1.04	
851		****	515.2 1.99	
852		*		394 0.64
853		*		408.1 0.65
854		*		436.1 0.7
855		****		335.2 0.64
856		***	349.2 2.7	
857		*		377.2 0.73
858		**		436.1 0.73
859		*		450.2 0.72

FIG. 2 (PART 18 of 55)

【図 2 - 19】

860		****		531.3 0.54
861		****		503.2 0.67
862		****		501.2 0.55
863		***		517.2 0.58
864		**		515.2 0.55
865		***		499.2 0.57
866		***		545.3 0.57
867		**		448.2 0.68
868		**		462.2 0.69
869		**		513.3 0.59

FIG. 2 (PART 19 of 55)

【図 2 - 20】

870		**		559.3 0.59
871		*	485.2 2.5	
872		*	499.2 2.69	
873		**		466.2 0.7
874		**		480.2 0.73
875		****		470.2 0.53
876		*	489.2 2.1	
877		***		484.2 0.56
878		****		462.3 0.74
879		****		403.2 0.73

FIG. 2 (PART 20 of 55)

【図 2 - 21】

880		***		501.2 0.74
881		*		448.2 0.74
882		*		497.2 0.69
883		*		438.2 0.71
884		*		511.2 0.83
885		**		349.1 0.70
886		**		398.2 0.64
887		*		363.1 0.73
888		*		569.2 0.79

FIG. 2 (PART 21 of 55)

【 図 2 - 2 2 】

889		*		452.1 0.76
890		***		512.2 0.61
891		***		526.2 0.6
892		****		482.2 0.58
893		****		496.2 0.6
894		**		487.2 0.66
895		****		471.2 0.57
896		***		485.2 0.59
897		**		499.2 0.72
898		*		513.3 0.72

FIG. 2 (PART 22 of 55)

【 図 2 - 2 3 】

899		*		464.2 0.64
900		**		484.2 0.85
901		*		496.2 0.82
902		**	392 2.31	
903		*	472.8 0.69	
904		**	417.1 0.80	
905		*	451.0 0.88	
906		N/A		367.1 0.78
907		N/A		323.1 1.01

FIG. 2 (PART 23 of 55)

【 図 2 - 2 4 】

908		N/A		421.1 0.61
909		N/A		435.0 0.65
910		N/A		463.1 0.64
911		N/A		430.1 0.57
912		N/A		417.1 0.65
913		N/A		416.1 0.55
914		N/A		416.1 0.56
915		N/A		430.2 0.57

FIG. 2 (PART 24 of 55)

【 図 2 - 2 5 】

916		N/A		416.2 0.55
917		N/A		450.1 0.71
918		N/A		424.1 0.61
919		N/A		408.1 0.57
920		N/A		424.1 0.56
921		N/A		438.1 0.53
922		N/A		424.1 0.55
923		N/A		437.1 0.55

FIG. 2 (PART 25 of 55)

【図 2 - 2 6】

924		N/A	398.1 0.55
925		N/A	438.1 0.63
926		N/A	396.1 0.64
927		N/A	445.1 0.52
928		N/A	412.1 0.62
929		N/A	445.2 0.51
930		N/A	445.1 0.51
931		N/A	431.1 0.54

FIG. 2 (PART 26 of 55)

【図 2 - 2 7】

932		N/A	465.1 0.60
933		N/A	431.1 0.53
934		*	431
935		**	460
936		*	476
937		*	474
938		*	421
939		*	432

FIG. 2 (PART 27 of 55)

【図 2 - 2 8】

940		*	420
941		*	434
942		*	432
943		**	392
944		**	390
945		**	418
946		**	418
947		***	408

FIG. 2 (PART 28 of 55)

【図 2 - 2 9】

948		*	430
949		*	485
950		**	426
951		***	349
952		***	371
953		***	405
954		**	363
955		****	403

FIG. 2 (PART 29 of 55)

【図 2 - 3 0】

956		****	403	
957		****	470/472	
958		****	470/472	
959		**	448	
960		**	440	
961		***	421	
962		*	512	
963		**	422	

FIG. 2 (PART 30 of 55)

【図 2 - 3 1】

964		***	434	
965		****	471	
966		***	457	
967		****	518	
968		****	470	
969		****	390	
970		***	425	
971		****	472	

FIG. 2 (PART 31 of 55)

【図 2 - 3 2】

972		*	531.1 2.18	
973		****	472.1 1.55	
974		****	473.1 1.68	
975		****	503.1 1.97	
976		****	441.1 1.79	
977		****	486.1 1.73	
978		****	525.1 1.79	
979		****	543.2 2.03	
980		*	554.1 2.27	
981		**	518.1 1.94	

FIG. 2 (PART 32 of 55)

【図 2 - 3 3】

982		**	446.0 1.81	
983		****	515.2 1.77	
984		****	532.2 1.94	
985		****	540.1 1.83	
986		***	529.2 1.71	
987		***	546.1 1.90	
988		****	473.0 1.86	
989		***	516.1 1.84	
990		****	516.1 2.21	
991		**	502.0 2.58	

FIG. 2 (PART 33 of 55)

【図 2 - 3 4】

992		****	557.0 1.99	
993		*	464.3 2.11	
994		***	440.0 2.42	
995		***	458.0 2.47	
996		****	456.1 2.47	
997		****	422.1 2.34	
998		****	505.2 2.35	
999		****	440.1 2.40	
1000		****	448.1 2.38	
1001		****	471.1 2.19	

FIG. 2 (PART 34 of 55)

【図 2 - 3 5】

1002		****	507.2 2.18	
1003		****	438.1 2.32	
1004		****	447.1 1.90	
1005		****	497.1 2.05	
1006		****	434.2 2.21	
1007		****	489.3 2.14	
1008		****	553.2 2.23	
1009		****	486.1 2.14	
1010		***	472.1 2.56	
1011		****	404.1 2.16	

FIG. 2 (PART 35 of 55)

【図 2 - 3 6】

1012		****	471.1 2.19	
1013		*	498.1 2.80	
1014		****	482.1 2.08	
1015		****	471.1 2.25	
1016		***	470.0 2.47	
1017		***	454.1 2.38	
1018		**	482.2 2.34	
1019		****	481.1 1.92	
1020		****	448.1 2.23	
1021		*	422.1 2.23	

FIG. 2 (PART 36 of 55)

【図 2 - 3 7】

1022		*	440.0 2.34	
1023		*	440.0 2.25	
1024		****	445.1 1.94	
1025		****	483.1 1.95	
1026		****	422.1 2.18	
1027		****	446.1 2.46	
1028		****	511.1 2.01	
1029		****	525.1 2.03	
1030		****	436.2 2.21	
1031		****	460.2 2.53	

FIG. 2 (PART 37 of 55)

【図 2 - 3 8】

1032		****	459.1 1.94	
1033		****	484.1 2.12	
1034		****	483.1 1.97	
1035		*	434.2 2.19	
1036		****	447.2 1.88	
1037		****	473.0 2.32	
1038		****	438.2 2.40	
1039		****	461.2 1.90	
1040		**	452.1 2.47	
1041		****	498.2 2.16	

FIG. 2 (PART 38 of 55)

【図 2 - 3 9】

1042		****	430.2 1.72	
1043		***	444.2 1.77	
1044		****	461.1 1.94	
1045		****	525.1 2.27	
1046		****	429.1 2.25	
1047		****	479.2 2.07	
1048		****	452.1 2.21	
1049		****	456.1 2.51	
1050		****	461.2 2.01	
1051		***	475.2 2.03	

FIG. 2 (PART 39 of 55)

【図 2 - 4 0】

1052		****	539.2 2.38	
1053		****	475.2 2.05	
1054		****	466.2 2.34	
1055		**	470.1 2.64	
1056		*	444.2 1.81	
1057		****	430.2 1.73	
1058		****	448.2 2.19	
1059		****	429.2 2.23	
1060		****	438.2 2.38	
1061		****	434.2 2.07	

FIG. 2 (PART 40 of 55)

【図 2 - 4 1】

1062		****	462.2 2.27	
1063		**	443.2 2.32	
1064		***	452.2 2.47	
1065		***	448.2 2.14	
1066		***	406.2 2.25	
1067		****	470.1 2.38	
1068		****	448.2 2.07	
1069		****	464.2 2.015	
1070		****	462.2 2.08	
1071		***	484.2 0.711	

FIG. 2 (PART 41 of 55)

【図 2 - 4 2】

1072		***	462.1 0.58	
1073		****	478.2 0.55	
1074		**	476.2 0.59	
1075		****	462.2 0.75	
1076		****	420.2 0.55	
1077		****	405.2 0.76	
1078		****	422.1 0.68	
1079		*	419.2 0.55	
1080		***	422.1 0.67	
1081		*	436.1 0.73	

FIG. 2 (PART 42 of 55)

【図 2 - 4 3】

1082		**	488.2 0.73	
1083		***	462.2 0.75	
1084		**	436.2 0.69	
1085		*	433.2 0.55	
1086		***	476.2 0.76	
1087		*	486.1 0.74	
1088		*	436.1 0.66	
1089		*	450.1 0.73	
1090		***	417.1 / 419.1 0.72	
1091		*	480.2, 0.79	

FIG. 2 (PART 43 of 55)

【図 2 - 4 4】

1092		***	466.2 0.73	
1093		****	419.2 0.82	
1094		****	454.2 0.76	
1095		****	484.1 0.64	
1096		****	485.0 0.56	
1097		****	496.2 0.63	
1098		***	499.1 0.54	
1099		****	501.0 0.66	
1100		****	488.0 0.68	
1101		****	503.0 0.55	

FIG. 2 (PART 44 of 55)

【図 2 - 4 5】

1102		***	406.1 0.68	
1103		*	419.1 0.55	
1104		**	515.1 0.70	
1105		****	502.1 0.71	
1106		****	517.1 0.56	
1107		****	471.1 0.67	
1108		**	420.0 0.69	
1109		****	664.2 0.56	
1110		****	470.1 0.59	
1111		****	442.1 0.80	

FIG. 2 (PART 45 of 55)

【図 2 - 4 6】

1112		*	480.0 0.54	
1113		***	678.3 0.56	
1114		****	484.1 0.59	
1115		*	495.0 0.55	
1116		*	480.0 0.53	
1117		*	485.2 0.52	
1118		*	509.2 0.58	
1119		*	510.2 0.55	
1120		***	486.1 0.55	
1121		**	498.2 0.57	

FIG. 2 (PART 46 of 55)

【図 2 - 4 7】

1122		****	454.1 0.57	
1123		*	512.2 0.62	
1124		****	488.1 0.50	
1125		***	502.1 0.52	
1126		****	502.1 0.48	
1127		**	452.1 0.65	
1128		****	511.0 0.57	
1129		**	535.1 0.48	
1130		***	452.1 0.64	
1131		**	486.1 0.66	

FIG. 2 (PART 47 of 55)

【図 2 - 4 8】

1132		**	466.1 0.65	
1133		****	512.1 0.68	
1134		***	511.1 0.73	
1135		****	481.1 0.53	
1136		*	465.1 0.66	
1137		***	526.1 0.69	
1138		**	525.1 0.75	
1139		****	495.1 0.54	
1140		*	479.0 0.66	
1141		*	537.0 0.66	

FIG. 2 (PART 48 of 55)

【図 2 - 4 9】

1142		*	535.1 0.74	
1143		****	327.1	
1144		*	354.9 2.57	
1145		*	368.9 2.86	
1146		*	339.9 2.94	
1147		*	314.0 2.63	
1148		*	289.9 2.20	
1149		*	328.9 1.78	

FIG. 2 (PART 49 of 55)

【図 2 - 5 0】

1150		**	307.0 2.58	
1151		***	365.3 0.84	
1152		*	345.2 2.15	
1153		*	387.1 0.98	
1154		**	437.2 0.72	
1155		*	387.2 0.99	

FIG. 2 (PART 50 of 55)

【図 2 - 5 1】

1156		**	405.1 0.98	
1157		**	407.1 0.91	
1158		**	383.1 0.73	
1159		*	459.1 1.08	
1160		*	461.0 1.00	
1161		*	329.1 0.63	
1162		**	434.2 0.73	

FIG. 2 (PART 51 of 55)

【図 2 - 5 2】

1163		*	454.1 0.72	
1164		*	414.2 0.71	
1165		**	317.1 0.69	
1166		*	333.2 0.69	
1167		*	347.2 0.86	
1168		**	353.1 0.76	
1169		*	380.1 0.65	

FIG. 2 (PART 52 of 55)

【図 2 - 5 3】

1170		*	383.1 0.66	
1171		*	400.1 0.62	
1172		*	371.1 0.86	
1173		**	329.2 0.71	
1174		*	275.2 0.62	
1175		**	343.2 0.62	
1176		*	303.2 0.76	

FIG. 2 (PART 53 of 55)

【図 2 - 5 4】

1177		**	436.9 0.58	
1178		*	437.9 0.78	
1179		*	384.2 0.70	
1180		**	480.2 0.63	
1181		**	494.3 0.63	
1182		****	466.3 0.62	
1183		**	536.4 0.63	

FIG. 2 (PART 54 of 55)

【図 2 - 5 5】

1184		***	452.1 0.63	
1185		****	503.2 0.57	

【配列表】

2010514693000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/088392

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D239/84	C07D401/08	C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04
C07D403/06	C07D403/12	C07D411/04 C07D413/14 C07D417/04
C07D417/14	A61K31/517	A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation, to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/118256 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]; KISHIKAWA KUNIYUKI; IMASE HIDETOMO; KASHIMA) 9 November 2006 (2006-11-09) examples 140,141,175-180,300-307,316-320,391	1-53
P,X	WO 2007/117607 A (NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTIC [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; LIN XIADO) 18 October 2007 (2007-10-18) the whole document	I-53
E	WO 2008/068507 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN [US]; COOK) 12 June 2008 (2008-06-12) the whole document	1-53
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 August 2008		Date of mailing of the international search report 29/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/088392

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/020203 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN [US]; COOK) 21 February 2008 (2008-02-21) the whole document	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/088392

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. type of material
- ☒ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing
- b. format of material
- ☐ on paper
- ☒ in electronic form
- c. time of filing/furnishing
- ☐ contained in the international application as filed
- ☒ filed together with the international application in electronic form
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2007/088392**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 37-53 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088392

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006118256 A	09-11-2006	EP 1878727 A1	16-01-2008
WO 2007117607 A	18-10-2007	AR 060358 A1	11-06-2008
WO 2008068507 A	12-06-2008	NONE	
WO 2008020203 A	21-02-2008	UY 30547 A1	31-03-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D	407/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/14	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
C 0 7 D	453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D	243/08 (2006.01)	C 0 7 D 243/08	5 0 7
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D	451/00 (2006.01)	C 0 7 D 451/00	
A 6 1 K	31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 7/00	

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

(72)発明者 サビスリ・ラマーシー

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72)発明者 シャオドン・リン

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5

60番

(72)発明者 シャラダ・サブラマニアン

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 アリス・シー・リコ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 シャオジン・エム・ワン

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ラマ・ジャイン

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ジェレミー・エム・マーレー

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 スティブ・イー・ベイシャム

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ロバート・エル・ワーン

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 シュ・ウェイ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ヤシーン・ジョウ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ジェフリー・ダブ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ミナ・アイカワ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

(72)発明者 ペイマン・アミリ

アメリカ合衆国94608-2916カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45

60番

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE02 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB03 BB04 BB08 BB09 CC31 CC34

CC41 CC42 CC47 CC51 CC52 CC54 CC62 CC73 CC75 CC78

DD02 DD03 DD04 DD07 DD10 DD12 DD15 DD22 DD25 DD26

DD31 DD34 EE01

4C064 AA01 AA06 AA26 CC01 DD01 EE03 EE07 FF01 FF03 GG03

GG09 GG14 GG17

4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL01 PP03

PP14

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC54 BC60 BC62 BC67 BC69 BC73

BC82 CB05 CB09 DA20 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12

MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59

ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB05 ZB08 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】

表2

実施例	構造	活性	分子量	LC/MS (4.5分実行) MS (M+1) m/z Rt (分)	LC/MS (1.5分 実行) MS (M+1) m/z Rt (分)
177		*	428.2882	428/430 3.84	
178		***	373.4141	374.1 3.51	
179		**	449.3103	249/251 3.66	
180		***	394.4362	395.1 3.39	
181		*	464.3212	464/466 4.92	
182		***	409.4471	410.1 4.57	
183		*	386.2078	386/388 3.16	
184		**	331.3337	332.1 2.88	