

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年3月21日(2008.3.21)

【公表番号】特表2007-523072(P2007-523072A)

【公表日】平成19年8月16日(2007.8.16)

【年通号数】公開・登録公報2007-031

【出願番号】特願2006-551898(P2006-551898)

【国際特許分類】

C 07 D 239/94 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 401/12 (2006.01)

C 07 D 403/12 (2006.01)

C 07 D 405/12 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/505 (2006.01)

A 61 K 31/506 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/94 C S P

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 401/12

C 07 D 403/12

C 07 D 405/12

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/505

A 61 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月30日(2008.1.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

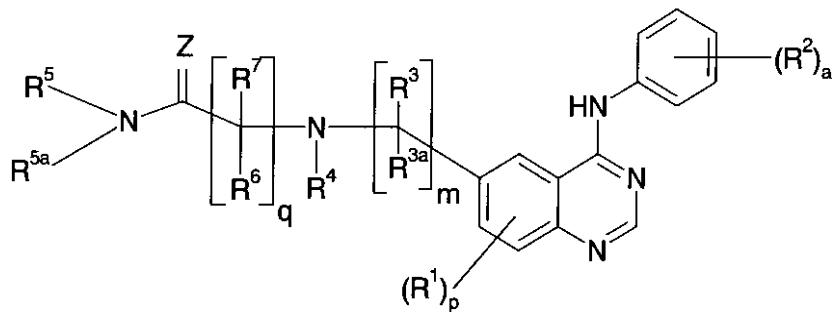
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

[式中：

pは、1又は2であり；

それぞれのR<sup>1</sup>は、同じでも異なってもよく、水素、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(2-6C)アルケニルオキシ、(2-6C)アルキニルオキシより、又は式：

Q<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-

{式中、X<sup>1</sup>は、直結合であるか又はOであり、Q<sup>1</sup>は、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択され、

そしてここで、R<sup>1</sup>置換基内のどの(2-6C)アルキレン鎖中の隣接炭素原子も、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>8</sup>)、CO、CH(OR<sup>8</sup>)、CON(R<sup>8</sup>)、N(R<sup>8</sup>)CO、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)、N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>、CH=CH及びC-C(ここでR<sup>8</sup>は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される基の該鎖中への挿入によって随意に分離され、そしてここで、R<sup>1</sup>置換基内のどのCH<sub>2</sub>=CH-又はHC-C-基も、末端のCH<sub>2</sub>=又はHC-位置に、ハロゲノ、カルボキシ、カルバモイル、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、アミノ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、及びジ[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキルより、又は、式：

Q<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-

{式中、X<sup>2</sup>は、直結合であるか又はCO及びN(R<sup>9</sup>)COより選択され、ここでR<sup>9</sup>は、水素又は(1-6C)アルキルであり、そしてQ<sup>2</sup>は、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い、

そしてここで、R¹置換基内のどのCH₂又はCH₃基も、ヘテロシクリル環内のCH₂基以外は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基に、1以上のハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基、又はヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、ホルミル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカノイルアミノより、又は、式：

-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>

{式中、X<sup>3</sup>は、直結合であるか又はO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>10</sup>)、CO、CH

($\text{O R}^{1\ 0}$)、 $\text{C O N}(\text{R}^{1\ 0})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{1\ 0})\text{CO}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1\ 0})$ 、 $\text{N}(\text{R}^{1\ 0})\text{SO}_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^{1\ 0})_2\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{R}^{1\ 0})_2\text{S}$ 及び $\text{C}(\text{R}^{1\ 0})_2\text{N}(\text{R}^{1\ 0})$ より選択され、ここで $\text{R}^{1\ 0}$ は、水素又は(1-6C)アルキルであり、 Q^3 は、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い、

そしてここで、 $\text{R}^{1\ 1}$ の置換基内のどのヘテロシクリル基も、同じでも異なってもよい、1以上の $\text{R}^{1\ 1}$ 置換基を随意に担い、

そしてここで、 $\text{R}^{1\ 2}$ の置換基内のどのヘテロシクリル基も、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担い；

a は、1、2、3、4又は5であり；

それぞれの $\text{R}^{2\ 1}$ は、同じでも異なってもよく、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、(1-6C)アルキル、(2-8C)アルケニル、(2-8C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(2-6C)アルケニルオキシ、(2-6C)アルキニルオキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、及び式：

- $\text{X}^4 - \text{R}^{1\ 2}$

{式中、 X^4 は、直結合であるか又はO及びN($\text{R}^{1\ 3}$)より選択され、ここで $\text{R}^{1\ 3}$ は、水素又は(1-6C)アルキルであり、 $\text{R}^{1\ 2}$ は、ハロゲノ-(1-6C)アルキル、ヒドロキシ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ-(1-6C)アルキル、シアノ-(1-6C)アルキル、アミノ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイルアミノ-(1-6C)アルキル、又は(1-6C)アルコキシカルボニルアミノ-(1-6C)アルキルである}の基より選択され；

m は、1又は2であり；

$\text{R}^{3\ 1}$ 及び $\text{R}^{3\ 2}$ のそれぞれは、同じでも異なってもよく、水素及び(1-6C)アルキルより選択されるか、又は

$\text{R}^{3\ 1}$ と $\text{R}^{3\ 2}$ は、それらが付く炭素原子と一緒に、(3-7C)シクロアルキル環を形成し、

そしてここで、どの $\text{R}^{3\ 1}$ 又は $\text{R}^{3\ 2}$ も、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)の $\text{R}^{1\ 4}$ 置換基を随意に担い；

$\text{R}^{4\ 1}$ は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、カルバモイル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(1-6C)アルコキシカルボニル、及び(1-6C)アルキルスルホニルより選択され、

そしてここで、 $\text{R}^{4\ 2}$ 置換基は、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)の $\text{R}^{1\ 5}$ 置換基を随意に担い；

$\text{R}^{5\ 1}$ と $\text{R}^{5\ 2}$ は、同じでも異なってもよく、水素、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-4C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-4C)アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリル-(1-4C)アルキルより選択され、

そしてここで、 R^5 又は R^{5a} 置換基内のどの CH_2 又は CH_3 も、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 に、同じでも異なってもよい 1 以上の R^{1-6} 置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^5 又は R^{5a} の置換基内のどのヘテロシクリル基も、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルカノイル、ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイル、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイル、及び(1-4C)アルキルスルホニルより選択される、同じでも異なってもよい 1 以上(例えば、1、2 又は 3)の置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^5 又は R^{5a} 置換基内のどのヘテロシクリル基も、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担う、

又は、 R^5 と R^{5a} は、それらが付く窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成し、該基は、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルカノイル、ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイル、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイル、及び(1-4C)アルキルスルホニルより選択される、同じでも異なってもよい 1 以上(例えば、1、2 又は 3)の置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^5 及び R^{5a} とそれらが付く窒素原子と一緒に形成されるどのヘテロシクリル基も、1 又は 2 のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担い；

Z は、O 又は S であり；

q は、1 又は 2 であり；

それぞれの R^6 は、同じでも異なってもよく、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、及び(2-6C)アルキニルより選択され、

そしてここで、 R^6 は、炭素上に、同じでも異なってもよい 1 以上(例えば、1、2 又は 3)の R^{1-7} 置換基を随意に担い；

それぞれの R^7 は、同じでも異なってもよく、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、アリール、アリール-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリル-(1-6C)アルキルより選択され、但し、 R^7 がヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、 q が 1 である場合、 R^7 は、 R^6 と R^{5a} $R^5NC(Z)$ 基を担う炭素へ環炭素により連結し、

そしてここで、 R^7 置換基内のどの(2-6C)アルキレン鎖中の隣接炭素原子も、O、S、SO、SO₂、N(R^{1-8})、CO、CH(O R^{1-8})、CON(R^{1-8})、N(R^{1-8})CO、SO₂N(R^{1-8})、N(R^{1-8})SO₂、CH=CH、及びC-C(ここで R^{1-8} は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される基の該鎖中への挿入によって随意に分離され、

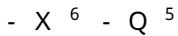
そしてここで、 R^7 置換基内のどの $CH_2=CH$ - 又は $HCC=C$ - 基も、末端の $CH_2=$ 又は $HCC=$ 位置に、ハロゲノ、カルボキシ、カルバモイル、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、アミノ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、及びジ[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキルより、又は、式：

Q^4-X^5-

{式中、 X^5 は、直結合であるか又は CO 及び N(R^{1-9})CO より選択され、ここで R^{1-9} は、水素又は(1-6C)アルキルであり、 Q^4 は、アリール、アリール-(1-6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^7 置換基内のどの CH_2 又は CH_3 も、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基に、1 以上のハロゲノ又は(1-6C)ア

ルキル置換基、又はヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、ホルミル、(1 - 6C)アルコキシ、(1 - 6C)アルキルチオ、(1 - 6C)アルキルスルフィニル、(1 - 6C)アルキルスルホニル、NR³₂R³₃、(1 - 6C)アルコキシカルボニル、C(O)NR³₄R³₅、(2 - 6C)アルカノイル、(2 - 6C)アルカノイルオキシ、(2 - 6C)アルカノイルアミノ、N-(1 - 6C)アルキル-(2 - 6C)アルカノイルアミノ、N-(1 - 6C)アルキルスルファモイル、N,N-ジ[(1 - 6C)アルキル]スルファモイル、(1 - 6C)アルカンスルホニルアミノ、及びN-(1 - 6C)アルキル-(1 - 6C)アルカンスルホニアミノより、又は式：



{式中、X⁶は、直結合であるか又はO、S、SO、SO₂、N(R²₀)、CO、CH(O R²₀)、CON(R²₀)、N(R²₀)CO、SO₂N(R²₀)、N(R²₀)SO₂、C(R²₀)₂O、C(R²₀)₂S、及びN(R²₀)C(R²₀)₂より選択され、ここでR²₀は、水素又は(1 - 6C)アルキルであり、Q⁵は、アリール、アリール-(1 - 6C)アルキル、(3 - 7C)シクロアルキル、(3 - 7C)シクロアルキル-(1 - 6C)アルキル、(3 - 7C)シクロアルケニル、(3 - 7C)シクロアルケニル-(1 - 6C)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(1 - 6C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1 - 6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い。

ここで、R³₂、R³₃、R³₄及びR³₅のそれぞれは、同じでも異なってもよく、水素、(1 - 6C)アルキル、(2 - 6C)アルケニル、及び(2 - 6C)アルキニルより選択され、そしてここで、R³₂、R³₃、R³₄及びR³₅のいずれも、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上のR³₆置換基を随意に担い。

そしてここで、R⁷の置換基内のどのアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリル基も、同じでも異なってもよい1以上のR²₁置換基を随意に担い。

そしてここで、R⁷置換基内のどのヘテロシクリル基も、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担う；

又は、R⁶とR⁷は、それらが付く炭素原子と一緒に、(3 - 7C)シクロアルキル、(3 - 7C)シクロアルケニル、又はヘテロシクリル基を形成し、該基は、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)のR²₂置換基を随意に担い。

そしてここで、R⁶及びR⁷とそれらが付く炭素原子と一緒に形成されるどのヘテロシクリル基も、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担う；

又は、R⁷と基：R⁵^aR⁵NC(Z)は、それらが付く炭素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成し、該基は、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)のR²₃置換基を随意に担う。

又は、R⁴と基：R⁵^aR⁵NC(Z)は、それらが付く原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成し、該基は、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)のR²₄置換基を随意に担い；

それぞれのR¹₁、R²₁、R²₂、R²₃、及びR²₄は、同じでも異なってもよく、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、メルカプト、スルファモイル、(1 - 6C)アルキル、(2 - 8C)アルケニル、(2 - 8C)アルキニル、(1 - 6C)アルコキシ、(2 - 6C)アルケニルオキシ、(2 - 6C)アルキニルオキシ、(1 - 6C)アルキルチオ、(1 - 6C)アルキルスルフィニル、(1 - 6C)アルキルスルホニル、(1 - 6C)アルキルアミノ、ジ[(1 - 6C)アルキル]アミノ、(1 - 6C)アルコキシカルボニル、N-(1 - 6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1 - 6C)アルキル]カルバモイル、N-(1 - 6C)アルキルスルファモイル、N,N-ジ[(1 - 6C)アルキル]スルファモイル、(2 - 6C)アルカノイル、(2 - 6C)アルカノイルオキシ、(2 - 6C)アルカノイルアミノ、N-(1 - 6C)アルキル-(2 - 6C)アルカノイルアミノ、N-(1 - 6C)アルキルスルファモイル、N,N-ジ[(1 - 6C)アルキル]スルファ

モイル、(1 - 6 C)アルカンスルホニルアミノ、N-(1 - 6 C)アルキル-(1 - 6 C)アルカンスルホニルアミノ、式：

- X⁷ - R²⁵

{式中、X⁷は、直結合であるか又はO、N(R²⁶)及びC(O)より選択され、ここでR²⁶は、水素又は(1 - 6 C)アルキルであり、R²⁵は、ハロゲノ-(1 - 6 C)アルキル、ヒドロキシ-(1 - 6 C)アルキル、カルボキシ-(1 - 6 C)アルキル、(1 - 6 C)アルコキシ-(1 - 6 C)アルキル、シアノ-(1 - 6 C)アルキル、アミノ-(1 - 6 C)アルキル、(1 - 6 C)アルキルアミノ-(1 - 6 C)アルキル、ジ[(1 - 6 C)アルキル]アミノ-(1 - 6 C)アルキル、(2 - 6 C)アルカノイルアミノ-(1 - 6 C)アルキル、N-(1 - 6 C)アルキル-(2 - 6 C)アルカノイルアミノ-(1 - 6 C)アルキル、(1 - 6 C)アルコキシカルボニルアミノ-(1 - 6 C)アルキル、カルバモイル-(1 - 6 C)アルキル、N-N-ジ[(1 - 6 C)アルキル]カルバモイル-(1 - 6 C)アルキル、(2 - 6 C)アルカノイル-(1 - 6 C)アルキル、(2 - 6 C)アルカノイルオキシ-(1 - 6 C)アルキル、又は(1 - 6 C)アルコキシカルボニル-(1 - 6 C)アルキルである}の基より、及び式：

- X⁸ - Q⁶

{式中、X⁸は、直結合であるか又はO、SO₂、N(R³¹)、及びCOより選択され、ここでR³¹は、水素又は(1 - 6 C)アルキルであり、Q⁶は、(3 - 7 C)シクロアルキル、(3 - 7 C)シクロアルキル-(1 - 6 C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1 - 6 C)アルキルであり、それは、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキル、及び(1 - 4 C)アルコキシより選択される、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)の置換基を随意に担う}の基より選択され、

そしてここで、R¹¹、R²¹、R²²、R²³、及びR²⁴は、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)のR²⁹置換基を随意に担い；

R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、及びR¹⁷のそれぞれは、同じでも異なってもよく、ハロゲノ、ヒドロキシ、シアノ、(1 - 6 C)アルコキシ、及びNR²⁷R²⁸より選択され、ここでR²⁷とR²⁸は、同じでも異なってもよく、水素、ホルミル、(1 - 4 C)アルキル、(2 - 4 C)アルケニル、(2 - 4 C)アルキニル、及び(2 - 4 C)アルカノイより選択され、そしてここで、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、及びR¹⁷のいずれも、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)のR³⁰置換基を随意に担い；

R²⁹、R³⁰、及びR³⁶は、同じでも異なってもよく、ハロゲノ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、及びエチニルより選択される]のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

qが1であり；

R⁵^aが水素であり；そして

R⁵が、水素、(1 - 4 C)アルキル、(2 - 4 C)アルケニル、及び(2 - 4 C)アルキニルより選択され、

そしてここで、R⁵は、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上のR¹⁶置換基を随意に担い、ここでR¹⁶は、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の式(I)のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

ZがOである、請求項1又は請求項2に記載の式(I)のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

R⁴が(1 - 4 C)アルキルであり、そしてここで、R⁴は、炭素上に、同じでも異なってもよい1以上のR¹⁵置換基を随意に担い、ここでR¹⁵は、ハロゲノ、ヒドロキシ、シアノ、(1 - 3 C)アルコキシより選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載

の式(Ⅰ)のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

m が1であり； R^{3a} が水素であり、 R^3 が水素又は(1-4C)アルキルである、請求項1~4のいずれか1項に記載の式(Ⅰ)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

m が1であり； q が1であり； Z がOであり； R^{5a} が水素であり；そして R^5 が、水素、(1-4C)アルキル、(2-4C)アルケニル、及び(2-4C)アルキニルより選択され、

そしてここで、 R^5 は、炭素上に、ヒドロキシ及び(1-3C)アルコキシより選択される、同じでも異なってもよい1以上の置換基を随意に担う、請求項1~5のいずれか1項に記載の式(Ⅰ)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

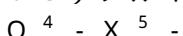
R^6 及び R^7 の1つが水素ではない、請求項1~6のいずれか1項に記載の式(Ⅰ)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

R^7 が、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリル-(1-6C)アルキルより選択され、但し、 R^7 がヘテロシクリルであり、 q が1である場合、 R^7 は、 R^6 と $R^{5a}R^5NC(Z)$ 基を担う炭素へ環炭素により連結し、

そしてここで、 R^7 置換基内のどの(2-6C)アルキレン鎖中の隣接炭素原子も、O、S、N(R^{1-8})、CON(R^{1-8})、N(R^{1-8})CO、CH=CH、及びC-C(ここで R^{1-8} は、水素又は(1-6C)アルキルである)より選択される基の該鎖中への挿入によって随意に分離され、

そしてここで、 R^7 置換基内のどの $CH_2=CH-$ 又は $HCC-C-$ 基も、末端の $CH_2=$ 又は HCC 位置に、カルバモイル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ[(1-6C)アルキル]カルバモイル、アミノ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、及びジ[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキルより、又は、式：



{式中、 X^5 は、直結合であるか又はCO及びN(R^{1-9})COより選択され、ここで R^{1-9} は、水素又は(1-6C)アルキルであり、 Q^4 は、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^7 置換基内のどの CH_2 又は CH_3 も、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基に、1以上のハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基、又はヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、及びジ[(1-6C)アルキル]アミノより、又は式：
-X⁶-Q⁵

{式中、 X^6 は、直結合であるか又はO、S、N(R^{2-0})、CON(R^{2-0})、N(R^{2-0})CO、及びC(R^{2-0})₂Oより選択され、ここで R^{2-0} は、水素又は(1-6C)アルキルであり、 Q^5 は、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルである}の基より選択される置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^7 の置換基内のどのヘテロシクリル基も、請求項1に定義される、同じでも異なってもよい1以上(例えば、1、2又は3)の R^{2-1} 置換基を随意に担い、

そしてここで、 R^7 置換基内のどのヘテロシクリル基も、1又は2のオキソ又はチオキソ置換基を随意に担う；

又は、R⁶とR⁷は、それらが付く炭素原子と一緒に、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルケニル、又はヘテロシクリル基を形成し、該基は、請求項1に定義される、同じでも異なってもよい1以上のR²⁻²置換基を随意に担い、

そしてここで、R⁶及びR⁷とそれらが付く炭素原子と一緒に形成されるどのヘテロシクリル基も、1又は2のオキソ置換基を随意に担う；

又は、R⁷と基：R^{5-a}R⁵NC(Z)は、それらが付く炭素原子と一緒に、ヘテロシクリル基を形成し、該基は、請求項1に定義される、同じでも異なってもよい1以上のR²⁻³置換基を随意に担う、請求項1～7のいずれか1項に記載の式(I)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

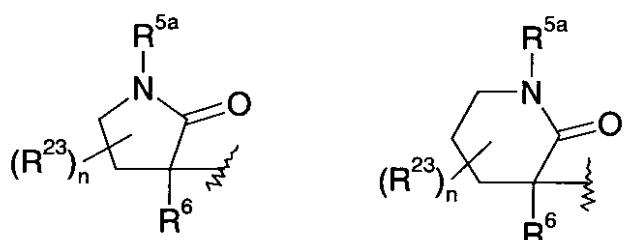
【請求項9】

R⁷が、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、イソプロピルオキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、アミノメチル、2-アミノエチル、メチルアミノメチル、2-(メチルアミノ)エチル、ジメチルアミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン-3-イル、及び1-メチルピロリジン-3-イルより選択される、

又はR⁶とR⁷は、それらが付く炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロペント-3-エン-1-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、又はテトラヒドロピラン-4-イル基を形成し、該基は、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-3C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、(2-4C)アルカノイル、ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイル、(1-3C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイル、(1-4C)アルキルスルホニル、カルバモイル-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルカルバモイル-(1-4C)アルキル、及びN,N-ジ[(1-4C)アルキル]カルバモイル-(1-4C)アルキルより選択される、同じでも異なってもよい1又は2の置換基を随意に担う、

又はR⁷と基：R^{5-a}R⁵NC(Z)は、それらが付く炭素原子と一緒に、式：

【化2】



[式中、R⁶は、水素であり、R^{5-a}は、水素、メチル、及びエチルより選択され；

nは、0、1又は2であり；そしてそれぞれのR²⁻³は、同じでも異なってもよく、メチルである]の基より選択されるヘテロシクリル基を形成する、請求項1～8のいずれか1項に記載の式(I)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項10】

R⁶が水素である、請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

aが、1、2又は3であり、それぞれのR²が、同じでも異なってもよく、ハロゲノ及び(2-4C)アルキニルより選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の式(I)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項12】

pが1であり、R¹が7位に位置し、そしてR¹は、(1-3C)アルコキシ、ヒドロキシ-(2-3C)アルコキシ、及び(1-3C)アルコキシ-(2-3C)アルコキシ

より選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

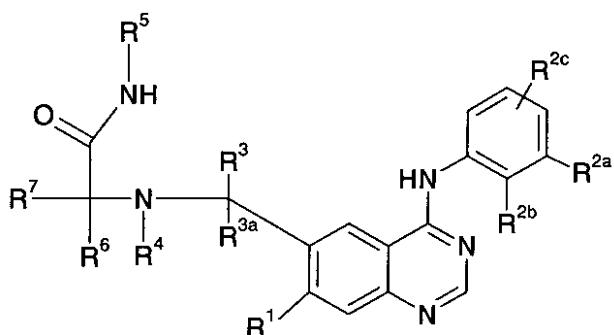
【請求項 13】

式 (I) のキナゾリン環の 4 位にあるアニリノ基が、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ、3 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノ、3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロアニリノ、3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロアニリノ、及び 3 - クロロ - 5 - フルオロアニリノより選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の式 (I) のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

式 Ic :

【化 3】



Ic

〔式中：

R¹ は、(1 - 3 C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 3 C) アルコキシ、及び (1 - 3 C) アルコキシ - (2 - 3 C) アルコキシより選択され；

R^{2a} は、フルオロ、クロロ、及びブロモより選択され；

R^{2b} 及び R^{2c} の一方は、フルオロ、クロロ、及びブロモより選択され、そして R^{2b} 及び R^{2c} の他方は、水素であり；

R^{3a} は、水素であり；

R³ は、水素及び (1 - 3 C) アルキルより選択され；

R⁴ は、(1 - 3 C) アルキルであり；

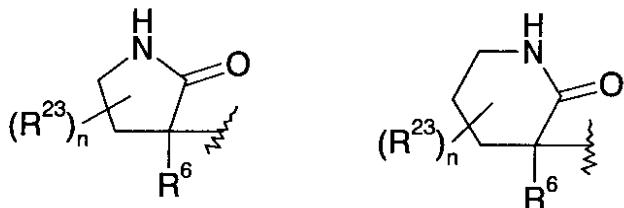
R⁵ は、水素及び (1 - 3 C) アルキルより選択され；

R⁶ は、水素及び (1 - 3 C) アルキルより選択され；

R⁷ は、メチル、エチル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、イソプロピルオキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、アミノメチル、2 - アミノエチル、メチルアミノメチル、2 - (メチルアミノ)エチル、ジメチルアミノメチル、2 - (ジメチルアミノ)エチル、ピロリジン - 3 - イル、及び 1 - メチルピロリジン - 3 - イルより選択される。

又は R⁶ と R⁷ は、それらが付く炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロペント - 3 - エン - 1 - イル、アゼチジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、又はテトラヒドロピラン - 4 - イル基を形成し、該基は、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、(2 - 4 C) アルカノイル、ヒドロキシ - (2 - 4 C) アルカノイル、(1 - 3 C) アルコキシ - (2 - 4 C) アルカノイル、(1 - 4 C) アルキルスルホニル、カルバモイル - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルカルバモイル - (1 - 4 C) アルキル、及び N , N - ジ [(1 - 4 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 4 C) アルキルより選択される、同じでも異なってもよい 1 又は 2 の置換基を随意に担う。

又は、R⁷と基：R⁵NHC(O)は、それらが付く炭素原子と一緒に、式：
【化4】



{式中、R⁶は、水素であり；

nは、0、1又は2であり、それぞれのR²³は、同じでも異なってもよく、メチルである（特に、nは0である）}の基より選択されるヘテロシクリル基を形成する]の請求項1に記載の式(I)のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項15】

N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²-メチルグリシンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²-メチル-D-アラニンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²-メチル-L-アラニンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²-メチル-L-セリンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-D-アラニンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)グリシンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²,O-ジメチル-L-セリンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²,O-ジメチル-D-セリンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²,O-ジメチル-L-ホモセリンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²,O-ジメチル-L-セリンアミド；
N²-({4-[({3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)-N²-メチル-D-アラニンアミド；
3-[({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)(メチル)アミノ]-1-イソプロピルアゼチジン-3-カルボキサミド；
3-[({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)(メチル)アミノ]-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド；
1-[({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)(メチル)アミノ]シクロプロパンカルボキサミド；
3-[({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)(メチル)アミノ]-1-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；
1-[({4-[({3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシキナゾリン-6-イル}メチル)(メチル)アミノ]シクロペント-3-エン-1-カルボキ

サミド；

4 - [({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) (メチル) アミノ] - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - カルボキサミド；

4 - [({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) (メチル) アミノ] - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド；

N² - { [4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 6 - イル] メチル } - N² - メチル - D - アラニンアミド；

3 - [({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) (メチル) アミノ] - 1 - (2 - メトキシエチル) アゼチジン - 3 - カルボキサミド；

N² - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) - N² - エチル - D - アラニンアミド；

2 - [({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) (メチル) アミノ] - 2 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) アセトアミド；

N² - ({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) - N¹ , N² - ジメチル - D - アラニンアミド；

1 - [({ 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } メチル) (エチル) アミノ] シクロプロパンカルボキサミド；及び

N² - (1 - { 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル } エチル) - N² - メチル - D - アラニンアミドより選択される、請求項 1 に記載の式 (I) のキナゾリン誘導体、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 又は請求項 2 に定義される、式 I のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩を、医薬的に許容される希釈剤又は担体とともに含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

医薬品として使用のための、請求項 1 又は請求項 2 に定義される、式 I のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 又は請求項 2 に定義される、式 I のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の產生に使用の医薬品の製造における使用。

【請求項 1 9】

請求項 1 又は請求項 2 に定義される、式 I のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物において選択的 E G F R チロシンキナーゼ阻害効果を提供するための医薬品の製造における使用。

【請求項 2 0】

そのような治療の必要な温血動物において癌を治療するための方法であって、請求項 1 又は請求項 2 に定義される、式 I のキナゾリン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む、前記方法。

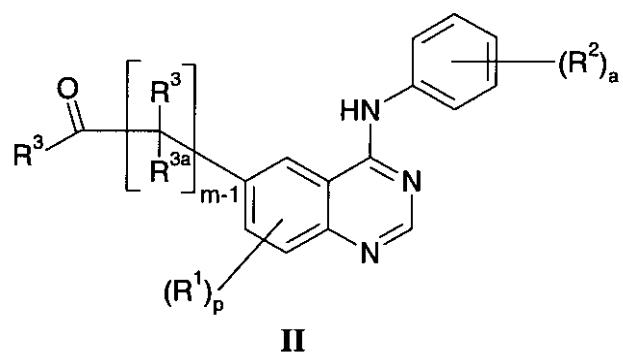
【請求項 2 1】

請求項 1 に定義される式 I のキナゾリン誘導体の製造の方法であって：

方法 (a) :

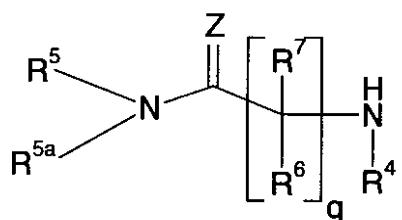
式 I I :

【化5】



[式中、R¹、R²、R³、R^{3a}、a、m、及びpは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1に定義される通りである]の化合物の式III：

【化6】

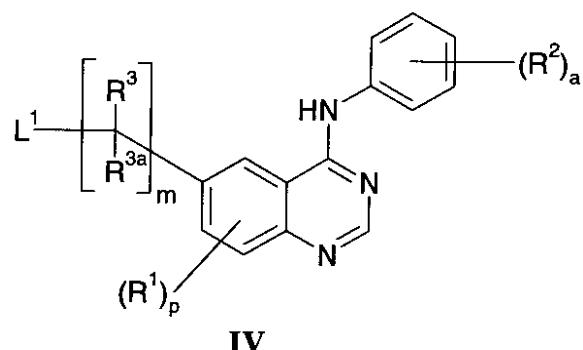
**III**

[式中、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷、q、及びZは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1に定義される通りである]の化合物との反応；又は

方法(b)：

式IV：

【化7】

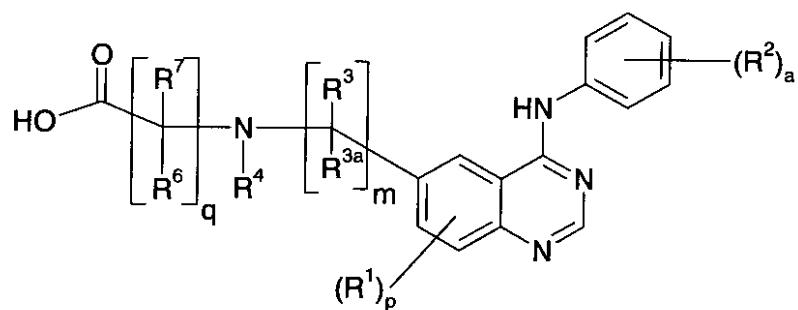


[式中、R¹、R²、R³、R^{3a}、a、m、及びpは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1に定義される通りであり、L¹は、好適な脱離基である]の化合物の、方法(a)において定義される式IIIの化合物との反応；又は

方法(c)：

ZがOである式Iのキナゾリンの製造では、式V：

【化8】



V

[式中、R¹、R²、R³、R^{3a}、R⁴、R⁶、R⁷、a、m、及びpは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1に定義される通りである]の化合物又はその反応性誘導体の、式V I :

N H R⁵ R^{5a} V I

[式中、R⁵とR^{5a}は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される通りである]のアミン又はその塩とのカップリング；又は

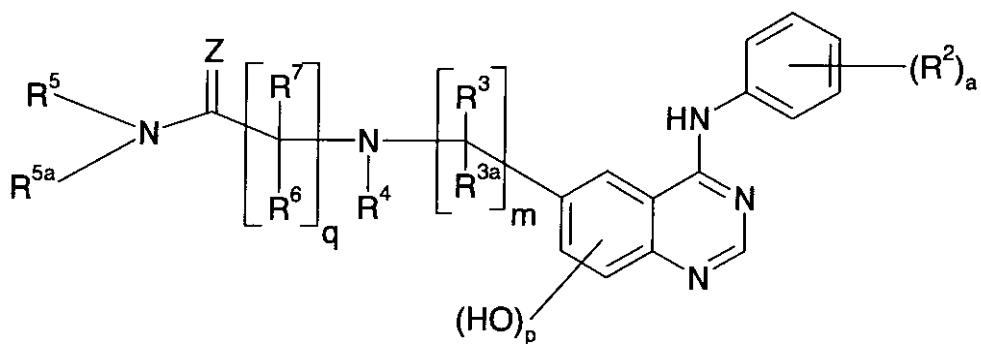
方法(d) :

N H基を含有する式Iのキナゾリン誘導体の、適切なアルデヒド又はケトンでの還元アミノ化；又は

方法(e) :

R¹がキナゾリン環へ酸素原子により連結している式Iのキナゾリン誘導体の製造では、式V I I :

【化9】



VII

[式中、R²、R³、R^{3a}、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷、a、m、及びpは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1に定義される通りである]の化合物を、式：R¹' OH（式中、R¹' Oは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1においてR¹について定義される酸素連結基の1つである）の化合物とカップリングさせることによる；又は

方法(f) :

方法(e)において定義される式V I Iの化合物の、式：R¹' L³（式中、R¹' Oは、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、請求項1においてR¹について定義される酸素連結基の1つであり、L³は、好適な置換可能基である）の化合物との反応；

そしてその後、必要ならば：

- (i) 式 I のキナゾリン誘導体を式 I の別のキナゾリン誘導体へ変換すること；
- (i i) 存在する保護基を慣用の手段により外すこと；
- (i i i) 式 I のキナゾリン誘導体の医薬的に許容される塩を生成することを含む、前記方法。