(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2009-46514
(P2009-46514A)
(43)公開日　平成21年3月5日(2009.3.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07F 9/6512	(2006.01)	C07F	9/6512	CSP	4C086
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4H050
A61P 35/02	(2006.01)	A61P	35/02		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	
A61K 31/675	(2006.01)	A61K	31/675		

審査請求 有　請求項の数 9　ＯＬ　（全 115 頁）

(21)出願番号　特願2008-265949 (P2008-265949)
(22)出願日　平成20年10月15日 (2008.10.15)
(62)分割の表示　特願2005-509716 (P2005-509716)の分割
原出願日　平成15年12月22日 (2003.12.22)
(31)優先権主張番号　02293238.8
(32)優先日　平成14年12月24日 (2002.12.24)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　03291315.4
(32)優先日　平成15年6月2日 (2003.6.2)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　300022641
アストラゼネカ　アクチボラグ
スウェーデン国　１５１　８５　セーデルテルイェ（無番地）
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ホスホノオキシキナゾリン誘導体及びその医薬用途

(57)【要約】
【課題】新規な抗腫瘍薬を提供する。
【解決手段】二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチル、または、製薬上許容できるその塩、これを含む医薬組成物、および療法におけるその使用。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチル、または、製薬上許容できるその塩。
【請求項２】
製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に、請求項１に記載の化合物または製薬上許容できるその塩を含む医薬組成物。
【請求項３】
請求項１に記載の化合物を含有することを特徴とする、増殖性の病気の治療薬。
【請求項４】
請求項１に記載の化合物を含有することを特徴とする、癌の治療薬。
【請求項５】
請求項１に記載の化合物を含有することを特徴とする、結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、または、白血病もしくはリンパ腫を治療するための医薬。
【請求項６】
請求項１に記載の化合物を含有することを特徴とする、白血病の治療薬。
【請求項７】
請求項１に記載の化合物を含有することを特徴とする、１またはそれ以上のオーロラキナーゼの阻害が有用な病気の治療のための医薬。
【請求項８】
オーロラキナーゼがオーロラＡキナーゼまたはオーロラＢキナーゼである、請求項７に記載の医薬。
【請求項９】
結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、または、白血病もしくはリンパ腫に罹ったヒトを治療する方法であって、それらが必要なヒトに、治療上有効な量の請求項１で定義された化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩を投与する工程を含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、特定の病気、特にガンのような増殖性の病気の治療、および、増殖性の病気の治療に使用するための医薬品の製造に使用するための特定のキナゾリン誘導体、新規のキナゾリン化合物、および、それらの製造プロセス、同様に、活性成分としてそれらを含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ガン（およびその他の過剰増殖性の病気）は、制御不能な細胞増殖を特徴とする。このように、細胞増殖の正常な調節が失われることは、しばしば、細胞周期を通じて進行をコントロールする細胞の経路に対する遺伝子のダメージの結果として生じるようである。
【０００３】
真核生物において、タンパク質リン酸化の順序だったカスケードが細胞周期をコントロールすると考えられている。現在、このカスケードで重要な役割を果たす数々のタンパク質キナーゼのファミリーが同定されている。これらのキナーゼの多くは、正常な組織と比較すると、ヒトの腫瘍において活性が高い。これは、タンパク質の発現レベルの増加（例えば遺伝子増幅の結果として）、または、コアクチベーターまたは阻害タンパク質の発現における変化のいずれかによって生じる可能性がある。
【０００４】
これらの細胞周期の調節因子のうち、初めに同定された、最も広く研究されているのは

、サイクリン依存性キナーゼ（またはＣＤＫ）である。細胞周期の開始と協調的な進行の両方には、特定の時間における特定のＣＤＫの活性が必須である。例えば、ＣＤＫ４タンパク質は、網膜芽腫遺伝子産物ｐＲｂをリン酸化することによって、細胞周期への導入（Ｇ０－Ｇ１－Ｓの変遷）をコントロールするようである。これは、ｐＲｂからの転写因子Ｅ２Ｆの放出を刺激し、次に、Ｅ２Ｆが作用し、Ｓ期への導入に必要な遺伝子の転写を高める。ＣＤＫ４の触媒活性は、パートナータンパク質であるサイクリンＤに結合することによって刺激される。ガンと細胞周期との直接的な関連を最初に実証した観察の一つは、多くのヒト腫瘍において、サイクリンＤ１遺伝子が増幅され、サイクリンＤタンパク質のレベルが増加した（すなわち、ＣＤＫ４活性が増加した）という観察であった（Ｒｅｖｉｅｗｅｄ ｉｎ Ｓｈｅｒｒ，１９９６年，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７４：１６７２～１６７７；Ｐｉｎｅｓ，１９９５年，Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６：６３～７２）。その他の研究（Ｌｏｄａ等，１９９７年，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３（２）：２３１～２３４；Ｇｅｍｍａ等，１９９６年，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ ６８（５）：６０５～１１；Ｅｌｌｅｄｇｅ等，１９９６年，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６；３８８～３９２）により、ヒトの腫瘍において、ＣＤＫ機能の負の調節因子が、頻繁にダウンレギュレートされるか、または欠失していると、これらのキナーゼは再び不適切に活性化されることが示されている。

【０００５】

ごく最近、細胞周期の調節において重要な役割を果たし、さらに腫瘍形成においても重要と思われる、構造的にＣＤＫファミリーとは異なるタンパク質キナーゼが同定されている。このようなキナーゼとしては、ショウジョウバエ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）のオーロラ、および、Ｓ．セレビジエ（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）のＩｐｌ１タンパク質の、新たに同定されたヒト相同体が挙げられる。これらの遺伝子の３種のヒト相同体、オーロラ－Ａ、オーロラ－Ｂおよびオーロラ－Ｃ（または、それぞれオーロラ２、オーロラ１およびオーロラ３としても知られている）は、細胞周期で調節されるセリン－スレオニンタンパク質キナーゼをコードする（Ａｄａｍｓ等，２００１年，Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ．１１（２）：４９～５４で要約されている）。これらは、Ｇ２と有糸分裂を通じて発現ピークとキナーゼ活性を示す。数々の観察によって、ガンにおけるヒトのオーロラタンパク質の関与が示されている。オーロラ－Ａの遺伝子は、染色体２０ｑ１３にマッピングされ、ここは、ヒトの腫瘍（乳房と結腸の腫瘍の両方を含む）において頻繁に増幅される領域である。初期のヒトの結腸直腸のガンの５０％超で、オーロラ－ＡのＤＮＡが増幅され、ｍＲＮＡが過剰発現されるため、オーロラ－Ａは、このアンプリコンの主要な標的遺伝子であり得る。これらの腫瘍において、オーロラ－Ａタンパク質レベルは、隣接する正常な組織に比べて大いに高められるようである。加えて、げっ歯類の線維芽細胞をヒトのオーロラ－Ａでトランスフェクションすると形質転換が起こり、それによって、軟寒天で成長し、ヌードマウスにおいて腫瘍が形成される能力が付与される（Ｂｉｓｃｈｏｆｆ等，１９９８年，Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ．１７（１１）：３０５２～３０６５）。その他の研究（Ｚｈｏｕ等，１９９８年，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．２０（２）：１８９～９３）により、オーロラ－Ａの人工的な過剰発現により、中心体数の増加と異数性の増加（ガンの進行において既知の事象である）が起こることが示されている。さらなる研究により、正常な細胞に比べて、腫瘍細胞においてオーロラ－Ｂ発現が増加すること（Ａｄａｍｓ等，２００１年，Ｃｈｒｏｍｓｏｍａ．１１０（２）：６５～７４）、および、オーロラ－Ｃ発現が増加すること（Ｋｉｍｕｒａ等，１９９９年，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２７４（１１）：７３３４～４０）が示されている。

【０００６】

重要なことには、ヒトの腫瘍細胞系のアンチセンスオリゴヌクレオチド治療によりオーロラ－Ａ発現と機能を廃棄することによって（ＷＯ９７／２２７０２、および、ＷＯ９９／３７７８８）、これらの腫瘍細胞系において、細胞周期を停止させ、抗増殖性作用を働

かせることも示されている。加えて、小分子のオーロラ－Ａおよびオーロラ－Ｂ阻害剤は、ヒトの腫瘍細胞において抗増殖性作用を有することができる示されており（Ｋｅｅｎ等，２００１年，Ｐｏｓｔｅｒ　＃２４５５，Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ　ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｎｕａｌ　ｍｅｅｔｉｎｇ）、これは、ｓｉＲＮＡ治療によって選択的なオーロラ－Ｂ発現単独の廃棄能を有するためである（Ｄｉｔｃｈｆｉｅｌｄ等，２００３年，ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，１６１（２）：２６７～２８０）。これは、オーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂの機能の阻害は、ヒトの腫瘍の治療やその他の過剰増殖性の病気において有用であり得る抗増殖性作用を有すると予想されることを示す。さらに、これらの病気への治療アプローチとしてのオーロラキナーゼの阻害は、細胞周期のシグナル伝達経路（例えば、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）またはその他の受容体のような成長因子受容体チロシンキナーゼによって活性化される経路）の上流を標的することに相当の利点を有する可能性がある。細胞周期は、究極的に、全てのこれらの多様なシグナル伝達事象の下流であるために、オーロラキナーゼ阻害のような細胞周期を対象とする療法は、全ての増殖する腫瘍細胞にわたって活性であると予想されるが、特異的シグナル伝達分子（例えばＥＧＦＲ）を対象としたアプローチは、それらの受容体を発現する腫瘍細胞の一部においてのみ活性であると予想される。また、これらのシグナル伝達経路間には顕著な「混線（ｃｒｏｓｓ　ｔａｌｋ）」が存在するとも考えられており、これは、一つの構成要素の阻害は、その他の構成要素によって補填される可能性があることを意味する。

【０００７】

これまで、様々なキナーゼの阻害に使用するためのキナゾリン誘導体が多数提案されている。例えば、ＷＯ９６／０９２９４、ＷＯ９６／１５１１８およびＷＯ９９／０６３７８は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤としての特定のキナゾリン化合物の使用を説明しており、これは、増殖性の病気の治療有用である可能性があり、さらに、ＷＯ００／２１９５５は、ＶＥＧＦ作用の阻害剤としての特定のキナゾリン誘導体を開示している。

【０００８】

また、オーロラ－Ａキナーゼ阻害に使用するためのキナゾリン誘導体も開示されている。ＷＯ０２／００６４９は、５員環のヘテロ芳香環を有するキナゾリン誘導体を開示しており、ここにおいて、前記環は、特に、置換チアゾールまたは置換チオフェンであり、さらに、同時係属中の特許出願ＷＯ０３／０５５４９１は、場合により置換されたピラゾール環を有するキナゾリン誘導体を開示している。しかしながら、ＷＯ０２／００６４９、および、ＷＯ０３／０５５４９１の化合物があるにもかかわらず、なお、オーロラキナーゼ阻害特性を有するさらなる化合物が必要である。

【発明の開示】

【０００９】

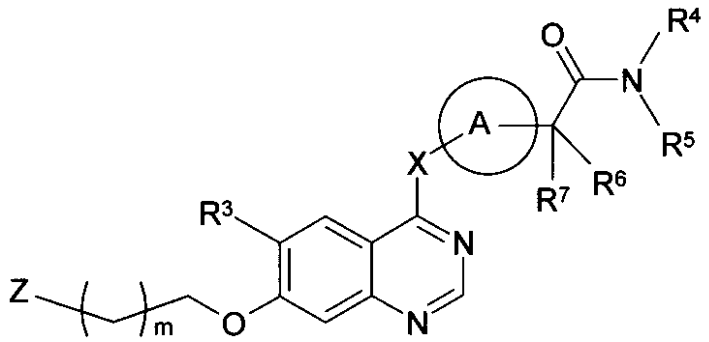
本出願人は、オーロラキナーゼ、特にオーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼの作用を阻害し、上記病気を治療する医薬品を製剤化するのに特に有用になるような特定の特性を有する新規の一連の化合物の発見に成功した。特に、本化合物は、充実性腫瘍か、血液の腫瘍のいずれかとして発生するオーロラキナーゼが活性であることがわかっているガンのような増殖性の病気の治療において、特に、結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、同様に、白血病およびリンパ腫のような病気において有用である。

【００１０】

本発明の一つの形態によれば、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩が提供される：

【００１１】

【化１】



式（I）

【００１２】

式中、Ａは、窒素原子を含み、場合により１または２個のさらなる窒素原子を含む、５員環のヘテロアリール；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、または、ＮＲ^{14}であり；

ｍは、０、１、２または３であり；

Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^2、ホスホノオキシ、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル（Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキルは、ホスホノオキシ、または、ホスホノオキシで置換されたＣ$_{1\sim4}$アルキルで置換される）、および、炭素原子を介して連結した、窒素原子を含む（場合によりさらなる窒素原子を含む）４～７員環から選択される基であり、ここにおいて、前記環は、飽和、部分的に飽和または不飽和のいずれでもよく、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシ、または、ホスホノオキシで置換されたＣ$_{1\sim4}$アルキルで置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１、２または３個のハロ、または、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；

Ｒ^{1}は、－ＣＯＲ^8、－ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、および、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル（Ｃ$_{1\sim6}$アルキルは、ホスホノオキシで置換され、場合により、１または２個のハロまたはメトキシ基でさらに置換される）から選択される基であり；

Ｒ^{2}は、水素、－ＣＯＲ^{10}、－ＣＯＮＲ^{10}Ｒ^{11}、および、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル（Ｃ$_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、Ｃ$_{1\sim4}$アルコキシ基、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{11}（ここで、ｐは、０、１または２である）、または、ホスホノオキシで置換される）から選択される基であり、または、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、および、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキルＣ$_{1\sim4}$アルキルから選択される基であり；

または、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、場合によりさらなる窒素原子を含む４～７員環を形成し、ここにおいて、前記環は、飽和、不飽和または部分的に飽和のいずれでもよく、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよびＣ$_{1\sim4}$アルキル（Ｃ$_{1\sim4}$アルキルは、ホスホノオキシ、または、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１、２または３個のハロ、または、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；

Ｒ^{3}は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－ＯＲ^{12}、－ＣＨＲ^{12}Ｒ^{13}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{12}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{12}、－ＮＲ^{12}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、－ＮＲ^{12}ＳＯ$_2$Ｒ^{13}、および、－ＮＲ^{12}Ｒ^{13}から選択される基であり；

Ｒ^{4}は、水素、または、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールＣ$_{1\sim4}$アルキル、アリール、および、アリールＣ$_{1\sim4}$アルキルから選択される基であり、これらの基は、場合により、ハロ、メチル、エチル、シクロプロピルおよびエチニルから選択される１、２または３個の置換基で置換され；

Ｒ^{5}は、水素、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{2\sim4}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim4}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim}$

$_{6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^{6}およびR^{7}は、独立して、水素、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、ヒドロキシ、および、$C_{1\sim4}$アルコキシから選択され；
R^{8}は、ホスホノオキシで置換された、さらに、場合により、１または２個のハロまたはメトキシ基でさらに置換された$C_{1\sim4}$アルキル；
R^{9}は、水素、および、$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^{10}は、水素、および、場合により、ハロ、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$S(O)_{q}$（ここで、ｑは、０、１または２）またはホスホノオキシで置換された$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^{11}、R^{12}、R^{13}、および、R^{14}は、独立して、水素、$C_{1\sim4}$アルキルおよびヘテロシクリルから選択される。

【００１３】
本発明の範囲において、当然のことながら、本発明において定義された特定の式（Ｉ）の化合物が、１またはそれ以上の不斉炭素または硫黄原子に基づき光学的に活性な形態またはラセミ形態で存在する可能性がある限り、本発明は、このような、オーロラキナーゼ阻害活性、特にオーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼ阻害活性を有する光学的に活性な形態またはラセミ形態の全てをその定義に含む。光学的に活性な形態の合成は、当業界周知の有機化学の標準的な技術によって、例えば光学的に活性な出発原料からの合成によって、または、ラセミ形態の分離によって行ってもよい。同様に、上述の活性は、以下で述べられる標準的な実験技術を用いて評価してもよい。

【００１４】
本発明の範囲において、当然のことながら、式（Ｉ）の化合物またはそれらの塩は、互変異性現象を示す可能性があり、本明細書内の式の図は、考えられる互変異性型の一つのみを示している。当然のことながら、本発明は、オーロラキナーゼ阻害活性、特に、オーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼ阻害活性を有するあらゆる互変異性型を包含しており、式の図によって示されるいずれか一つの互変異性型のみに限定されない。

【００１５】
また、当然のことながら、特定の式（Ｉ）の化合物およびそれらの塩は、水和した形態のような、溶媒和した形態、同様に溶媒和していない形態で存在する可能性もある。当然のことながら、本発明は、オーロラキナーゼ阻害活性、特に、オーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼ阻害活性を有する、全てのこのような溶媒和した形態を包含する。

【００１６】
本発明は、ここで定義された式（Ｉ）の化合物、同様に、それらの塩に関する。医薬組成物に使用するための塩は、製薬上許容できる塩と予想されるが、式（Ｉ）の化合物およびそれらの製薬上許容できる塩の生成にはその他の塩も有用であり得る。本発明の製薬上許容できる塩としては、例えば、これらの塩を形成するのに十分な塩基性を有する、ここで定義された式（Ｉ）の化合物の酸付加塩が挙げられる。このような酸付加塩としては、これらに限定されないが、フマル酸塩（ｆｕｒｍａｒａｔｅ）、メタンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩およびマレイン酸塩、ならびに、リン酸および硫酸と共に形成された塩が挙げられる。加えて、式（Ｉ）の化合物が十分に酸性の場合、塩は、塩基性塩であり、例えば、これらに限定されないが、アルカリ金属塩（例えばナトリウムまたはカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムまたはマグネシウム）、または、有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ジベンジルアミンまたはアミノ酸（例えばリシン）が挙げられる。

【００１７】
また、式（Ｉ）の化合物は、インビボでの加水分解可能なエステルとして提供することもできる。カルボキシまたはヒドロキシ基を含む式（Ｉ）の化合物のインビボでの加水分解可能なエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親の酸またはアルコ

ールが生じる製薬上許容できるエステルである。このようなエステルは、例えば、試験中の化合物を試験動物に静脈内に投与し、続いて試験動物の体液を試験することによって同定することができる。

【００１８】

カルボキシに関して適切な製薬上許容できるエステルとしては、$C_{1\sim6}$アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、$C_{1\sim6}$アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、$C_{3\sim8}$シクロアルコキシカルボニルオキシ$C_{1\sim6}$アルキルエステル、例えば１－シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、１，３－ジオキソレン－２－オンイルメチルエステル、例えば５－メチル－１，３－ジオキソレン－２－オンイルメチル、および、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば１－メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ；および、本発明の化合物のあらゆるカルボキシ基で形成され得る。

【００１９】

ヒドロキシに関して適切な製薬上許容できるエステルとしては、無機エステル、例えばリン酸エステル（例えば、ホスホルアミド環状エステル）、および、α－アシルオキシアルキルエーテル、および、インビボでのエステルの加水分解の結果、崩壊し、親のヒドロキシ基が生じる関連化合物が挙げられる。α－アシルオキシアルキルエーテルの例としては、アセトキシメトキシ、および、２，２－ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシに関してインビボでの加水分解可能なエステルを形成する基の選択肢としては、$C_{1\sim10}$アルカノイル、例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、置換されたベンゾイル、および、フェニルアセチル；$C_{1\sim10}$アルコキシカルボニル（アルキル炭酸エステルを得るため）、例えば、エトキシカルボニル；ジ－$C_{1\sim4}$アルキルカルバモイル、および、Ｎ－（ジ－$C_{1\sim4}$アルキルアミノエチル）－Ｎ－$C_{1\sim4}$アルキルカルバモイル（カルバメートを得るため）；ジ－$C_{1\sim4}$アルキルアミノアセチル、および、カルボキシアセチルが挙げられる。フェニルアセチルおよびベンゾイル上の環置換基の例としては、アミノメチル、$C_{1\sim4}$アルキルアミノメチル、および、ジ－（$C_{1\sim4}$アルキル）アミノメチル、ならびに、環窒素原子からメチレンのリンキング基を介してベンゾイル環の３または４位に連結したモルホリノまたはピペラジノが挙げられる。その他の興味深いインビボでの加水分解可能なエステルとしては、例えば、R^AC（Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキル－ＣＯ－が挙げられ、式中、R^Aは、例えば、ベンジルオキシ－$C_{1\sim4}$アルキル、または、フェニルである。このようなエステルのフェニル基上の適切な置換基としては、例えば、４－$C_{1\sim4}$ピペラジノ－$C_{1\sim4}$アルキル、ピペラジノ－$C_{1\sim4}$アルキル、および、モルホリノ－$C_{1\sim4}$アルキルが挙げられる。

【００２０】

本明細書において、一般用語「アルキル」は、直鎖および分岐鎖アルキル基の両方を含む。しかしながら、例えば「プロピル」のように個々のアルキル基を言う場合は、直鎖型のみを特定しており、例えば「ｔｅｒｔ－ブチル」のように個々の分岐鎖アルキル基を言う場合は、分岐鎖型のみを特定している。その他の一般用語、例えば「アルケニル」および「アルキニル」にも、同様の慣例を適用する。

【００２１】

「シクロアルキル」は、単環式の飽和アルキル環であり、「アリール」は、単環式または二環式の芳香環である。

特に他の規定がない限り、「ヘテロアリール」は、５～１０個の環原子を含む単環式または二環式の芳香環であり、ここにおいて、前記５～１０個の環原子のうち１、２、３または４個の環原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、ここにおいて、前記環の窒素または硫黄は、酸化されていてもよい。

【００２２】

「ヘテロシクリル」は、４～１２個の原子を含む、飽和、不飽和または部分的に飽和の単環式または二環式の環であり、ここにおいて、前記４～１２個の原子のうち１、２、３または４個の環原子は、窒素、硫黄または酸素から選択され、ここにおいて、前記環は、

連結された炭素または窒素でもよく、ここにおいて、－ＣＨ$_2$－基は、場合により、－Ｃ（Ｏ）－で置き換えられていてもよい；ここにおいて、環の窒素または硫黄原子は、場合により酸化されて、Ｎ－酸化物またはＳ－酸化物を形成する；ここにおいて、環の－ＮＨは、場合により、アセチル、ホルミル、メチルまたはメシルで置換され；および、ここにおいて、環は、場合により、１またはそれ以上のハロで置換される。

【００２３】

「ホスホノオキシ」は、一つの形態において、式－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$の基である。しかしながら、用語「ホスホノオキシ」はまた、この基の塩も含み、例えば、アルカリ金属イオン（例えばナトリウムまたはカリウムイオン）、または、アルカリ土類金属イオン（例えばカルシウムまたはマグネシウムイオン）と共に形成されたものである。

【００２４】

任意の置換基が、「１または２個の」、「１、２または３個の」、または、「１、２、３または４個の」基または置換基から選択される、当然のことながら、この定義は、全ての置換基が、特定された基の一つから選択されること、すなわち全ての同一な置換基であること、または、置換基が、特定された基の２またはそれ以上から選択されること、すなわち同一ではない置換基であること、を含む。

【００２５】

本発明の化合物は、コンピューターソフトウェア（ＡＣＤ／ネーム（ＡＣＤ／Ｎａｍｅ）バージョン６．６、または、ＡＣＤネームバッチ（ＡＣＤ　Ｎａｍｅ　Ｂａｔｃｈ）バージョン６．０）を用いて命名されている。

【００２６】

あらゆるＲ基（Ｒ^1～Ｒ^{14}）に関する適切な意義、または、このような基に関するあらゆる部分または置換基としては、以下が挙げられる：

Ｃ$_{1～4}$アルキルに関して：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、２－メチルプロピル、および、ｔｅｒｔ－ブチル；

Ｃ$_{1～6}$アルキルに関して：Ｃ$_{1～4}$アルキル、ペンチル、２，２－ジメチルプロピル、３－メチルブチル、および、ヘキシル；

Ｃ$_{2～4}$アルケニルに関して：ビニル、アリル、および、１－プロペニル；

Ｃ$_{2～6}$アルケニルに関して：Ｃ$_{2～4}$アルケニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－メチルブタ－２－エニル、３－メチルブタ－１－エニル、１－ペンテニル、３－ペンテニル、および、４－ヘキセニル；

Ｃ$_{2～4}$アルキニルに関して：エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、および、３－ブチニル；

Ｃ$_{2～6}$アルキニルに関して：Ｃ$_{2～4}$アルキニル、２－ペンチニル、ヘキシニル、および、１－メチルペンタ－２－イニル；

Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルに関して：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、および、シクロヘキシル；

Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルＣ$_{1～4}$アルキルに関して：シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、および、シクロヘキシルメチル；

アリールに関して：フェニル、および、ナフチル；

アリールＣ$_{1～4}$アルキルに関して：ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、および、ナフチルエチル；

ハロに関して：フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード；

Ｃ$_{1～4}$アルコキシに関して：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、および、イソプロポキシ；

Ｃ$_{1～6}$アルコキシに関して：Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ペンチルオキシ、１－エチルプロポキシ、および、ヘキシルオキシ；

ヘテロアリールに関して：ピリジル、イミダゾリル、キノリニル、シンノリル（ｃｉｎｎｏｌｙｌ）、ピリミジニル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、トリ

アゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、および、ピラジニル、および、好ましくはチアゾリル、ピリジル、イミダゾリル、および、ピリミジニル；

ヘテロアリール$C_{1\sim4}$アルキルに関して：ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリミジニルエチル、ピリミジニルプロピル、ピリミジニルブチル、イミダゾリルプロピル、イミダゾリルブチル、キノリニルプロピル、１，３，４－トリアゾリルプロピル、および、オキサゾリルメチル；

ヘテロシクリルに関して：フリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ピペリジニル、Ｎ－アセチルピペリジニル、Ｎ－メチルピペリジニル、Ｎ－ホルミルピペラジニル、Ｎ－メシルピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、ピラニル、ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、テトラヒドロフラニル、２，５－ジオキソイミダゾリジニル、２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラニル、および、３，４－ジメチレンジオキシベンジル。

【００２７】

説明で用いられた用語に関して示された例は、非限定的であることを特筆する。

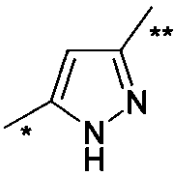
Ａ、Ｘ、ｍ、Ｚ、R^3、R^4、R^5、R^6およびR^7の好ましい意義は、以下の通りである。このような意義は、必要に応じて、定義、請求項、または、本明細書で定義された実施形態のいずれかと共に用いてもよい。

【００２８】

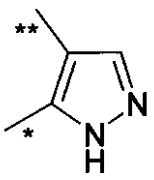
本発明の一つの形態において、Ａは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルである。さらなる形態において、Ａは、式（ａ）（ｂ）（ｃ）（ｄ）または（ｅ）の基である：

【００２９】

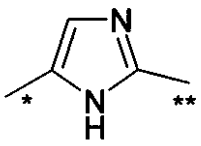
【化２】



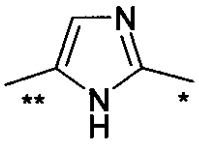
(a)



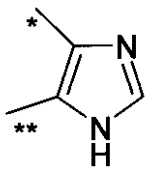
(b)



(c)



(d)



(e)

【００３０】

式中、＊は、式（Ｉ）のＸ基に結合する点であり、＊＊は、式（Ｉ）の（CR^6R^7）基に結合する点である。好ましい形態において、Ａは、ピラゾリルである。より好ましい形態において、Ａは、上記で定義された式（ａ）の基である。

【００３１】

本発明の一つの形態において、Ｘは、NR^{14}、Ｏ、または、Ｓである。その他の形態

において、Ｘは、ＮＲ^{14}である。さらにその他の形態において、Ｘは、ＮＨである。
本発明の一つの形態において、ｍは、１、２または３である。一つの形態において、ｍは、１または２である。その他の形態において、ｍは、０、２または３である。その他の形態において、ｍは、０、１または２である。さらにその他の形態において、ｍは、１である。さらなる形態において、ｍは、２である。

【００３２】

本発明の一つの形態において、Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}、または、炭素原子を介して連結した、窒素原子を含む（場合によりさらなる窒素原子を含む）５～６員環の飽和環（この環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシ、または、ホスホノオキシで置換されたＣ$_{1～4}$アルキルで置換される）である。その他の形態において、Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}である。

【００３３】

本発明の一つの形態において、Ｒ^{1}は、ホスホノオキシで置換されたＣ$_{1～5}$アルキルである。その他の形態において、Ｒ^{1}は、ホスホノオキシで置換され、さらに１または２個のハロで置換されたＣ$_{1～5}$アルキルである。さらなる形態において、Ｒ^{1}は、２－ホスホノオキシエチル、２－ホスホノオキシ－１，１－ジメチルエチル、２－ホスホノオキシ－２－メチルエチル、３－ホスホノオキシ－１，１－ジメチルプロピル、３－ホスホノオキシプロピル、および、４－ホスホノオキシブチルである。さらにその他の形態において、Ｒ^{1}は、２－ホスホノオキシエチル、２－ホスホノオキシ－１，１－ジメチルエチル、３－ホスホノオキシ－１，１－ジメチルプロピル、または、３－ホスホノオキシプロピルである。さらにその他の形態において、Ｒ^{1}は、２－ホスホノオキシエチルである。

【００３４】

本発明の一つの形態において、Ｒ^{2}は、水素、および、Ｃ$_{1～6}$アルキル（Ｃ$_{1～6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロで置換される）、または、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基から選択され、または、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、および、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルＣ$_{1～4}$アルキルから選択される。その他の形態において、Ｒ^{2}は、水素、アリル、２－プロピニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、２－メチルプロピル、ブチル、２，２－ジメチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、３，３，３－トリフルオロプロピル、または、２－メトキシエチルである。

【００３５】

本発明の一つの形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよびＣ$_{1～4}$アルキル（Ｃ$_{1～4}$アルキルは、ホスホノオキシ、または、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１または２個のＣ$_{1～4}$アルキル基でさらに置換される。本発明のその他の形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、ピペリジン、ピロリジンまたはピペラジン環を形成し、ここにおいて、前記環は、ホスホノオキシ、ホスホノオキシメチル、２－ホスホノオキシエチル、Ｎ－エチル－Ｎ－（２－ホスホノオキシエチル）アミノメチル、および、Ｎ－（２－ホスホノオキシエチル）アミノメチルから選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、１または２個のメチルでさらに置換される。本発明のさらなる形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、４－（ホスホノオキシメチル）ピペリジニル、２－（ホスホノオキシメチル）ピロリジニル、４－（２－ホスホノオキシエチル）ピペラジニル、３－（ホスホノオキシ）ピロリジニル、３－（ホスホノオキシ）ピペリジニル、２－［Ｎ－エチル－Ｎ－（２－ホスホノオキシエチル）アミノメチル］ピロリジニル、４－（ホスホノオキシ）ピペリジニル、２－［Ｎ－（２－ホスホノオキシエチル）アミノメチル］ピロリジニル、４－（２－ホスホノオキシエチル）ピペリジニル、２－（２－ホスホノオキシエチル）ピロリジニル、および、２－（２－ホスホノオキシエチル）ピペリジニルを形成する。さらにその他の形態

において、R^1およびR^2は、それらが結合している窒素と一緒になって、４－（ホスホノオキシメチル）ピペリジニル、２－（ホスホノオキシメチル）ピロリジニル、２－（２－ホスホノオキシエチル）ピロリジニル、および、３－（ホスホノオキシ）ピペリジニルを形成する。さらなる形態において、R^1およびR^2は、それらが結合している窒素と一緒になって、２－（ホスホノオキシメチル）ピロリジニルを形成する。

【００３６】

本発明の一つの形態において、R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロ、または、水素である。さらなる形態において、R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または、水素である。その他の形態において、R^3は、メトキシである。その他の形態において、R^3は、水素である。さらなる形態において、R^3は、フルオロである。

【００３７】

一つの形態において、R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニルである。その他の形態において、R^4は、３－フルオロフェニル、３－クロロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、３，４－ジフルオロフェニル、２－フルオロフェニル、２，３－ジフルオロフェニル、２，４－ジフルオロフェニル、および、２，５－ジフルオロフェニルである。さらなる形態において、R^4は、３－フルオロフェニル、３，５－ジフルオロフェニル、および、２，３－ジフルオロフェニルである。一つの形態において、R^4は、３－フルオロフェニルである。さらなる形態において、R^4は、３，５－ジフルオロフェニルである。さらにその他の形態において、R^4は、２，３－ジフルオロフェニルである。

【００３８】

本発明の一つの形態において、R^5は、水素またはメチルである。その他の形態において、R^5は、水素である。

本発明の一つの形態において、R^6は、水素、フルオロ、クロロまたはメチルである。その他の形態において、R^6は、水素である。

【００３９】

本発明の一つの形態において、R^7は、水素、フルオロ、クロロまたはメチルである。その他の形態において、R^7は、水素である。

一つの形態において、R^8は、２－ホスホノオキシエチルである。

【００４０】

本発明の一つの形態において、R^9は、水素、メチルまたはエチルである。

本発明の一つの形態において、R^{10}は、水素、メチルまたはエチルである。

本発明の一つの形態において、R^{11}は、水素、メチルまたはエチルである。

【００４１】

本発明の一つの形態において、R^{12}は、水素またはメチルである。

本発明の一つの形態において、R^{13}は、水素またはメチルである。

本発明の一つの形態において、R^{14}は、水素またはメチルである。

【００４２】

好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

Ａは、上記で定義された式（ａ）（ｂ）（ｃ）（ｄ）または（ｅ）の基；

ＸはＮＨ；

ｍは、０、１、２または３であり；

Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^2、または、炭素原子を介して連結した、窒素原子を含む（場合によりさらなる窒素原子を含む）５～６員環の飽和環（この環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシ、または、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim4}$アルキルで置換される）；

R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；

R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、

$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
または、R^1およびR^2は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよび$C_{1\sim4}$アルキル（$C_{1\sim4}$アルキルは、ホスホノオキシまたは－NR^8R^9で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１または２個の$C_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；
R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロまたは水素；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素またはメチル；および、
R^6およびR^7は、独立して、水素、フルオロ、クロロまたはメチル。

【００４３】

好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）（ｂ）（ｃ）（ｄ）または（ｅ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、１、２または３であり；
Ｚは、－NR^1R^2；
R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；
R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロまたは水素；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素またはメチル；および、
R^6およびR^7は、独立して、水素、フルオロ、クロロまたはメチル。

【００４４】

その他の好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、１、２または３であり；
Ｚは、－NR^1R^2；
R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；
R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ハロまたは水素；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素；および、
R^6およびR^7はそれぞれ水素。

【００４５】

さらにその他の好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（a）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、１または２；
Ｚは、－NR^1R^2；

R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；
R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^3は、$C_{1\sim4}$アルコキシ；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素；および、
R^6およびR^7はそれぞれ水素。

【００４６】

さらに好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、１、２または３であり；
Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^2；
R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；
R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^3は、水素；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素；および、
R^6およびR^7はそれぞれ水素。

【００４７】

さらに好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、１または２；
Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^2；
R^1は、ホスホノオキシで置換された$C_{1\sim5}$アルキル；
R^2は、水素、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基で置換される）から選択され、または、R^2は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；
R^3は、フルオロ；
R^4は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^5は、水素；および、
R^6およびR^7はそれぞれ水素。

【００４８】

その他の好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）（ｂ）（ｃ）（ｄ）または（ｅ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、０、１または２；
Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}であり、
R^1およびR^2は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、ホスホノオキシお

よびC$_{1\sim4}$アルキル（C$_{1\sim4}$アルキルは、ホスホノオキシまたは－NR^{8}R^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、１または２個のC$_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；
R^{3}は、C$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロまたは水素；
R^{4}は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^{5}は、水素またはメチル；および、
R^{6}およびR^{7}は、独立して、水素、フルオロ、クロロまたはメチル；
R^{8}は、２－ホスホノオキシエチル；および、
R^{9}は、水素、メチルまたはエチル。

【００４９】

さらに好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、０、１または２；
Ｚは、－ＮR^{1}R^{2}であり、
R^{1}およびR^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよびC$_{1\sim4}$アルキル（C$_{1\sim4}$アルキルは、ホスホノオキシまたは－NR^{8}R^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１または２個のC$_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；
R^{3}は、C$_{1\sim4}$アルコキシ、ハロまたは水素；
R^{4}は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^{5}は、水素またはメチル；および、
R^{6}およびR^{7}は、独立して、水素、フルオロ、クロロまたはメチル；
R^{8}は、２－ホスホノオキシエチル；および、
R^{9}は、水素、メチルまたはエチル。

【００５０】

さらに好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、０、１または２；
Ｚは、－ＮR^{1}R^{2}である、
R^{1}およびR^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよびC$_{1\sim4}$アルキル（C$_{1\sim4}$アルキルは、ホスホノオキシまたは－NR^{8}R^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１または２個のC$_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；
R^{3}は、C$_{1\sim4}$アルコキシ；
R^{4}は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
R^{5}は、水素；および、
R^{6}およびR^{7}はそれぞれ水素；
R^{8}は、２－ホスホノオキシエチル；および、
R^{9}は、水素、メチルまたはエチル。

【００５１】

さらに好ましい化合物クラスは、以下の通りに式（Ｉ）で示される化合物クラス、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

Ａは、上記で定義された式（ａ）の基；
ＸはＮＨ；
ｍは、０、１または２；
Ｚは、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}である、
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが結合している窒素と一緒になって、飽和５～６員環（場合によりさらなる窒素原子を含む）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ホスホノオキシおよびＣ$_{1～4}$アルキル（Ｃ$_{1～4}$アルキルは、ホスホノオキシまたは－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で置換される）から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１または２個のＣ$_{1～4}$アルキル基でさらに置換され；
Ｒ^{3}は、水素；
Ｒ^{4}は、場合により１または２個のフルオロまたはクロロで置換されたフェニル；
Ｒ^{5}は、水素；および、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ水素；
Ｒ^{8}は、２－ホスホノオキシエチル；および、
Ｒ^{9}は、水素、メチルまたはエチル。

【００５２】

本発明のその他の形態において、本発明の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

｛１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－４－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（２，２－ジメチルプロピル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロ

フェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－３－イルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロブチルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛アリル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロプロピル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロプロピルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素、および、
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾ

リン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００５３】

本発明のより好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

２－｛４－［（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）メチル］ピペリジン－１－イル｝エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；

３－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－３－メチルブチルリン酸二水素；

２－｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝エチルリン酸二水素；

｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（ブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；

２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；

｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；

｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；

２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；

２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－２－メチルプロピルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；

｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］

－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
３－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］プロピルリン酸二水素
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（メチル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
｛（２Ｓ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素。

【００５４】

さらに好ましい化合物は、以下に記載の化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－｛エチル［３－（｛６－フルオロ－４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００５５】

より好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
｛１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－４－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（２，２－ジメチルプロピル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－３－イルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロプロピル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－２－メチルプロピルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
３－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］プロピルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
２－｛エチル［３－（｛６－フルオロ－４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００５６】

さらに好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

｛１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－４－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（２，２－ジメチルプロピル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロ

フェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－３－イルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロプロピル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；および、
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００５７】

その他の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（２，２－ジメチルプロピル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロプロピル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；および、
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素
。

【００５８】

特定の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；

２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－２－メチルプロピルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
３－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］プロピルリン酸二水素；および、
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素。

【００５９】

本発明の特に好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－２－メチルプロピルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
３－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］プロピルリン酸二水素；および、
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素。

【００６０】

さらに好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキ

ナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素。

【００６１】

さらに好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素。

【００６２】

その他のより好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロブチルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロ

フェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛アリル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロプロピルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛４－［（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）メチル］ピペリジン－１－イル｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
３－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－３－メチルブチルリン酸二水素；
２－｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（ブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；

｛（２Ｒ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（メチル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
｛（２Ｓ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素。

【００６３】

特定の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロブチルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛アリル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；および、
２－｛（シクロプロピルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００６４】

さらにその他の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２

－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロパ－２－イン－１－イル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（２－メトキシエチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛（シクロブチルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛アリル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロブチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；および、
２－｛（シクロプロピルメチル）［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素。

【００６５】

その他の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－｛４－［（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）メチル］ピペリジン－１－イル｝エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
３－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－３－メチルブチルリン酸二水素；
２－｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７

－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（ブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（メチル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
｛（２Ｓ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素。

【００６６】

さらにその他の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（イソプロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
３－｛［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝－３－メチルブチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］（ブチル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－｛シクロペンチル［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］アミノ｝エチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２

－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（プロピル）アミノ］エチルリン酸二水素；
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（エチル）アミノ］エチルリン酸二水素；および、
２－［［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］（メチル）アミノ］エチルリン酸二水素。

【００６７】

さらに特定の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
｛１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－４－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３，５－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピペリジン－３－イルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－６－メトキシキナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
２－｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝エチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｓ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［３－（｛４－［（５－｛２－［（３－フルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）プロピル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；
｛（２Ｒ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素；および、
｛（２Ｓ）－１－［４－（｛４－［（５－｛２－［（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ］－２－オキソエチル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－キナゾリン－７－イル｝オキシ）ブチル］ピロリジン－２－イル｝メチルリン酸二水素。

【００６８】
本発明のさらなる実施形態は、以下のいずれか一つまたは、製薬上許容できるそれらの塩を含む：
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］メトキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（３－ヒドロキシ－１，１－ジメチルプロピル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（ブチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［シクロペンチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［シクロペンチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（プロピル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）（プロピル）アミノ］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ブトキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾ

ール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［エチル（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（２－メトキシエチル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；および、
２－｛３－［（７－｛３－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－６－フルオロキナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド。

【００６９】

いずれの化合物への合成経路は、実施例で見出すことができる。
この実施形態の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［シクロペンチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシ－１，１－ジメチルエチル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（プロピル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［エチル（３－ヒドロキシプロピル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－フルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（２－メトキシエチル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；および、
２－｛３－［（７－｛３－［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－６－フルオロキナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（３－フルオロフェニル）アセトアミド。

【００７０】

その他の好ましい化合物は、以下から選択されるいずれかの化合物、または、製薬上許容できるそれらの塩である：

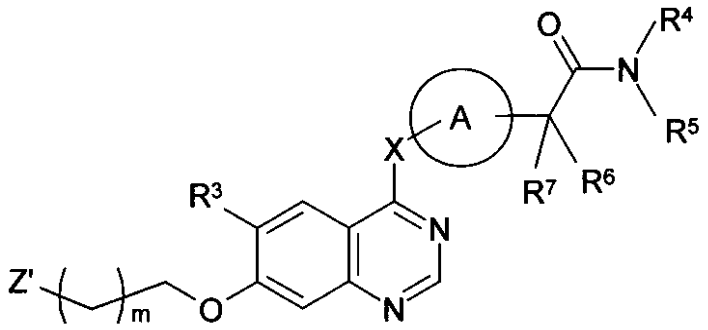
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］メトキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（３－ヒドロキシ－１，１－ジメチルプロピル）アミノ］プロポキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（ブチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
２－｛３－［（７－｛３－［シクロペンチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝－Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛３－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロポキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）（プロピル）アミノ］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］ブトキシ｝キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド；および、
Ｎ－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－｛３－［（７－｛４－［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］ブトキシ｝－キナゾリン－４－イル）アミノ］－１Ｈ－ピラゾール－５－イル｝アセトアミド。

【００７１】

その他の形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩の製造プロセスを提供し、本プロセスは、適切なヒドロキシ基をリン酸化することによって式（ＩＩ）の化合物を式（Ｉ）の化合物に変換することを含み：

【００７２】

【化３】



式（II）

【００７３】

式中、Ａ、Ｘ、ｍ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{9}は、式（Ｉ）に関して定義された通り；および、Ｚ’は、－ＮＲ^{1}’Ｒ^{2}’、ヒドロキシ、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキ

ル（$C_{3\sim6}$シクロアルキルは、ヒドロキシまたはヒドロキシで置換された$C_{1\sim4}$アルキルで置換される）、および、炭素原子を介して連結した、窒素原子を含む（場合によりさらなる窒素原子を含む）４～７員環から選択される基であり、ここにおいて、前記環は、飽和、不飽和または部分的に飽和のいずれでもよく、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ヒドロキシまたはヒドロキシで置換された$C_{1\sim4}$アルキルで置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；$R^{1'}$は、－$COR^{8'}$、－$CONR^{8'}R^{9}$、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、ヒドロキシで置換され、場合により、１または２個のハロまたはメトキシ基でさらに置換される）から選択される基であり；$R^{2'}$は、水素、－COR^{10}、－$CONR^{10}R^{11}$、および、$C_{1\sim6}$アルキル（$C_{1\sim6}$アルキルは、場合により１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルコキシ基、または、－S（O）$_pR^{11}$（ここで、ｐは、０、１または２である）、または、ヒドロキシで置換される）から選択される基であり、または、R^{2}は、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および、$C_{3\sim6}$シクロアルキル$C_{1\sim4}$アルキルから選択され；

または、$R^{1'}$および$R^{2'}$は、それらが結合している窒素と一緒になって、場合によりさらなる窒素原子を含む４～７員環（飽和、不飽和または部分的に飽和のいずれでもよい）を形成し、ここにおいて、前記環は、炭素または窒素上で、ヒドロキシ、および、ヒドロキシで置換された$C_{1\sim4}$アルキル、または、－$NR^{8'}R^{9}$から選択される基で置換され、ここにおいて、前記環は、場合により、炭素または窒素上で、１、２または３個のハロ、または、$C_{1\sim4}$アルキル基でさらに置換され；および、ここにおいて$R^{8'}$は、ヒドロキシで置換され、場合により、１または２個のハロまたはメトキシ基でさらに置換された$C_{1\sim4}$アルキルである：

および、さらに、必要であれば：

ｉ）式（Ｉ）の化合物を、その他の式（Ｉ）の化合物に変換すること；および／または、

ｉｉ）全ての保護基を除去すること；および／または、

ｉｉｉ）製薬上許容できるそれらの塩を形成すること、

を含む。

【００７４】

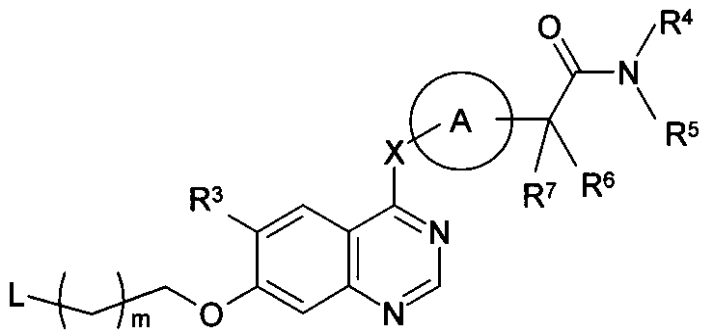
リン酸化は、１－Ｈテトラゾール（または、Ｓ－エチルテトラゾールまたは塩酸ピリジニウムのような適切な置き換え）、および、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジエチルホスホアミダイトまたはジベンジルジエチルホスホアミダイトで、５～３５℃で、不活性な雰囲気で３０分～４時間処理し、続いて、メタ－クロロ過安息香酸（ｍＣＰＢＡ）または３０％過酸化水素水溶液のような酸化剤で、－１０～２５℃で２～１８時間処理することによって適切に行われる。これらの試薬を用いた場合の最終工程として、ｔｅｒｔ－ブチル基を脱保護してリン酸基を生じさせることが必要であり、１，４－ジオキサン中の４．０Ｎ塩酸で、１０～３５℃で１２～１８時間処理することによって容易に達成することができる。

【００７５】

このプロセスは、式（ＩＩ）の化合物（Ｚ’は－$NR^{1'}R^{2'}$である）の製造方法をさらに含んでもよく、本方法は、下記の式（ＩＩＩ）の化合物と、式（ＩＶ）のアミンとの反応を含み、ここにおいて、Ｌは、ハロ（例えばクロロ）のような脱離基である：

【００７６】

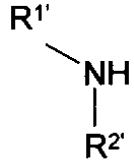
【化４】



式（III）

【００７７】

【化５】



式（IV）

【００７８】

この方法に適切した反応条件は、式（ＩＩＩ）の化合物を、過量の式（ＩＶ）のアミンと共に、不活性溶媒（例えばジメチルアセトアミド）中で、適切な触媒（例えばテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムヨウ化物またはヨウ化カリウム）を加えて、または、加えないで、温度５０～１００℃で１２～７２時間加熱することを含む。その代わりの手順では、式（ＩＩＩ）中の脱離基Ｌは、カルボキシアルデヒドでもよく、このアミン（ＩＶ）との反応は、還元性の条件下で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いて行ってもよい。

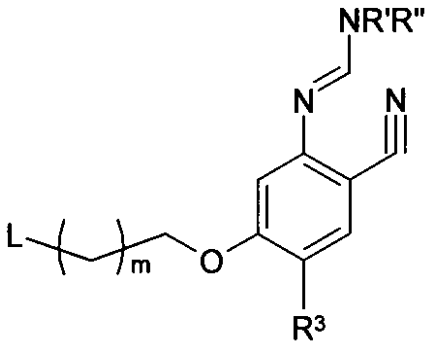
【００７９】

式（ＩＶ）のアミンは、当業界既知であり、または、当業者によって、当業界既知の方法を用いて製造してもよい。

本プロセスは、式（ＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＮＲ^{14}である）の製造方法をさらに含んでもよく、本方法は、以下の、式（Ｖ）の化合物（式中、Ｒ’およびＲ”は、アルキル基（例えばメチルおよびエチル）であり、および、Ｌは式（ＩＩＩ）に関して定義した通りである）と、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒは、水素、または、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）またはトリチルのような基のいずれかであり得る）との反応を含む：

【００８０】

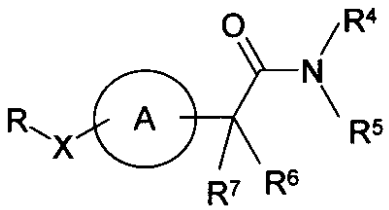
【化６】



式（V）

【００８１】

【化７】



式（VI）

【００８２】

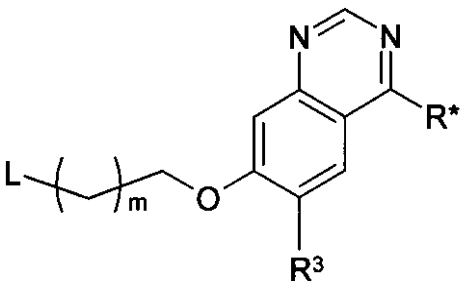
このような反応は、文献で説明された条件の範囲で達成することができ、例えば、式（Ｖ）の化合物を、式（ＶＩ）の化合物と共に、溶媒（例えば酢酸）中で、温度１００～１３０℃で２～１８時間加熱することで達成することができる。

【００８３】

あるいは、本プロセスは、式（ＩＩＩ）の化合物（式中、Ｘは、ＮＲ^{14}、Ｏ、または、Ｓである）の製造方法をさらに含んでもよく、この方法は、以下の式（ＶＩＩ）の化合物（式中、Ｒ*は、ハロ（例えばクロロ）のような脱離基である）と、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒは、水素またはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）またはトリチルのいずれかである）との反応を含む：

【００８４】

【化８】

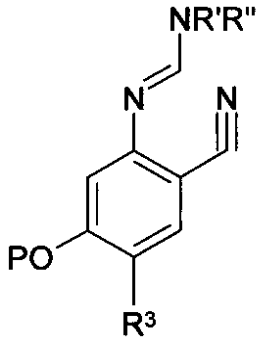


式（VII）

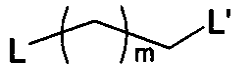
【００８５】

このような反応は、文献で説明された条件の範囲で達成することができ、例えば式（ＶＩＩ）の化合物と、式（ＶＩ）の化合物とを、溶媒中で（例えばイソプロパノールまたはジメチルアセトアミド）、酸性触媒（例えば塩酸）の存在下で、温度８０～１００℃で２～６時間加熱することによって達成することができる。あるいは、この反応は、塩基（例えば水素化ナトリウム）を用いて、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中で、温

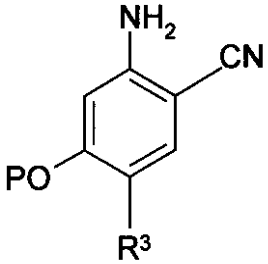
度５０～８０℃で２～６時間反応を行うことによって達成することもできる。
【００８６】
式（Ｖ）の化合物は、式（ＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｐは、ヒドロキシ保護基であり、例えばベンジルである）から、式（ＩＸ）の化合物（Ｌ’は、脱離基であり、例えばハロ（例えばブロモ）であり、Ｌは、式（ＩＩＩ）に関して定義した通りである）と反応させることによって製造することができる：
【００８７】
【化９】



式（VIII）
【００８８】
【化１０】

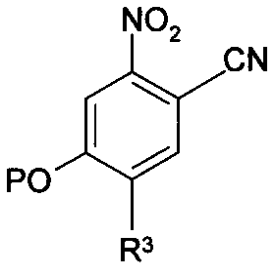


式（IX）
【００８９】
このような反応は、文献で説明された条件の範囲で達成することができ（文献ですでに説明されている方法から選択される方法を用いて、保護基を除去した後に）、例えば、式（ＶＩＩＩ）の化合物を、式（ＩＸ）の化合物と共に、触媒（例えば炭酸セシウム）の存在下で、溶媒（例えばアセトニトリル）中で、温度８０～１００℃で１～４時間加熱することによって達成することができる。
【００９０】
式（ＶＩＩＩ）の化合物の製造方法は、式（Ｘ）の化合物（式中、Ｐは、式（ＶＩＩＩ）に関して定義された通りである）：
【００９１】
【化１１】

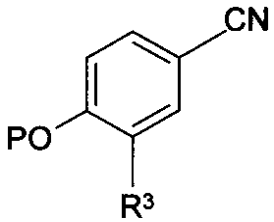


式（X）
【００９２】
と、適切なアセタール（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール）との反応を含む。この反応は、有機溶媒（例えばトルエンまたはベンゼン）中で、溶媒の還流温度にあった高い温度で適切に達成される。

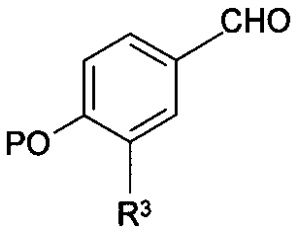
【００９３】
式（Ｘ）の化合物は、既知の化合物であるか、または、当業者によって、従来の方法を用いて製造され得るかのいずれかである。特に、式（Ｘ）の化合物は、対応する式（ＸＩ）のニトロ化合物（式中、Ｐは、式（ＶＩＩＩ）に関して説明されている通りである）の還元によって製造してもよい：
【００９４】
【化１２】



式（XI）
【００９５】
適切な反応条件を以下で説明する。
式（ＸＩ）の化合物は、例えば、ニトロ化剤として硝酸を用いて、式（ＸＩＩ）の化合物（式中、Ｐは、式（ＶＩＩＩ）に関して定義した通りである）のニトロ化によって得てもよい。
【００９６】
【化１３】

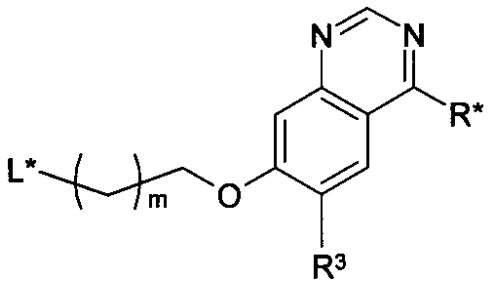


式（XII）
【００９７】
さらに、適切な反応条件を以下で説明する。
式（ＸＩＩ）のニトリルは、以下で説明されるように、対応する式（ＸＩＩＩ）のアルデヒドと、ヒドロキシルアミンとの反応によって得てもよい：
【００９８】
【化１４】



式（XIII）
【００９９】
本プロセスは、式（ＶＩＩ）で示される化合物の製造方法をさらに含んでもよく、本方法は、式（ＸＩＶ）の化合物（式中、Ｌ＊は、ヒドロキシ基である）と、適切な塩素処理剤（例えば塩化チオニル、塩化ホスホリルまたは五塩化リン）との反応を含む。
【０１００】

【化１５】



式（XIV）

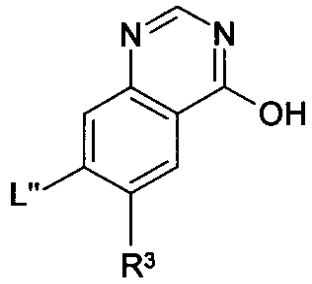
【０１０１】

さらに、適切な反応条件を以下で説明する。

式（ＸＩＶ）の化合物は、既知の化合物であるか、または、当業者によって、従来の方法を用いて製造することができるもののいずれかである。特に、式（ＸＩＶ）の化合物は、式（ＸＶ）の化合物（式中、Ｌ’’は、脱離基であり、例えばハロ（フルオロ）である）と、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、Ｌ＊は、ヒドロキシ基である）との反応によって製造してもよい。

【０１０２】

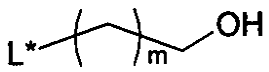
【化１６】



式（XV）

【０１０３】

【化１７】



式（XVI）

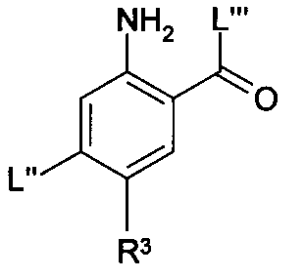
【０１０４】

適切な反応条件を以下で説明する。

式（ＸＶ）の化合物は、既知の化合物であるか、または、当業者によって、従来の方法を用いて製造することができるもののいずれかである。特に、式（ＸＶ）の化合物は、式（ＸＶＩＩ）の化合物（ここで、Ｌ’’は、脱離基であり、例えばハロ（フルオロ）であり、Ｌ’’’は、アルコキシまたはヒドロキシ基である）と、純粋なホルムアミドとを、温度１４０～２００℃で３～６時間で反応させることによって製造してもよい。

【０１０５】

【化１８】



式（XVII）

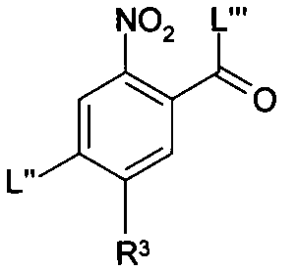
【０１０６】

適切な反応条件を以下で説明する。

式（ＸＶＩＩ）の化合物は、既知の化合物であるか、または、当業者によって、従来の方法を用いて製造することができるもののいずれかである。特に、式（ＸＶＩＩ）の化合物は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｌ’’は、脱離基であり、例えばハロ（フルオロ）であり、Ｌ’’’は、アルコキシまたはヒドロキシ基である）を、水：ジクロロメタン溶媒系中で還元剤（例えば亜ジチオン酸ナトリウム）を用いて、周囲温度で１～３時間還元することによって製造してもよい。

【０１０７】

【化１９】



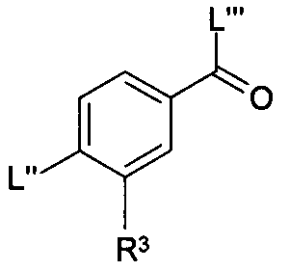
式（XVIII）

【０１０８】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物は、例えば、ニトロ化剤として硝酸を用いて、式（ＸＩＸ）の化合物（式中、Ｌ”およびＬ”’は、式（ＸＶＩＩＩ）に関して定義した通りである）をニトロ化することによって得てもよい。

【０１０９】

【化２０】



式（XIX）

【０１１０】

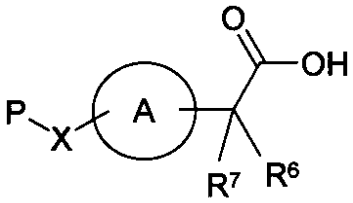
さらに、適切な反応条件を以下で説明する。

このプロセスは、式（ＶＩ）で示される化合物（式中、Ｘは、ＮＲ^{14}、Ｏ、または、Ｓである）の製造方法をさらに含んでもよく、本方法は、不活性および無水条件下で、溶

媒（例えばジメチルアセトアミド）中で、カップリング試薬（例えばＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、および、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、式（ＸＸ）の化合物（式中、Ｐは、適切な保護基である）と、式ＨＮＲ^{4}Ｒ^{5}のアミンとの反応を含む。

【０１１１】

【化２１】



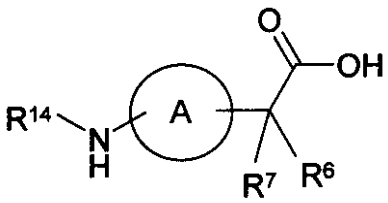
式（XX）

【０１１２】

式（ＸＸ）の化合物（式中、Ｘは、ＮＲ^{14}であり、Ｐは、ＣＯＯＲ　である）は、式（ＸＸＩ）の化合物から、式（ＸＸＩＩ）の化合物（式中、Ｌは、適切な脱離基である）を用いて製造してもよい。

【０１１３】

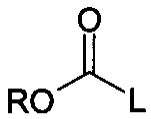
【化２２】



式（XXI）

【０１１４】

【化２３】



式（XXII）

【０１１５】

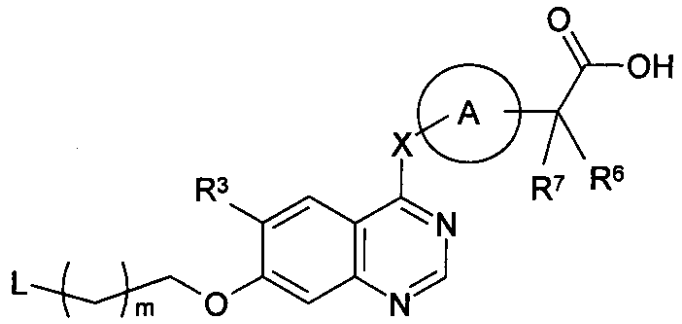
この反応に関する適切な試薬および反応条件は、テトラヒドロフラン中で、０℃で、窒素雰囲気下で、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）ジカーボネートおよびトリエチルアミンを使用することを含む。

【０１１６】

また、式（ＩＩＩ）の化合物は、文献で説明された条件の範囲で、例えば、反応混合物を、溶媒（例えば酢酸）中で、温度１００～１３０℃で２～１８時間を加熱することによって、式（ＸＸ）の化合物と、式（Ｖ）の化合物とを反応させることによって、式（ＸＸ）の化合物から製造してもよい（脱保護の後に）。次に、生成物の式（ＸＸＩＩＩ）の化合物：

【０１１７】

【化２４】



式（XXIII）

【０１１８】

は、カップリング剤（例えばＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、および、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、溶媒（例えばジメチルアセトアミド）中で、不活性および無水条件下で、式ＨＮＲ^{4}Ｒ^{5}のアミンと反応させてもよい。

【０１１９】

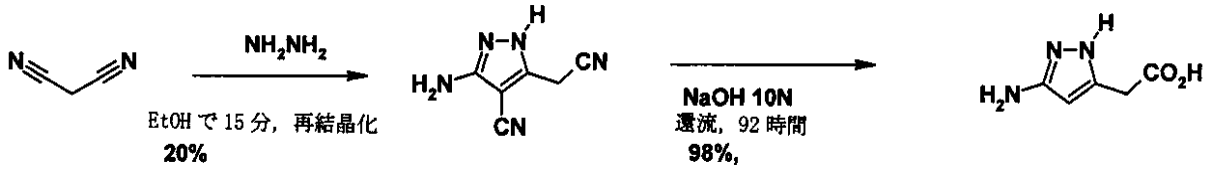
さらなる式（ＸＸＩＩＩ）の化合物は、文献で説明された条件の範囲で、例えば、溶媒（例えばイソプロパノールまたはジメチルアセトアミド）中で、酸性触媒（例えば塩酸）の存在下で、温度８０～１００℃で２～６時間、この反応混合物を加熱することによって、脱保護された式（ＸＸ）の化合物と、式（ＶＩＩ）の化合物とを反応させることによって製造してもよい。あるいは、この反応は、塩基（例えば水素化ナトリウム）を用いて、この反応を、不活性溶媒（例えばジメチルホルムアミド）中で、温度５０～８０℃で２～６時間行うことによって実行してもよい。

【０１２０】

ヘテロ芳香環を含む式（ＸＸＩ）の化合物は、文献に従って製造される。しかしながら、説明する目的として、Ａがピラゾール環である場合、式（ＸＸＩ）の化合物は、以下のスキームに従って製造してもよい。

【０１２１】

【化２５】



【０１２２】

当然ながら、本発明の化合物における特定の様々な環の置換基は、標準的な芳香族の置換反応によって導入してもよいし、または、上述のプロセスの前か、またはその直後のいずれかに、従来の官能基を修飾することによって生成させてもよく、それ自体、本発明のプロセスの形態に含まれる。このような反応および修飾としては、例えば、芳香族の置換反応の手段による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化および置換基の酸化が挙げられる。このような手順のための試薬および反応条件は、化学分野において周知である。芳香族の置換反応の特定の例としては、濃硝酸を用いたニトロ基の導入、例えば、フリーデル・クラフツ条件下で、アシルのハロゲン化物とルイス酸（例えば三塩化アルミニウム）を用いたアシル基の導入；フリーデル・クラフツ条件下で、アルキルのハロゲン化物とルイス酸（例えば三塩化アルミニウム）を用いたアルキル基の導入；および、ハロゲン基の導入が挙げられる。修飾の特定の例としては、例えば、ニッケル触媒を用いた触媒的な水素化、または、塩酸の存在下での鉄での加熱処理による、ニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化が挙げ

られる。

【０１２３】

また、当然のことながら、本発明で述べられた反応のいくつかにおいて、化合物中のあらゆる敏感な基を保護することが、必要であるか、望ましい場合がある。保護が必要であるか、または望ましい事例、および、保護に適した方法は、当業者既知である。標準的な慣例に従って、従来の保護基を用いることができる（説明として、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９１年を参照）。従って、反応物にアミノ、カルボキシまたはヒドロキシのような基が含まれる場合、本発明で述べられた反応のいくつかにおいて、これらの基を保護することが望ましい場合がある。

【０１２４】

アミノまたはアルキルアミノ基に適した保護基は、例えばアシル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、または、アロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基のための脱保護条件は、保護基の選択に伴い必然的に変化させる。従って、例えば、アシル基、例えばアルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基、または、アロイル基は、例えば、アルカリ金属の水酸化物（例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）のような適切な塩基を用いた加水分解によって除去してもよい。あるいは、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基のようなアシル基は、例えば、適切な酸（例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸、またはトリフルオロ酢酸）での処理によって除去してもよく、アリールメトキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル基）は、例えば、触媒（例えばパラジウムを担持したカーボン）上での水素化によって、または、ルイス酸、例えばホウ素トリス（トリフルオロアセテート）での処理によって除去してもよい。最初のアミノ基に適した代替の保護基は、例えばフタロイル基であり、これは、アルキルアミン（例えばジメチルアミノプロピルアミン）またはヒドラジンでの処理で除去することができる。

【０１２５】

ヒドロキシ基に適した保護基は、例えばアシル基、例えばアルカノイル基、例えばアセチル、アロイル基、例えばベンゾイルまたはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記保護基のための脱保護条件は、保護基の選択に伴い必然的に変化すると予想される。従って、例えばアシル基（例えばアルカノイルまたはアロイル基）は、例えばアルカリ金属の水酸化物（例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）のような適切な塩基を用いた加水分解によって除去してもよい。あるいは、アリールメチル基（例えばベンジル基）は、例えば触媒（例えばパラジウムを担持したカーボン）上での水素化によって除去してもよい。

【０１２６】

カルボキシ基に適した保護基は、例えばエステル化する基、例えばメチルまたはエチル基であり、これらは、例えば塩基（例えば水酸化ナトリウム）、または、例えばｔｅｒｔ－ブチル基を用いた加水分解によって除去してもよく、これらは、例えば、酸、例えば有機酸（例えばトリフルオロ酢酸）、または、例えばベンジル基での処理によって除去してもよく、これらは、例えば、触媒（例えばパラジウムを担持したカーボン）上での水素化によって除去してもよい。

【０１２７】

保護基は、化学分野で周知の従来の技術を用いた合成におけるあらゆる適切な段階で除去することができる。

本発明のさらなる形態によれば、ここで定義された式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩を、製薬上許容できる希釈剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物が提供される。

【０１２８】

本発明の組成物は、経口での使用（例えば錠剤、ロゼンジ、ハードまたはソフトカプセ

ル、水性または油性懸濁液、エマルジョン、分散性の粉末または顆粒、シロップまたはエリキシル）、局所での使用（例えばクリーム、軟膏、ゲル、または、水性または油性溶液または懸濁液）、吸入による投与（例えば微細粉末、または、液状エアロゾル）、通気による投与（例えば微細粉末）、または、非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内または筋肉内投与のための滅菌した水性または油性溶液、または、直腸投与のための坐剤）に適した形態であり得る。

【０１２９】

本発明の組成物は、従来の手順によって、当業界周知の従来の医薬用の添加剤を用いて得てもよい。従って、経口での使用を目的とした組成物 は、例えば１またはそれ以上の着色剤、甘味剤、矯味矯臭薬剤 および／または 保存剤を含んでもよい。

【０１３０】

錠剤の製剤化に適した製薬上許容できる添加剤としては、例えば、不活性な希釈剤、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム、造粒剤および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸（ａｌｇｅｎｉｃ　ａｃｉｄ）；結合剤、例えばスターチ；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク；保存剤、例えばエチルまたはプロピルｐ－ヒドロキシベンゾエート、および、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸が挙げられる。錠剤の製剤化は、コートされていなくてもよいが、それらの崩壊と、それに続く消化管内での活性成分の吸収を改変するために、または、それらの安定性および／または外観を改善するためにコートされていてもよく、いずれの場合においても、従来のコーティング剤と当業界周知の手順が用いられる。

【０１３１】

経口での使用のための組成物は、ハードゼラチンカプセルの形態でもよく、この場合、活性成分は不活性な固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される、または、ソフトゼラチンカプセルの場合、活性成分は、水または油、例えば落花生油、流動パラフィン、ダイズ油、ココナッツ油、または、好ましくはオリーブ油、または、あらゆるその他の許容できる媒体と混合される。

【０１３２】

一般的に、水性懸濁液は、以下の１またはそれ以上と一緒に、活性成分を微細に粉末化した形態でを含む：懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル－ピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；分散剤または湿潤剤、例えばレシチン、または、酸化アルキレンと脂肪酸との縮合産物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、または、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレイン酸エステル、または、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレイン酸エステル、または、酸化エチレンと、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合産物、例えば、ポリエチレンモノオレイン酸ソルビタン。また、水性懸濁液は、１またはそれ以上の保存剤（例えばエチル、または、プロピルｐ－ヒドロキシベンゾエート、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸）、着色剤、矯味矯臭薬剤、および／または、甘味剤（例えばスクロース、サッカリンまたはアスパルテーム）も含む。

【０１３３】

油性懸濁液は、植物性油（例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油）、または、ミネラルオイル（例えば流動パラフィン）中に活性成分を懸濁することによって製剤化してもよい。油性懸濁液はまた、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含んでもよい。味のよい経口製剤を提供するために、甘味剤（例えば上記したもの）、および、矯味矯臭薬剤を加えてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を添加することによって保存してもよい。

【０１３４】
一般的に、水の添加による水性懸濁液または水溶液の製造に適した、分散性の粉末および顆粒、または、凍結乾燥した粉末および顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および１またはそれ以上の保存剤と共に含む。適切な分散剤または湿潤剤、および、懸濁化剤は、すでに上述されているもので例証されている。さらなる添加剤、例えば甘味剤、矯味矯臭薬剤および着色剤が含まれていてもよい。
【０１３５】
本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でもよい。油性の相は、植物性油、例えばオリーブ油または落花生油、または、ミネラルオイル、例えば流動パラフィン、または、これらいずれかの混合物であり得る。適切な乳化剤は、例えば、天然に存在するゴム（例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えばダイズ、レシチン、エステル）、または、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、および、前記部分エステルと酸化エチレンの縮合産物（例えばポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタン）であり得る。エマルジョンはまた、甘味剤、矯味矯臭薬剤および保存剤を含んでもよい。
【０１３６】
シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロースと共に製剤化してもよいし、また、粘滑薬、保存剤、矯味矯臭薬剤および／または着色剤を含んでもよい。
【０１３７】
本医薬組成物はまた、滅菌した注射用水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョンまたは特定の系の形態でもよく、これらは、既知の手順に従って、上述したような１またはそれ以上の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌した注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒での滅菌した注射用溶液または懸濁液が可能であり、例えばポリエチレングリコール溶液である。
【０１３８】
坐剤は、活性成分と、通常の温度では固体だが、直腸の温度では液体の、適切な非刺激性の添加剤とを混合することによって製造してもよく、従って、このような製剤は、直腸で融解し薬物を放出すると予想される。適切な添加剤としては、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。
【０１３９】
局所用の製剤、例えばクリーム、軟膏、ゲルおよび水性または油性の溶液または懸濁液は、一般的に、当業界周知の従来の手順を用いて、従来の局所的に許容できる媒体または希釈剤と共に活性成分を製剤化することによって得ることができる。
【０１４０】
通気による投与のための組成物は、粒子を含む微細粉末の形態が可能であり、前記粒子の平均直径は、例えば３０μｍまたはそれよりずっと低い値、好ましくは５μｍまたはそれ未満、および、より好ましくは５μｍ～１μｍであり、粉末中に含まれる活性成分は、単独で含まれてもよいし、または、１またはそれ以上の生理学的に許容できるキャリアー（例えばラクトース）で希釈されて含まれてもよい。次に、通気のための粉末は、例えば、既知の物質のカロモグリク酸ナトリウムの通気に用いられるようなターボ吸入装置を併用して使用するための活性成分を１～５０ｍｇ含むカプセル中に、都合よく保持される。
【０１４１】
吸入による投与のための組成物は、活性成分が、微細固体または液状の小滴を含むエアロゾルのいずれかとして分配されるように調整された従来の加圧エアロゾルの形態であり得る。従来のエアロゾル噴射剤、例えば揮発性のフッ素化炭化水素または炭化水素を用いてもよいし、エアロゾル装置は、活性成分の計測された量が分配されるように適切に調整される。
【０１４２】
製剤化に関するさらなる情報については、読者は、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｍｅ

ｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｃｏｒｗｉｎ Ｈａｎｓｃｈ；Ｃｈａｉｒｍａｎ ｏｆ Ｅｄｉｔｏｒｉａｌ Ｂｏａｒｄ），Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ １９９０年の第５巻の第２５．２章を参照すること。

【０１４３】

それゆえに、本発明のさらなる形態において、治療に使用するための式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩が提供される。医薬品として使用するための、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩がさらに提供される。さらに、１またはそれ以上のオーロラキナーゼの阻害が有用な病気の治療に使用するための、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩も提供される。特に、オーロラ－Ａキナーゼおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用でと想定される。好ましくは、オーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用である。式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩は、例えばガン、特に結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、または、白血病もしくはリンパ腫のような過剰増殖性の病気の治療における使用をさらに有する。

【０１４４】

加えて、温血動物（例えばヒト）の、治療による処置方法に使用するための、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩が提供される。この形態によれば、１またはそれ以上のオーロラキナーゼの阻害が有用な病気に罹ったヒトを治療する方法（その治療が必要なヒトに、治療上有効な量の式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩を投与する工程を含む）に使用するための、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩が提供される。特に、オーロラ－Ａキナーゼおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用でと想定される。好ましくは、オーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用である。例えばガン、特に、特定の結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、または、白血病もしくはリンパ腫のような過剰増殖性の病気に罹ったヒトを治療する方法（その治療が必要なヒトに、治療上有効な量の式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩を投与する工程を含む）に使用するための式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩がさらに提供される。

【０１４５】

本発明のその他の形態において、１またはそれ以上のオーロラキナーゼの阻害が有用な病気の治療のための医薬品の製造における、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩の使用が提供される。特に、オーロラ－Ａキナーゼおよび／またはオーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用でと想定される。好ましくは、オーロラ－Ｂキナーゼの阻害が有用である。本発明のその他の形態において、例えばガン、特に結腸直腸のガン、乳ガン、肺ガン、前立腺ガン、膵臓ガンまたは膀胱ガンおよび腎臓ガン、または、白血病もしくはリンパ腫のような過剰増殖性の病気の治療のための医薬品の製造における、式（Ｉ）の化合物または製薬上許容できるそれらの塩の使用が提供される。

【０１４６】

上述した治療での使用について、投与される用量は、用いられる化合物、投与の様式、望ましい治療、示された障害、および、動物または患者の年齢や性別に応じて様々であることがと予想される。従って、用量の規模は、周知の医学的原則に基づいて計算することができる。

【０１４７】

治療または予防目的で式（Ｉ）の化合物を使用する場合、一般的に、本化合物は、用量を分割することが必要な場合、１日用量は、例えば０．０５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲で投与されるように投与されると予想される。非経口経路が用いられる場合、一般的には、より低い用量が投与されると予想される。従って、例えば、静脈内投与の場合、例えば０．０５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が、一般的に使用されると予想される。同様に、吸入による投与の場合、例えば０．０５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が、使用されると予想される。

【０１４８】

上記で定義された治療は、単独の療法として適用されてもよいし、または、本発明の化合物に加えて、従来の外科手術または放射線治療または化学療法が関与してもよい。このような化学療法は、１またはそれ以上の以下の抗腫瘍薬のカテゴリーを含んでもよい：

（ｉ）抗増殖薬／抗腫瘍薬およびそれらの組合わせ、これらは、内科的腫瘍学で用いられ、例えば、以下が挙げられる：アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア）；代謝拮抗物質（例えば抗葉酸剤、例えばフルオロピリミジン、例えば５－フルオロウラシルおよびテガフール、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシウレア；抗腫瘍性の抗生物質（例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン）；細胞分裂抑制薬（例えばビンカアルカロイド、例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、および、ビノレルビン、および、タキソイド、例えばタキソールおよびタキソテール）；および、トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシド、および、テニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；

（ｉｉ）細胞増殖抑制性剤、例えば抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、および、ヨードキシフェン）、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、および、酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニストまたはＬＨＲＨアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリン、および、ブセレリン）、プロゲストゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール（ｖｏｒａｚｏｌｅ）、および、エキセメスタン）、および、５α－レダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリド；

（ｉｉｉ）ガン細胞の浸潤を阻害する物質（例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタット、および、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）；

（ｉｖ）成長因子機能の阻害剤、例えば、このような阻害剤としては、以下が挙げられる：成長因子の抗体、成長因子受容体の抗体（例えば抗ｅｒｂｂ２抗体トラスツズマブ［ハーセプチン（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ）ＴＭ］、および、抗ｅｒｂｂ１抗体セツキシマブ［Ｃ２２５］）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、および、セリン－スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えばＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばＮ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ，ＡＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ，ＯＳＩ－７７４）、および、６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ＣＩ　１０３３））、例えば、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤および、例えば、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤；

（ｖ）抗血管新生剤、例えば、血管内皮成長因子の作用を阻害する物質（例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ベバシズマブ［アバスチンＴＭ］、例えば、国際特許出願ＷＯ９７／２２５９６、ＷＯ９７／３００３５、ＷＯ９７／３２８５６、および、ＷＯ９８／１３３５４）で開示された化合物、および、その他のメカニズムによって作用する化合物（例えばリノマイド（ｌｉｎｏｍｉｄｅ）、インテグリンαｖβ３機能の阻害剤、および、アンギオスタチン）；

（ｖｉ）血管に障害を与える物質、例えばコンブレタスタチンＡ４、および、国際特許出願ＷＯ９９／０２１６６、ＷＯ００／４０５２９、ＷＯ００／４１６６９、ＷＯ０１／９２２２４、ＷＯ０２／０４４３４、および、ＷＯ０２／０８２１３で開示された化合物；

（ｖｉｉ）アンチセンス療法、例えば、上記で列挙した標的（例えばＩＳＩＳ　２５０

３、抗ｒａｓアンチセンス）に向けられたアンチセンス療法；
（ｖｉｉｉ）遺伝子療法アプローチ、例えば、異所の遺伝子、例えば異所のｐ５３、または、異所ＢＲＣＡ１もしくはＢＲＣＡ２を置き換えるアプローチ、ＧＤＥＰＴ（遺伝子に向けられた酵素のプロドラッグ療法）アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌のニトロレダクターゼ酵素を用いたアプローチ、および、患者の化学療法または放射線治療に対する許容度を高めるアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法；および、
（ｉｘ）免疫療法アプローチ、例えば、エクスビボおよびインビボで、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるアプローチ、例えば、インターロイキン２、インターロイキン４または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクション、Ｔ細胞アネルギーを減少させるアプローチ、トランスフェクトされた免疫細胞（例えばサイトカインでトランスフェクトされた樹状細胞）を用いたアプローチ、サイトカインでトランスフェクトされた腫瘍細胞系を用いたアプローチ、および、抗イディオタイプ抗体を用いたアプローチ。

【０１４９】
加えて、本発明の化合物は、１またはそれ以上の細胞周期阻害剤と組合わせて用いてもよい。特に、ｂｕｂ１、ｂｕｂＲ１またはＣＤＫを阻害する細胞周期阻害剤とである。このような連帯した治療は、個々の治療要素を、同時に、連続して、または、別々に与えることによって達成してもよい。このような組合わせの製品には、本発明の化合物を、上記で説明された投与量の範囲内で、および、その他の医薬活性物質を、その承認された投与量範囲内で用いる。

【０１５０】
治療医学におけるそれらの使用に加えて、式（Ｉ）の化合物およびそれらの製薬上許容できる塩はまた、新規の治療剤の検索の一部として、実験動物（例えばネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウス）において、細胞周期活性の阻害剤の作用を評価するための、インビトロおよびインビボでの試験システムの開発と標準化における薬理学的なツールとしても有用である。

【０１５１】
上記その他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および医薬品製造の特徴において、本発明で説明された本発明の化合物の代替の実施形態および好ましい実施形態も適合する。
本発明の化合物は、オーロラキナーゼ、特にオーロラ－Ａおよび／またはオーロラ－Ｂのセリン－スレオニンキナーゼ活性を阻害し、それにより、細胞周期と細胞増殖を阻害する。これらの特性は、例えば、以下に示す１またはそれ以上の手順を用いて評価してもよい。理論上の制約に縛られることは本意ではないが、本発明で説明される式（Ｉ）の化合物は、プロドラッグとして作用する可能性があると考えられる。以下に記載する手順（ｃ）および（ｄ）において、式（Ｉ）の化合物に存在するホスホノオキシ基がインサイチュで切断され、ヒドロキシ基を生じている、および、このような切断は、これらの分析において、活性に必要であると考えられる。

【０１５２】
（ａ）インビトロでのオーロラ－Ａキナーゼ阻害試験
この分析は、試験化合物の、セリン－スレオニンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。オーロラ－ＡをコードするＤＮＡは、全て遺伝子合成によって、または、クローニングによって得てもよい。次に、このＤＮＡを適切な発現系で発現させ、セリン－スレオニンキナーゼ活性を有するポリペプチドを得てもよい。オーロラ－Ａの場合、コード配列は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によってｃＤＮＡから単離され、バキュロウイルス発現ベクターｐＦａｓｔＢａｃ　ＨＴｃ（ギブコＢＲＬ／ライフテクノロジーズ（ＧｉｂｃｏＢＲＬ／Ｌｉｆｅ　ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ））のＢａｍＨ１およびＮｏｔ１制限エンドヌクレアーゼ部位にクローニングされた。５’ＰＣＲプライマーは、オーロラ－Ａのコード配列の５’の制限エンドヌクレアーゼＢａｍＨ１に関する認識配列を含む。これにより、ｐＦａｓｔＢａｃ　ＨＴｃベクターによってコードされる６個のヒスチジン残基、

スペーサー領域およびｒＴＥＶプロテアーゼ切断部位と共に、フレーム内にオーロラ－Ａ遺伝子が挿入された。３’ＰＣＲプライマーは、オーロラ－Ａの停止コドンを追加のコード配列で置き換え、停止コドン、および、制限エンドヌクレアーゼＮｏｔ１に関する認識配列が続く。この追加のコード配列（５’ＴＡＣ　ＣＣＡ　ＴＡＣ　ＧＡＴ　ＧＴＴ　ＣＣＡ　ＧＡＴ　ＴＡＣ　ＧＣＴ　ＴＣＴ　ＴＡＡ　３’）は、ポリペプチド配列ＹＰＹＤＶＰＤＹＡＳをコードする。このインフルエンザヘマグルチンタンパク質から誘導された配列は、特異的なモノクローナル抗体を用いて同定することができるタグエピトープ配列として、頻繁に用いられる。それゆえに、組換えｐＦａｓｔＢａｃベクターは、Ｎ末端に６個のヒスチジンタグを付された、Ｃ末端にインフルエンザヘマグルチンエピトープタグを付されたオーロラ－Ａタンパク質をコードする。組換えＤＮＡ分子のアセンブリに関する方法の詳細は、標準的な教本で見出すことができ、このような教本としては、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ等，１９８９年，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，第二版，コールドスプリングハーバーラボラトリープレス（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ｐｒｅｓｓ），および、Ａｕｓｕｂｅｌ等，１９９９年，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，ジョン・ワイリー＆サンズ社（Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ　Ｉｎｃ．）が挙げられる。

【０１５３】

組換えウイルスの生成は、ギブコＢＲＬの製造元のプロトコールに従って行うことができる。簡単に言えば、オーロラ－Ａ遺伝子を有するｐＦａｓｔＢａｃ－１ベクターを、バキュロウイルスゲノム（バクミドＤＮＡ）を含むＥ．ｃｏｌｉのＤＨ１０Ｂａｃ細胞に形質転換し、細胞での転位事象によって、ゲンタマイシン耐性遺伝子と、オーロラ－Ａ遺伝子（バキュロウイルスポリヘドリンプロモーターを含む）を含むｐＦａｓｔＢａｃベクターの領域を、バクミドＤＮＡに直接転位させた。ゲンタマイシン、カナマイシン、テトラサイクリン、および、Ｘ－ｇａｌで選択すれば、生じた白色コロニーは、オーロラ－Ａをコードする組換えバクミドＤＮＡを含むと予想される。数種のＢＨ１０Ｂａｃ白色コロニーの小規模の培養から、バクミドＤＮＡを抽出し、ＣｅｌｌＦＥＣＴＩＮ試薬（ギブコＢＲＬ）を製造元の説明書に従って用いて、１０％血清を含むＴＣ１００培地（ギブコＢＲＬ）で成長させたＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ　Ｓｆ２１細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション後７２時間で細胞培養培地を回収することによってウイルス粒子を回収した。培地（０．５ｍｌ）を用いて、1×10^{7}細胞／ｍｌを含むＳｆ２１ｓの培養懸濁液（１００ｍｌ）を感染させた。感染後４８時間で細胞培養培地を回収し、標準的なプラーク分析手順を用いてウイルスのタイターを測定した。ウイルスストックを用いて、Ｓｆ９と「Ｈｉｇｈ　５」細胞を、重複感染度（ＭＯＩ）３で感染させ、組換えオーロラ－Ａ　タンパク質の発現を確認した。

【０１５４】

オーロラ－Ａキナーゼ活性の大規模発現のために、２８℃で、ＴＣ１００培地（１０％ウシ胎仔血清（Ｖｉｒａｌｅｘ），および、０．２％Ｆ６８プルロニック（シグマ（Ｓｉｇｍａ））が添加された）中で、３ｒｐｍのウィートン・ローラー・リグ（Ｗｈｅａｔｏｎ　ｒｏｌｌｅｒ　ｒｉｇ）で、Ｓｆ２１昆虫細胞を成長させた。細胞密度が1.2×10^{6}細胞ml^{-1}に達したら、プラーク（純粋なオーロラ－Ａ組換えウイルス）で、重複感染度１で細胞を感染させ、４８時間後に回収した。それに続く全ての精製工程は、４℃で行われた。凍結させた昆虫細胞ペレット（トータルで2.0×10^{8}細胞を含む）を融解させ、溶解緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｎ－［２－ヒドロキシエチル］ピペラジン－Ｎ’－［２－エタンスルホン酸］），ｐＨ７．４，４℃，１００ｍＭのＫＣｌ，２５ｍＭのＮａＦ，１ｍＭのNa_3VO_4，１ｍＭのＰＭＳＦ（フッ化フェニルメチルスルホニル），２ｍＭの２－メルカプトエタノール，２ｍＭのイミダゾール，１μｇ／ｍｌのアプロチニン，１μｇ／ｍｌペプスタチン，１μｇ／ｍｌロイペプチン）を、3×10^{7}細胞あたり１．０ｍｌで用いて希釈した。ダウンス型ホモジナイザーを用いて溶解を達成し、続いて、溶解産物を４１，０００ｇで３５分間遠心分離した。吸引した上清を、溶解緩衝

液中で平衡化させた直径５ｍｍのクロマトグラフィーカラム（５００μｌのＮｉＮＴＡ（ニトリロ三酢酸）アガロース（キアゲン（Ｑｉａｇｅｎ），製品番号３０２５０）を含む）にポンプで送り出した。溶解緩衝液（１２ｍｌ）、続いて、７ｍｌの洗浄緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，１００ｍＭのＫＣｌ，２０ｍＭイミダゾール，２ｍＭの２－メルカプトエタノール）でカラムを洗浄した後に、その溶出液に関するＵＶ吸光度の基準レベルが達成された。結合したオーロラ－Ａタンパク質を、溶出緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，１００ｍＭのＫＣｌ，４００ｍＭイミダゾール，２ｍＭの２－メルカプトエタノール）を用いてカラムから溶出させた。ＵＶ吸光度のピークに対応する溶出フラクション（２．５ｍｌ）を回収した。その活性オーロラ－Ａキナーゼを含む溶出フラクションを、透析緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，４５％グリセロール（ｖ／ｖ），１００ｍＭのＫＣｌ，０．２５％ノニデット（Ｎｏｎｉｄｅｔ）Ｐ４０（ｖ／ｖ），１ｍＭジチオスレイトール）に対して徹底的に透析した。

【０１５５】

この分析において、それぞれの新しいオーロラ－Ａ酵素のバッチを、酵素希釈剤（２５ｍＭのトリス－ＨＣｌ，ｐＨ７．５，１２．５ｍＭのＫＣｌ，０．６ｍＭのＤＴＴ）で希釈することによって滴定した。代表的なバッチにおいては、ストック酵素１に対して酵素希釈剤６６６に希釈され、２０μｌの希釈酵素が、それぞれの分析ウェルに用いられる。試験化合物（１０ｍＭ，ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中）を水で希釈し、１０μｌの希釈した化合物を、分析プレート中のウェルに移した。「トータル」および「ブランク」コントロールウェルは、化合物の代わりに２．５％ＤＭＳＯを含む。２０μｌの新しく希釈した酵素を、「ブランク」ウェル以外の全てのウェルに加えた。２０μｌの酵素希釈剤を、「ブランク」ウェルに加えた。次に、０．２μのＣｉ［γ^{33}Ｐ］ＡＴＰ（アマシャム・ファルマシア（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｉａ），特異的活性≧２５００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を含む２０μｌの反応ミックス（２５ｍＭのトリス－ＨＣｌ，７８．４ｍＭのＫＣｌ，２．５ｍＭのＮａＦ，０．６ｍＭジチオスレイトール，６．２５ｍＭの$MnCl_2$，６．２５ｍＭのＡＴＰ，７．５μＭペプチド基質［ビオチン－ＬＲＲＷＳＬＧＬＲＲＷＳＬＧＬＲＲＷＳＬＧ］）を、全ての試験ウェルに加え、反応を開始させた。プレートを室温で６０分間インキュベートした。この反応を止めるために、１００μｌの２０％（ｖ／ｖ）オルトリン酸を、全てのウェルに加えた。ペプチド基質を、正電荷を有するニトロセルロースＰ３０フィルターマット（ワットマン（Ｗｈａｔｍａｎ））上で、９６－ウェルプレートハーベスター（ＴｏｍＴｅｋ）を用いて捕獲し、次に、ベータプレートカウンターを用いて^{33}Ｐの取り込みを分析した。「ブランク」（酵素なし）、および、「トータル」（化合物なし）コントロール値を用いて、酵素活性の５０％阻害が達成される試験化合物の希釈範囲を決定した。

【０１５６】

この試験において、本発明の化合物は、濃度０．３ｎＭ～１０００ｎＭで酵素活性の５０％阻害を達成し、特に、表１中の化合物５は、濃度５．５ｎＭで酵素活性の５０％阻害を達成した。

【０１５７】

（ｂ）インビトロでのオーロラ－Ｂキナーゼ阻害試験

この分析は、試験化合物の、セリン－スレオニンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。オーロラ－ＢをコードするＤＮＡは、全て遺伝子合成によって得てもよいし、または、クローニングによって得てもよい。次に、このＤＮＡを適切な発現系で発現させて、セリン－スレオニンキナーゼ活性を有するポリペプチドを得てもよい。オーロラ－Ｂの場合、コード配列を、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によってｃＤＮＡから単離し、オーロラ－Ａに関して上述した方法と類似の方法でｐＦａｓｔＢａｃ系にクローニングした（すなわち６－ヒスチジンタグを付されたオーロラ－Ｂタンパク質を直接発現させる）。

【０１５８】

オーロラ－Ｂキナーゼ活性の大規模発現のために、２８℃で、ＴＣ１００培地（１０％ウシ胎仔血清（Ｖｉｒａｌｅｘ）、および、０．２％Ｆ６８プルロニック（シグマ）が添

加された）中で、３ｒｐｍのウィートン・ローラー・リグで、Ｓｆ２１昆虫細胞を成長させた。細胞密度が１．２×１０^{6}細胞ｍｌ$^{-1}$に達したら、プラーク（純粋なオーロラ－Ｂ組換えウイルス）で、重複感染度１で細胞を感染させ、４８時間後に回収した。それに続く全ての精製工程は、４℃で行われた。凍結させた昆虫細胞ペレット（トータルで２．０×１０^{8}細胞を含む）を融解させ、溶解緩衝液（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｎ－［２－ヒドロキシエチル］ピペラジン－Ｎ’－［２－メタンスルホン酸］）ｐＨ７．５，４℃，１ｍＭのＮａ$_{3}$ＶＯ$_{4}$，１ｍＭのＰＭＳＦ（フッ化フェニルメチルスルホニル），１ｍＭジチオスレイトール，１μｇ／ｍｌアプロチニン，１μｇ／ｍｌペプスタチン，１μｇ／ｍｌロイペプチン）を、２×１０^{7}細胞あたり１．０ｍｌで用いて希釈した。超音波破砕ホモジナイザーを用いて溶解を達成し、続いて、溶解産物を４１，０００ｇで３５分間遠心分離した。吸引した上清を、溶解緩衝液中で平衡化させた１．０ｍｌのＣＭセファロース・ファスト・フロー（ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ，アマシャム・ファルマシア・バイオテク）を含む直径５ｍｍのクロマトグラフィーカラムにポンプで送り出した。１２ｍｌの溶解緩衝液、続いて７ｍｌの洗浄緩衝液（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，１ｍＭジチオスレイトール）でカラムを洗浄した後に、その溶出液に関するＵＶ吸光度の基準レベルが達成された。結合したオーロラ－ＢＢタンパク質を、溶出緩衝液の濃度勾配（５０ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，０．６ＭのＮａＣｌ，１ｍＭジチオスレイトール，１５分間かけて、流速０．５ｍｌ／分で、０％溶出緩衝液から１００％溶出緩衝液へ変化させた）を用いてカラムから溶出させた。ＵＶ吸光度のピークに対応する溶出フラクション（１．０ｍｌ）を回収した。溶出フラクションを、透析緩衝液（２５ｍＭのＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．４，４℃，４５％グリセロール（ｖ／ｖ），１００ｍＭのＫＣｌ，０．０５％（ｖ／ｖ）ＩＧＥＰＡＬ　ＣＡ６３０（シグマ・アルドリッチ），１ｍＭジチオスレイトール）に対して徹底的に透析した。透析されたフラクションを、オーロラ－Ｂキナーゼ活性に関して分析した。

【０１５９】

この分析において、それぞれの新しいオーロラ－Ｂ酵素のバッチを、酵素希釈剤（２５ｍＭのトリス－ＨＣｌ，ｐＨ７．５，１２．５ｍＭのＫＣｌ，０．６ｍＭのＤＴＴ）で希釈することによって滴定した。代表的なバッチにおいては、ストック酵素１に対して酵素希釈剤４０に希釈され、２０μｌの希釈酵素が、それぞれの分析ウェルに用いられる。試験化合物（１０ｍＭ，ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中）を水で希釈し、１０μｌの希釈した化合物を、分析プレート中のウェルに移した。「トータル」および「ブランク」コントロールウェルは、化合物の代わりに２．５％ＤＭＳＯを含む。２０μｌの新しく希釈した酵素を、「ブランク」ウェル以外の全てのウェルに加えた。２０μｌの酵素希釈剤を、「ブランク」ウェルに加えた。次に、０．２μのＣｉ［g^{33}Ｐ］ＡＴＰ（アマシャム・ファルマシア，特異的活性≧２５００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を含む、２０μｌの反応ミックス（２５ｍＭのトリス－ＨＣｌ，７８．４ｍＭのＫＣｌ，２．５ｍＭのＮａＦ，０．６ｍＭジチオスレイトール，６．２５ｍＭのＭｎＣｌ$_{2}$，３７．５ｍＭのＡＴＰ，２５μＭペプチド基質［ビオチン－ＬＲＲＷＳＬＧＬＲＲＷＳＬＧＬＲＲＷＳＬＧＬＲＲＷＳＬＧ］）を、全ての試験ウェルに加え、反応を開始させた。プレートを室温で６０分間インキュベートした。この反応を止めるために、１００μｌの２０％（ｖ／ｖ）オルトリン酸を、全てのウェルに加えた。ペプチド基質を、９６－ウェルプレートハーベスター（ＴｏｍＴｅｋ）を用いて、正電荷を有するニトロセルロースＰ３０フィルターマット（ワットマン）上で捕獲し、次に、ベータプレートカウンターを用いてg^{33}Ｐの取り込みを分析した。「ブランク」（酵素なし）、および、「トータル」（化合物なし）コントロール値を用いて、酵素活性の５０％阻害が達成される試験化合物の希釈範囲を決定した。

【０１６０】

この試験において、本発明の化合物は、濃度０．３ｎＭ～１０００ｎＭで酵素活性の５０％阻害を達成し、特に、表１中の化合物５は、濃度１．６ｎＭで酵素活性の５０％阻害を達成した。

【０１６１】

（ｃ）インビトロでの細胞増殖分析

上記の分析、およびその他の分析を用いて、哺乳動物の付着細胞系（例えばヒトの腫瘍細胞系ＳＷ６２０（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－２２７））の成長を阻害する試験化合物の能力を決定することができる。この分析では、チミジン類似体、５’－ブロモ－２’－デオキシ－ウリジン（ＢｒｄＵ）の細胞のＤＮＡへの取り込みを阻害する試験化合物の能力が決定される。一般的に、ＳＷ６２０またはその他の付着細胞を、１×１０^{5}細胞／ウェルで、５％ウシ胎仔血清と１％Ｌ－グルタミン（１００μｌ／ウェル）を含むＬ－１５培地（ギブコ）中で、９６ウェルを組織培養処理した９６ウェルプレート（コースター）中に播種し、一晩付着させた。次の日、細胞に、化合物（ＤＭＳＯ中の１０ｍＭストックを、５％ＦＣＳと１％Ｌ－グルタミンを含むＬ－１５で希釈した）を与えた。各プレートには、未処理のコントロールウェルと、１００％のＢｒｄＵ取り込みの阻害を起こすことがわかっている化合物を含むウェルとが含まれる。４８時間後に、ベーリンガー（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ，ロシュ（Ｒｏｃｈｅ））の細胞増殖ＢｒｄＵ　ＥＬＩＳＡキット（カタログ番号１　６４７　２２９）を用いて、製造元の説明書に従って、試験化合物の存在／非存在下での、２時間の標識期間の間にＢｒｄＵを取り込む細胞の能力を測定した。簡単に言えば、１５μｌのＢｒｄＵ標識試薬（培地（Ｌ－１５，５％ＦＣＳ，１％Ｌ－グルタミン）で１：１００に希釈した）を、各ウェルに加え、プレートを加湿した（＋５％CO_2）３７℃のインキュベーターに戻し２時間置いた。２時間後に、プレートをデカントして、ペーパータオル上で軽く叩くことによって標識試薬を除去した。フィックスデカント（ＦｉｘＤｅｎａｔ）溶液（５０μｌ／ウェル）を加え、プレートを、室温で４５分間、撹拌しながらインキュベートした。反転させたプレートをデカントし、ペーパータオル上で軽く叩くことによって、フィックスデカント溶液を除去した。次に、プレートをリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で１回洗浄し、１００μｌ／ウェルの抗ＢｒｄＵ－ＰＯＤ抗体溶液（抗体希釈緩衝液で１：１００に希釈した）を加えた。次に、プレートを室温で撹拌しながら９０分間インキュベートした。デカントし、プレートをＰＢＳで４回洗浄することによって未結合の抗ＢｒｄＵ－ＰＯＤ抗体を除去し、その後、吸い取らせて乾燥させた。ＴＭＢ基質溶液を加え（１００μｌ／ウェル）、色の変化が明確になるまで、撹拌しながら室温で約１０分間インキュベートした。次に、ウェルの光学密度を、タイターテック（Ｔｉｔｅｒｔｅｋ）のマルチスキャンプレートリーダーを用いて波長６９０ｎｍで測定した。化合物処理したコントロール、未処理のコントロール、および、１００％阻害コントロールからの値を用いて、ＢｒｄＵ取り込みの５０％阻害が起こる試験化合物の希釈範囲を決定した。本発明の化合物は、この試験において、０．３ｎＭ～１００００ｎＭで活性であり、特に、表１中の化合物５は、０．１ｎＭで活性であった。

【０１６２】

（ｄ）インビトロでの細胞周期分析

この分析では、細胞周期の特定のフェーズで細胞を停止させる試験化合物の能力を決定する。この分析には、多くの異なる哺乳動物細胞系を用いることができ、ここではＳＷ６２０細胞が例として示される。ＳＷ６２０細胞を、Ｔ２５フラスコ（コースター）あたり７×１０^{5}細胞で、５ｍｌのＬ－１５（５％ＦＣＳ，１％Ｌ－グルタミン）中で播種した。次に、５％CO_2で加湿した３７℃インキュベーター中で、フラスコを一晩インキュベートした。次の日、５μｌの、ＤＭＳＯに溶解させた適切な濃度の試験化合物を含むＬ－１５（５％ＦＣＳ，１％Ｌ－グルタミン）をフラスコに加えた。化合物なしのコントロール処理も含まれる（０．５％ＤＭＳＯ）。次に、細胞を化合物で所定時間（２４時間）インキュベートした。この時間の後に、細胞から培地を吸い取り、細胞を５ｍｌの予め温めた（３７℃）滅菌ＰＢＳＡで洗浄し、次に、トリプシンと共に短時間インキュベートすることによってフラスコから細胞を取り除き、続いて、滅菌ＰＢＳＡ中の５ｍｌの１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ，シグマ－アルドリッチ社）で再懸濁した。次に、サンプルを２００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。上清を吸い取り、２００μｌ　のＰＢＳ／ＢＳＡ溶液を加えた。この２００μｌの溶液中で１０回ピペッティングすることによってペレットを再懸濁し、単一の細胞懸濁液を製作した。１ｍｌの氷冷８０％エタノールを各細胞懸

濁液にゆっくり加え、サンプルを、一晩、または、染色に必要になるまで－２０℃で保存した。遠心分離によって細胞をペレット化し、エタノールを吸い取って除き、１００μｇ／ｍｌのＲＮＡアーゼ（シグマ・アルドリッチ）、および、１０μｇ／ｍｌのヨウ化プロピジウム（シグマ・アルドリッチ）を含むＰＢＳ（２００μｌ）中でペレットを再懸濁した。細胞懸濁液を３７℃で３０分間インキュベートし、さらなるＰＢＳ（２００μｌ）を加え、サンプルを、暗所で、４℃で一晩保存した。

【０１６３】

次に、各サンプルを、１０回、２１ゲージの針を通した。次に、サンプルを、ＬＰＳチューブに移し、蛍光活性化セルソーティング（ＦＡＣＳ）により、ＦＡＣＳｃａｎフローサイトメーター（ベクトン・ディッキンソン（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ））を用いて細胞あたりのＤＮＡ含量を解析した。一般的には、３０，０００回の事象をカウントし、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔ　ｖ１．１ソフトウェア（バリティー・ソフトウェア（Ｖｅｒｉｔｙ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ））を用いて記録した。各ポピュレーションの細胞周期の分布を、Ｍｏｄｆｉｔソフトウェア（バリティー・ソフトウェア）を用いて計算し、２Ｎ（Ｇ０／Ｇ１）、２Ｎ～４Ｎ（Ｓ期）および４Ｎ（Ｇ２／Ｍ）のＤＮＡ含量を示す細胞のパーセンテージとして示した。

【０１６４】

本発明の化合物は、この試験において、０．３ｎＭ～１００００ｎＭで活性である。

【実施例】

【０１６５】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されることはなく、当業界の化学者に公知の標準的な方法、および以下の実施例に記載の方法と類似の方法を必要に応じて使用することができ、また特に明記しない限り下記のとおりである:

(i) 蒸発除去は減圧でのロータリー・エバポレーションによって行い、最終処理は、濾過によって残留固体(たとえば乾燥剤)を除去した後に行った;

(ii) 操作は、周囲温度にて(一般には18～25℃の範囲にて)、そして特に明記しない限り空気中にて、あるいは当業者が操作しない場合は、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下にて行った;

(iii) メルク社製キーゼルゲルシリカ(商品番号9385)によるカラムクロマトグラフィー(フラッシュ法による)および中圧液体クロマトグラフィー(MPLC)を行った;

(iv) 収率は単に例示のために記載しており、必ずしも得られる最大値ではない;

(v) 式(I)の最終生成物の構造は、核(一般にはプロトン)磁気共鳴(NMR)スペクトル法と質量スペクトル法によって確認した;プロトン磁気共鳴化学シフト値は、重水素化ジメチルスルホキシド($DMSOd_6$)(特に明記しない限り)中にて、下記4つの機器のうちの1つを使用してδスケール(テトラメチルシランからのダウンフィールドppm)で測定した

- 300MHzの磁場強度で操作するバリアン社製ジェミニ2000スペクトロメーター
- 300MHzの磁場強度で操作するブルカー社製DPX300スペクトロメーター
- 400MHzの磁場強度で操作するJEOL EX400スペクトロメーター
- 500MHzの磁場強度で操作するブルカー社製アバンス500スペクトロメーター

ピークの多重度を以下のように示す: s,一重項; d,二重項; dd,ダブル二重項(double doublet); t,三重項; q,四重項; qu,五重項; m,多重項; br s,ブロードな一重項

(vi) ザイメイトXPロボットを使用し、ザイメイト・マスター・ラボラトリ・ステーション(Zymate Master Laboratory Station)を介してソリューションを加え、そしてステム(Stem)RS5000リアクト-ステーション(Reacto-Station)を介して25℃で攪拌して、ロボット合成を行った;

(vii) ロボット合成からの反応混合物の最終処理と精製は以下のように行った: 蒸発除去は、減圧にてジェネバック社製HT4を使用して行った;カラムクロマトグラフィーは、アナケムシンパー(Anachem Sympur)社製のMPLCシステム(シリカによる)を使用して、あるいはメルク社製シリカ(60μm,25g)を充填した直径27mmのカラムを使用して行った;最終生

成物の構造は、下記の条件を使用するウォーターズ社製2890/ZMDマイクロマスシステムによるLCMSによって確認した(保持時間(RT)は分で表示):
カラム: ウォーターズ・シンメトリーC18 3.5μm 4.6×50mm
溶媒A: H_2O
溶媒B: CH_3CN
溶媒C: メタノール＋5%HCOOH
流量: 2.5ml/分
実行時間: 溶媒Cの0～100%の4.5分勾配として合計5分
波長: 254nm、バンド幅10nm
質量検出器: ZMDマイクロマス
注入体積: 0.005ml
(viii) ロボット合成によっては合成されていない化合物に対するLCMS分析は、下記の条件を使用するウォーターズ・アライアンス社製HTシステムによって行った(保持時間(RT)は分で表示):
カラム: 2.0mm×5cm フェノメネックス社製Max-RP80A
溶媒A: 水
溶媒B: アセトニトリル
溶媒C: メタノール/1%のギ酸または水/1%のギ酸
流量: 1.1ml/分
実行時間: 〔溶媒Bの0～95%の4.5分勾配＋溶媒Cの一定5%〕として合計5分
波長: 254nm、バンド幅10nm
注入体積: 0.005ml
質量検出器: マイクロマスZMD
(ix) ウォーターズ社製の分取LCMS機器(保持時間(RT)は分で測定)により:
カラム: β-塩基性ハイパーシル(Hypercil)(21×100mm)5μm
溶媒A: 水/0.1%炭酸アンモニウム
溶媒B: アセトニトリル
流量: 25ml/分
実行時間: 溶媒Bの0～100%の勾配7.5分として合計10分
波長: 254nm、バンド幅10nm
注入体積: 1～1.5ml
質量検出器: マイクロマスZMD
あるいは、ギルソン社製の分取HPLC機器(保持時間(RT)は分で測定)により:
カラム: 21mm×15cm フェノメネックス社製ルナ(Luna)2C18
溶媒A: 水＋0.2%トリフルオロ酢酸
溶媒B: アセトニトリル＋0.2%トリフルオロ酢酸
流量: 21ml/分
実行時間: 溶媒Bの5～100%の種々の10分勾配として合計20分
波長: 254nm、バンド幅10nm
注入体積: 0.1～4.0ml
分取高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行った:
(x) 中間体は通常、完全には特性決定せず、純度は、薄層クロマトグラフィー(TLC)分析、HPLC分析、赤外線(IR)分析、MS分析、またはNMR分析によって評価した。

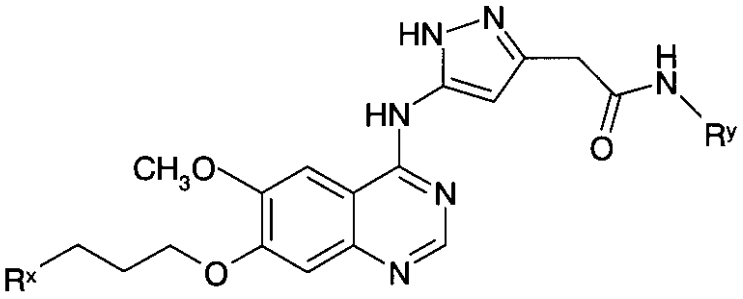
【０１６６】

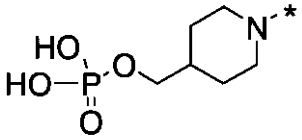
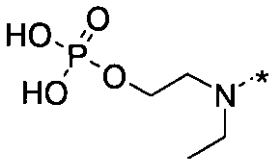
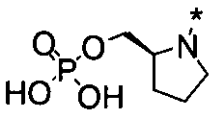
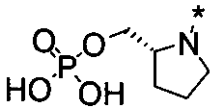
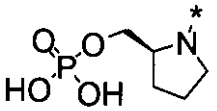
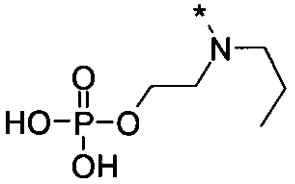
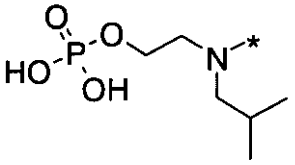
式(I)の化合物の個々の例を以下の表に示す。表中の＊印は、上記各表の式(I)の化合物に対する、各表における基の結合箇所を示している。

【０１６７】

【表１－１】

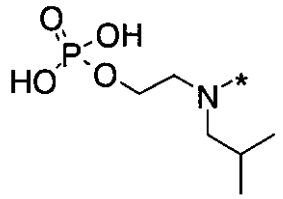
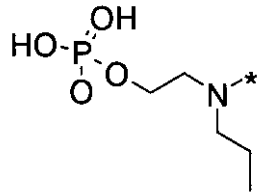
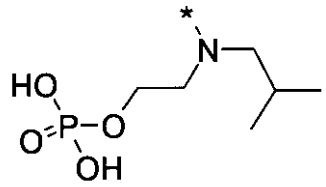
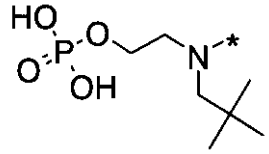
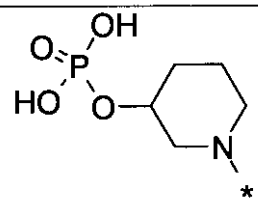
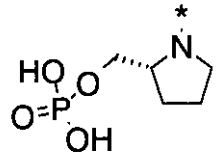
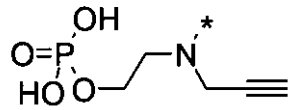
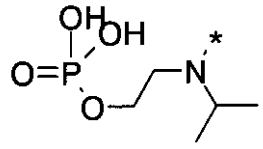
表１



Compound	R^x	R^y
1		3-fluorophenyl
2		3,5-difluorophenyl
3		3,5-difluorophenyl
4		3,5-difluorophenyl
5		3-fluorophenyl
6		2,3- difluorophenyl
7		2,3- difluorophenyl

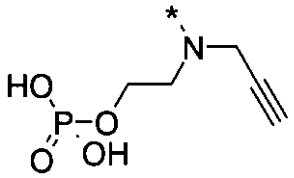
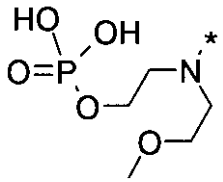
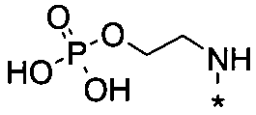
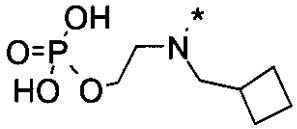
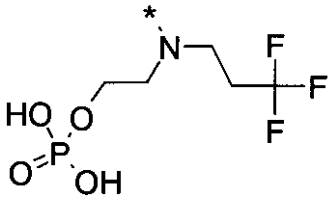
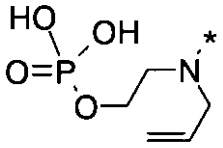
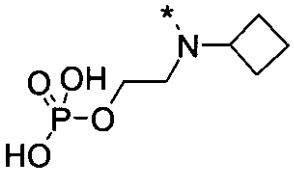
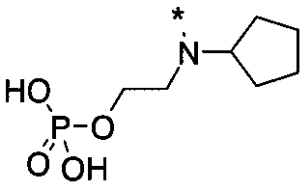
【０１６８】

【表１－２】

8		3,5-difluorophenyl
9		3,5-difluorophenyl
10		3-fluorophenyl
11		3-fluorophenyl
12		3-fluorophenyl
13		2,3- difluorophenyl
14		3,5-difluorophenyl
15		2,3- difluorophenyl

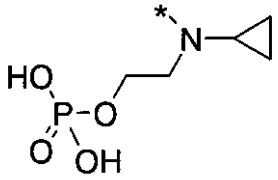
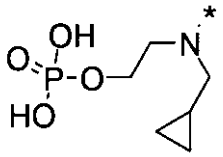
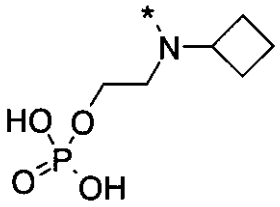
【０１６９】

【表１－３】

16		2,3- difluorophenyl
17		2,3- difluorophenyl
18		3-fluorophenyl
19		2,3- difluorophenyl
20		3-fluorophenyl
21		2,3- difluorophenyl
22		2,3- difluorophenyl
23		2,3- difluorophenyl

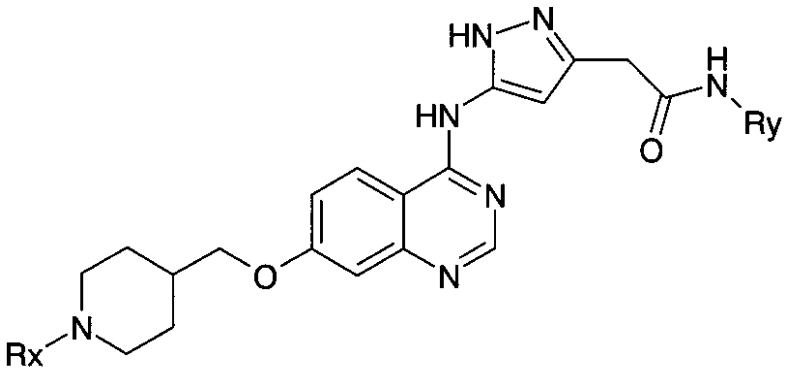
【０１７０】

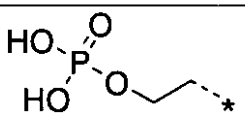
【表１－４】

24		3-fluorophenyl
25		2,3- difluorophenyl
26		3-fluorophenyl

【０１７１】
【表２】

表２

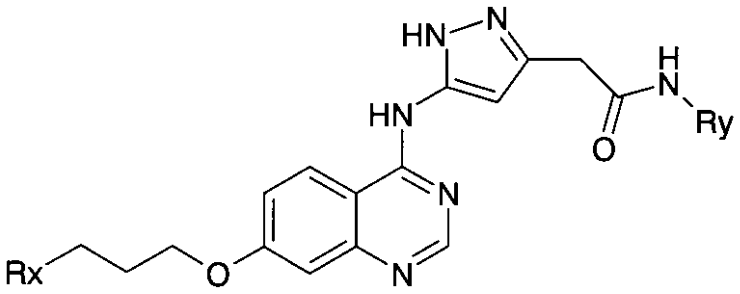


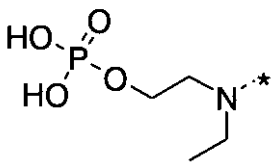
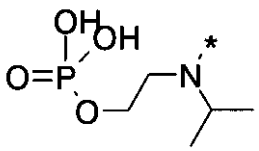
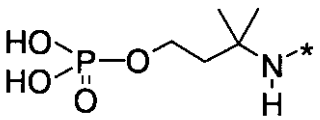
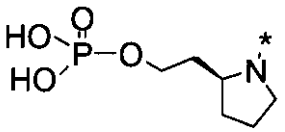
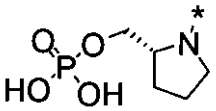
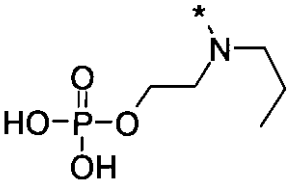
Compound	R^x	R^y
27		2,3- difluorophenyl

【０１７２】

【表３－１】

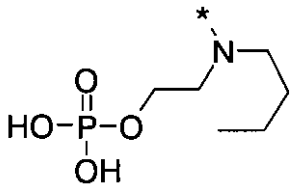
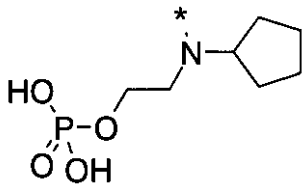
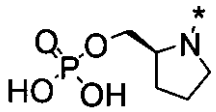
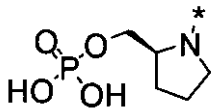
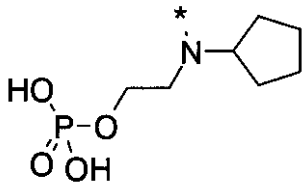
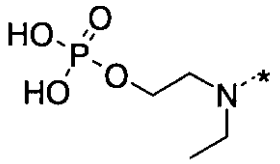
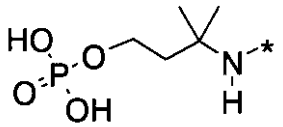
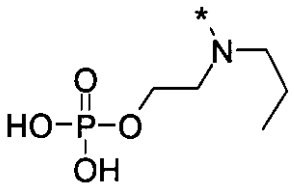
表３



Compound	R^x	R^y
28		2,3- difluorophenyl
29		2,3- difluorophenyl
30		2,3- difluorophenyl
31		2,3- difluorophenyl
32		2,3- difluorophenyl
33		2,3- difluorophenyl

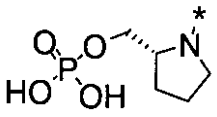
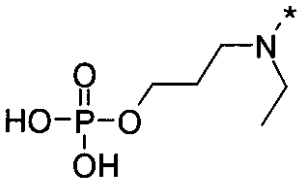
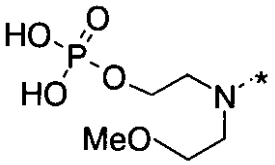
【０１７３】

【表３－２】

34		2,3- difluorophenyl
35		2,3- difluorophenyl
36		2,3- difluorophenyl
37		3-fluorophenyl
38		3-fluorophenyl
39		3-fluorophenyl
40		3-fluorophenyl
41		3-fluorophenyl

【０１７４】

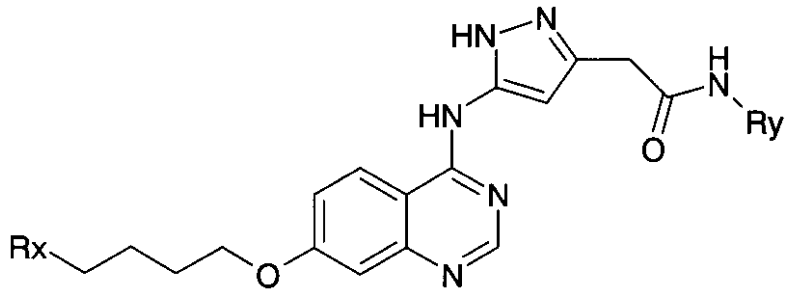
【表３－３】

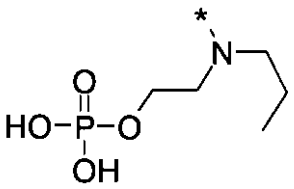
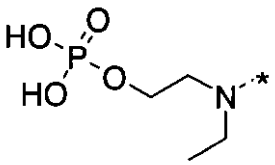
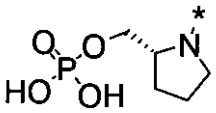
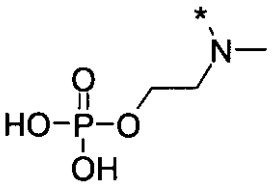
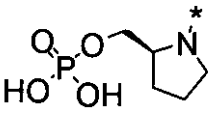
42		3-fluorophenyl
43		3-fluorophenyl
44		3-fluorophenyl

【０１７５】

【表４】

表４

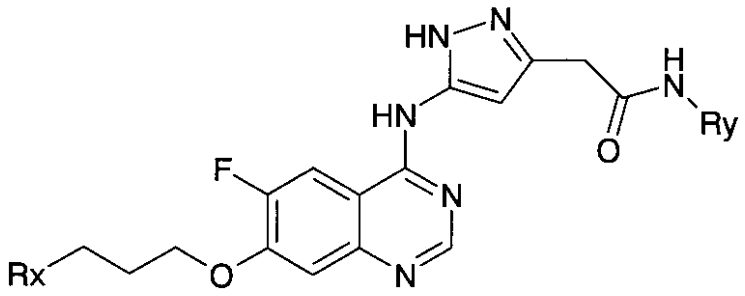


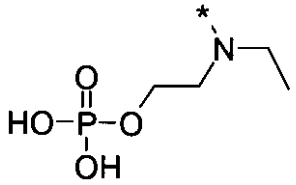
Compound	R^x	R^y
45		2,3-difluorophenyl
46		2,3-difluorophenyl
47		2,3-difluorophenyl
48		2,3-difluorophenyl
49		2,3-difluorophenyl

【０１７６】

【表５】

表5



Compound	R^x	R^y
50		3-fluorophenyl

【０１７７】

実施例1-表1における化合物1-二水素リン酸{1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラビール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}メチルホスファート(400mg,0.53ミリモル)をジオキサン(20ml)中に懸濁させ、塩酸(4.0N)をジオキサン(795μl,3.18ミリモル)中に混合して得た溶液で室温にて15時間処理した。固体を濾過によって回収し、ジオキサンで洗浄し、50℃にて減圧乾燥して表1における化合物1を得た(360mg,収率94%)。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD): 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.54 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 644.5 $(M+H)^+$.

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}メチルホスファートは次のようにして得た。

【０１７８】

a) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(157g,649ミリモル)、酢酸ナトリウム(106g,1.29モル)、塩酸ヒドロキシルアミン(90g,1.29モル)、および酢酸(500ml)の混合物を21時間還流した。溶媒を蒸発除去し、残留物に氷/水(1000ml)を加えると粘着性の固体が形成された。本混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、次いでジクロロメタン(2×500ml)で抽出した。有機溶液を1.0Nの水酸化ナトリウム(100ml)とブライン(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発除去し、残留物をヘキサン:酢酸エチル(3:1)と共にすりつぶし、得られた固体を減圧濾過によって採取して、4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンゾニトリル(123g,収率80%)を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 7.38 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H) :

MS (-ve ESI) : 238 $(M-H)^-$.

【０１７９】

b) 5℃にて硝酸(40ml,440ミリモル)に酢酸(17ml)を徐々に加えた。粉末状の4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンゾニトリル(10g,42ミリモル)を加え、本混合物を23℃で10分加温した。発熱反応が起こり、氷浴を使用して温度を30℃未満に制御した。本混合物を23℃で20時間攪拌した後、氷/水(1000ml)中に注ぎ込んだ。2時間攪拌した後、黄色固体を吸引濾過によって採取し、水で洗浄し、そして乾燥して4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル(10.1g,収率85%)を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 7.95 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.95 (s, 3H):

MS (-ve ESI) : 283 $(M-H)^-$.

【０１８０】

c) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-6-ニトロベンゾニトリル(46g,162ミリモル)、重炭酸ナトリウム(95g,1.13モル)、水(750ml)、ジクロロメタン(550ml)、および塩化テトラブチルアンモニウム(30g,108ミリモル)の混合物を20℃にて高速攪拌し、亜ジチオン酸ナトリウム(66g,379ミリモル)を2時間で少量ずつ加えて処理した。本混合物をさらに1時間攪拌してから相分離させた。水性相をジクロロメタン(2×200ml)で抽出し、有機溶液を合わせて水(300ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。本溶液を250mlに濃縮し、4.0M塩酸の1,4-ジオキサン溶液(150ml,0.6モル)を加え、次いでジエチルエーテル(1000ml)で希釈し、氷上で冷却した。得られた固体を減圧濾過によって採取し、ジエチルエーテルで洗浄した。固体をメタノール(1000ml)中で攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液(800ml)を加えてpH8にし、1時間攪拌した。固体を減圧濾過によって採取し、水で、次いでメタノールで洗浄し、減圧乾燥して2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾニトリル(34g,収率82%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 7.40 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.65 (s, 3H) :

MS (+ve ESI) : 254 $(M+H)^+$.

【０１８１】

d) 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾニトリル(100g,394ミリモル)をトルエン(1400ml)中に溶解して得た溶液にジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100ml,940ミリモル)を加えて還流処理し、溶媒を徐々に留去しつつ内部温度を105℃に保持した。3時間後、溶液を冷却し、濾過して少量の固体を除去した。濾液から減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物をジエチルエーテルと共にすりつぶし、減圧濾過によって固体を採取し、そして減圧乾燥してN'-(5-(ベンジルオキシ)-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(110g,収率90%)を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 7.90 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H) :

MS (+ve ESI) : 310 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 308 $(M-H)^-$.

【０１８２】

e) N'-(5-(ベンジルオキシ)-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(110g,356ミリモル)とトリフルオロ酢酸(600ml)を混合して15分還流した。蒸発除去およびトルエンとの同時蒸発除去を行い、ジエチルエーテルと共にすりつぶし、減圧濾過によって固体を採取し、そして減圧乾燥してN'-(2-シアノ-5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(112g,収率95%)を淡褐色のトリフルオロ酢酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (s, 3H) :

MS (+ve ESI) : 220 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 218 $(M-H)^-$.

【０１８３】

f) N'-(2-シアノ-5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(21.9g,66ミリモル)、炭酸セシウム(998g,300ミリモル)、および1-ブロモ-3-クロロプロパン(11ml,110ミリモル)をアセトニトリル(300ml)中に混合して得た混合物を1時間還流した。反応混合物を冷却し、減圧にて溶媒を蒸発除去した。残留物に水(200ml)を加え、ジクロロメタン(2×150ml)で抽出した。有機溶液をブライン(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物をジエチルエーテルと共にすりつぶした。固体を減圧濾過によって採取し、減圧乾燥してN'-(5-(3-クロロプロポキシ)-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(17.7g,収率91%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.89 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.18 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 296.4 $(M+H)^+$.

【0184】

g) N'-(5-(3-クロロプロポキシ)-2-シアノ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルイミドホルムアミド(230mg,0.78ミリモル)の酢酸(0.7ml)溶液にメチル(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)アセタート(CAS 174891-10-2;WO95/33724)(110mg,0.74ミリモル)を加え、1時間還流することによって反応させた。混合物を冷却し、酢酸を蒸発除去し、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー(ジクロロメタン/1%アンモニア含有メタノール(90:10)で溶離)によって精製して、メチル(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタート(219mg,収率69%)をクリーム色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA): 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (s, 3H) :

MS (+ve ESI) : 406.5 $(M+H)^+$.

【0185】

h) メチル(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)アセタート(100mg,0.247ミリモル)をテトラヒドロフラン(1.2ml)/水(0.6ml)中に溶解し、これに水酸化リチウム(21mg,0.493ミリモル)を加えて、周囲温度で一晩反応させた。混合物を6.0N塩酸でpH4に酸性化し、固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、そして乾燥して(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸(72mg,収率75%)をベージュ色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.50 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 392.5, 394.5 $(M+H)^+$.

【0186】

i) (5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸(7.83g,20ミリモル)のジメチルホルムアミド(78ml)溶液と3-フルオロアニリン(2.44g,22ミリモル)とを、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(4.2g,22ミリモル)、2-ヒドロキシピリジン-1-オキシド(2.22g,20ミリモル)、およびジイソプロピルエチルアミン(2.8g,22ミリモル)の存在下にて50℃で1.7時間反応させた。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物を水と共にすりつぶし(2回)、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール(95:3～85:15)で溶離)によって精製して、2-(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(4.5g,収率46%)をベージュ色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.26 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 485.6 $(M+H)^+$.

【０１８７】

j) 2-(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(121mg,0.25ミリモル)のジメチルアセトアミド(1ml)溶液にピペリジン-4-イルメタノール(115mg,1ミリモル)を加え、反応混合物を90℃で9時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧にて揮発性物質を除去した。逆相HPLCによって精製して、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(80mg,収率57%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 564.6 $(M+H)^+$.

【０１８８】

k) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(450mg,1ミリモル)をジメチルホルムアミド(2ml)中に溶解し、本混合物にテトラゾール(224mg,4ミリモル)とジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(di-tert-butyl-diethylphosphoramidite)(479μl,2ミリモル)を周囲温度にて加え、アルゴン雰囲気下で3時間攪拌を続けた。反応混合物を－60℃に冷却し、モノペルオキシフタル酸マグネシウム塩(297mg,0.6ミリモル)のジメチルホルムアミド(1.5ml)溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を－60℃で1.5時間攪拌し、メタ重亜硫酸ナトリウム(1.5g,10ミリモル)の水(2ml)溶液を加え、反応混合物を周囲温度に徐々に自然加温し、揮発分を蒸発除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ジクロロメタン:3.0Nアンモニア含有メタノール(100:0～92:8)で溶離〕によって精製して、ジ(tert-ブチル){1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル}メチルホスファート(420mg,収率70%)をクリーム色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.91 (d, 2H), 2.46 (t, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41 (s, 18H), 1.25 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 756.6 $(M+H)^+$.

【０１８９】

実施例2-表1における化合物2-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(320mg,0.428ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物2(260mg,収率86%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, CD_3COOD) : 8.92 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.42 (m, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.31 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 636.4 $(M+H)^+$.

【０１９０】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファートは以下のようにして得た。

【０１９１】

a) 3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(3.91g,10ミリモル)をジメチルホルムアミド(20ml)中に混合して得た懸濁液と3,5-ジフルオロアニリン(1.42g,11ミリモル)とを、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.01g,10.5ミリモル)と2-ヒドロキシピリジン-1-オキシド(1.11g,10ミリモル)の存在下にて60℃で1.75時間反応させた。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物を水と一緒に2回すりつぶした。得られた湿潤ペーストをジクロロメタン/水(80/20)の混合物中に溶解し、シリカゲル上に吸着させ、シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン:水(80:20)で溶離〕によって精製して2-(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド(2.45g,収率49%)をベージュ色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.27 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 503.5, 505.5 $(M+H)^+$.

【０１９２】

b) 2-(エチルアミノ)エタノール(89mg,1ミリモル)と2-(5-((7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド(130mg,0.26ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1jに記載の反応と類似の反応により、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(124mg,収率86%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.30 (m, 6H), 2.29 (m, 2H), 1.27 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 556.5 $(M+H)^+$.

【０１９３】

c) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(400mg,0.72ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1kに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(320mg,収率60%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.83 (t, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (q, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 0.88 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 748.5 $(M+H)^+$.

【０１９４】

実施例3-表1における化合物3-二水素リン酸{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(130mg,0.171ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物3(91mg,収率74%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, CD_3COOD) : 8.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.89 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.

20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 648.3 $(M+H)^+$.

【０１９５】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは次のようにして得た。

【０１９６】

a) L-プロリノール(101mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例2bに記載の反応と類似の反応により、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(85mg,収率57%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 568.6 $(M+H)^+$.

【０１９７】

b) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(650mg,1.14ミリモル)をジメチルアセトアミド(4ml)中に溶解した。本混合物にテトラゾール(160mg,2.3ミリモル)とジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(637μl,2.3ミリモル)を加え、アルゴン雰囲気下にて周囲温度で3時間攪拌を続けた。反応混合物をジクロロメタン(50ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を0℃にてテトラヒドロフラン(18ml)中に溶解し、本溶液に過酸化水素(30%,335μl)を加え、周囲温度で15時間攪拌した。本混合物を0℃に冷却し、0℃にてメタ重亜硫酸ナトリウム(1.08g)の水(5ml)溶液を加え、反応混合物を周囲温度に自然加温した。反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧にて濃縮した。粗生成物をシリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン:メタノール:3.0Nアンモニア含有メタノール(95:5:0～95:0:5)で溶離〕によって精製して、ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(133mg,収率15%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.20 (q, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 760.5 $(M+H)^+$.

【０１９８】

実施例4-表1における化合物4-二水素リン酸{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(350mg,0.46ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物4(305mg,収率92%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.81

(s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.84 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 648.4 $(M+H)^+$.

【０１９９】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは以下のようにして得た。

【０２００】

a) D-プロリノール(101mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例2bに記載の反応と類似の反応により、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(85mg,収率57%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1 .78 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 568.5 $(M+H)^+$.

【０２０１】

b) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(600mg,1.06ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例3bに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(361mg,収率45%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.22 (q, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 760.5 $(M+H)^+$.

【０２０２】

実施例5-表1における化合物5-二水素リン酸{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(282mg,0.38ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物5(265mg,収率97%)をオフホワイト色の固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.84 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 630.6 $(M+H)^+$.

【０２０３】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは以下のようにして得た

。

【０２０４】

a) L-プロリノールからスタートしたこと以外は、実施例1jに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(86mg,収率62%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.70-7.85 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 549.6 $(M+H)^+$.

【０２０５】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(275mg,0.5ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1kに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(255mg,収率69%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.38 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 742.7 $(M+H)^+$.

【０２０６】

実施例6-表1における化合物6-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(316mg,0.41ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物6(300mg,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 650.3 $(M+H)^+$.

【０２０７】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファートは以下のようにして得た。

【０２０８】

a) 5-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸(3.91g,10ミリモル)を、2,3-ジフルオロアニリン(1.55g,12ミリモル)の存在下においてアルゴン雰囲気下にて0℃でピリジン(20ml)中に懸濁させた。オキシ塩化リン(1.53g,10ミリモル)の酢酸エチル(2ml)溶液を0℃にて加え、得られた混合物を1.5時間にわたって周囲温度に自然加温した。反応混合物を酢酸エチル(150ml)とジエチルエーテル(50ml)で希釈すると、赤色の固体が沈殿した。固体を吸引濾過によって回収し、乾燥し、水(100ml)中に再懸濁させた。混合物を0℃に冷却し、1.5Nの水酸化アンモニウム水溶液

を加えることによってpHを7に調節した。15分攪拌した後、固体を回収し、乾燥し、シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン:メタノール(95/5)、および極性を増大させた形の、ジクロロメタン:アンモニア含有メタノール(95:2)で溶離〕によって精製して、2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(2.55g,収率50%)をピンク色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 503.9 $(M+H)^+$.

【０２０９】

b) 2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(855mg,17ミリモル)のジメチルアセトアミド(8ml)溶液に2-(プロピルアミノ)エタノール(700mg,68ミリモル)とヨウ化カリウム(564mg,34ミリモル)を加え、反応混合物を85℃で5時間加熱した。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物をジエチルエーテルと共にすりつぶし、吸引濾過によって固体を採取した。シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(90:10)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)で溶離〕によって精製して、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(650mg,収率67%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 570.3 $(M+H)^+$.

【０２１０】

c) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(569mg,1ミリモル)のジメチルホルムアミド(2.5ml)溶液に、テトラゾール(210mg,3ミリモル)の存在下においてアルゴン雰囲気下にて周囲温度でジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(417μm,1.5ミリモル)を徐々に加えた。本混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、－10℃に冷却し、過酸化水素(9.0N溶液134μm,1.2ミリモル)を徐々に加えた。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。メタ重亜硫酸ナトリウム(570mg,3ミリモル)の水(2ml)溶液を0℃にて加え、混合物を周囲温度で0.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(8:2)を加えてから固体を濾過し、ジクロロメタン/メタノールで洗浄した。濾液を減圧にて濃縮し、次いでシリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(90:10)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(90:10:1)で溶離〕によって精製して、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファートをオフホワイト色の固体(319mg,収率42%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.20-4.35 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 18H), 0.95 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 762.5 $(M+H)^+$.

【０２１１】

上記にて二塩酸塩として合成した化合物6は、下記の方法にしたがって遊離塩基として製造することもできる。

【０２１２】

d) 二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチル二塩酸塩(10g,13ミリモル)をメタノール(300ml)中に溶解し、溶液にシクロヘキサンオキシド(12.7g,130ミリモル)を加えた。溶液を周囲温度で48時間攪拌し、この攪拌時間中に白色固体が沈殿した。本混合物をジエチルエーテル(100ml)で希釈し、濾過によって固体を回収し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルを淡黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.96 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 650 $(M+H)^+$.

$C_{28}H_{34}F_2N_7O_7P$ + 1.04 H_2O +0.03 Et_2Oの計算値C, 50.37%; H, 5.47%; N, 14.62%; 実測値C, 50.02%; H, 5.54%; N, 14.48%.

【０２１３】

実施例7-表1における化合物7-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(465mg,0.6ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1記載の反応と類似の反応によって表1における化合物7(480mg,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.05 (d, 6H).

【０２１４】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２１５】

a) エチレンオキシド(5.28g,120ミリモル)をメタノール(14ml)中に混合して得た溶液を－60℃に冷却し、この溶液を、イソブチルアミン(30.7g,420ミリモル)のメタノール(100ml)溶液にアルゴン雰囲気下にて－65℃で徐々に加えた。本混合物を14時間で周囲温度に自然加温し、減圧にて濃縮し、残留油状物を蒸留(沸点130℃/0.5mmHg)によって精製して2-(イソブチルアミノ)エタノール(11g,収率78%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 4.40 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.85 (d, 6H).

【０２１６】

b) 2-(イソブチルアミノ)エタノール(936mg,80ミリモル)からスタートし、90℃で3.5時間加熱したこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(810mg,収率69%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, 6H) :

MS (+ve ESI) : 584.3 $(M+H)^+$.

【０２１７】

c) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(4.96mg,8.5ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(4.7g,収率71%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.45 (s, 18H), 1.02 (d, 6H) :

MS (+ve ESI) : 776.8 $(M+H)^+$.

【０２１８】

実施例7-表1における化合物8-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(325mg,0.42ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1記載の反応と類似の反応によって表1における化合物8(315mg,収率98%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.11 (d, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.02 (d, 6H) :

MS (+ve ESI) : 664.3 $(M+H)^+$.

【０２１９】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２２０】

a) 2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-メトキシキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド(2.0g,4.0ミリモル)を1-メチル-2-ピロリジノン(20ml)およびヨウ化カリウム(1.33g,8.0ミリモル)中に混合して得た混合物と2-(イソブチルアミノ)エタノール(1.88g,16ミリモル)とを、アルゴン雰囲気下にて60℃で8時間反応させた。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(95:5)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(95:5:1)で溶離〕によって精製してN-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(1.05g,収率45%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.17-2.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, 6H) :

MS (+ve ESI) : 584.3 $(M+H)^+$.

【０２２１】

b) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(1.03g,1.73ミリモル)のジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、テトラゾール(431mg,6.16ミリモル)の存在下にてジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(1.25ml,4.18ミ

リモル)を徐々に加えた。本混合物を周囲温度で2時間攪拌してからジクロロメタン(30ml)を加えた。得られた混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(15ml)で洗浄し、水性相をジクロロメタン(3×25ml)で抽出し、乾燥し、そして減圧にて濃縮した。粗生成物をテトラヒドロフラン(25ml)中に溶解し、本溶液に過酸化水素(30重量%,0.40ml,3.9ミリモル)を徐々に加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、0℃に冷却し、メタ重亜硫酸ナトリウム(1.08g,5.7ミリモル)の水(2ml)溶液で処理した。本混合物を周囲温度で0.5時間攪拌し、酢酸エチル(30ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液(15ml)で洗浄し、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。減圧にて溶媒を蒸発除去してから、シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(98:2)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(95:5:1)で溶離〕によって精製して、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(335mg,収率25%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 12.35 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.21 (d, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.39 (s, 18H), 0.83 (d, 6H) :

MS (+ve ESI) : 776.4 $(M+H)^+$.

【０２２２】

実施例9-表1における化合物9-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(510mg,0.67ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1記載の反応と類似の反応によって表1における化合物9(503mg,収率42%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 0.94 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 649.9 $(M+H)^+$.

【０２２３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２２４】

a) 2-(プロピルアミノ)エタノール(1.83ml,16ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例8aに記載の反応と類似の反応により、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(900mg,収率39%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.63 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.83 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 570.3 $(M+H)^+$.

【０２２５】

b) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(880mg,1.54ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例8bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オ

キソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(525mg,収率45%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 12.35 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.91 (t, 2H), 1.39 (s, 18H), 0.83 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 762.6 $(M+H)^+$.

【０２２６】

実施例10-表1における化合物10-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(450mg,0.59ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1記載の反応と類似の反応によって表1における化合物10(420mg,収率99%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.90 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.05 (m, 6H) :
MS (+ve ESI) : 646.6 $(M+H)^+$.

【０２２７】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２２８】

a) 2-(イソブチルアミノ)エタノール(181mg,1.55ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(101mg,収率57%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.00 (d, 6H) :
MS (+ve ESI) : 566.3 $(M+H)^+$.

【０２２９】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソブチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(565mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソブチル)アミノ]エチルホスファート(420mg,収率55%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.29 (s, 18H), 0.74 (d, 6H) :
MS (+ve ESI) : 758.5 $(M+H)^+$.

【０２３０】

実施例11-表1における化合物11-二水素リン酸2-{(2,2-ジメチルプロピル)[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{(2,2-ジメチルプロピル)[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミ

ノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(350mg,0.45ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物11(325mg,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.09 (s, 9H) :

MS (+ve ESI) : 660.4 $(M+H)^+$.

【０２３１】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{(2,2-ジメチルプロピル)[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２３２】

a) (2,2-ジメチルプロピル)アミン(13g,150ミリモル)のメタノール(15ml)溶液に、－20℃に冷却したエチレンオキシド(2.5ml,5.0ミリモル)をアルゴン雰囲気下にて－30℃で徐々に加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物を蒸留(沸点132℃/9mmHg)によって精製して2-((2,2-ジメチルプロピル)アミノ)エタノール(6.4g,収率97%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 3.70 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 0.98 (s, 9H).

【０２３３】

b) 2-((2,2-ジメチルプロピル)アミノ)エタノール(203mg,1.55ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5aに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(111mg,収率61%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.20 (dd, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.07 (s, 9H) :

MS (+ve ESI) : 580.3 $(M+H)^+$.

【０２３４】

c) 2-{3-[(7-{3-[(2,2-ジメチルプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.33g,2.3ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{(2,2-ジメチルプロピル)[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(620mg,収率40%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.31 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.10 (s, 9H) :

MS (+ve ESI) : 716.4 $(M+H)^+$.

【０２３５】

実施例12-表1における化合物12-二水素リン酸1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-3-イル-の製造

ジ-tert-ブチル1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-3-イルホスファート(540mg,0.72ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載

の反応と類似の反応により、表1における化合物12(500mg,収率98%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.45-4.66 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 630.2 $(M+H)^+$.

【０２３６】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-3-イルホスファートは下記のようにして得た。

【０２３７】

a) ピペリジン-3-オール(101mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-[3-({7-[3-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル]アセトアミド(65mg,収率47%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.80-3.50 (m, 6H), 1.30-2.40 (m, 6H) :
MS (+ve ESI) : 550.6 $(M+H)^+$.

【０２３８】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-[3-({7-[3-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロポキシ]-6-メトキシキナゾリン-4-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル]アセトアミド(604mg,1.1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピペリジン-3-イルホスファート(550mg,収率67%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 22H) :
MS (+ve ESI) : 742.5 $(M+H)^+$.

【０２３９】

実施例13-表1における化合物13-二水素リン酸{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ-tert-ブチル{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(445mg,0.59ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応によって表1における化合物13を得た(440mg,収率94%)。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 648.3 $(M+H)^+$.

【０２４０】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２４１】

a) (2R)-ピロリジン-2-イルメタノール(101mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外

は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(134mg,収率79%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 4H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.75-2.20 (m, 4H) :

MS ES$^+$: 568.2 $(M+H)^+$

MS (+ve ESI) : 568.2 $(M+H)^+$.

【０２４２】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(1.1g,1.9ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(453mg,収率31%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 10.24 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (t, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.08 (t, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.20 (q, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 9H) :

MS (+ve ESI) : 758.5 $(M+H)^+$.

【０２４３】

上記にて二塩酸塩として合成した化合物13は、下記の方法にしたがって遊離塩基として製造することもできる。

【０２４４】

c) 化合物13からスタートしたこと以外は、実施例6dに記載の反応と類似の反応により、化合物13の遊離塩基を淡黄色の固体として得た。

1H-NMR (DMSO d_6) : 10.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 3H) :

MS (+ve ESI) : 648 $(M+H)^+$.

$C_{28}H_{32}F_2N_7O_7P + 2.3H_2O$ の計算値 C, 48.8%; H, 5.35%; N, 14.23%; 実測値 C, 48.95%; H, 5.03%; N, 14.15%

【０２４５】

実施例14-表1における化合物14-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファート(400mg,0.53ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物14を得た(290mg,収率77%)。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 4.37 (m, 6H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.39 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 646.4 $(M+H)^+$.

【０２４６】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２４７】

a) エチレンオキシド(3.3g,75ミリモル)をメタノール(10ml)中に溶解して得た溶液を冷却し(－40℃)、この溶液を、－60℃に冷却したメタノール(60ml)中にプロパルギルアミン(16.5g,300ミリモル)を混合して得た溶液にアルゴン雰囲気下にて徐々に加えた。混合物を16時間で周囲温度に加温し、減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物を蒸留によって精製して2-(プロピ-2-イン-1-イルアミノ)エタノール(5.0g,収率67%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 3.91 (m, 2H), 3.65 (m, 3H), 3.06 (m, 2H).

【０２４８】

b) 2-(プロピ-2-イン-1-イルアミノ)エタノール(99mg,1ミリモル)からスタートしたこと、および105℃で12時間加熱したこと以外は、実施例8aに記載の反応と類似の反応により、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(50mg,収率31%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 566.2 $(M+H)^+$.

【０２４９】

c) N-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(734mg,1.3ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例8bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファート(400mg,収率41%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.51 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 5H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【０２５０】

実施例15-表1における化合物15-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファート(450mg,0.59ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物15を得た(405mg,収率95%)。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.31 (m, 6H) :
MS (+ve ESI) : 650.3 $(M+H)^+$.

【０２５１】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファート下記のようにして得た。

【０２５２】

a) 2-(イソプロピルアミノ)エタノール(103mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソプロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(84mg,収率49%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.33 (m, 6H) :

MS (+ve ESI) : 570.2 $(M+H)^+$.

【０２５３】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(イソプロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(650mg,1.14ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6Cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファート(520mg,収率60%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.36 (s, 18H), 0.94 (m, 6H) :

MS (+ve ESI) : 762.7 $(M+H)^+$.

【０２５４】

実施例16-表1における化合物16-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファート(630mg,0.84ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物16(540mg,収率86%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.89 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.29 (m, 6H), 3.99 (m, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 646.3 $(M+H)^+$.

【０２５５】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２５６】

a) 2-(プロピ-2-イン-1-イルアミノ)エタノール(99mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(128mg,収率75%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 566.2 $(M+H)^+$.

【０２５７】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-

イル}アセトアミド(680mg,1.2ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピ-2-イン-1-イル)アミノ]エチルホスファート(630mg,収率70%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.85 (m, 7H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.35 (m, 18H) :

MS (+ve ESI) : 758.5 $(M+H)^+$.

【０２５８】

実施例17-表1における化合物17-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファート(500mg,0.64ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物17(450mg,収率94%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.34 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 666.2 $(M+H)^+$.

【０２５９】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２６０】

a) 2-((2-メトキシエチル)アミノ)エタノール(119mg,1ミリモル - A.A.Santilliらによる「J.Heterocycl.Chem.1972,9,309-13」にしたがって製造)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(124mg,収率71%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 5H), 2.31 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 586.2 $(M+H)^+$.

【０２６１】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(800mg,1.4ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファート(560mg,収率53%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (t, 3H), 3.85 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.39 (m, 18H) :

MS (+ve ESI) : 778.6 $(M+H)^+$.

【０２６２】

実施例18-表1における化合物18-二水素リン酸2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル

)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(729mg,1.04ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物18(505mg,収率72%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.24 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 590.1 $(M+H)^+$.

【０２６３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２６４】

a) 2-(シクロプロピルアミノ)エタノール(156mg,1.55ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5aに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[シクロプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(22mg,収率13%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.94 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 550.2 $(M+H)^+$.

【０２６５】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.1g,2.0ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロプロピル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(150mg,収率10%)とジ-tert-ブチル2-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(730mg,収率52%)との混合物を得、これを次の工程において使用した。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.47 (s, 18H) :

MS (+ve ESI) : 702.5 $(M+H)^+$.

【０２６６】

実施例19-表1における化合物19-二水素リン酸2-{(シクロブチルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{(シクロブチルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(400mg,0.508ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物19(356mg,収率96%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.87 (m, 4H) :

MS (+ve ESI) : 676.4 $(M+H)^+$.

【０２６７】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{(シクロブチルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２６８】

a) グリシン酸エチル(5.86g,42ミリモル)をジクロロメタン(10mml)とトリエチルアミン(14.6ml,105ミリモル)中に混合して得た溶液に塩化シクロブタンカルボニル(5ml,43.8ミリモル)を0℃にて徐々に加えた。混合物を周囲温度で14時間攪拌した。反応混合物を希塩酸(1.0N)で洗浄し、有機相を分離し、乾燥し、減圧にて溶媒を蒸発除去して黄色固体を得た。ジクロロメタン/石油エーテルから再結晶して、N-(シクロブチルカルボニル)グリシン酸エチルを白色固体(7.78g,収率100%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.08 (t, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.20 (t, 3H).

【０２６９】

b) ジボランの溶液(テトラヒドロフラン中1.0N溶液100ml,100ミリモル)にN-(シクロブチルカルボニル)グリシン酸エチル(7.6g,41ミリモル)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液を加え、60℃にて24時間加熱した。さらなるジボラン(テトラヒドロフラン中1.0N溶液20ml,20ミリモル)を混合物に加え、加熱をさらに8時間行った。メタノール(20ml)を慎重に加え、反応混合物を周囲温度で30分攪拌してから、塩酸(6.0N溶液6ml)を徐々に加えた。反応混合物を減圧にて濃縮し、ジクロロメタンを加え、吸引濾過によって固体物質を除去した。有機濾液を乾燥し、減圧にて濃縮し、シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(96:4)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(94:5:1)で溶離〕によって精製して2-((シクロブチルメチル)アミノ)エタノール(4.16g,収率78%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.38 (br s, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H).

【０２７０】

c) 2-((シクロブチルメチル)アミノ)エタノール(129mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[(シクロブチルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(134mg,収率75%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 4H), 1.60-2.40 (m, 7H) :
MS (+ve ESI) : 596.2 $(M+H)^+$.

【０２７１】

d) 2-{3-[(7-{3-[(シクロブチルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(773mg,1.3ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{(シクロブチルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(400mg,収率40%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 788.8 $(M+H)^+$.

【０２７２】

実施例20-表1における化合物20-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]エチルホスファート(450mg,0.56ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物20(405mg,収率46%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.33 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 686.4 $(M+H)^+$.

【０２７３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２７４】

a) 3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン(5.5ml,51.6ミリモル)のジオキサン(50ml)溶液を、炭酸カリウム(14.2g,102ミリモル)の存在下においてエタノールアミン(3ml,51.25ミリモル)と共に60℃で36時間加熱した。減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(95:5)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(95:5:1)で溶離〕によって精製して2-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)エタノール(4.47g,収率55%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 3.56 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.57 (m, 2H).

【０２７５】

b) 2-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)エタノール(221mg,1.55ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(77mg,収率41%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.29 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 606.2 $(M+H)^+$.

【０２７６】

c) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(651mg,1.07ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]エチルホスファート(455mg,収率53%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.45 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.37 (s, 18H) :

MS (+ve ESI) : 797.9 $(M+H)^+$.

【０２７７】

実施例21-表1における化合物21-二水素リン酸2-{アリル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

2-{アリル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルジ-tert-ブチルホスファート(310mg,0.408ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物21（293mg、100％収率）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.33 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 648.3 $(M+H)^+$.

【０２７８】

出発物質として使用した2-{アリル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルジ-tert-ブチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２７９】

a) アリルアミン(14g,250ミリモル)のメタノール(20ml)溶液にエチレンオキシド(2.5ml,50ミリモル,－20℃に冷却)を－20℃にて加えた。本混合物を周囲温度で14時間攪拌し、減圧にて溶媒を蒸発除去し、残留油状物を蒸留(沸点140℃/14mmHg)によって精製して2-(アリルアミノ)エタノール(4.2g,収率84%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 5.83 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).

【０２８０】

b) 2-(アリルアミノ)エタノール(101mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[アリル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(99mg,収率58%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.60 (m, 2H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.34 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 568.2 $(M+H)^+$.

【０２８１】

c) 2-{3-[(7-{3-[アリル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(1.0g,1.76ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、2-{アリル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルジ-tert-ブチルホスファート(310mg,収率23%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.74 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.45 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 760.5 $(M+H)^+$.

【０２８２】

実施例22-表1における化合物22-二水素リン酸2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プ

ロピル]アミノ}エチルホスファート(450mg,0.58ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物22(420mg,収率98%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.28 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.70 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 662.5 $(M+H)^+$.

【０２８３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２８４】

a) 2-(シクロブチルアミノ)エタノール(117mg,1ミリモル,D.F.Morrowらによる「Med.Chem.1973,16,736-9」にしたがって製造)とヨウ化カリウム(103mg,0.62ミリモル)をジメチルアセトアミド(2ml)中に混合し、アルゴン雰囲気下にて95℃で4時間反応させることからスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[シクロブチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(97mg,収率56%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.98 (m, 3H), 3.68-3.80 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.65-1.82 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 582.2 $(M+H)^+$.

【０２８５】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロブチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(668mg,1.15ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(450mg,収率51%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 774.8 $(M+H)^+$.

【０２８６】

実施例23-表1における化合物23-二水素リン酸2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(360mg,0.46ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物23(330mg,収率95%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, AcOD) : 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.31 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 676.5 $(M+H)^+$.

【０２８７】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２８８】

a) 2-(シクロペンチルアミノ)エタノール(129mg,1ミリモル,D.F.Morrowらによる「Med.Chem.1973,16,736-9」にしたがって製造)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(86mg,収率48%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.72 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 596.2 $(M+H)^+$.

【０２８９】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(654mg,1.1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(364mg,収率42%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.44 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 20H) :

MS (+ve ESI) : 789.0 $(M+H)^+$.

【０２９０】

実施例24-表1における化合物24-二水素リン酸2-{シクロプロピル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロプロピル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(519mg,0.7ミリモル)をジクロロメタン(15ml)とジオキサン(30ml)中に混合して得た懸濁液に、攪拌しながら塩酸(ジオキサン中4.0N溶液1.05ml,4.2ミリモル)を加え、反応混合物を45℃で7時間攪拌した。沈殿物を吸引濾過によって回収し、残留物をジクロロメタン/メタノール(8:2)中に混合し、固体物質を濾過によって除去した。有機濾液から減圧によって溶媒を蒸発除去し、残留物をジエチルエーテルと共にすりつぶして表1における化合物24(430mg,収率88%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, ACOH) : 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.92 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 630.4 $(M+H)^+$.

【０２９１】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロプロピル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２９２】

a) 2-{3-[(7-{3-[シクロプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(793mg,1.4ミリモル)のジメチルホルムアミド(8ml)溶液に、テトラゾール(245mg,3.5

ミリモル)の存在下においてアルゴン雰囲気下にて周囲温度でジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(523μl,2.1ミリモル)を5分以内で加え、混合物を1.5時間攪拌した。本溶液を5℃に冷却し、クメンヒドロペルオキシド(426mg,2.8ミリモル)を徐々に加え、混合物を50℃で1時間および周囲温度でさらに1時間攪拌した。混合物を5℃に冷却し、亜リン酸トリエチル(415mg,2.5ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。本溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、乾燥し、そして濃縮した。得られた油状物をシリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(98:2)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(95:5:1)で溶離〕によって精製して、ジ-tert-ブチル2-{シクロプロピル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートをオフホワイト色の固体(630mg,収率59%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.86 (m, 2H), 4.33 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.07 (m, 2H), 0.96 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 759.7 $(M+H)^+$.

【０２９３】

実施例25-表1における化合物25-二水素リン酸2-{(シクロプロピルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{(シクロプロピルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(725mg,0.94ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物25(661 mg, 90%収率)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.19 (d, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.68 (m, 2H), 0.47 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 662.4 $(M+H)^+$.

【０２９４】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{(シクロプロピルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０２９５】

a) シクロプロピルメチルアミン(3.00ml,34.6ミリモル)とトリエチルアミン(7ml)をジクロロメタン(35ml)中に混合して得た溶液に、攪拌しながらクロロギ酸エチル(4.2ml,37ミリモル)を0℃にて30分で加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、反応混合物に水(20ml)を加え、2.0Nの塩酸を加えることによってpHを3に調節した。有機相を分離し、乾燥し、減圧にて濃縮してエチル(シクロプロピルメチル)カルバマート(5.9g,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 7.24 (br s, 1H), 3.24 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.29 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 172 $(M+H)^+$.

【０２９６】

b) ジボラン(テトラヒドロフラン中1.0N溶液130ml,130ミリモル)とクロロトリメチルシラン(34ml,268ミリモル)との溶液に、周囲温度にてエチル(シクロプロピルメチル)カルバマート(5.90g,34.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を加え、反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。メタノール(20ml)を加え、反応混合物を周囲温度で30分攪拌した。ジクロロメタン(25ml)を、次いで塩酸(6.0N溶液4ml,24ミリモル)を加え、反応混合物

を周囲温度で30分攪拌した。アンモニア含有メタノール(7.0N)を加え、白色固体を吸引濾過によって採取し、有機濾液から減圧にて溶媒を蒸発除去した。シリカゲルによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(95:5)～ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(7.0N)(90:9:1)で溶離〕によって精製して、2-((シクロプロピルメチル)アミノ)エタノールを淡黄色液体(2.99g,収率75%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 3.66 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.84 (d, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.35 (m, 2H).

【０２９７】

c) 2-((シクロプロピルメチル)アミノ)エタノール(115mg,1ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6bに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(6mg,収率3%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.23 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.35 (d, 2H), 1.90 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.08 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 582.2 $(M+H)^+$.

【０２９８】

d) 2-{3-[(7-{3-[(シクロプロピルメチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(673mg,1.16ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{(シクロプロピルメチル)[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(110mg,収率12%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.23 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.37 (s, 18H), 0.83 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.09 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 774.7 $(M+H)^+$.

【０２９９】

実施例26-表1における化合物26-二水素リン酸2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(416mg,0.55ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表1における化合物26(455mg,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 644.2 $(M+H)^+$.

【０３００】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３０１】

a) 2-(シクロブチルアミノ)エタノール(178mg,1.55ミリモル)からスタートしたこと以

外は、実施例5aに記載の反応に類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[シクロブチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(42mg,収率24%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.08-2.39 (m, 6H), 1.76 (m, 1H), 1.69 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 564.2 $(M+H)^+$.

【０３０２】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロブチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(474mg,0.84ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例5bに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロブチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(109mg,収率17%)を得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.46 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (q, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 756.7 $(M+H)^+$.

【０３０３】

実施例27-表2における化合物27-二水素リン酸2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}エチルホスファート(230mg,0.32ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表2における化合物27(230mg,収率95%)を白色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 1.20 (t, 2H) :
MS (+ve ESI) : 618 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 616 $(M-H)^-$.

【０３０４】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３０５】

a) 7-(ベンジルオキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(4.00g,15.9ミリモル)を塩化チオニル(25ml)中に混合して得た懸濁液に、攪拌しながらジメチルホルムアミド(0.1ml)を加え、反応混合物を85℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、過剰の塩化チオニルを減圧にて蒸発除去し、残留物をトルエン(2×25ml)と共に共沸蒸留してからジメチルアセトアミド(20ml)中に溶解させた。5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル酢酸(2.27g,15.9ミリモル)を加え、反応混合物を90℃で2.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水(200ml)中に注ぎ込み、沈殿した固体を吸引濾過によって採取して、(3-{[7-(ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(3.92g,収率60%)を淡橙色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.70 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) :
MS (+ve ESI) : 376 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 374 $(M-H)^-$.

【０３０６】

b) 2,3-ジフルオロアニリン(1.44g,11.6ミリモル)、(3-{[7-(ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(3.82g,9.30ミリモル)、およびピリジン(40ml)を混合して得た懸濁液に、攪拌しながら0℃にてオキシ塩化リン(1.00ml,11.6ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、さらなるオキシ塩化リン(0.5ml)で処理してから、1時間にわたって周囲温度に加温した。反応混合物を20%塩酸中に注ぎ、生成した固体を吸引濾過によって採取した。減圧にて長時間乾燥することによって、2-(3-{[7-(ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(4.90g,収率100%)を橙色固体(幾らかの水分を含有)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.30 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.80-7.80 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H) :
MS (+ve ESI) : 487 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 485 $(M-H)^-$.

【０３０７】

c) トリフルオロ酢酸(75ml)に2-(3-{[7-(ベンジルオキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(4.90g,9.30ミリモル)を加え、反応混合物を90℃で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、過剰のトリフルオロ酢酸を減圧にて除去し、残留物をメタノール(30ml)中に溶解させた。このメタノール溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)中に滴下して、橙色固体の沈殿を生じさせた。固体を採取し、水で洗浄し、減圧乾燥してN-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(3.60g,収率97%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.50 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 3.80 (s, 2H) :
MS (+ve ESI) : 397 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 395 $(M-H)^-$.

【０３０８】

d) N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメタノール(1.63g,7.58ミリモル)とトリエチルアミン(1.40ml,10.0ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(15ml)中に混合して得た溶液に、0℃にて塩化メタンスルホニル(864mg,7.58ミリモル)を滴下し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残留物をジエチルエーテルで洗浄し、有機相を合わせ、減圧にて溶媒を蒸発除去して無色の油状物を得た。油状物をジメチルアセトアミド(10ml)中に溶解し、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(2.00g,5.07ミリモル)と炭酸カリウム(1.39g,10.0ミリモル)を加え、反応混合物を70℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧にて濃縮し、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0～5%メタノールで溶離)によって精製して、tert-ブチル4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イルカルボキシラート(1.11g,収率38%)を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.50 (s, 1H), 10.30 (d, 2H), 8.60-8.70 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 2H

) :
MS (+ve ESI) : 594 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 592 $(M-H)^-$.

【０３０９】

e) tert-ブチル4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イルカルボキシラート(1.11g,1.897ミリモル)のジクロロメタン(25ml)溶液にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、反応混合物を周囲温度で30分攪拌した。減圧にて揮発性物質を除去し、生成物を逆相HPLCによって精製した。HPLCからのフラクションを減圧にて初期体積の20%にまで濃縮し、炭酸ナトリウムで塩基性にして橙色固体の沈殿を生じさせた。吸引濾過によって固体を採取し、ジクロロメタン:メタノール(1:9)中に溶解し、水で洗浄した。減圧にて溶媒を蒸発除去してN-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-(3-{[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド(612mg,収率66%)を橙色粉末状固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.20 (br s, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.70 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 494 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 492 $(M-H)^-$.

【０３１０】

f) tert-ブチルジメチルシリルオキシアセトアルデヒド(324mg,1.86ミリモル)、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-(3-{[7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)アセトアミド(612mg,1.24ミリモル)、および酢酸(0.42ml,7.4ミリモル)をメタノール(10ml)とテトラヒドロフラン(30ml)中に混合して得た溶液にアセトキシホウ水素化ナトリウム(392mg,1.86ミリモル)を加え、反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。さらなる量のアセトキシホウ水素化ナトリウム(392mg,1.86ミリモル)とtert-ブチルジメチルシリルオキシアセトアルデヒド(324mg,1.86ミリモル)を加え、反応混合物を10分攪拌してから減圧にて濃縮した。残留物をBiotage40Mカートリッジによるフラッシュクロマトグラフィー〔メタノール:ジクロロメタン(7:93)、次いで7.0Nアンモニア:メタノール(1:99)で溶離〕によって精製し、溶媒の蒸発除去と減圧乾燥後に、2-{3-[(7-{[1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(410mg,収率51%)を淡橙色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) :
MS (+ve ESI) : 652 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 650 $(M-H)^-$.

【０３１１】

g) 2-{3-[(7-{[1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(410mg,0.63ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(テトラヒドロフラン中1.0N溶液0.69ml,0.69ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、この時間中に、追加のフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(0.69ミリモル)を2回に分けて加えた。反応混合物を減圧にて濃縮し、残留物をBiotage40Sカートリッジによるフラッシュクロマトグラフィー〔メタノール:ジクロロメタン(25:75)、次いで7.0Nアンモニア:メタノール(1:99)で溶離〕によって精製して、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イ

ル]メトキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(258mg,収率76%)を淡橙色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 4H), 6.90 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.80 (br s, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 538 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 536 $(M-H)^-$.

【０３１２】

h) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(235mg,0.44ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6Cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{4-[({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}エチルホスファート(232mg,収率73%)を白色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.20 (d, 2H), 8.40 (br s, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.20-1.30 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 730 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 728 $(M-H)^-$.

【０３１３】

実施例28-表3における化合物28-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(302mg,0.422ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物28(300mg,収率100%)を白色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.20-2.40 (M, 2H), 1.30 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 606 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 604 $(M-H)^-$.

【０３１４】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３１５】

a) 2-アミノ-4-フルオロ安息香酸(15g,96ミリモル)を2-メトキシエタノール(97ml)中に溶解した。酢酸ホルムアミジン(20.13g,193.4ミリモル)を加え、混合物を18時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、濃縮し、残留物を水酸化アンモニウム水溶液(0.01N,250ml)中にて１時間攪拌した。懸濁液を濾過し、水で洗浄し、五酸化リンで乾燥して7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンをオフホワイト色の固体(10.35g,収率65%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.32 (br s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H) :
MS (-ve ESI) : 163 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 165 $(M+H)^+$.

【０３１６】

b) 1,3-プロパンジオール(27.8g,365ミリモル)のジメチルホルムアミド(70ml)溶液に、0℃にて水素化ナトリウム(14.6g,365ミリモル)を加えた。7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(10g,60.9ミリモル)を少量ずつ加え、反応混合物を60℃で、次いで110℃で3時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水(280ml)でクエンチし、pH5.9に調節した。得られた懸濁液を濾過し、水で、次いでエーテルで洗浄し、五酸化リンで乾燥して7-(3-ヒドロキシプロポキシ)キナゾリン-4(3H)-オンを白色粉末(12.41g,収率92%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.90 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 1.92 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 221 $(M+H)^+$.

【０３１７】

c) 7-(3-ヒドロキシプロポキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(10.5g,47.7ミリモル)と塩化チオニル(100ml,137ミリモル)を混合した。ジメチルホルムアミド(1ml)を加え、反応混合物を85℃で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、溶媒を蒸発除去した。塩化チオニルが完全に除去されるまで、この操作を繰り返した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。水性層をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色固体を得た。エーテルと共にすりつぶして低溶解性の不純物を取り除き、エーテル濾液を濃縮して4-クロロ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリンをオフホワイト色の固体(8.5g,収率70%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 13.25 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.23 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 257, 259 $(M+H)^+$.

【０３１８】

d) 4-クロロ-7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン(2.5g,9.72ミリモル)と(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(1.37g,9.72ミリモル)をジメチルホルムアミド(25ml)中にて混合した。4MのHClのジオキサン溶液(1.25ml,4.8ミリモル)を加え、反応混合物を90℃で40分加熱した。本溶液を室温に冷却し、水(250ml)で希釈し、セライトを通して濾過した。この酸性溶液をpH4.9に塩基性化し、黄色粉末を濾過した(pH3において赤色の固体が沈殿し、これを単離し、水中に懸濁させ、pH12に塩基性化した。慎重にpH調節してpH4.8に戻すと、黄色粉末が沈殿し、これを最初の群と合わせた)。この固体をジエチルエーテルで洗浄し、五酸化リンで乾燥して(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸を淡橙色固体(2.88g,収率82%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.60 (br s, 2H), 10.78 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.24 (m, 2H) :

MS (-ve ESI) : 360, 362 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI) : 362, 364 $(M+H)^+$.

【０３１９】

e) (3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(2.70g,7.46ミリモル)をピリジン(30ml)中に混合して得た懸濁液に2,3-ジフルオロアニリン(1.15g,8.95ミリモル)を加え、反応混合物を0℃に冷却した。オキシ塩化リン(1.14g,7.46ミリモル)を滴下し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に加温し、さらにオキシ塩化リン(0.5ml)を加えた。反応混合物を4.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル:エーテル(100ml:37ml)で希釈し、18時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水中に懸濁し、水酸化アンモニウム(7%,15ml)で中和した。得られた黄色懸濁液を濾過し、水で洗浄し、そして五酸化リンで乾燥して2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミドをオレンジ色粉末(3.15g,収率89%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.64 (br s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 1H),

7.70 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.25 (m, 2H) :
MS (-ve ESI) : 471, 473 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 473, 475 $(M+H)^+$.

【０３２０】

f) 2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(300mg,0.634ミリモル)、ヨウ化カリウム(210mg,1.27ミリモル)、ジメチルアミン(2ml)、および2-(エチルアミノ)エタノール(226mg,2.54ミリモル)を混合し、50℃で72時間加熱した。反応混合物をジクロロメタン(20ml)で希釈し、Biotage社製40Sシリカカラムにロードした。ジクロロメタンで、次いで極性を増大させたジクロロメタン:メタノール(9:1)、次いでジクロロメタン:メタノール:アンモニア(9:1:0.8)で溶離することにより、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡いピンク色固体(181mg,収率54%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.35 (s, 1H), 10.25 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 0.96 (t, 3H) :
MS (-ve ESI) : 524 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 526 $(M+H)^+$.

【０３２１】

g) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(372mg,0.71ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(304mg,収率60%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.20 (d, 2H), 8.60-8.70 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 0.95 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 718 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 716 $(M-H)^-$.

【０３２２】

実施例29-表3における化合物29-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファート(372mg,0.51ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物29(342mg,収率92%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.35 (d, 6H) :
MS (+ve ESI) : 620 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 618 $(M-H)^-$.

【０３２３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プ

ロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３２４】

a) 2-(イソプロピルアミノ)エタノール(262mg,2.54ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[イソプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(182mg,収率53%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.38 (dt, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 0.93 (d, 6H) :
MS (-ve ESI) : 538 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 540 $(M+H)^+$.

【０３２５】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[イソプロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(414mg,0.77ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](イソプロピル)アミノ]エチルホスファート(374mg,収率67%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.20 (d, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) :
MS (+ve ESI) : 732 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 730 $(M-H)^-$.

【０３２６】

実施例30-表3における化合物30-二水素リン酸3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチル-の製造

ジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファート(490mg,0.67ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物30(480mg,収率99%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.40 (d, 6H) :
MS (+ve ESI) : 620 $(M+H)^+$.
MS (-ve ESI) : 618 $(M-H)^-$.

【０３２７】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３２８】

a) 3-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(655mg,6.36ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(450mg,収率39%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.20 (br s, 2H), 8.60-8.70 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.50 (t, 2H), 1.00 (s, 6H) :
MS (+ve ESI) : 540 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 538 $(M-H)^-$.

【０３２９】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(212mg,0.38ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファート(204mg,収率72%)を淡黄色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.20 (d, 2H), 8.50-8.60 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 1.10 (s, 6H) :
MS (+ve ESI) : 732 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 730 $(M-H)^-$.

【０３３０】

実施例31-表3における化合物31-二水素リン酸2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}エチルホスファート(204mg,0.27ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物31(198mg,収率97%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.60-7.80 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.00-3.25 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 632 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 630 $(M-H)^-$.

【０３３１】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３３２】

a) (2S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(731mg,6.36ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを白色固体(260mg,収率22%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.20 (s, 2H), 8.40-8.70 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 6.80 (br s, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.90-3.00 (m. 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 520 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 550 $(M-H)^-$.

【０３３３】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(212mg,0.38ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル)2-{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}エチルホスファート(204mg,収率72%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, 373K) : 12.00 (s, 1H), 9.90 (s, 2H), 9.80 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 6.70 (br s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 18H), 0.90-1.00 (m, 1H) :

MS (+ve ESI) : 742 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 740 $(M-H)^-$.

【０３３４】

実施例32-表3における化合物32-二水素リン酸{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(355mg,0.49ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物32(355mg,収率100%)を淡黄色の二塩酸塩(二水和物としての)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.10-4.30 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.10-2.35 (m, 4H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H) :

MS (+ve ESI) : 618 $(M+H)^+$.

【０３３５】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３３６】

a) D-プロリノール(257mg,2.54ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(2-ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをピンク色固体(206mg,収率60%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.60 (br s, 7H), 10.25 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 4H) :

MS (-ve ESI) : 536 $(M-H)^-$,

MS (+ve ESI) : 538 $(M+H)^+$.

【０３３７】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(2-ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(437mg,0.81ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル

]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(355mg,収率60%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (br s, 1H), 10.20 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 18H) :
MS (-ve ESI) : 728 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 730 $(M+H)^+$.

【０３３８】

実施例33-表3における化合物33-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(271mg,0.37ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物33(266mg,収率98%)を二塩酸塩として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.02 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.23-4.37 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 618.4 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 620.4 $(M-H)^-$.

【０３３９】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３４０】

a) 2-(プロピルアミノ)エタノール(262mg,2.54ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをピンク色固体(168mg,収率49%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.35 (s, 1H), 10.22 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.82 (t, 3H) :
MS (-ve ESI) : 538 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 540 $(M+H)^+$.

【０３４１】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(690mg,1.28ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(271mg,収率29%)を淡黄色固体として得た。
MS (-ve ESI) : 730 $(M-H)^-$,
MS (+ve ESI) : 732 $(M+H)^+$.

【０３４２】

実施例34-表3における化合物34-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](ブチル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](ブチル)アミノ]エチルホスファート(400mg,0.54ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物34(360mg,収率95%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.93 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 634 $(M+H)^+$.

【０３４３】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](ブチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３４４】

a) 2-(ブチルアミノ)エタノール(891mg,7.61ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(ブチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡黄色固体(625mg,収率45%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.65(s, 1H), 12.32 (s, 1H), 10.17 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.78 (br s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.84 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 554 $(M+H)^+$.

【０３４５】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(ブチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(605mg,1.09ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](ブチル)アミノ]エチルホスファート(400mg,収率50%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 12.80 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.48 (s, 18H), 1.44 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.89 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 746 $(M+H)^+$.

【０３４６】

実施例35-表3における化合物35-二水素リン酸2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(405mg,0.53ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物35(388mg,収率100%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.57 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 646 $(M+H)^+$.

【０３４７】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３４８】

a) 2-(シクロペンチルアミノ)エタノール(1.00g,7.75ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡黄色固体(533mg,収率37%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.66 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 10.16 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.06-7.40 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 566 $(M+H)^+$.

【０３４９】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(482mg,0.85ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(411mg,収率64%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 12.70 (br s), 1H), 9.35 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.17 (br s), 1H), 4.11 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 18H), 1.35 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 758 $(M+H)^+$.

【０３５０】

実施例36-表3における化合物36-二水素リン酸{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(425mg,0.58ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物36(400mg,収率99%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.00 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.15-4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.24-2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H) :

MS (+ve ESI) : 618 $(M+H)^+$.

【０３５１】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３５２】

a) L-プロリノール(770mg,7.62ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒ

ドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡黄色固体(547mg,収率40%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.66 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 10.20 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.77 (br s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.90-3.42 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.62 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 538 $(M+H)^+$.

【0353】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(485mg,0.90ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(430mg,収率65%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 12.70 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.25 (q, 1H), 1.85-2.05 (m, 3H), 1.55-1.85 (m, 3H), 1.45 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 730 $(M+H)^+$.

【0354】

実施例37-表3における化合物37-二水素リン酸{(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(654mg,0.92ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物37(596mg,収率97%)をオフホワイト色の二塩酸塩として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.19 (q, 1H), 2.31 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.81 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 599.8 $(M+H)^+$.

【0355】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【0356】

a) L-プロリノール(0.89ml,8.80ミリモル)と2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.00g,2.20ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-アセトアミドをクリーム色固体(795mg,収率70%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.35 (m, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.19 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (q, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.55 (m, 1H) :

MS (+ve ESI) : 520.1 $(M+H)^+$.

【０３５７】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-アセトアミド(730mg,1.41ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(654mg,収率65%)を淡黄色固体として得た。この淡黄色固体を、さらなる特性決定を行わずに次の工程に使用した。

【０３５８】

出発物質として使用した2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミドは下記のようにして得た。

【０３５９】

c) (3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(15.0g,41ミリモル)とピリジン(6.7ml,83ミリモル)をジメチルホルムアルデヒド(150ml)中に混合して得た溶液に、溶液の温度が23℃未満に保持されるよう冷却しながら、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル(23.25g,83ミリモル)を滴下した。本溶液を周囲温度で30分攪拌してから、3-フルオロアニリン(9.22g,83ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌し、少量の3-フルオロアニリン(2ml)をさらに加え、反応混合物を90℃で3時間加熱した。反応混合物を希塩酸(0.1M)と氷(約500ml)中に注ぎ、生成した固体を濾過し、水で、ついでジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥して2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(17.7g,収率94%)を褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.50 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.27 (quintet, 2H).

MS (+ve ESI) : 455 $(M+H)^+$.

【０３６０】

実施例38-表3における化合物38-二水素リン酸2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(572mg,0.77ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物38(568mg,収率100%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.56 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 628.4 $(M+H)^+$.

【０３６１】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３６２】

a) 2-(シクロペンチルアミノ)エタノール(1.13ml,8.80ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミドをクリーム色固体(620mg,収率51%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.31 (m, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.16 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (t, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.54 (obs m, 2H), 1.86 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 548.1 $(M+H)^+$.

【０３６３】

b) 2-{3-[(7-{3-[シクロペンチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(580mg,1.06ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{シクロペンチル[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(572mg,収率72%)を淡黄色固体として得た。この淡黄色固体を、さらなる特性決定を行うことなく次の工程に使用した。

【０３６４】

実施例39-表3における化合物39-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(539mg,0.77ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物39(504mg,収率99%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.98 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.89 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.27 (q, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.28 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 587.8 $(M+H)^+$

【０３６５】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３６６】

a) N-(エチルアミノ)エタノール(1.07ml,11.0ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを黄色固体(660mg,収率59%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.31 (m, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.15 (m, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 1.89 (t, 2H), 0.95 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 508.4 $(M+H)^+$

【０３６７】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(620mg,1.22ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル)2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]エチルホスファート(539mg,収率63%)を淡黄色固体として得た。この淡黄色固体を、さらなる特性決定を行うことなく次の工程に使用した。

【０３６８】

上記にて二塩酸塩として合成した化合物39は、下記の方法にしたがって遊離塩基として製造することもできる。

【０３６９】

c) 化合物39からスタートしたこと以外は、実施例6dに記載の反応と類似の反応により、化合物39の遊離塩基を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.53 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.13 (q, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.24 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 588 $(M+H)^+$.

$C_{26}H_{31}FN_7O_6P$ + 3.0 H_2O の計算値 C, 48.7%; H, 5.8%; N, 15.3%; 実測値 C, 48.8%; H, 5.35%; N, 15.15%.

【０３７０】

実施例40-表3における化合物40-二水素リン酸3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチル-の製造

ジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファート(247mg,0.35ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物40(235mg,収率100%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.98 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.89 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.05 (t, 2H), 1.35 (s, 6H) :

MS (+ve ESI) : 601.8 $(M+H)^+$.

【０３７１】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３７２】

a) 3-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(1.15ml,11.0ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを黄色固体(310mg,収率27%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.31 (m, 1H), 10.40 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.52 (t, 2H), 1.04 (s, 6H) :

MS (+ve ESI) : 522.5 $(M+H)^+$.

【０３７３】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(310mg,0.59ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル3-{[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}-3-メチルブチルホスファート(247mg,収率58%)を淡黄色固体として得た。この淡黄色固体を、さらなる特性決定を行うことなく次の工程に使用した。

【０３７４】

実施例41-表3における化合物41-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)

プロピル](プロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(270mg,0.38ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物41(248mg,収率96%)を二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6): 11.98 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.94 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 602 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 600 $(M-H)^-$.

【0375】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【0376】

a) 2-(プロピルアミノ)エタノール(0.89g,8.6ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを黄色固体(480mg,収率32%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : 12.30 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (br s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.33-2.75 (m, 6H), 1.90 (t, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.80 (m, 3H) :

MS (+ve ESI) : 522 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 520 $(M-H)^-$.

【0377】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(470mg,0.90ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(271mg,収率42%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6): 12.08 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.56 (br s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.48 (m, 20H), 0.89 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 714 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 712 $(M-H)^-$.

【0378】

実施例42-表3における化合物42-二水素リン酸{(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(280mg,0.39ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物42(268mg,収率100%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6): 11.96 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.31 (t,

2H), 4.20 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.22-2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.79 (m, 1H) :
MS (+ve ESI) : 600 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 598 $(M-H)^-$

【０３７９】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３８０】

a) D-プロリノール(0.87g,8.6ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡黄色固体(530mg,収率35%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) : 12.33 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (s, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.49-1.73 (m, 4H) :
MS (+ve ESI) : 520 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 518 $(M-H)^-$.

【０３８１】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-ピロリジン-1-イル]プロポキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(530mg,1.02ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(280mg,収率39%)を淡黄色固体として得た。
MS (+ve ESI) : 712 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 710 $(M-H)^-$.

【０３８２】

実施例43-表3における化合物43-二水素リン酸3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]プロピル-の製造

ジ-tert-ブチル3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]プロピルホスファート(45mg,0.06ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表3における化合物43(36mg,収率95%)を淡黄色の二塩酸塩として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.35 (br s, 1H), 8.78-9.10 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.65-6.79 (br m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.31 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 602 $(M+H)^+$.

【０３８３】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]プロピルホスファートは下記のようにして得た。

【０３８４】

a) 3-アミノプロパン-1-オール(247mg,3.3ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例37aに記載の反応と類似の反応により、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒ

ドロキシプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを淡黄色固体(295mg,収率54%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.42 (br s, 1H), 8.43-8.54 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.56-6.78 (br m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 494 $(M+H)^+$.

【０３８５】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(290mg,0.59ミリモル)とアセトアルデヒド(39mg,0.88ミリモル)をジメチルホルムアミド(3ml)中に混合して得た溶液に、周囲温度にてトリ(アセトキシ)ホウ水素化物(750mg,1.48ミリモル)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタン(10ml)で希釈し、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(3～12%メタノール:ジクロロメタンで溶離)によって精製した。フラクションから減圧にて溶媒を蒸発除去して2-{3-[(7-{3-[エチル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(105mg,収率34%)を白色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.41 (br s, 1H), 10.13-10.30 (br s, 1H), 8.43-8.55 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.41-2.58 (m, 6H under DMSO), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H), 0.94 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 522 $(M+H)^+$.

【０３８６】

c) 2-{3-[(7-{3-[エチル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(90mg,0.17ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル3-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](エチル)アミノ]プロピルホスファート(45mg,収率37%)を淡黄色固体として得た。
MS (+ve ESI) : 714 $(M+H)^+$,
MS (-ve ESI) : 712 $(M-H)^-$.

【０３８７】

実施例44-表3における化合物44-二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファート(200mg,0.3ミリモル)をジオキサン(7ml)中に溶解し、ジオキサン/塩酸(4.0N,0.5ml)の混合物で20℃にて一晩処理した。淡黄色の固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して二水素リン酸2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチル(200mg,収率85%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6, CH_3COOD) : 8.95 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.30 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 618 $(M+H)^+$.

【０３８８】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３８９】

a) 2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(960mg,2.11ミリモル)とヨウ化カリウム(700mg,4.22ミリモル)を1-メチル-2-ピロリジノン(8ml)中に混合して得た溶液に2-((2-メトキシエチル)アミノ)エタノール(750mg,6.29ミリモル)を加えた。本混合物を80℃で1.5時間攪拌し、冷却し、シリカゲルカラムによるクロマトグラフィー〔ジクロロメタン、ジクロロメタン:メタノール(96:4～92:8)で連続的に溶離〕によって精製して、N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(600mg,収率53%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 9.0 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.28 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 538 $(M+H)^+$.

【０３９０】

b) N-(3-フルオロフェニル)-2-{3-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(2-メトキシエチル)アミノ]プロポキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(540mg,1ミリモル)とテトラゾール(200mg,3ミリモル)をジメチルホルムアミド(5ml)中に混合して得た溶液に、ジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト(0.56ml,2ミリモル)を20℃にて2時間にわたって徐々に加えた。本混合物を0℃に冷却し、過酸化水素(9.0N,0.33ml,2.93ミリモル)を徐々に加え、周囲温度にて12時間攪拌した。反応混合物に、0℃にてメタ重亜硫酸ナトリウム(1.14g,6ミリモル)の水(12ml)溶液を加え、ゆっくりと周囲温度に加温した。溶媒を蒸発除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー〔ジクロロメタン:アンモニア含有メタノール(3.0N)(96:4～94:6)で溶離〕によって生成して、ジ-tert-ブチル2-[[3-({4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル](2-メトキシエチル)アミノ]エチルホスファート(220mg,収率30%)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6, TFA) : 8.98 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.44 (s, 18H) :

MS (+ve ESI) : 730 $(M+H)^+$.

【０３９１】

実施例45-表4における化合物45-二水素リン酸2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](プロピル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(550mg,0.74ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表4における化合物45(504mg,収率96%)を二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.95 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 0.90 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 634 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 632 $(M-H)^-$.

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブ

チル](プロピル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３９２】

a) 水素化ナトリウム(オイル中60%分散液14.6g,366ミリモル)をジメチルアセトアミド(200ml)中に混合して得た懸濁液中に、攪拌しながら0℃にて1,4-ジヒドロキシブタン(33.0ml,366ミリモル)を10分で加え、反応混合物を15分攪拌してから60℃に加熱した。7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(10.0g,61.0ミリモル)のジメチルアセトアミド(60ml)溶液を5分で加え、反応混合物を110℃でさらに5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、氷(500g)上に注ぎ、ブライン(500ml)と5.0N塩酸(pH<6になるまで)で処理した。生成した固体を吸引濾過によって採取し、水とジエチルエーテルで洗浄し、ジメチルアセトアミド(100ml)中に溶解した。反応混合物を濾過し、濾液から減圧にて溶媒を蒸発除去し、減圧乾燥後に7-(4-ヒドロキシ-ブトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(5.88g,収率41%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 8.15 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H) :

MS (+ve ESI) : 235 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 233 $(M-H)^-$.

【０３９３】

b) 7-(4-ヒドロキシ-ブトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン(4.86g,20.0ミリモル)を塩化チオニル(50ml)中に混合して得た懸濁液に、攪拌しながらジメチルホルムアミド(0.5ml)を加え、反応混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、減圧にて過剰の塩化チオニルを蒸発除去し、残留物をトルエン(2×50ml)と共に共沸蒸留してから、ジメチルアセトアミド(50ml)中に溶解した。5-アミノ-1H-ピラゾール-3-酢酸(2.82g,20ミリモル)とジオキサン中4.0N塩酸(5.0ml,20ミリモル)を加え、反応混合物を90℃で40分攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水(550ml)中に注ぎ込み、40%水酸化ナトリウム水溶液でpH>12に酸性化した。反応混合物を濾過し、濾液をpH<4.8に酸性化し、沈殿した固体を吸引濾過によって採取して、(3-{[7-(4-クロロブトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(7.07g,収率91%)を淡橙色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.45 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.90 (m, 4H) :

MS (+ve ESI) : 376 $(M+H)^+$,

MS (-ve ESI) : 374 $(M-H)^-$.

【０３９４】

c) 2,3-ジフルオロアニリン(2.88g,22.3ミリモル)と(3-{[7-(4-クロロブトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(6.97g,18.6ミリモル)をピリジン(100ml)中に混合して得た懸濁液に、攪拌しながら0℃にてオキシ塩化リン(1.8ml,19.5ミリモル)を加えた。反応混合物を0℃で2.5時間攪拌し、追加のオキシ塩化リン(0.3ml)を加え、反応混合物を18時間で周囲温度に加温した。酢酸エチル(200ml)とジエチルエーテル(100ml)を加え、反応混合物を攪拌し、粘着性の固体を濾過によって採取してから水(300ml)中に懸濁した。希アンモニア水をpH>7になるまで加え、生成した固体を吸引濾過によって採取した。得られた固体を水で、次いでアセトニトリルで洗浄し、次いで減圧にて長時間乾燥して、2-(3-{[7-(4-クロロブトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)アセトアミド(7.6g,収率84%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) :

MS (+ve ESI) : 487 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 485 $(M-H)^-$.

【０３９５】

d) 2-(プロピルアミノ)エタノール(765mg,7.40ミリモル)と2-(3-{[7-(4-クロロブトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(2,3-ジフルオロフェニル)ア

セトアミド(1.20g,2.47ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例28fに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[プロピル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドを褐色固体(625mg,収率46%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.3 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 6.58 (br, s, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.81 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 554 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 552 $(M-H)^-$.

【０３９６】

e) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(540mg,0.98ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](プロピル)アミノ]エチルホスファート(566mg,収率78%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.3 (s, 1H), 10.18 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 0.85 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 746 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 744 $(M-H)^-$.

【０３９７】

実施例46-表4における化合物46-二水素リン酸2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](エチル)アミノ]エチル-の製造

ジ(tert)ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](エチル)アミノ]エチルホスファート(386mg,0.53ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表4における化合物46(340mg,収率93%)を白色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.97 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 1.25 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 619 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 617 $(M-H)^-$.

【０３９８】

出発物質として使用したジ(tert)ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](エチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０３９９】

a) 2-(エチルアミノ)エタノール(468mg,5.25ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例45dに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(443mg,収率47%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.25 (br s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 6.58 (br s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 540 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 538 $(M-H)^-$.

【０４００】
b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(385mg,0.71ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert)ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](エチル)アミノ]エチルホスファート(393mg,収率75%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 0.97 (t, 3H) :
MS (+ve ESI) : 732 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 730 $(M-H)^-$.
【０４０１】
実施例47-表4における化合物47-二水素リン酸{(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造
ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(464mg,0.62ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表4における化合物47(400mg,収率91%)をオフホワイト色の二塩酸塩として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.95 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.2 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.7 - 2.1 (m, 7H) :
MS (+ve ESI) : 631 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) :630 $(M-H)^-$
【０４０２】
出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。
【０４０３】
a) D-プロリノール(530mg,5.25ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例45dに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(516mg,収率54%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.25 (br s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.6 (br s, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.6 (m, 5H) :
MS (+ve ESI) : 552 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 550 $(M-H)^-$.
【０４０４】
b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(450mg,0.82ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2R)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(470mg,収率77%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.3 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.18

(m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.62 (m, 5H), 1.38 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 744 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 742 $(M-H)^-$.

【０４０５】

実施例48-表4における化合物48-二水素リン酸2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](メチル)アミノ]エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](メチル)アミノ]エチルホスファート(250mg,0.35ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表4における化合物48(263mg,収率100%)をオフホワイト色の二塩酸塩として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.95 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.85 (m, 4H) :
MS (+ve ESI) : 605 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 603 $(M-H)^-$.

【０４０６】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](メチル)アミノ]エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０４０７】

a) 2-(メチルアミノ)エタノール(394mg,5.25ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例45dに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(536mg,収率58%)として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 10.25 (br s, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.58 (br s, 1H), 4.3 (br s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 2H) :
MS (+ve ESI) : 526 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 524 $(M-H)^-$.

【０４０８】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(460mg,0.88ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-[[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル](メチル)アミノ]エチルホスファート(368mg,収率59%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (s, 1H), 10.17 (m, 2H), 8.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.18 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 18H) :
MS (+ve ESI) : 718 $(M+H)^+$
MS (-ve ESI) : 716 $(M-H)^-$.

【０４０９】

実施例49-表4における化合物49-二水素リン酸{(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチル-の製造

ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソ

エチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(386mg,0.53ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表4における化合物49(340mg,収率93%)をオフホワイト色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.7 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.75 - 2.1 (m, 7H) :

MS (+ve ESI) : 630 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 632 $(M-H)^-$.

【０４１０】

出発物質として使用したジ(tert-ブチル){(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファートは下記のようにして得た。

【０４１１】

a) L-プロリノール(530mg,5.25ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例45dに記載の反応と類似の反応により、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミドをオフホワイト色の固体(550mg,収率57%)として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.38 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.62 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.58 (m, 5H) :

MS (+ve ESI) : 552 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 550 $(M-H)^-$.

【０４１２】

b) N-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-{3-[(7-{4-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ブトキシ}-キナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}アセトアミド(340mg,0.62ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ(tert-ブチル){(2S)-1-[4-({4-[(5-{2-[(2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)ブチル]ピロリジン-2-イル}メチルホスファート(328mg,収率71%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.30 (br s, 1H), 10.15 (s, 2H), 8.48 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 6.75 (br s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.60 (m, 5H), 1.38 (s, 18H) :

MS (+ve ESI) : 744 $(M+H)^+$

MS (-ve ESI) : 742 $(M-H)^-$.

【０４１３】

実施例50-表5における化合物50-二水素リン酸2-{エチル[3-({6-フルオロ-4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチル-の製造

ジ-tert-ブチル2-{エチル[3-({6-フルオロ-4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(275mg,0.38ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例1に記載の反応と類似の反応により、表5における化合物50(260mg,収率100%)をオフホワイト色の二塩酸塩として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.0 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.31 (t

, 3H) :
MS (+ve ESI) : 606 $(M+H)^+$.

【０４１４】

出発物質として使用したジ-tert-ブチル2-{エチル[3-({6-フルオロ-4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファートは下記のようにして得た。

【０４１５】

a) 水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液1.6g,40.0ミリモル)をジメチルホルムアミド(50ml)中に混合して得た懸濁液に、攪拌しながら0℃にてベンジルアルコール(4.27g,39.5ミリモル)を滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌してから、6,7-ジフルオロキナゾリン-4(1H)-オン(3.60g,19.8ミリモル)を加え、反応混合物を60℃で2時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水(200ml)中に注ぎ込み、生成した固体を吸引濾過によって採取した。固体を減圧乾燥して、7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキナゾリン-4(1H)-オン(4.45g,収率83%)を淡褐色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.24 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 5.35 (s, 2H).

【０４１６】

b) 7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキナゾリン-4(1H)-オン(2.00g,7.41ミリモル)をオキシ塩化リン(20ml)中に溶解し、反応混合物を90分加熱還流した。反応混合物を冷却し、トルエン(2×50ml)と共に共沸蒸留し、ジクロロメタン(5ml)中に溶解した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧にて溶媒を蒸発除去し、次いで減圧乾燥して、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-フルオロキナゾリン(1.50g,収率71%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 8.93 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 5.32 (s, 2H).

【０４１７】

c) 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-フルオロキナゾリン(1.20g,4.16ミリモル)と2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(0.97g,4.15ミリモル)との混合物を2-プロパノール(20ml)中にて2時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、生成した固体を吸引濾過によって採取した。減圧にて長時間乾燥して、2-(3-{[7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(2.00g,収率92%)を淡黄色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.72 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.32-7.50 (m, 5H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.84 (s, 2H) :
MS (+ve ESI) : 487 $(M+H)^+$.

【０４１８】

d) 2-(3-{[7-(ベンジルオキシ)-6-フルオロキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(塩酸塩)(1.95g,3.74ミリモル)のトリフルオロ酢酸(20ml)溶液を7時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、トリフルオロ酢酸を減圧にて除去した。残留物をジエチルエーテル(2×25ml)と共にすりつぶして、2-{3-[(6-フルオロ-7-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(2.00g,収率100%)を淡黄色固体として得た。
MS (+ve ESI) : 397 $(M+H)^+$.

【０４１９】

e) 2-{3-[(6-フルオロ-7-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(2.09g,4.10ミリモル)と3-ブロモ-1-クロロプロパン(0.44ml,4.5ミリモル)をジメチルホルムアミド(20ml)中に混合して得た溶液に、攪拌しながら炭酸セシウム(2.67g,8.2ミリモル)を加え、反応混合物を70℃で1時間加熱した

。反応混合物を周囲温度に冷却し、水(150ml)中に注ぎ込み、生成した固体を吸引濾過によって採取した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(3～8%メタノール:ジクロロメタンで溶離)で精製し、減圧にて溶媒を蒸発除去して、2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-フルオロキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.10g,収率57%)を淡黄色固体として得た。

MS (+ve ESI) : 473 $(M+H)^+$.

【０４２０】

f) 2-(エチルアミノ)エタノール(282mg,3.17ミリモル)と2-(3-{[7-(3-クロロプロポキシ)-6-フルオロキナゾリン-4-イル]アミノ}-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(500mg,1.06ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例45dに記載の反応と類似の反応により、2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(408mg,収率73%)をオフホワイト色の固体として得た。

^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 12.40 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.28 (m, 3H), 3.75 (br s, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.50 (m, 4H under DMSO), 1.91 (m, 2H), 0.98 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 526 $(M+H)^+$.

【０４２１】

g) 2-{3-[(7-{3-[エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(266mg,0.51ミリモル)からスタートしたこと以外は、実施例6cに記載の反応と類似の反応により、ジ-tert-ブチル2-{エチル[3-({6-フルオロ-4-[(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-キナゾリン-7-イル}オキシ)プロピル]アミノ}エチルホスファート(288mg,収率79%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 12.70 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.76 (m, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.48 (s, 18H), 1.05 (t, 3H) :

MS (+ve ESI) : 718 $(M+H)^+$.

【０４２２】

工程50cにおいて使用した2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミドは下記のように製造した。

【０４２３】

h) (3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)酢酸(3.00g,21.3ミリモル)とピリジン(3.80ml,46.7ミリモル)をジメチルホルムアミド(25ml)中に混合して得た溶液に、0℃にてトリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル(11.9g,42.5ミリモル)を滴下した。反応混合物を90分で周囲温度に加温してから3-フルオロアニリン(4.10ml,42.5ミリモル)を加えた。反応混合物を周囲温度で2.5時間攪拌してから0.2Nの塩酸中に注ぎ込み、ジクロロメタン(3×50ml)で抽出した。過剰のジエチルエーテルを加えることにより2,2,2-トリフルオロ-N-(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(2.08g,収率30%)の沈殿を起こさせ、これを淡橙色の固体として単離した。

MS (+ve ESI) : 331 $(M+H)^+$.

【０４２４】

i) 2,2,2-トリフルオロ-N-(5-{2-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(3.10g,9.4ミリモル)をメタノール(25ml)と2.0N塩酸(20ml,40ミリモル)中に混合して得た溶液を50℃で2.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、固体の炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、次いで固体が沈殿し始めるまで減圧にて濃縮した。生成した固体を吸引濾過によって採取し、減圧にて長時間乾燥することによって、2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.0

5g,収率48%)を淡褐色固体として得た。
^{1}H-NMR (DMSO d_6) : 11.25 (br s, 1H), 10.30 (br s 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.48 (s, 2H).

フロントページの続き

(74)代理人 100135415
弁理士 中濱 明子
(72)発明者 ヘロン，ニコラ・マードック
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー
(72)発明者 ユング，フレドリック・アンリ
フランス国エフ－５１６８９ ランス，セデックス ２，ベペ １０５０，ゼッド・イ・ラ・ポンペール，アストラゼネカ・ファーマ
(72)発明者 パスケ，ジョルジュ・ルネ
フランス国エフ－５１６８９ ランス，セデックス ２，ベペ １０５０，ゼッド・イ・ラ・ポンペール，アストラゼネカ・ファーマ
(72)発明者 モートロック，アンドリュー・オースティン
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA38 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20
4H050 AA01 AB20 AB28