

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-505873

(P2007-505873A)

(43) 公表日 平成19年3月15日(2007.3.15)

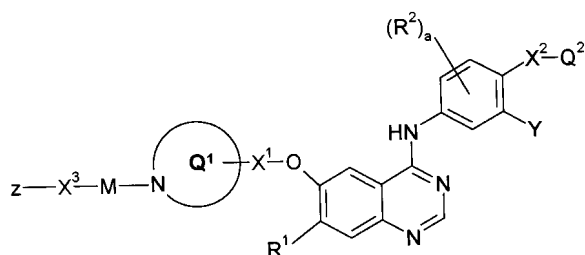
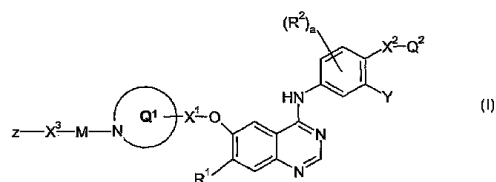
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 417/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/14	
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 138 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-526684 (P2006-526684)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成16年9月14日 (2004. 9. 14)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月16日 (2006. 5. 16)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/003931		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02005/026151	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005. 3. 24)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	03292279.1	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成15年9月16日 (2003. 9. 16)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(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】 チロシンキナーゼ阻害剤としてのキナゾリン誘導体

## (57) 【要約】

ヒトなどの温血動物において、erbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害のみにより、または一部がその阻害により得られる抗増殖効果を得るのに使用するための、式 (I) のキナゾリン誘導体 (置換基は明細書中に定めたものである)。



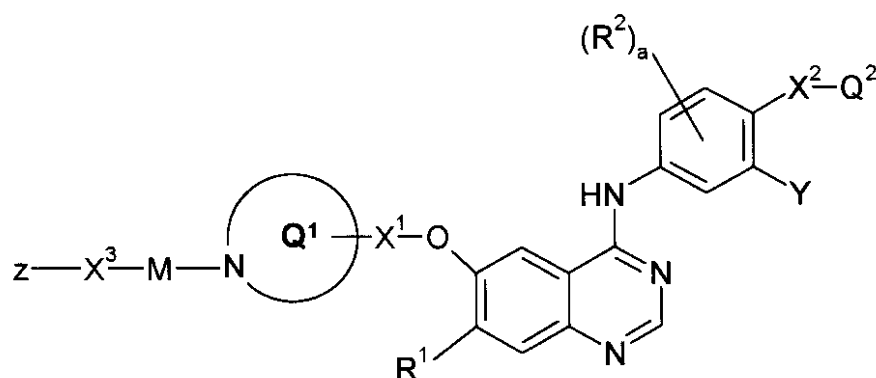
式 I

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I のキナゾリン誘導体：

## 【化 1】



I

10

またはその医薬的に許容できる塩

[ 式中：

20

$R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1 - 6 C) アルコキシ、(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシおよび (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N( $R^3$ )、CO、CON( $R^3$ )、N( $R^3$ )CO、SO<sub>2</sub>N( $R^3$ ) および N( $R^3$ )SO<sub>2</sub> から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^3$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

$R^1$  置換基内の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基はいずれも、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ；

30

Y は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

40

a は、0、1、2、3 または 4 であり；

各  $R^2$  は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

$X^2$  は、直接結合であるか、あるいは O、S、OC( $R^4$ )<sub>2</sub>、SC( $R^4$ )<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>、N( $R^4$ )、CO および N( $R^4$ )C( $R^4$ )<sub>2</sub> から選択され、各  $R^4$  は同一でも異なってもよく、水素または (1 - 6 C) アルキルから選択され、 $Q^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 8 C) アルケニル、(2 - 8 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、

50

(2 - 6 C) アルケニルオキシ、(2 - 6 C) アルキニルオキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、(3 - 6 C) アルケノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (3 - 6 C) アルケノイルアミノ、(3 - 6 C) アルキノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (3 - 6 C) アルキノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：

$$-X^4-R^5$$

から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいはO、COおよびN( $R^6$ )から選択され、 $R^6$  は水素または(1 - 6 C) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲン - (1 - 6 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 6 C) アルキル、カルボキシ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシ - (1 - 6 C) アルキル、シアノ - (1 - 6 C) アルキル、アミノ - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシカルボニルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N, N - ジ - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ - (1 - 6 C) アルキルまたは(1 - 6 C) アルコキシカルボニル - (1 - 6 C) アルキル、

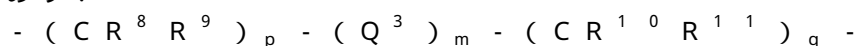
$-X^2-Q^2$  内の任意の $CH_2$  または $CH_3$  基は、場合により各 $CH_2$  または $CH_3$  基上に、1個以上(たとえば1、2または3個)のハロゲンもしくは(1 - 6 C) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルアミノおよびジ - [(1 - 4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基をもつことができ、

$X^1$  は、直接結合または $C(R^7)_2$  であり、各 $R^7$  は同一でも異なってもよく、水素および(1 - 4 C) アルキルから選択され；

環 $Q^1$  は、4、5、6または7員飽和または部分不飽和ヘテロサイクリル基であり、1個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらにO、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を含み、この環は環炭素により基 $X^1$  に結合し；

Mは、COおよび $SO_2$  から選択され；

$X^3$  は、次式の基であり：



ここで、mは0または1であり、pは0、1、2、3または4であり、qは0、1、2、3または4であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および(1 - 6 C) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、(3 - 7 C) シクロアルキレンおよび(3 - 7 C) シクロアルケニレンから選択され；

Zは、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 -

10

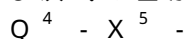
20

30

40

50

6 C) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、 $N(R^{12})$ 、 $SO_2$  および  $SO_2N(R^{12})$  から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

Z、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の C 任意の  $H_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび  $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、 $SO_2$  および  $N(R^{15})$  から選択され、 $R^{15}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび  $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、1 または 2 個のオキシまたはチオキシ置換基をもつことができる】。

#### 【請求項 2】

$R^1$  は、水素、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^3)$ 、CO、 $CON(R^3)$ 、 $N(R^3)CO$ 、SO

$_2 N(R^3)$  および  $N(R^3)SO_2$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^3$  は、水素または  $(1-6C)$  アルキルであり、

$R^1$  置換基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1個以上のハロゲンもしくは  $(1-6C)$  アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができる：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、 $(1-6C)$  アルコキシ、 $(1-6C)$  アルキルチオ、 $(1-6C)$  アルキルスルフィニル、 $(1-6C)$  アルキルスルホニル、 $(1-6C)$  アルキルアミノ、ジ- $[(1-6C)$  アルキル]アミノ、 $(1-6C)$  アルコキシカルボニル、 $N-(1-6C)$  アルキルカルバモイル、 $N$ ,  $N$ -ジ- $[(1-6C)$  アルキル]カルバモイル、 $(2-6C)$  アルカノイル、 $(2-6C)$  アルカノイルオキシ、 $(2-6C)$  アルカノイルアミノ、 $N-(1-6C)$  アルキル- $(2-6C)$  アルカノイルアミノ、 $N-(1-6C)$  アルキルスルファモイル、 $N$ ,  $N$ -ジ- $[(1-6C)$  アルキル]スルファモイル、 $(1-6C)$  アルカンスルホニルアミノおよび  $N-(1-6C)$  アルキル- $(1-6C)$  アルカンスルホニルアミノ、  
請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

10

【請求項 3】

$X^2$  が  $CO$  または  $SO$  である場合、 $M$  は  $CO$  ではない、請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 4】

$R^1$  は、水素、 $(1-6C)$  アルコキシ、シクロプロピル- $(1-4C)$  アルコキシ、シクロブチル- $(1-4C)$  アルコキシ、シクロペンチル- $(1-4C)$  アルコキシおよびシクロヘキシル- $(1-6C)$  アルコキシから選択され、

20

$R^1$  置換基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1個以上のフルオロもしくはクロロ置換基、またはヒドロキシ、メトキシおよびエトキシから選択される置換基をもつことができる、  
請求項 1 または 3 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 5】

$R^1$  は、水素、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシおよび 2, 2, 2-トリフルオロエトキシから選択される、請求項 4 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

30

【請求項 6】

$R^1$  は水素および  $(1-3C)$  アルコキシから選択される、請求項 4 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 7】

$R^1$  は水素である、請求項 6 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 8】

$R^1$  はメトキシである、請求項 6 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 9】

$Y$  は水素、ハロゲン、 $(1-4C)$  アルキル、 $(1-4C)$  アルコキシおよび  $(2-4C)$  アルキニルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

40

【請求項 10】

$Y$  は水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシおよびエチニルから選択される、請求項 9 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 11】

$Y$  はハロゲンである、請求項 9 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 12】

$a$  は 0 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 13】

50

$X^2$  は O、S および  $OC(R^4)_2$  から選択され、各  $R^4$  は独立して水素または (1 - 4 C) アルキルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 14】

$X^2$  は O、S および  $OCH_2$  から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 15】

$X^2$  は O である、請求項 14 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 16】

$X^2$  は S である、請求項 14 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

10

【請求項 17】

$X^2$  は  $OCH_2$  である、請求項 14 に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 18】

$Q^2$  はフェニルおよび 5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 8 C) アルケニル、(2 - 8 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(2 - 6 C) アルケニルオキシ、(2 - 6 C) アルキニルオキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、(3 - 6 C) アルケノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (3 - 6 C) アルケノイルアミノ、(3 - 6 C) アルキノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (3 - 6 C) アルキノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



20

30

から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および  $N(R^6)$  から選択され、 $R^6$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲノ - (1 - 6 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 6 C) アルキル、カルボキシ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシ - (1 - 6 C) アルキル、シアノ - (1 - 6 C) アルキル、アミノ - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシカルボニルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N、N - ジ - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ - (1 - 6 C) アルキルまたは (1 - 6 C) アルコキシカルボニル - (1 - 6 C) アルキル、

40

-  $Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲノもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルアミノおよびジ - [(1 - 4

50

C) アルキルアミノ] から選択される置換基をもつことができる、  
請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 19】

$Q^2$  は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリル、1 H - イミダゾリル、1 H - ピラゾリル、1, 3 - オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記の請求項 18 に定める同一でも異なってもよい 1 個以上の置換基をもつことができる、

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 20】

$Q^2$  はフェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリルから選択され、 10

$Q^2$  は、場合により、前記の請求項 18 に定める同一でも異なってもよい 1 個以上の置換基をもつことができる、

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 21】

$Q^2$  はフェニル、2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、(1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 4 C) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができる

請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。 20

【請求項 22】

$Q^2$  は 2 - ピリジル、6 - メチル - ピリド - 3 - イル、3 - フルオロフェニル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 23】

$X^1$  は直接結合および  $CH_2$  から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 24】

$Q^1$  は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルから選択され、 30

$Q^1$  は、環炭素原子により基  $X^1 - O$  に結合し、

$Q^1$  は、場合により、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルバモイル、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルカルバモイルおよび  $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内の任意のヘテロサイクリル基は、場合によりオキソ置換基をもつことができる、  
請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 25】

$Q^1$  は、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

$Q^1$  は、環炭素原子により基  $X^1 - O$  に結合し、 40

$Q^1$  は、場合により、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルバモイル、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルカルバモイルおよび  $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内の任意のヘテロサイクリル基は、場合によりオキソ置換基をもつことができる、  
請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 26】

$Q^1$  は、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、(1 - 4 C) ア 50

ルキル、(1-4C)アルコキシ、 $\underline{N}$ -(1-4C)アルキルカルバモイルおよび $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$ -ジ-[ (1-4C)アルキル ]カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい1個以上の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

請求項1~25のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

【請求項27】

MはCOである、請求項1~26のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

【請求項28】

MはSO<sub>2</sub>である、請求項1~26のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

10

【請求項29】

$X^3$  は式-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>q</sub>-の基であり、qは1、2、3または4であり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ同一でも異なってもよく、水素および(1-6C)アルキルから選択され、

$X^3$  基内の任意のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2個の炭素原子に結合した任意のCH<sub>2</sub>基または1個の炭素原子に結合した任意のCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシから選択される置換基をもつことができる、

請求項1~28のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

20

【請求項30】

$X^3$  は、式-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CH<sub>2</sub>)-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-および-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-の基から選択され、

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および(1-6C)アルキルから選択され、ただし $X^3$ 中のR<sup>8</sup>またはR<sup>9</sup>基のうち少なくとも1つは(1-6C)アルキルであり、

$X^3$  基内の任意のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2個の炭素原子に結合した任意のCH<sub>2</sub>基または1個の炭素原子に結合した任意のCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシから選択される置換基をもつことができる、

請求項1~29のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

30

【請求項31】

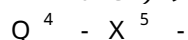
$X^3$  は式-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-の基から選択され、qは1、2または3である、請求項1~30のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

【請求項32】

$X^3$  は-CH<sub>2</sub>-である、請求項1~31のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体。

【請求項33】

Zは、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[ (1-6C)アルキル ]アミノ、(1-6C)アルコキシ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいはO、N(R<sup>1 2</sup>)、SO<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>N(R<sup>1 2</sup>)から選択され、R<sup>1 2</sup>は水素または(1-6C)アルキルであり、 $Q^4$ は(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-4C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-4C)アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル-(1-4C)アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、pおよびqがすべて0である場合、Zはヘテロサイクリルであり、

40

50



Z 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>1 3</sup>)、CO、-C=C- および -C-C- から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、ここで R<sup>1 3</sup> は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の CH<sub>2</sub> 基以外の任意の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基は、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

10

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：

20



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上の置換基をもつことができ、

ここで、X<sup>6</sup> は直接結合であるか、あるいは O、CO、SO<sub>2</sub> および N(R<sup>1 5</sup>) から選択され、R<sup>1 5</sup> は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、R<sup>1 4</sup> は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

30

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる、

請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

#### 【請求項 34】

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、ジ - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルコキシおよび (1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルコキシから選択される、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

40

#### 【請求項 35】

Z は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ、N - (2 - メトキシエチル) アミノ、ジメチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、ジ - エチルアミノ、N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (2 -

50

ヒドロキシエチル) - N - エチルアミノ、N , N - ジ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ、N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルアミノ、N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - エチルアミノ、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから選択され、

Z 内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる、

請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。

【請求項 3 6】

Z は、水素、ヒドロキシおよびジメチルアミノから選択される、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体。 10

【請求項 3 7】

下記のいずれかから選択されるキナゾリン誘導体：

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール；

2 - ( ( 2 S ) - 2 - { [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] メチル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { ( 2 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピロリジン - 2 - イル } メトキシ ) キナゾリン - 4 - アミン； 20

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール；

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール； 30

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン； 40

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } キナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - 50

アミン；

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

10

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

20

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

30

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル ] メトキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール；

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール；

40

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン；

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール；

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピ

50

ラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - エチニル - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - ( 4 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

2 - { 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル) オキシ ] アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ; および

2 - ( 3 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル ] オキシ } アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を、医薬的に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。

#### 【請求項 39】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 40】

ヒトなどの温血動物において、抗増殖効果が e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害のみにより、または一部がその阻害により得られるものである抗増殖効果を得るのに使用するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 41】

ヒトなどの温血動物において e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得るのに使用するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【請求項 42】

ヒトなどの温血動物において選択的な e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得るのに使用するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩。

10

20

30

40

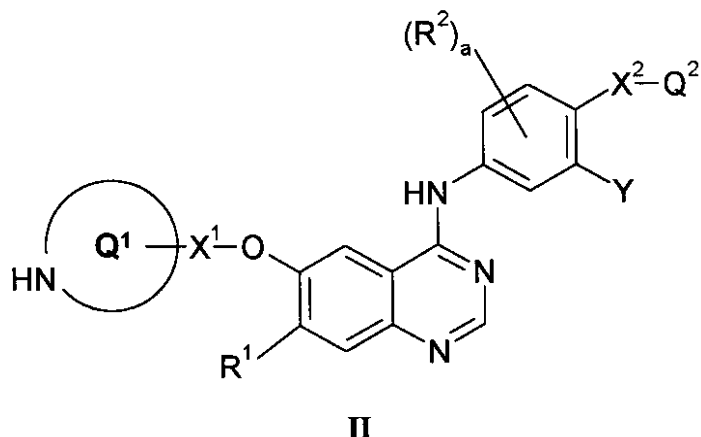
50

## 【請求項 43】

請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を製造するための、下記を含む方法：

方法 (a) M が CO である式 I の化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式 I I のキナゾリン：

## 【化 2】



(式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y$ 、 $a$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) を、式 I I I のカルボン酸またはその反応性誘導体：



I I I

(式中の  $Z$  および  $X^3$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と結合させる；または

方法 (b) 好都合には適切な塩基の存在下で、方法 (a) に関して前記に定めた式 I I のキナゾリンを、式 I V の化合物：

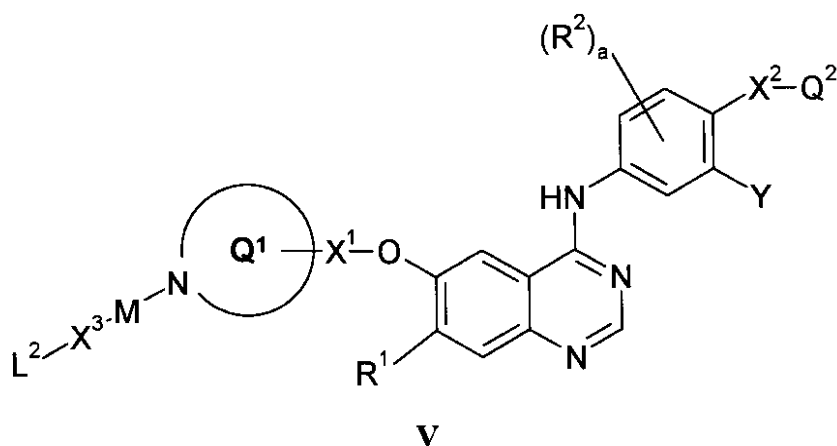


I V

(式中の  $L^1$  は置換可能な基であり、 $Z$ 、 $X^3$  および  $M$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と反応させる；

方法 (c)  $Z$  が窒素により  $X^3$  に結合している式 I の化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式 V の化合物：

## 【化 3】

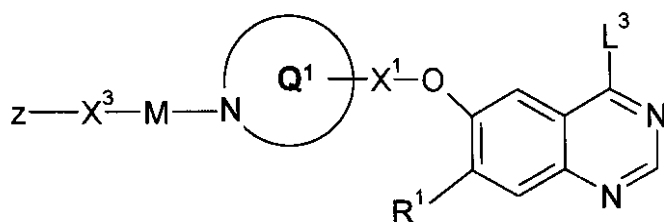


(式中の  $L^2$  は置換可能な基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $Y$ 、 $M$ 、 $a$ 、 $Q^1$

および  $Q^2$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) を、式 Z H の化合物 ( 式中の Z は請求項 1 に定めたものであり、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) と反応させる ; または

方法 ( d ) 好都合には適切な塩基の存在下で、式 V I のキナゾリン :

【化 4】

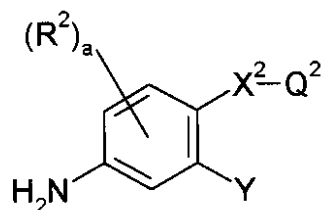


VI

10

( 式中の  $L^3$  は置換可能な基であり、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^3$ 、Z および  $Q^1$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) を、式 V I I の化合物 :

【化 5】



VII

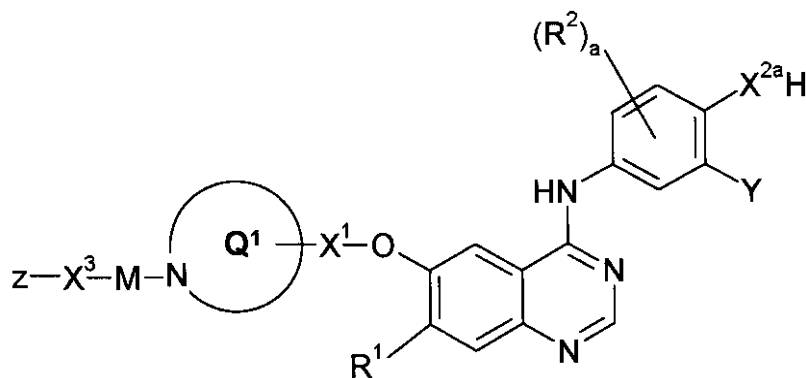
20

( 式中の  $R^2$ 、 $a$ 、 $X^2$ 、 $Q^2$  および Y は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) と反応させる ; または

方法 ( e )  $X^2$  が  $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$  または  $N(R^4)C(R^4)_2$  である式 I の化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式 V I I I のキナゾリン :

30

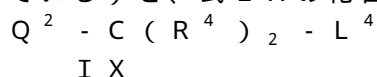
【化 6】



VIII

40

( 式中の  $X^{2a}$  は O、S または  $N(R^4)$  であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、M、Z、Y、 $a$  および  $Q^1$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) を、式 I X の化合物 :

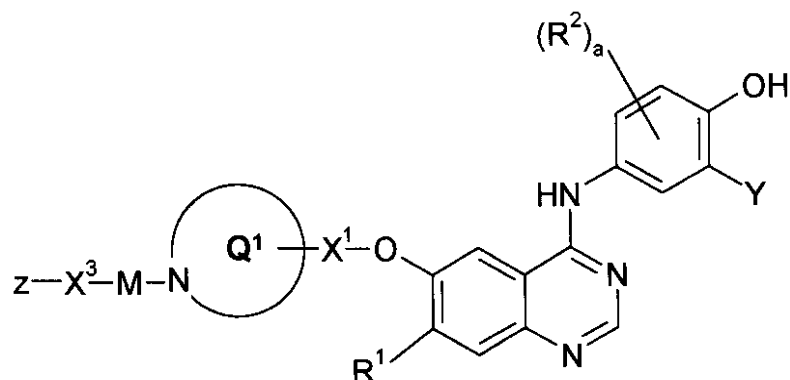


50

(式中の  $L^4$  は置換可能な基であり、 $Q^2$  および  $R^4$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と反応させる; または

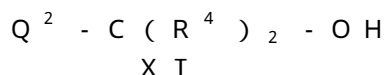
方法 (f)  $X^2$  が  $OC(R^4)_2$  である式 I の化合物を製造するために、式 X のキナゾリン:

【化 7】



X

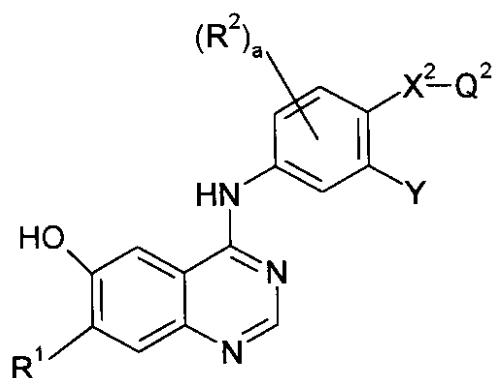
(式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、M、Z、Y、a および  $Q^1$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) を、式 X I



(式中の  $Q^2$  および  $R^4$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と結合させる; または

方法 (g) 式 X I I のキナゾリン化合物:

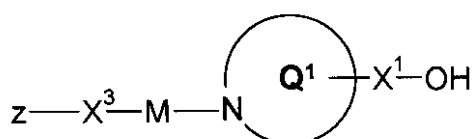
【化 8】



XII

(式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^2$ 、a および Y は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) を、式 X I I I のアルコール:

【化 9】



XIII

(式中の  $X^1$ 、 $X^3$ 、M、Z および  $Q^1$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と結合させる; または

10

20

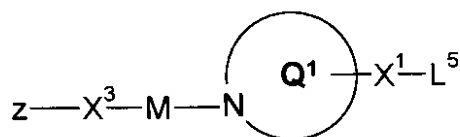
30

40

50

方法 (h) 好都合には適切な塩基の存在下で、方法 (g) に関して前記に定めた式 X I I のキナゾリンを、式 X I V の化合物：

【化 1 0】



XIV

10

(式中の  $L^5$  は置換可能な基であり、 $X^1$ 、 $X^3$ 、M および Z ならびに  $Q^1$  は請求項 1 に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と反応させる；

次いで必要であれば：

(i) 式 I のキナゾリン誘導体を式 I の他のキナゾリン誘導体に変換する；

(ii) 存在する任意の保護基を好都合な手段で除去する；

(iii) 医薬的に許容できる塩を形成する。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

20

本発明は、抗腫瘍活性をもち、したがってヒトまたは動物の身体を処置するのに有用な、特定の新規なキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩類に関する。本発明はまた、それらのキナゾリン誘導体の製造方法、それらを含む医薬組成物、および療法におけるそれらの使用、たとえばヒトなどの温血動物の充実性腫瘍疾患の予防または治療に用いる医薬の製造におけるそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

細胞増殖の調節異常から起きる乾癬および癌などの疾患に対する現在の治療方式の多くは、DNA合成および細胞増殖を阻害する化合物を使用する。現在のところ、そのような治療に用いられる化合物は細胞に対して全般的に有毒ではあるが、腫瘍細胞など急速に分裂している細胞に対するそれらの高い効果が有益となりうる。これらの細胞毒性抗腫瘍薬を得るための別の方策、たとえば細胞信号伝達経路の選択的阻害剤が現在開発されつつある。これらのタイプの阻害剤は、腫瘍細胞に対して高選択性の作用を示す可能性をもつと思われる、したがってその療法が目的外の作用をもつ確率を低下させると思われる。

30

【0 0 0 3】

真核細胞は、生物体内の細胞間の連絡を可能にする多種多様な細胞外信号に絶えず応答している。これらの信号が、細胞内で増殖、分化、アポトーシスおよび運動性を含めた広範な物理的応答を調節する。細胞外信号は、増殖因子ならびにパラクリン(傍分泌)因子および内分泌因子を含めた多種多様な可溶性因子の形をとる。これらのリガンドは、特異的な膜貫通受容体に結合することにより細胞外信号を細胞内信号伝達経路に統合し、したがって細胞膜を越えてその信号を伝達し、個々の細胞をその細胞外信号に応答させる。これらの信号伝達プロセスの多くは、これらの多様な細胞応答を促進する可逆的なタンパク質リン酸化プロセスを利用している。標的タンパク質のリン酸化状態は、哺乳動物ゲノムがコードする全タンパク質の約1/3の調節に関与する特異的なキナーゼおよびホスファターゼにより調節される。リン酸化はこのように信号伝達プロセスにおける重要な調節機序であるので、これらの細胞内経路の乱れが異常な細胞増殖および分化をもたらし、したがって細胞トランスフォーメーションを促進することは意外ではない(Cohen et al, *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 459-465に概説)。

40

【0 0 0 4】

これらのキナーゼの多くが構成的に活性な形に変異すること、および/または過剰発現すると多様なヒト細胞のトランスフォーメーションをもたらすことが、広く示されている

50



。これらの変異形および過剰発現形のキナーゼが大きな割合のヒト腫瘍に存在する(Kolibaba et al, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248に概説)。チロシンキナーゼは多様な組織の増殖および分化において基本的な役割をもつので、新規な抗癌療法の開発に際してこれらの酵素に多くの注目が向けられた。この酵素ファミリーは2グループに分類される - 受容体型および非受容体型チロシンキナーゼ、たとえばそれぞれEGF受容体およびSRCファミリー。ヒトゲノムプロジェクトを含めた多数の研究の結果から、ヒトゲノム中に約90種類のチロシンキナーゼが同定され、これらのうち58種類は受容体型、32種類は非受容体型である。これらは、20の受容体型チロシンキナーゼサブファミリーおよび10の非受容体型チロシンキナーゼサブファミリーに小分類できる(Robinson et al, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557)。

10

#### 【0005】

受容体型チロシンキナーゼは、細胞複製を開始する細胞分裂信号の伝達に際して特に重要である。細胞膜を貫通しているこれらの大型糖タンパク質は、それらの特異的リガンド(たとえば、EGF受容体に対する上皮増殖因子(EGF))に対する細胞外結合ドメインをもつ。リガンドが結合すると、その受容体の細胞内部分によりコードされる受容体キナーゼ酵素活性が活性化される。この活性により標的タンパク質中の鍵チロシンアミノ酸がリン酸化され、その結果、その細胞の細胞膜を越えて増殖信号が伝達される。

#### 【0006】

erbBファミリーの受容体型チロシンキナーゼにはEGFR、erbB2、erbB3およびerbB4が含まれ、これらはしばしば腫瘍細胞の増殖および生存の推進に与ることが知られている(Olayioye et al., *EMBO J.*, 2000, 19, 3159に概説)。これを行う可能性のある1機序はタンパク質レベルでの受容体過剰発現によるものであり、これは一般に遺伝子増幅の結果として起きる。これは多くの一般的なヒト癌に観察されている(Klapper et al., *Adv. Cancer Res.*, 2000, 77, 25に概説)：たとえば胸部癌(Sainsbury et al., *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin et al., *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon et al., *Science*, 1989, 244, 707; Klijn et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73; 概説：Salomon et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183)、腺癌を含めた非小細胞性肺癌(NSCLC) (Cerny et al., *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi et al., *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850)および他の肺癌(Hendler et al., *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603)、膀胱癌(Neal et al., *Lancet*, 1985, 366; Chow et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhau et al., *Mol. Carcinog.*, 3, 254)、食道癌(Mukaida et al., *Cancer*, 1991, 68, 142)、消化器癌、たとえば結腸癌、直腸癌もしくは胃癌(Bolen et al., *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross et al., *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554)、前立腺癌(Visakorpi et al., *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866)、白血病(Konaka et al., *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., *Cancer Gene Cytogenet.*, 2001, 127, 174)、卵巣癌(Hellstrom et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420)、頭頸部癌(Shiga et al., *Head Neck*, 2000, 22, 599)、または膵臓癌(Ovotny et al., *Neoplasia*, 2001, 48, 188)。erbBファミリーの受容体型チロシンキナーゼの発現について、より多数のヒト腫瘍組織が検査されるのに伴って、それらの広範な存在および重要性が将来はさらに高まると予想される。

20

30

40

#### 【0007】

これらの受容体のうち1種類以上(特にerbB2)の不適正調節の結果、多くの腫瘍が臨床的にさらに攻撃性になり、したがって患者の予後の悪化と相関すると広く考えられている(Brabender et al., *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850; Ross et al., *Cancer Investigation*, 2001, 19, 554, Yu et al., *Bioessays*, 2000, 22, 7, 673)。これらの臨床所見のほか、多数の前臨床情報が、erbBファミリーの受容体型チロシンキナーゼは細胞のトランスフォーメーションに与関することを示唆している。これには、多くの腫瘍細胞系が1

50

種類以上のerbB受容体を過剰発現するという所見、およびEGFRまたはerbB2は非腫瘍細胞内へトランスフェクションした場合にこれらの細胞をトランスフォーメーションする能力をもつという所見が含まれる。erbB2を過剰発現するトランスジェニックマウスは乳腺に腫瘍を自然発症するので、この腫瘍形成能がさらに証明された。このほか、低分子阻害剤、優性ネガティブ体または阻止抗体で1種類以上のerbB活性をロックアウトすることにより抗増殖効果を誘発できることが、多数の前臨床試験で立証された(Mendelsohn *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19, 6550に概説)。したがって、これらの受容体型チロシンキナーゼの阻害剤は哺乳動物癌細胞の増殖の選択的阻害剤として有用なはずであると認識された(Yaish *et al.* *Science*, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。この臨床データのほか、EGFRおよびerbB2に対する阻止抗体(それぞれc-225およびトラスツズマブ(trastuzumab))を用いた所見は、特定の充実性腫瘍の治療に臨床的に有益であることを証明した(Mendelsohn *et al.*, 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565に概説)。

#### 【0008】

多数の非悪性増殖性障害においてErbBタイプ受容体型チロシンキナーゼのメンバーの増幅および/または活性が検出され、したがってこれらが重要な役割をもつことが示唆された：たとえば乾癬(Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder *et al.*, *Science*, 1989, 243, 811)、良性前立腺肥大(BPH) (Kumar *et al.*, *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73)、アテローム性硬化症および再狭窄(Bokemeyer *et al.*, *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)。したがって、erbB2タイプ受容体型チロシンキナーゼの阻害剤はこれらおよび他の過剰な細胞増殖による非悪性障害の治療に有用であろうと期待される。

#### 【0009】

国際特許出願WO 96/09294、WO 96/15118、WO 96/16960、WO 96/30347、WO 96/33977、WO 96/33978、WO 96/33979、WO 96/33980、WO 96/33981、WO 97/03069、WO 97/13771、WO 97/30034、WO 97/30035、WO 97/38983、WO 98/02437、WO 98/02434、WO 98/02438、WO 98/13354、WO 99/35132、WO 99/35146、WO 01/21596、WO 01/21594、WO 01/55141およびWO 02/18372には、4-位にアニリノ置換基を備えた特定のキナゾリン誘導体が受容体型チロシンキナーゼの阻害活性をもつことが開示されている。

#### 【0010】

国際特許出願WO 1/94341には、5-置換基を備えた特定のキナゾリン誘導体はSrcファミリーの非受容体型チロシンキナーゼ、たとえばc-Src、c-Yesおよびc-Fynの阻害剤であることが開示されている。

#### 【0011】

国際特許出願WO 03/040108およびWO 03/040109には、5-置換基を備えた特定のキナゾリン誘導体はerbBファミリーのチロシンキナーゼ、特にEGFRおよびerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害剤であることが開示されている。

#### 【0012】

国際特許出願WO 2004/006846には、4-、6-および7-位にアニリノ置換基を備えた特定のキナゾリン誘導体がエフリン(ephrlin)およびEGFR受容体型チロシンキナーゼの活性を調節することが開示されている。そのような化合物の具体例は、7-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミンである。

#### 【0013】

本発明者らは意外にも、6-位において特定のアルカノイルまたはスルホニル基を含む置換基で置換された特定のキナゾリン誘導体(より具体的には、6-位において、1個の窒素ヘテロ原子ならびに場合によりさらにO、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を含む4、5、6または7員飽和または部分不飽和ヘテロサイクリル基を含む置換基で置換され、このヘテロサイクリル基が窒素ヘテロ原子において特定のアルカノイルまたはスルホニル基で置換されたもの)が、有効な抗腫瘍活性をもつことを今回見いだした。本発明において開示する化合物が単一の生物学的プロセスに対する作用のみで薬理活性をもつと

指摘するつもりはないが、本発明化合物は腫瘍細胞を増殖させる信号伝達段階に關与する 1 種類以上のerbBファミリー受容体型チロシンキナーゼの阻害により抗腫瘍効果をもたらすと考えられる。特に、本発明化合物はEGFRおよび/またはerbB2(特にerbB2)受容体型チロシンキナーゼの阻害により抗腫瘍効果をもたらすと考えられる。

【0014】

一般に本発明化合物は、たとえばEGFRおよび/またはerbB2および/またはerbB4受容体型チロシンキナーゼの阻害によりerbB受容体型チロシンキナーゼファミリーに対して有効な阻害活性をもち、一方、他のキナーゼに対する阻害活性はより低い。さらに、一般に本発明化合物はEGFRチロシンキナーゼよりerbB2チロシンキナーゼに対して実質的により良好な効力をもち、したがってerbB2誘発腫瘍に効果的な処置を提供できる。したがって本発明による化合物は、erbB2チロシンキナーゼの阻害に十分であるがEGFR(または他の)チロシンキナーゼには有意の効果をもたない用量で投与することができる。本発明化合物により得られる選択的阻害は、erbB2チロシンキナーゼが仲介する状態の処置を提供することができ、一方では他のチロシンキナーゼの阻害に関連すると思われる不都合な副作用を減らすことができる。

10

【0015】

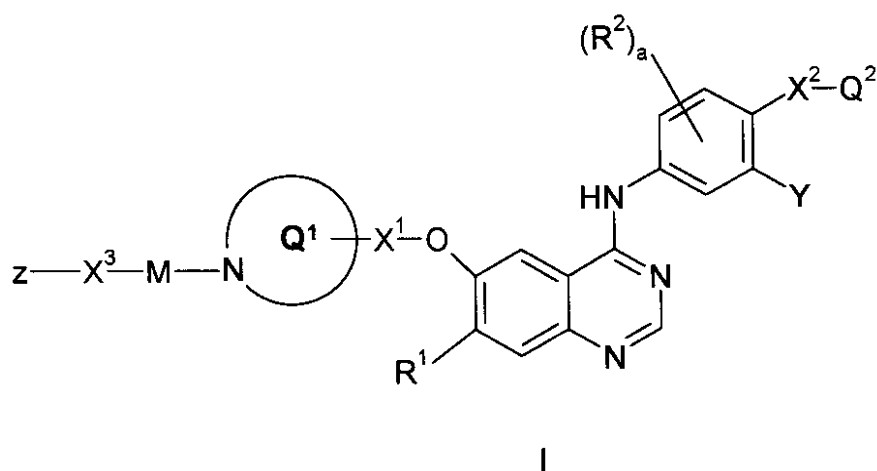
一般に本発明化合物は好ましいDMPK特性、たとえば高い生物学的利用能および/または高い遊離血漿濃度を示す。

本発明の第1態様によれば、式Iのキナゾリン誘導体：

【0016】

20

【化1】



30

【0017】

またはその医薬的に許容できる塩が提供される：

式中：

R¹は、水素、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシおよび(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシから選択され、

R¹置換基内の任意の(2-6C)アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO₂、N(R³)、CO、CON(R³)、N(R³)CO、SO₂N(R³)およびN(R³)SO₂から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、R³は水素または(1-6C)アルキルであり、

40

R¹置換基内の任意のCH₂またはCH₃基は、場合により各CH₂またはCH₃基上に、1個以上のハロゲンもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N,N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバ

50

モイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、をもつことができ；

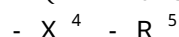
Yは、水素、ハロゲン、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニルおよび(2-4C)アルキニルから選択され；

aは、0、1、2、3または4であり；

各R<sup>2</sup>は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニルおよび(2-4C)アルキニルから選択され；

X<sup>2</sup>は、直接結合であるか、あるいはO、S、OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)、COおよびN(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>から選択され、各R<sup>4</sup>は同一でも異なってもよく、水素または(1-6C)アルキルから選択され、Q<sup>2</sup>はアリールまたはヘテロアリールであり、

Q<sup>2</sup>は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-8C)アルケニル、(2-8C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(2-6C)アルケニルオキシ、(2-6C)アルキニルオキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、(3-6C)アルケノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルケノイルアミノ、(3-6C)アルキノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルキノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



をもつことができ、

ここで、X<sup>4</sup>は直接結合であるか、あるいはO、COおよびN(R<sup>6</sup>)から選択され、R<sup>6</sup>は水素または(1-6C)アルキルであり、R<sup>5</sup>は下記のもの：ハロゲン-(1-6C)アルキル、ヒドロキシ-(1-6C)アルキル、カルボキシ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ-(1-6C)アルキル、シアノ-(1-6C)アルキル、アミノ-(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイルアミノ-(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシカルボニルアミノ-(1-6C)アルキル、カルバモイル-(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル-(1-6C)アルキル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル-(1-6C)アルキル、スルファモイル-(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキルスルファモイル-(1-6C)アルキル、N, N-ジ-(1-6C)アルキルスルファモイル-(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイル-(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイルオキシ-(1-6C)アルキルまたは(1-6C)アルコキシカルボニル-(1-6C)アルキル、であり、

-X<sup>2</sup>-Q<sup>2</sup>内の任意のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上(たとえば1、2または3個)のハロゲンもしくは(1-6C)アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノおよびジ-[(1-4C)アルキルアミノ]から選択される置換基をもつ

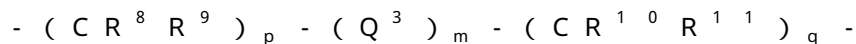
ことができ；

$X^1$  は、直接結合または  $C(R^7)_2$  であり、各  $R^7$  は同一でも異なってもよく、水素および (1 - 4 C) アルキルから選択され；

環  $Q^1$  は、4、5、6 または 7 員飽和または部分不飽和ヘテロサイクリル基であり、1 個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに O、S および N から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含み、この環は環炭素により基  $X^1$  に結合し；

M は、CO および  $SO_2$  から選択され；

$X^3$  は、次式の基であり；

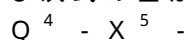


ここで、m は 0 または 1 であり、p は 0、1、2、3 または 4 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、(3 - 7 C) シクロアルキレンおよび (3 - 7 C) シクロアルケニレンから選択され；

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され；



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、N( $R^{12}$ )、 $SO_2$  および  $SO_2$  N( $R^{12}$ ) から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

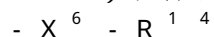
ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、N( $R^{13}$ )、CO、 $-C=C-$  および  $-C \equiv C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

Z、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の任意の  $CH_2$  基以外の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のもの：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、から選択される置換基をもつことができ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホ

ニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、および次式の基：



ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、 $SO_2$  および  $N(R^{15})$  から選択され、 $R^{15}$  は水素または(1-4C)アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のもの：ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキルおよび N、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキル、であり、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基またはZ置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1または2個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

10

#### 【0018】

本発明の第2態様によれば、下記の式Iのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される：

$R^1$  は、水素、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の(2-6C)アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^3)$ 、CO、CON( $R^3$ )、 $N(R^3)$ CO、 $SO_2N(R^3)$  および  $N(R^3)SO_2$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、これらにおいて  $R^3$  は、水素または(1-6C)アルキルであり

20

$R^1$  置換基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1個以上のハロゲノもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のもの：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよび N-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基をもつことができ；そして、

30

Y、a、 $R^2$ 、 $X^2$ 、 $Q^2$ 、X、環  $Q^1$ 、M、 $X^3$  および Z は、それぞれ前記に定めたものである。

#### 【0019】

特に、前記の式Iのキナゾリン誘導体において、 $X^2$  がCOまたはSOである場合、MはCOではない。

本明細書において、総称"アルキル"には、直鎖および分枝鎖アルキル基の両方、たとえばプロピル、イソプロピルおよびt-ブチル、ならびに(3-7C)シクロアルキル基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。しかし、個々のアルキル基、たとえば"プロピル"の表記は直鎖形のみに特定され、個々の分枝鎖アルキル基、たとえば"イソプロピル"の表記は分枝鎖形のみに特定され、個々のシクロアルキル基、たとえば"シクロペンチル"の表記は5-員環のみに特定される。同様な取決めを他の総称にも適用し、たとえば(1-6C)アルコキシにはメトキシ、エトキシ、シクロプロピルオキシおよびシクロペンチルオキシが含まれ、(1-6C)アルキルアミノにはメチルアミノ、エチルアミノ、シクロブチルアミノおよびシクロヘキシルアミノが含まれ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノにはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-シクロブチル-N-メチルアミノおよび N-シクロヘキシル-N-エチルアミノが含まれる。

40

50

## 【 0 0 2 0 】

前記に定めたある式 I の化合物が 1 個以上の不斉炭素原子のため光学活性形またはラセミ形で存在する場合、本発明は前記の活性をもつそのような光学活性形またはラセミ形をいずれもその定義に含むことを理解すべきである。さらに、キラル化合物の名称において (R,S) はスカレミ (scalemic) またはラセミ混合物を表わし、一方 (R) および (S) は鏡像異性体を表わすことを理解すべきである。名称中に (R,S)、(R) または (S) が無い場合、その名称はいかなるスカレミまたはラセミ混合物をも表わすことを理解すべきである。その際、スカレミ混合物は R および S 鏡像異性体を任意の相対割合で含有し、ラセミ混合物は R および S 鏡像異性体を 50:50 の比率で含有する。光学活性形の合成は、当技術分野で周知の有機化学の標準法により、たとえば光学活性である出発物質からの合成、またはラセミ形の分割により実施できる。前記の活性も、後記の実験室標準法により評価することができる。

10

## 【 0 0 2 1 】

上で言及した包括的な基に関する適切な意味には、下記のものが含まれる。

アリールである場合の 'Q' 基のいずれか (たとえば  $Q^2$ ) に適切な、または 'Q' 基内のアリール基に適切な意味は、たとえばフェニルまたはナフチル、好ましくはフェニルである。

## 【 0 0 2 2 】

(3 - 7 C) シクロアルキルである場合の 'Q' 基のいずれか (たとえば  $Q^4$ ) に適切な、または 'Q' 基もしくは  $R^1$  基内の (3 - 7 C) シクロアルキル基に適切な意味は、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはビシクロ [2.2.1] ヘプチルであり、(3 - 7 C) シクロアルケニルである場合の 'Q' 基のいずれか (たとえば  $Q^1$ ) に適切な、または 'Q' 基内の (3 - 7 C) シクロアルケニル基に適切な意味は、たとえばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルである。本明細書中で  $Q^3$  について用いる (3 - 7 C) シクロアルキレンの表記は二価 (3 - 7 C) シクロアルカン連結基を表わし、この基は (3 - 7 C) シクロアルキレン環中の異なる炭素原子により連結してもよく、あるいは (3 - 7 C) シクロアルキレン環中の単一の炭素原子により連結してもよいことを理解すべきである。したがって、たとえば "シクロプロピレン" 基の表記には、シクロプロピル - 1, 2 - イレンおよび次式のシクロプロピリデン基が含まれる：

20

30

## 【 0 0 2 3 】

## 【 化 2 】



## 【 0 0 2 4 】

式中の \* はこの二価シクロプロピリデン基からの結合を表わす。

しかし、個々の (3 - 7 C) シクロアルキレン、たとえばシクロプロピリデンの表記はその基のみに特定される。同様な取決めを、 $Q^3$  により表わされる (3 - 7 C) シクロアルケニレン基に適用する。

40

## 【 0 0 2 5 】

(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシ基の表記には、たとえばシクロプロピル - オキシ、シクロブチル - オキシ、シクロペンチル - オキシ、シクロヘキシル - オキシ、シクロヘプチル - オキシまたはビシクロ [2.2.1] ヘプチル - オキシが含まれる。(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシ基の表記には、たとえばシクロプロピル - (1 - 6 C) アルコキシ、シクロブチル - (1 - 6 C) アルコキシ、シクロペンチル - (1 - 6 C) アルコキシ、シクロヘキシル - (1 - 6 C) アルコキシ、シクロヘプチル - (1 - 6 C) アルコキシまたはビシクロ [2.2.1] ヘプチル - (1 - 6 C) アルコキシが含まれる。ここで (1 - 6 C) アルコキシ基は、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキ

50

シ、イソプロボキシまたはブトキシであってよい。(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシ基の具体的な意味には、たとえばシクロプロピルメトキシおよびシクロプロピルエトキシが含まれる。

#### 【0026】

ヘテロアリアルである場合の‘Q’基のいずれか(たとえば $Q^2$ )に適切な、または‘Q’基内のヘテロアリアル基に適切な意味は、たとえば芳香族5-もしくは6-員単環式環または9-もしくは10-員二環式環であって、独立して酸素、窒素および硫黄から選択される最高5個の環ヘテロ原子をもつものが含まれる：たとえばフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアゼニル、1,3-ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニルまたはナフチリジニル。

10

#### 【0027】

ヘテロサイクリルである場合の‘Q’基のいずれか(たとえば $Q^1$ または $Q^4$ )に適切な、または‘Q’基内のヘテロサイクリル基に適切な意味は、たとえば非芳香族飽和(すなわち、最高飽和度をもつ環系)または部分飽和(すなわち、完全ではないある程度の不飽和度をもつ環系)3~10員単環式環または二環式環であって、独立して酸素、窒素および硫黄から選択される最高5個の環ヘテロ原子をもつものが含まれ、これらは別途特定しない限り、炭素結合または窒素結合することができる：たとえばオキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、オキセパニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-1,4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、デカヒドロイソキノリニルまたはデカヒドロキノリニル、特にテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,4-オキサゼパニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-4H-1,4-チアジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル、さらに特にテトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、モルホリン-2-イル、ピペリジノ、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イルまたはピペリジン-1-イル。ヘテロサイクリル基内の窒素または硫黄原子は、酸化されて対応するNまたはSオキシドになっていてもよい：たとえば1,1-ジオキソテトラヒドロチエニル、1-オキソテトラヒドロチエニル、1,1-ジオキソテトラヒドロピラニルまたは1-オキソテトラヒドロピラニル。1または2個のオキソまたはチオキソ置換基をもつそのような基に適切な意味は、たとえば2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニルまたは2,6-ジオキソピペリジニルである。

20

30

40

#### 【0028】

窒素含有ヘテロサイクリル基である場合の‘Q’基のいずれか(たとえば $Q^1$ )に適切な意味は、たとえば非芳香族飽和または部分飽和3~10員単環式環または二環式環であって、独立して酸素、窒素および硫黄から選択される最高5個の環ヘテロ原子をもち、ただし少なくとも1個のヘテロ原子は窒素であるものが含まれ、これらは別途特定しない限り炭素または窒素結合することができる。適切な意味には、たとえば少なくとも1個の窒素を含む前記の複素環式基が含まれる：たとえばアゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニ

50



ル、モルホリニル（モルホリノを含む）、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジニル、1, 1 - ジオキソテトラヒドロ - 1, 4 - チアジニル、ピペリジニル（ピペリジノを含む）、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロイソキノリニルまたはデカヒドロキノリニル。

#### 【0029】

$Q^1$  の具体的な意味は、1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 または 2 個のヘテロ原子を含む、炭素結合した 4、5、6 または 7 員単環式ヘテロサイクリル基であり、これらのヘテロサイクリル基は完全飽和または部分飽和であってよい。より具体的には、 $Q^1$  は、1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む、炭素結合した 5 または 6 員単環式ヘテロサイクリル基であり、これらのヘテロサイクリル基は部分飽和、または好ましくは完全飽和であってよい。よりさらに具体的には、 $Q^1$  は、1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む、炭素結合した完全飽和 5 または 6 員単環式ヘテロサイクリル基である。 $Q^1$  により表わされるそのような基の適切な意味には、前記に挙げた適切なヘテロサイクリル基、より具体的にはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル（これらはすべて環炭素により  $X^1$  に結合している）、より具体的には、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペラジン - 2 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、さらに具体的には、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペラジン - 2 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イルが含まれる。

#### 【0030】

誤解を避けるために、 $Q^1$  中の窒素原子（これに基  $ZX^3M$  が結合している）は第四級化していない；すなわち基  $ZX^3M$  は、このヘテロサイクリル環中の NH 基を置換することにより  $Q^1$  中の窒素原子に結合し、たとえば  $Q^1$  がピロリジン - 2 - イルである場合、基  $ZX^3M$  はピロリジン - 2 - イル環の 1 - 位に結合している。

#### 【0031】

ヘテロサイクリル - (1 - 6 C) アルキルである場合の ' $Q$ ' 基に適切な意味は、たとえばヘテロサイクリルメチル、2 - ヘテロサイクリルエチルおよび 3 - ヘテロサイクリルプロピルである。本発明は、' $Q$ ' 基がヘテロサイクリル - (1 - 6 C) アルキル基ではなく、たとえば (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルキルまたは (3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 6 C) アルキルが存在する場合に適切な対応する意味を含む。

#### 【0032】

' $R$ ' 基 ( $R^1 \sim R^{15}$ )、 $Y$  に適切な意味、または  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $X^3$  もしくは  $Z$  内の各種の基に適切な意味には、下記のものが含まれる： -

ハロゲン： フルオロ、クロロ、プロモおよびヨード；

(1 - 6 C) アルキル： メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび  $t$  - ブチル；

(2 - 8 C) アルケニル： ビニル、イソプロペニル、アリルおよびブツ - 2 - エニル；

(2 - 8 C) アルキニル： エチニル、2 - プロピニルおよびブツ - 2 - イニル；

(1 - 6 C) アルコキシ： メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシおよびブトキシ；

(2 - 6 C) アルケニルオキシ： ビニルオキシおよびアリルオキシ；

(2 - 6 C) アルキニルオキシ： エチニルオキシおよび 2 - プロピニルオキシ；

(1 - 6 C) アルキルチオ： メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオ；

(1 - 6 C) アルキルスルフィニル： メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニル；

10

20

30

40

50

- ( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル : メチルスルホニルおよびエチルスルホニル ;
- ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ : メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノおよびブチルアミノ ;
- ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ : ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノおよびジイソプロピルアミノ ;
- ( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル : メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよび *t* - ブトキシカルボニル ;
- N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル : N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイルおよび N - プロピルカルバモイル ;
- N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル : N , N - ジメチルカルバモイル、N - エチル - N - メチルカルバモイルおよび N , N - ジエチルカルバモイル ; 10
- ( 2 - 6 C ) アルカノイル : アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびイソブチリル ;
- ( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ : アセトキシおよびプロピオニルオキシ ;
- ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ : アセトアミドおよびプロピオンアミド ;
- N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ : N - メチルアセトアミドおよび N - メチルプロピオンアミド ;
- N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル : N - メチルスルファモイルおよび N - エチルスルファモイル ;
- N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル : N , N - スルフジメチルスルファモイル ; 20
- ( 1 - 6 C ) スルファルカンスルホニルアミノ : スルフメタンスルホニルアミノおよびスルフエタンスルホニルアミノ ;
- N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) スルファルカンスルホニルアミノ : N - スルフメチルメタンスルホニルアミノおよび N - スルフメチルエタンスルホニルアミノ ;
- ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ : アクリルアミド、メタクリルアミドおよびクロトンアミド ;
- N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ : N - メチルアクリルアミドおよび N - メチルクロトンアミド ;
- ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ : プロピオールアミド ; 30
- N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ : N - メチルプロピオールアミド ;
- アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル : アミノメチル、2 - アミノエチル、1 - アミノエチルおよび 3 - アミノプロピル ;
- ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル : メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、1 - メチルアミノエチル、2 - メチルアミノエチル、2 - エチルアミノエチルおよび 3 - メチルアミノプロピル ;
- ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル : ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、1 - ジメチルアミノエチル、2 - ジメチルアミノエチルおよび 3 - ジメチルアミノプロピル ; 40
- ハロゲノ - ( 1 - 6 C ) アルキル : クロロメチル、2 - クロロエチル、1 - クロロエチルおよび 3 - クロロプロピル ;
- ヒドロキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル : ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシエチルおよび 3 - ヒドロキシプロピル ;
- ( 1 - 6 C ) アルコキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル : メトキシメチル、エトキシメチル、1 - メトキシエチル、2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチルおよび 3 - メトキシプロピル ;
- シアノ - ( 1 - 6 C ) アルキル : シアノメチル、2 - シアノエチル、1 - シアノエチルおよび 3 - シアノプロピル ;
- ( 1 - 6 C ) アルキルチオ - ( 1 - 6 C ) アルキル : メチルチオメチル、エチルチオ 50

メチル、2 - メチルチオエチル、1 - メチルチオエチルおよび3 - メチルチオプロピル；  
 (1 - 6 C) アルキルスルフィニル - (1 - 6 C) アルキル： スルフメチルスルフィ  
 ニルメチル、エチルスルフィニルメチル、2 - メチルスルフィニルエチル、1 - メチルス  
 ルフィニルエチルおよび3 - メチルスルフィニルプロピル；

(1 - 6 C) アルキルスルホニル - (1 - 6 C) アルキル： スルフメチルスルホニル  
 メチル、エチルスルホニルメチル、2 - メチルスルホニルエチル、1 - メチルスルホニル  
 エチルおよび3 - メチルスルホニルプロピル；

(2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル： アセトアミドメチル、プ  
 ロピオンアミドメチルおよび2 - アセトアミドエチル；

N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル 10  
 : N - メチルアセトアミドメチル、2 - (N - メチルアセトアミド) エチルおよび2 -  
 (N - メチルプロピオンアミド) エチル；

(1 - 6 C) アルコキシカルボニルアミノ - (1 - 6 C) アルキル： メトキシカルボ  
 ニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル、t - ブトキシカルボニルアミノメ  
 チルおよび2 - メトキシカルボニルアミノエチル；

(2 - 6 C) アルカノイルオキシ - (1 - 6 C) アルキル： アセトキシメチル、2 -  
 アセトキシエチルおよび2 - プロピオニルオキシエチル；

カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル： カルバモイルメチル、1 - カルバモイルエチ  
 ル、2 - カルバモイルエチルおよび3 - カルバモイルプロピル；

(2 - 6 C) アルカノイル - (1 - 6 C) アルキル： アセチルメチルおよび2 - アセ 20  
 チルエチル；

N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル - (1 - 6 C) アルキル： N - メチルカルバ  
 モイルメチル、N - エチルカルバモイルメチル、N - プロピルカルバモイルメチル、1 -  
 (N - メチルカルバモイル) エチル、1 - (N - エチルカルバモイル) エチル、2 - (N  
 - メチルカルバモイル) エチル、2 - (N - エチルカルバモイル) エチルおよび3 - (N  
 - メチルカルバモイル) プロピル；

N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル： N,  
N - ジメチルカルバモイルメチル、N, N - ジエチルカルバモイルメチル、2 - (N, N  
 - ジメチルカルバモイル) エチルおよび3 - (N, N - ジメチルカルバモイル) プロピル 30  
 ；

スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル： スルファモイルメチル、1 - スルファモイ  
 ルエチル、2 - スルファモイルエチルおよび3 - スルファモイルプロピル；

N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル： N - メチルスル  
 ファモイルメチル、N - エチルスルファモイルメチル、N - プロピルスルファモイルメチ  
 ル、1 - (N - メチルスルファモイル) エチル、2 - (N - メチルスルファモイル) エチ  
 ルおよび3 - (N - メチルスルファモイル) プロピル；ならびに

N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル： N  
 , N - ジメチルスルファモイルメチル、N, N - ジエチルスルファモイルメチル、N - メ  
 チル - N - エチルスルファモイルメチル、N, N - ジメチルスルファモイルエチル、1 -  
 (N, N - ジエチルスルファモイル) エチル、2 - (N, N - ジメチルスルファモイル) 40  
 エチル、2 - (N, N - ジエチルスルファモイル) エチルおよび3 - (N, N - ジメチル  
 スルファモイル) プロピル。

#### 【0033】

前記に定義したように、式 -  $X^2 - Q^2$  の基において  $X^2$  がたとえば  $OC(R^4)_2$  連  
 結基である場合、式 I 中のフェニル環に結合しているのは  $OC(R^4)_2$  連結基の酸素原  
 子であって炭素原子ではなく、この炭素原子は  $Q^2$  基に結合している。同様に  $X^2$  が  $N(R^4)$   
 $C(R^4)_2$  連結基である場合、式 I 中のフェニル環に結合しているのは  $N(R^4)$   
 $C(R^4)_2$  基の窒素原子であり、炭素原子は  $Q^2$  基に結合している。同様な取決めに  
 、本明細書中で用いる他の基に適用する。たとえば Z が式  $Q^4 - X^5 -$  の基であり、 $X^5$   
 が  $SO_2 N(R^{10})$  である場合、この  $SO_2$  基は  $Q^4$  に結合し、窒素原子が式 I 中の X 50

<sup>3</sup> に結合している。同様に  $X^3$  が  $Q^3 - (C R^8 R^9)_m$  である場合、 $Q^3$  は式 I 中の基 Z に結合し、 $(C R^8 R^9)_m$  基は式 I 中の M 基に結合している。

#### 【0034】

本明細書において、ある基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は場合により O または C - C などの基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよいという表記は、アルキレン鎖中の 2 個の隣接炭素原子間に特定した基が挿入されることを表わすと理解すべきである。たとえば Z が 2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ基である場合、エチレン鎖中に C - C 基が挿入されると、4 - ピロリジン - 1 - イルブツ - 2 - イニルオキシ基が生成する。

#### 【0035】

本明細書において、任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に 1 個以上のハロゲノもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基をもつことができると表記した場合、各  $CH_2$  基上に適切には 1 または 2 個のハロゲノしくは (1 - 6 C) アルキル置換基が存在し、各  $CH_3$  基上に 1、2 または 3 個のそのような置換基が存在する。

#### 【0036】

本明細書において、任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に前記に定めた置換基をもつことができると表記した場合、こうして形成される適切な置換基にはたとえば下記のものが含まれる：ヒドロキシ置換ヘテロサイクリル - (1 - 6 C) アルコキシ基、たとえば 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジノプロポキシおよび 2 - ヒドロキシ - 3 - モルホリノプロポキシ、ヒドロキシ置換ヘテロサイクリル - (1 - 6 C) アルキルアミノ基、たとえば 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジノプロピルアミノおよび 2 - ヒドロキシ - 3 - モルホリノプロピルアミノ、ならびにヒドロキシ置換 (2 - 6) アルカノイル基、たとえばヒドロキシアセチル、2 - ヒドロキシプロピオニルおよび 2 - ヒドロキシブチリル。

#### 【0037】

ある種の式 I の化合物は溶媒和形および非溶媒和形、たとえば水和形で存在する可能性があることを理解すべきである。本発明は erbB 受容体型チロシンキナーゼに対する阻害効果を示すそのような溶媒和形をすべて含むことを理解すべきである。

#### 【0038】

ある種の式 I の化合物は多形性を示す可能性があり、本発明は erbB 受容体型チロシンキナーゼに対する阻害効果を示すそのような形態をすべて含むことも理解すべきである。

本発明は erbB 受容体型チロシンキナーゼに対する阻害効果を示す本発明の式 I の化合物のすべての互変異性性に関するものであることも理解すべきである。

#### 【0039】

式 I の化合物の医薬的に許容できる塩は、たとえば下記のものである：式 I の化合物の酸付加塩、たとえば無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩、あるいはたとえば十分に酸性である式 I の化合物の塩、たとえばアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、またはアンモニウム塩、あるいは有機塩基、たとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミンとの塩。

#### 【0040】

本発明の具体的な新規化合物には、式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩類が含まれ、それらにおいて別途特定しない限り  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、Y、M、a および Z は前記または下記の節 (a) ~ (w w w w w w w w) に定めたいずれかの意味をもつ： -

(a)  $R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1 - 6 C) アルコキシ、(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシおよび (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシ (特に水素、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシ) から選択され、

$R^1$  置換基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基

10

20

30

40

50

上に、1個以上のハロゲノもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができる：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[ (1-6C)アルキル ]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[ (1-6C)アルキル ]カルバモイル、N-(1-6C)アルキルスルファモイルおよびN、N-ジ-[ (1-6C)アルキル ]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ；

(b)  $R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシおよび(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシ(特に水素、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシ)から選択され、

$R^1$  置換基内の任意の $CH_2$ または $CH_3$ 基は、場合により各 $CH_2$ または $CH_3$ 基上に、1個以上のハロゲノもしくは(1-6C)アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルアミノおよびジ-[ (1-6C)アルキル ]アミノから選択される置換基をもつことができる；

(c)  $R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシおよび(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシ(特に水素、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシ)から選択され、

$R^1$  置換基内の任意の $CH_2$ または $CH_3$ 基は、場合により各 $CH_2$ または $CH_3$ 基上に、1個以上のフルオロもしくはクロロ置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノおよびジ-[ (1-4C)アルキル ]アミノから選択される置換基をもつことができる；

(d)  $R^1$  は、水素、(1-6C)アルコキシ、シクロプロピル-(1-4C)アルコキシ、シクロブチル-(1-4C)アルコキシ、シクロペンチル-(1-4C)アルコキシおよびシクロヘキシル-(1-4C)アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の $CH_2$ または $CH_3$ 基は、場合により各 $CH_2$ または $CH_3$ 基上に、1個以上のフルオロもしくはクロロ置換基、またはヒドロキシ、メトキシおよびエトキシから選択される置換基をもつことができる；

(e)  $R^1$  は、水素、ヒドロキシおよび(1-6C)アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の $CH_2$ または $CH_3$ 基は、場合により各 $CH_2$ または $CH_3$ 基上に、1個以上のフルオロもしくはクロロ置換基、またはヒドロキシ、メトキシおよびエトキシから選択される置換基をもつことができる；

(f)  $R^1$  は、水素、(1-6C)アルコキシ、シクロプロピルメトキシおよび2-シクロプロピルエトキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の $CH_2$ または $CH_3$ 基は、場合により各 $CH_2$ または $CH_3$ 基上に、1個以上のフルオロもしくはクロロ置換基、またはヒドロキシ、メトキシおよびエトキシから選択される置換基をもつことができる；

(g)  $R^1$  は、水素、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシおよび2,2,2-トリフルオロエトキシから選択される；

(h)  $R^1$  は、水素および(1-3C)アルコキシから選択される；

(i)  $R^1$  は、水素である；

(j)  $R^1$  は、メトキシである；

(k) Yは、水素、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシおよび(2-4C)アルキニルから選択される；

(l) Yは、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニルおよび(2-4C)アルキニルから選択される；

(m) Yは、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシおよび(2 50

- 4 C) アルキニルから選択される ;

( n ) Y は、水素、ハロゲン、( 1 - 4 C ) アルコキシおよび ( 2 - 4 C ) アルキニルから選択される ;

( o ) Y は、水素、ハロゲンおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される ;

( p ) Y は、水素およびハロゲンから選択される ;

( q ) Y は、ハロゲンである ;

( r ) Y は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシおよびエチニルから選択される ;

( s ) Y は、水素、フルオロ、クロロおよびメトキシから選択される ;

( t ) Y は、水素、フルオロ、クロロおよびメチルから選択される ;

10

( u ) Y は、水素、フルオロ、クロロおよびプロモから選択される ;

( v ) Y は、水素、クロロおよびメトキシから選択される ;

( w ) Y は、水素およびクロロから選択される ;

( x ) Y は、水素である ;

( y ) Y は、クロロである ;

( z ) Y は、フルオロである ;

( a a ) Y は、メトキシである ;

( b b ) Y は、エチニルである ;

( c c ) Y は、メチルである ;

( d d ) a は 0、1 または 2 であり、各  $R^2$  は同一でも異なってもよく、ハロゲンから選択される ;

20

( e e ) a は 0 または 1 であり、 $R^2$  はフルオロおよびクロロから選択される ;

( f f ) a は 0 である ;

( g g ) a は 0 であり、Y は水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシおよびエチニルから選択される ;

( h h ) a は 0 であり、Y はハロゲン、特にクロロである ;

( i i )  $X^2$  は O、S および  $OC(R^4)_2$  から選択され、各  $R^4$  は独立して水素または ( 1 - 4 C ) アルキニルである ;

( j j )  $X^2$  は、O、S および  $OCH_2$  から選択される ;

( k k )  $X^2$  は、O である ;

30

( l l )  $X^2$  は、S である ;

( m m )  $X^2$  は、 $OCH_2$  である ;

( n n )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y はハロゲン、特にクロロである ;

( o o )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y はクロロであり、a は 0 である ;

( p p )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y は水素、ハロゲン、( 1 - 4 C ) アルコキシおよび ( 2 - 4 C ) アルキニルから選択される ;

( q q )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y は水素、クロロ、メトキシおよびエチニルから選択される ;

( r r )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y は水素、ハロゲン、( 1 - 4 C ) アルコキシおよび ( 2 - 4 C ) アルキニルから選択され、a は 0 である ;

40

( s s )  $X^2$  は  $OCH_2$  であり、Y は水素、クロロ、メトキシおよびエチニルから選択され、a は 0 である ;

( t t )  $X^2$  は S であり、Y は水素およびハロゲン ( 特にクロロまたはフルオロ ) から選択される ;

( u u )  $X^2$  は S であり、Y は水素およびハロゲン ( 特にクロロまたはフルオロ ) から選択され、a は 0 である ;

( v v )  $X^2$  は O であり、Y は ( 1 - 4 C ) アルキル ( 特に ( 1 - 2 C ) アルキル、たとえばメチル ) である ;

( w w )  $X^2$  は O であり、Y は ( 1 - 4 C ) アルキル ( 特に ( 1 - 2 C ) アルキル、たとえばメチル ) であり、a は 0 である ;

50

( x x )  $Q^2$  は、フェニルおよび 5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 8 C ) アルケニル、( 2 - 8 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 2 - 6 C ) アルケニルオキシ、( 2 - 6 C ) アルキニルオキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、C O および N (  $R^6$  ) から選択され、 $R^6$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $R^5$  は下記のもの：ハロゲノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルボキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、スルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ - ( 1 - 6 C ) アルキルまたは ( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル - ( 1 - 6 C ) アルキル、であり；

$Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）のハロゲノもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ ] から選択される置換基をもつことができる；

( y y )  $Q^2$  は、フェニルおよび 5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができる；

( z z )  $Q^2$  は、フェニルであり、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができる；

( a a a )  $Q^2$  は、5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリール環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 個

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( b b b )  $Q^2$  は、5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリール環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子および場合によりさらに 1 個の窒素ヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( c c c )  $Q^2$  は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリル、1 H - イミダゾリル、1 H - ピラゾリル、1, 3 - オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選択され、

10

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( d d d )  $Q^2$  はフェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( e e e )  $Q^2$  は、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよびイソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

20

( f f f )  $Q^2$  は、フェニル、ピリジルおよびピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( g g g )  $Q^2$  は、フェニル、2 - 、3 - または 4 - ピリジル、2 - ピラジニル、1 H - イミダゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリルおよび 5 - イソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( h h h )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1 H - イミダゾール - 2 - イルおよび 1, 3 - チアゾール - 2 - イルから選択され、

30

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( i i i )  $Q^2$  は、2 - 、3 - または 4 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリルおよび 5 - イソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( j j j )  $Q^2$  は、2 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イルおよび 3 - イソオキサゾリルから選択され、

40

$Q^2$  は、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( k k k )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、ハロゲノ (特にフルオロ) から選択される 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( l l l )  $Q^2$  は、ピラジニル (特に 2 - ピラジニル) であり、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( m m m )  $Q^2$  は、イソオキサゾリル (特にイソオキサゾール - 3 - イル) であり、場合により、前記 ( x x ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1

50



、2または3個)の置換基をもつことができる；

( n n n )  $Q^2$  は、ピリジル(特に2-ピリジルまたは3-ピリジル、さらに特に2-ピリジル)であり、場合により、前記(x x)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( o o o )  $Q^2$  は、1, 3-チアゾリル(特に1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イルまたは1, 3-チアゾール-5-イル、さらに特に1, 3-チアゾール-2-イル)であり、場合により、前記(x x)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( p p p )  $Q^2$  はフェニルであり、場合により、前記(x x)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( q q q )  $Q^2$  は1H-イミダゾリル(特に1H-イミダゾール-2-イル)であり、場合により、前記(x x)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( r r r )  $Q^2$  は、フェニルおよび5-または6-員単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は独立して酸素、窒素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる：ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-8C)アルケニル、(2-8C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(2-6C)アルケニルオキシ、(2-6C)アルキニルオキシ、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイルおよび(2-6C)アルカノイルオキシ；

( s s s )  $Q^2$  は、フェニルおよび5-または6-員単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は1個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により、独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに1または2個(特に1個)のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( t t t )  $Q^2$  は、フェニルであり、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( u u u )  $Q^2$  は、5-または6-員単環式ヘテロアリール環であり、この環は1個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに1個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( v v v )  $Q^2$  は5-または6-員単環式ヘテロアリール環であり、この環は1個の窒素ヘテロ原子および場合によりさらに1個の窒素ヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( w w w )  $Q^2$  は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3-チアゾリル、1H-イミダゾリル、1H-ピラゾリル、1, 3-オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( x x x )  $Q^2$  は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3-チアゾリルおよび1H-イミダゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記(r r r)に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

10

20

30

40

50

( y y y )  $Q^2$  は、フェニル、ピリジルおよびピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( z z z )  $Q^2$  は、フェニル、2 - 、3 - または 4 - ピリジル、2 - ピラジニル、1 H - イミダゾール - 2 - イル、1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、1 , 3 - チアゾール - 4 - イル、1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリルおよび 5 - イソオキサゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( a a a a )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1 H - イミダゾール - 2 - イルおよび 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

前記 ( i i ) に定めたように同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個 )

( b b b b )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、ハロゲノ (特にフルオロ) から選択される 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( c c c c )  $Q^2$  は、ピラジニル (特に 2 - ピラジニル) であり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( d d d d )  $Q^2$  は、イソオキサゾリル (特にイソオキサゾール - 3 - イル) であり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( e e e e )  $Q^2$  は、ピリジル (特に 2 - ピリジルまたは 3 - ピリジル、さらに特に 2 - ピリジル) であり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( f f f f )  $Q^2$  は、1 , 3 - チアゾリル (特に 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル、1 , 3 - チアゾール - 4 - イルまたは 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル、さらに特に 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) であり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( g g g g )  $Q^2$  はフェニルであり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( h h h h )  $Q^2$  は、1 H - イミダゾリル (特に 1 H - イミダゾール - 2 - イル) であり、場合により、前記 ( r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( i i i i )  $Q^2$  は、フェニルおよび 5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリアル環から選択され、この環は独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、ハロゲノ、ヒドロキシ、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 8 C ) アルケニル、( 2 - 8 C ) アルキニルおよび ( 1 - 6 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( j j j j )  $Q^2$  は、フェニルおよび 5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリアル環から選択され、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により、独立して酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 または 2 個 (特に 1 個) のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( i i i i ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( k k k k )  $Q^2$  は、フェニルであり、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( i i i i ) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

10

20

30

40

50

(1111)  $Q^2$  は、5 - または 6 - 員単環式ヘテロアリアル環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含み、

$Q^2$  は、場合により、前記 (iiii) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

(mmmm)  $Q^2$  はフェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 (iiii) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

(nnnn)  $Q^2$  はフェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1 H - イミダゾール - 2 - イルおよび 1, 3 - チアゾール - 2 - イルから選択され、 10

$Q^2$  は、場合により、前記 (iiii) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

(oooo)  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イルおよびイソオキサゾール - 3 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(1 - 4 C) アルキルチオ、(1 - 4 C) アルキルスルフィニル、(1 - 4 C) アルキルスルホニル、(2 - 4 C) アルカノイル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ、N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - (1 - 4 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル]カルバモイル、(2 - 4 C) アルカノイルオキシ、(2 - 4 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 4 C) アルキル - (2 - 4 C) アルカノイルアミノ、ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、カルボキシ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル]アミノ - (1 - 4 C) アルキル； 20

(pppp)  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 (oooo) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

(qqqq)  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 (oooo) に定めたように同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

(rrrr)  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イルおよびイソオキサゾール - 3 - イルから選択され、 40

$Q^2$  は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、2 - プロピニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アセチル、プロピオニル、メチルアミノ、エチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、N - メチルカルバモイル、N, N - ジメチルカルバモイル、アセトキシ、アセトアミド、フルオロメチル、2 - フルオロエチル、クロロメチル、2 - クロロエチル、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、 30

メトキシメチル、2 - メトキシエチル、シアノメチル、2 - シアノエチル、カルボキシメチル、2 - カルボキシメチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、N, N - ジメチルアミノメチル、N, N - ジエチルアミノメチル、N - メチル - N - エチルアミノメチル、2 - アミノエチル、2 - (メチルアミノ)エチル、2 - (エチルアミノ)エチル、2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチル、2 - (N, N - ジエチルアミノ)エチル、2 - (N - メチル - N - エチルアミノ)エチル、カルバモイルメチル、N - メチルカルバモイルメチルおよびN, N - ジメチルカルバモイルメチル；

( s s s s )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

10

( t t t t )  $Q^2$  はフェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( u u u u )  $Q^2$  は、2 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イルおよびイソオキサゾール - 3 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、前記 ( r r r r ) に定めたように同一でも異なってもよい1、2または3個の置換基をもつことができる；

( v v v v )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジルおよび2 - ピラジニルから選択され、

20

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される同一でも異なってもよい1、2または3個の置換基をもつことができる；

( w w w w )  $Q^2$  はフェニルであり、場合により、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、メチルおよびメトキシから選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができる；

( x x x x )  $Q^2$  は、フェニルであり、ハロゲン(特にフルオロおよびクロロ、さらに特にフルオロ)から選択される同一でも異なってもよい1または2個の置換基をもつ；

( y y y y )  $Q^2$  は、3 - フルオロフェニルである；

( z z z z )  $Q^2$  は、ピリジルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができる；

30

( a a a a a )  $Q^2$  は、2 - ピリジルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができる；

( b b b b b )  $Q^2$  は3 - ピリジルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される1または2個の置換基をもつことができる；

( c c c c c )  $Q^2$  は、2 - ピリジルおよび6 - メチルピリド - 3 - イルから選択される；

40

( d d d d d )  $Q^2$  は、2 - ピリジルである；

( e e e e e )  $Q^2$  は、6 - メチルピリド - 3 - イルである；

( f f f f f )  $Q^2$  は、2 - ピラジニルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される同一でも異なってもよい1または2個の置換基をもつことができる；

( g g g g g )  $Q^2$  は、2 - ピラジニルである；

( h h h h h )  $Q^2$  は、1, 3 - チアゾール - 2 - イルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C)アルキルおよび(1 - 4 C)アルコキシから選択される同一でも異なってもよい1または2個の置換基をもつことができる；

( i i i i i )  $Q^2$  は、1, 3 - チアゾール - 2 - イルである；

50

( j j j j j )  $Q^2$  は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( k k k k k )  $Q^2$  は、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルである；

( l l l l l )  $Q^2$  は、2 - ピリジル、6 - メチルピリド - 3 - イル、3 - フルオロフェニル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択される；

( m m m m m )  $Q^2$  は、3 - フルオロフェニル、2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択される；

( n n n n n )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、10

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は  $OCH_2$ 、O および S から選択される；

( o o o o o )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イルおよびイソオキサゾール - 3 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、20

$X^2$  は、 $OCH_2$  である；

( p p p p p )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、30

$X^2$  は、 $OCH_2$  であり、

a は、0 である；

( q q q q q )  $Q^2$  は 1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は、S である；

( r r r r r )  $Q^2$  は、3 - ピリジルであり、40

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は O である；

( s s s s s )  $Q^2$  は、2 - ピリジルおよび 3 - ピリジル ( 特に 2 - ピリジル ) から選択され、

$Q^2$  は、場合により ( 1 - 4 C ) アルキル置換基 ( たとえばメチル ) をもち、

$X^2$  は、O であり、

a は、0 であり、50

Y は、( 1 - 4 C ) アルキル (たとえばメチル) である ;

( t t t t t )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、  
1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は、 $OCH_2$ 、O および S から選択され、

a は、0 であり、

Y は、水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシおよびエチニルから選択される ;

( u u u u u )  $Q^2$  はフェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、1  
, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は、 $OCH_2$  であり、

a は、0 であり、

Y は、水素、クロロ、メトキシおよびエチニルから選択される ;

( v v v v v )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、  
1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は、O であり、

a は、0 であり、

Y は、メチルである ;

( w w w w w )  $Q^2$  は、フェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピラジニル、  
1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 H - イミダゾール - 2 - イルから選択され、

$Q^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノから選択される同一でも異なってもよい 1、2 または 3 個の置換基をもつことができ、

$X^2$  は、S であり、

a は、0 であり、

Y は、水素、フルオロおよびクロロから選択される ;

( x x x x x )  $X^1$  は、直接結合および  $CH_2$  から選択される ;

( y y y y y )  $X^1$  は、 $C(R^7)_2$  であり、各  $R^7$  は同一でも異なってもよく、水  
素および ( 1 - 4 C ) アルキルから選択される ;

( z z z z z )  $X^1$  は、 $CH_2$  である ;

( a a a a a a )  $X^1$  は、直接結合である ;

( b b b b b b )  $Q^1$  は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリ  
ジニル、ピラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルから選択され、

$Q^1$  は、環炭素原子により基  $X^1$  - O に結合し、

$Q^1$  は、場合により、ハロゲノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイル  
および N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異な  
ってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

10

20

30

40

50

;

( c c c c c c c )  $Q^1$  は、アゼチジニル、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

$Q^1$  は、環炭素原子により基  $X^1 - O$  に結合し、

$Q^1$  は、場合により、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

;

( d d d d d d )  $Q^1$  は、アゼチジン - 2 - イル、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、チオモルホリン - 2 - イル、チオモルホリン - 3 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピペラジン - 2 - イル、2 - 、3 - または 4 - ホモピペリジニル、2、3、5、6 または 7 - ホモピペラジニルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

;

( e e e e e e e )  $Q^1$  は、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

;

( f f f f f f )  $Q^1$  は、ピペリジニルであり、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のピペリジニル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる ;

( g g g g g g )  $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペラジン - 2 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる

;

( h h h h h h h )  $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

10

20

30

40

50

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる；

( i i i i i i )  $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イルおよびピペリジン - 2 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができる；

( j j j j j j )  $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イルであり、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( k k k k k k )  $Q^1$  は、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( l l l l l l )  $Q^1$  は、ピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( m m m m m m )  $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イルである；

( n n n n n n )  $Q^1$  は、ピロリジン - 3 - イルである；

( o o o o o o )  $Q^1$  は、ピペリジン - 2 - イルである；

( p p p p p p )  $Q^1$  は、ピペリジン - 3 - イルである；

( q q q q q q )  $Q^1$  は、ピペリジン - 4 - イルである；

( r r r r r r )  $Q^1$  は、アゼチジン - 3 - イルである；

( s s s s s s )  $Q^1$  は、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルまたはピペリジン - 4 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、カルバモイル、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

$Q^1$  内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合によりオキソ置換基をもつことができ、

$X^1$  は直接結合および  $CH_2$  から選択される；

( t t t t t t )  $Q^1 - X^1$  は、ピペリジン - 4 - イル、ピペリジン - 3 - イル、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 2 - イルメチルおよびピロリジン - 3 - イルメチルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( u u u u u u )  $Q^1 - X^1$  は、ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジン - 3 - イルメチル、モルホリン - 2 - イルメチル、モルホリン - 3 - イルメチル、ピペリジン - 2 - イルメチル、ピペリジン - 3 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルメチルおよびピペラジン - 2 - イルメチルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

10

20

30

40

50



( v v v v v v )  $Q^1 - X^1$  は、ピロリジン - 2 - イルメチルおよびピロリジン - 3 - イルメチルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( w w w w w w )  $Q^1 - X^1$  は、ピペリジン - 4 - イルおよびピペリジン - 3 - イルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( x x x x x x )  $Q^1 - X^1$  は、アゼチジン - 3 - イルであり、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( y y y y y y ) 基  $Q^1 - X^1 - O -$  は、ピロリジン - 3 - イルオキシ、ピペリジン - 3 - イルオキシおよびピペリジン - 4 - イルオキシから選択され、

ピペリジニル基は、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( z z z z z z )  $Q^1 - X^1$  は、ピペリジン - 4 - イルメチルであり、このピペリジニル基は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、オキソ、( 1 - 3 C ) アルキルおよび ( 1 - 3 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

( a a a a a a a )  $Q^1 - X^1$  は、ピペリジン - 4 - イルである；

( b b b b b b b )  $Q^1 - X^1$  は、ピペリジン - 3 - イルである；

( c c c c c c c )  $Q^1 - X^1$  は、アゼチジン - 3 - イルである；

( d d d d d d d )  $Q^1 - X^1$  は、ピロリジン - 2 - イルメチルである；

( e e e e e e e )  $Q^1 - X^1$  は、ピロリジン - 3 - イルメチルである；

誤解を避けるために、前記の ( b b b b b ) ~ ( e e e e e e e ) に記載した  $Q^1$  により表わされる環はすべて環窒素において、式 I による基  $Z - X^3 - M -$  で置換されている；

( f f f f f f f ) M は、CO である；

( g g g g g g g ) M は、SO<sub>2</sub> である；

( h h h h h h h )  $X^3$  は、式 - (  $Q^3$  )<sub>m</sub> - (  $CR^{10}R^{11}$  )<sub>q</sub> - の基および式 - (  $CR^8R^9$  )<sub>q</sub> - (  $Q^3$  )<sub>m</sub> - の基から選択され、ここで、m は 0 または 1 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、 $Q^3$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は前記に定めたものである；

( i i i i i i i )  $X^3$  は、式 -  $Q^3$  - の基、たとえば ( 3 - 7 C ) シクロアルキレン、たとえばシクロプロピリデンである；

( j j j j j j j )  $X^3$  は、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、メチレン - ( 3 - 6 C ) シクロアルキレン、( 3 - 6 C ) シクロアルキレン - メチレン - 、エチレン - ( 3 - 6 C ) シクロアルキレンおよび ( 3 - 6 C ) シクロアルキレン - エチレン - から選択され、

$X^3$  基内の  $CH_2$  または  $CH_3$  基はいずれも、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび ( 1 - 6 C ) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

( k k k k k k k )  $X^3$  は、式 - (  $CR^8R^9$  )<sub>q</sub> - の基であり、

q は 1、2、3 または 4 であり、

10

20

30

40

50

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、

$X^3$  基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

(1 1 1 1 1 1 1)  $X^3$  は、式 - ( $CR^8 R^9$ )<sub>q</sub> - の基であり、

q は 1、2、3 または 4 であり、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、ただし  $X^3$  中の  $R^8$  および  $R^9$  基のうち少なくとも 1 つは (1 - 6 C) アルキルであり、

$X^3$  基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

(m m m m m m m)  $X^3$  は、式 - ( $CR^8 R^9$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2 CH_2$ ) - 、 - ( $CH_2 CR^8 R^9$ ) - および - ( $CH_2 CH_2 CR^8 R^9$ ) - の基から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、ただし  $X^3$  中の  $R^8$  または  $R^9$  基のうち少なくとも 1 つは (1 - 6 C) アルキルであり、

$X^3$  基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

(n n n n n n n n)  $X^3$  は、式 - ( $CR^8 R^9$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2 CH_2$ ) - 、 - ( $CH_2 CR^8 R^9$ ) - および - ( $CH_2 CH_2 CR^8 R^9$ ) - の基から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、ただし  $X^3$  中の  $R^8$  または  $R^9$  基のうち少なくとも 1 つは分枝鎖 (1 - 6 C) アルキルであり、

$X^3$  基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

(o o o o o o o o)  $X^3$  は、式 - ( $CR^8 R^9$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2$ ) - 、 - ( $CR^8 R^9 CH_2 CH_2$ ) - 、 - ( $CH_2 CR^8 R^9$ ) - および - ( $CH_2 CH_2 CR^8 R^9$ ) - の基から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、ただし  $X^3$  中の  $R^8$  または  $R^9$  基のうち少なくとも 1 つは、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチルおよび t - ブチルから選択される分枝鎖アルキルであり、

$X^3$  基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲン置換基をもつことができ、

$X^3$  置換基内の、2 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_2$  基または 1 個の炭素原子に結合した任意の  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、ヒドロキシおよび (1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

1 - 6 C) アルコキシから選択される置換基をもつことができる；

( p p p p p p p )  $X^3$  は、式 -  $CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2CH_2$  - 、 - (  $CR^8R^9$  ) - 、 - (  $CR^8R^9CH_2$  ) - および - (  $CH_2CR^8R^9$  ) - の基から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、( 1 - 4 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 3 C ) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルから選択され、ただし  $R^8$  および  $R^9$  が両方とも水素であることはない；

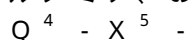
( q q q q q q q )  $X^3$  は、式 -  $CH_2$  - 、 -  $CH_2CH_2$  - 、 - (  $CHR^8$  ) - 、 - (  $CHR^8CH_2$  ) - および - (  $CH_2CHR^8$  ) - の基から選択され、

$R^8$  は、水素、( 1 - 4 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 3 C ) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルから選択される； 10

( r r r r r r r r )  $X^3$  は、式 - (  $CH_2$  )  $q$  - の基から選択され、 $q$  は 1、2 または 3 であり、特に  $q$  は 1 または 2 である；

( s s s s s s s s )  $X^3$  は、 -  $CH_2$  - である；

( t t t t t t t t )  $Z$  は、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、N (  $R^{12}$  )、 $SO_2$  および  $SO_2$  N (  $R^{12}$  ) から選択され、 $R^{12}$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $Q^4$  は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、 20

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、 $m$ 、 $p$  および  $q$  がすべて 0 である場合、 $Z$  はヘテロサイクリルであり、

$Z$  置換基内の任意の ( 2 - 6 C ) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、N (  $R^{13}$  )、 $CO$ 、-  $C=C$  - および -  $C-C$  - から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 30

$Z$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲノもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、または下記のもの：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、から選択される置換基をもつことができ、 40

$Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 ( たとえば 1、2 または 3 個 ) の置換基をもつことができ：ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、お 50

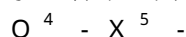
よび次式の基：



ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、SO<sub>2</sub> およびN( $R^{15}$ ) から選択され、 $R^{15}$  は水素または(1-4C)アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲン - (1-4C)アルキル、ヒドロキシ - (1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ - (1-4C)アルキル、シアノ - (1-4C)アルキル、アミノ - (1-4C)アルキル、N - (1-4C)アルキルアミノ - (1-4C)アルキルおよびN、N - ジ - [(1-4C)アルキル]アミノ - (1-4C)アルキル、

Z置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1または2個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる；

(uuuuuuu) Zは、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキルアミノ、ジ - [(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN - (1-6C)アルキル - (1-6C)アルカンスルホニルアミノ、ならびに次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいはO、N( $R^{12}$ )、SO<sub>2</sub> およびSO<sub>2</sub> N( $R^{12}$ ) から選択され、 $R^{12}$  は水素または(1-6C)アルキルであり、 $Q^4$  は(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル - (1-4C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル - (1-4C)アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1-4C)アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、pおよびqがすべて0である場合、Zはヘテロサイクリルであり、

Z中のヘテロサイクリル基はいずれも、酸素、窒素および硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を含む、炭素結合した単環式完全飽和4、5、6または7員単環式ヘテロサイクリル基であり、

Z基内において、ヘテロサイクリル環内のCH<sub>2</sub>基以外のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基はいずれも、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上のハロゲンもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のもの：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ - [(1-6C)アルキル]アミノ、N - (1-6C)アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N - (1-6C)アルキル - (2-6C)アルカノイルアミノ、N - (1-6C)アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN - (1-6C)アルキル - (1-6C)アルカンスルホニルアミノ、から選択される置換基をもつことができ、

Z置換基内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ - [(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、SO<sub>2</sub> およびN( $R^{15}$ ) から選択され、 $R^{15}$  は水素または(1-4C)アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲン - (1-4C)アルキル、ヒドロキシ - (1-4C)アルキル、(1-4C)

10

20

30

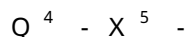
40

50

) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび N, N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、

Z 置換基内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる；

( v v v v v v v ) Z は、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O および N (  $R^{1\ 2}$  ) から選択され、 $R^{1\ 2}$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $Q^4$  は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 内のヘテロサイクリル基はいずれも、酸素および窒素から選択される 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合により酸素、窒素および硫黄から選択されるさらに 1 個のヘテロ原子を含む、炭素結合した単環式、非芳香族完全飽和または部分飽和 4、5、6 または 7 員単環式ヘテロサイクリル基であり、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、SO<sub>2</sub> および N (  $R^{1\ 5}$  ) から選択され、 $R^{1\ 5}$  は水素または ( 1 - 4 C ) アルキルであり、 $R^{1\ 4}$  は下記のものである：ハロゲン - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび N, N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル；

( w w w w w w w ) Z は、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、および次式の基から選択さ

10

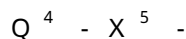
20

30

40

50

れ：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいはOおよびN ( $R^{1\ 2}$ ) から選択され、 $R^{1\ 2}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

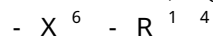
ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 中の任意のヘテロサイクリル基は、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、オキセパニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルおよびホモピペラジニルから選択され、これらのヘテロサイクリル基は、それらが結合している基に炭素結合または窒素結合することができ、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

Z 置換基内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、 $SO_2$  およびN ( $R^{1\ 5}$ ) から選択され、 $R^{1\ 5}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{1\ 4}$  は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル；

(xxxxxxx) Z は、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、ジ - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルコキシおよ

10

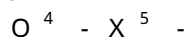
20

30

40

50

び ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシ、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、ホモピペリジン - 1 - イル、ホモピペラジン - 1 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は O および N (  $R^{1\ 2}$  ) から選択され、 $R^{1\ 2}$  は水素または ( 1 - 4 C ) アルキルであり、 $Q^4$  は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 中のヘテロサイクリル基はいずれも、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、オキセパニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルから選択され、これらのヘテロサイクリル基は、それらが結合している基に炭素結合または窒素結合することができ、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、SO<sub>2</sub> および N (  $R^{1\ 5}$  ) から選択され、 $R^{1\ 5}$  は水素または ( 1 - 4 C ) アルキルであり、 $R^{1\ 4}$  は下記のものである：ハロゲン - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび N, N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル；

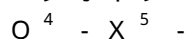
(  $Y\ Y\ Y\ Y\ Y\ Y\ Y$  ) Z は、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ

、ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、ホモピペリジン - 1 - イルおよびホモピペラジン - 1 - イルから選択され、

Z 基内の任意の C H<sub>2</sub> または C H<sub>3</sub> 基は、場合により各 C H<sub>2</sub> または C H<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のフルオロ置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノから選択される置換基をもつことができ、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、ハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( z z z z z z z ) Z は、ヒドロキシ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシ、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、および次式の基から選択され：



ここで、X<sup>5</sup> は O であり、Q<sup>4</sup> は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 中のヘテロサイクリル基はいずれも、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニルおよびオキセパニルから選択され、

Z 基内の任意の C H<sub>2</sub> または C H<sub>3</sub> 基は、場合により各 C H<sub>2</sub> または C H<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のフルオロ置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノから選択される置換基をもつことができ、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、ハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( a a a a a a a a ) Z は、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ、ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシから選択される；

( b b b b b b b b ) Z は、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ、N - ( 2 - メトキシエチル ) アミノ、ジメチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、ジ - エチルアミノ、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルアミノ、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - エチルアミノ、N, N - ジ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ、N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルアミノ、N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - エチルアミノ、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから選択され、

10

20

30

40

50



Z 内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 4 C) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができる；

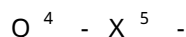
( c c c c c c c c ) Z は、N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 4 C ) アルキル ] - アミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 4 C ) アルキル ] - アミノ、N - [ ヒドロキシ - ( 2 - 4 C ) アルキル ] - N - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ、N , N - ジ - [ ヒドロキシ - ( 2 - 4 C ) アルキル ] - アミノ、N - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 4 C ) アルキル ] - N - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノおよびヒドロキシ - ( 2 - 4 C ) アルコキシおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシから選択される；

( d d d d d d d d ) Z は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、ホモピペリジン - 1 - イルおよびホモピペラジン - 1 - イルから選択され ( 特に、Z はピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イルおよびモルホリノから選択される )、

Z 内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 4 C ) アルキルカルバモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] カルバモイル、アセチル、プロピオニル、2 - フルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、シアノメチル、ヒドロキシアセチル、アミノアセチル、メチルアミノアセチル、エチルアミノアセチル、ジメチルアミノアセチルおよび N - メチル - N - エチルアミノアセチルから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる；

( e e e e e e e e ) Z は、ヒドロキシである；

( f f f f f f f f ) Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、 $N(R^{12})$ 、 $SO_2$  および  $SO_2 N(R^{12})$  から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、

Z 置換基内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

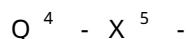
10

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、SO<sub>2</sub> および N(R<sup>15</sup>) から選択され、R<sup>15</sup> は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、R<sup>14</sup> は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび N、N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる；

(gggggggg) Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノおよび (1 - 6 C) アルコキシ、ならびに次式の基から選択され：

20



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、N(R<sup>12</sup>)、SO<sub>2</sub> および SO<sub>2</sub> N(R<sup>12</sup>) から選択され、R<sup>12</sup> は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、Q<sup>4</sup> は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、Q<sup>4</sup> はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 中の任意のヘテロサイクリル基は、酸素、窒素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む、炭素結合した単環式完全飽和 4、5、6 または 7 員単環式ヘテロサイクリル基であり、

30

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の CH<sub>2</sub> 基以外の任意の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基はいずれも、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

40

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミ

50

ノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、および次式の基：  

$$-X^6-R^{14}$$

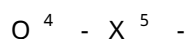
から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$ は直接結合であるか、あるいはO、CO、SO<sub>2</sub>およびN(R<sup>15</sup>)から選択され、R<sup>15</sup>は水素または(1-4C)アルキルであり、R<sup>14</sup>は下記のものである：ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキルおよびN, N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキル、

10

Z置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1または2個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる；

(hhhhhhhh) Zは、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノおよび(1-6C)アルコキシ、ならびに次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$ は直接結合であるか、あるいはOおよびN(R<sup>12</sup>)から選択され、R<sup>12</sup>は水素または(1-6C)アルキルであり、Q<sup>4</sup>は(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-4C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-4C)アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル-(1-4C)アルキルであり、

20

ただし、 $X^5$ が直接結合である場合、Q<sup>4</sup>はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、pおよびqがすべて0である場合、Zはヘテロサイクリルであり、

Z中の任意のヘテロサイクリル基は、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、オキセパニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルから選択され、これらのヘテロサイクリル基は、それらが結合している基に炭素結合または窒素結合することができ、

Z基内において、ヘテロサイクリル環内のCH<sub>2</sub>基以外の任意のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上のハロゲノもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、

30

40

Z置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、および次式の基：

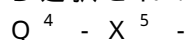


から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

50

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、 $SO_2$  および  $N(R^{15})$  から選択され、 $R^{15}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、N - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび N, N - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル；

( i i i i i i i i ) Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、ジ - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルコキシ、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、ピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、ホモピペリジン - 1 - イル、ホモピペラジン - 1 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は O および  $N(R^{12})$  から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 中の任意のヘテロサイクリル基は、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、オキセパニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルから選択され、これらのヘテロサイクリル基は、それらが結合している基に炭素結合または窒素結合することができ、

Z 基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、SO<sub>2</sub> およびN( $R^{15}$ ) から選択され、 $R^{15}$  は水素または(1-4C)アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲン-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキルおよびN、N-ジ-[ (1-4C)アルキル ]アミノ-(1-4C)アルキル；

(jjjjjjjjjj) Zは、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキルアミノ、ヒドロキシ-(2-6C)アルキルアミノ、(1-4C)アルコキシ-(2-6C)アルキルアミノ、ジ-[ (1-6C)アルキル ]アミノ、N-[ヒドロキシ-(2-6C)アルキル]-N-(1-6C)アルキルアミノ、N-[ (1-4C)アルコキシ-(2-6C)アルキル]-N-(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[ヒドロキシ-(2-6C)アルキル]-アミノ、ジ-[ (1-4C)アルコキシ-(2-6C)アルキル ]アミノ、N-[ (1-4C)アルコキシ-(2-6C)アルキル]-N-[ヒドロキシ-(2-6C)アルキル]-アミノ、(1-6C)アルコキシ、ヒドロキシ-(2-6C)アルコキシおよび(1-4C)アルコキシ-(2-6C)アルコキシから選択される；

(kkkkkkkkkk) Zは、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ、N-(2-メトキシエチル)アミノ、ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジ-エチルアミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-エチルアミノ、N、N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから選択され、

Z内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4C)アルキルおよび(1-4C)アルコキシから選択される同一でも異なってもよい1または2個の置換基をもつことができる；

(llllllllll) Zは、水素である；

(mmmmmmmm) Zは、ヒドロキシである；

(nnnnnnnnnn) Zは、ジメチルアミノである；

(oooooooooo) Zは、前記の(ttttttttt)~(nnnnnnnnnn)のいずれかに定めたものであり、

$X^3$  は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-および(3-6C)シクロアルケニレン(たとえばシクロプロピレン、たとえば1,1-シクロプロピレン)から選択され、

R<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキルおよび(1-3C)アルコキシ-(1-4C)アルキルから選択され、ただしR<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> が両方とも水素であることはなく、

Mは、COである；

(pppppppppp) Zは、前記の(ttttttttt)~(nnnnnnnnnn)のいずれかに定めたものであり、

$X^3$  は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-、-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CH<sub>2</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)-および(3-6C)シクロアルケニレン(たとえばシクロプロピレン、たとえば1,1-シクロプロピレン)から選択され、

R<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキルおよび(1-3C)アルコキシ-(1-4C)アルキルから選択され、ただしR<sup>8</sup> およびR<sup>9</sup> が両方とも水素であることはなく、

Mは、 $\text{SO}_2$ である；

( q q q q q q q q ) Z -  $\text{X}^3$  - Mは、( 1 - 4 C ) アルキルスルホニル、たとえばメチルスルホニルである；

( r r r r r r r r r ) Z -  $\text{X}^3$  - Mは、( 2 - 4 C ) アルカノイル、たとえばアセチルである；

( s s s s s s s s s ) Z -  $\text{X}^3$  - Mは、ヒドロキシ - ( 2 - 4 C ) アルカノイル、たとえばヒドロキシアセチルである；

( t t t t t t t t t ) Z -  $\text{X}^3$  - Mは、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 2 - 4 C ) アルカノイル、たとえば ( ジメチルアミノ ) アセチルである；

( u u u u u u u u u ) Z -  $\text{X}^3$  - Mは、メチルスルホニル、アセチル、ヒドロキシアセチルおよび ( ジメチルアミノ ) アセチルから選択される； 10

( v v v v v v v v v ) Z -  $\text{X}^3$  - は、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、オキセパニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルおよびホモピペラジニルから選択され、これらのヘテロサイクリル基は、炭素原子により式 I 中のカルボニル基に結合しており、

Z -  $\text{X}^3$  内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシおよび ( 2 - 4 C ) アルカノイルから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができ、

Mは、COである；ならびに 20

( w w w w w w w w w ) Z -  $\text{X}^3$  - は、テトラヒドロフラニル、1, 3 - ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4 - ジオキサニル、オキセパニルから選択され ( たとえば Z -  $\text{X}^3$  は、テトラヒドロフラン - 2 - イルまたはテトラヒドロピラン - 2 - イルから選択される )、

Mは、COである。

#### 【 0 0 4 1 】

本発明の具体的な態様は、下記の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩である；

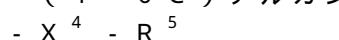
$\text{R}^1$  は、水素および ( 1 - 3 C ) アルコキシから選択され ( たとえば、 $\text{R}^1$  は水素またはメトキシ、特に水素である ) ； 30

$\text{X}^1$  は、直接結合または  $\text{CH}_2$  であり；

$\text{X}^2$  は O、S および  $\text{OCH}_2$  から選択され；

$\text{Q}^2$  は、ヘテロアリールまたはフェニルであり、

$\text{Q}^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 8 C ) アルケニル、( 2 - 8 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 2 - 6 C ) アルケニルオキシ、( 2 - 6 C ) アルキニルオキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基： 40



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 ( たとえば 1、2 または 3 個 ) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および  $N(R^6)$  から選択され、 $R^6$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲン - (1 - 6 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 6 C) アルキル、カルボキシ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシ - (1 - 6 C) アルキル、シアノ - (1 - 6 C) アルキル、アミノ - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシカルボニルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、 $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ - (1 - 6 C) アルキルまたは (1 - 6 C) アルコキシカルボニル - (1 - 6 C) アルキル、

$Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルアミノおよびジ - [(1 - 4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基をもつことができ、

M は、CO であり；

$R^2$ 、Y、 $Q^1$ 、 $X^3$ 、a および Z は前記に定めたものである。

#### 【0042】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味は 5 または 6 員ヘテロアリアル環であり、1 個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子を含み、 $Q^2$  は場合により前記に定めた 1 個以上の置換基をもつことができる。

#### 【0043】

この態様において、 $X^2$  の具体的な意味は  $OCH_2$  である。

この態様において、a の具体的な意味は 0 または 1、特に 0 である。

この態様において、Z は好ましくは水素ではない。

#### 【0044】

本発明の他の態様は、下記の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩である：

$R^1$  は、水素および (1 - 3 C) アルコキシから選択され (たとえば、 $R^1$  は水素またはメトキシ、特に水素である) ；

Y は、ハロゲン (特にクロロ)、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

a は、0 または 1 であり；

$R^2$  は、ハロゲンであり；

$X^2$  は、O、S および  $OCH_2$  から選択され；

$Q^2$  は、フェニル、ならびに 5 または 6 員ヘテロアリアル環であって 1 個の窒素ヘテロ原子ならびに場合によりさらに O、S および N から選択される 1 個のヘテロ原子を含むものから選択され、

$Q^2$  は、場合により、下記のものから選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができる：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニル、(2 - 4 C) アルキニル、(1 - 4 C) アルキルチオ、(1 - 4 C) アルキルスルフィニル、(1 - 4 C) アルキルスルホニル、(2 - 4 C) アルカノイル、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルアミノ、 $\underline{N}$ ,  $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルカルバモイ

ル、N、N-ジ-[ (1-4C) アルキル ] カルバモイル、(2-4C) アルカノイルオキシ、(2-4C) アルカノイルアミノ、N-(1-4C) アルキル-(2-4C) アルカノイルアミノ、ハロゲノ-(1-4C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ-(1-4C) アルキル、シアノ-(1-4C) アルキル、カルボキシ-(1-4C) アルキル、アミノ-(1-4C) アルキル、N-(1-4C) アルキルアミノ-(1-4C) アルキルおよびN、N-ジ-[ (1-4C) アルキル ] アミノ-(1-4C) アルキル；

$X^1$  は、直接結合または  $CH_2$  であり；

$Q^1$  は、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、(1-4C) アルキルおよび(1-4C) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい1または2個の置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、場合によりオキソ置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、環炭素により基  $X^1$  に結合しており；

M は、CO であり；

$X^3$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$  および(3-6C) シクロアルケニレン(たとえばシクロプロピレン、たとえばシクロプロピリデン)から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、(1-4C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4C) アルキルおよび(1-3C) アルコキシ-(1-4C) アルキルから選択され、ただし  $R^8$  および  $R^9$  が両方とも水素であることはなく；

Z は、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C) アルキルアミノ、ヒドロキシ-(2-6C) アルキルアミノ、(1-4C) アルコキシ-(2-6C) アルキルアミノ、ジ-[ (1-6C) アルキル ] アミノ、N-[ ヒドロキシ-(2-6C) アルキル ] -N-(1-6C) アルキルアミノ、N-[ (1-4C) アルコキシ-(2-6C) アルキル ] -N-(1-6C) アルキルアミノ、ジ-[ ヒドロキシ-(2-6C) アルキル ] -アミノ、ジ-[ (1-4C) アルコキシ-(2-6C) アルキル ] アミノ、N-[ (1-4C) アルコキシ-(2-6C) アルキル ] -N-[ ヒドロキシ-(2-6C) アルキル ] -アミノ、(1-6C) アルコキシ、ヒドロキシ-(2-6C) アルコキシおよび(1-4C) アルコキシ-(2-6C) アルコキシから選択される。

#### 【0045】

この態様において、 $X^1$  の具体的な意味は  $CH_2$  であり、 $Q^1$  は、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イルおよびピペリジン-4-イルから選択される。さらに具体的には、この態様において  $X^1$  は  $CH_2$  であり； $Q^1$  はピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イルおよびピペリジン-4-イルから選択され；Z- $X^3$  はヒドロキシメチル、アミノメチル、(1-4C) アルキルアミノメチルおよびジ-[ (1-4C) アルキル ] アミノメチルから選択される(より具体的にはZ- $X^3$  はヒドロキシメチルまたはジ-メチルアミノメチル、さらにより具体的にはZ- $X^3$  はヒドロキシメチルである)。

#### 【0046】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味はピリジル、ピラジニル、1,3-チアゾリルまたはイソオキサゾリルであり、より具体的には  $Q^2$  は2-ピリジルおよび2-ピラジニルから選択され、

$Q^2$  は、場合によりこの態様について前記に定めた1個以上の置換基をもつことができる。

#### 【0047】

本発明の他の態様は、下記の式Iのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩である；

$R^1$  は、水素および(1-3C) アルコキシから選択され(たとえば、 $R^1$  は水素またはメトキシ、特に水素である)；

Y は、水素、ハロゲノおよび(1-4C) アルコキシから選択され；

10

20

30

40

50



a は、0 または 1 であり；

$R^2$  は、ハロゲンであり；

$X^2$  は、 $OCH_2$  であり；

$Q^2$  は、フェニルであり、場合により 1 または 2 個のハロゲン（特にフルオロ）置換基をもつことができ；

$X^1$  は、直接結合または  $CH_2$  であり；

$Q^1$  は、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、(1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 4 C) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、場合によりオキソ置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、環炭素により基  $X^1$  に結合しており；

M は、CO であり；

$X^3$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$  および (3 - 6 C) シクロアルケニレン（たとえばシクロプロピレン、たとえばシクロプロピリデン）から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、(1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキルおよび (1 - 3 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキルから選択され、ただし  $R^8$  および  $R^9$  が両方とも水素であることはなく；

Z は、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - (1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、ジ - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] アミノ、N - [(1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルキル] - N - [ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルキル] - アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 6 C) アルコキシおよび (1 - 4 C) アルコキシ - (2 - 6 C) アルコキシから選択される。

#### 【0048】

この態様において、 $X^1$  の具体的な意味は  $CH_2$  であり、 $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択される。さらに具体的には、この態様において  $X^1$  は  $CH_2$  であり； $Q^1$  はピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択され；Z -  $X^3$  はヒドロキシメチル、アミノメチル、(1 - 4 C) アルキルアミノメチルおよびジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノメチルから選択される（より具体的には Z -  $X^3$  はヒドロキシメチルまたはジ - メチルアミノメチル、さらにより具体的には Z -  $X^3$  はヒドロキシメチルである）。

#### 【0049】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味はフルオロおよびクロロから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基で置換されたフェニルであり、たとえば  $Q^2$  は 3 - フルオロフェニルであり；a は 0 であり；Y は水素、クロロおよびメトキシから選択される（特に Y はメトキシである）。

#### 【0050】

本発明の他の態様は、下記の式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩である；

$R^1$  は、水素および (1 - 3 C) アルコキシから選択され（たとえば、 $R^1$  は水素またはメトキシ、特に水素である）；

Y は、ハロゲン（特にクロロ）から選択され；

a は、0 または 1 であり；

$R^2$  は、ハロゲンであり；

$X^2$  は、 $OCH_2$  であり；

10

20

30

40

50

$Q^2$  は 2 - ピリジルおよび 2 - ピラジニルから選択され、これらは場合により、( 1 - 3 C ) アルキル、( 1 - 3 C ) アルコキシおよびハロゲン ( 特にフルオロ ) から選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができ；

$X^1$  は、直接結合または  $CH_2$  であり；

$Q^1$  は、ピロリジニルおよびピペリジニルから選択され、

$Q^1$  は、場合により、ヒドロキシ、( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシから選択される同一でも異なってもよい 1 または 2 個の置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、場合によりオキソ置換基をもつことができ、

$Q^1$  は、環炭素により基  $X^1$  に結合しており；

M は、CO であり；

$X^3$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-(CR^8R^9)-$ 、 $-(CR^8R^9CH_2)-$ 、 $-(CH_2CR^8R^9)-$  および ( 3 - 6 C ) シクロアルケニレン ( たとえばシクロプロピレン、たとえばシクロプロピリデン ) から選択され、

$R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素、( 1 - 4 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび ( 1 - 3 C ) アルコキシ - ( 1 - 4 C ) アルキルから選択され、ただし  $R^8$  および  $R^9$  が両方とも水素であることはなく；

Z は、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、 $\underline{N}$  - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] -  $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、 $\underline{N}$  - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] -  $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ、ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] アミノ、 $\underline{N}$  - [ ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] -  $\underline{N}$  - [ ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルキル ] - アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、ヒドロキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシおよび ( 1 - 4 C ) アルコキシ - ( 2 - 6 C ) アルコキシから選択される。

#### 【 0 0 5 1 】

この態様において、 $X^1$  の具体的な意味は  $CH_2$  であり、 $Q^1$  は、ピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択される。さらに具体的には、この態様において  $X^1$  は  $CH_2$  であり； $Q^1$  はピロリジン - 2 - イル、ピロリジン - 3 - イル、ピペリジン - 3 - イルおよびピペリジン - 4 - イルから選択され；Z -  $X^3$  はヒドロキシメチル、アミノメチル、( 1 - 4 C ) アルキルアミノメチルおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノメチルから選択される ( より具体的には Z -  $X^3$  はヒドロキシメチルまたはジ - メチルアミノメチル、さらにより具体的には Z -  $X^3$  はヒドロキシメチルである )。

#### 【 0 0 5 2 】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味は 2 - ピリジルまたは 2 - ピラジニルであり；a は 0 であり；Y はクロロである。

式 I の化合物の他の態様は、式 I A のキナゾリン誘導体：

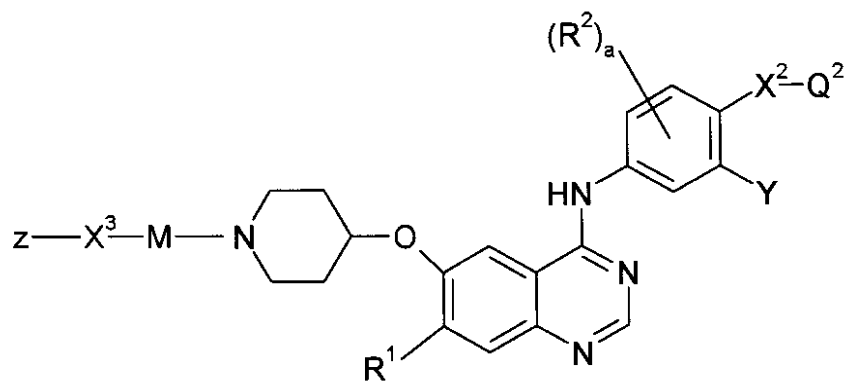
#### 【 0 0 5 3 】

10

20

30

## 【化 3】



IA

10

## 【0054】

またはその医薬的に許容できる塩である：

式中：

R<sup>1</sup> は、水素、ヒドロキシ、(1 - 6 C) アルコキシ、(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシおよび (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシから選択され、

R<sup>1</sup> 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>3</sup>)、CO、CON(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>3</sup>)CO、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>) および N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub> から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、R<sup>3</sup> は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

R<sup>1</sup> 置換基内の任意の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基は、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ；

Y は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

a は、0、1、2、3 または 4 であり；

各 R<sup>2</sup> は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

X<sup>2</sup> は、直接結合であるか、あるいは O、S、OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)、CO および N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> から選択され、各 R<sup>4</sup> は同一でも異なってもよく、水素または (1 - 6 C) アルキルから選択され、Q<sup>2</sup> はアリールまたはヘテロアリールであり、

Q<sup>2</sup> は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 8 C) アルケニル、(2 - 8 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(2 - 6 C) アルケニルオキシ、(2 - 6 C) アルキニルオキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカ

20

30

40

50

ルボニル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：

$$- X^4 - R^5$$

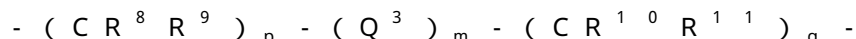
から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および N (  $R^6$  ) から選択され、 $R^6$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルボキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、スルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ - ( 1 - 6 C ) アルキルまたは ( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル - ( 1 - 6 C ) アルキル、

$- X^2 - Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）のハロゲノもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ ] から選択される置換基をもつことができ、

M は、CO および  $SO_2$  から選択され；

$X^3$  は、次式の基であり：

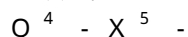


ここで、m は 0 または 1 であり、p は 0、1、2、3 または 4 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および ( 1 - 6 C ) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、( 3 - 7 C ) シクロアルキレンおよび ( 3 - 7 C ) シクロアルケニレンから選択され；

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、N (  $R^{12}$  )、 $SO_2$  および  $SO_2$  N (  $R^{12}$  ) から選択され、 $R^{12}$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $Q^4$  は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、

10

20

30

40

50

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、 $m$ 、 $p$  および  $q$  がすべて 0 である場合、 $Z$  はヘテロサイクリルであり、

$Z$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R^{1-3})$ 、 $CO$ 、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{1-3}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

$Z$ 、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、 $N$  - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、 $N$ 、 $N$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $N$  - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $N$  - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、 $N$ 、 $N$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび  $N$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または  $Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは  $O$ 、 $CO$ 、 $SO_2$  および  $N(R^{1-5})$  から選択され、 $R^{1-5}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{1-4}$  は下記のものである：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、 $N$  - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび  $N$ 、 $N$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または  $Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

#### 【0055】

この態様において、 $R^1$  の具体的な意味は、水素、ヒドロキシまたは (1 - 6 C) アルコキシ、より具体的には水素または (1 - 3 C) アルコキシ (たとえばメトキシ) である。

#### 【0056】

この態様において、 $Y$  の具体的な意味は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシまたは (2 - 4 C) アルキニルである。より具体的には、 $Y$  は水素、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシおよびエチニルから選択される。

#### 【0057】

この態様において、 $a$  の具体的な意味は 0 または 1、より具体的には 0 である。

この態様において、 $X^2$  の具体的な意味は  $O$ 、 $S$  または  $OC(R^4)_2$  であり、各  $R^4$  は独立して水素または (1 - 4 C) アルキルである。より具体的には  $X^2$  は  $O$ 、 $S$  または

10

20

30

40

50

OCH<sub>2</sub> から選択される。

【0058】

この態様において、Q<sup>2</sup> の具体的な意味は（場合により置換された）フェニルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリール環であり、この環は1個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに独立して酸素、窒素および硫黄から選択される1または2個（特に1個）のヘテロ原子を含む。より具体的には、Q<sup>2</sup> はフェニル、ピリジル、ピラジニル、1,3-チアゾリルおよび1H-イミダゾリル（たとえば2-ピリジル、6-メチル-ピリド-3-イル、3-フルオロフェニル、2-ピラジニル、1,3-チアゾール-2-イルおよび1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）から選択される。

【0059】

この態様において、X<sup>3</sup> の具体的な意味は式 - (CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>p</sub> - の基であり、pは0、1または2であり、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および（1-4C）アルキルから選択される。たとえばX<sup>3</sup> の具体的な意味は -CH<sub>2</sub>- である。

【0060】

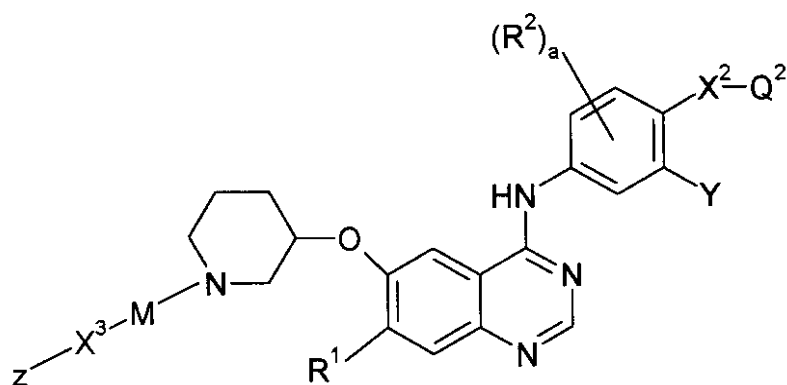
この態様において、Zの具体的な意味は、水素、ヒドロキシ、アミノ、（1-6C）アルキルアミノまたはジ-[(1-6C)アルキル]アミノである。より具体的には、Zは水素、ヒドロキシおよびジメチルアミノから選択される。

【0061】

式Iの化合物の他の態様は、式IBのキナゾリン誘導体：

【0062】

【化4】



IB

【0063】

またはその医薬的に許容できる塩である：

式中：

R<sup>1</sup> は、水素、ヒドロキシ、（1-6C）アルコキシ、（3-7C）シクロアルキル-オキシおよび（3-7C）シクロアルキル-（1-6C）アルコキシから選択され、

R<sup>1</sup> 置換基内の任意の（2-6C）アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>3</sup>)、CO、CON(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>3</sup>)CO、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>) および N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub> から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、R<sup>3</sup> は水素または（1-6C）アルキルであり、

R<sup>1</sup> 置換基内の任意のCH<sub>2</sub> またはCH<sub>3</sub> 基は、場合により各CH<sub>2</sub> またはCH<sub>3</sub> 基上に、1個以上のハロゲンもしくは（1-6C）アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、（1-6C）アルコキシ、（1-6C）アルキルチオ、（1-6C）アルキルスルフィニル、（1-6C）アルキルスルホニル、（1-6C）アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、（1-6C）アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ；

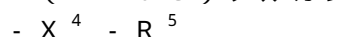
Y は、水素、ハロゲン、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 2 - 4 C ) アルケニルおよび ( 2 - 4 C ) アルキニルから選択され；

a は、0、1、2、3または4であり；

各  $R^2$  は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、( 1 - 4 C ) アルキル、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 2 - 4 C ) アルケニルおよび ( 2 - 4 C ) アルキニルから選択され；

$X^2$  は、直接結合であるか、あるいは O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^4)$ 、CO および  $N(R^4)C(R^4)_2$  から選択され、各  $R^4$  は同一でも異なってもよく、水素または ( 1 - 6 C ) アルキルから選択され、 $Q^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 8 C ) アルケニル、( 2 - 8 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 2 - 6 C ) アルケニルオキシ、( 2 - 6 C ) アルキニルオキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および  $N(R^6)$  から選択され、 $R^6$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲン - ( 1 - 6 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルボキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、スルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、N , N - ジ - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ - ( 1 - 6 C ) アルキルまたは ( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル - ( 1 - 6 C ) アルキル、

-  $X^2-Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）のハロゲンもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C )

10

20

30

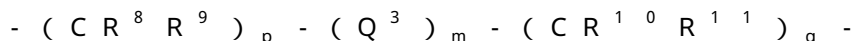
40

50

アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ ] から選択される置換基をもつことができ、

M は、CO および SO<sub>2</sub> から選択され、

X<sup>3</sup> は、次式の基であり、

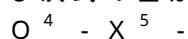


ここで、m は 0 または 1 であり、p は 0、1、2、3 または 4 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および ( 1 - 6 C ) アルキルから選択され、

Q<sup>3</sup> は、( 3 - 7 C ) シクロアルキレンおよび ( 3 - 7 C ) シクロアルケニレンから選択され、 10

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され、



ここで、X<sup>5</sup> は直接結合であるか、あるいは O、N ( R<sup>12</sup> )、SO<sub>2</sub> および SO<sub>2</sub> N ( R<sup>12</sup> ) から選択され、R<sup>12</sup> は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、Q<sup>4</sup> は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、 20

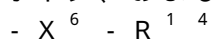
ただし、X<sup>5</sup> が直接結合である場合、Q<sup>4</sup> はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 置換基内の任意の ( 2 - 6 C ) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N ( R<sup>13</sup> )、CO、- C = C - および - C - C - から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、R<sup>13</sup> は、水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、

Z、X<sup>1</sup> または X<sup>3</sup> 基内において、ヘテロサイクリル環内の CH<sub>2</sub> 基以外の任意の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基は、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、N、N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、N - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、N、N - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノおよび N - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、 30 40

Q<sup>1</sup> により表わされるヘテロサイクリル基または Z 置換基内のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルケニル、( 2 - 6 C ) アルキニル、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルチオ、( 1 - 6 C ) アルキルスルフィニル、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、



ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいはO、CO、 $SO_2$  および  $N(R^{15})$  から選択され、 $R^{15}$  は水素または(1-4C)アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものであり：ハロゲン-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキルおよびN, N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキル、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基またはZ置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1または2個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

#### 【0064】

10

この態様において、 $R^1$  の具体的な意味は、水素、ヒドロキシまたは(1-6C)アルコキシ、より具体的には水素である。

この態様において、Yの具体的な意味は、水素、ハロゲン、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシまたは(2-4C)アルキニルである。より具体的には、Yはハロゲン、たとえばクロロから選択される。

#### 【0065】

この態様において、aの具体的な意味は0である。

この態様において、 $X^2$  の具体的な意味はO、Sまたは $OC(R^4)_2$  であり、各 $R^4$  は独立して水素または(1-4C)アルキルである。より具体的には、 $X^2$  は $OC(R^4)_2$  から選択され、各 $R^4$  は独立して水素または(1-2C)アルキルであり、たとえば $X^2$  は $OCH_2$  である。

20

#### 【0066】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味は、場合により置換された5または6員単環式ヘテロアリール環であり、この環は1個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに独立して酸素、窒素および硫黄から選択される1または2個(特に1個)のヘテロ原子を含む。より具体的には、 $Q^2$  はピリジル、ピラジニル、1,3-チアゾリルおよび1H-イミダゾリル(たとえば2-ピリジル、6-メチル-ピリド-3-イル、3-フルオロフェニル、2-ピラジニル、1,3-チアゾール-2-イルおよび1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル、特に2-ピリジル)から選択される。

#### 【0067】

30

この態様において、Mの具体的な意味はCOである。

この態様において、 $X^3$  の具体的な意味は式  $-(CR^8R^9)_p-$  の基であり、pは0、1または2であり、 $R^8$  および $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および(1-4C)アルキルから選択される。たとえば $X^3$  の具体的な意味は  $-CH_2-$  である。

#### 【0068】

この態様において、Zの具体的な意味は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキルアミノまたはジ-[(1-6C)アルキル]アミノである。より具体的には、Zはヒドロキシおよびジメチルアミノから選択される。

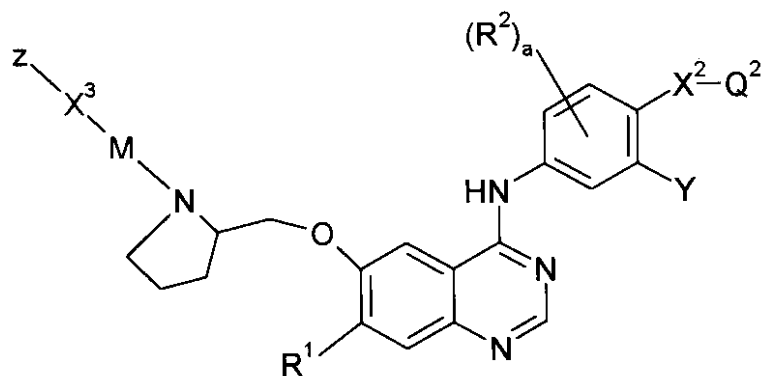
#### 【0069】

40

式Iの化合物の他の態様は、式ICのキナゾリン誘導体：

#### 【0070】

## 【化 5】



IC

10

## 【0071】

またはその医薬的に許容できる塩である：

式中：

$R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1 - 6 C) アルコキシ、(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシおよび (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>3</sup>)、CO、CON(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>3</sup>)CO、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>) および N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub> から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^3$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

$R^1$  置換基内の任意の CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基は、場合により各 CH<sub>2</sub> または CH<sub>3</sub> 基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ；

Y は、水素、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

a は、0、1、2、3 または 4 であり；

各  $R^2$  は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ、(2 - 4 C) アルケニルおよび (2 - 4 C) アルキニルから選択され；

$X^2$  は、直接結合であるか、あるいは O、S、OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)、CO および N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> から選択され、各  $R^4$  は同一でも異なってもよく、水素または (1 - 6 C) アルキルから選択され、 $Q^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 8 C) アルケニル、(2 - 8 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(2 - 6 C) アルケニルオキシ、(2 - 6 C) アルキニルオキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカ

50

ルボニル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル、( 2 - 6 C ) アルカノイル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルケノイルアミノ、( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 3 - 6 C ) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] スルファモイル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：

$$- X^4 - R^5$$

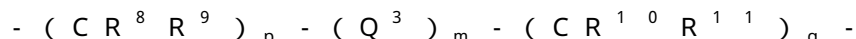
から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および N (  $R^6$  ) から選択され、 $R^6$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、ヒドロキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルボキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシ - ( 1 - 6 C ) アルキル、シアノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 2 - 6 C ) アルカノイルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニルアミノ - ( 1 - 6 C ) アルキル、カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルカルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] カルバモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、スルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、 $\underline{N}$  ,  $\underline{N}$  - ジ - ( 1 - 6 C ) アルキルスルファモイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイル - ( 1 - 6 C ) アルキル、( 2 - 6 C ) アルカノイルオキシ - ( 1 - 6 C ) アルキルまたは ( 1 - 6 C ) アルコキシカルボニル - ( 1 - 6 C ) アルキル、

$- X^2 - Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）のハロゲノもしくは ( 1 - 6 C ) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、( 1 - 4 C ) アルコキシ、( 1 - 4 C ) アルキルアミノおよびジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ ] から選択される置換基をもつことができ、

M は、CO および  $SO_2$  から選択され；

$X^3$  は、次式の基であり：

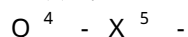


ここで、m は 0 または 1 であり、p は 0、1、2、3 または 4 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および ( 1 - 6 C ) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、( 3 - 7 C ) シクロアルキレンおよび ( 3 - 7 C ) シクロアルケニレンから選択され；

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノ、ジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノ、( 1 - 6 C ) アルコキシ、( 1 - 6 C ) アルキルスルホニル、( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - ( 1 - 6 C ) アルキル - ( 1 - 6 C ) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、N (  $R^{12}$  )、 $SO_2$  および  $SO_2$  N (  $R^{12}$  ) から選択され、 $R^{12}$  は水素または ( 1 - 6 C ) アルキルであり、 $Q^4$  は ( 3 - 7 C ) シクロアルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルキル - ( 1 - 4 C ) アルキル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル、( 3 - 7 C ) シクロアルケニル - ( 1 - 4 C ) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - ( 1 - 4 C ) アルキルであり、

10

20

30

40

50

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、 $m$ 、 $p$  および  $q$  がすべて 0 である場合、 $Z$  はヘテロサイクリルであり、

$Z$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R^{1\ 3})$ 、 $CO$ 、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{1\ 3}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

$Z$ 、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲノもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび  $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または  $Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは  $O$ 、 $CO$ 、 $SO_2$  および  $N(R^{1\ 5})$  から選択され、 $R^{1\ 5}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{1\ 4}$  は下記のものであり：ハロゲノ - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび  $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または  $Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

#### 【0072】

この態様において、 $R^1$  の具体的な意味は、水素、ヒドロキシまたは (1 - 6 C) アルコキシ、より具体的には水素である。

この態様において、 $Y$  の具体的な意味は、ハロゲノ、たとえばクロロである。

#### 【0073】

この態様において、 $a$  の具体的な意味は 0 である。

この態様において、 $X^2$  の具体的な意味は  $OC(R^4)_2$  であり、各  $R^4$  は独立して水素または (1 - 4 C) アルキルである。より具体的には、 $X^2$  は  $OCH_2$  である。

#### 【0074】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味は、場合により置換された 5 または 6 員単環式ヘテロアリール環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1 または 2 個 (特に 1 個) のヘテロ原子を含

10

20

30

40

50

む。より具体的には、 $Q^2$  はピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリル（たとえば 2 - ピリジル、6 - メチル - ピリド - 3 - イル、3 - フルオロフェニル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、特に 2 - ピリジル）から選択される。

【0075】

この態様において、M の具体的な意味は CO である。

この態様において、 $X^3$  の具体的な意味は式 -  $(CR^8R^9)_p$  - の基であり、p は 0、1 または 2 であり、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 4 C) アルキルから選択される。たとえば  $X^3$  の具体的な意味は -  $CH_2$  - である。

10

【0076】

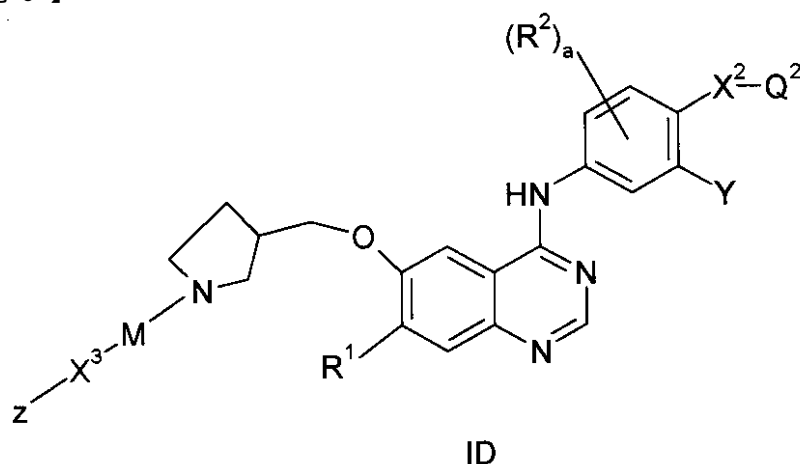
この態様において、Z の具体的な意味は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノまたはジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノである。より具体的には、Z はヒドロキシおよびジメチルアミノから選択される。

【0077】

式 I の化合物の他の態様は、式 ID のキナゾリン誘導体：

【0078】

【化 6】



20

ID

30

【0079】

またはその医薬的に許容できる塩である：

式中：

$R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1 - 6 C) アルコキシ、(3 - 7 C) シクロアルキル - オキシおよび (3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 6 C) アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^3)$ 、CO、 $CON(R^3)$ 、 $N(R^3)CO$ 、 $SO_2N(R^3)$  および  $N(R^3)SO_2$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^3$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

40

$R^1$  置換基内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシカルボニル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) ア

50

ルキル] スルファモイル、(1-6C) アルカンスルホニルアミノおよび  $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (1-6C) アルカンスルホニルアミノ；

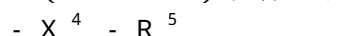
Y は、水素、ハロゲン、(1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ、(2-4C) アルケニルおよび(2-4C) アルキニルから選択され；

a は、0、1、2、3 または 4 であり；

各  $R^2$  は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ、(2-4C) アルケニルおよび(2-4C) アルキニルから選択され；

$X^2$  は、直接結合であるか、あるいは O、S、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$ 、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^4)$ 、CO および  $N(R^4)C(R^4)_2$  から選択され、各  $R^4$  は同一でも異なってもよく、水素または(1-6C) アルキルから選択され、 $Q^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、

$Q^2$  は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C) アルキル、(2-8C) アルケニル、(2-8C) アルキニル、(1-6C) アルコキシ、(2-6C) アルケニルオキシ、(2-6C) アルキニルオキシ、(1-6C) アルキルチオ、(1-6C) アルキルスルフィニル、(1-6C) アルキルスルホニル、(1-6C) アルキルアミノ、ジ - [(1-6C) アルキル] アミノ、(1-6C) アルコキシカルボニル、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1-6C) アルキル] カルバモイル、(2-6C) アルカノイル、(2-6C) アルカノイルオキシ、(2-6C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (2-6C) アルカノイルアミノ、(3-6C) アルケノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (3-6C) アルケノイルアミノ、(3-6C) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (3-6C) アルキノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1-6C) アルキル] スルファモイル、(1-6C) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (1-6C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$  は直接結合であるか、あるいは O、CO および  $N(R^6)$  から選択され、 $R^6$  は水素または(1-6C) アルキルであり、 $R^5$  は下記のものであり：ハロゲン - (1-6C) アルキル、ヒドロキシ - (1-6C) アルキル、カルボキシ - (1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ - (1-6C) アルキル、シアノ - (1-6C) アルキル、アミノ - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキルアミノ - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1-6C) アルキル] アミノ - (1-6C) アルキル、(2-6C) アルカノイルアミノ - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキル - (2-6C) アルカノイルアミノ - (1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシカルボニルアミノ - (1-6C) アルキル、カルバモイル - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキルカルバモイル - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1-6C) アルキル] カルバモイル - (1-6C) アルキル、スルファモイル - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1-6C) アルキルスルファモイル - (1-6C) アルキル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - (1-6C) アルキルスルファモイル - (1-6C) アルキル、(2-6C) アルカノイル - (1-6C) アルキル、(2-6C) アルカノイルオキシ - (1-6C) アルキルまたは(1-6C) アルコキシカルボニル - (1-6C) アルキル、

-  $X^2$  -  $Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）のハロゲンもしくは(1-6C) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4C) アルコキシ、(1-4C) アルキルアミノおよびジ - [(1-4C) アルキルアミノ] から選択される置換基をもつことができ；

M は、CO および  $SO_2$  から選択され；

$X^3$  は、次式の基であり：

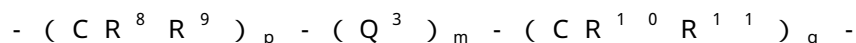
10

20

30

40

50

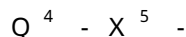


ここで、 $m$  は 0 または 1 であり、 $p$  は 0、1、2、3 または 4 であり、 $q$  は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、(3 - 7 C) シクロアルキレンおよび (3 - 7 C) シクロアルケニレンから選択され；

$Z$  は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され：



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、 $N(R^{12})$ 、 $SO_2$  および  $SO_2 N(R^{12})$  から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

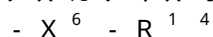
ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、 $m$ 、 $p$  および  $q$  がすべて 0 である場合、 $Z$  はヘテロサイクリルであり、

$Z$  置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

$Z$ 、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、 $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、 $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノおよび  $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または  $Z$  置換基内の任意のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、下記のもの：ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、 $SO_2$  および  $N(R^{15})$  から選択され、 $R^{15}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものであり：ハロゲン - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 -

10

20

30

40

50

4 C) アルキル、N - ( 1 - 4 C ) アルキルアミノ - ( 1 - 4 C ) アルキルおよび N , N - ジ - [ ( 1 - 4 C ) アルキル ] アミノ - ( 1 - 4 C ) アルキル、

Q<sup>1</sup> により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

【 0 0 8 0 】

この態様において、R<sup>1</sup> の具体的な意味は、水素、ヒドロキシまたは ( 1 - 6 C ) アルコキシ、より具体的には水素である。

この態様において、Y の具体的な意味は、ハロゲン、たとえばクロロである。

【 0 0 8 1 】

この態様において、a の具体的な意味は 0 である。

この態様において、X<sup>2</sup> の具体的な意味は O C ( R<sup>4</sup> )<sub>2</sub> であり、各 R<sup>4</sup> は独立して水素または ( 1 - 4 C ) アルキルである。より具体的には、X<sup>2</sup> は O C H<sub>2</sub> である。

【 0 0 8 2 】

この態様において、Q<sup>2</sup> の具体的な意味は、場合により置換された 5 または 6 員単環式ヘテロアリール環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1 または 2 個 ( 特に 1 個 ) のヘテロ原子を含む。より具体的には、Q<sup>2</sup> はピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリル (たとえば 2 - ピリジル、6 - メチル - ピリド - 3 - イル、3 - フルオロフェニル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルおよび 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、特に 2 - ピリジル) から選択される。

【 0 0 8 3 】

この態様において、X<sup>3</sup> の具体的な意味は式 - ( C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> )<sub>p</sub> - の基であり、p は 0、1 または 2 であり、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および ( 1 - 4 C ) アルキルから選択される。たとえば X<sup>3</sup> の具体的な意味は - C H<sub>2</sub> - である。

【 0 0 8 4 】

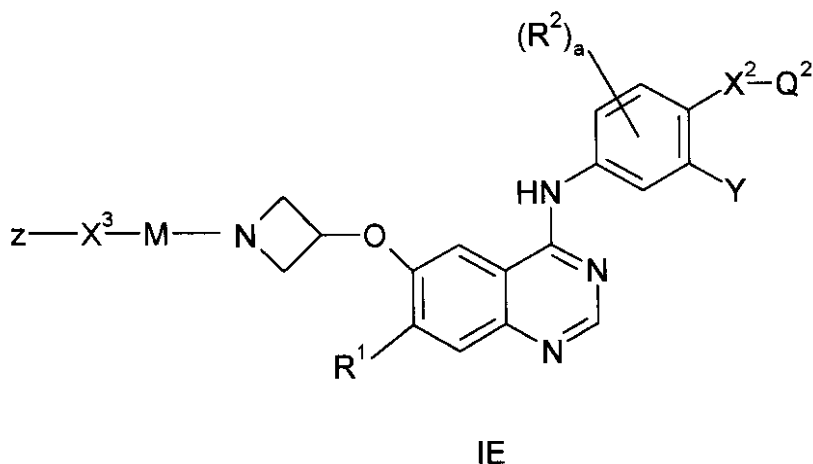
この態様において、Z の具体的な意味は、水素、ヒドロキシ、アミノ、( 1 - 6 C ) アルキルアミノまたはジ - [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノである。より具体的には、Z は水素およびヒドロキシから選択される。

【 0 0 8 5 】

式 I の化合物の他の態様は、式 I E のキナゾリン誘導体：

【 0 0 8 6 】

【 化 7 】



【 0 0 8 7 】

またはその医薬的に許容できる塩である：

式中：



$R^1$  は、水素、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシおよび(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシから選択され、

$R^1$  置換基内の任意の(2-6C)アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>3</sup>)、CO、CON(R<sup>3</sup>)、N(R<sup>3</sup>)CO、SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)およびN(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^3$  は水素または(1-6C)アルキルであり、

$R^1$  置換基内の任意のCH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基は、場合により各CH<sub>2</sub>またはCH<sub>3</sub>基上に、1個以上のハロゲンもしくは(1-6C)アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ：ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、オキソ、チオキソ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノおよびN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ；

Yは、水素、ハロゲン、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニルおよび(2-4C)アルキニルから選択され；

aは、0、1、2、3または4であり；

各 $R^2$ は、同一でも異なってもよく、ハロゲン、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニルおよび(2-4C)アルキニルから選択され；

$X^2$ は、直接結合であるか、あるいはO、S、OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)、COおよびN(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>から選択され、各 $R^4$ は同一でも異なってもよく、水素または(1-6C)アルキルから選択され、 $Q^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、

$Q^2$ は、場合により、下記のもの：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-8C)アルケニル、(2-8C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(2-6C)アルケニルオキシ、(2-6C)アルキニルオキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(1-6C)アルコキシカルボニル、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、(3-6C)アルケノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルケノイルアミノ、(3-6C)アルキノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルキノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノ、および次式の基：



から選択される同一でも異なってもよい1個以上(たとえば1、2または3個)の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^4$ は直接結合であるか、あるいはO、COおよびN(R<sup>6</sup>)から選択され、 $R^6$ は水素または(1-6C)アルキルであり、 $R^5$ は下記のものであり：ハロゲン-(1-6C)アルキル、ヒドロキシ-(1-6C)アルキル、カルボキシ-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ-(1-6C)アルキル、シアノ-(1-6C)アルキル、アミノ-(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキル、(2

10

20

30

40

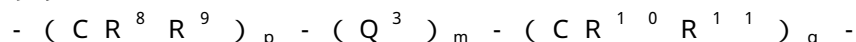
50

- 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、(1 - 6 C) アルコキシカルボニルアミノ - (1 - 6 C) アルキル、カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル - (1 - 6 C) アルキル、スルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、N, N - ジ - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイル - (1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ - (1 - 6 C) アルキルまたは (1 - 6 C) アルコキシカルボニル - (1 - 6 C) アルキル、

-  $X^2 - Q^2$  内の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上 (たとえば 1、2 または 3 個) のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、またはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1 - 4 C) アルコキシ、(1 - 4 C) アルキルアミノおよびジ - [(1 - 4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基をもつことができ、

M は、CO および  $SO_2$  から選択され、

$X^3$  は、次式の基であり、

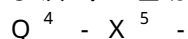


ここで、m は 0 または 1 であり、p は 0、1、2、3 または 4 であり、q は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 6 C) アルキルから選択され、

$Q^3$  は、(3 - 7 C) シクロアルキレンおよび (3 - 7 C) シクロアルケニレンから選択され、

Z は、水素、ヒドロキシ、アミノ、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、および次式の基から選択され、



ここで、 $X^5$  は直接結合であるか、あるいは O、 $N(R^{12})$ 、 $SO_2$  および  $SO_2$   $N(R^{12})$  から選択され、 $R^{12}$  は水素または (1 - 6 C) アルキルであり、 $Q^4$  は (3 - 7 C) シクロアルキル、(3 - 7 C) シクロアルキル - (1 - 4 C) アルキル、(3 - 7 C) シクロアルケニル、(3 - 7 C) シクロアルケニル - (1 - 4 C) アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル - (1 - 4 C) アルキルであり、

ただし、 $X^5$  が直接結合である場合、 $Q^4$  はヘテロサイクリルであり、

ただし、m、p および q がすべて 0 である場合、Z はヘテロサイクリルであり、

Z 置換基内の任意の (2 - 6 C) アルキレン鎖において隣接炭素原子は、場合により、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^{13})$ 、CO、 $-C=C-$  および  $-C-C-$  から選択される基が鎖中へ挿入されることによって分離されていてもよく、 $R^{13}$  は、水素または (1 - 6 C) アルキルであり、

Z、 $X^1$  または  $X^3$  基内において、ヘテロサイクリル環内の  $CH_2$  基以外の任意の  $CH_2$  または  $CH_3$  基は、場合により各  $CH_2$  または  $CH_3$  基上に、1 個以上のハロゲンもしくは (1 - 6 C) アルキル置換基、または下記のものから選択される置換基をもつことができ、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、N - (1 - 6 C) アルキルカルバモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] カルバモイル、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、(2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキル - (2 - 6 C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 6 C) アルキルスルファモイル、N, N - ジ - [(1 - 6 C) アルキル] スルファモイル、(1 -

6 C) アルカンスルホニルアミノおよび  $\underline{N}$  - (1 - 6 C) アルキル - (1 - 6 C) アルカンスルホニルアミノ、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基は、場合により、下記のもの：ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1 - 6 C) アルキル、(2 - 6 C) アルケニル、(2 - 6 C) アルキニル、(1 - 6 C) アルコキシ、(1 - 6 C) アルキルチオ、(1 - 6 C) アルキルスルフィニル、(1 - 6 C) アルキルスルホニル、(1 - 6 C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 6 C) アルキル] アミノ、(2 - 6 C) アルカノイル、(2 - 6 C) アルカノイルオキシ、および次式の基：



10

から選択される同一でも異なってもよい 1 個以上（たとえば 1、2 または 3 個）の置換基をもつことができ、

ここで、 $X^6$  は直接結合であるか、あるいは O、CO、SO<sub>2</sub> および N( $R^{15}$ ) から選択され、 $R^{15}$  は水素または (1 - 4 C) アルキルであり、 $R^{14}$  は下記のものである：ハロゲノ - (1 - 4 C) アルキル、ヒドロキシ - (1 - 4 C) アルキル、(1 - 4 C) アルコキシ - (1 - 4 C) アルキル、シアノ - (1 - 4 C) アルキル、アミノ - (1 - 4 C) アルキル、 $\underline{N}$  - (1 - 4 C) アルキルアミノ - (1 - 4 C) アルキルおよび  $\underline{N}$ 、 $\underline{N}$  - ジ - [(1 - 4 C) アルキル] アミノ - (1 - 4 C) アルキル、

$Q^1$  により表わされる任意のヘテロサイクリル基または Z 置換基内の任意のヘテロサイクリル基はいずれも、場合により、1 または 2 個のオキソまたはチオキソ置換基をもつことができる。

20

#### 【0088】

この態様において、 $R^1$  の具体的な意味は水素である。

この態様において、Y の具体的な意味は、ハロゲノ（たとえばクロロまたはフルオロ、より具体的にはクロロ）または (1 - 4 C) アルキル（たとえばメチル）である。

#### 【0089】

この態様において、a の具体的な意味は 0 である。

この態様において、 $X^2$  の具体的な意味は O または O C ( $R^4$ )<sub>2</sub> であり、各  $R^4$  は独立して水素または (1 - 4 C) アルキルである。より具体的には、 $X^2$  は O および O C H<sub>2</sub> から選択される。

30

#### 【0090】

この態様において、 $Q^2$  の具体的な意味は、場合により置換された 5 または 6 員単環式ヘテロアリール環であり、この環は 1 個の窒素ヘテロ原子、ならびに場合によりさらに独立して酸素、窒素および硫黄から選択される 1 または 2 個（特に 1 個）のヘテロ原子を含む。より具体的には、 $Q^2$  はフェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3 - チアゾリルおよび 1 H - イミダゾリル（たとえば 2 - ピリジル、6 - メチル - ピリド - 3 - イル、3 - フルオロフェニル、2 - ピラジニル、1, 3 - チアゾール - 2 - イルまたは 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル、特に 2 - ピリジルまたは 6 - メチル - ピリド - 3 - イル）から選択される。

#### 【0091】

40

この態様において、M の具体的な意味は CO である。

この態様において、 $X^3$  の具体的な意味は式 - (C R<sup>8</sup> R<sup>9</sup>)<sub>p</sub> - の基であり、p は 0、1 または 2 であり、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素および (1 - 4 C) アルキルから選択される。たとえば  $X^3$  の具体的な意味は - C H<sub>2</sub> - である。

#### 【0092】

この態様において、Z の具体的な意味はヒドロキシである。

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I のキナゾリン誘導体である：



50

】アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエタノール;

2 - ( (2S) - 2 - { [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタノール;

2 - { (3S) - 3 - [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエタノール;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ) - N - { 4 - [ (3 - フルオロベンジル)オキシ] - 3 - メトキシフェニル} - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン; および

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン;

またはその医薬的に許容できる塩。

# 【0093】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される1種類以上の式Iのキナゾリン誘導体である:

2 - { 4 - [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエタノール;

2 - ( (2S) - 2 - { [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエタノール;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 6 - ( { (2S) - 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピロリジン - 2 - イル}メトキシ)キナゾリン - 4 - アミン;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 6 - ( { (3S) - 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 3 - イル}オキシ)キナゾリン - 4 - アミン;

2 - { (3S) - 3 - [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエタノール;

2 - { (3S) - 3 - [ (4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン - 6 - イル)オキシ]ピペリジン - 1 - イル} - 2 - オキソエタノール;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ (3 - フルオロベンジル)オキシ]フェニル} - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ)キナゾリン - 4 - アミン;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ)キナゾリン - 4 - アミン;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ)フェニル] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ)キナゾリン - 4 - アミン;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ) - N - { 4 - [ (3 - フルオロベンジル)オキシ] - 3 - メトキシフェニル}キナゾリン - 4 - アミン;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン - 4 - イル}オキシ) - N - [ 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ)フェニル]キナゾリン - 4 - アミン;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ; 10

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ; 20

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ; 30

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - メチルスルホニル ] ピロリジン - 3 - イル } メトキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール ; 40

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - (ピ 50

リジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル) オキシ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - エチニル - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) チオ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - ( 4 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

2 - { 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ; および

2 - ( 3 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル] オキシ } アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 4 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I のキナゾリン誘導体である :

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル) オキシ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

2 - ( ( 2 S ) - 2 - { [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル) オキシ] メチル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - ( { ( 2 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ) アセチル] ピロリジン - 2 - イル } メトキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル ] - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 3 - イル } オキシ ) キナゾリン -

10

20

30

40

50

4 - アミン ;

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾ

10

20

30

40

50

リン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - (メチルスルホニル) ピロリジン - 3 - イル ] メトキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

10

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 5 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I のキナゾリン誘導体である :

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

20

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ; および

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 6 】

30

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I A のキナゾリン誘導体である :

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

40

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ (ジメチルアミノ) アセチル] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N -

50



[ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - { 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] - 3 - メトキシフェニル } - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ; 10

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ; 20

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - 7 - メトキシ - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ; 30

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 3 - メトキシ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

6 - ( { 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) - N - [ 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ; 40

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 7 - メトキシキナゾリン - 4 - アミン ;

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン ;

2 - { 4 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール 50

ル；

6 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

N - { 3 - エチニル - 4 - [ ( 3 - フルオロベンジル ) オキシ ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピラジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チオ ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チオ ] フェニル } - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；

6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - N - [ 4 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルチオ ) フェニル ] キナゾリン - 4 - アミン；

N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) チオ ] フェニル } - 7 - メトキシ - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン；および

2 - ( 4 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) オキシ ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル ] オキシ } ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエタノール；

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 7 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I B のキナゾリン誘導体である；

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { ( 3 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピペリジン - 3 - イル } オキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；および

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピペリジン - 1 - イル } - 2 - オキシエタノール；

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 8 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I C のキナゾリン誘導体である；

2 - ( ( 2 S ) - 2 - { [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] メチル } ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエタノール；および

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - ( { ( 2 S ) - 1 - [ ( ジメチルアミノ ) アセチル ] ピロリジン - 2 - イル } メトキシ ) キナゾリン - 4 - アミン；

またはその医薬的に許容できる塩。

#### 【 0 0 9 9 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I D のキナゾリン誘導体である；

2 - { ( 3 S ) - 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ; および

N - [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] - 6 - { [ 1 - ( メチルスルホニル ) ピロリジン - 3 - イル ] メトキシ } キナゾリン - 4 - アミン ;

またはその医薬的に許容できる塩。

【 0 1 0 0 】

本発明の具体的な化合物は、たとえば下記のものから選択される 1 種類以上の式 I E のキナゾリン誘導体である :

2 - { 3 - [ ( 4 - { [ 3 - クロロ - 4 - ( ピリジン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ] アミノ } キナゾリン - 6 - イル ) オキシ ] アゼチジン - 1 - イル } - 2 - オキソエタノール ; および

2 - ( 3 - { [ 4 - ( { 3 - メチル - 4 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) オキシ ] フェニル } アミノ ) キナゾリン - 6 - イル ] オキシ } アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエタノール ;

またはその医薬的に許容できる塩。

【 0 1 0 1 】

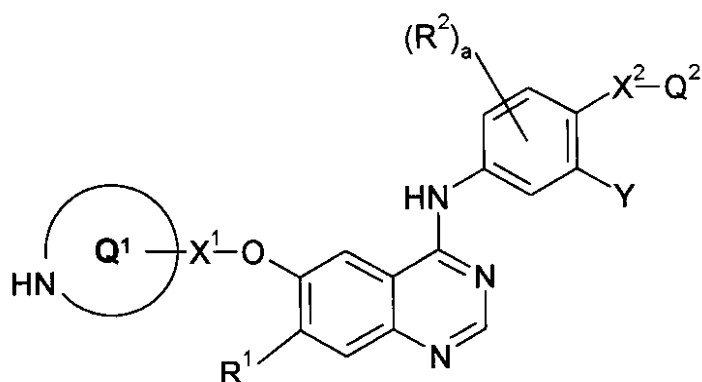
式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩は、化学的に関連する化合物の製造に適用できることが知られているいずれかの方法により製造できる。適切な方法には、たとえば国際特許出願 W O 9 6 / 1 5 1 1 8、W O 0 1 / 9 4 3 4 1、W O 0 3 / 0 4 0 1 0 8 および W O 0 3 / 0 4 0 1 0 9 に示されるものが含まれる。そのような方法を式 I のキナゾリン誘導体の製造に用いた場合、本発明の他の態様として提供され、下記の代表的な変法により説明される。これらにおいて、別途記載しない限り、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、Y、M、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、a および Z は前記に定めたいずれかの意味をもつ。必要な出発物質は有機化学の標準法により得ることができる。そのような出発物質の製造を下記の代表的な変法と関連して記載し、後記の実施例に記載する。あるいは、必要な出発物質は本明細書に示したものと同様な方法で得ることができ、それらは当業者に自明である。

【 0 1 0 2 】

方法 ( a ) M が C O である式 I の化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式 I I のキナゾリン :

【 0 1 0 3 】

【 化 8 】



II

【 0 1 0 4 】

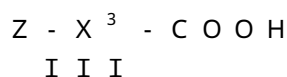
( 式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、Y、a、 $Q^1$  および  $Q^2$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) を、式 I I I のカルボン酸またはその反応性誘導体 :

10

20

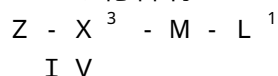
40

50



(式中のZおよび $\text{X}^3$ は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている)と結合させる;または

方法(b) 好都合には適切な塩基の存在下で、方法(a)に関して前記に定めた式Iのキナゾリンを、式IVの化合物:



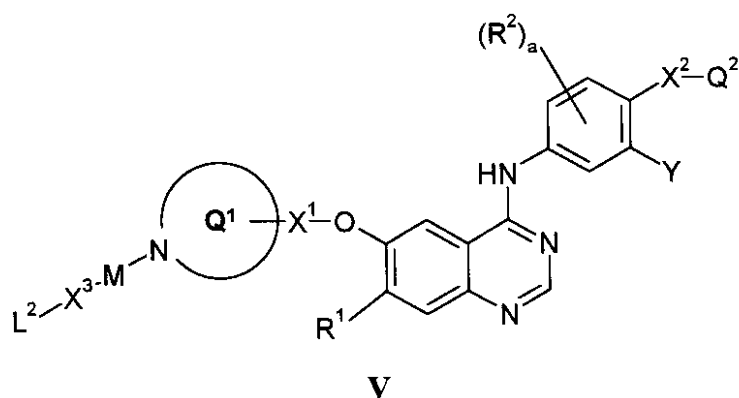
(式中の $\text{L}^1$ は置換可能な基であり、Z、 $\text{X}^3$ およびMは前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている)と反応させる;

10

方法(c) Zが窒素により $\text{X}^3$ に結合している式Iの化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式Vの化合物:

【0105】

【化9】



20

【0106】

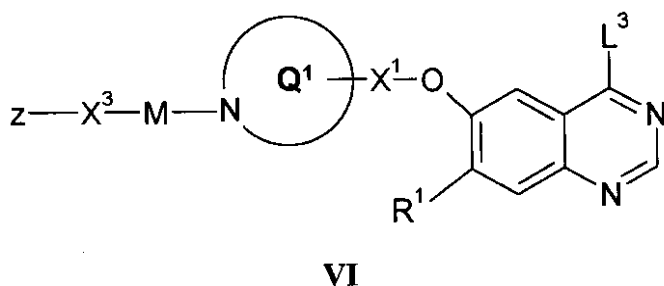
(式中の $\text{L}^2$ は置換可能な基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{X}^3$ 、Y、M、a、 $\text{Q}^1$ および $\text{Q}^2$ は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし必要であれば任意の官能基は保護されている)を、式ZHの化合物(式中のZは前記に定めたものであり、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている)と反応させる;または

30

方法(d) 好都合には適切な塩基の存在下で、式VIのキナゾリン:

【0107】

【化10】



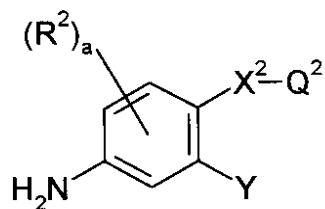
40

【0108】

(式中の $\text{L}^3$ は置換可能な基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^3$ 、Zおよび $\text{Q}^1$ は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし必要であれば任意の官能基は保護されている)を、式VIIの化合物:

【0109】

【化 1 1】



VII

【0 1 1 0】

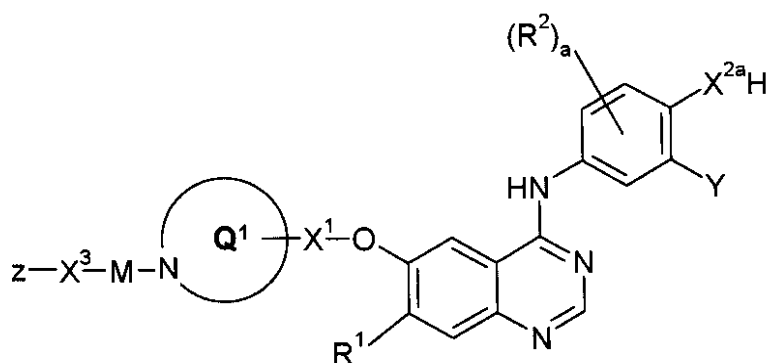
10

(式中の  $R^2$ 、 $a$ 、 $X^2$ 、 $Q^2$  および  $Y$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と反応させる; または

方法 (e)  $X^2$  が  $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$  または  $N(R^4)C(R^4)_2$  である式 I の化合物を製造するために、好都合には適切な塩基の存在下で、式 V I I I のキナゾリン:

【0 1 1 1】

【化 1 2】



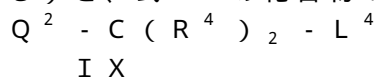
VIII

20

【0 1 1 2】

30

(式中の  $X^{2a}$  は O、S または  $N(R^4)$  であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $M$ 、 $Z$ 、 $Y$ 、 $a$  および  $Q^1$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし必要であれば任意の官能基は保護されている) を、式 I X の化合物:



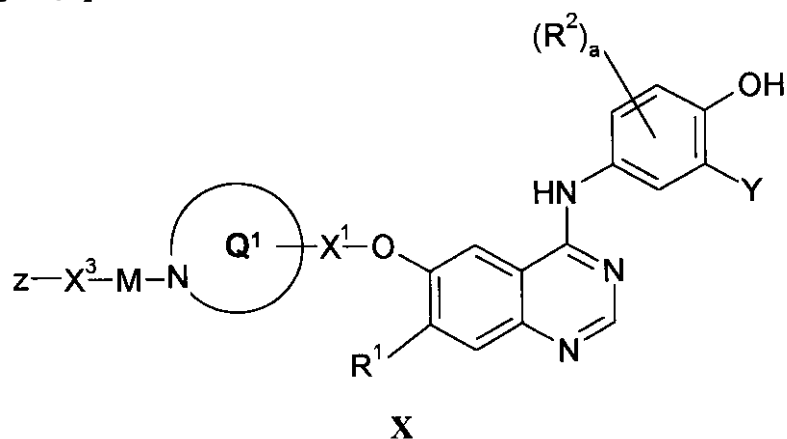
(式中の  $L^4$  は置換可能な基であり、 $Q^2$  および  $R^4$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) と反応させる; または

方法 (f)  $X^2$  が  $OC(R^4)_2$  である式 I の化合物を製造するために、式 X のキナゾリン:

【0 1 1 3】

40

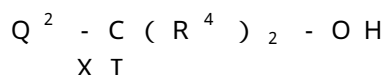
## 【化 1 3】



10

## 【0 1 1 4】

( 式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $M$ 、 $Z$ 、 $Y$ 、 $a$  および  $Q^1$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし必要であれば任意の官能基は保護されている ) を、式 X I のアルコール :

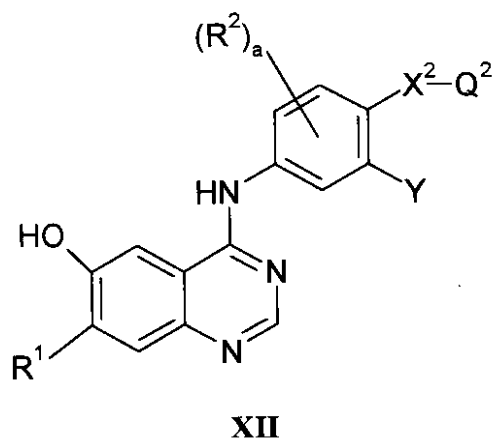


( 式中の  $Q^2$  および  $R^4$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている ) と結合させる ; または

方法 ( g ) 式 X I I のキナゾリン化合物 :

## 【0 1 1 5】

## 【化 1 4】



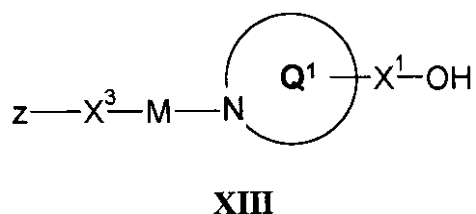
30

## 【0 1 1 6】

( 式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^2$ 、 $a$  および  $Y$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし必要であれば任意の官能基は保護されている ) を、式 X I I I のアルコール :

## 【0 1 1 7】

## 【化 1 5】



40

## 【0 1 1 8】

( 式中の  $X^1$ 、 $X^3$ 、 $M$ 、 $Z$  および  $Q^1$  は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任

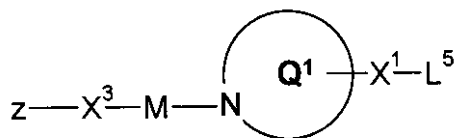
50

意の官能基は必要であれば保護されている)と結合させる;または

方法(h) 好都合には適切な塩基の存在下で、方法(g)に関して前記に定めた式X I Iのキナゾリンを、式X I Vの化合物:

【0119】

【化16】



XIV

10

【0120】

(式中のL<sup>5</sup>は置換可能な基であり、X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、MおよびZならびにQ<sup>1</sup>は前記に定めたいずれかの意味を有し、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている)と反応させる;

次いで必要であれば:

(i) 式Iのキナゾリン誘導体を式Iの他のキナゾリン誘導体に変換する;

(ii) 存在するいずれかの保護基を好都合な手段で除去する;

(iii) 医薬的に許容できる塩を形成する。

【0121】

前記反応の具体的な条件は下記のとおりである:

方法(a)

この結合反応は、適切な結合剤、たとえばカルボジイミド、または適切なペプチド結合剤、たとえば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(HATU)もしくはカルボジイミド、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に、場合により触媒、たとえばジメチルアミノピリジンもしくは4-ピロリジノピリジンの存在下で実施するのが好都合である。

【0122】

この結合反応は、適切な塩基の存在下で実施するのが好都合である。適切な塩基は、たとえば有機アミン塩基、たとえばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンもしくはジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、またはたとえばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウムである。

【0123】

この反応は、適切な不活性溶媒もしくは希釈剤、たとえばエステル、たとえば酢酸エチル、ハロゲン化溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、芳香族溶媒、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶媒、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの存在下で実施するのが好都合である。この反応は、たとえば0~120の温度、好都合には周囲温度またはその付近の温度で実施するのが好都合である。

【0124】

式IIIのカルボン酸の"反応性誘導体"という用語は、式IIのキナゾリンと反応して対応するアミドを生成するカルボン酸誘導体を意味する。式IIIのカルボン酸の適切な反応性誘導体は、たとえば下記のものである:ハロゲン化アシル、たとえば前記酸と無機酸塩化物(たとえば塩化チオニル)の反応により形成される塩化アシル;混合酸無水物、たとえば前記の酸とクロロホルレート(たとえばクロロギ酸イソブチル)の反応により形成される酸無水物;活性エステル、たとえば前記の酸とフェノール類(たとえばペンタフルオ

50

ロフェノール)、エステル(たとえばトリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニル)もしくはアルコール類(たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールまたはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の反応により形成されるエステル;またはアシルアジド、たとえば前記の酸とアジド(たとえばジフェニルホスホリルアジド)の反応により形成されるアジド;シアン化アシル、たとえば前記の酸とシアン化物(たとえばシアン化ジエチルホスホリル)の反応により形成されるシアン化物。このようなカルボン酸の反応性誘導体とアミン(たとえば式IIの化合物)の反応は当技術分野で周知であり、たとえばそれらを塩基(たとえば前記のもの)の存在下に、適切な溶媒(たとえば前記のもの)中で反応させることができる。この反応は、前記の温度で好都合に実施できる。

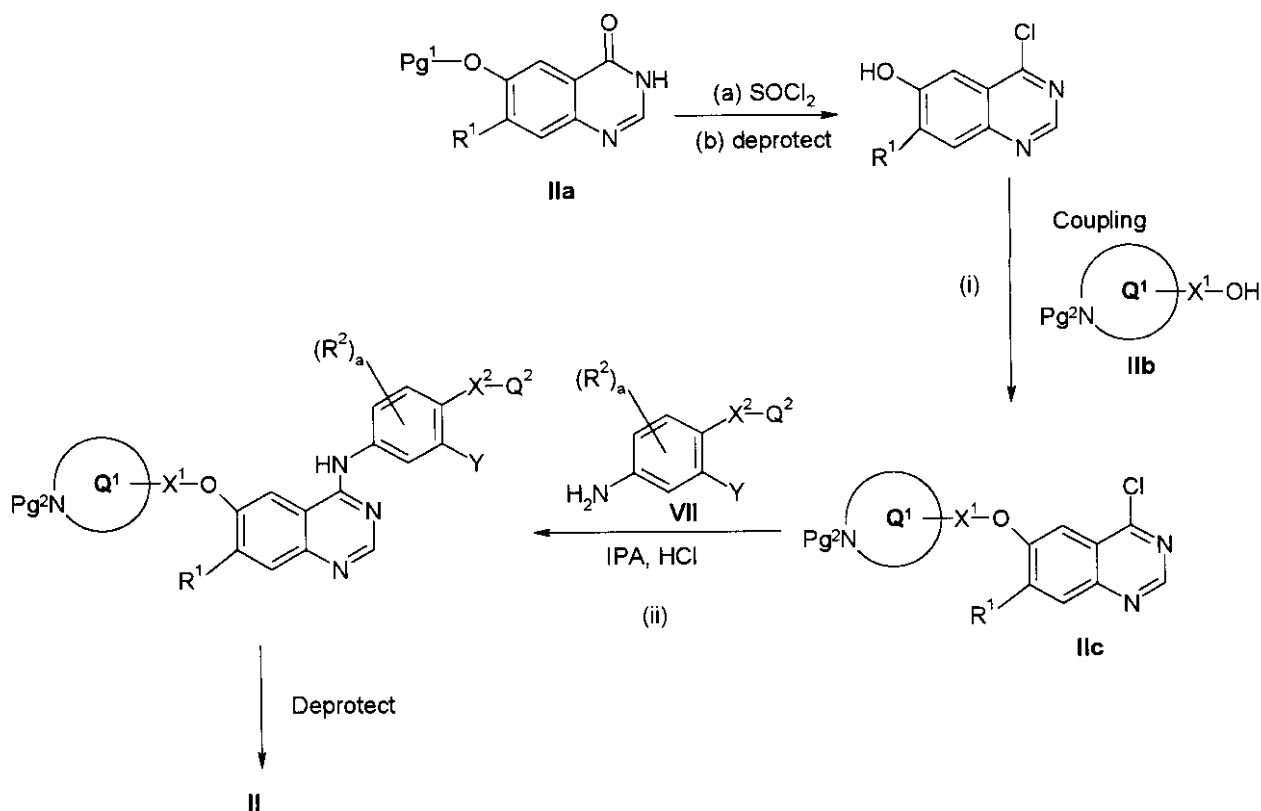
【0125】

10

式IIのキナゾリンは、常法により得ることができる。たとえば反応経路1に記載:

【0126】

【化17】



20

30

【0127】

deprotect: 脱保護; coupling: 結合

式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $Y$ 、 $M$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $a$  および  $Z$  は前記に定めたいずれかの意味をもち、ただし必要であれば任意の官能基は保護されており、その後、存在するいずれかの保護基を好都合な手段で除去する;  $Pg^1$  は適切なヒドロキシ保護基(たとえば(2-4C)アルカノイル基、たとえばアセチル)であり;  $Pg^2$  は適切なアミノ保護基(たとえばt-ブトキシカルボニル(BOC))である。

40

【0128】

注釈:

(i)方法(f)で用いるものと同様なミツノブ(光延)条件下での結合

(ii)方法(d)と同様な条件。

【0129】

式IIaの出発キナゾリンは、当技術分野で既知の標準法により製造できる。

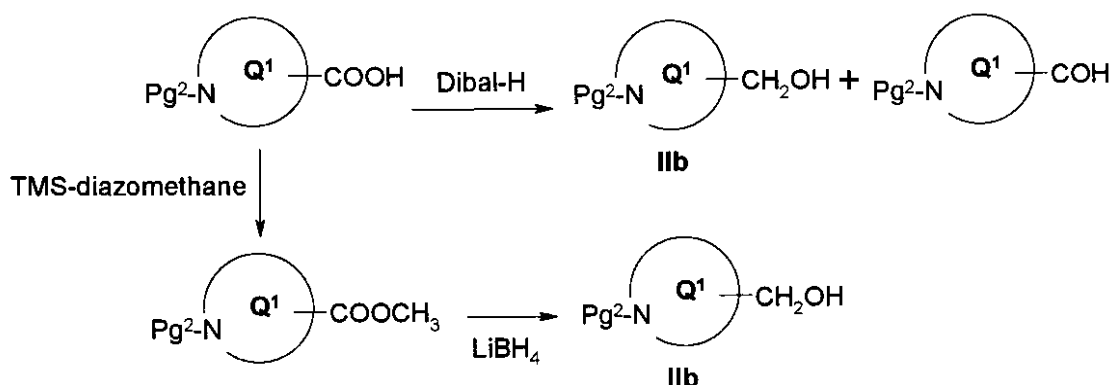
50



式IIbのアルコール類は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。たとえば $X^1$ が $CH_2$ である場合、反応経路2に示すように、対応する酸またはそのエステルの還元による。

【0130】

【化18】



10

反応経路 2

【0131】

TMS-diazomethane: TMS-ジアゾメタン

方法(b)

20

適切な置換可能な基 $L^1$ には、たとえばハロゲン、たとえばクロロが含まれる。

【0132】

この結合反応は、適切な塩基の存在下で実施するのが好都合である。たとえば適切な塩基、たとえば有機アミン塩基、たとえばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンもしくはジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、またはたとえばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、またはたとえばアルカリ金属水素化物、たとえば水素化ナトリウムの存在下で実施するのが好都合である。

【0133】

30

この反応は、適切な不活性溶媒もしくは希釈剤、たとえばハロゲン化溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、芳香族溶媒、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶媒、たとえばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの存在下で実施するのが好都合である。

【0134】

式IVの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。

方法(c)

40

$L^2$ で表わされる適切な置換可能な基には、たとえばハロゲンまたはスルホニルオキシ基、たとえばクロロ、プロモ、メチルスルホニルオキシまたはトルエン-4-スルホニルオキシ基が含まれる。特に、基 $L^1$ はクロロである。

【0135】

この結合反応は、適切な塩基、たとえば方法(a)に関して記載したいずれかの塩基の存在下で実施するのが好都合である。

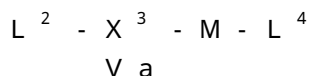
この反応は、適切な不活性溶媒もしくは希釈剤、たとえばハロゲン化溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、エステル、たとえば酢酸エチル、芳香族溶媒、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶媒、たとえばN, N-ジメチルホルムアミド、N,

50

N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オンもしくはジメチルスルホキシドの存在下で実施するのが好都合である。

【0136】

出発物質として用いる式Vの化合物は、たとえば好都合には適切な塩基の存在下で、方法(a)に関して前記に定めた式IIの化合物を式Vaの化合物と反応させることにより製造できる：



式中の $X^3$  およびMは前記に定めたものであり、 $L^2$  および $L^4$  は置換可能な基であり、ただし $L^4$  は $L^2$  より不安定である。

10

【0137】

$L^2$  および $L^4$  で表わされる適切な置換可能な基には、たとえばハロゲン、たとえばクロロが含まれる。

この反応は、式Vのキナゾリンと式ZHの化合物の反応について前記に定めた不活性溶媒もしくは希釈剤の存在下で実施するのが好都合である。

【0138】

式ZHおよびVaの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。

好都合には、方法(c)の態様において式Iのキナゾリンは、式IIのキナゾリンと式Vaの化合物を反応させ、次いで式Vの化合物を単離せずに、得られた生成物を直接に式ZHの化合物と反応させることにより、式IIのキナゾリンから直接製造できる。この反応により、式Iのキナゾリンを式IIのキナゾリンから出発して単一反応器内で製造できる。

20

【0139】

方法(d)

$L^3$  で表わされる適切な置換可能な基には、たとえばハロゲン(特にクロロ)、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニル基、たとえばクロロ、ブromo、メトキシ、フェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、メチルチオ、メタンスルホニル、メタンスルホニルオキシまたはトルエン - 4 - スルホニルオキシ基が含まれる。

30

【0140】

この反応は、適切な酸の存在下で実施するのが好都合である。適切な酸には、たとえば塩化水素ガス(ジエチルエーテルまたはジオキサンに溶解したものが好都合)または塩酸が含まれる。

【0141】

あるいは、 $L^3$  がハロゲン(特にクロロ)である式VIのキナゾリン誘導体と式VIIの化合物を酸または塩基の不存在下で反応させることができる。この反応では、ハロゲン脱離基の置換により酸 $HL^3$  がその場で形成され、反応が自動触媒される。

【0142】

あるいは、式VIのキナゾリンと式VIIの化合物の反応を適切な塩基の存在下で実施できる。適切な塩基は、たとえば方法(a)に関して定めた塩基、たとえば有機アミン塩基、たとえばジイソプロピルエチルアミンである。

40

【0143】

上記の反応は、適切な不活性溶媒もしくは希釈剤、たとえばアルコール類もしくはエステル、たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールもしくは酢酸エチル、ハロゲン化溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4 - ジオキサン、芳香族溶媒、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶媒、たとえばN, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリジン - 2 - オンもしくはジメチルスルホキシドの存在

50

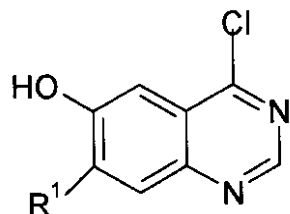
下で実施するのが好都合である。上記の反応は、たとえば 0 ~ 250、好都合には 40 ~ 80 の温度、または好ましくは溶媒を使用する場合は溶媒の還流温度もしくはその付近で実施するのが好都合である。

【0144】

式VIのキナゾリンは、常法により、たとえば式VIaのキナゾリン：

【0145】

【化19】



VIa

10

【0146】

(式中の  $R^1$  は前記に定めたものであり、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている) を前記に定めた式XIIIのアルコールと結合させ、その後、存在するいずれかの保護基を常法により除去することにより製造できる。

20

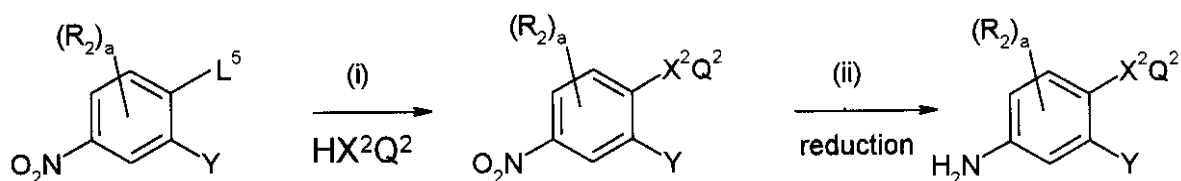
【0147】

この結合反応は、方法(f)に関して後記に述べるものと同様なミツノブ反応条件下で実施するのが適切である。式VIaのキナゾリンは反応経路1の記載に従って製造できる。

式VIIの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。たとえば  $X^2$  がO、S、N( $R^4$ )、 $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$  または  $N(R^4)C(R^4)_2$  である式VIIの化合物は、反応経路3に従って製造できる：

【0148】

【化20】



反応経路 3

30

【0149】

reduction: 還元

式中の  $L^5$  は前記に定めた適切な置換可能な基(たとえばハロゲン、たとえばクロロ)であり、 $Q^2$ 、 $X^2$ 、Y、 $R^2$  および a は前記に定めたいずれかの意味をもち、ただし必要であれば任意の官能基は保護されており、その後、存在するいずれかの保護基を常法により除去する。

40

【0150】

(i) 式  $HX^2Q^2$  の化合物は市販されているか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。たとえば式  $Q^2CH_2OH$  の化合物は既知の方法により、たとえば対応する式  $Q^2COOR$  のエステル[Rは、たとえば(1-6C)アルキルである]を適切な還元剤、たとえば水素化ホウ素ナトリウムで還元し、次いでエステル加水分解することにより製造できる。

【0151】

(ii) 工程(ii)におけるニトロ基の還元は、標準条件下で、たとえば白金/カ

50

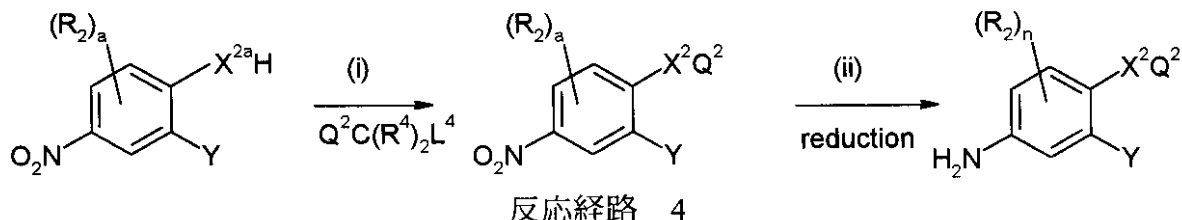
ーボン、パラジウム／カーボン、酸化白金もしくはニッケル触媒上での接触水素化、金属、たとえば鉄、塩化チタン、塩化スズⅡまたはインジウムによる処理、または他の適切な還元剤、たとえば亜二チオン酸ナトリウムによる処理により実施できる。

【0152】

$X^2$  が  $OC(R^4)_2$ 、 $SC(R^4)_2$  または  $N(R^4)C(R^4)_2$  である式ⅤⅠⅠの化合物は、たとえば反応経路4に従って製造できる：

【0153】

【化21】



10

【0154】

reduction: 還元

式中の  $L^1$  は方法(e)に関して後記に定める適切な脱離基であり、 $X^{2a}$  は方法(e)に関して前記に定めたものである。

【0155】

工程(i)：方法(e)に用いるものと同様な条件；

工程(ii)：反応経路3に用いるものと同様な条件。

$X^2$  が  $OC(R^4)_2$  である式ⅤⅠⅠの化合物は、反応経路4の適切な出発二トロフェノール( $X^{2a}H$ はOHである)と式 $Q^2C(R^4)_2OH$ の化合物を、好都合には方法(f)に関して後記に述べるものと同様なミツノブ反応条件下で反応させることによって製造できる。

【0156】

方法(e)

式ⅠⅩの化合物中の適切な置換可能な基  $L^4$  は、たとえばハロゲンまたはスルホニルオキシ基、たとえばフルオロ、クロロ、メチルスルホニルオキシまたはトルエン-4-スルホニルオキシ基である。適切な基  $L^4$  はフルオロもしくはクロロまたはメチルスルホニルオキシである。

30

【0157】

式ⅤⅠⅠⅠのキナゾリンと式ⅠⅩの化合物の反応は、適切な塩基、たとえば方法(a)に関して記載したいずれかの塩基、たとえばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、たとえば炭酸カリウムの存在下で実施するのが好都合である。

【0158】

式ⅤⅠⅠⅠのキナゾリンと式ⅠⅩの化合物の反応は、適切な不活性溶媒もしくは希釈剤、たとえばハロゲン化溶媒、たとえば塩化メチレン、クロロホルムもしくは四塩化炭素、エーテル類、たとえばテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン、芳香族溶媒、たとえばトルエン、または双極性非プロトン溶媒、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンもしくはジメチルスルホキシドの存在下で実施するのが好都合である。この反応は、たとえば25～100の温度、好都合には周囲温度またはその付近の温度で実施するのが好都合である。

40

【0159】

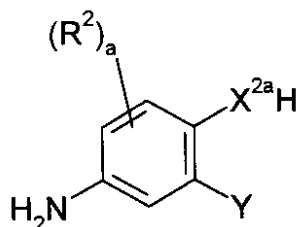
式ⅠⅩの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。

式ⅤⅠⅠⅠのキナゾリンは、常法により、たとえば式ⅤⅠの化合物(方法(d)に関して前記に定めたもの)を式ⅤⅠⅠⅠaの化合物：

【0160】

50

## 【化 2 2】



VIIIa

10

## 【0 1 6 1】

(式中の $R^2$ 、 $X^{2a}$ 、 $a$ および $Y$ 前記に定めたものであり、ただし任意の官能基は必要であれば保護されている)と反応させ、その後、存在するいずれかの保護基を常法により除去することにより製造できる。この反応は、方法(d)に用いるものと同様な条件を用いて実施できる。

## 【0 1 6 2】

式VIIIaの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。

## 方法(f)

式Xのキナゾリンと式XIのアルコールの結合反応は、ミツノブ結合反応を用いて実施するのが適切である。適切なミツノブ条件は周知であり、たとえば適切な第三級ホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジアルキルの存在下に、有機溶媒、たとえばTHF、または適切にはジクロロメタン中において、0～60の温度、好都合には周囲温度またはその付近の温度での反応が含まれる。適切な第三級ホスフィンには、たとえばトリ-n-ブチルホスフィンまたは特にトリフェニルホスフィンが含まれる。適切なアゾジカルボン酸ジアルキルには、たとえばアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)または適切にはアゾジカルボン酸ジ-t-ブチル(DTAD)またはアゾジカルボン酸ジイソプロピルが含まれる。ミツノブ反応の詳細は、Tet. Letts., 31, 699, (1990); ミツノブ反応, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656; およびミツノブ反応の進歩, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164に記載されている。

20

30

## 【0 1 6 3】

式Xのキナゾリンは、たとえば式VIの化合物(方法(d)に関して定めたもの)を式VIIIIaの化合物(基 $X^{2a}H$ はOHである)と反応させることにより製造できる。式XIの化合物は市販化合物であるか、あるいは文献中に既知であるか、あるいは当技術分野で既知の標準法により製造できる。

## 【0 1 6 4】

## 方法(g)

この結合反応は、前記に方法(f)について述べたものと同様な条件を用いて実施できる。

40

## 【0 1 6 5】

式XIIのキナゾリンは、常法により、たとえば前記に定めた式VIaのキナゾリンを前記に定めた式VIIのアニリンと反応させることにより製造できる。この反応は、前記に方法(d)について述べたものと同様な条件を用いて実施できる。

## 【0 1 6 6】

出発物質として用いる式XIIIのアルコールは、常法により製造できる。式XIIIのアルコールは、当技術分野で周知の常法により、たとえば本明細書中の実施例に示す方法により製造できる。

## 【0 1 6 7】

## 方法(h)

50

L<sup>5</sup>により表わされる適切な脱離基には、たとえばハロゲノ、たとえばクロロまたはブロモが含まれる。この反応は、本明細書中に方法(b)に関して記載したいずれか適切な塩基の存在下で実施できる。この反応は、方法(b)に関して前記に述べたものと同様な条件を用いて実施できる。

【0168】

式XIVの化合物は、常法により製造できる。

式Iのキナゾリンは、前記の方法から遊離塩基の形で得ることができ、あるいは塩、すなわち酸付加塩の形で得ることができる。塩形の式Iの化合物から遊離塩基形を得たい場合、その塩を適切な塩基、たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩または水酸化物、たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで処理するか、あるいはアンモニア、たとえばメタノール性アンモニア溶液、たとえばメタノール中の7Nアンモニアで処理することができる。

10

【0169】

前記の方法に用いる保護基は一般に、その基の保護に適切なものを、文献に記載された、または当業者に既知のいずれかの基から選択し、常法により導入することができる。保護基は、その保護基の除去に適切な、文献に記載された、または当業者に既知のいずれかの好都合な方法により除去することができ、そのような方法は、その分子中の他の箇所にある基に及ぼす妨害を最小限に抑えて、その保護基を除去するように選択される。

【0170】

便宜のために保護基の具体例を以下に示す。以下において、たとえば低級アルキル中の“低級”は、それを適用した基が好ましくは1~4個の炭素原子をもつことを表わす。これらの例が限定ではないことは理解されるであろう。保護基の除去のための具体例を以下に示す場合、これらは限定ではない。具体的に述べていない保護基および脱保護方法の使用も、もちろん本発明の範囲に含まれる。

20

【0171】

カルボキシ保護基は、エステル形成性脂肪族もしくは芳香脂肪族アルコール、またはエステル形成性シラノールの残基であってよい(これらのアルコール類またはシラノール類は、好ましくは1~20個の炭素原子を含む)。カルボキシ保護基の例には、下記のものが含まれる:直鎖または分枝鎖(1-12C)アルキル基(たとえばイソプロピルおよびt-ブチル);低級アルコキシ-低級アルキル基(たとえばメトキシメチル、エトキシメチルおよびイソブトキシメチル);低級アシルオキシ-低級アルキル基(たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチル);低級アルコキシカルボニルオキシ-低級アルキル基(たとえば1-メトキシカルボニルオキシエチルおよび1-エトキシカルボニルオキシエチル);アリール-低級アルキル基(たとえばベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ベンゾヒドリルおよびフタリジル);トリ(低級アルキル)シリル基(たとえばトリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル);トリ(低級アルキル)シリル-低級アルキル基(たとえばトリメチルシリルエチル);ならびに(2-6C)アルケニル基(たとえばアリル)。カルボキシ保護基を除去するのに特に適切な方法には、たとえば酸-、塩基-、金属-または酵素-触媒による開裂が含まれる。

30

40

【0172】

ヒドロキシ保護基の例には、下記のものが含まれる:低級アルキル基(たとえばt-ブチル);低級アルケニル基(たとえばアリル);低級アルカノイル基(たとえばアセチル);低級アルコキシカルボニル基(たとえばt-ブトキシカルボニル);低級アルケニルオキシカルボニル基(たとえばアリルオキシカルボニル);アリール-低級アルコキシカルボニル基(たとえばベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニルおよび4-ニトロベンジルオキシカルボニル);トリ(低級アルキル)シリル基(たとえばトリメチルシリルおよびt-ブチルジメチルシリル);ならびにアリール-低級アルキル基(たとえばベンジル)。

【0173】

50

アミノ保護基の例には、下記のものが含まれる：ホルミル、アリール - 低級アルキル基（たとえばベンジル、ならびに置換ベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - ニトロベンジルおよび2, 4 - ジメトキシベンジル、ならびにトリフェニルメチル）；ジ - 4 - アニシルメチルおよびフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル基（たとえば t - ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（たとえばアリルオキシカルボニル）；アリール - 低級アルコキシカルボニル基（たとえばベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボニルおよび4 - ニトロベンジルオキシカルボニル）；低級アルカノイルオキシアルキル基（たとえばピバロイルオキシメチル）；トリアルキルシリル基（たとえばトリメチルシリルおよび t - ブチルジメチルシリル）；アルキリデン基（たとえばメチリデン）；ならびにベンジリデンおよび置換ベンジリデン基。 10

【0174】

ヒドロキシ保護基およびアミノ保護基を除去するのに特に適切な方法には、2 - ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基についてはたとえば酸 - 、塩基 - 、金属 - または酵素 - 触媒による加水分解、ベンジルなどの基については水素化、2 - ニトロベンジルオキシカルボニルなどの基については光分解が含まれる。たとえば t - ブトキシカルボニル保護基は、トリフルオロ酢酸を用いる酸触媒加水分解によりアミノ基から除去できる。

【0175】

反応条件および試薬に関する全般的な手引きについてはAdvanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, Wiley & Sons発行, 1992、保護基に関する全般的な手引きについてはProtective Groups in Organic Synthesis, 第2版, by T. Green et al., 同様にJohn Wiley & Son発行を参照されたい。 20

【0176】

本発明化合物中の特定の環置換基を前記方法の前または直後に標準的な芳香族置換反応により導入し、あるいは一般的な官能基修飾により形成でき、したがってこれらが本発明の方法観点に含まれることは自明であろう。そのような反応および修飾には、たとえば芳香族置換反応による置換基導入、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含まれる。そのような方法のための試薬および反応条件は当業者に周知である。芳香族置換反応の具体例には、濃硝酸を用いるニトロ基導入；たとえばハロゲン化アシルおよびルイス酸（たとえば三塩化アルミニウム）を用いるフリーデル・クラフツ条件下でのアシル基導入；ハロゲン化アルキルおよびルイス酸（たとえば三塩化アルミニウム）を用いるフリーデル・クラフツ条件下でのアルキル基導入；ならびにハロゲノ基導入が含まれる。 30

【0177】

式Iのキナゾリン誘導体の医薬的に許容できる塩、たとえば酸付加塩が必要な場合、それはたとえば常法によるキナゾリン誘導体と適切な酸の反応により得ることができる。

前記のように、本発明によるある化合物は、1以上のキラル中心をもつ場合があり、したがって立体異性体として存在する可能性がある（たとえばQ<sup>1</sup>がピロリジン - 2 - イルである場合）。立体異性体は、常法により、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離できる。鏡像異性体は、分別結晶化、分割またはHPLCによるラセミ体分離により単離できる。ジアステレオ異性体は、ジアステレオ異性体の物理的特性の相異を利用して、たとえば分別結晶化、HPLCまたはフラッシュクロマトグラフィーによる分離により単離できる。あるいは、キラル出発物質から、ラセミ化もしくはエピマー化を起こさない条件下でのキラル合成、またはキラル試薬を用いる誘導体化により、個々の立体異性体を製造できる。特定の立体異性体を単離する際、他の立体異性体を実質的に含有しない状態で、たとえば他の立体異性体の含量が20重量%未満、特に10重量%未満、さらに特に5重量%未満で単離することが適切である。 40

【0178】

式Iのキナゾリン誘導体の製造に関する前記セクションにおいて、“不活性溶媒”という表現は、目的生成物の収率に不都合な影響を及ぼす様式で出発物質、試薬または生成物と反応することのない溶媒を表わす。 50

## 【0179】

本発明化合物を別法により、場合によってはさらに好都合な方法で得るために、前記の工程を異なる順序で実施できること、および／または個々の反応を全経路の異なる段階で実施できることは、当業者に自明であろう（たとえば、個々の反応に関連する前記の中間体と異なる中間体に対して化学変換を行うことができる）。

## 【0180】

前記方法に用いたある種の中間体は新規であり、本発明の他の態様をなす。したがって、式IIの化合物またはその塩が提供される。この中間体は、中間体の塩の形であってもよい。そのような塩類は医薬的に許容できるものである必要はない。たとえばそのような塩類が式Iの化合物の製造に有用な場合、中間体を医薬的に許容できるものではない形で製造することが有用であろう。

10

## 【0181】

生物学的アッセイ

本発明化合物の阻害活性は、インビボ活性を異種移植試験で評価する前に、非細胞ベースのタンパク質チロシンキナーゼアッセイおよび細胞ベースの増殖アッセイにより評価された。

## 【0182】

## a) タンパク質チロシンキナーゼリン酸化アッセイ

この試験では、EGFRチロシンキナーゼ酵素によるチロシン含有ポリペプチド基質のリン酸化を被験化合物が阻害する能力を測定する。

20

## 【0183】

組換えによるEGFR、erbB2およびerbB4の細胞内フラグメント（それぞれ寄託番号X00588、X03363およびL07868）をクローニングし、バキュロウイルス/Sf21系において発現させた。氷冷した細胞溶解用緩衝液（20mMのN-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES）pH7.5、150mMのNaCl、10%のグリセロール、1%のTriton X-100、1.5mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのエチレングリコール-ビス（-アミノエチルエーテル）N',N',N',N'-四酢酸（EGTA））+プロテアーゼ阻害剤で処理し、次いで遠心によって澄清化することにより、これらの細胞から細胞溶解物を調製した。

## 【0184】

これらの組換えタンパク質の構成性キナーゼ活性を、それらが合成ペプチド（比率6:3:1のグルタミン酸、アラニンおよびチロシンのランダムコポリマーからなる）をリン酸化する能力により測定した。具体的には、Maxisorb（商標）96-ウェル-イムノプレートを作成ペプチドでコーティングした（200μlのリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）中における0.2μgのペプチド、次いで4でインキュベート）。プレートを50mMのHEPES（pH 7.4）中において室温で洗浄して、結合していない過剰の合成ペプチドを除去した。ペプチドコーティングしたプレート内で、室温の100mM HEPES（pH 7.4）中において、各酵素に対するKm濃度のアデノシン三リン酸（ATP）、10mMのMnCl<sub>2</sub>、0.1mMのNa<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、0.2mMのDL-ジチオトレイトール（DTT）、0.1%のTriton X-100を、DMSO中の被験化合物（最終濃度2.5%）と共に室温で20分間インキュベートすることにより、EGFRまたはerbB2活性を評価した。アッセイの液体成分を除去することにより反応を停止し、続いてプレートをPBS-T（0.5%のTween 20を含むリン酸緩衝化生理食塩水）で洗浄した。

30

40

## 【0185】

固定化されたホスホ-ペプチド反応生成物を免疫学的方法で検出した。まず、マウスにおいて産生させた抗ホスホチロシン一次抗体（4G10、Upstate Biotechnologyから）と共に室温で90分間、プレートをインキュベートした。十分に洗浄した後、西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）結合したヒツジ抗マウス二次抗体（NXA931、Amershamから）により室温で60分間、プレートを処理した。さらに洗浄した後、基質として22'-アジノ-ジ-[3-エチルベンゾチアゾリンスルホナート（6）]ニアンモニウム塩結晶（ABTS（商標）、Rocheから）を用いて比色法でプレートの各ウェルのHRP活性を測定した。

## 【0186】

50



発色の定量、したがって酵素活性の定量は、405nmにおける吸光度をMolecular Devices ThermoMaxマイクロプレートリーダーで測定することにより行われた。その化合物に関するキナーゼ阻害を $IC_{50}$ 値として表示した。これは、このアッセイにおいてリン酸化を50%阻害するのに必要な化合物濃度の計算により判定された。リン酸化の範囲を陽性(ビヒクル-プラスATP)および陰性(ビヒクル-マイナスATP)対照値から計算した。

【0187】

b) EGFRが推進するKB細胞増殖のアッセイ

このアッセイは、被験化合物がKB細胞(American Type Culture Collection (ATCC))から入手したヒト上咽頭癌)の増殖を阻害する能力を測定する。

10

【0188】

10%のウシ胎仔血清、2mMのグルタミンおよび非必須アミノ酸を含有する、ダルベッコの改変イーグル培地(DMEM)中で、7.5%  $CO_2$  空気インキュベーター内において37℃でKB細胞を培養した。トリプシン/エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を用いて、保存フラスコから細胞を収穫した。血球計数器により細胞密度を測定し、トリパンブルー溶液を用いて生存率を計算した後、2.5%の木炭ストリッピングした血清、1 mMのグルタミンおよび非必須アミノ酸を含有する、DMEM中において、7.5%  $CO_2$  中で96ウェルプレートの各ウェル当たり $1.25 \times 10^3$  個の密度で接種し、4時間定着させた。

【0189】

プレートに付着させた後、細胞をEGF(最終濃度1 ng/ml)の存在下および不存在下、ならびにジメチルスルホキシド(DMSO)(最終0.1%)中におけるある濃度範囲の被験化合物の存在下および不存在下で処理した後、4日間インキュベートした。このインキュベーション期間に続いて、50  $\mu$ lの3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)(原液5mg/ml)を2時間添加することにより細胞数を測定した。次いでMTT溶液を傾斜除去し、プレートを軽く叩いて乾燥させ、100  $\mu$ lのDMSOを添加して細胞を溶解した。

20

【0190】

溶解した細胞の405nmにおける吸光度をMolecular Devices ThermoMaxマイクロプレートリーダーで読み取った。増殖の阻害を $IC_{50}$ 値として表示した。これは、増殖を50%阻害するのに必要な化合物濃度の計算により判定された。増殖の範囲を陽性(ビヒクル-プラスATP)および陰性(ビヒクル-マイナスATP)対照値から計算した。

30

【0191】

c) クローン24ホスホ-erbB2細胞アッセイ

この免疫蛍光エンドポイントアッセイは、標準法によりMCF7細胞に全長erbB2遺伝子をトランスフェクションして全長野生型erbB2タンパク質を過剰発現する細胞を得ることにより作製したMCF7(乳癌)由来細胞系(以下、'クローン24'細胞)において、被験化合物がerbB2のリン酸化を阻害する能力を測定する。

【0192】

クローン24細胞を、増殖培地(10%のウシ胎仔血清、2mMのグルタミンおよび1.2mg/mlのG418を含有する、フェノールレッドを含まないダルベッコの改変イーグル培地(DMEM))中で、7.5%  $CO_2$  空気インキュベーター内において37℃で培養した。PBS(リン酸緩衝化生理食塩水、pH7.4、Gibco No. 10010-015)中で1回洗浄し、2mlのトリプシン(1.25mg/ml)/エチレンジアミン四酢酸(EDTA)(0.8mg/ml)溶液を用いて、T75保存フラスコから細胞を収穫した。細胞を増殖培地に再懸濁した。血球計数器により細胞密度を測定し、トリパンブルー溶液を用いて生存率を計算し、さらに増殖培地中に希釈した後、底の透明な96ウェルプレート(Packard, No. 6005182)に各ウェル当たり $1 \times 10^4$  個の密度で(100  $\mu$ l中)接種した。

40

【0193】

3日後、増殖培地をウェルから除去し、erbB2阻害化合物を含む、または含まないアッセイ培地(フェノールレッドを含まないDMEM、2mMのグルタミン、1.2mg/mlのG418)100  $\mu$ l

50

と交換した。プレートを4時間、インキュベーターに戻しておき、次いでPBS中の20%ホルムアルデヒド溶液20 $\mu$ lを各ウェルに添加し、プレートを室温に30分間放置した。この固定溶液をマルチチャンネルピペットで除去し、100 $\mu$ lのPBSを各ウェルに添加し、次いでマルチチャンネルピペットで除去し、50 $\mu$ lのPBSを各ウェルに添加した。次いでプレートをシールし、4 で最高2週間保存した。

#### 【0194】

室温で免疫染色を行った。ウェルを200 $\mu$ lのPBS / Tween 20 (1袋のPBS / Tween乾燥粉末(Sigma, No. P3563)を1 Lの二回蒸留H<sub>2</sub>Oに添加することにより調製)で1回、プレート洗浄器により洗浄し、次いで200 $\mu$ lのブロッキング溶液(5% Marvel乾燥スキムミルク(Nestle)、PBS / Tween 20中)を添加し、10分間インキュベートした。ブロッキング溶液をプレート洗浄器により除去し、200 $\mu$ lの0.5% Triton X-100 / PBSを添加して細胞を透析可能な状態にした。10分後、プレートを200 $\mu$ lのPBS / Tween 20 で洗浄し、次いで200 $\mu$ lのブロッキング溶液を再び添加し、15分間インキュベートした。ブロッキング溶液をプレート洗浄器により除去した後、30 $\mu$ lのウサギポリクローナル抗ホスホErbB2 IgG抗体(エピトープホスホ-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R)をブロッキング溶液中に1:250希釈して各ウェルに添加し、2時間インキュベートした。次いでこの一次抗体溶液をプレート洗浄器によりウェルから除去し、続いて200 $\mu$ lのPBS / Tween 20で2回、プレート洗浄器により洗浄した。次いで30 $\mu$ lのAlexa-Fluor 488ヤギ抗ウサギIgG二次抗体(Molecular Probes, No. A-11008)をブロッキング溶液中に1:750希釈して各ウェルに添加した。この段階で黒色バックングテープでシールすることにより、これ以後、可能な限りプレートを露光から保護した。プレートを45分間インキュベートし、次いで二次抗体溶液をウェルから除去し、続いて200 $\mu$ lのPBS / Tween 20で2回、プレート洗浄器により洗浄した。次いで100 $\mu$ lのPBSを各プレートに添加し、10分間インキュベートし、次いでプレート洗浄器により除去した。次いでさらに100 $\mu$ lのPBSを各プレートに添加し、次いで長時間インキュベートすることなく、プレート洗浄器により除去した。次いで50 $\mu$ lのPBSを各ウェルに添加し、プレートを黒色バックングテープで再シールし、分析するまで4 で最高2日間保存した。

#### 【0195】

各ウェルの蛍光信号をAcumen Explorer計測器(Acumen Bioscience Ltd.)で測定した。これはレーザー走査により形成される画像の形態を迅速に定量するために使用できるプレートリーダーである。予め設定した閾値を超える蛍光物体の数を測定するようにこの計測器を設定し、これによりerbB2タンパク質のリン酸化状態の尺度が得られた。各化合物について得られた蛍光用量応答データを、曲線フィッティング分析を行うのに適切なソフトウェアパッケージ(たとえばOrigin)に輸出した。erbB2リン酸化の阻害をIC<sub>50</sub>値として表示した。これは、erbB2リン酸化信号を50%阻害するのに必要な化合物濃度の計算により判定された。

#### 【0196】

##### d)インビボBT-474異種移植体アッセイ

このアッセイは、被験化合物が雌スイス(Swiss)無胸腺マウス(Alderley Park, nu/nu 遺伝子型)においてBT-474腫瘍細胞異種移植体(ヒト哺乳動物癌、Dr Baselgaから入手、Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, スペイン)の増殖を阻害する能力を測定する(Baselga, J. et al. (1998) Cancer Research, 58, 2825-2831)。

#### 【0197】

雌スイス無胸腺(nu/nu 遺伝子型)マウスは、Alderley Parkで陰圧アイソレーター(PFI Systems Ltd.)内において繁殖および飼育された。マウスをバリヤー施設内に12時間の明暗サイクルで収容し、殺菌した飼料と水を任意に摂取させた。すべての操作を少なくとも8週令のマウスについて実施した。各動物につき、培養したばかりの細胞1 x 10<sup>7</sup>個を50% Matrigel含有-無血清培地100 $\mu$ l中で皮下注射することにより、BT-474腫瘍細胞異種移植体をドナーマウスの後側腹部内に樹立した。移植後14日目にマウスを10匹のグループにラ

ンダムに分けた後、0.1ml/10g体重で1日1回投与する化合物またはビヒクル対照で処理した。両側ノギス測定により腫瘍体積を週2回評価した；式(長さ×幅)×0(長さ×幅)×(1/6)を使用：長さは腫瘍の最長直径であり、幅は対応する直角方向の直角であった。対照と処理グループの腫瘍体積の平均変化を比較することにより、処理開始からの増殖阻害を計算し、2グループ間の統計的有意性をスチューデントのt検定により評価した。

#### 【0198】

式Iの化合物の薬理学的特性は予想どおり構造変化に伴って変動するが、一般に式Iの化合物がもつ活性は、前記の試験(a)、(b)および(c)のうち1以上において下記の濃度または用量で立証できる：-

試験(a)：- たとえば0.001～1μMの範囲のIC<sub>50</sub>；

試験(b)：- たとえば0.001～5μMの範囲のIC<sub>50</sub>；

試験(c)：- たとえば0.001～5μMの範囲のIC<sub>50</sub>；

試験(d)：- たとえば1～200mg/kg/日の範囲の活性。

10

#### 【0199】

試験(d)において、本発明の被験化合物の有効量で、生理学的に許容できない毒性はみられなかった。したがって、本明細書に定める式Iの化合物またはその医薬的に許容できる塩を下記の用量範囲で投与する場合、不都合な毒性はないと予想される。

#### 【0200】

たとえば表Aに本発明による代表的な化合物の活性を示す。表Aの欄2は、EGFRチロシンキナーゼによるタンパク質リン酸化の阻害に関する試験(a)からのIC<sub>50</sub>データを示す；欄3は、erbB2チロシンキナーゼによるタンパク質リン酸化の阻害に関する試験(a)からのIC<sub>50</sub>データを示す；欄4は、前記の試験(c)でのマウスMCF7由来細胞系におけるerbB2リン酸化の阻害に関するIC<sub>50</sub>データを示す

20

#### 【0201】

#### 【表1】

表 A

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM) 試験法 (a): EGFR チロシンキ ナーゼタンパク質 リン酸化の阻害	IC <sub>50</sub> (μM) 試験法 (a): erbB2 チロシンキ ナーゼタンパク質 リン酸化の阻害	IC <sub>50</sub> (μM) 試験法 (c): erbB2 チロシンキ ナーゼタンパク質 リン酸化の阻害
8	0.039	0.002	0.210
9	0.021	0.007	0.150
14	0.213	0.002	0.004

30

#### 【0202】

本発明の他の態様によれば、前記に定めた式Iのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を、医薬的に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。

40

#### 【0203】

本発明の組成物は、経口用に適切な剤形（たとえば錠剤、トローチ剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性の懸濁剤、乳剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として）、局所用に適切な剤形（たとえばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性もしくは油性の液剤もしくは懸濁剤として）、吸入による投与に適切な剤形（たとえば微細に分割した散剤または液体エアゾル剤として）、吹入れによる投与に適切な剤形（たとえば微細に分割した散剤として）、非経口投与に適切な剤形（たとえば静

50

脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与用の無菌水性もしくは油性液剤として、または直腸投与用の坐剤として）であってよい。

【0204】

本発明の組成物は、常法により当技術分野で周知の一般的な医薬賦形剤を用いて得ることができる。たとえば経口用組成物は1種類以上の着色剤、甘味剤、着香剤および/または保存剤を含有することができる。

【0205】

1種類以上の賦形剤と組み合わせて単一剤形を製造する有効成分の量は、処置されるホストおよび個々の投与経路に応じて必然的に異なるであろう。たとえばヒトに経口投与するための配合物は、一般にたとえば0.5mg~0.5gの有効薬剤（より適切には0.5~100mg、たとえば1~30mg）を、適切かつ好都合な量の賦形剤と配合して含有するであろう。賦形剤の量は、全組成物の約5~約98重量%であってよい。

【0206】

治療または予防のための式Iのキナゾリン誘導体の投与量は、症状の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に応じて、周知の医療原理に従って当然異なるであろう。

【0207】

式Iのキナゾリン誘導体を治療または予防のために使用する際には、一般にたとえば0.1mg/kg~75mg/kg体重の1日量となるように投与し、必要ならば分割量で投与する。一般に、非経口経路を用いる場合には低い方の量を投与する。たとえば静脈内投与には、一般にたとえば0.1mg/kg~30mg/kg体重の投与量を用いる。同様に、吸入による投与には、たとえば0.05mg/kg~25mg/kg体重の投与量を用いる。しかし経口投与、特に錠剤の形で投与が好ましい。一般に単位剤形は約0.5mg~0.5gの本発明化合物を含有するであろう。

【0208】

本発明者らは、本発明の化合物が抗増殖特性、たとえば抗癌特性をもつことを見いだした。これは、それらのerb-B、特にEGFR、さらに特にerbB2受容体型チロシンキナーゼ阻害活性に由来するものであると考えられる。さらに、本発明によるある種の化合物は、EGFRチロシンキナーゼなど他のチロシンキナーゼ酵素に対するよりerbB2受容体型チロシンキナーゼに対して実質的により良好な効力をもつ。そのような化合物はerbB2受容体型チロシンキナーゼに対して十分な効力をもつので、erbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害に十分であって、一方ではEGFRなど他のチロシンキナーゼに対してはほとんど活性を示さず、または有意に低い活性しか示さない量で使用できる。そのような化合物は、erbB2受容体型チロシンキナーゼの選択的阻害に有用であると思われる。したがって本発明化合物は、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼのみにより仲介される、または一部が仲介される疾患または病的状態の処置に有用であると期待される。すなわち本発明化合物は、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得るために使用できる。したがって本発明化合物は、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼを阻害することを特徴とする、悪性細胞の処置方法を提供する。特に本発明化合物は、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼのみにより仲介される、または一部が仲介される抗増殖効果および/またはプロアポトーシス効果および/または抗浸潤効果を得るために使用できる。特に本発明化合物は、これらの腫瘍細胞の増殖および生存を推進する信号伝達段階に關与するerb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害に感受性である腫瘍の予防または治療に有用であると期待される。したがって本発明化合物は、抗増殖効果をもたらすことにより、多数の過増殖性障害の治療および/または予防に有用であると期待される。これらの障害には、たとえば乾癬、良性前立腺肥大（BPH）、アテローム性硬化症および再狭窄、ならびに特にerb-B、さらに特にerbB-2受容体型チロシンキナーゼが推進する腫瘍が含まれる。そのような良性または悪性腫瘍はいかなる組織にも影響を及ぼす可能性があり、これには非充実性腫瘍、たとえば白血病、多発性骨髄腫また

10

20

30

40

50

はリンパ腫、ならびに充実性腫瘍、たとえば胆管、骨、膀胱、脳 / CNS、胸部、結腸直腸、子宮頸部、子宮内膜、胃、頭頸部、肝臓、肺、筋肉、神経、食道、卵巣、脾臓、側膜 / 腹膜、前立腺、腎臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮および外陰の腫瘍が含まれる。

【0209】

本発明のこの態様によれば、医薬として使用するための式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

したがって本発明のこの態様によれば、ヒトなどの温血動物において抗増殖効果を得るのに用いる医薬の製造における、前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0210】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において抗増殖効果を得る方法であって、動物に有効量の前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

【0211】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において抗増殖効果を得るのに使用するための式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において、erbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害のみにより、または一部がその阻害により得られる抗増殖効果を得るのに用いる医薬の製造における、前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0212】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、erbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害のみにより、または一部がその阻害により得られる抗増殖効果を得る方法であって、動物に有効量の前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

【0213】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において、erbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害のみにより、または一部がその阻害により得られる抗増殖効果を得るのに使用するための式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0214】

本発明の他の態様によれば、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼのみにより仲介される、または一部が仲介される疾患または病的状態（たとえば本明細書中に述べる癌）の処置に用いる医薬の製造における、前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0215】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼのみにより仲介される、または一部が仲介される疾患または病的状態（たとえば本明細書中に述べる癌）を処置する方法であって、動物に有効量の前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

【0216】

本発明の他の態様によれば、erb-B、特にerbB2受容体型チロシンキナーゼのみにより仲介される、または一部が仲介される疾患または病的状態（たとえば本明細書中に述べる癌）の処置に使用するための式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0217】

本発明の他の態様によれば、腫瘍細胞の増殖をもたらす信号伝達段階に関与するerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害に感受性である腫瘍の予防または治療に用いる医薬の製造における、前記に定めた式 I のキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

10

20

30

40

50

## 【0218】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、腫瘍細胞の増殖および／または生存をもたらす信号伝達段階に關与するerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害に感受性である腫瘍を予防または治療する方法であって、動物に有効量の前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

## 【0219】

本発明の他の態様によれば、腫瘍細胞の増殖および／または生存を推進する信号伝達段階に關与するerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害に感受性である腫瘍の予防または治療に使用するための式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

10

## 【0220】

本発明の他の態様によれば、erbB2受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得るのに用いる医薬の製造における、前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

## 【0221】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、erbB2受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得る方法であって、動物に有効量の前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

20

## 【0222】

本発明の他の態様によれば、erbB2受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を得るのに使用する式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

本発明の他の態様によれば、選択的なerbB2キナーゼ阻害効果を得るのに用いる医薬の製造における、前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

## 【0223】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、選択的なerbB2キナーゼ阻害効果を得る方法であって、動物に有効量の前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

30

## 【0224】

本発明の他の態様によれば、選択的なerbB2キナーゼ阻害効果を得るのに使用する式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

”選択的なerbB2キナーゼ阻害効果”とは、式Ⅰのキナゾリン誘導体は他のキナーゼに対するよりerbB2受容体型チロシンキナーゼに対してより有効であることを意味する。特にある種の本発明化合物は、他のerb-B受容体型チロシンキナーゼ、特にEGFRチロシンキナーゼなど他のキナーゼに対するより、erbB2受容体型チロシンキナーゼに対してより有効である。たとえば本発明による選択的なerb-B2キナーゼ阻害剤は、適切なアッセイ法における $IC_{50}$ 値から判定して、EGFRチロシンキナーゼに対するよりerbB2受容体型チロシンキナーゼに対して少なくとも5倍、好ましくは少なくとも10倍有効である（たとえば、特定の被験化合物について、前に記のようにクローン24ホスホ-erbB2細胞アッセイ（細胞におけるerb-B2チロシンキナーゼ阻害活性の尺度）からの $IC_{50}$ 値をKB細胞アッセイ（細胞におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害活性の尺度）からの $IC_{50}$ 値と比較することによる）。

40

## 【0225】

本発明の他の態様によれば、癌、たとえば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脳／CNS癌、胸部癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、筋肉癌、神経癌、食道癌、卵巣癌、脾臓癌、側膜／腹膜癌、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および外陰癌から選択される癌の処置に用いる医薬の製造における、前に記に定めた式Ⅰのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容でき

50

る塩の使用が提供される。

【0226】

本発明の他の態様によれば、その処置を必要とするヒトなどの温血動物において、癌、たとえば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脳/CNS癌、胸部癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、筋肉癌、神経癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、側膜/腹膜癌、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および外陰癌から選択される癌を処置する方法であって、動物に有効量の前記に定めた式Iのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む方法が提供される。

【0227】

本発明の他の態様によれば、癌、たとえば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管癌、骨癌、膀胱癌、脳/CNS癌、胸部癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、筋肉癌、神経癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、側膜/腹膜癌、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および外陰癌から選択される癌の処置に使用するための式Iのキナゾリン誘導体またはその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0228】

前記に定める抗増殖処置は、唯一の療法として適用でき、あるいは本発明のキナゾリン誘導体のほかに一般的な外科処置または放射線療法または化学療法を伴うことができる。そのような化学療法には、下記の抗腫瘍薬のカテゴリーのうち1以上を含めることができる：

前記のように、個々の疾患の治療または予防処置に必要な投与量は、特に処置されるホスト、投与経路、および処置される疾患の重症度に応じて必然的に異なるであろう。

【0229】

前記に定める抗増殖処置は、唯一の療法として適用でき、あるいは本発明のキナゾリン誘導体のほかに一般的な外科処置または放射線療法または化学療法を伴うことができる。そのような化学療法には、下記の抗腫瘍薬のカテゴリーのうち1以上を含めることができる：

(i) 癌医療に用いられる抗増殖/抗新生物薬およびその組み合わせ、たとえばアルキル化薬（たとえばシスプラチン（cis-platin）、カルボプラチン（carboplatin）、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（melphalan）、クロラムブシル（chlorambucil）、ブスルファン（busulfan）およびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（たとえば葉酸代謝拮抗薬、たとえばフルオロピリミジン類、たとえば5-フルオロウラシルおよびテガフル（tegafur）、ラルチトレキセド（raltitrexed）、メトトレキセド（methotrexate）、シトシンアラビノシド（cytosine arabinoside）およびヒドロキシ尿素）；抗腫瘍性抗生物質（たとえばアントラサイクリン類、たとえばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシルビシン（doxorubicin）、ダウノマイシン（daunomycin）、エピルビシン（epirubicin）、イダルビシン（idarubicin）、マイトマイシン-C（mitomycin-C）、ダクチノマイシン（dactinomycin）およびミトラマイシン（mithramycin））；細胞分裂抑制薬（たとえばツルニチニチソウアルカロイド、たとえばビンクリスチン（vincristine）、ビンブラスチン（vinblastine）、ビンデシン（vindesine）およびビノレルビン（vinorelbine）、ならびにタキソイド類、たとえばタキソール（taxol）およびタキソテレ（taxotere））；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（たとえばエピポドフィロトキシニン類、たとえばエトポシド（etoposide）およびテニポシド（teniposide）、アムサクリン（amsacrine）、トポテカン（topotecan）およびカンプトテシン（camptothecin））；

(ii) 細胞増殖抑制薬、たとえば抗エストロゲン薬（たとえばタモキシフェン（tamoxifen）、トレミフェン（toremifene）、ラロキシフェン（raloxifene）、ドロロキシフェン（droloxifene）およびイオドキシフェン（iodoxyfene））、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（たとえばフルベストラント（fulvestrant））、抗アンドロゲン薬（たとえばビカルタミド（bicalutamide）、フルタミド（flutamide）、ニルタミド（nilutamide）および酢酸シプロテロン（cyproterone acetate））、LHRHアンタゴニストまたは

10

20

30

40

50

LHRHアゴニスト（たとえばゴセレリン（goserelin）、ロイプロレリン（leuprorelin）およびブセレリン（buserelin））、プロゲステロゲン類（たとえば酢酸メゲストロール（megestrol acetate）、アロマターゼ阻害剤（たとえばアナストロゾール（anastrozole）、レトロゾール（letrozole）、ボラゾール（vorazole）およびエキセメスタン（exemestane））、ならびに5- $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、たとえばフィナステリド（finasteride）；

(iii) 癌細胞の浸潤を阻害する薬物（たとえばメタロプロテイナーゼ阻害剤、たとえばマリマスタット（marimastat）およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、たとえばそのような阻害剤には下記のものが含まれる：増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（たとえば抗erbB2抗体トラストツマブ（trastuzumab）[ハーセプチン（Herceptin）商標]および抗erbB1抗体セツキシマブ（cetuximab）[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/トレオニンキナーゼ阻害剤、たとえば他の上皮増殖因子ファミリー阻害剤（たとえばEGFRファミリーチロシンキナーゼの阻害剤、たとえば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（gefitinib）、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（erlotinib）、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））、たとえば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤およびたとえば肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；

(v) 抗血管形成薬、たとえば血管内皮増殖因子の作用を阻害するもの（たとえば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベカシズマブ（bevacizumab）[アバスチン（Avastin）商標]、国際特許出願WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856およびWO 98/13354に開示される化合物）、および他の機序により作用する化合物（たとえばリノミド（linomide）、インテグリン  $\alpha_v\beta_3$  機能の阻害剤、およびアンギオスタチン（angiostatin））；

(vi) 血管損傷薬、たとえばコンブレタスタチンA4（Combretastatin A4）、ならびに国際特許出願WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434およびWO 02/08213に開示される化合物；

(vii) アンチセンス療法薬、たとえば前記に挙げた標的に対するもの、たとえばISIS 2503、抗-rasアンチセンス；

(viii) 遺伝子療法、たとえば異常な遺伝子、たとえば異常なp53または異常なBRCA1もしくはBRCA2を置換する方法、GDEPT（gene-directed enzyme pro-drug therapy）法、たと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性ニトロレダクターゼ酵素を用いる方法、および化学療法または放射線療法に対する患者の耐容性を高める方法、たとえば多剤耐性遺伝子療法を含む；ならびに

(ix) 免疫療法、たとえば患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるエキスピボおよびインビボ法、たと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などのサイトカインによるトランスフェクション、T-細胞アネルギーを低下させる方法、トランスフェクションした免疫細胞、たとえばサイトカイントランスフェクションした樹状細胞を用いる方法、サイトカイントランスフェクションした腫瘍細胞系を用いる方法、および抗イディオタイプ抗体を用いる方法を含む。

#### 【0230】

そのような併用処置は、個々の処置成分の同時、逐次または個別投与により達成できる。そのような組み合わせ製剤には、前記用量範囲の本発明化合物、および承認された投与範囲内の他の療法有効薬剤を使用する。

#### 【0231】

この態様の本発明によれば、前記に定めた式Iのキナゾリン誘導体、および癌の併用療法に関して前記に定めた追加の抗腫瘍薬を含む、医薬製剤が提供される。

式Iの化合物は主に温血動物（ヒトを含む）に使用する療法薬として有用であるが、それらはerbB受容体型チロシンプロテインキナーゼの作用を阻害する必要がある場合はいつでも有用である。たとえばそれらは新規な生物学的試験法の開発に使用する生物学的標準

10

20

30

40

50



品として、また新規な薬理作用薬の探索に有用である。

【0232】

本発明を限定ではない以下の実施例により説明する。実施例中、別途記載しない限り下記のとおりである：

(i) 温度は摂氏( )で示される；操作は室温または周囲温度、すなわち18～25 の温度で行われた；

(ii) 有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた；溶媒の蒸発は、ロータリーエバポーターを用いて減圧下に(600～4000パスカル；4.5～30mmHg)、最高60 の浴温で行われた；

(iii) クロマトグラフィーは、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレート上で行われた；

(iv) 一般に、反応経過をTLCおよび/または分析用LC-MSにより追跡し、反応時間は説明のために示したものにすぎない；

(v) 最終生成物は満足すべきプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルおよび/または質量スペクトルのデータを示した；

(vi) 収率は説明のために示したにすぎず、必ずしも綿密なプロセス開発により得ることができるものではない；より多量の材料が必要な場合は製造を繰り返した；

(vii) NMRデータを示した場合、それは主要な診断用プロトンに関するデルタ値の形であり、別途指示しない限り溶媒としてベルジュウテリオジメチルスルホキシド(DMSO-d<sub>6</sub>)を用いて300 MHzで測定した、内標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示される；以下の略号を用いた：s, 一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；m, 多重線；b, 幅広い；

(viii) 化学記号はそれらの通常の意味をもつ；SI単位および記号を用いた；

(ix) 溶媒比は体積：体積(v/v)で示される；

(x) 質量分析は、70電子ボルトの電子エネルギーにより化学イオン化(CI)方式で、直接曝露プローブを用いて実施された；指示した場合、イオン化を電子衝撃(EI)、高速原子衝突(FAB)またはエレクトロスプレー(ESP)により行った；m/z値を示す；一般に母体質量を示すイオンのみを報告する；別途記載しない限り、引用した質量イオンは(MH)<sup>+</sup>であり、これはプロトン付加した質量イオンを表わす；M<sup>+</sup>の表示は電子を失うことにより生成した質量イオンを表わす；M-H<sup>+</sup>の表示はプロトンを失うことにより生成した質量イオンを表わす；

(xi) 別途記載しない限り、不斉置換した炭素原子および/または硫黄原子を含む化合物を分割しなかった；

(xii) 合成を前記の実施例と同様であると記載した場合、使用量はその前記実施例で用いたものと等しいミリモル比である；

(xiii) すべてのマイクロ波反応をCEM Discover(商標)マイクロ波式合成装置で実施した；

(xiv) 調製用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、Gilson装置により下記の条件で行われた；

カラム： 21 mm x 10 cm Hichrom RPB

溶媒A： 水 + 0.1% トリフルオロ酢酸

溶媒B： アセトニトリル+ 0.1% トリフルオロ酢酸

流速： 18 ml / 分

実施時間： 15分、5～95% Bの勾配10分を伴う

波長： 254 nm、バンド幅10 nm

注入体積： 2.0～4.0 ml；

(xv) 下記の略号を用いた：

HATU 0-(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ェニルホスフェート；

DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル；

10

20

30

40

50

THF      テトラヒドロフラン；  
 DMF      N,N-ジメチルホルムアミド；  
 DMA      N,N-ジメチルアセトアミド；  
 DCM      ジクロロメタン；  
 DMSO      ジメチルスルホキシド；  
 IPA      イソプロピルアルコール；  
 エーテル      ジエチルエーテル；  
 TFA      トリフルオロ酢酸；  
 EtOAc      酢酸エチル。

【 0 2 3 3 】

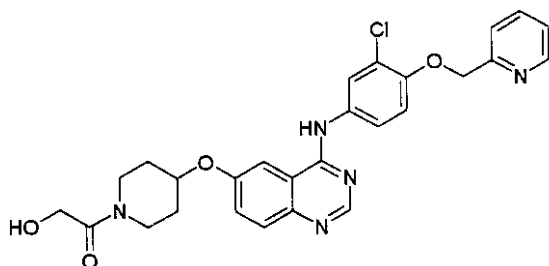
10

実施例 1

2-{4-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

【 0 2 3 4 】

【 化 2 3 】



20

【 0 2 3 5 】

HATU (234 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(715  $\mu$ l)、グリコール酸(47 mg)およびN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン(189 mg)の、DCM (5 ml)中における混合物を、一夜攪拌した。この溶液を真空濃縮し、EtOAcからDCM - 5%メタノールまでを溶離剤として用いるクロマトグラフィーにより残留物を精製した。得られた生成物をポリマー支持したカーボネート(Argonaut technologiesから)で処理して、表題化合物を白色固体として得た(65 mg, 31%); NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.60 - 1.80 (m, 2H), 1.95 - 2.11 (m, 2H), 3.32 - 3.49 (m, 2H), 3.58 - 3.69 (m, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.53 (t, 1H), 4.80 - 4.90 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (dt, 1H)および9.54 (s, 1H); 質量スペクトル MH<sup>+</sup> 520。

30

【 0 2 3 6 】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

DMF (500  $\mu$ l)を、6-アセトキシ-3,4-ジヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン(6.0 g)の、塩化チオニル(45 ml)中における懸濁液に添加し、混合物を90℃に3時間攪拌した。揮発性物質を蒸発により除去し、残留物をトルエン(20 ml)と共沸させて、酢酸4-クロロキナゾリン-6-イル(7.61 g, 99%)を固体として得た。これを精製せずに使用した；NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) 9.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H)。

40

【 0 2 3 7 】

酢酸4-クロロキナゾリン-6-イル(7.61 g)をメタノール中の7Nアンモニア(100 ml)に溶解し、窒素下で1時間攪拌した。この溶液の体積を約2 mlに減らし、ジエチルエーテルで摩砕処理して、4-クロロキナゾリン-6-オール(4.20 g, 80%)をベージュ色固体として得た；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 8.85 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.61 (dd, 1

50

H), 7.40 (d, 1H)。

【0238】

4-クロロキナゾリン-6-オール(250 mg)をDCM (10 ml)中において、トリフェニルホスフィン(540 mg)、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(414 mg)およびDIAD (420 mg)で処理し、窒素下で20時間撹拌した。酢酸エチル-イソヘキサンを溶離剤として用いるクロマトグラフィーにより溶液を精製して、4-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸*t*-ブチル(96%)を白色固体として得た；質量スペクトル  $MH^+$  364。

【0239】

4-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸*t*-ブチル(580 mg)を、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(281  $\mu$ l)含有IPA (8 ml)中において、3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(377 mg, WO 96/15118の例13の記載に従って得た)で処理し、80℃に4時間加熱した。混合物を冷却し、HCl (ジオキサン中4M) (1.61 ml)で処理し、一夜撹拌した。この溶液を真空濃縮し、DCM - 5%メタノール - 0.2%  $NH_4OH$ を溶離剤として用いるクロマトグラフィーにより残留物を精製して、*N*-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを得た(191 mg, 25%)；質量スペクトル  $MH^+$  462。

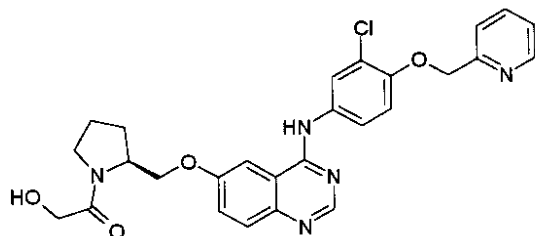
【0240】

実施例 2

2-((2*S*)-2-{[(4-[[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-イル)-2-オキソエタノール

【0241】

【化24】



【0242】

グリコール酸および*N*-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(2*S*)-ピロリジン-2-イルメトキシ]キナゾリン-4-アミンを用いて実施例1に記載した方法を繰り返した。収率39%；NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ ) 1.88 - 2.15 (m, 4H), 3.35 - 3.50 (m, 2H), 4.40 - 4.15 (m, 3H), 4.23 - 4.30 (m, 1H), 4.37 - 4.44 (m, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (dt, 1H)；質量スペクトル  $MH^+$  520。

【0243】

出発物質として用いた*N*-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(2*S*)-ピロリジン-2-イルメトキシ]キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

4-クロロキナゾリン-6-オールおよび(2*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸*t*-ブチルを用いて実施例1に記載した方法(出発物質の製造)を繰り返し、(2*S*)-2-{[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸*t*-ブチルを白色固体として90%の収率で得た；質量スペクトル  $MH^+$  364。

【0244】

次いで(2*S*)-2-{[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸*t*-ブチルを、実施例1に記載したものと同一方法(出発物質の製造)で3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンと反応させて、*N*-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(2*S*)-ピロリジン-2-イルメトキシ]キナゾリン-4-アミンを20%の収率で

10

20

30

40

50

得た；質量スペクトル  $MH^+$  462。

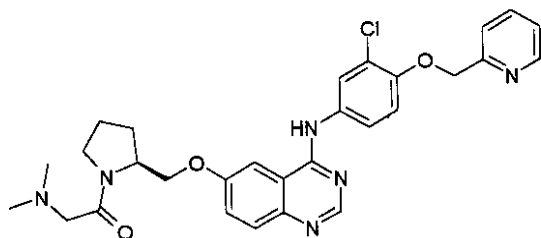
【0245】

#### 実施例 3

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({(2S)-1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピロリジン-2-イル}メトキシ)キナゾリン-4-アミン

【0246】

【化25】



10

【0247】

N,N-ジメチルグリシンおよびN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]キナゾリン-4-アミンを用いて実施例1に記載した方法を繰り返した。収率22%；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.88 - 2.17 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 3.09 (dd, 2H), 3.47 - 3.65 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.89 (dt, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.53 (s, 1H)；質量スペクトル  $MH^+$  547。

20

【0248】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]キナゾリン-4-アミンを、実施例2の記載(出発物質の製造)に従って製造した。

【0249】

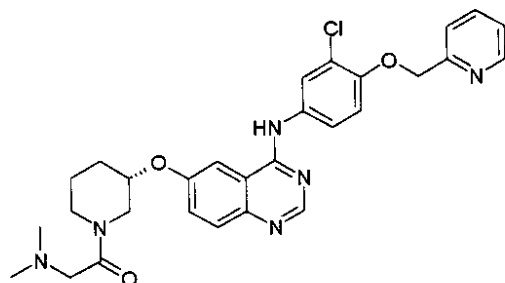
#### 実施例 4

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({(3S)-1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-3-イル}オキシ)キナゾリン-4-アミン

30

【0250】

【化26】



40

【0251】

N,N-ジメチルグリシンおよびN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピペリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを用いて実施例1に記載した方法を繰り返した。収率44%；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.80 - 1.97 (m, 1H), 1.65 - 1.79 (m, 1H), 2.03 - 2.17 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 1H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 1H), 4.15 (dt, 1H), 4.37 (ddd, 1H), 4.71 (dd, 1H), 5.09 (dt, 1H), 5.40 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.68 - 7.81 (d + m, 3H), 7.94 - 8.05 (m, 3H), 8.67 (d, 1H), 8.85 - 8.90 (m, 1

50

H), 9.02 - 9.05 (m, 1H), 9.57 - 9.69 (m, 1H) and 12.20 (s, 1H), 12.36; 質量スペクトル  $MH^+$  547。

【0252】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピペリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

4-クロロキナゾリン-6-オールおよび(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルを用いて実施例1に記載した方法(出発物質の製造)を繰り返し、(3S)-3-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルを白色固体として3%の収率で得た；質量スペクトル  $MH^+$  364。

【0253】

次いで(3S)-3-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルを、実施例1に記載した方法(出発物質の製造)で3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンと反応させて、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピペリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを42%の収率で得た；質量スペクトル  $MH^+$  462。

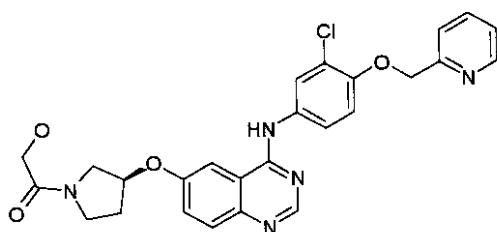
【0254】

実施例5

2-[(3S)-3-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピロリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

【0255】

【化27】



【0256】

グリコール酸およびN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを用いて実施例1に記載した方法を繰り返した。収率14%；NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.11 - 2.35 (m, 2H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.59 - 3.84 (m + dd, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.60 (dt, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.59 - 8.62 (m, 1H), 9.58 (m, 1H)；質量スペクトル  $MH^+$  506。

【0257】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

4-クロロキナゾリン-6-オールおよび(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルを用いて実施例1に記載した方法(出発物質の製造)を繰り返し、(3S)-3-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルを白色固体として90%の収率で得た；質量スペクトル  $MH^+$  350。

【0258】

(3S)-3-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルを、実施例1に記載したものと同一方法(出発物質の製造)で3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンと反応させて、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを40%の収率で得た；質量スペクトル  $MH^+$  462。

【0259】

10

20

30

40

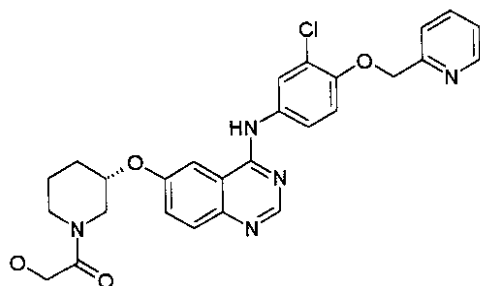
50

## 実施例 6

2-[(3S)-3-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル]-2-オキソエタノール

【0260】

【化28】



10

【0261】

グリコール酸およびN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピペリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを用いて実施例1に記載した方法を繰り返した。収率21%; NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.49 - 1.65 (m, 1H), 1.70 - 1.94 (m, 2H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 3.35 - 3.58 (m, 2H), 3.59 - 4.20 (m, 3H), 3.80 - 3.95 (m, 1H), 4.50 - 4.78 (m, 2H), 5.34 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 2H), 8.85 - 8.05 (m, 3H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.58 (s, 1H); 質量スペクトル MH<sup>+</sup> 520。

20

【0262】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(3S)-ピペリジン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミンを、実施例4の記載(出発物質の製造)に従って製造した。

【0263】

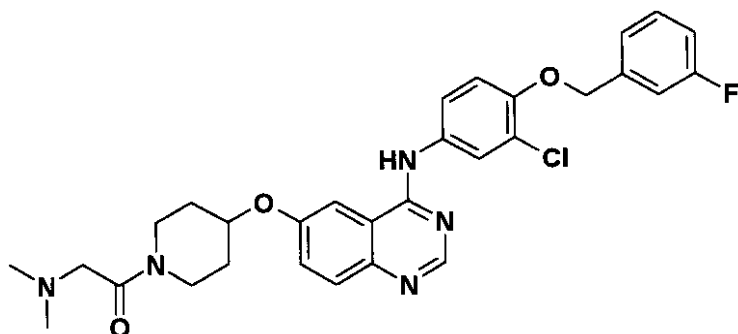
## 実施例 7

N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[(1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン

30

【0264】

【化29】



40

【0265】

クロロアセチルクロリド(42 μl, 0.52 mmol)を、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン(250 mg, 0.52 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11 ml, 0.63 mmol)の、ジクロロメタン(4 ml)中における氷冷混合物に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでジオキサンの3Mジメチルアミン(0.52 ml, 1.56 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでジクロロメタン中に希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: 50

ジクロロメタン中、3%から5%までの7Nメタノール性アンモニア)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(170 mg, 58%); NMRスペクトル: ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.8-2.0 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.67 (s, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  564.

#### 【0266】

出発物質として用いたN-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した:

エーテル中の2.6 M塩化水素(10 ml, 26 mmol)を、4-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(2.25 g, 6.45 mmol, 実施例1、出発物質の製造の記載に従って製造)および3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリン(1.6 g, 6.45 mmol, 国際特許出願 WO 03/40108, アストラゼネカ, 参考例8.1)の、アセトニトリル(50 ml)中における溶液に添加した。混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却した。混合物を真空濃縮し、水とジクロロメタンの間で分配した。この溶液をアンモニア水の添加によりpH 11の酸性にし、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン中10%メタノール、次いでジクロロメタン中10%から15%までの7Nメタノール性アンモニア)により精製して、N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミンを得た(620 mg, 22%). NMRスペクトル: ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.53 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  479.

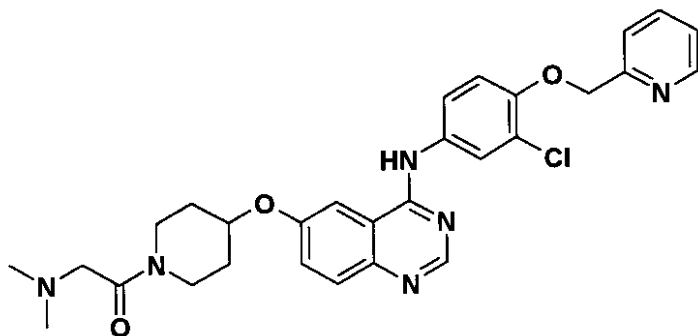
#### 【0267】

##### 実施例8

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン-4-アミン

#### 【0268】

##### 【化30】



#### 【0269】

実施例7の方法を繰り返し、ただしN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-[(ピペリジン-4-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン(97 mg, 0.21 mmol, 実施例1、出発物質の製造の記載に従って製造)を用いて、表題化合物を得た(29 mg, 26%); NMRスペクトル: ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.7-2.0 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 3.11 (m, 2H), 3.45-3.75 (m, 2H), 3.7-3.85 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.7-7.9 (m, 3H), 8.35 (br s, 1H), 8.58 (br d, 1H), 8.65 (s, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  547.

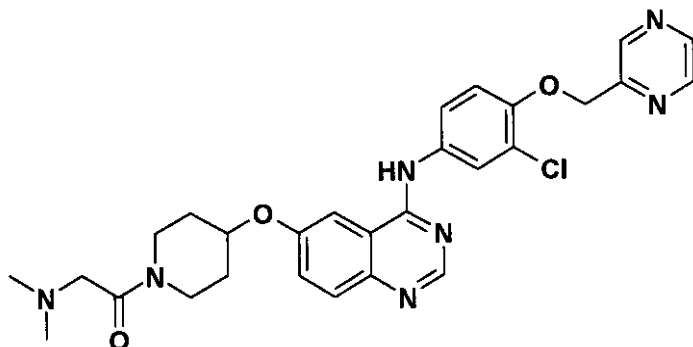
#### 【0270】

##### 実施例9

N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン-4-アミン

【0271】

【化31】



10

【0272】

イソプロパノール中の5N塩化水素(63 $\mu$ l, 0.31 mmol)を、イソプロパノール(1 ml)中の4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン(100 mg, 0.29 mmol)、3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリン(68 mg, 0.29 mmol)に添加した。混合物を80 で90分間撹拌した。冷却後、沈殿を濾過し、イソプロパノールですすぎ、調製用HPLC-MSシステムのHPLCカラム(C18, 5ミクロン, 直径19 mm, 長さ100 m)上、水(5%のメタノールおよび1%の酢酸を含有)とアセトニトリル(勾配)の混合物で溶離して精製した。真空濃縮した後、残留物をアンモニア水とジクロロメタンの間で分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物を固体として得た(59 mg, 37%); NMRスペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.8-2.0 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.4-3.7 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 548。

20

【0273】

出発物質として用いた3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを下記に従って製造した:

30

粉末状水酸化カリウム(3.4 g, 60 mmol)を、2-クロロ-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(10.5 g, 60 mmol)およびピラジン-2-イルメタノール(6.6 g, 60 mmol; Maury G. et al., Bull. Soc. Chem. Belg. 1982, 91, 153)の混合物に添加した。臭化テトラブチルアンモニウム(50 mg)を添加し、混合物を80 に1時間加熱し、室温に冷却した。残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン中の5% 酢酸エチル)により精製して、2-[(2-クロロ-4-ニトロフェニル)オキシメチル]ピラジン(6.4 g, 40%)を黄色固体として得た; NMRスペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 5.41 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.94 (s, 1H)。

【0274】

40

2-[(2-クロロ-4-ニトロフェニル)オキシメチル]ピラジン(6.4 g, 24 mmol)および酸化白金(400 mg)の、酢酸エチル中における混合物を、室温で水素(大気圧)下に2時間撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を真空蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: 石油エーテル中の60% 酢酸エチル)により精製して、3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを得た(5 g, 90%); NMRスペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 3.53 (s br, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.95 (s, 1H)。

【0275】

出発物質として用いた3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンは、下記の別法により製造することもできる:

50



ピラジン-2-イルメタノール(1.5 g)をDMA (25 ml)に溶解し、この溶液を0℃に冷却した。油中の60%水素化ナトリウム分散液(0.6 g)を少量ずつ添加し、混合物を0℃で10分間撹拌した。3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン(2.18 g)の、DMA (25 ml)中における溶液を、15分間かけて添加し、反応混合物を室温に高め、3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム(100 ml)を添加し、沈殿した固体を濾別し、50%酢酸エチル/イソヘキサンで溶離するクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を濃縮して、3-クロロ-4-(2-ピラジニルメトキシ)ニトロベンゼンを褐色固体として得た(1.25 g, 38%)。

【0276】

3-クロロ-4-(2-ピラジニルメトキシ)ニトロベンゼン(1.25 g)の、酢酸エチル(100 ml)中における溶液を、カーボン上10%パラジウム(400 mg)により周囲温度で一夜、接触水素化した。反応混合物をケイソウ土で濾過し、濾液を濃縮して、3-クロロ-4-(2-ピラジニルメトキシ)アニリンを黄色固体として得た(1.03 g, 94%)。

10

【0277】

出発物質として用いた4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリンを下記に従って製造した：

クロロアセチルクロリド(1.2 ml, 15 mmol)を、4-ヒドロキシピペリジン(1 g, 10 mmol)の、酢酸エチル(150 ml)および飽和炭酸ナトリウム水溶液(75 ml)中における二層溶液に滴加した。混合物を室温で2時間撹拌した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させた後、1-クロロアセチル-4-ヒドロキシピペリジン(1.5 g, 84%)を得た；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 178。

20

【0278】

1-クロロアセチル-4-ヒドロキシピペリジン(1.5g, 8.4 mmol)およびTHF中の2Mジメチルアミン(13 ml, 25.3 mmol)を、室温で1時間撹拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈した。濾過した後、このエーテル溶液を真空蒸発させると、1-ジメチルアミノアセチル-4-ヒドロキシピペリジン(1.45 g, 93%)が油として得られ、これは凝固した；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 187。

【0279】

ジクロロメタン(40 ml)中の4-クロロキナゾリン-6-オール(900 mg, 4.8 mmol)を、トリフェニルホスフィン(1.6 g, 6 mmol)、1-ジメチルアミノアセチル-4-ヒドロキシピペリジン(900 mg, 4.8 mmol)およびアザジカルボン酸ジ-t-ブチル(1.4 g, 6 mmol)で処理し、窒素下で20時間撹拌した。溶離剤としてジクロロメタン中0%から2%までのメタノール性アンモニアを用いるクロマトグラフィーによりこの溶液を精製して、4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン(1.09 g, 78%)を白色固体として得た；質量スペクトル MH<sup>+</sup> 349。

30

【0280】

実施例 10

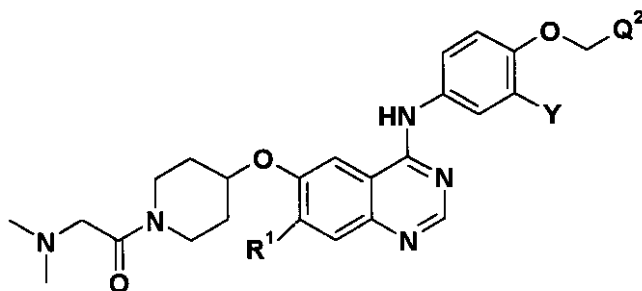
実施例 9 に記載したものと同様な方法で、適切な4-クロロキナゾリンを、IPAおよび塩化水素中の適切なアミンと反応させ、ただしアニリンとの反応後、生成物を単離し、IPAおよびジエチルエーテルで洗浄して、表 I に示す化合物を塩酸塩として得た。

【0281】

40

【表 2】

表 I



No. 及び 注釈	R¹	Y	Q²
[1]	水素	メトキシ	3-フルオロフェニル
[2]	水素	水素	2-ピリジル
[3]	水素	メトキシ	2-ピリジル
[4]	メトキシ	水素	3-フルオロフェニル
[5]	メトキシ	メトキシ	3-フルオロフェニル
[6]	メトキシ	クロロ	3-フルオロフェニル
[7]	メトキシ	水素	2-ピリジル
[8]	メトキシ	メトキシ	2-ピリジル
[9]	メトキシ	クロロ	2-ピリジル
[10]	メトキシ	クロロ	2-ピラジニル
[11]	メトキシ	水素	2-ピラジニル
[12]	メトキシ	メトキシ	2-ピラジニル

## 【0282】

## 注釈：

[1] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-メトキシフェニル}キナゾリン-4-アミン (129 mg, 75%); NMRスペクトル: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.64 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.59 (m, 1H); 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 560.

## 【0283】

出発物質として用いた4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-メトキシアニリンを、WO 99/35146, p.64に記載された方法で製造した; 質量スペクトル MH<sup>+</sup> 248.

[2] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (116 mg, 71%); NMRスペクトル: (DMSO d<sub>6</sub>) 1.64 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.4

10

20

30

40

50

5 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.6 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  513.

【0284】

出発物質として用いた4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンを、Bromidge S. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1867に記載された方法で製造した。

[3] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-[3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(135 mg, 78%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 1.65 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  543. 10

【0285】

出発物質として用いた3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンを下記に従って製造した:

無水DMF(80 ml)中の2-ピコリルクロリド塩酸塩(5.2 g, 32 mmol)を、2-メトキシ-4-ニトロフェノール(4.9 g, 29 mmol)および炭酸カリウム(11.9 g, 86 mmol)の懸濁液に添加した。混合物を100 で3時間攪拌し、室温に冷却し、水に注入した。生成した沈殿を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させて、2-メトキシ-4-ニトロ-1-(ピリジン-2-イルメトキシ)ベンゼンを得た(7 g, 93%); 質量スペクトル:  $MH^+$  261. 20

【0286】

12N塩酸(8 ml)、次いで塩化スズ(II)(8 g, 42 mmol)を、2-メトキシ-4-ニトロ-1-(ピリジン-2-イルメトキシ)ベンゼン(2.3 g, 9 mmol)の、メタノール(35 ml)中における溶液に添加した。混合物を95 に5時間加熱した。冷却した反応混合物を水で希釈し、固体炭酸カリウムで中和した。急速攪拌しながら酢酸エチルを添加した。得られた混合物をセライトのパッドにより濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(1.46 g, 70%)を褐色の油として得た; 質量スペクトル:  $MH^+$  231. 30

【0287】

[4] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-7-メトキシキナゾリン-4-アミン(106 mg, 71%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.57 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  560.

【0288】

4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリンをW0 98/02434, p.45に記載された方法で製造した。 40

出発物質4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシキナゾリンを下記に従って製造した:

酢酸4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル(W0 01/66099の例25-5の記載に従って製造, 10.1 g, 40 mmol)の、6Nメタノール性アンモニア(200 ml)中における懸濁液を、室温で90分間攪拌した。溶媒を真空蒸発させた。水を添加し、得られた懸濁液を濾過した。得られた固体を水、エーテルで洗浄し、高真空下で五酸化リンの存在下に乾燥させて、4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-オールを得た(7.9 g, 94%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 4.02 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

【0289】

アザジカルボン酸ジ-t-ブチル(759 mg, 3.3 mmol)を少量ずつ、4-クロロ-7-メトキシキ 50

ナゾリン-6-オール (462 mg, 2.2 mmol)、1-ジメチルアミノアセチル-4-ヒドロキシピペリジン (490 mg, 2.6 mmol, 実施例 9、出発物質の製造の記載に従って製造) およびトリフェニルホスフィン (865 mg, 3.3 mmol) の、ジクロロメタン (20 ml) 中における氷冷溶液に添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: ジクロロメタン中、0% から 2% までの 7N メタノール性アンモニア) により精製して、4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシキナゾリンを得た (804 mg, 94%); NMR スペクトル: ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.90-2.15 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  379.

10

## 【0290】

[5] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-{4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-メトキシフェニル}-7-メトキシキナゾリン-4-アミン (110 mg, 70%); NMR スペクトル: ( $\text{DMSO } d_6$ ) 1.64 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.13 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.56 (m, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  590.

## 【0291】

[6] N-{3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン (116mg, 73%); NMR スペクトル: ( $\text{DMSO } d_6$ ) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.54 (m, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  594.

20

## 【0292】

出発物質 3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリンを実施例 7、出発物質の製造の記載に従って製造した。

[7] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシ-N-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (110 mg, 75%); NMR スペクトル: ( $\text{DMSO } d_6$ ) 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 9.60 (m, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  543.

30

## 【0293】

[8] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシ-N-[3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (120 mg, 78%); NMR スペクトル: ( $\text{DMSO } d_6$ ) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.60 (m, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  573.

40

## 【0294】

[9] N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン (107 mg, 69%); NMR スペクトル: ( $\text{DMSO } d_6$ ) 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (dd, 1

50

H), 7.90 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.81(s, 2H), 9.57 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  577。

【0295】

出発物質3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを実施例1、出発物質の製造の記載に従って製造した。

[10] N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシキナゾリン-4-アミン(120 mg, 78%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.81(s, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.57 (m 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  578。 10

【0296】

出発物質3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを実施例9、出発物質の製造の記載に従って製造した。

[11] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシ-N-[4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(63 mg, 65%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 1.66 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.61(s br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  544。 20

【0297】

出発物質として用いた4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを、実施例9に3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンについて記載したものと同様な方法で製造した: 4-フルオロ-1-ニトロベンゼンとピラジン-2-イルメタノールを反応させて、2-(4-ニトロフェノキシメチル)ピラジンを得た[(100 mg, 43%); NMRスペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 5.34 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.82 (s, 1H)]。次いでこれを減圧下で酸化白金触媒の存在下に、実施例9、出発物質の製造に記載した方法により還元して、4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを得た[73 mg, 85%, 質量スペクトル:  $MH^+$  202]。 30

【0298】

[12] 6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-7-メトキシ-N-[3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(71 mg, 61%); NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 1.65 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.66-8.69 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  574。

【0299】

出発物質3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを下記により得た: 40

アザジカルボン酸ジ-tブチル(272 mg, 1.2 mmol)およびピラジン-2-イルメタノール(130 mg, 1.2 mmol)を順に、2-メトキシ-4-ニトロフェノール(200 mg, 1.2 mmol)およびトリフェニルホスフィン(310 mg, 1.2 mmol)の、ジクロロメタン(6 ml)中における氷冷混合物に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: 石油エーテル中、10%:10%から40%:40%までの酢酸エチル-ジクロロメタン)により精製して、トリフェニルホスフィンオキシドを含有する2-[(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル]ピラジンを得た(282 mg): 質量スペクトル:  $MH^+$  262。

【0300】

2-[(2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)メチル]ピラジンを、酸化白金の存在下で、実施 50

例 9、出発物質の製造に記載したものと同様な方法で水素化することにより還元して、3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを得た(270mg, 62重量%のトリフェニルホスフィンオキsidを含む; 94%; 質量スペクトル:  $MH^+$  232)。

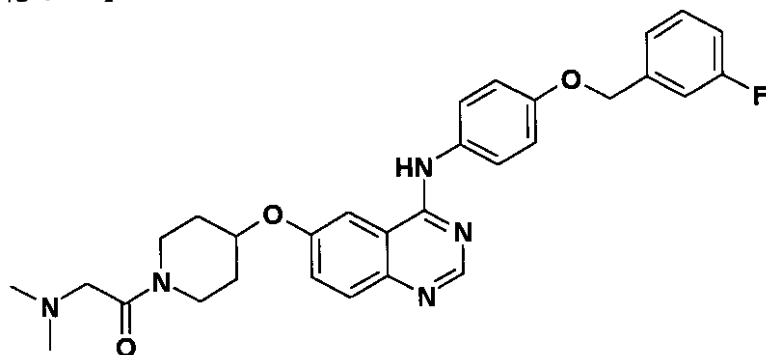
【0301】

#### 実施例 1 1

6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

【0302】

【化32】



10

【0303】

アザジカルボン酸ジ-tブチル(92 mg, 0.4 mmol)を、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(84 mg, 0.19 mmol)、3-フルオロベンジルアルコール(26  $\mu$ l, 0.24 mmol)およびトリフェニルホスフィン(104 mg, 0.4 mmol)の、ジクロロメタン(2 ml)中における混合物に添加した。1時間攪拌した後、アザジカルボン酸ジ-tブチル(45 mg, 0.2 mmol)、3-フルオロベンジルアルコール(26  $\mu$ l, 0.24 mmol)およびトリフェニルホスフィン(55 mg, 0.2 mmol)を追加して、反応を完了させた。1時間後、混合物を真空蒸発させ、シリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン中2%の7Nメタノール性アンモニア)により精製して、表題化合物を得た(30 mg, 30%); NMRスペクトル: ( $CDCl_3$ ) 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.02 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.65 (s, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  530。

20

30

【0304】

6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した:

4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン(実施例 1 0、出発物質の製造の記載に従って製造)を、実施例 1 0に記載したものと同様な方法でIPAおよびHCl中の4-ヒドロシアニリンと反応させて、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-アミンを二塩酸塩として得た。次いでこの二塩酸塩をジクロロメタン中5%の7Nメタノール性アンモニアに溶解し、濾過し、濾液を蒸発させ、残留物をジエチルエーテル中で摩砕処理して、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-アミンを得た(86 mg, 62%); 質量スペクトル:  $MH^+$  422。

40

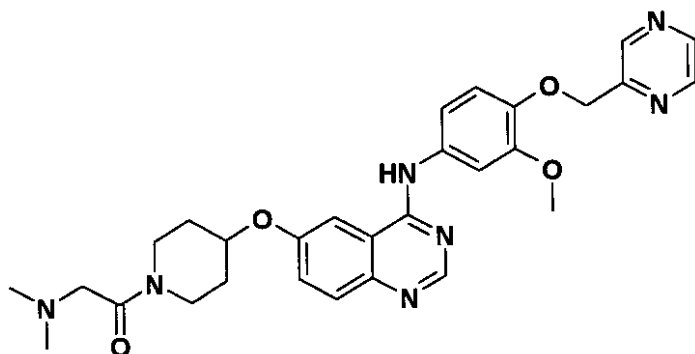
【0305】

#### 実施例 1 2

6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-[3-メトキシ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

【0306】

## 【化 3 3】



10

## 【0307】

調製したばかりのメタンスルホン酸ピラジン-2-イルメチル(90 mg, 0.48 mmol; Piera et al., An. Quim., 1979, 75, 899に記載の方法に従って製造)の、ジメチルアセトアミド(2 ml)中における溶液を、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩(168 mg, 0.32 mmol)および炭酸カリウム(220 mg, 1.6 mmol)に添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。濾過した後、混合物を調製用HPLC-MSシステムのHPLCカラム(C18, 5ミクロン, 直径19 mm, 長さ100 mm)に注入し、水(5%のメタノールおよび1%の酢酸を含有)とアセトニトリル(勾配)の混合物で溶離した。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: ジクロロメタン中5%の7Nメタノール性アンモニア)により精製して、表題化合物を遊離塩基として得た(17 mg, 10%); NMRスペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.0-7.3 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.56 (d, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 544.

20

## 【0308】

出発物質6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩を下記に従って製造した:

4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン(実施例9、出発物質の製造の記載に従って製造)を、実施例10に記載したものと同様な方法でIPAおよびHCl中の4-ヒドロキシ-3-メトキシアニリン(Chem. Ber., 1897, 30, 2444の記載に従って製造)と反応させ、続いて単離し、IPAおよびジエチルエーテルで洗浄して、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩を得た(300 mg, 79%, 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 452)。

30

## 【0309】

実施例 13

6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-[4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

## 【0310】

40

CN(C)CC(=O)N1CCCCC1Oc2ccc3ncnc3c2Nc4ccc(OCC5=CN=CN=C5)cc4

【 0 3 1 1 】

20

4-クロロ-6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)キナゾリン(実施例9、出発物質の製造の記載に従って製造)を、実施例9に記載したものと同様な方法でIPAおよびHCl中の4-ヒドロキシ-アニリンと反応させ、続いて単離し、IPAおよびジエチルエーテルで洗浄して、6-({1-[(ジメチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩を得た(325 mg, 91%, 質量スペクトル:  $MH^+$  422)。

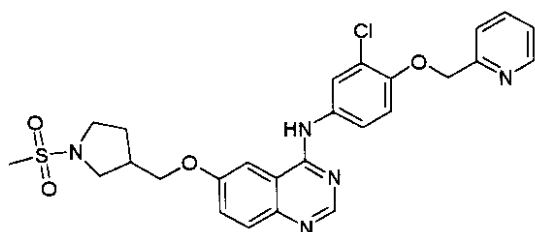
【 0 3 1 3 】

### 实施例 14

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-{[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]メトキシ}キナゾリン-4-アミン

【 0 3 1 4 】

## 【化 3 5】



40

【 0 3 1 5 】

50



dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) and 9.57 (s, 1H); 質量スペクトル  $MH^+$  540。

【0316】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピロリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

4-クロロキナゾリン-6-オールおよび3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルを用いて実施例1(出発物質の製造)に記載した方法を繰り返し、3-{[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルを白色固体として収率46%で得た；質量スペクトル  $MH^+$  364。

10

【0317】

3-{[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸t-ブチルおよび3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリンを用いて実施例1(出発物質の製造)に記載した方法を繰り返し、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピロリジン-3-イルメトキシ)キナゾリン-4-アミンを収率56%で得た；質量スペクトル  $MH^+$  462。

【0318】

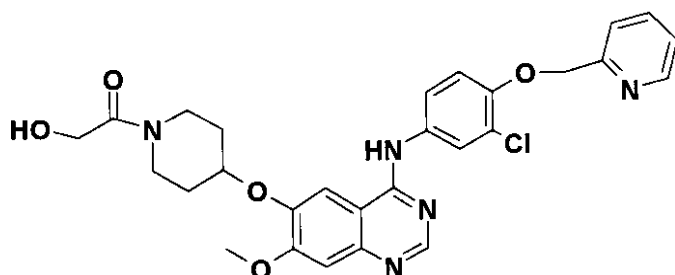
実施例15

2-{4-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

20

【0319】

【化36】



30

【0320】

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン(300 mg, 0.61 mmol)、グリコール酸(46 mg, 0.61 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.21 ml, 1.22 mmol)およびHATU(278 mg, 0.73 mmol)の、ジクロロメタン(10 ml)中における懸濁液を、室温で撹拌した。懸濁液は1時間後に均質になり、18時間の撹拌後に沈殿が生成した。沈殿を濾過し、高真空下で乾燥させて、表題化合物(141 mg, 42%)を淡色固体として得た；NMRスペクトル：(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.74-1.65 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.43 (s, 1H)；質量スペクトル： $MH^+$  550。

40

【0321】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(598 mg, 2.54 mmol)およびイソプロパノール中の5N塩化水素(0.5 ml, 2.5 mmol)を、メタノール(10 ml)中の4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(1 g, 40 mmol；W 0 2003/082831の例16の記載に従って製造)に添加した。混合物を80℃で90分間撹拌した。混合物を蒸発乾固した後、残留物をDCM(25 ml)およびTFA(15 ml)に溶解した。混合物を室温で90分間撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、残留物をトルエンと共沸させた。メタノー

50

ル中の7Nアンモニア (5 ml) および DCM (30 ml) を添加した。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: DCM 中 6% から 9% までの 7N メタノール性アンモニア) により精製して、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (897 mg, 72%) を淡色固体として得た; 質量スペクトル:  $MH^+$  492。

【0322】

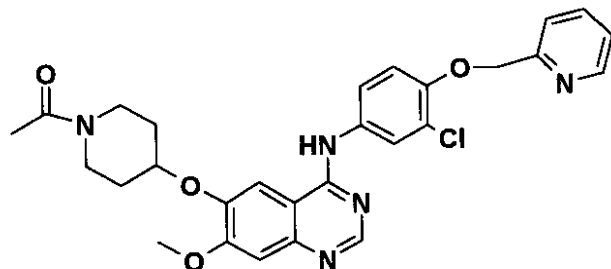
#### 実施例 16

6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシキナゾリン-4-アミン

【0323】

10

【化37】



【0324】

20

無水酢酸 (90  $\mu$ l, 0.91 mmol) を、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (300 mg, 0.61 mmol) および炭酸カリウム (210 mg, 1.52 mmol) の、アセトン (10 ml) 中における懸濁液に滴加した。混合物を室温で 90 分間攪拌した。固体を濾別した。メタノール中の 7N アンモニア (5 ml) を添加し、溶媒を真空蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: DCM 中 2% から 5% までの 7N メタノール性アンモニア) により精製して、表題化合物 (262 mg, 80%) を淡色固体として得た; NMR スペクトル: ( $CDCl_3$ ) 2.0-1.7 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.60 (m, 2H); 質量スペクトル:  $MH^+$  534。

30

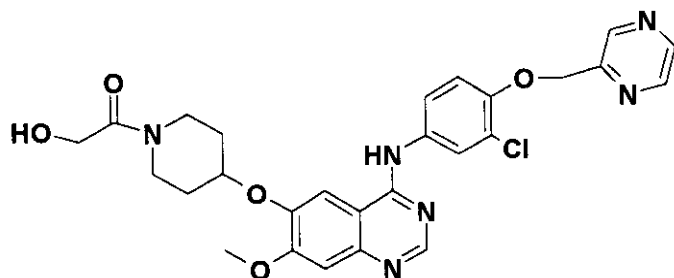
【0325】

#### 実施例 17

2-{4-[(4-{[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

【0326】

【化38】



40

【0327】

N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (300 mg, 0.61 mmol) およびグリコール酸 (46 mg, 0.61 mg) を用いて実施例 15 に記載した方法を繰り返し、表題化合物 (215 mg, 64%) を淡色固体として得た; NMR スペクトル: ( $DMSO-d_6$ ) 1.73-1.67 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 3.40 (m, 2H)

50

, 3.61 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.46 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  551。

【0328】

出発物質として用いたN-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを、4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(1 g, 2.54 mmol)および3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリン(5.98 mg, 2.54 mmol)から、実施例15、出発物質に記載した経路で製造した(1.19 g, 95%); 質量スペクトル:  $MH^+$  493。

10

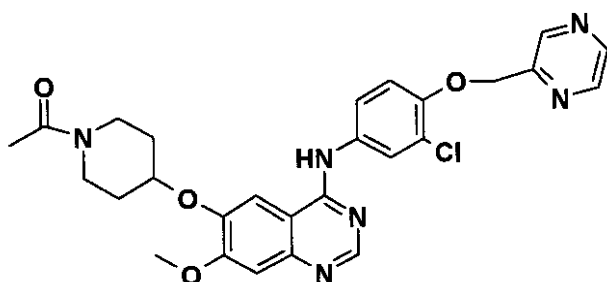
【0329】

#### 実施例18

6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシキナゾリン-4-アミン

【0330】

【化39】



20

【0331】

N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン(300 mg, 0.61 mmol)および無水酢酸(90  $\mu$ l, 0.91 mmol)を用いて実施例16に記載した方法を繰り返し、表題化合物(255 mg, 78%)を淡色固体として得た; NMRスペクトル: (DMSO- $d_6$ ) 1.63 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.42 (m, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  535。

30

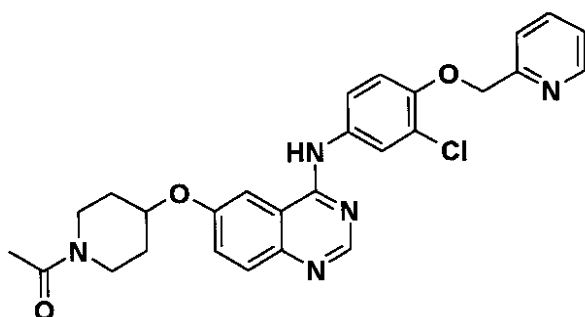
【0332】

#### 実施例19

6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

【0333】

【化40】



40

50

## 【0334】

N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (250 mg, 0.54 mmol) および無水酢酸 (77  $\mu$ l, 0.81 mmol) を用いて実施例 16 に記載した方法を繰り返し、表題化合物 (171 mg, 63%) を淡色固体として得た; NMR スペクトル: ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.0-1.7 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  504。

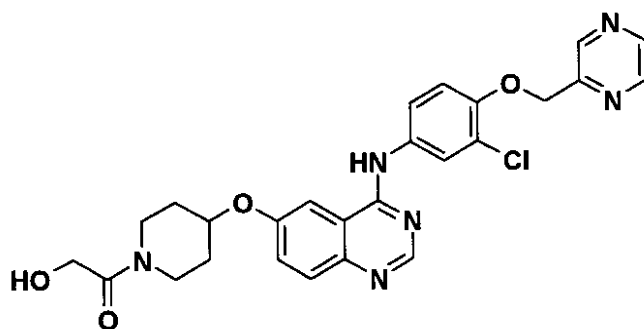
## 【0335】

## 実施例 20

2-{4-[(4-{[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-オキソエタノール

## 【0336】

## 【化41】



## 【0337】

N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (250 mg, 0.54 mmol) およびグリコール酸 (41 mg, 0.54 mmol) を用いて実施例 15 に記載した方法を繰り返し、ただし反応終了時に反応混合物を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤: DCM 中 5% から 7% までの 7N メタノール性アンモニア) により精製して、表題化合物 (215 mg, 64%) を淡色固体として得た; NMR スペクトル: ( $\text{CDCl}_3$  + 2 滴の  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.01-1.93 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 4H), 8.58 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.97 (s, 2H); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  521。

## 【0338】

出発物質として用いた N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを、4-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (1 g, 2.75 mmol) および 3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリン (757 mg, 2.75 mmol) から、実施例 15、出発物質に記載した方法で製造した (1.19 g, 95%); 質量スペクトル:  $\text{MH}^+$  463。

## 【0339】

## 実施例 21

6-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

## 【0340】

CC(=O)N1CCCCC1Oc2ccc3ncnc3c2Nc4ccc(OCc5ccncc5)c(Cl)c4

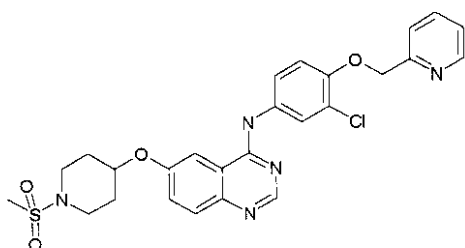
【 0 3 4 1 】

20

## 实施例 22

【 0 3 4 3 】

## 【化 4 3】



30

【 0 3 4 4 】

4-クロロ-6- $\{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ\}$ キナゾリン (0.070 g) および3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン (0.048 g)を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.101 ml)含有IPA (3 ml)中で4時間、加熱還流した。この溶液を冷却し、固体を濾別した。これをアセトニトリルで摩砕処理して、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6- $\{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ\}$ キナゾリン-4-アミンを白色固体として得た (0.056 g, 53%); 質量スペクトル  $M^+$  540.

【 0 3 4 5 】

出発物質として用いた4-クロロ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリンを下記に従って製造した：

キナゾリン-4,6-ジオール(3.46 g, J. Med. Chem., 1983, 26, 420の記載に従って製造)を、DMF (200 ml)中、0 で、水素化ナトリウム(油中60%) (0.85 g)により処理し、周囲温度で2時間撹拌した。塩化ピバロイル(3.82 g)を0 で添加し、混合物を一夜撹拌した。この溶液をEtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、蒸発させた。溶離剤として酢酸エチル-イソヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより残留物を精製して、ピバリン酸(6-ヒドロキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メ 50

チルを得た (1.21 g, 21%); NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.14 (s, 9H), 5.93 (s, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); 質量スペクトル M<sup>+</sup> 276。

【0346】

ピバリン酸 (6-ヒドロキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル (0.878 g) を、トリフェニルホスフィン (0.96 g) および 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (0.74 g) を含有する DCM (35 ml) 中で、DCM (5 ml) 中のアザジカルボン酸 t-ブチル (0.84 g) により冷却下で処理し、混合物を一夜撹拌した。溶離剤として酢酸エチル - イソヘキサンを用いるクロマトグラフィーにより混合物を精製して、4-[(3-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルを得た (1.33 g, 91%); 質量スペクトル M<sup>+</sup> 459。

10

【0347】

4-[(3-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (1.26 g) を、アセトニトリル (20 ml) 中で HCl (ジオキサン中 4.0M) (2.73 ml) により処理し、1.5時間撹拌した。この溶液を蒸発させ、DCM (20 ml) に溶解した。トリエチルアミン (0.76 ml)、次いでメタンスルホニルクロリド (0.27 ml) を添加し、溶液を 1 時間撹拌し、蒸発させた。残留物をメタノール中のアンモニア (50 ml) に溶解し、溶液を一夜撹拌した。混合物を蒸発させ、溶離剤としてメタノール - DCM を用いるクロマトグラフィーにより残留物を精製して、6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-オールを得た (0.60 g, 68%); 質量スペクトル M<sup>+</sup> 323。

20

【0348】

6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-オール (0.60 g) を、塩化チオニル (8 ml) 中で DMF (0.128 ml) により処理し、窒素下で 2 時間、加熱還流した。溶液を蒸発させ、トルエンと共沸させて、4-クロロ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリンを得た (0.747 g, 100%)。

【0349】

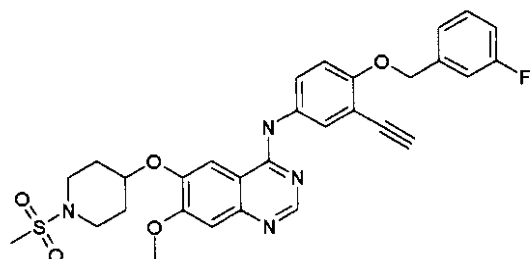
実施例 23

N-{3-エチニル-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミン

30

【0350】

【化44】



40

【0351】

N-{3-エチニル-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン (0.052 g) を DCM (5 ml) に懸濁し、メタンスルホニルクロリド (0.007 ml) を添加し、周囲温度で 3 時間撹拌した。トリエチルアミン (0.012 ml)、続いてメタンスルホニルクロリド (0.007 ml) を添加し、周囲温度でさらに 20 時間撹拌した。この溶液を濾過し、濾液を真空蒸発させた。調製用 HPLC により精製して、N-{3-エチニル-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミンを白色固体として得た (0.0163 g, 31%); 質量スペクトル M<sup>+</sup> 577。

【0352】

50

出発物質として用いたN-{3-エチニル-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(0.122 g)および3-エチニル-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリン(0.075 g, W0 2003/04010の参考例30.1の記載に従って製造)を、エーテル中の2.0 M HCl(2 ml)を含有するIPA (5 ml)中で4時間、加熱還流した。この溶液を冷却し、固体を濾別して、表題化合物を得た(0.116 g, 75%)；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 3H), 7.5 (q, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 499。

10

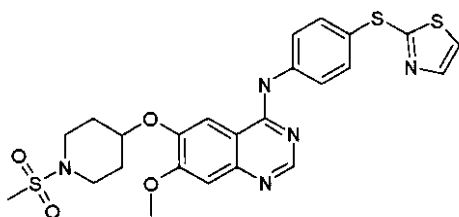
【0353】

#### 実施例 2 4

7-メトキシ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

【0354】

【化 4 5】



20

【0355】

7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(0.020 g)を用いて実施例 2 3 に記載した方法を繰り返し、7-メトキシ-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを白色固体として得た(0.0212 g, 98%)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 544。

30

【0356】

出発物質として用いた7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)フェニル]キナゾリン-4-アミンは、実施例 2 3、出発物質の方法に従い、4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルおよび4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)アニリンを用いて製造された；0.050 g, 21%；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)；1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 5.2 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.8 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 464。

40

【0357】

出発物質として用いた4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)アニリンを下記に従って製造した(たとえばUS-3679695の例10も参照)：

実施例 9 に3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリンを製造するための別法に記載した方法を、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンおよび1,3-チアゾール-2-チオールを用いて繰り返し、2-[(4-ニトロフェニル)チオ]-1,3-チオールを収率68%で、4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)アニリンを収率84%で得た；質量スペクトル M<sup>+</sup> 209。

【0358】

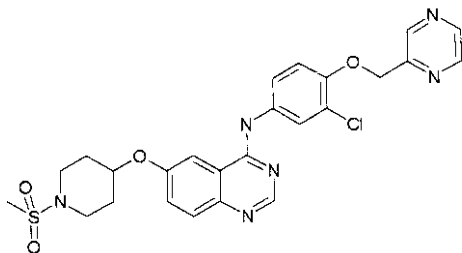
#### 実施例 2 5

N-[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]-6-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミン

50

【 0 3 5 9 】

【 化 4 6 】



10

【 0 3 6 0 】

4-クロロ-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン}および3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリン(0.089 g)を用いて実施例 2 2 に記載した方法を繰り返し、表題化合物を白色結晶として収率24%で得た；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.79 - 1.90 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 4.91 - 4.98 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.43 - 8.47 (m, 1H), 8.67 - 8.73 (m, 2H), 8.88 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 11.48 - 11.57 (m, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 541。

【 0 3 6 1 】

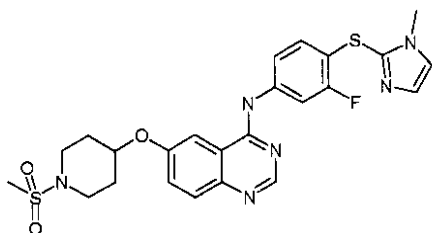
20

実施例 2 6

N-{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミン

【 0 3 6 2 】

【 化 4 7 】



30

【 0 3 6 3 】

4-クロロ-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン}および3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]アニリン(WO 2003040108の例6.2の記載に従って製造)を用いて実施例 2 2 に記載した方法を繰り返し、表題化合物を白色結晶として収率57%で得た；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.75 - 1.86 (m, 2H), 2.09 - 2.18 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.05 - 5.12 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 7.95 (d, 1H), 8.04 - 8.09 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.04 (s, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 529。

40

【 0 3 6 4 】

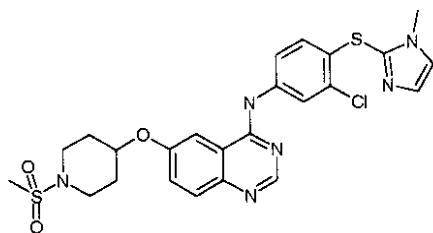
実施例 2 7

N-{3-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミン

【 0 3 6 5 】



## 【化 4 8】



## 【 0 3 6 6 】

10

4-クロロ-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリンおよび3-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]アニリン(WO-96/15118の例10の記載に従って製造)を用いて実施例22に記載した方法を繰り返し、表題化合物を白色結晶として収率68%で得た；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.74 - 1.86 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 3.39 - 3.46 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.07 - 5.14 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.28 (s, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 547。

## 【 0 3 6 7 】

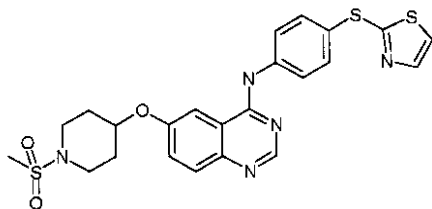
20

実施例 2 8

6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-N-[4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)フェニル]キナゾリン-4-アミン

## 【 0 3 6 8 】

## 【化 4 9】



30

## 【 0 3 6 9 】

4-クロロ-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリンおよび4-(1,3-チアゾール-2-イルチオ)アニリン(実施例24の記載に従って製造)を用いて実施例22に記載した方法を繰り返し、表題化合物を白色結晶として収率63%で得た；NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.80 - 1.90 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 4.96 - 5.03 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 7.80 - 7.82 (m, 2H), 7.91 - 7.96 (m, 3H), 8.54 - 8.57 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.76 (s, 1H)；質量スペクトル M<sup>+</sup> 514。

40

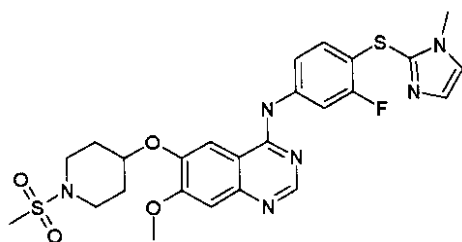
## 【 0 3 7 0 】

実施例 2 9

N-{{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-7-メトキシ-6-{{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン-4-アミン

## 【 0 3 7 1 】

## 【化50】



## 【0372】

10

N-{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを用いて実施例23に記載した方法を繰り返し、N-{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-7-メトキシ-6-[[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ]キナゾリン-4-アミンを白色結晶として得た(0.0488 g, 34%); 質量スペクトル  $M^+$  557。

## 【0373】

出発物質として用いたN-{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンは、実施例23、出発物質に記載した方法に従い、4-[(4-クロロ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルおよび3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]アニリン(WO 2003040108の参考例6.2の記載に従って製造)を用いて製造され、N-{3-フルオロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]フェニル}-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを得た(0.293 g, 定量的); NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>); 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 5.3 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (d, 0.5H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 0.5H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.17 (m, 1H); 質量スペクトル  $M^+$  481。

20

## 【0374】

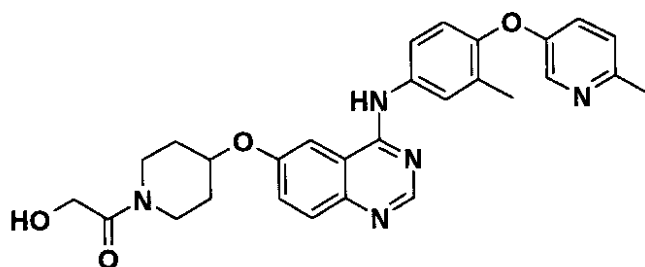
## 実施例30

2-(4-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエタノール

30

## 【0375】

## 【化51】



40

## 【0376】

アセトキシアセチルクロリド(98  $\mu$ l, 0.91 mmol)を、N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン(366 mg, 0.83 mmol)およびトリエチルアミン(138  $\mu$ l, 0.99 mmol)の、DCM (10 ml)中における氷冷溶液に滴加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固した後、ピロリジン(0.68 ml, 8.3 mmol)を添加し、混合物を65 で2時間攪拌した。冷却し、溶媒を蒸発させた後、調製用HPLC-MSシステムのHPLCカラム(C18, 5ミクロン, 直径19 mm, 長さ100 mm)上、水(5%のメタノールおよび1%の酢酸を含有)とアセトニトリル(勾配)の混合物で溶離して、残留物を精製した。合わせた画分を真空蒸発させた。残留物をアンモニア水中に希

50

釈し、DCMで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、表題化合物(172 mg, 41%)を淡色固体として得た; NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) 2.00-1.90 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H); 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 500。

#### 【0377】

出発物質として用いたN-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した:

水素化ナトリウム(25.6 g, 油中の60%分散液, 0.64 mol)を少量ずつ、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(70 g, 0.64 mol)の、DMA(700 ml)中における溶液に、温度を40より低く維持しながら添加した。添加が終了した時点で混合物を室温で1時間攪拌し、DMA(100 ml)中の2-フルオロ-5-ニトロトルエン(91.3 g, 0.59 mol)を徐々に添加した。混合物を80で3時間攪拌し、次いで冷却した。溶媒を真空蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤: 石油エーテル中の30%酢酸エチル)により精製して、2-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(141 g, 98%)を油として得た; NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>); 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。

#### 【0378】

2-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(141 g, 0.58 mol)および木炭上10%パラジウム(13 g)の、酢酸エチル(200 ml)およびエタノール(700 ml)中における混合物を、水素雰囲気下(1.2バール)で5時間攪拌した。反応の完了後、混合物を窒素でパージし、触媒を濾去した。濾液を蒸発乾固して、3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(120.6 g, 98%)を白色固体として得た; 質量スペクトル MH<sup>+</sup> 215。

#### 【0379】

3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリンと4-[(4-クロロキナゾリン-6-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルを、実施例15、出発物質に記載した方法で結合させて、N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンを得た(412 mg, 93%); 質量スペクトル: MH<sup>+</sup> 442。

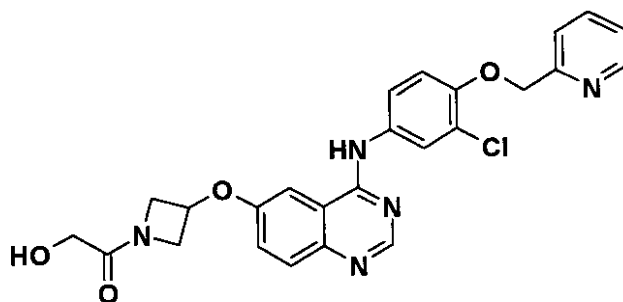
#### 【0380】

##### 実施例31

2-{3-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}-2-オキソエタノール

#### 【0381】

#### 【化52】



#### 【0382】

6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(279 mg, 0.64 mmol)およびアセトキシアセチルクロリドを用いて実施例30に記載した方法を繰り返し、ただしジイソプロピルエチルアミンをトリエチルアミ

ンの代わりに使用し、アセトキシ脱保護工程を65 ではなく45 で2時間実施した。溶媒を蒸発させた後、混合物をジクロロメタン中で摩砕処理して、表題化合物(234 mg, 74%)を淡色固体として得た；NMRスペクトル：(DMSO  $d_6$ ) 3.92 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.60 (s br, 1H)；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 492。

#### 【0383】

出発物質として用いた6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した：

ジオキサン中の塩化水素(4M, 69 ml, 274 mmol)を、酢酸4-クロロキナゾリン-6-イル(15.3 g, 69 mmol)および3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(17.7 g, 75 mmol)の、アセトニトリル(580 ml)中における溶液(油浴中で100 に加熱)に添加した。混合物を4時間還流した。冷却後、溶媒を真空蒸発させた。残留物を7Nアンモニア-メタノール(100 ml)に溶解し、混合物を室温で1.5時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させた。残留物を水で摩砕処理した。生成した固体を濾過し、高真空下で乾燥させて、4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-オール(25.2 g, 97%)を固体として得た；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 379。

#### 【0384】

アザジカルボン酸ジ-t-ブチル(485 mg, 2.11 mmol)を少量ずつ、THF (10 ml)中のトリフェニルホスフィン(553 mg, 2.11 mmol) (-20 に冷却)に添加した。混合物を-20 で15分間撹拌した。1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシアゼチジン(219 mg, 1.26 mmol；Falgueyret, J.P., J. Med. Chem, 2001, 44, 94の記載に従って製造)を少量ずつ添加し、混合物を-20 で15分間撹拌した。4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-オール(400 mg, 1.05 mmol)を添加し、混合物を70に24時間加熱した。冷却後、溶媒を真空蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン中2%から5%までの7Nメタノール性アンモニア)により精製して、3-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸t-ブチル(413 mg, 73%)を固体として得た；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 534。

#### 【0385】

3-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-6-イル)オキシ]アゼチジン-1-カルボン酸t-ブチル(413 mg, 0.77 mmol)を、DCM (5 ml)-トリフルオロ酢酸(5 ml)中において室温で75分間撹拌した。溶媒を真空蒸発させた。残留物をDCMに溶解した。これをアンモニア水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固して、6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを得た(270 mg, 80%)；質量スペクトル：MH<sup>+</sup> 434。

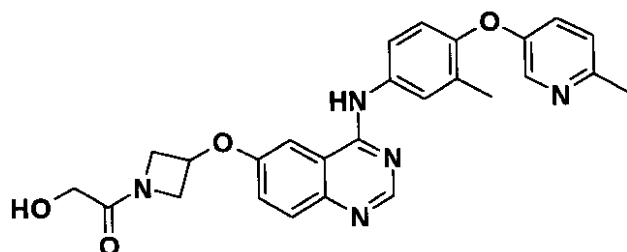
#### 【0386】

##### 実施例 3 2

2-(3-{[4-{(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)-2-オキソエタノール

#### 【0387】

##### 【化53】



## 【0388】

6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(300 mg, 0.72 mmol)およびアセトキシアセチルクロリドを用いて実施例30に記載した方法を繰り返し、表題化合物(94 mg, 27%)を淡色固体として得た。ただしジイソプロピルエチルアミンをトリエチルアミンの代わりに使用し、アセトキシ脱保護工程を65 ではなく60 で2時間実施した; NMRスペクトル: (DMSO  $d_6$ ) 2.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.60 (s br, 1H); 質量スペクトル:  $MH^+$  472。

10

## 【0389】

出発物質として用いた6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを下記に従って製造した:

実施例31、出発物質に記載した方法で、3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリンを酢酸4-クロロキナゾリン-6-イルに結合させて、4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-オールを得た(8.4 g, 定量的); 質量スペクトル:  $MH^+$  359。

## 【0390】

4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-オールと1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロシアゼチジンをミツノブ反応条件下で結合させて(実施例31、出発物質に記載した方法を使用)、3-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-イル]オキシ}アゼチジン-1-カルボン酸t-ブチルを得た(946 mg, 67%); 質量スペクトル  $MH^+$  514。

20

## 【0391】

3-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-6-イル]オキシ}アゼチジン-1-カルボン酸t-ブチルを脱保護して(実施例31、出発物質に記載した方法を使用)、6-(アゼチジン-3-イルオキシ)-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを得た(653 mg, 86%); 質量スペクトル  $MH^+$  414。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB2004/003931															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D417/14 A61K31/517 A61P35/00																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 03/082290 A (SOLCA FLAVIO ; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK (DE) 9 October 2003 (2003-10-09) claim 1</td> <td>1-43</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 00/55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIM) 21 September 2000 (2000-09-21) page 6, last three paragraphs; claim 1</td> <td>1-43</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 97/30034 A (ZENECA LTD) 21 August 1997 (1997-08-21) claim 1</td> <td>1-43</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 03/082290 A (SOLCA FLAVIO ; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK (DE) 9 October 2003 (2003-10-09) claim 1	1-43	X	WO 00/55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIM) 21 September 2000 (2000-09-21) page 6, last three paragraphs; claim 1	1-43	X	WO 97/30034 A (ZENECA LTD) 21 August 1997 (1997-08-21) claim 1	1-43		----- -/-	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
P, X	WO 03/082290 A (SOLCA FLAVIO ; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK (DE) 9 October 2003 (2003-10-09) claim 1	1-43															
X	WO 00/55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIM) 21 September 2000 (2000-09-21) page 6, last three paragraphs; claim 1	1-43															
X	WO 97/30034 A (ZENECA LTD) 21 August 1997 (1997-08-21) claim 1	1-43															
	----- -/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																	
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search  20 December 2004		Date of mailing of the international search report  29/12/2004															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2250 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Wörth, C															

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.  
PCT/GB2004/003931

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/040108 A (PASS MARTIN ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); BRADBURY ROBERT HUGH (GB); HENN) 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application claim 1	1-43
Y	WO 03/040109 A (PASS MARTIN ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); BRADBURY ROBERT HUGH (GB); HENN) 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application claim 1	1-43
A	WO 97/38994 A (ZENECA LTD) 23 October 1997 (1997-10-23) claim 1	1-43

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Internal Application No  
PCT/GB2004/003931

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082290	A	09-10-2003	DE 10214412 A1 DE 10231711 A1 CA 2476008 A1 WO 03082290 A1 US 2004048880 A1	09-10-2003 22-01-2004 09-10-2003 09-10-2003 11-03-2004
WO 0055141	A	21-09-2000	DE 19911509 A1 AU 772520 B2 AU 3166700 A BG 105893 A BR 0009076 A CA 2368059 A1 CN 1343201 T CZ 20013326 A3 EE 200100484 A WO 0055141 A1 EP 1163227 A1 HU 0201832 A2 JP 2002539199 T NO 20014487 A NZ 514706 A PL 350522 A1 SK 13032001 A3 TR 200102782 T2 US 2002177601 A1 ZA 200107185 A	21-09-2000 29-04-2004 04-10-2000 31-05-2002 26-12-2001 21-09-2000 03-04-2002 12-12-2001 16-12-2002 21-09-2000 19-12-2001 28-12-2002 19-11-2002 14-09-2001 28-11-2003 16-12-2002 04-06-2002 22-04-2002 28-11-2002 21-06-2002
WO 9730034	A	21-08-1997	AU 707339 B2 AU 1612697 A CA 2242102 A1 CN 1211240 A ,C EP 0880507 A1 WO 9730034 A1 IL 125685 A JP 2000504713 T NO 983707 A NZ 330816 A US 2003018029 A1 US 6399602 B1 US 5866572 A ZA 9701231 A	08-07-1999 02-09-1997 21-08-1997 17-03-1999 02-12-1998 21-08-1997 10-11-2002 18-04-2000 13-10-1998 26-05-2000 23-01-2003 04-06-2002 02-02-1999 14-08-1997
WO 03040108	A	15-05-2003	BR 0213842 A BR 0213843 A CA 2465068 A1 CA 2465100 A1 EP 1444210 A1 EP 1444211 A2 WO 03040108 A1 WO 03040109 A2	31-08-2004 31-08-2004 15-05-2003 15-05-2003 11-08-2004 11-08-2004 15-05-2003 15-05-2003
WO 03040109	A	15-05-2003	BR 0213842 A BR 0213843 A CA 2465068 A1 CA 2465100 A1 EP 1444210 A1 EP 1444211 A2 WO 03040108 A1	31-08-2004 31-08-2004 15-05-2003 15-05-2003 11-08-2004 11-08-2004 15-05-2003



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/GB2004/003931

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040109	A	WO 03040109 A2	15-05-2003
WO 9738994	A	23-10-1997	
		AU 2303097 A	07-11-1997
		DE 69706292 D1	27-09-2001
		DE 69706292 T2	08-05-2002
		EP 0892799 A1	27-01-1999
		WO 9738994 A1	23-10-1997
		US 5770603 A	23-06-1998

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>		A 6 1 P 35/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ブラッドベリー, ロバート・ヒュー  
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 ヘンネキン, ローラン・フランソワ・アンドレ  
フランス国エフ - 5 1 6 8 9 ランス, ベペ 1 0 5 0, ゼッド・イ・ラ・ポンパール, アストラゼネカ・ファーマ

(72) 発明者 ケトル, ジェイソン・グラント  
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 パーラーム, ベルナルド・クリストフ  
フランス国エフ - 5 1 6 8 9 ランス, セデックス 0 2, ベペ 1 0 5 0, ゼッド・イ・ラ・ポンパール, アストラゼネカ・ファーマ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 CC31 CC34 CC62 DD02 DD03 DD10  
DD31 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 BC48 BC82 GA07 GA08 GA10  
MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20