

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 29 日 (29.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/090332 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/14,
A61K 31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P 3/04, 3/10,
9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D 403/12, 403/14,
405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005991

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 23 日 (23.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-085808 2004 年 3 月 23 日 (23.03.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製
薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD)
[JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目
2 番 3 号 Tokyo (JP).

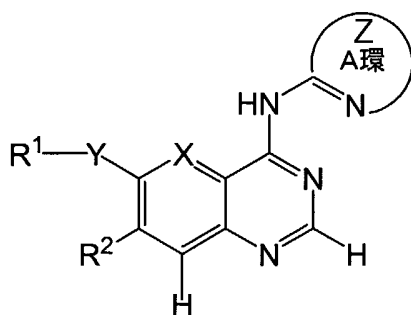
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): ミツ谷 守弘
(MITSUYA, Morihiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所
内 Ibaraki (JP). 番場 誠 (BAMBA, Makoto) [JP/JP]; 〒
3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会
社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐々木 康裕 (SASAKI,
Yasuhiro) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保
3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).
西村 輝之 (NISHIMURA, Teruyuki) [JP/JP]; 〒3002611
茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つ
くば研究所内 Ibaraki (JP). 永木 淳一 (EIKI, Jun-ichi)
[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有
製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 荒川 佳介
(ARAKAWA, Keisuke) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つく
ば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所内
Ibaraki (JP).(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHAR-
MACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区
日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

/ 続葉有 /

(54) Title: SUBSTITUTED QUINAZOLINE OR PYRIDOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体



(I)



(II)

Z...RING A

(57) Abstract: A compound having the activity of glucokinase
activation and being useful for the prevention or treatment of
diabetes, etc., represented by the formula: (I) [wherein X is a
nitrogen atom, etc.; Y is an oxygen atom, etc.; R¹ is an option-
ally substituted 5 to 6-membered heteroaryl group, etc.; R² is a
hydrogen atom or a fluorine atom; and the ring A is an option-
ally substituted monocyclic or bicyclic heteroaryl group of the
formula: (II)], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

/ 続葉有 /



WO 2005/090332 A1



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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

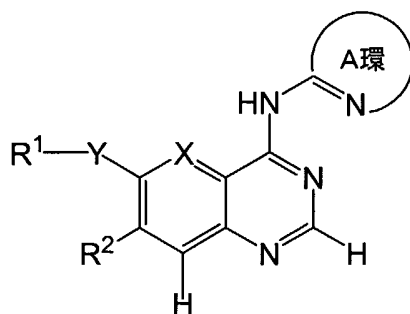
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

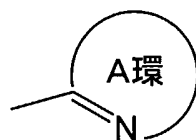
(57) 要約:

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の予防又は治療に有用である式 (I)



(I)

[式中、Xは窒素原子等を示し、Yは酸素原子等を示し、R¹は置換基を有していてもよい5乃至6員のヘテロアリアル基等を示し、R²は水素原子又はフッ素原子を示し、A環は、式 (II)



(II)

で表される置換基を有していてもよい単環又は双環のヘテロアリアル基を示す]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

明細書

置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体

技術分野

本発明は置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体に関する。

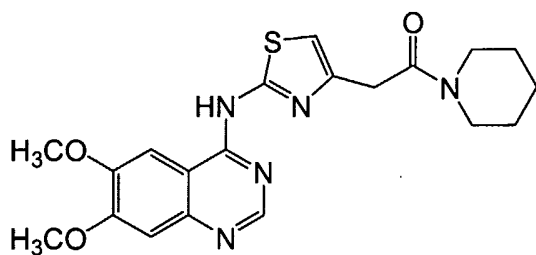
5 背景技術

グルコキナーゼ (GK) (ATP : D-hexose 6-phosphotransferase, EC 2. 7. 1. 1) は、哺乳類の4種のヘキソキナーゼのうちの一つ (ヘキソキナーゼ I V) である。ヘキソキナーゼは、解糖系の一番はじめの段階の酵素でグルコースからグルコース 6 磷酸への反応を触媒する。

- 10 グルコキナーゼは、主に肝臓と膵臓ベータ細胞に発現が限局しており、それらの細胞のグルコース代謝の律速段階を制御することで、体全体の糖代謝に重要な役割を果たしている。肝臓と膵臓ベータ細胞のグルコキナーゼは、それぞれスプライシングの違いにより N 末 15 アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的性質は同一である。グルコキナーゼ以外の3つのヘキソキナーゼ (I, II, III)
- 15 I) は、1 mM 以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和してしまうのに対し、グルコキナーゼのグルコースに対する K_m は、8 mM と生理的な血糖値に近い。

従って、正常血糖 (5 mM) から、食後血糖上昇 (10 - 15 mM) の血糖変化に呼応した形でグルコキナーゼを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

本発明に係る化合物と構造上関連する化合物としては、例えば、式 (A)



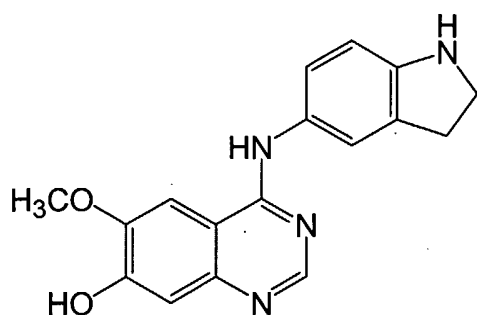
(A)

- 20 で表される化合物が記載されている (例えば、特表 2004-501914 号公報参照)。

しかし、上記式 (A) で表される化合物は、キナゾリン骨格の 7 位にメトキシ基を有しているのに対して、本発明に係る化合物は、水素原子又はフッ素原子で

ある点において異なる。また、キナゾリン骨格の 7 位が水素又はフッ素原子である場合の化合物については、具体的な記載はない。

また、キナゾリン骨格を有し、かつ、対象疾患として糖尿病の記載のある化合物としては、例えば、式 (B)



5 (B)

で表される化合物が記載されている（例えば、特表 2002-536414 号公報等参照）。上記式 (B) で表される化合物は、キナゾリン骨格を有し、キナゾリン環の 6 位にメトキシ基を有する点において、本発明に係る化合物と共通する。しかしながら、式 (B) で表される化合物は、キナゾリン環の 7 位にヒドロキシ基を有しており、かつ、キナゾリン環の 4 位に結合したアミノ基に結合している

10 基が、本発明に係る化合物とは異なる。

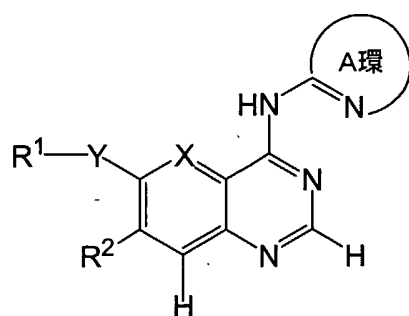
発明の開示

本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質を提供することを目的とする。

15 本発明者らは、特定の置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体がグルコキナーゼ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記 (a) ~ (i) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

(a) 式 (I)



(I)

[式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R¹が以下の(1)乃至(5)の場合には、
5 R¹は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

10 (2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

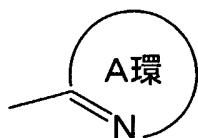
(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい)、
15

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R²は水素原子又はフッ素原子を示し、

A環は、式(II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、置換基

群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1 若しくは 3 有していてもよい) を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 置換基群 α : 低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子で 1 乃至 3 置換されていてもよい)、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有していてもよい 5 乃至 6 員のヘテロアリール基
- 15 置換基群 β : 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基 (該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい)、アミノアルキル基 (該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい)、アルカノイル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基及びシアノ
- 20 基
- (b) R^1 が、以下の (1)、(2)、(3) 及び (4) から任意に選択される一の基 (ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1 乃至 3 有していてもよい) である前記 (a) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 25 (1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 乃至 6 員のヘテロアリール基 (該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、
- (2) アリール基、
- (3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい)

- 5 (c) R^1 が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基(ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)である前記(a)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は

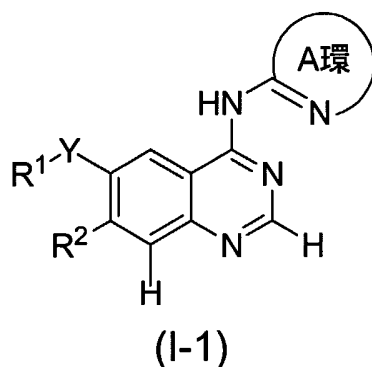
- 10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい)及び

(2) アリール基

(d) A環が、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3は有していてもよい、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である前記(c)記載の化合物又はその薬学

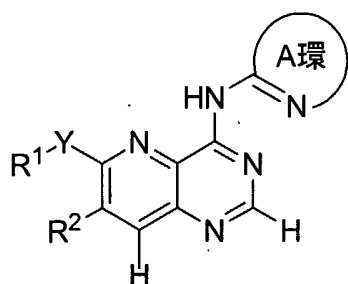
- 15 的に許容される塩。

(e) 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ]である前記(c)又は(d)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(f) 式(I)が式(I-2)



(I-2)

〔式中、各記号は前記に同じ〕である前記（c）又は（d）のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

（g）Yが酸素原子である前記（e）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 （h）Yが硫黄原子である前記（f）記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

（i）式（I）で表される化合物が、〔6-（4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、

- 10 〔6-（4-メチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-チアゾール-2-イル-アミン、

〔6-（4-メチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-ピラジン-2-イル-アミン、

（6-フェノキシキナゾリン-4-イル）-ピラジン-2-イル-アミン、

- 15 〔6-（4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-ピラジン-2-イル-アミン、

〔6-（4-メチル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾール-3-イルスルファニル）-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、

- 20 （6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル）-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、

〔6-（2-フルオロフェノキシ）-キナゾリン-4-イル〕-チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4, 5-b]ピラジン-2-イル-アミン、
- 15 ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、
[6-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-(6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン、
- 25 (5-メチル-ピラジン-2-イル)-(6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、
(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-(6-(4-メチル-4H-[1, 2,

- 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
5 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリ
ジン-2-イル-アミン、
[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)]
-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-
10 b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
-イソキサゾール-3-イル-アミン、
15 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
- (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
- (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
20 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン、
(6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾー
ル-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
25 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-
アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-[6-(3H-[1, 2, 3] ト
- 5 リアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-アミン、
- (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン
- (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 10 6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- (6-エチルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
- 15 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ
- 20 ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ
- ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 25 (5-メチルピラジン-2-イル)-6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6-(1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジ

- ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
5 [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 [6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
15 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
20 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
25 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-

- d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン、
- [6- (3-シアノ-ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -
- 5 アミン、
- [6- (3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - アミン、
- 6- (1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル) - N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
- 10 6- [(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル] - N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
- 15 N-ピラジン-2-イル-6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
- N-イソオキサゾール-3-イル-6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
- 6- { [6- (4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] アミノ } ニコチノニトリル、
- 20 (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6- (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン、
- (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6- (4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- (メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- (2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル) - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6- (ピラジン-2-イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-

- 2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
5 ン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾー
ル-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
[6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル) -キナゾリン-4-イ
ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 [6- (シクロペンチルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ
[5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (2-フルオロフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チア
15 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
20 [6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イ
ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (ピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5,
4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チ
25 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-
イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
5 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピ
リジン-2-イル-アミン、
[6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イ
ル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イ
10 ル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]- (1-メ
チル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
15 [6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-
3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2,
4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
20 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
4-イル]- (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-
25 4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリ
ン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-
6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、

- [6 - (ブチルラクトン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- [6 - (2, 4 - ジフルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 5 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [2 - (メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 3 - フルオロ - 2 - ({ 4 - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ] キナ
- 10 ゾリン - 6 - イル } オキシ) ベンゾニトリル、
- 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 15 6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルスルファニル) - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (アセチルピペリジン - 4 - イル) オキシ - N - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリジン - 2 - イル キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピラジン - 2 - イル
- 20 オキシ) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリミジン - 4 - イルオキシ) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エトキシ] - N - [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 25 6 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル キナゾリン - 4 - アミン (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、
- 6 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル - アミン、

- N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
5 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2,
10 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
20 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
[2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
25 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -オン、

- 6 - [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
[3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 5 6 - [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
[3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ア
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2,
10 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベ
ンゾエート、
3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
15 ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメ
チル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2,
4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベ
20 ンゼンスルホンアミド、
6 - [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチ
ル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチ
ルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6 - [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N-
(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
6 - [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラ
ゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6 - [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-

- 1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
 リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ
 5 ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス
 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-
 イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 10 3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-5-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-
 15 イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 1- [3-メチル-2- ([4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミ
 ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 20 3-メチル-2- ({4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-
 3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 25 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-
 4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
 (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は

5 [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン

である前記 (a) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

上記 (a) ~ (i) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有する。すなわち、本発明は、(a) ~ (i) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩からなるグルコキナーゼ活性化剤を提供する。

10 10年ほど前から、グルコキナーゼは膵臓ベータ細胞や肝臓のグルコースセンサーとして働くという仮説が提唱された (例えば、ガーフィンケル (Garfinkel D) ら著、「コンピュータ モデリング アイデンティファイズ グルコキナーゼ アズ グルコース センサー オブ パンクレアティック ベータ セルズ (Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells)」、アメリカン ジャーナル フィジオロジ (American Journal Physiology)、第247巻 (3 Pt 2) 1984年、p 527-536、等参照。)。最近のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスの結果から、実際にグルコキナーゼは全身のグルコース恒常性に重要な役割を担うことが明らかになっている。グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後まもなく死亡する (例えば、グルペ (Grupe A) ら著、「トランスジェニック ノックアウト リビール ア クリティカル リクワイアメント フォー パンクレアティック ベータ セルズ グルコキナーゼ

15 イン メインテイニング グルコース ホメオスタシス (Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis)」、セル (Cell)、第83巻、1995年、p 69-78、等参

照) が、一方グルコキナーゼを過剰発現させた正常及び糖尿病マウスは血糖値が低くなる (例えば、フェレ (Ferre T) ら著、「コレクション ディアベティック アルターネイションズ バイ グルコキナーゼ (Correction of diabetic alterations by glucokinase)」、プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ザ ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.)、第93巻、1996年、p7225-7230等参照)。グルコース濃度上昇によって、膵臓ベータ細胞と肝細胞の反応は、異なる
5
10
がいずれも血糖を低下させる方向に対応する。膵臓ベータ細胞は、より多くのインスリンを分泌するようになるし、肝臓は糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵すると同時に糖放出も低下させる。

このようにグルコキナーゼ酵素活性の変動は、肝臓および膵臓ベータ細胞を介した哺乳類のグルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を果たしている。MO
15
DY2 (maturity-onset diabetes of the young) と呼ばれる若年に糖尿病を発症する症例においてグルコキナーゼ遺伝子の突然変異が発見され、グルコキナーゼ活性の低下が血糖上昇の原因となっている (例えば、ビオンネット (Vionnet N) ら著、「ノンセンス ミューテイション イン ザ グルコキナーゼ ジーン コーギーズ アーリー
20
リーオンセット ノンインシュリンディペンデント ディアベテス メリタス (Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus)、ネイチャー ジェネティクス (Nature Genetics)、第356巻、
25
1992年、p721-722

参照。)。一方グルコキナーゼ活性を上昇させる突然変異をもつ家系も見つかっており、このような人たちは低血糖症状を示す (例えば、グレイサー (Glaser B) ら著、「ファミリアル ハイパーインシュリニズム コーズド バイ アン アクティベイティング グルコキナーゼ ミューテイション (Fam

ilial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation)」、ニューイングランド ジャーナル メディシン (New England Journal Medicine)、第338巻、1998年、p226-230、等参照)。

これらの知見は、グルコキナーゼはヒトでもグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしている。一方、多くのII型糖尿病患者でグルコキナーゼセンサーシステムを利用した血糖調節は可能と考えられる。グルコキナーゼ活性化物質には膵臓ベータ細胞のインスリン分泌促進作用と肝臓の糖取り込み亢進および糖放出抑制作用が期待できるので、本発明に係る(a)～(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、II型糖尿病患者の治療及び/又は予防剤として有用であると考えられる。

また、近年膵臓ベータ細胞型グルコキナーゼがラット脳の、中でも特に摂食中枢 (Ventromedial hypothalamus, 以下「VMH」と略す) に限局して発現していることが明らかにされた。VMHの約2割の神経細胞は、グルコースレスポンシブニューロンと呼ばれ、従来から体重コントロールに重要な役割を果たすと考えられてきた。ラットの脳内へグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対して、グルコース類縁体のグルコサミン脳内投与によってグルコース代謝抑制すると過食となる。電気生理学的実験からグルコースレスポンシブニューロンは生理的なグルコース濃度変化(5-20mM)に呼応して活性化されるがグルコサミン等でグルコース代謝抑制すると活性抑制が認められる。VHMのグルコース濃度感知システムには膵臓ベータ細胞のインスリン分泌と同様なグルコキナーゼを介したメカニズムが想定されている。

これらの知見は、肝臓、膵臓ベータ細胞に加えVHMのグルコキナーゼ活性化作用を有する物質には血糖是正効果のみならず、多くのII型糖尿病患者で問題となっている肥満をも是正できる可能性があり、本発明に係る化合物は、I型インスリン依存性糖尿病のみならず、従来の糖尿病薬では、十分な血糖値の低下を達成することが不可能であったII型糖尿病についても有用であると考えられる。

従って、本発明に係る(a)～(i)に記載の化合物又はその薬学的に許容さ

れる塩は、肥満の治療及び／又は予防に有用であると考えられる。

- 以上より、本発明に係る (a) ~ (i) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病の治療及び／又は予防剤として、或いは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び／又は予防剤として、更には肥満の治療及び／又は予防剤として有用である。

ここで、糖尿病の合併症とは、糖尿病を発症することにより併発する疾病のことであり、かかる糖尿病の合併症としては、例えば、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症又は糖尿病性動脈硬化症等が挙げられる。

10 発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物について説明する。

「アリール基」とは、炭素数 6 乃至 14 の炭化水素環アリール基等が挙げられ、例えば、フェニル基又はナフチル基等が挙げられる。

- 15 「低級アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシ
20 ル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

- 25 「シクロアルキル基」とは、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

「低級アルケニル基」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐の低級アルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、

1ーペンテニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」と、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の一つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルーエチル基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基中の水素原子の一つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボ

ニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」とは、カルボキシル基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 10 「シクロアルキルスルホニル基」とは、前記シクロアルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

- 15 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

- 20 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

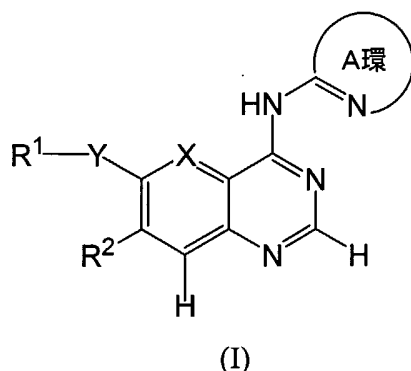
「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基又は *tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

- 25 「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「アミノアルキル基」としては、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル

基、2-アミノエチル基等が挙げられる。

次に本発明に係る式 (I) で表される化合物について更に具体的に開示するために、式 (I)



5 [式中、各記号は前記に同じ] で用いられる記号について説明する。

R^1 は、以下の (1)、(2)、(3)、(4)、(5) 及び (6) から任意に選択される一の基又は原子を示す。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は
10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル
15 基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい）、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基

及び

(6) 水素原子

20 R^1 が示す「窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基」とは、具体的には、例えば、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、フリル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基又はピラゾリル基等が挙

げられ、これらのうち、トリアゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基が好ましく、トリアゾリル基がより好ましい。

また、該ヘテロアリール基は、同一若しくは異なるヘテロアリール基又はアリール基と縮合した9乃至10員の双環のヘテロアリール基を形成していてもよい。

- 5 該9乃至10員の双環のヘテロアリール基としては、例えば、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、キノリル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、イミダゾピリジニル基、トリアゾピリジニル基等が挙げられる。

- 10 R^1 が示す「アリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、これらのうち、フェニル基又はナフチル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

R^1 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

- 15 R^1 が示す「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の炭素数3乃至7シクロアルキル基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子は除く）の1又は2が酸素原子、窒素原子、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を1又は2有していてもよい。

- 20 該 R^1 としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-アセチルピペリジニル基、3,4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が挙げられ、これらのうち、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、N-アセチルピペリジニル基又は3,4-ジヒドロ-ピリダジニル基等が好ましい。

- 25 R^1 が示す「直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基」としては、例えば、プロペニル基、イソプロペニル基、イソブテニル基が好ましく、イソプロペニル基がより好ましい。

R^1 としては、上記（1）乃至（6）のうち、（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6

員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（２）アリール基、

（３）直鎖若しくは分岐の低級アルキル基又は

- 5 （４）炭素数３乃至７のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Ｙと結合する炭素原子を除く）の１又は２が酸素原子、窒素原子、Ｎ－アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよく、また、環内に二重結合を１又は２有していてもよい）

が好ましく、（１）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択される

- 10 ヘテロ原子を環内に１乃至３有する５乃至６員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）又は

（２）アリール基がより好ましい。

また、 R^1 が上記（１）乃至（５）の場合には、 R^1 は下記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、１乃至３有していてもよい。

- 15 置換基群 α ：低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で１乃至３置換されていてもよい）、炭素数３乃至７のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルア
- 20 ミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に１乃至３有していてもよい５乃至６員のヘテロアリール基

- 25 該置換基の「低級アルキル基」としては、前記定義の低級アルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義の低級アルキル基がハロゲン原子で１乃至３置換された基を意味する。

該低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、プロピル基、２－フルオロ－１－フルオロメチルーエチル基、トリフルオロメチ

ル基又はフルオロメチル基等が挙げられる。

該置換基の「炭素数3乃至7のシクロアルキル基」としては、前記定義のシクロアルキル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

- 5 該置換基の「低級アルコキシ基」としては、前記定義の低級アルコキシ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

- 該置換基の「ヒドロキシ低級アルキル基」としては、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基又は1-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基又はエトキシメチル基等が挙げられる。
- 10

- 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のシクロアルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基等が挙げられる。
- 15

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、具体的には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 20 該置換基の「低級アルキルスルホニル基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

- 該置換基の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記定義の低級アルキルスルホニル基とアミノ基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基等が挙げられる。
- 25

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバ

モイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のモノ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアルキル基」とは、前記定義のジ低級アルキルカルバモイル基とアルキル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルメチル基、ジエチルカルバモイルメチル基、エチルメチルカルバモイルメチル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の水素原子の1つが前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルスルファモイル基」とは、スルファモイル基のNH中の2つの水素原子が同一又は異なる前記低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、エチルメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のモノ低級アルキルアミノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられる。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記定義のジ低級アルキルアミ

ノ基と同様の基を意味し、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基等が挙げられる。

Yは、酸素原子又は硫黄原子を意味する。

以上より、 $-Y-R^1$ としては、具体的には、例えば、

- 5 [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
4-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-メトキシメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
5-アミノ-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
- 10 [1, 2, 3] トリアゾール-3-イルスルファニル基、
[1, 3, 4] チアジアゾール-3-イルスルファニル基、
1-エチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1, 5-ジメチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
- 15 イミダゾール-2-イルスルファニル基、
3-メチル-イミダゾール-2-イルスルファニル基、
1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル基、
ピリジン-2-イルスルファニル基、
ピリミジン-2-イルスルファニル基、
- 20 ピラジン-2-イルスルファニル基、
3-シアノピリジン-2-イルスルファニル基、
3-カルバモイルピリジン-3-イルスルファニル基、
3-フルオロピリジン-3-イルスルファニル基、
3-クロロピリジン-3-イルスルファニル基、
- 25 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル基、
フェニルスルファニル基、
2-フルオロフェニルスルファニル基、
2-メトキシカルボニルフェニルスルファニル基、
2-シアノフェニルスルファニル基、

- 2-メトキシフェニルスルファニル基、
2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル基、
安息香酸-2-イルスルファニル基、
メチルスルファニル基、
5 エチルスルファニル基、
イソプロピルスルファニル基
シクロペンチルスルファニル基、
シクロヘキシルスルファニル基
2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル基、
10 ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル基
3-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
4-クロロピリジン-2-イルオキシ基、
3-カルバモイルピリジン-2-イルオキシ基、
3-シアノピリジン-2-イルオキシ基、
15 3-メチルピリジン-2-イルオキシ基、
3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ基、
3-ジフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ
基、
ピリジン-3-イルオキシ基、
20 4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルオキシ基、
3-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-フルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-シクロプロピル-ピリジン-2-イルオキシ基、
3-メトキシカルボニルピリジン-2-イルオキシ基、
25 3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、
5-フルオロピリジン-3-イルオキシ基、
2, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ基、
3, 5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ基、

- ピリミジン-2-イルオキシ基、ピラジン-2-イルオキシ基、
フェノキシ基、
2-フルオロフェノキシ基、
2, 4-ジクロロフェノキシ基、
5 2, 6-ジフルオロフェノキシ基、
2-アセチル-6-メチルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-フルオロメチルフェノキシ基、
2-シアノ-6-フルオロフェノキシ基、
10 2-シアノ-6-メチルフェノキシ基、
2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
2-アセチル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-クロロ-6-エタンスルホニルフェノキシ基、
15 2-クロロ-6-シクロプロピルスルホニルフェノキシ基、
2-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロ-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロ-4-メチルスルホニルフェノキシ基、
2-フルオロメチル-6-メチルスルホニルフェノキシ基、
20 2-メチルスルホニル-4-メチルフェノキシ基、
4-メチルスルホニル-2-メトキシカルボニルフェノキシ基、
2-シクロプロピルカルボニル-6-フルオロフェノキシ基、
2-クロロ-6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、
2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、
25 2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル
フェノキシ基
エトキシ基、
イソプロポキシ基、
2-メトキシ-1-メチル-エトキシ基、

- 1-メトキシメチルプロポキシ基、
 3-ヒドロキシ-1-メチルプロポキシ基、
 1-ヒドロキシメチルプロポキシ基、
 2-アミノ-1-エトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、
 5 2-メトキシプロポキシ基、
 2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ基、
 2-ヒドロキシエトキシ基、
 2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、
 2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ基、
 10 2-フルオロ-1-メチルエトキシ基、
 メチルカルバモイルメチルオキシ基、
 シクロペンチルオキシ基、
 シクロヘキシルオキシ基、
 シクロヘプチルオキシ基、
 15 2-ヒドロキシシクロペンチルオキシ基、
 テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、
 ブチロラクトン-2-イルオキシ基、
 1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ基
 3-アリルオキシ基、
 20 3-イソプロペニルオキシ基、
 1-メチルアリルオキシ基、ヒドロキシ基、
 ベンゾチアゾール-2-イルオキシ基、
 キナゾリン-2-イルオキシ基、
 5-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イ
 25 ルオキシ基、
 等が挙げられ、これらのうち、例えば、シクロペンチルオキシ基、イソプロポキシ
 シ基、2-メトキシ-1-メチルエトキシ基、2-ヒドロキシ-1-メチル
 エトキシ基、2-フルオロ-1-フルオロメチルエトキシ基、フェニルスル
 ファニル基、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、4H-[1, 2, 4

-] トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチルー4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、3H-[1, 2, 3] トリアゾールー4-イルスルファニル基、イミダゾールー2-イルスルファニル基、ピリジンー2-イルスルファニル基、1-メチルピラゾールー3-イルスルファニル基、3-クロロピリジンー2-イルオキシ基、2-フルオロー6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、5-クロロー2-メチルー3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジンー4-イルオキシ基、2-フルオロー6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノー6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチルー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニルー6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジンー2-イルオキシ基等が好ましく、2-ヒドロキシー1-メチルーエトキシ基、2-フルオロー1-フルオロメチルーエトキシ基、2-フルオローフェノキシ基、4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、5-メチルー[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、4-メチルー4H-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イルスルファニル基、2-フルオロー6-(メチルスルホニル)フェノキシ基、2-クロロー6-(メチルスルホニルアミノ)フェノキシ基、3-クロロピリジンー2-イルオキシ基、5-クロロー2-メチルー3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ピリダジンー4-イルオキシ基、2-フルオロー6-フルオロメチルフェノキシ基、2-シアノー6-フルオロフェノキシ基、2-フルオロー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロー4-ヒドロキシメチルフェノキシ基、2, 6-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロメチルー6-メチルスルホニルフェノキシ基、2-シアノー6-メチルフェノキシ基、2-シクロプロピルカルボニルー6-フルオロフェノキシ基、3-フルオロピリジンー2-イルオキシ基等がより好ましい。

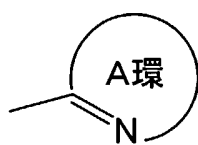
Xは、窒素原子又はCHを示す。

X及びYは、XがCHであり、かつ、Yが酸素原子である場合又はXが窒素原

子であり、かつ、Yが硫黄原子である場合が好ましい。

R²は、水素原子又はフッ素原子を示すが、これらのうち、水素原子が好ましい。

A環が示す「単環の又は双環のヘテロアリール基」とは、前記R¹が示すヘテロアリール基のうち、式(I)中のキナゾリン又はピリドピリミジン骨格の4位
5 に結合する式(II)



(II)

で表される単環の又は双環のヘテロアリール基を意味する。

該ヘテロアリール基とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選
10 択されるヘテロ原子を各環当たり1乃至3有していてもよい、5又は6員の単環
のヘテロアリール基を意味するか、或いは、9乃至10員の双環のヘテロアリ
ール基を意味する。

該A環としては、具体的には、例えば、チアゾリル基、イミダゾリル基、イソ
チアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサ
15 ゾリル基、ピラジニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピリミ
ジニル基、チアゾロピリジル基、チアゾロピラジニル基又はベンゾチアゾリル基
等が挙げられ、これらのうち、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソキサゾリ
ル基、ピラジニル基、チアゾロピリジル基、ピラゾリル基又はピリジル基が好ま
しく、チアゾロピリジル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基又はピラゾリル基
20 がより好ましい。

また、該A環は、前記置換基群βより選択される置換基を同一又は異なって、
1乃至3有していてもよい。

該置換基の「低級アルキル基」とは、前記定義の低級アルキル基と同様の基を
意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基又はイソプロピル基等が挙げ
25 られる。

該置換基の「低級アルコキシ基」とは、前記定義の低級アルコキシ基と同様の

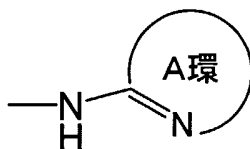
基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

該置換基の「ハロゲン原子」とは、前記定義のハロゲン原子と同様の基を意味し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

- 5 該置換基の「ヒドロキシアルキル基」とは、前記定義のヒドロキシアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。
- 10 該置換基の「アミノアルキル基」とは、前記定義のアミノアルキル基と同様の基を意味するか、或いは、前記定義のアミノアルキル基中のアミノ基がさらに前記定義の低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、メチルアミノエチル基、ジメチルアミノエチル基等が挙げられる。
- 15 該置換基の「アルカノイル基」とは、前記定義のアルカノイル基と同様の基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 該置換基の「アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。
- 20

以上より、置換基群 β より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい、下記式 (II-1)



(II-1)

- 25 で表される基としては、具体的には、例えば、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イ

ルアミノ基、5-メトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、チアゾール-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルアミノ基、ピリミジン-4-イルアミノ基、5-メチルピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、ピリジン-2-イルアミノ基、5-メチルピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロピリジン-2-イルアミノ基、5-クロロチアゾール-2-イルアミノ基、イソキサゾール-3-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基、3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基、5-シアノピリジン-2-イルアミノ基、4-メチルチアゾール-2-イルアミノ基、4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミノ基又はピリダジン-3-イルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-フルオロチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、5-メトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルアミノ基、ピラジン-2-イルアミノ基、5-メチルピラジン-2-イルアミノ基、5-クロロピラジン-2-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-エチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルアミノ基又は3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルアミノ基が好ましい。

式 (I) で現される本発明に係る化合物としては、具体的には、例えば、[6-(4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
5 (6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 (6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
20 [6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-アミン、

- ベンズチアゾール-2-イル- [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル-アミン、
- 10 (5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン、
 (5-クロロ-チアゾール-2-イル) - [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン、
- 15 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
 (6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 [6- (2-ヒドロキシ- (1S) -メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 (6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 25 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、
 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]

- ル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル]
 ル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 5 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 2-イル-アミン、
 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾー
 ル-2-イル-アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 10 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-
 アミン、
 [6- (4-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イル-アミン、
 15 [6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 ル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イル-アミン、
 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
 リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
 20 イル] -アミン、
 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン
 (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イル-アミン、
 6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-
 25 b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
 ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-

- 4-イル-アミン、
 (5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6 - (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 5 6 - (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6 - (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 10 (5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 6 - (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 15 (5-メチルピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 (5-フルオロピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
 20 [6 - (ピリジン-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6 - (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 25 [6 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6 - (4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4] チアジア

ゾール-5-イル-アミン、

[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン、

- 5 [6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3,
2-d] ピリミジン-4-イル] - 3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾー
ル-5-イル-アミン、

[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-

- 10 3-イル)-アミン、

[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピ
ラゾール-3-イル)-アミン、

- 15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、

[6-(3-シアノピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、

- 20 [6-(3-アミドピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-
d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
アミン、

6-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イ
ル-アミン、

- 25 6-[(5-アミノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニ
ル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド (3, 2-d)
ピリミジン-4-イル-アミン、

N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス

- ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
 N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン、
 6-{[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリ
 5 ド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} ニコチノニトリル、
 (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
 (5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-6-(4-メチル-1, 2,
 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 6-(メチルベンゾエート-2-イル) スルファニル-チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b]
 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(ピラジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
 15 2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-
 b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 20 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾ
 ル-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [6-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イ
 ル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ
 25 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
 ズロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
 [6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
 ズロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

- [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 10 [6-(メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
- [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 [6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン、
- 25 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-

- 3-イル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
 [6- (2-フルオロ-4- (メチルスルホニルフェノキシ) -キナゾリン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
- 5 [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
- 10 4-イル] -ピラジンを2-イル-アミン、
 [6- (2-クロロ-6- (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 3-フルオロ-2- ({4- [(ピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 15 [6- (ブチラクトン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2, 4-ジフルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
- 20 4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジンを2-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [2- (メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-フルオロ-2- ({4- [(5-メチルピラジンを2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 25 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (5-メチル-ピラジンを2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (3-クロロピリジンを2-イルスルファニル) - (1H-ピラゾール-

- 3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (アセチルピペリジン-4-イル) オキシ-N- [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピラジン-2-イル
 5 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリミジン-4-イル
 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エトキシ] -N- [1, 3] チア
 ズロ [5, 4-d] ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 10 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-1, 3-チアゾール-
 2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリ
 ン-4-イル-アミン、
 6- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ) -N- (1-メチル-1
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 15 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (キナゾリン-2-イ
 ルオキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1H-
 20 ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル
 オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4H- [1, 2,
 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 25 6- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア
 ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジ

- ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-
 メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
 5 ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
 リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
 6- { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メ
 チル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 10 1- [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-
 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
 オン、
 15 6- [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1
 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)
 アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 20 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2,
 4] -チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベ
 25 ンゾエート、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-
 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンズニトリル、
 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
 ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、

- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-クロロ-N,N-ジメチル-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
- 5 6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル) フェノキシ] -N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-[2-クロロ-6-(シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6-[3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 [2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) -3-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 N-(5-クロロピラジン-2-イル) -6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 25 6-[4-メチル-2-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

- 1 - [3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6 - [2-(フルオロメチル) - 6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 3-メチル-2-({4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2-([4-[{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- 6 - [2-フルオロ-6-(メトキシメチル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 [6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 15 6 - [2-メチル-6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [2-(フルオロメチル) - 6-(メチルスルホニル) フェノキシ] -N-(1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6-(2-フルオロ-6-(メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
- 20 等が挙げられ、これらのうち、例えば、
- [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -キナゾリン-4-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン
- 25 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- [6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン、

(5-メチルピラジン-2-イル) -6-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
5 ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチルピラジン-2-イル) -6-(1-メチルピラゾール-3-イルス
ルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-
10 3-イル) -アミン、

[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル) フェノキシ) -キナゾリン-
4-イル] - (1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

15 [6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) -キナゾリ
ン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) - (1-メチルピラゾー
ル-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6-(3-クロロピリジン-2-イル) スルファニル- (1H-ピラゾール-
20 3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

5-クロロ-2-メチル-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2H) -
オン、

6-[2-フルオロ-6-(フルオロメチル) フェノキシ] -N-(1-メチ
25 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

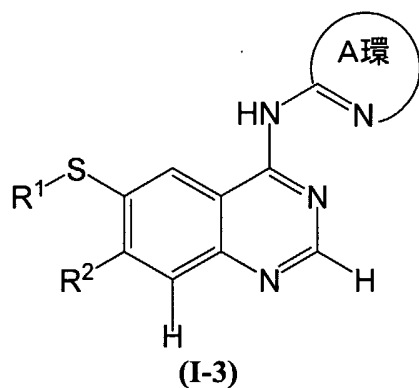
1-[3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、

6-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-[1-(ジフルオロメ
チル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、

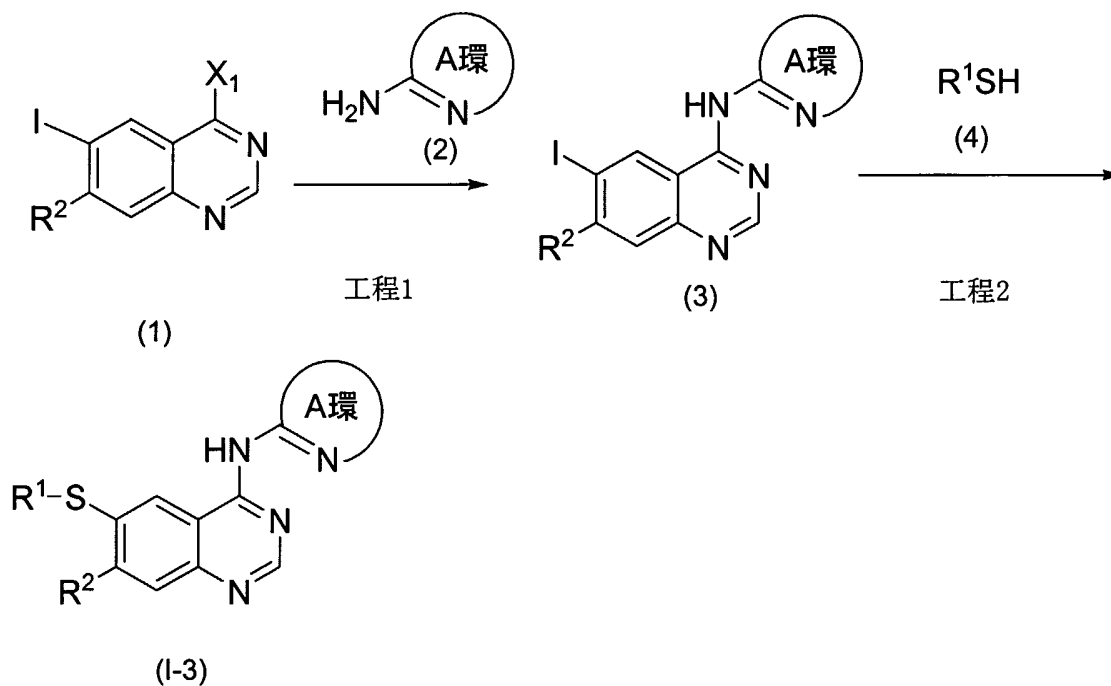
- 6 - [2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ] -N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ] -N-(5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 6 - [2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- [3, 5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
- 6 - (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 1 - [3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
- 6 - [2-(フルオロメチル) -6-(メチルスルホニル)フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-メチル-2-({4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- シクロプロピル [3-フルオロ-2-([4-[{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
- [6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
- 20 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
- 3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
- 6 - [2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ] -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6 - [2-(フルオロメチル) -6-(メチルスルホニル)フェノキシ] -N-(1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
- [6-(2-フルオロ-6-(メタンスルホンアミド)フェノキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン
- が好ましい。

なお、以上で説明した R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 A 環、置換基群 α 、置換基群 β の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物のうち、式 (I-3)



5 で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 X_1 は、ハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程 1) 本工程は、化合物 (1) と化合物 (2) とを反応させて、化合物 (3) を製造する方法である。

化合物 (2) 中の X_1 としては、塩素原子が好ましい。

10 本工程において用いられる化合物 (2) の量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 0.5 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

反応時間は、通常 0.1 乃至 24 時間、好ましくは 1 乃至 10 時間である。

反応温度は、通常室温乃至溶媒の沸点温度又は200度、好ましくは80度乃至150度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、フェノール、トルエン、キシレン、
5 N, N-ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略す）、N, N-ジメチルアセトアミド（以下、DMAと略す）、N-メチルピロリドン（以下、NMPと略す）、テトラヒドロフラン（以下、THFと略す）、ジオキサン、ジメトキシエタン、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられ、中でも、フェノール、エタノール、イソプロパノールが好ましく、
10 フェノールがより好ましい。

このようにして得られる化合物（3）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

（工程2）本工程は、塩基及び銅塩の存在下、化合物（3）とチオール化合物
15 （4）とを反応させて、本発明に係る化合物（I-3）を製造する方法である。

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅、塩化銅、酸化銅等が挙げられる。

本工程において用いられる銅塩の量は、化合物（3）1当量に対して、通常0.01乃至20当量、好ましくは0.1乃至3当量、より好ましくは0.2乃至1
20 当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン（DBU）、1, 5-アザビスクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン（DBN）等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、
25 4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、

中でも例えばアルカリ金属炭酸塩及びピリジン等の芳香族アミンが好ましく、特に例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ピリジンがより好ましい。

- 本工程において用いられる塩基の量は、用いられる化合物(3)の量及び溶媒の種類により異なるが、化合物(3) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、
5 好ましくは 1乃至5当量、より好ましくは1乃至3当量である。

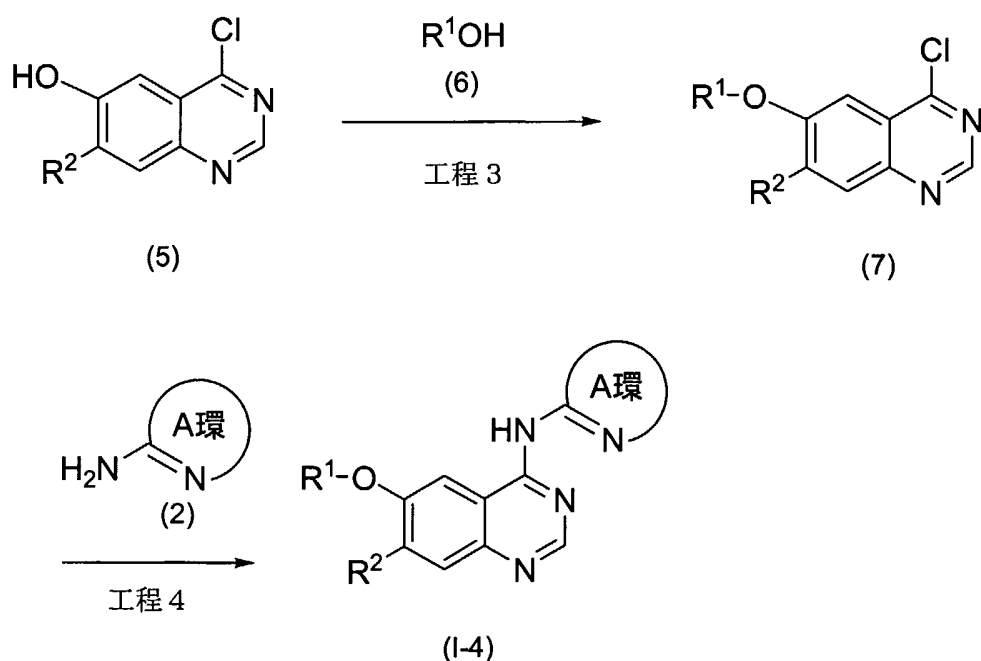
反応時間は、通常 0.1時間乃至50時間であり、好ましくは 0.5時間乃至20時間、より好ましくは1時間乃至10時間である。

反応温度は、通常50度乃至200度であり、好ましくは80度乃至170度、より好ましくは100度乃至160度である。

- 10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリン、エタノール、イソプロパノール、ジメトキシエタン等が挙げられ、これらのうち、DMA、DMF、NMP、ピリジン、キノリンが好ましく、DMA又はDMFがより好ましい。

- 15 このようにして得られる本発明に係る化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-4)は、例えば、以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程3) 本工程は、化合物(5)と化合物(6)をと反応させて、化合物(7)を製造する反応である。本反応は、いわゆるMitsunobu反応であり、ホスフィン化合物及びアゾ化合物の存在下、文献記載の方法(例えば、(Mitsunobu, O) 著、「ユース オブ ジエチル アゾジカルボキシレート アンド トリフェニルホスフィン イン シンセシス アンド トランスフォーメーション オブ ナチュラル プロダクツ (The use of diethyl azodicarboxylate and triphenyl phosphine in synthesis and transformation of natural products)」、シンセシス (Synthesis)、第1巻、1981年、p1-28))、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられる化合物(6)の量は、化合物(5) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

15 本工程において用いられるホスフィン化合物としては、通常例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

用いられるホスフィン化合物の量は、化合物(5) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量であり、好ましくは1乃至3当量である。

20 用いられるアゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等が挙げられる。

用いられるアゾ化合物の量は、化合物(5) 1当量に対して、通常0.5乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

反応時間は、通常1乃至48時間、好ましくは4乃至12時間である。

25 反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは15乃至30度である。

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えばTHF、トルエン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(7)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

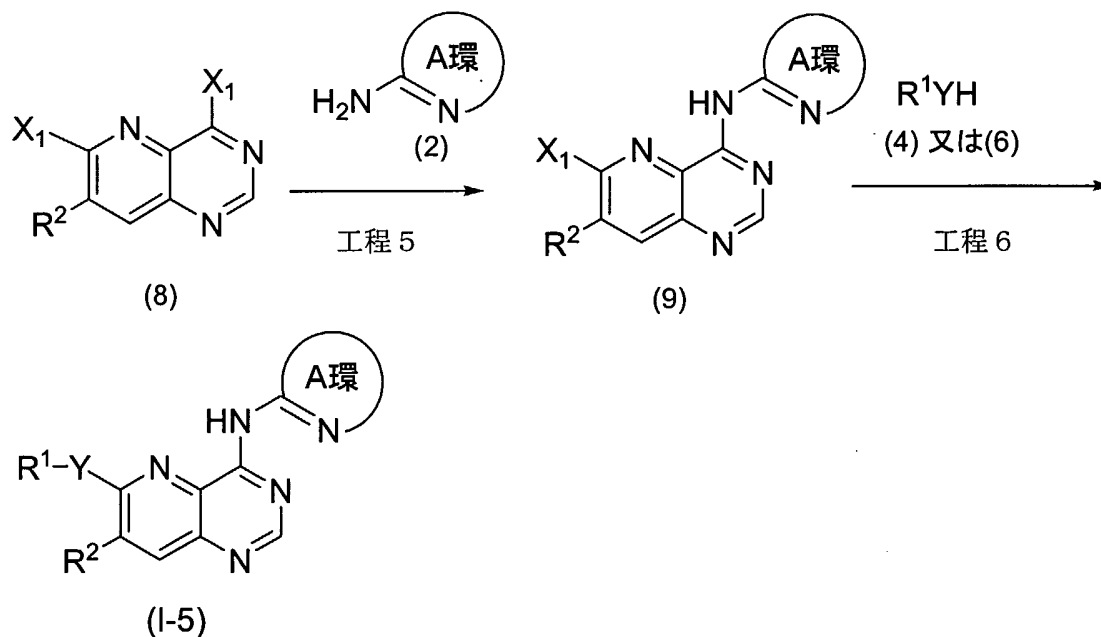
ることができる。

(工程 4) 本工程は、化合物 (7) と前記化合物 (2) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-4) を製造する方法である。

本工程における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 1 と同様である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-5) は、例えば、以下の方法によっても製造
10 することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 5) 本工程は、化合物 (8) と前記化合物 (2) とを反応させることにより、化合物 (9) を製造する方法である。

X_1 としては、塩素原子が好ましい。

15 本反応における化合物の当量数、反応温度、反応溶媒等の反応条件は、前記工程 1 と同様である。

このようにして得られる化合物 (9) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製す

るか又は単離することなく、次工程に付すことができる。

(工程6) 本工程は、塩基の存在下、化合物(9)と化合物(4)又は(6)とを反応させることにより、本発明に係る化合物(I-5)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(4)又は(6)の量は、化合物(9) 1当量
5 量に対して、1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

本工程において用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,
10 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナー5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン；例えば金属カリウム、金属ナトリウム、金属リチウム等のアルカリ金属；例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；例えばブチルリチウム等のアルカリ金属アルキル化物；例えばカリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族ア
20 ミン、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ金属アルコキシドが好ましく、特に例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン(DBU)、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム、カリウム-tert-ブチラート、ナトリウムエチラート又はナトリウムメチラート等のアルカリ金属アルコキシドがより
25 好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(9) 1当量に対して、通常0.2乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、不活性溶媒が好ましく、具体的には、例えば、塩化メチレン、クロロホ

5 ルム、1, 2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、DMF、DMA、NMP、アセトン、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、tert-アミルアルコール、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1, 4-ジオキサン、THF、ジメトキシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられ、DMF、DMA、NMP、アセトニトリル、イソプロパノール、tert-アミルアルコール等が好ましく、DMF又はDMA等がより好ましい。

反応時間は、通常0. 2乃至100時間、好ましくは1乃至40時間である。

10 反応温度は、通常-20度乃至溶媒の沸点温度、好ましくは0度乃至溶媒の沸点温度である。

このようにして得られる本発明に係る化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、再沈殿、溶媒抽出、結晶化、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

15 本発明によって提供される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができ、当該塩は、本発明に係る化合物(I)に包含される上記式(I-3)、(I-4)又は(I-5)の化合物を用いて、常法に従って製造することができる。

20 本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

25 当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキ

- シル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

- また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。
- 本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従っ

て調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

(製剤例1)

後述の実施例1の化合物10部、重質酸化マグネシウム15部及び乳糖75部を均一に混合して、 $350\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

(製剤例2)

後述の実施例1の化合物45部、澱粉15部、乳糖16部、結晶性セルロース21部、ポリビニルアルコール3部及び蒸留水30部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 $177\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とする。

(製剤例3)

製剤例2と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤96部に対して、ステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径10mmの錠剤を作製する。

(製剤例4)

製剤例2の方法で得られた顆粒剤90部に対して、結晶性セルロース10部及びステアリン酸カルシウム3部を加えて圧縮成形し、直径8mmの錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

本発明の化合物を臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり約 $0.001\sim 100\text{mg}/\text{kg}$ 、好ましくは約 $0.01\sim 50\text{mg}/\text{kg}$ であり、より好ましくは、約0.1から10mgである。これらの制限を越えた範囲での投与量の使用が必要な場合もある。

適切な経口投与量の例としては、単回又は1日あたり、2乃至4回の複数回投与としては、少なくとも約0.01mgから多くとも2.0gである。好ましくは、投与量の範囲は、1日に1回又は2回の投与で、約1.0mgから約200mgである。より好ましくは、投与量の範囲は、1日1回の投与で約10mgから100mgである。

静脈内投与又は経口投与を用いた場合には、代表的な投与範囲は、1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.001mgから約100mg（好ましくは0.01mgから約10mg）であり、より好ましくは1日あたり、体重1kgあたり、式(I)の化合物を約0.1mgから10mgである。

- 10 上述したように、医薬組成物は、式(I)の化合物と薬学的に許容される担体を含む。「組成物」という用語は、直接又は間接的に、2又はそれ以上のいかなる成分を組み合わせ、複合させ又は凝集させてできたもの、1又はそれ以上の成分を解離させた結果できたもの、或いは、成分間の他のタイプの作用又は相互作用の結果によりできたものだけでなく、担体を構成する活性及び不活性成分（薬学的に許容される賦形剤）も含む。

15 医薬上許容される担体と組み合わせて、2型糖尿病の治療、予防或いはその発症を遅らせるのに有効な量の式(I)の化合物が含まれる組成物が好ましい。

- 本発明に係る化合物の効果的な量を哺乳類、とりわけヒトに投与するためには、いかなる適切な投与経路でも用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、
20 静脈、眼、肺、鼻などを用いることができる。投与形態の例としては、錠剤、トローチ、散剤、懸濁液、溶液、カプセル剤、クリーム、エアロゾールなどがあり、経口用の錠剤が好ましい。

- 経口用の組成物を調製するに際しては、通常の医薬用媒体であれば、いかなるものも用いることができ、そのような例としては、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、香料添加剤、保存料、着色料などであり、経口用の液体組成物を調製する場合には、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液が挙げられ、担体としては、例えば、澱粉、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられ、経口用の固体組成物を調製する場合には、例えば、パウダー、カプセル剤、錠剤などが挙げられ、中でも経口用の固体組成

物が好ましい。

投与のしやすさから、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口投与形態である。必要ならば、錠剤は、標準の水性又は非水性の技術でコーティングすることができる。

- 5 上記の通常の投与形態に加えて、式（I）に係る化合物は、例えば、U. S. 特許番号 3, 845, 770、3, 916, 899、3, 536, 809、3, 598, 123、3, 630, 200及び4, 008, 719に記載の放出制御手段及び／又はデリバリー装置によっても、投与することができる。

- 10 経口投与に適した本発明に係る医薬組成物は、パウダー又は顆粒として、或いは水溶性の液体、非水溶性の液体、水中油型のエマルジョン又は油中水型のエマルジョンとして、それぞれがあらかじめ決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシュ剤又は錠剤を挙げることができる。そのような組成物は、薬剤学上いかなる方法を用いて調製することができるが、すべての方法は、活性成分と1又は2以上の必要な成分からなる担体とを一緒にする方法も含まれる。

- 15 一般に、活性成分と液体の担体又はよく分離された固体の担体或いは両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生産物を適当な形にすることにより、組成物は調製される。例えば、錠剤は、圧縮と成形により、必要に応じて、1又は2以上の副成分と共に調製される。圧縮錠剤は、適当な機械で、必要に応じて、結合剤、潤滑剤、不活性な賦形剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、活
20 性成分をパウダーや顆粒などの形に自由自在に圧縮することにより調製される。成形された錠剤は、パウダー状の湿った化合物と不活性な液体の希釈剤との混合物を適当な機械で成形することにより調製される。

好ましくは、各錠剤は、活性成分を約1mg乃至1g含み、各カシュ剤又はカプセル剤は、活性成分を約1mg乃至500mg含む。

- 25 式（I）の化合物についての医薬上の投与形態の例は、次の通りである。

（表1）

注射用懸濁液（I. M.）

	mg/ml
式（I）の化合物	10
メチルセルロース	5.0

62

T w e e n 8 0	0.5
ベンジルアルコール	9.0
塩化ベンズアルコニウム	1.0

注射用水を加えて、1.0ml とする。

(表 2)

錠剤

	mg/tablet
式 (I) の化合物	25
メチルセルロース	415
T w e e n 8 0	14.0
ベンジルアルコール	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5

合計 500mg

(表 3)

カプセル剤

	mg/capsule
式 (I) の化合物	25
ラクトースパウダー	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5

合計 600mg

(表 4)

エアロゾール

	1 容器あたり
式 (I) の化合物	24mg
レシチン、NF L i q . C o n c .	1.2 m g
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15 g

- 5 式 (I) の化合物は、2 型糖尿病と関連する疾患又は症状だけでなく、2 型糖尿病の発症の治療／予防／遅延に用いられる他の薬剤と組み合わせて用いることができる。該他の薬剤は、通常用いられる投与経路又は投与量で、式 (I) の化合物と同時に又は別々に投与することができる。

- 10 式 (I) の化合物は、1 又は 2 以上の薬剤と同時に使用する場合には、式 (I) の化合物とこれらの他の薬剤とを含んだ医薬組成物が好ましい。従って、本発明に係る医薬組成物は、式 (I) の化合物に加えて、1 又は 2 以上の他の活性成分も含む。式 (I) の化合物と組み合わせて用いられる活性成分の例として

は、別々に投与するか、又は同じ医薬組成物で投与してもよいが、以下のものに限定されることはない。

- (a) 他のグルコキナーゼ活性化剤
- (b) ビグアナイド (例、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)
- 5 (c) PPARアゴニスト (例、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ノシグリタゾン)
- (d) インスリン
- (e) ソマトスタチン
- (f) α -グルコシダーゼ阻害剤 (例、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、及び
- 10 (g) インスリン分泌促進剤 (例、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボムリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、レパグリニド)
- 15

2番目の活性成分に対する式(I)の化合物の重量比は、幅広い制限の範囲内で変動し、さらに、各活性成分の有効量に依存する。従って、例えば、式(I)の化合物をPPARアゴニストと組み合わせて用いる場合には、式(I)の化合物のPPARアゴニストに対する重量比は、一般的に、約1000:1乃至1:1000であり、好ましくは、約200:1乃至1:200である。式(I)の化合物と他の活性成分との組み合わせは、前述の範囲内であるが、いずれの場合にも、各活性成分の有効量が用いられるべきである。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

25 (実施例)

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製Wakogel (登録商標) C-300またはバイオタージ社製KP-Sil (登録商標)

Silica プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 KieselgelTM 60 F₂₅₄, Art. 5744 を用いた。塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 Chromatorex (登録商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。

マスペクトルは Waters 社製 micromass ZQ を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) 又は大気圧化学イオン化法 (APCI) で測定した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200 MHz; Varian)、Gemini-300 (300 MHz; Varian)、Mercury 400 (400 MHz; Varian) 又は Inova 400 (400 MHz; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

i-Bu : イソブチル基

n-Bu : n-ブチル基

t-Bu : t-ブチル基

Me : メチル基

Et : エチル基

Ph : フェニル基

i-Pr : イソプロピル基

n-Pr : n-プロピル基

CDCl₃ : 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

d d : ダブルダブレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

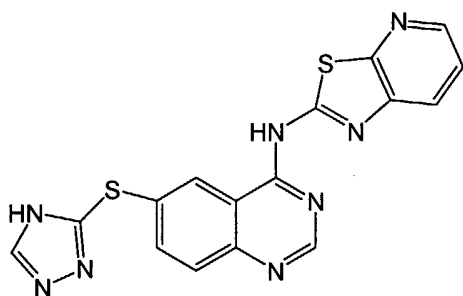
b r : ブロード

5 q : カルテット

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

実施例 1



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン 1.00 g (3.44 mmol) とチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン 0.70 g (4.64 mmol) をフェノール (10 ml) 中、135度で4時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) により精製し、(6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン 486 mg (収率：35%) を黄色固体として得た。

20 得られたヨード体 80 mg (0.197 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (2 ml) に、ヨウ化銅 38 mg (0.197 mmol)、炭酸セシウム 128 mg (0.394 mmol) 及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 30 mg (0.295 mmol) を加えた後、140度で5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得

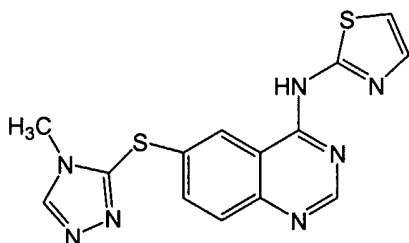
られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝8：1）により精製し、表題化合物15mg（収率：20%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43–7.46 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.69 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

上記実施例1と同様の方法により、実施例2–21の化合物を得た。以下にこれら化合物の分析データを示す。

実施例2



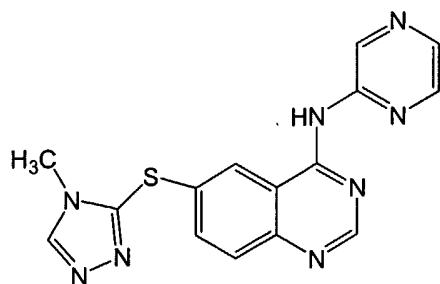
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-7-キナゾリン-4-イル]-メチルアミン

実施例2の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-チアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.60–7.80 (2H, m), 8.00–8.35 (2H, m), 8.49 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例3



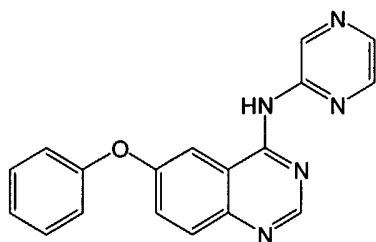
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

実施例3の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68 (3H x 2/3, s), 3.70 (3H x 1/3, s), 7.38-7.70 (2H x 2/3, m), 7.77-7.98 (2H x 1/3, m), 8.03-8.62 (4H, m), 8.62 (1H x 2/3, br s), 8.70 (1H x 2/3, br s), 8.99 (1H x 1/3, br s), 10.00 (1H x 1/3, br s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例4



(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

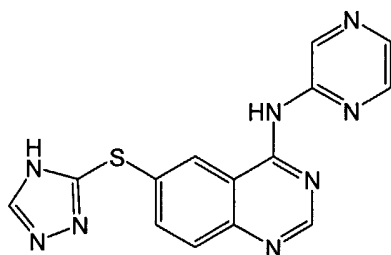
実施例4の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及びフェノールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.06-7.20 (2H, m), 7.35-7.

5 2 (3H, m), 7.60–8.30 (5H, m), 8.37 (1H x 1/2, brs), 8.62 (1H x 1/2, brs), 8.89 (1H x 1/2, brs), 10.07 (1H x 1/2, brs)

ESI-MS (m/e) : 316 [M+H]⁺

5 実施例 5



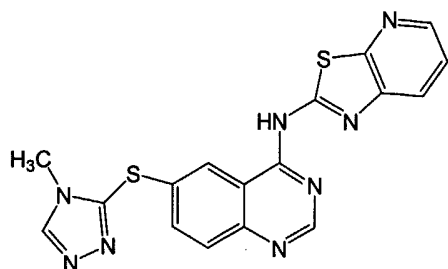
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 5 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ピラジン及び 3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.85–7.98 (2H, m), 8.04–8.60 (4H, m), 8.63 (1H x 1/3, brs), 8.74 (1H x 1/3, brs), 8.85 (1H x 2/3, brs), 9.95 (1H x 2/3, brs)

ESI-MS (m/e) : 323 [M+H]⁺

実施例 6



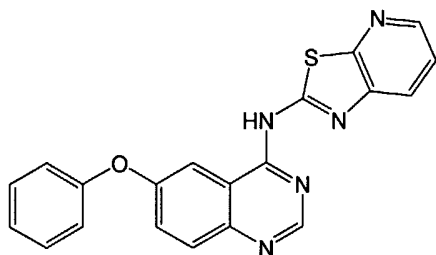
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 6 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.0, 4.4\text{ Hz}$), 7.70-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, dd, $J=4.4, 1.6\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7



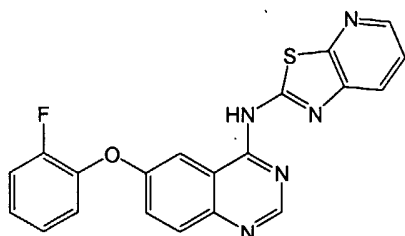
(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 7 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及びフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07-7.27 (3H, m), 7.32-7.58 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, dd, $J=4.7, 1.5\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 372 $[M+H]^+$

実施例 8



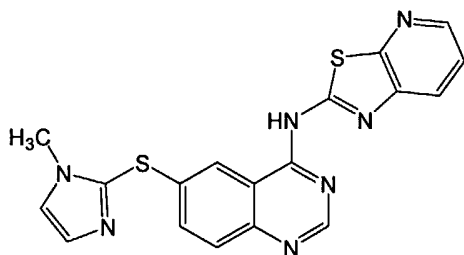
[6-(2-フルオロフェノキシ)-キノゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

- 5 実施例 8 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キノゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び2-フルオロフェノールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19-7.77 (6H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, br-d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.45 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 390 $[M+H]^+$

実施例 9



[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キノゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

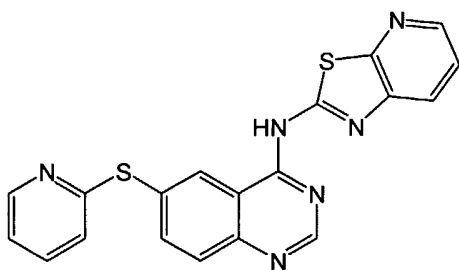
- 15 実施例 9 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キノゾリン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプト-1-メチル-イミダゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と

を組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s), 7.15 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.43–8.00 (3H, m), 8.03 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 8.40–8.52 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 10



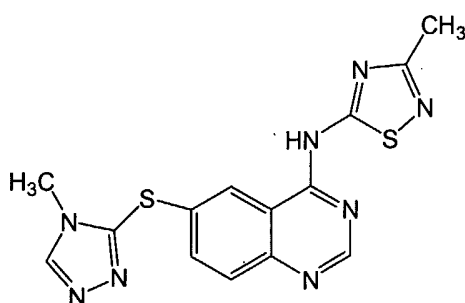
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

- 10 実施例 10 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び 2-メルカプトピリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04–7.16 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8$ Hz), 7.64 (1H, m), 7.78 (1H, br-d, $J=8.7$), 7.90–8.04 (2H, m), 8.29 (1H, br s), 8.41–8.52 (2H, m), 8.33 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 11



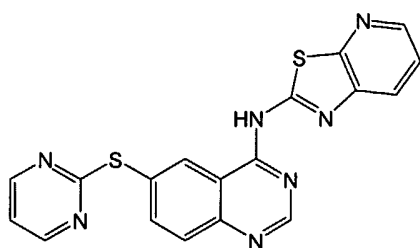
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 11 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、5-アミノ-
5 2-メチル-1,2,4-チアジアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,
2,4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又は
これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CDCl₃) δ 2.59 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.
87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz),
10 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]⁺

実施例 12



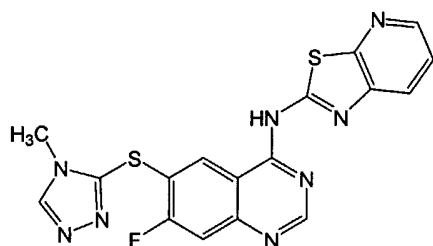
[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
ゾロ [5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

15 実施例 12 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ [5,
4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び2-メルカプトピリミジンを用いて、
実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
とにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, t, $J=4.8$), 7.39 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.80–8.12 (3H, m), 8.40–8.60 (4H, m), 8.78 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 実施例 13



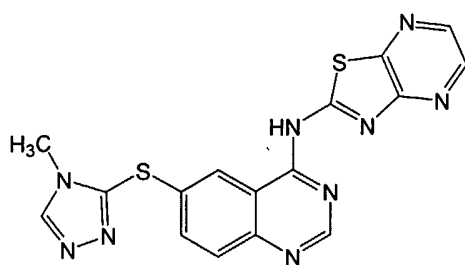
6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-7-フルオロ-2-キノゾリン-4-イル-5,4-bピリジン-2-イル-アミン

実施例 13 の化合物は、4-クロロ-7-フルオロ-6-ヨード-キノゾリン、
10 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-4-メチル 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, br-d, $J=11.1\text{ Hz}$),
15 7.98 (1H, br-d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br-d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.60–8.90 (2H, m)

ESI-MS (m/e) : 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 14



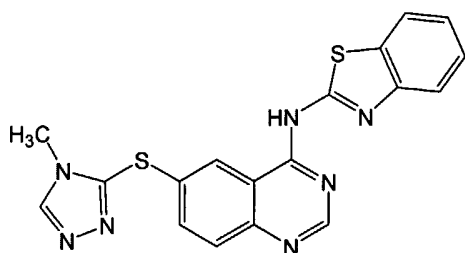
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[4,5-b]ピラジシン-2-イル-アミン

実施例14の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピラジシン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (3H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.77 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例15



ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン

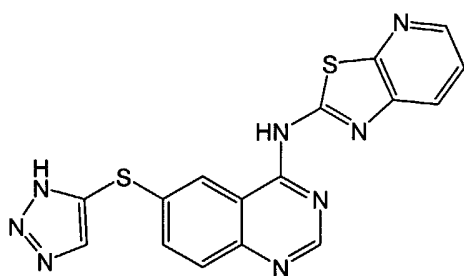
実施例15の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-ベンズチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,2,4-トリアゾールを用いて、実施例1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

せることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.68 (3H, s), 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (2H, m), 8.31–8.34 (2H, m) 8.60 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 16



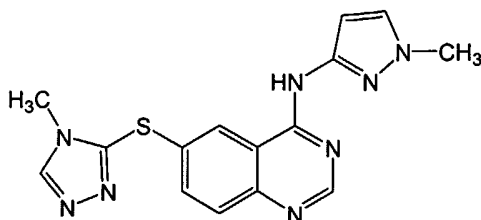
[6-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾリン-4-エチル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 16 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び 3H-[1,2,3]トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
10 常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.43 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.65–7.86 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.03 (1
15 H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 8.39–8.60 (3H, m)

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 17



(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イ

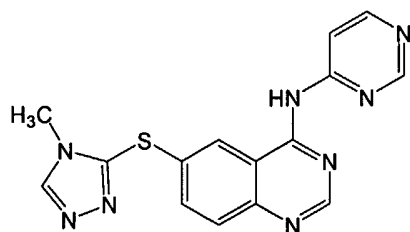
ル]ーアミン

実施例 17 の化合物は、4-クロロ-6-ヨードキナゾリン、3-アミノ-
1-メチル-1H-[1, 2]ピラゾール及び3-メルカプト-4-メチル1,
2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又は
5 これらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.
88 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
7.89 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=$
8.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
10 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 18



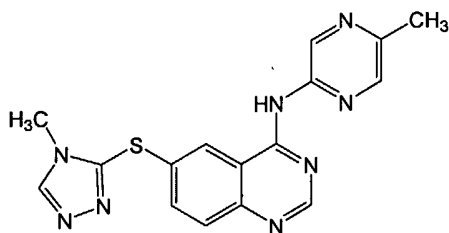
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]ーピリミジン-4-イルーアミン

15 実施例 18 の化合物は、4-クロロ-6-ヨードキナゾリン、4-アミノピリ
ミジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実
施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.45 (1H, m),
20 7.59-7.63 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J=8.8, 1.6$
Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, br s),
8.07 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.50 (1
H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 19

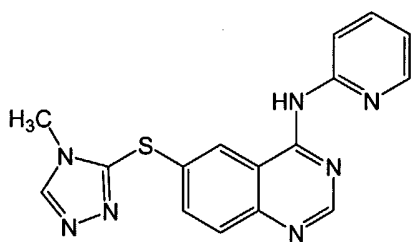


(5-メチル-ピラジン-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2,
4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -キナゾリン-4-イル] -アミン

実施例 19 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-
 5 5-メチルピラジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾール
 を用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 合わせることににより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s),
 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, dd, $J=8.8,$
 10 2.0 Hz), 8.44 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.74
 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.83 (1H, s), 9.35 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 20



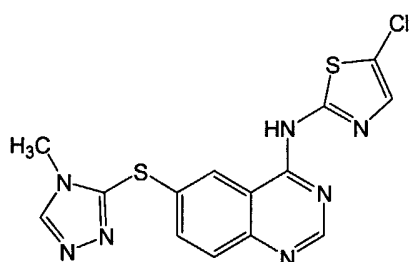
[6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
 15 ル) -キナゾリン-4-イル] -ピリジン-2-イル-アミン

実施例 20 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノピリ
 ジン及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施
 例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること
 により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 (3H, s), 7.33 (1H, m), 7.85–7.95 (2H, m), 8.12 (1H, m), 8.26–8.37 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 2 1



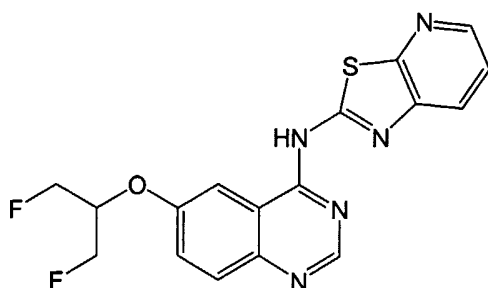
(5-クロロチアゾール-2-イル) - [6 - (4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン

実施例 2 1 の化合物は、4-クロロ-6-ヨード-キナゾリン、2-アミノ-
10 5-クロロチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.72 (3H, s), 7.35 (1H, s),
7.70–7.78 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d,
15 $J=1.6\text{ Hz}$), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 2 2



[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン

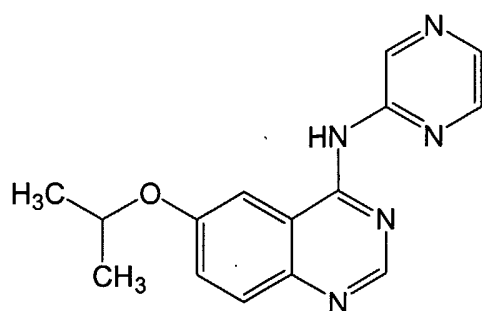
4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン 500 mg (2.78 mmol)、
1, 3-ジフルオロ-2-プロパノール 800 mg (8.33 mmol) 及びト
5 リフェニルホスフィン 2.18 g (8.33 mmol) を THF 30 ml に溶解
し、ジエチルアゾジカルボキシレート 3.62 g (8.33 mmol) を室温で
加えた。反応液をさらに室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）によ
10 り精製し、4-クロロ-6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキ
シ)-キナゾリン 530 mg (収率：74%) を黄色固体として得た。

得られたクロロ体 38 mg (0.147 mmol) とチアゾロ[5, 4-b]
ピリジン-2-イル-アミン 22 mg (0.147 mmol) をフェノール (0.
2 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、1
15 N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた
残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：
1）により精製し、表題化合物 15 mg (収率：27%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.70-4.73 (2H, m), 4.84-4.
86 (2H, m), 4.90-5.02 (2H, m), 7.36 (1H, dd,
20 J=8.0, 4.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz),
7.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0,
1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.22 (1H, s),
8.45 (1H, dd, J=4.4, 1.2 Hz)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

25 実施例 23

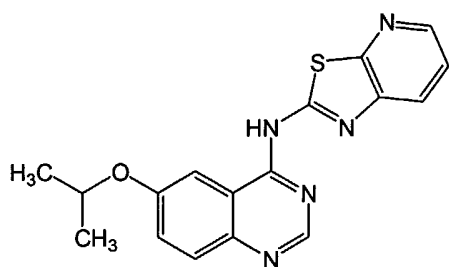


(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン

実施例 23 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及び2-アミノピラジンをを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.70–4.90 (1H, m), 7.19–7.68 (2H, m), 7.89–8.08 (1H x 3/2, m), 8.18–8.40 (2H, m), 8.71 (1H x 1/2, b r s), 8.83 (1H x 1/2, b r s), 10.10 (1H x 1/2, b r s)
- 10 ESI-MS (m/e) : 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 24



(6-イソプロポキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

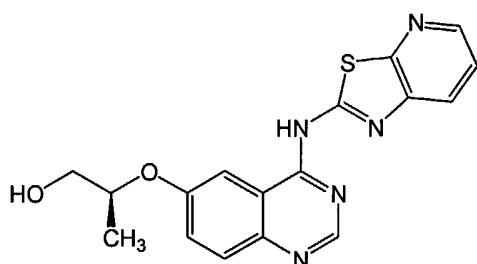
- 15 実施例 24 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリン、2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.8

5 (1H, b r s), 7.34 (1H, d d, J=8.4, 4.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, b r s), 7.90 (1H, b r s), 7.95 (1H, d d, J=8.0, 1.2 Hz), 8.20 (1H, b r s), 8.43 (1H, d, J=4.0 Hz)

5 ESI-MS (m/e) : 338 [M+H]⁺

実施例 25



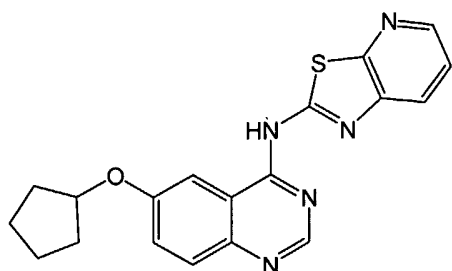
[6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 25 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、(2S)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-プロパノール及びチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (DMSO) δ : 1.35 (3H, d, J=6.0 Hz), 3.61-3.67 (2H, m), 4.75 (1H, m), 7.61 (1H, d d, J=8.0, 4.8 Hz), 7.76 (1H, d d, J=8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, d d, J=8.0, 1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.58 (1H, d d, J=4.8, 1.6 Hz), 9.27 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 354 [M+H]⁺

20 実施例 26



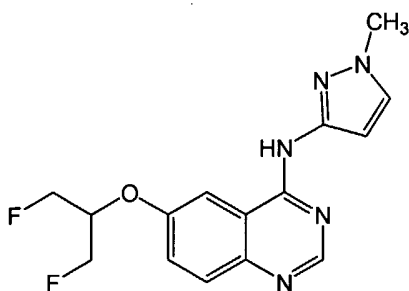
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 26 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、シクロペンタノール及びチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69–2.05 (8H, m), 5.00 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J=8.0, 6.4\text{ Hz}$), 7.37 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, brs), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, brs), 8.43 (1H, brs)

ESI-MS (m/e) : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 27



[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ) -キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン

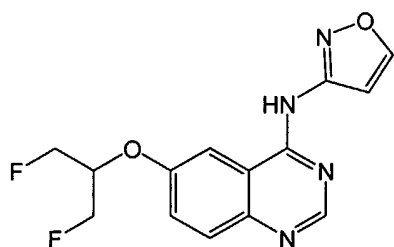
実施例 27 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノ-1-メチル-1H-[1,2]ピ

ラゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 4.60–4.70 (2H, m), 4.74–4.85 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 28



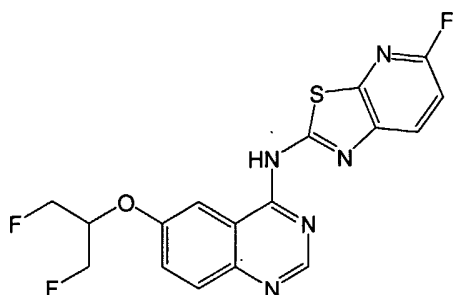
10 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-イソキサゾール-3-イル-アミン

実施例 28 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン、1,3-ジフルオロ-2-プロパノール及び3-アミノイソキサゾールを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.72–4.84 (2H, m), 4.85–4.88 (2H, m), 5.05 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 29

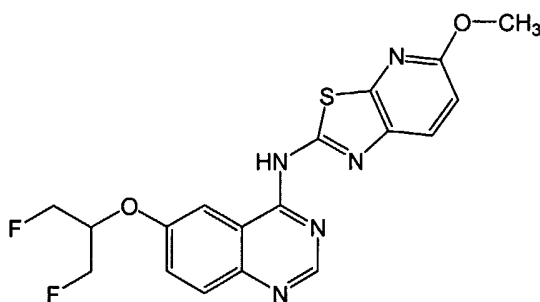


[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethoxy)ethyl)-4-ethylquinazolin-4-yl)-5-(5-fluoro-1H-tetrazol-2-yl)amine]
 実施例 29 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキノザリン、1, 3-ジ
 フルオロ-2-プロパノール及び5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又
 はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 4.71-4.73 (2H, m), 4.83-4.85 (2H, m), 5.00 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.73
 10 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.20 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 392 [M+H]⁺

実施例 30



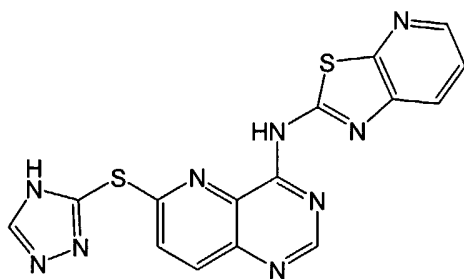
[6-(2-(2-fluoro-1-(2-fluoroethoxy)ethyl)-4-ethylquinazolin-4-yl)-5-(5-methoxy-1H-tetrazol-2-yl)amine]
 15 実施例 30 の化合物は、4-クロロ-6-ヒドロキシーキノザリン、1, 3-ジ
 フルオロ-2-プロパノール及び5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
 ン-2-イル-アミンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又

はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.04 (3H, s), 4.70–4.75 (2H, m), 4.80–4.86 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.78–7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.80 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 31



[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド
 10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン

4、6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン 100 mg (0.503 mmol) とチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 76 mg (0.503 mmol) をフェノール (0.3 ml) 中、140度で2時間加熱攪拌した。
 15 た。反応液に酢酸エチルを加え、生じた固体をさらに薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) により精製し、(6-クロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 78 mg (収率: 45%) を黄色固体として得た。

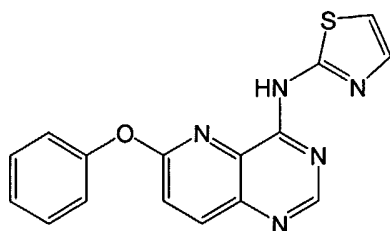
20 得られたクロロ体 25 mg (0.080 mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1 ml) に、DBU 18 mg (0.120 mmol) 及び3-メルカプト-1, 2, 4-トリアゾール 12 mg (0.120 mmol) を加えた後、140度で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相分取

HPLC (0.1%TFA含有水:アセトニトリル=90:10→10:90)により精製し、表題化合物4mg (収率:13%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.70 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.61–8.63 (2H, m), 9.07 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 3 2



(6-フェノキシ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)-チアゾール

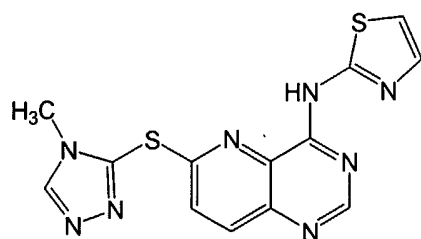
10 ル-2-イル-アミン

実施例 3 2 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン、2-アミノチアゾール及びフェノールを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.48–7.52 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.88 (1H, s), 9.53 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 3 3



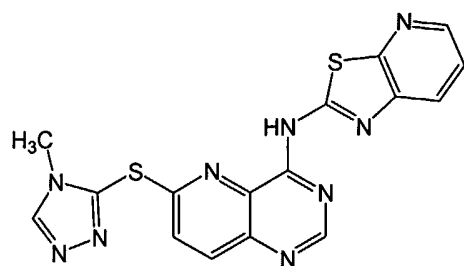
[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル-
アミン

実施例 33 の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、
5 2-アミノチアゾール及び3-メルカプト-4-メチル-1,2,4-トリア
ゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 7.12 (1H, d, J
=3.6 Hz), 7.53 (1H, d, J =3.6 Hz), 7.63 (1H, d,
10 J =8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.63 (1H,
s), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 34



[6-(4-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニ
15 ル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]
ピリジン-2-イル-アミン

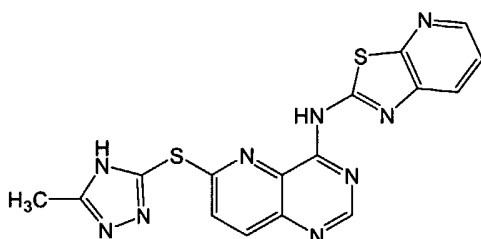
実施例 34 の化合物は、4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジン、
チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び3-メルカプト-4-

メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, br s), 8.74 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 35



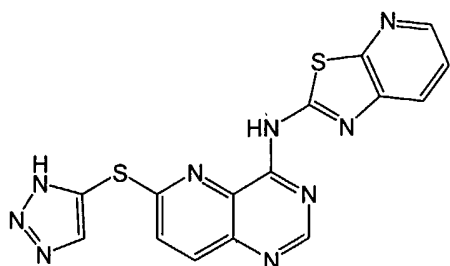
10 [6-(5-メチルー 4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 35 の化合物は、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3-メルカプト-5-メチルー 1, 2, 4-トリアゾールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, br s), 8.74 (1H, br s), 8.95 (1H, br s)

20 ESI-MS (m/e) : 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 36



チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
イル] -アミン

実施例 36 の化合物は、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン、

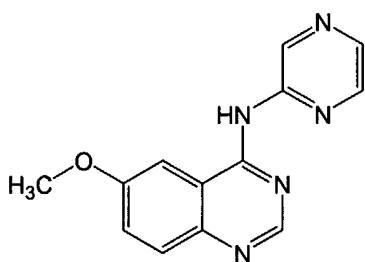
- 5 チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-チオールを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.42 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.48 (1H, br s), 8.90 (1H, s)

10

ESI-MS (m/e) : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 37



(6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン

実施例 37 の化合物は、4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン及び 2-アミノ

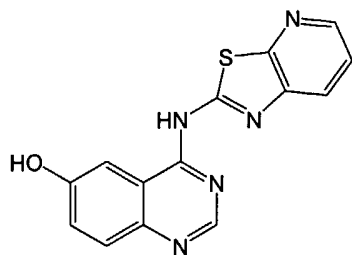
- 15 ピラジンをを用いて、実施例 1 において、(6-ヨード-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンの製造に用いた方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 3.99 (3H x 1/2, s), 4.01 (3H

$\times 1/2$, s), 7.14–8.35 (5H, m), 8.39 (1H $\times 1/2$, br s), 8.72 (1H $\times 1/2$, br s), 8.85 (1H $\times 1/2$, br s), 10.10 (1H $\times 1/2$, br s)

ESI-MS (m/e) : 255 [M+H]⁺

5 実施例 38



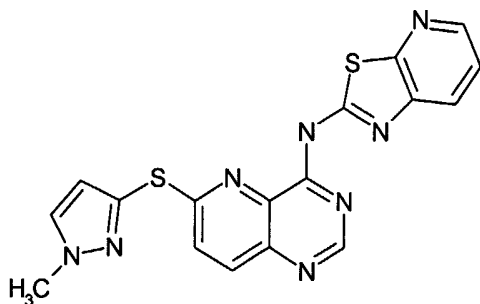
(6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 38 の化合物は、6-アセトキシ-4-クロロキナゾリン及びチアゾロ
[5,4-b]ピリジン-2-イルアミンを用いて、実施例 1 において (6-
10 ヨードキナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イ
ルアミンの製造に用いた方法と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常
法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (DMSO) δ : 7.49–7.53 (2H, m), 7.77 (1H,
br s), 7.98 (1H, br s), 8.07 (1H, br s), 8.45
15 (1H, d, J=3.6 Hz), 10.31 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 296 [M+H]⁺

実施例 39



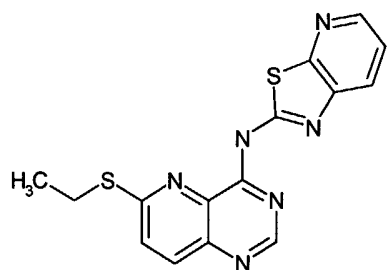
6-(1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例39の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.09 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例40



(6-エチルスルファニル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

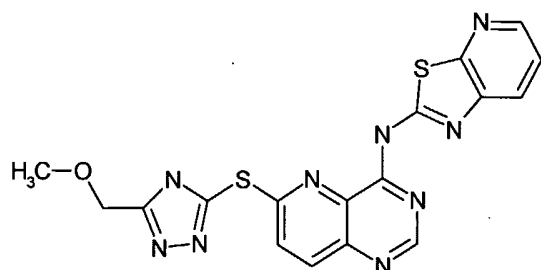
実施例40の化合物はエタンチオール、4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジン及びチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.40 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.51 (1H,

d d, $J = 4.8, 1.6 \text{ Hz}$), 8.95 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 341 $[M+H]^+$

実施例 4 1



- 5 (5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) -
チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
4-イル-アミン

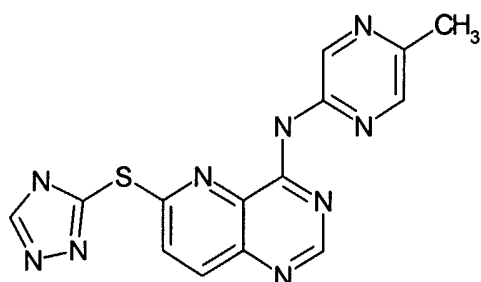
実施例 4 1 の化合物は、3-メルカプト-5-メトキシメチル [1, 2, 4] ト
 リアゾール、4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン及びチアゾロ

- 10 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、
 これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.55 (3H, s), 4.75 (2H, s),
 7.49 (1H, dd, $J = 8.0, 4.8 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J =$
 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.14 (1H, d,
 15 $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 8.96 (1H,
 s)

ESI-MS (m/e) : 424 $[M+H]^+$

実施例 4 2



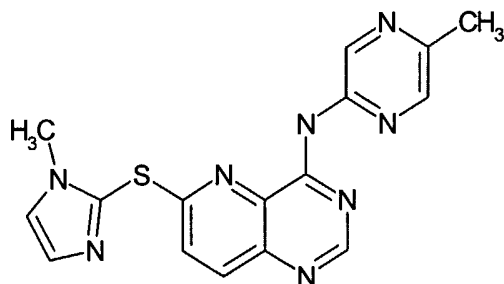
- 20 (5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 4 2 の化合物は、3-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジン及び2-アミノ-5-メチルピラジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 7.64 (1H, d, $J = 9.20\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 9.20\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.88 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 4 3



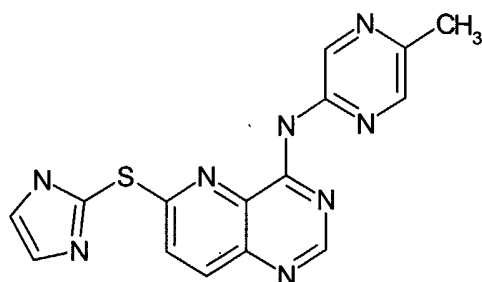
6-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

- 実施例 4 3 の化合物は、2-メルカプト-1-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリミジンをを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 7.39-7.43 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.85 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 4 4



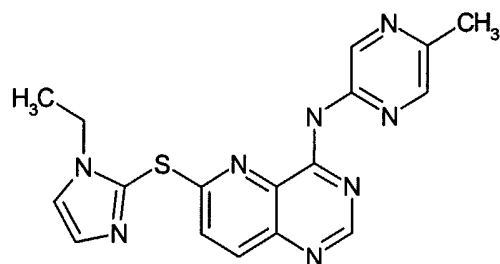
6-(イミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 44 の化合物は、2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル
5 ピラジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実
施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.59 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.35 (2H, s), 8.00 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 45



6-(1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル-アミン

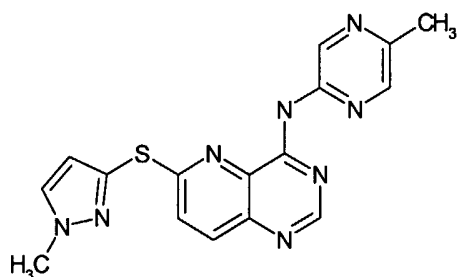
実施例 45 の化合物は、1-エチル-2-メルカプトイミダゾール、2-アミノ-5-メチル-ピラジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
20 を組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.5

9 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

5 ESI-MS (m/e): 365 $[M+H]^+$

実施例 46



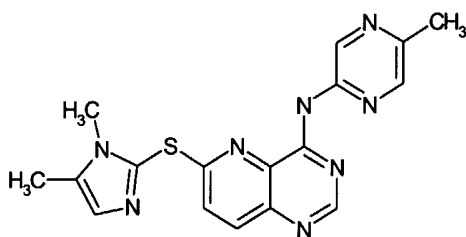
(5-メチルピラジン-2-イル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

10 実施例 46 の化合物は、3-メルカプト-1-メチルピラゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.59 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.85 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e): 351 $[M+H]^+$

20 実施例 47



6 - (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル

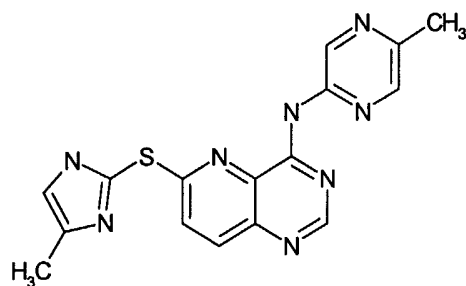
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 47 の化合物は、2-メルカプト-1, 5-ジメチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.44 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.84 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48



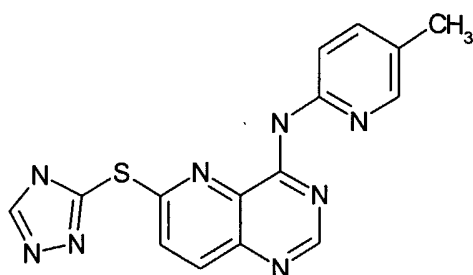
6-(4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)- (5-メチルピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 48 の化合物は、2-メルカプト-4-メチルイミダゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.83 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 49



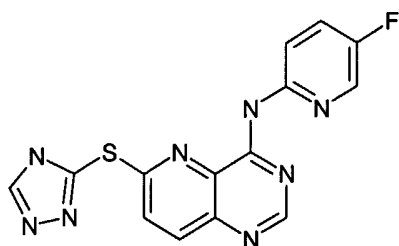
(5-メチルピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 49 の化合物は、3-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.28 (3H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 3.2\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 50



(5-フルオロピリジン-2-イル) - 6 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン

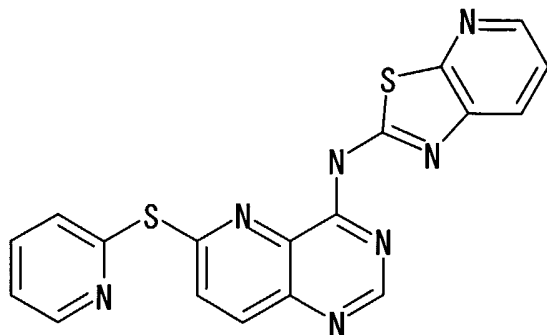
実施例 50 の化合物は、3-メルカプト- [1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノ-5-フルオロピリジン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.51-7.60 (2H, m), 7.63 (1

H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 8.77–8.81 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 341 $[M+H]^+$

5 実施例 5 1



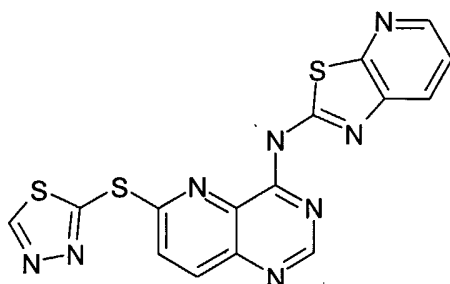
[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン

実施例 5 1 の化合物は、2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン及び4,6-ジクロロ-ピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39–7.45 (2H, m), 7.67–7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.82–7.87 (1H, m), 8.06–8.08 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48–8.50 (1H, m), 8.67–8.69 (1H, m), 8.97 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 390 $[M+H]^+$

実施例 5 2



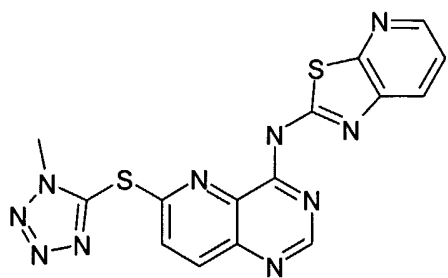
[6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 5 2 の化合物は、2-メルカプト-[1,3,4]チアジアゾール、チア
5 ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリド
[3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方
法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO) δ 7.46 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz),
7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.6,
10 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.53 (1H, dd,
J=1.6, 4.8 Hz), 9.04 (1H, s), 9.52 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 397 [M+H] +

実施例 5 3



[6-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル)-ピリド
15 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-
2-イル-アミン

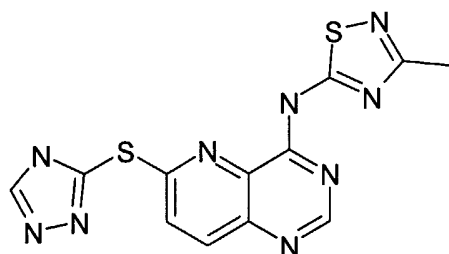
実施例 5 3 の化合物は、5-メルカプト-1-メチル-1H-テトラゾール、チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4,6-ジクロロ-ピリ

ド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 4.15 (3H, s), 7.56 (1H, dd, $J=4.6, 8.2\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.19–8.22 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=1.6, 4.6\text{ Hz}$), 9.03 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 54



10 [6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジア
ゾール-5-イル-アミン

15 実施例 54 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、
 5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び 4, 6-ジクロ
 ローピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これ
 に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

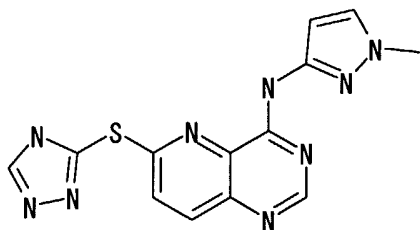
20 tert-ブトキシカリウム 80 mg (0.72 mmol) の N, N-ジメチル
 アセトアミド溶液 (3 ml) に 3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリア
 ザール 54 mg (0.54 mmol) 及び (6-クロロ-ピリド [3, 2-d]
 ピリミジン-4-イル)-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イ
 ル-アミン 100 mg (0.36 mmol) を加えた後、130度で16時間攪
 拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、
 得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水: アセトニトリル=9
 0:10→10:90) により精製し、表題化合物 3 mg (収率: 2%) を黄色

固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.53 (3H, s), 7.61 (1H, s), 8.25–8.27 (2H, m), 8.94 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 実施例 55



[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]- (1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン

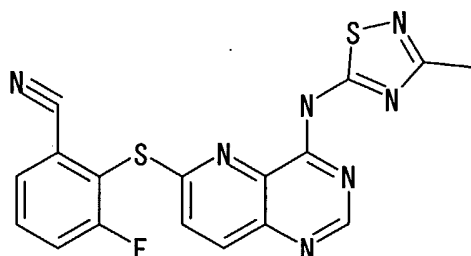
実施例 55 の化合物は、3-メルカプト-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ア
 10 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロピリド [3, 2-
 d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

tert-ブトキシカリウム 120 mg (1.06 mmol) の N, N-ジメチ
 ルアセトアミド溶液 (5 ml) に 3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリア
 15 ザール 128 mg (1.27 mmol) 及び (6-クロロピリド [3, 2-
 d] ピリミジン-4-イル)-3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール 11
 0 mg (0.42 mmol) を加えた後、130度で5時間攪拌した。反応液に
 水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を
 逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水 : アセトニトリル = 90 : 10 → 1
 20 0 : 90) により精製し、表題化合物 57 mg (収率 : 33%) を黄色固体とし
 て得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=$

3. 6 Hz), 8. 12 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 73 (1H, s),
8. 84 (1H, s) ESI-MS (m/e) : 326 [M+H] +

実施例 56



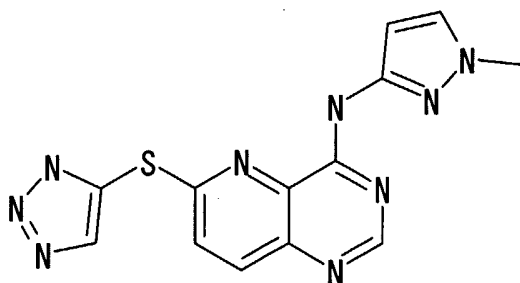
[6-(3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル)-ピリド [3,
5 2-d] ピリミジン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾー
ル-5-イル-アミン

実施例 56 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ベンゾニトリル、5-
アミノ-3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾール及び4, 6-ジクロロ-ピ
リド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じ
10 た方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 7. 59-7. 64 (1
H, m), 7. 68 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 75-7. 79 (2H,
m), 8. 20 (1H, d, J=9. 0 Hz), 8. 98 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 396 [M+H] +

15 実施例 57



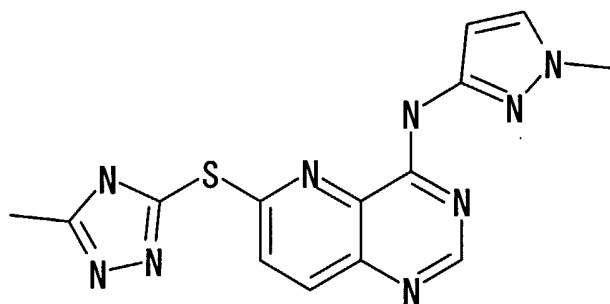
[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-ピリド
[3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル)-アミン

実施例 57 の化合物は、4-メルカプト-3H-[1, 2, 3] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.98–8.00 (2H, m), 8.69 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 58



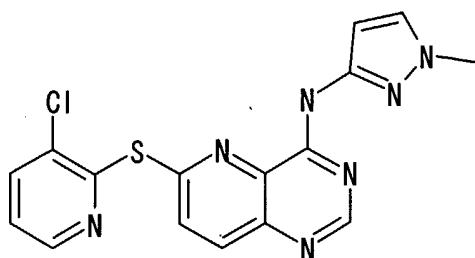
- 10 [6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 58 の化合物は、3-メルカプト-5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4, 6-ジクロ
15 ローピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 59



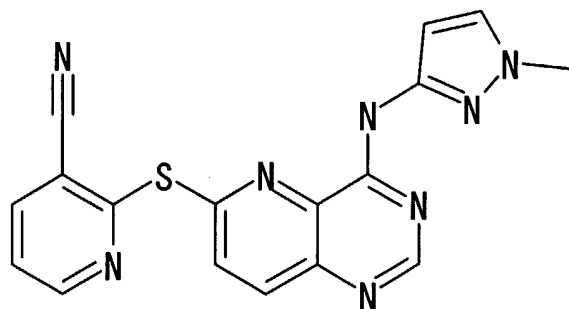
[6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例59の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-
5 1-メチル-1H-ピラゾール及び4, 6-ジクロロ-ピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.17-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J=8.2, 1.6\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=4.5, 1.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例60



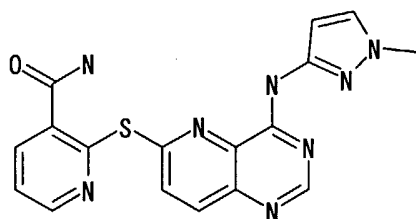
[6-(3-シアノピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 60 の化合物は、3-シアノ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4,6-ジクロロ-ピリド [3,2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.82 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.63–7.65 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.48–8.50 (1H, m), 8.76 (1H, s), 8.79–8.79 (1H, m)

- 10 ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 61



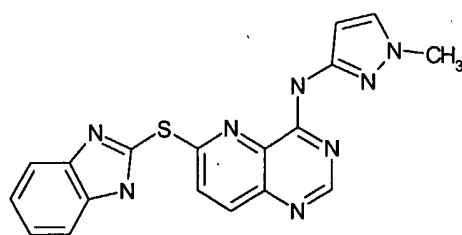
[6-(3-アミド-ピリジン-2-イルスルファニル)-ピリド [3,2-d] ピリミジン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 15 実施例 61 の化合物は、3-カルバモイル-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4,6-ジクロロ-ピリド [3,2-d] ピリミジンを用いて、実施例 31 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.80 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.27–7.30 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00–8.02 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS (m/e) : 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 6 2



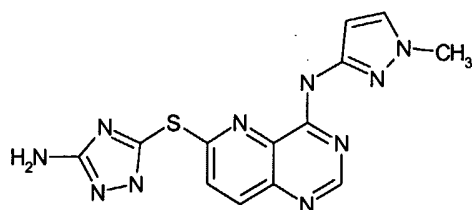
6-((1H-ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル)アミン

実施例 6 2 の化合物は、2-メルカプト-1H-ベンズイミダゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.45-7.51 (3H, m), 7.70-7.73 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.75 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例 6 3



6-[(5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリド(3,2-d)ピリミジン-4-イル)アミン

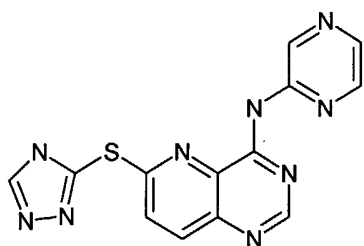
実施例 6 3 の化合物は、5-アミノ-3-メルカプト-4H-[1,2,4]トリアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4,6-ジクロロピリド[3,2-d]ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これ

に準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 341 $[M+H]$

实施例 64



N-ピラジン-2-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルス

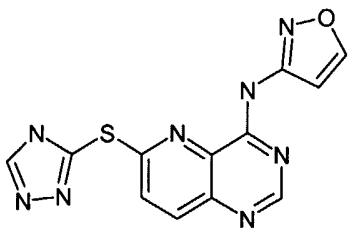
10 ルファニル) ピリド (3, 2-d) ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 6 4 の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、2-アミノピラジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 3 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7. 77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) , 8. 15 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) , 8. 39 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$) , 8. 45–8. 48 (1H, m) , 8. 75 (1H, s) , 8. 84 (1H, s) , 9. 99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 324 [M+H]

20 实施例 65



N-イソオキサゾール-3-イル-6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-

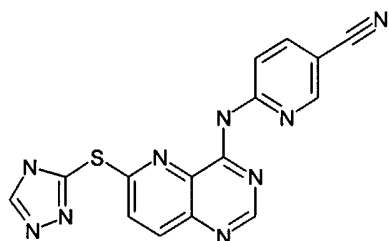
3-イルスルファニル)ピリド(3, 2-d)ピリミジン-4-イル-アミン

実施例65の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3-アミノオキサゾール及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.37 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, s)

10 ESI-MS (m/e) : 313 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例66



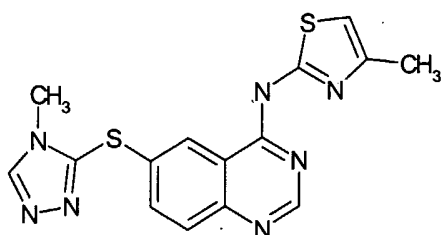
6- {[6-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}ニコチノニトリル

15 実施例66の化合物は、3-メルカプト-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、2-アミノ-5-シアノーピリジン及び4, 6-ジクロロピリド[3, 2-d]ピリミジンを用いて、実施例31と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72-7.75 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.39-8.41 (1H, m), 8.80 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.85-8.93 (2H, m), 9.62 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 348 $[\text{M}+\text{H}]$

実施例67



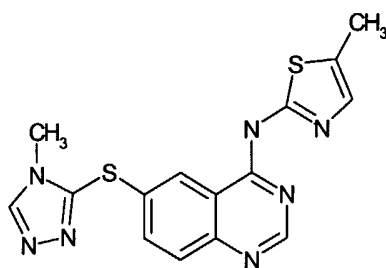
(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2,
4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 67 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4] トリア
 5 ザール、2-アミノ-4-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2.40 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 6.55 (1H, s), 7.64 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),
 10 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 354 $[M+H]^+$

実施例 68



(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 6 - (4-メチル-1, 2,
 15 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル-アミン

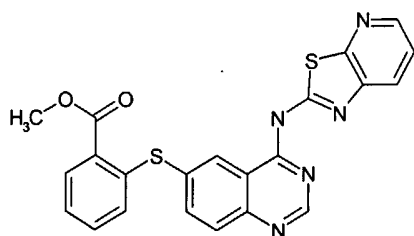
実施例 68 の化合物は、3-メルカプト-4-メチル-[1, 2, 4] トリア
 ザール、2-アミノ-5-メチル-1, 3-チアゾール及び4-クロロ-6-
 ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれ
 らと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 2.43 (3H, s), 3.65 (3H, s),
 20 7.13 (1H, s), 7.62 (2H, brs), 8.25 (1H, brs),

8. 31 (1H, s), 8. 46 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 354 [M+H]⁺

実施例 69



5 6-(メチルベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

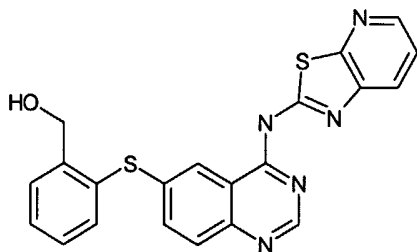
実施例 69 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸メチル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

10 ることにより製造した。

¹ H N M R (C D ₃ O D) δ : 3. 99 (3H, s), 6. 96 (1H, d, J = 8. 4 H z), 7. 23-7. 27 (1H, m), 7. 32-7. 36 (1H, m), 7. 44-7. 48 (1H, m), 7. 91 (1H, b r s), 8. 02-8. 08 (4H, m), 8. 45-8. 46 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 446 [M+H]⁺

実施例 70



6-(2-ヒドロキシメチルフェニルスルファニル)-チアゾロ[5,4-b]

20 ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 70 の化合物は、2-ヒドロキシメチル-チオフェノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを

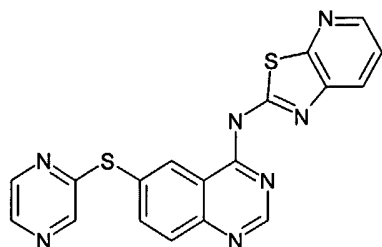
用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4. 8 3 (2H, s) , 7. 3 2 (1H, t, J = 7. 2 Hz) , 7. 4 6 – 7. 4 8 (3H, m) , 7. 5 7 (1H, d, J = 8. 4 Hz) , 7. 6 7 (1H, d, J = 7. 2 Hz) , 7. 7 2 (1H, d, J = 8. 4 Hz) , 8. 0 4 (1H, b r s) , 8. 3 7 (1H, b r s) , 8. 4 3 (1H, b r s) , 8. 6 7 (1H, b r s)

E S I – M S (m/e) : 4 1 8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 1

10



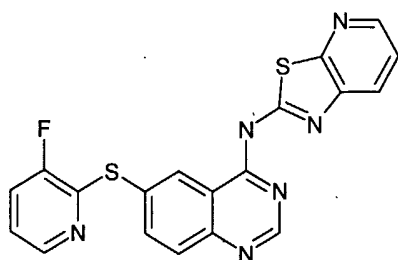
6 – (ピラジン – 2 – イルスルファニル) – チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イルキナゾリン – 4 – イル – アミン

15 実施例 7 1 の化合物は、2 – メルカプト – ピラジン、チアゾロ [5, 4 – b] ピリジン – 2 – イル – アミン及び 4 – クロロ – 6 – ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 7. 5 1 – 7. 5 4 (1H, m) , 7. 9 7 (1H, b r s) , 8. 0 7 – 8. 3 4 (3H, m) , 8. 4 8 – 8. 5 2 (3H, m) , 8. 6 0 (1H, d, J = 1. 6 Hz) , 8. 9 9 (1H, b r s)

20 E S I – M S (m/e) : 3 9 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 2



6- (3-フルオロピリジン-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

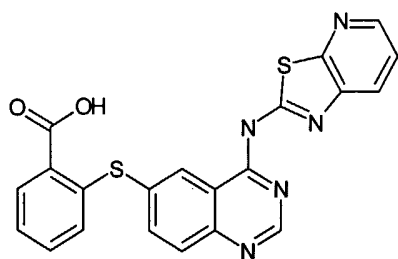
実施例 7 2 の化合物は、3-フルオロ-2-メルカプト-ピリジン、チアゾロ

- 5 [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4, 6-ジクロロ-ピリド [3, 2-d] ピリミジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7. 21-7. 25 (1H, m), 7. 43-7. 48 (3H, m), 7. 86-7. 96 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J = 7. 2 Hz), 8. 21-8. 24 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 73 (1H, d, J = 1. 6 Hz)

ESI-MS (m/e) : 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7 3



- 15 6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 7 3 の化合物は、2-メルカプト-安息香酸、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせること

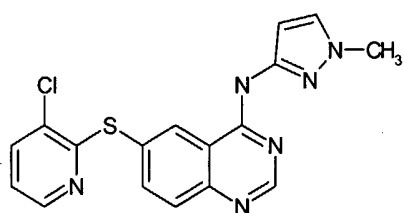
20 により製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 6. 89 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 28

(1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{ Hz}$), 7.95–8.08 (4H, m), 8.52 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.90 (1H, br s), 9.13 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 432 $[M+H]^+$

実施例 7 4



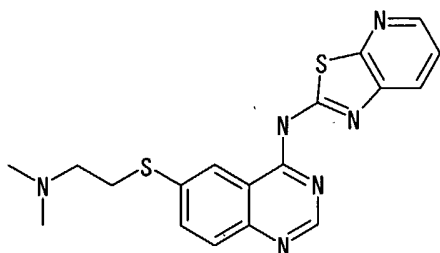
6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例 7 4 の化合物は、3-クロロ-2-メルカプト-ピリジン、3-アミノ-1-メチルピラゾール及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.07–7.10 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.69 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 369 $[M+H]^+$

実施例 7 5



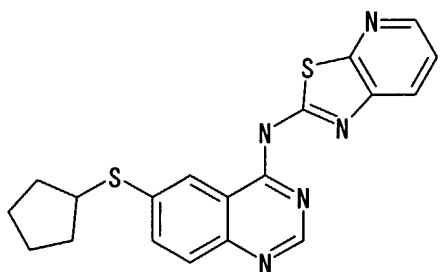
[6-(2-(ジメチルアミノエチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 75 の化合物は、2-(ジメチルアミノ)エタノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.86 (6H, s), 3.36-3.38 (2H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=4.0$, 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.69 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 76



[6-(シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

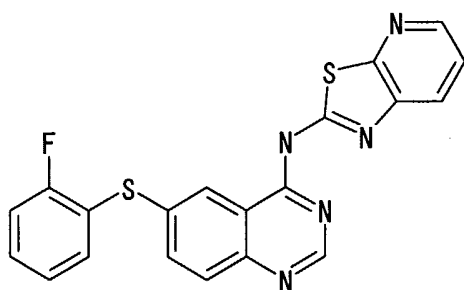
実施例 76 の化合物は、シクロペンタンチオール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施

例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1. 57–1. 78 (6H, m), 2. 19–2. 23 (2H, m), 4. 04–4. 07 (1H, m), 7. 53–7. 57 (1H, m), 7. 83–7. 88 (2H, m), 8. 11–8. 14 (1H, m), 8. 49–8. 51 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 94 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 [M+H]⁺

実施例 77



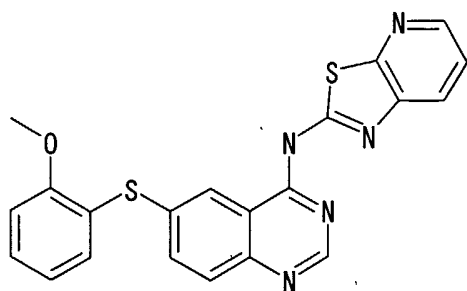
10 [6-(2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 77 の化合物は、2-フルオロ-チオフェノール、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7. 26–7. 30 (1H, m), 7. 36–7. 41 (1H, m), 7. 46–7. 52 (3H, m), 7. 56–7. 84 (2H, m), 8. 04–8. 09 (1H, m), 8. 45–8. 50 (1H, m), 8. 72–8. 88 (1H, m), 8. 93 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 406 [M+H]⁺

20 実施例 78



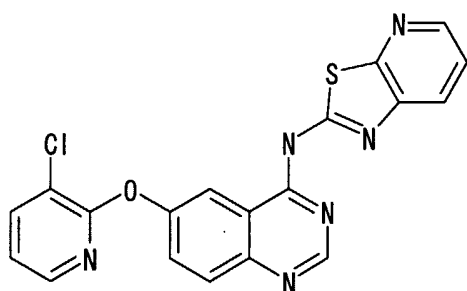
[6-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 78 の化合物は、2-メトキシ-チオフェノール、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.83 (3H, s), 6.99–7.03 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.40–7.44 (1H, m), 7.52–7.58 (1H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 7.82–7.88 (1H, m), 8.06–8.12 (1H, m), 8.48–8.54 (1H, m), 8.72–8.78 (1H, m), 8.92–8.99 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 79



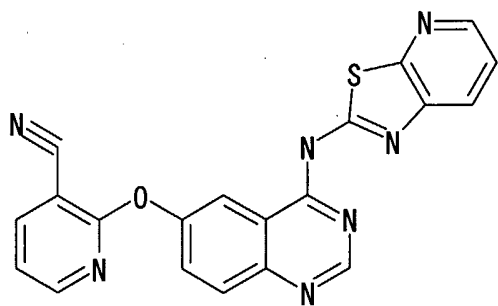
15 [6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 79 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用い

て、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO) δ 7.30 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.08-8.10 (1H, m), 8.15-8.20 (2H, m), 8.51 (1H, dd, J=1.2, 4.8 Hz), 8.55 (1H, s), 9.00 (1H, s)
ESI-MS (m/e) : 407 [M+H]⁺

实施例 80



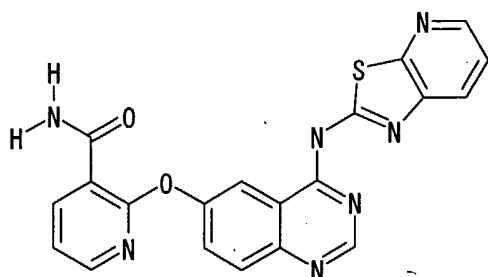
10 [6-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 80 の化合物は、3-シアノ-2-クロロピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び 4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.41 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.94–8.02 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m), 8.44 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s), 8.98 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 398 $[M+H]^+$

实施例 8 1



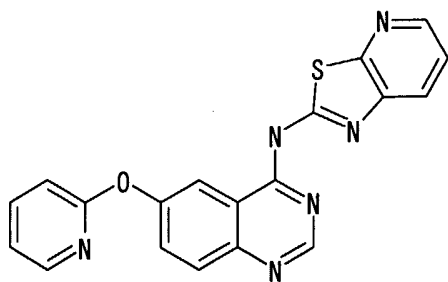
[6 - (3 - カルボキサミドピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン

実施例 81 の化合物は、3 - カルバモイル - 2 - クロロピリジン、チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン及び 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.30 - 7.33 (1H, m), 7.44 - 7.49 (1H, m), 7.80 - 7.87 (2H, m), 7.90 - 7.97 (2H, m), 7.99 - 8.04 (1H, m), 8.23 - 8.27 (2H, m), 8.40 - 8.44 (1H, m), 8.50 - 8.56 (1H, m), 8.84 - 8.90 (1H, m)

ESI-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

実施例 82



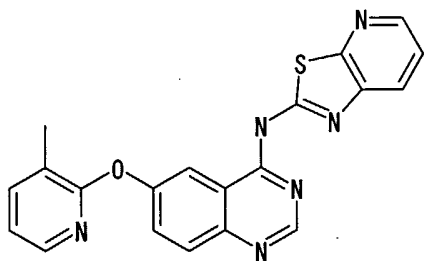
[6 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン

実施例 82 の化合物は、2 - フルオロピリジン、チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル - アミン及び 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシ - キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる

ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.24–7.27 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.96–8.00 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m),
5 8.22–8.24 (1H, m), 8.50–8.51 (2H, m), 8.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$



実施例 83

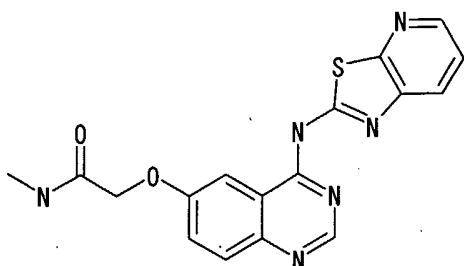
[6-(3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チ
10 アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン

実施例 83 の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.45 (3H, s), 7.19–7.22 (1H, m), 7.59–7.62 (1H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.93–7.95 (2H, m), 8.03–8.06 (2H, m), 8.34–8.35 (1H, m), 8.58–8.59 (1H, m), 9.10 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 84



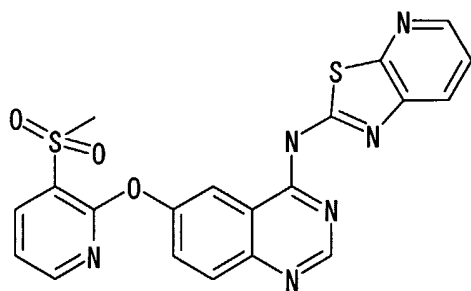
[6-(メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 84 の化合物は、2-ヒドロキシ-N-メチル-アセトアミド、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び 4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.73 (3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 4.72 (2H, s), 7.55 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{ Hz}$), 7.71-7.74 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.12-8.13 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 8.92 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 85



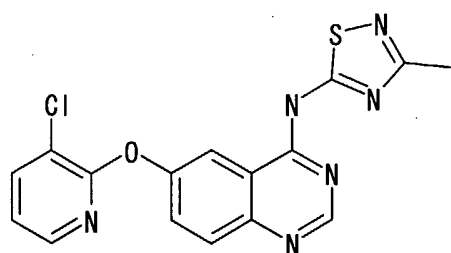
[6-(3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

実施例 85 の化合物は、2-クロロ-3-メチルスルホニルピリジン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.55 (3H, s), 7.49–7.55 (2H, m), 7.96–8.10 (3H, m), 8.44 (1H, dd, $J=2.0$, 7.6 Hz), 8.48–8.51 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.01 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 86



[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 86 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、5-アミノ-3-メチル-

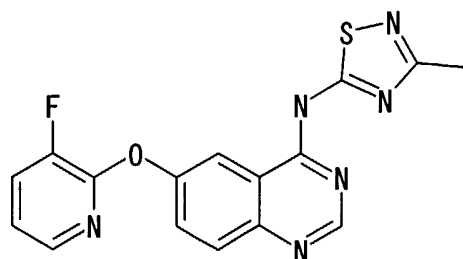
10 [1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (3H, s), 7.09–7.12 (1H, m), 7.76–7.78 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 8.

15 04–8.08 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.98 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 87



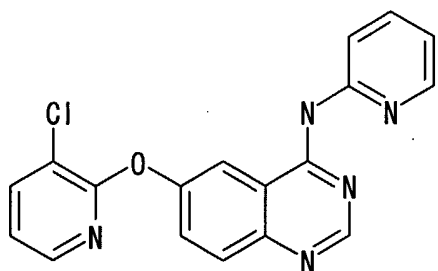
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

実施例 87 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、5-アミノ-3-
 5 メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナ
 ズリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法
 とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.56 (3H, s), 7.12-7.16 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 88



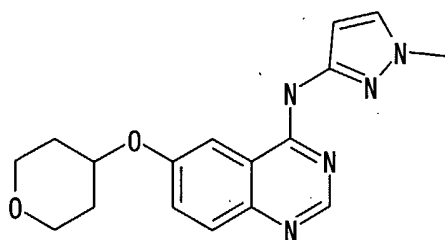
[6-(3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-
ピリジン-2-イル-アミン

15 実施例の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、2-アミノピリジン及び4-ク
 ロロ-6-ヒドロキシ-キナズリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに
 準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (1H, dd, $J=7.6$, 4.9 Hz), 7.25-7.25 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.
 20 49-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, dd, $J=9.2$, 2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, $J=7.6$, 1.8 Hz), 8.07-8.10
 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.78 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 89



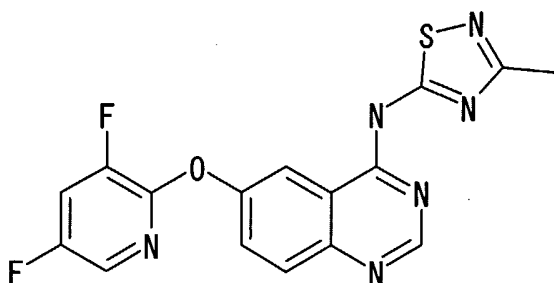
[6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例 89 の化合物は、4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-2H-フラン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.79-1.82 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.97-4.03 (2H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.39-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 [M+H]⁺

15 実施例 90



[6-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - 3-メチル-[1,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

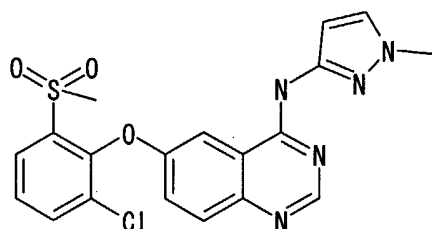
実施例 90 の化合物は、2,3,5-トリフルオロピリジン、5-アミノ-3-

メチルー [1, 2, 4] チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.47–7.49 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例91



10 [6-(2-クロロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチルー1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

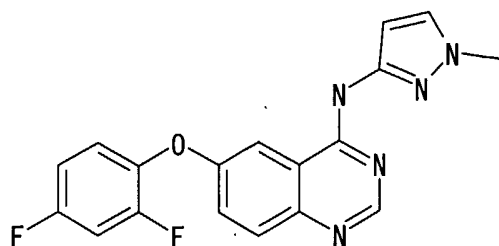
実施例91の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-メチルスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-メチルー1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと

15 常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.45–7.55 (2H, m), 7.79 (2H, dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例92



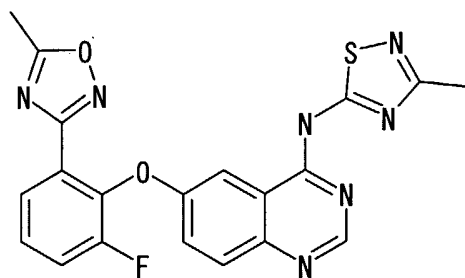
[6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 実施例 9 2 の化合物は、1, 2, 4-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.86-7.00 (3H, m), 7.19-7.34 (2H, m), 7.57-7.7.95 (3H, m), 8.77 (1H, s)

10. ESI-MS (m/e): 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 3



[6-(2-フルオロ-6-(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イル-アミン

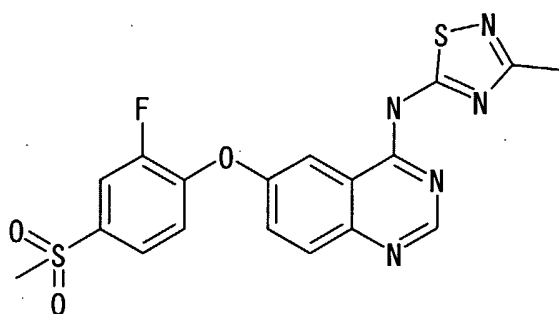
- 15 実施例 9 3 の化合物は、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造

した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 6.68–6.70 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 6.98–7.00 (1H, m), 7.07–7.09 (1H, m), 7.14–7.15 (1H, m), 7.99 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 4



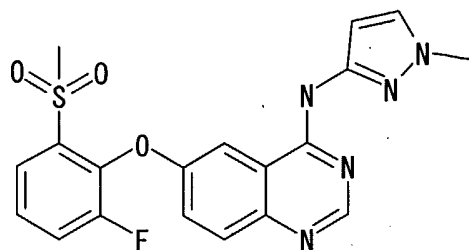
[6-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル-アミン

- 10 実施例 9 4 の化合物は、1,2-ジフルオロ-4-メタンスルホニルベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.33–7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 7.81–7.83 (1H, m), 7.88–7.91 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 5



[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

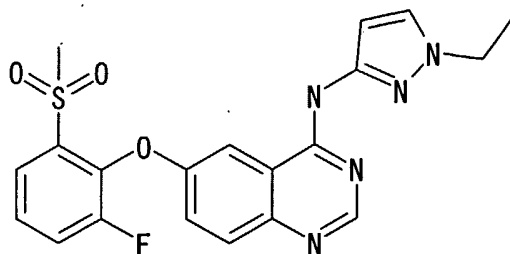
1, 2-ジフルオロ-3-ヨードベンゼン 1.70 g (7.08 mmol)、メタンスルホン酸ナトリウム 2.17 g (21.2 mmol) とヨウ化銅 4.03 g (21.2 mmol) を N, N-ジメチルアセトアミド (50 ml) 中、111 度で 20 時間加熱撹拌した。反応液をろ別後、ろ液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) により精製し、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 987 mg (収率：72%) を無色透明溶液として得た。

tert-ブトキシカリウム 320 mg (2.857 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (24 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール 250 mg (1.033 mmol) 及び得られたスルホン体 424 mg (2.219 mmol) を加えた後、77 度で 12 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% TFA 含有水：アセトニトリル=90：10→10：90) により精製し、表題化合物 120 mg (収率：28%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.32 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.51-7.54 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93-7.95 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.76 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 414 $[M+H]^+$

実施例 9 6



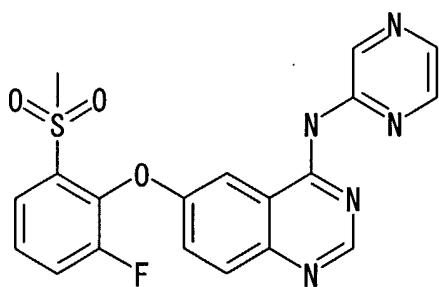
[6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 9 6 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、3-アミノ-1-エチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.30 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.49-7.57 (3H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 428 $[M+H]^+$

実施例 9 7



- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン

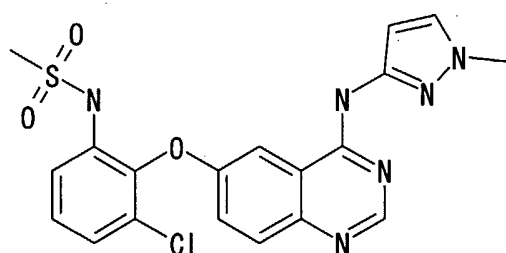
実施例 9 7 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン、2-アミノピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実

施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 31 (3H, s), 7. 48–7. 53 (3H, m), 7. 85–7. 96 (3H, m), 8. 31–8. 34 (2H, m),
5 8. 57 (1H, s), 9. 31 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9 8



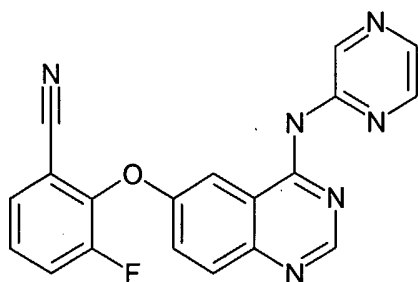
[6-(2-クロロ-6-(メタンスルホニルアミノ)フェノキシ)-キナゾリ
ン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

10 実施例 9 8 の化合物は、N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンスル
ホニアミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-
ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法
又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 95 (3H, s), 3. 82 (3H,
15 s), 6. 74 (1H, s), 7. 40–7. 42 (1H, m), 7. 47–7.
49 (1H, m), 7. 60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 70–7. 7
2 (2H, m), 7. 87 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7. 96 (1H,
s), 8. 79 (1H, s), 9. 71 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 9 9



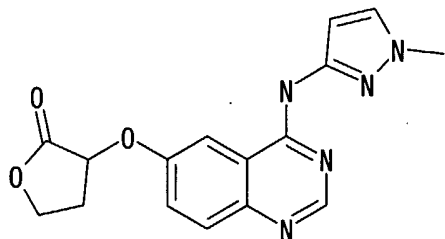
3-フルオロ-2-({4-[(ピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 3.50 g (15.8 mmol) のトルエン溶液 (180 ml) に 2-アミノピラジン 2.20 g (23.7 mmol)、2,2-ビスジフェニルホスフィノ-1,1-ビナフチル 0.49 g (0.8 mmol)、炭酸セシウム 10.2 g (31.5 mmol)、及びトリスジベンジリデンアセトンパラジウム 0.82 g (0.8 mmol) を加えた後、111度で20時間攪拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え30分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル溶液で攪拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-(ピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1.63 g (収率: 43%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 89 mg (0.75 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 60 mg (0.25 mmol) 及び 1,2-ジフルオロベンゾニトリル 105 mg (0.75 mmol) を加えた後、室温で45分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ- (クロロホルム: メタノール = 9:1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率: 40%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.57-7.59 (1H, m), 7.87-7.92 (4H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 8.43-8.43 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 9.55 (1H, s), 10.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 359 $[M+H]^+$

実施例 100



[6-(ブチラクトン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

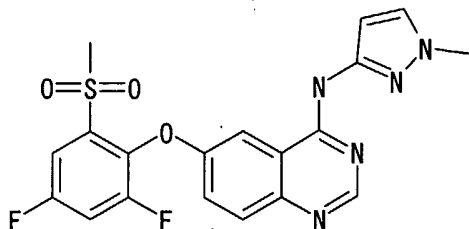
- 4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリン 77 mg (0.43 mmol)、2-
 5 ヒドロキシ-ブチラクトン 131 mg (1.28 mmol) 及びトリフェニル
 ホスフィン 336 mg (1.28 mmol) を THF 7 ml に溶解し、ジエチル
 アゾジカルボキシレート 558 mg (1.28 mmol) を室温で加えた。反応
 液をさらに室温で 10 時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有
 機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 10 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) により精製し、4-クロロ-6-(ブチラ
 クトン-2-イルオキシ)-キナゾリンを得た。

- 得られたクロロ体と 1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン 60 mg (0.
 147 mmol) をフェノール (0.2 ml) 中、140 度で 30 分間加熱攪拌
 した。反応液にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し
 15 た。有機層を乾燥、濃縮した後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0.1% T
 FA 含有水：アセトニトリル=90：10→10：90) により精製し表題化合
 物を 1 mg (収率：1%) を黄色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39–2.44 (1H, m), 2.95–2.
 96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.39–4.46 (1H, m),
 20 4.51–4.53 (1H, m), 5.35–5.38 (1H, m), 6.7
 3–6.75 (1H, m), 7.32–7.33 (1H, m), 7.52–7.
 53 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H,
 s), 8.51 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 326 $[M+H]^+$

実施例 101



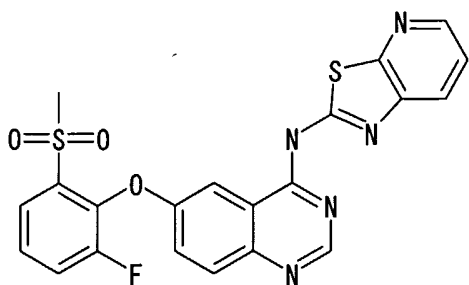
[6-(2,4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 101 の化合物は、1,2,5-トリフルオロ-6-(メタンスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.69 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.97-7.99 (2H, m), 8.15-8.17 (2H, m), 8.33-8.36 (2H, m), 9.08 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 432 $[M+H]^+$

実施例 102



- 15 [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン

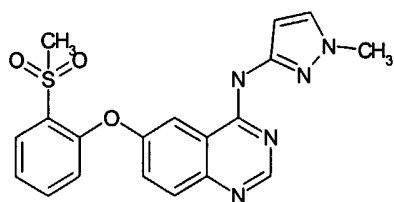
tert -ブトキシカリウム 120 mg (0.61 mmol) の N,N -ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に (6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イ

ル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン 100 mg (0.34 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 116 mg (0.61 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) により精製し、
 5 表題化合物 81 mg (収率 : 51%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 3.41 (3H, s), 7.47-7.48 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.92-7.97 (5H, m), 8.43-8.44 (1H, m), 8.87 (1H, s)
 10

ESI-MS (m/e) : 468 [M+H]⁺

実施例 103



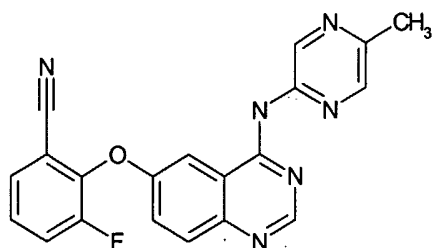
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン
 15

実施例 103 の化合物は、2-メチルスルホニルフルオロベンゼン、及びを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) δ : 3.39 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.54 (1H, s)
 20

ESI-MS (m/e) : 396 [M+H]⁺
 25

実施例 104



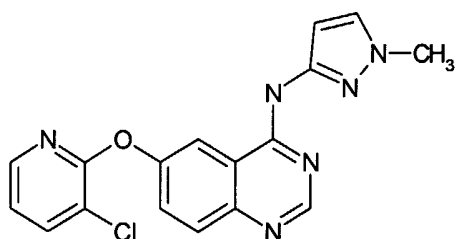
3-フルオロ-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

実施例157の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、2-アミノ-5-メチルピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ : 2.49 (3H, s), 7.59-7.61 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m), 9.28 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 373 [M+H]⁺

実施例105



6-((3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

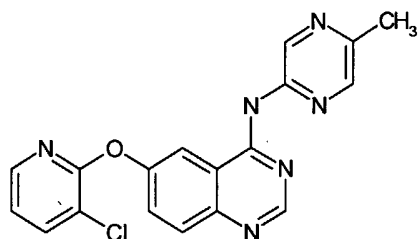
水素化ナトリウム (含60%) 33mg (1.375mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (7ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール80mg (0.332mmol) 及び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル147mg (0.993mmol) を加えた後、130度で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽

出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール＝9：1）により精製し、表題化合物60mg（収率：51%）を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.79 (1H, m),
 5 7.09–7.12 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.86–7.90 (2H, m), 8.04 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.59 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例106



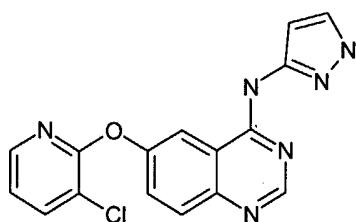
6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例106の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノ-5-メチル
 15 ピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.58 (3H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 20 7.91 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例107



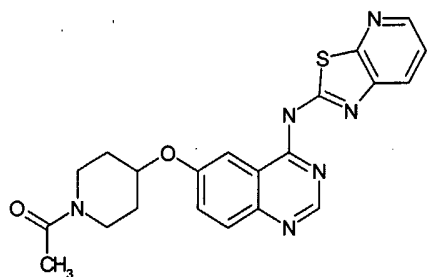
6-(3-クロロピリジン-2-イル)スルファニル-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例107の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.12-7.16 (1H, m), 7.59 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.62 (1H, br s)

ESI-MS (m/e) : 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例108



15

6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

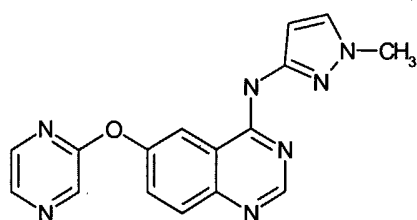
実施例108の化合物は、4-ヒドロキシ-1-アセチルピペリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.

1 9 (2H, m) , 3. 5 4-3. 6 9 (2H, m) , 3. 7 9-4. 6 8 (2
H, m) , 4. 8 7-4. 9 1 (1H, m) , 7. 4 1-7. 4 4 (1H, m) ,
7. 5 1 (1H, d, J=8. 0 Hz) , 7. 7 8 (1H, d, J=8. 0 Hz)
z) , 7. 9 7 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 8. 0 3 (1H, d, J=7.
5 2 Hz) , 8. 3 9 (1H, dd, J=4. 8, 1. 2 Hz) , 8. 6 6 (1H,
b r s)

E S I-MS (m/e) : 4 2 1 [M+H]⁺

実施例 1 0 9



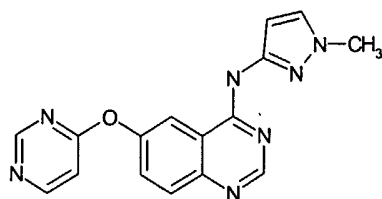
10 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イル
オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 1 0 9 の化合物は、2-クロロピラジン、3-アミノ-1-メチル-1
H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 9
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
15 り製造した。

¹ H NMR (CD₃ OD) δ : 3. 8 8 (3H, s) , 6. 8 3 (1H, d, J
=2. 4 Hz) , 7. 4 6 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 7. 6 7 (1H, d
d, J=8. 8, 2. 4 Hz) , 7. 9 1 (1H, d, J=8. 8 Hz) , 8.
1 3 (1H, d, J=2. 4 Hz) , 8. 1 7-8. 1 8 (1H, m) , 8. 3
20 4 (1H, d, J=2. 8 Hz) , 8. 5 3 (1H, d, J=1. 2 Hz) , 8.
6 5 (1H, s)

E S I-MS (m/e) : 3 2 0 [M+H]⁺

実施例 1 1 0



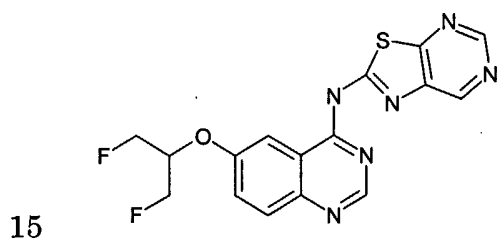
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例110の化合物は、4-クロロピリミジン、3-アミノ-1-メチル-1
5 H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例9
5と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.46 (1H, br s), 7.
10 66 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.16 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.64-8.66 (2H, m), 8.
75 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例111



6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1,3]チア
ゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン

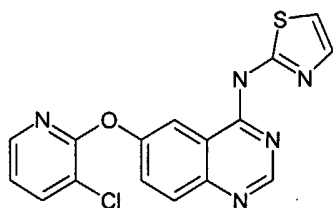
実施例111の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エタノール、
チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-アミン及び4-クロロ-6-ヒド
20 ロキシキナゾリンを用いて、実施例22と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.71-4.82 (2H, m), 4.83-4.
91 (2H, m), 5.05-5.14 (1H, m), 7.61-7.64 (1

H, m), 7.07–7.10 (1H, m), 7.83 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.80 (1H, brs), 8.94 (1H, s), 9.04 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 375 $[M+H]^+$

5 実施例112



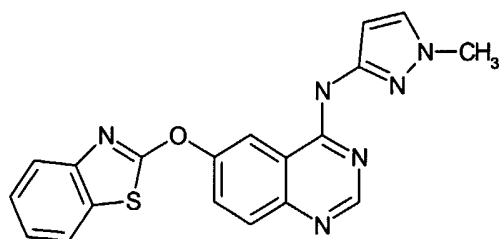
6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン (1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

- 10 実施例112の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、2-アミノチアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.08–7.13 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.69–7.74 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J=6.0, 2.0$ Hz), 7.91–7.94 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 2.0$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=2.8$ Hz)

ESI-MS (m/e): 356 $[M+H]^+$

実施例113



20

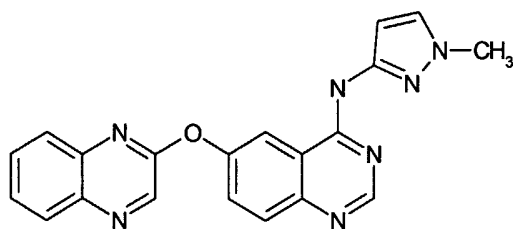
6-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 113 の化合物は、2-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキノズリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3. 87 (3H, s), 6. 86 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 34 (1H, t, J = 8. 4 Hz), 7. 41–7. 46 (2H, m), 7. 74 (1H, t, J = 8. 4 Hz), 7. 84 (1H, dd, J = 8. 8, 2. 8 Hz), 7. 95 (1H, d, J = 8. 8 Hz), 8. 33 (1H, d, J = 2. 8 Hz), 8. 68 (1H, s)

- 10 ESI-MS (m/e) : 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 114



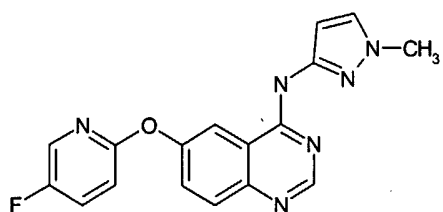
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キノズリン-2-イルオキシ)キノズリン-4-イル-アミン

- 15 実施例 114 の化合物は、2-クロロキノズリン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキノズリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3. 86 (3H, s), 6. 82 (1H, br s), 7. 45 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 57–7. 79 (3H, m), 7. 90–7. 95 (1H, m), 8. 06–8. 09 (1H, m), 8. 24 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 8. 65 (1H, br s), 8. 78 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 実施例 115



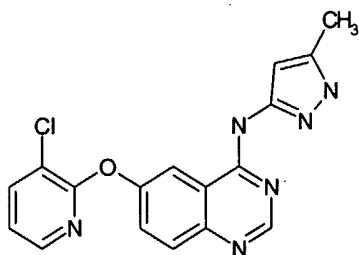
6-[(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 115 の化合物は、2, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチ
5 ルピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 9
5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることによ
り製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.78 (1H, d, J
= 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.48
10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 7.86
(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.
06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 116



15

6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(5-メチル-1H-
ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

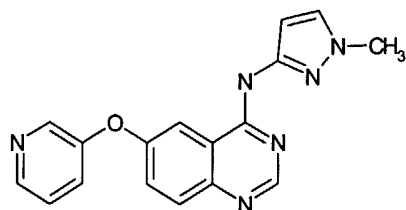
実施例 116 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-5-メチ
ル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、
20 実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.33 (3H, s), 7.09-7.12 (1

H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=5.2, 2.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 353 $[M+H]^+$

5 実施例 117



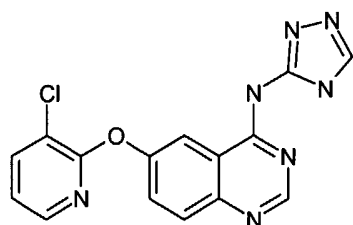
N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリジン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 117 の化合物は、3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.87-7.90 (2H, m), 8.39 (1H, dd, $J=4.4, 1.2$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 319 $[M+H]^+$

実施例 118



20

6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

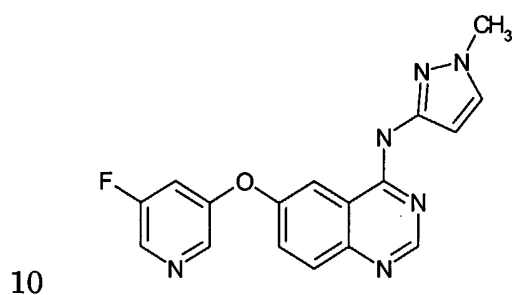
実施例 118 の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-4H-[1,

2, 4] トリアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、
実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.10–7.13 (1H, m), 7.69 (2
5 H, br), 7.88 (2H, br), 7.90 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.22 (1H,
d, $J=2.4\text{ Hz}$)

ESI-MS (m/e) : 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例119



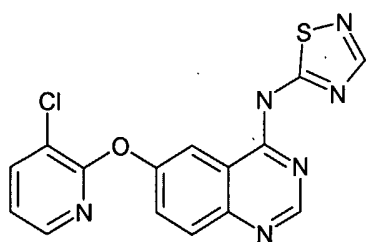
6-[(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1
H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例119の化合物は、3, 5-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチ
ル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、
15 実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (1H, s), 6.74 (1H, d, J
=2.4 Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.51 (1H, d, J
2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.90
20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.
29–8.30 (2H, m), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例120



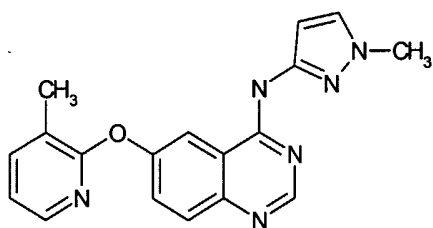
6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[1,2,4]-チア
ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例120の化合物は、2,3-ジクロロピリジン、3-アミノ-[1,2,
5 4]チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実
施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるこ
とにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 7.14-7.18 (1H, m), 7.74-7.
77 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, d, J
10 =8.4Hz), 8.05-8.06 (1H, m), 8.33-8.34 (1H,
m), 8.36 (1H, d, J=1.6Hz), 8.91 (1H, d, J=1.
2Hz)

ESI-MS (m/e) : 357 [M+H]⁺

実施例121



15

N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[(3-メチルピリジ
ン-2-イル)オキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

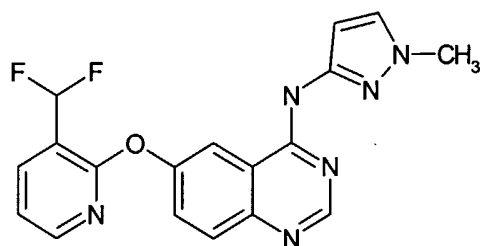
実施例121の化合物は、2-クロロ-3-メチルピリジン、3-アミノ-1-
メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用い
20 て、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わ
せることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 2.42 (3H, s), 3.87 (3H, s),
6.82 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.

4.6 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=7.2, 1.6$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96–7.99 (2H, m), 8.61 (1H, s)

5 ESI-MS (m/e) : 333 $[M+H]^+$

実施例 122



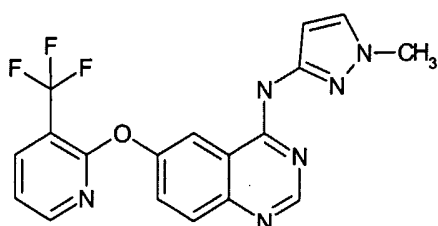
6-{[3-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

10 実施例 122 の化合物は、2-クロロ-3-(ジフルオロメチル)ピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.86 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 7.20–7.24 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06–8.09 (2H, m), 8.22–8.24 (1H, m), 8.66 (1H, s)

20 ESI-MS (m/e) : 369 $[M+H]^+$

実施例 123



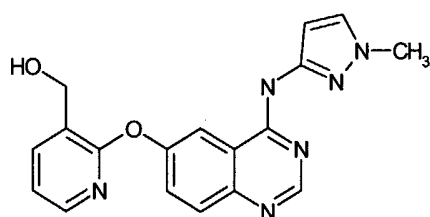
N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ
ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン

実施例123の化合物は、2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ピリジン、
 3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-
 5 キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと
 常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.87 (3H, s), 6.89 (1H, br s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.42 (1H, br s), 7.66
 (1H, d, J=8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.
 10 07-8.11 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=3.6Hz), 8.6
 7 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 387 [M+H]⁺

実施例124



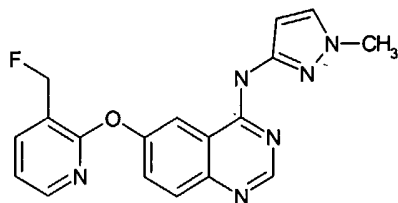
15 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール

実施例124の化合物は、2-クロロ-3-ヒドロキシメチルピリジン、3-ア
 ミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾ
 リンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と
 20 を組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.87 (3H, s), 4.85 (2H, s),
 6.81 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.
 44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.0, 2.
 0Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, dd, J
 25 =6.4, 2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03
 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz), 8.62 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 349 $[M+H]^+$

実施例 125



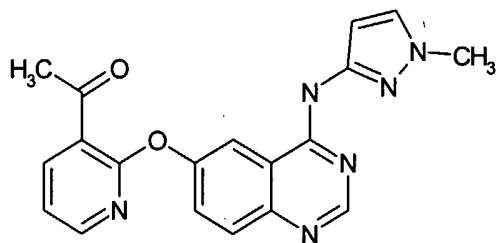
- 5 6-{[3-(2-フルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 125 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロメチルピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (1H, s), 5.64 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.16-7.19 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 351 $[M+H]^+$

実施例 126



- 20 1-[2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ピリジン-3-イル]エタノン

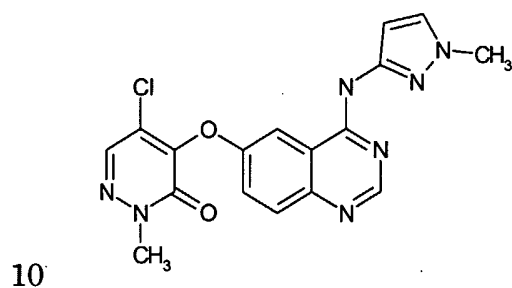
実施例 126 の化合物は、3-アセチル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを

用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.83 (3H, s), 3.88 (3H, s),
6.87 (1H, br), 7.20–7.24 (1H, m), 7.43 (1H,
5 d, $J=2.4\text{ Hz}$); 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1
H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.2
6–8.30 (2H, m), 8.63 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 127



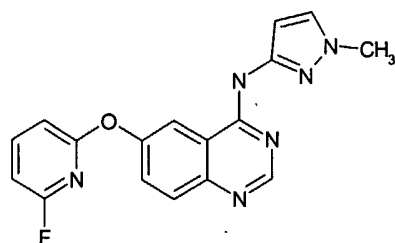
5-クロロ-2-メチル-4-({ 4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-
3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジシン-3 (2H) -
オン

実施例 127 の化合物は、4, 5-ジクロロ-2-メチル-3 (2H) ピリダジ
15 ノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロ
キシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこ
れらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s),
6.83 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
20 z), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d,
 $J=2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.99 (1H,
s), 8.60 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 128



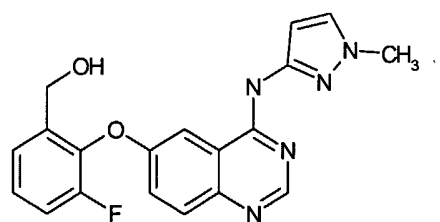
6-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例128の化合物は、2, 6-ジフルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、
5 実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.89 (3H, s), 6.74 (1H, dd, $J=8.0, 2.4\text{ Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.91
10 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.89-7.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.62 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例129



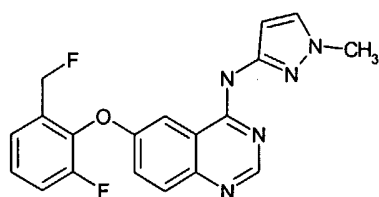
[3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)フェニル]メタノール

実施例129の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを
20 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, br), 7.14–7.19 (1H, m), 7.27–7.33 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.41–7.44 (2H, m), 7.56 (2H, br), 7.79 (1H, br), 8.55 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例130



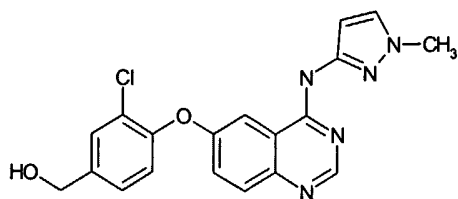
6-[[2-fluoro-6-(fluoromethyl)phenoxy]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)]-4-aminopyrimidin-2(1H)-one

実施例130の化合物は、1,2-ジフルオロ-3-(フルオロメチル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.25–7.42 (4H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例131



6-[[4-chloro-3-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)phenoxy]-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)]-4-aminopyrimidin-2(1H)-one

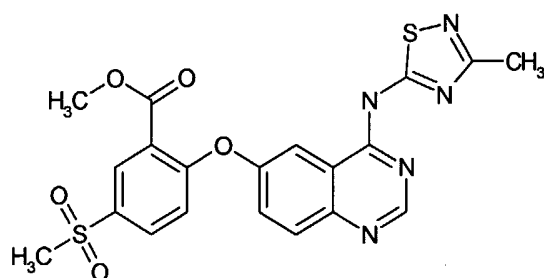
ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール

実施例 131 の化合物は、4-フルオロ-3-クロロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.87 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.80 (1H, br), 7.13 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.66 (1H, br), 7.83 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 132



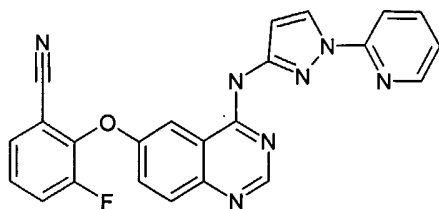
メチル-5-(メチルスルホニル)-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート

実施例 132 の化合物は、2-フルオロ-5-メチルスルホニル-安息香酸メチルエステル、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.55 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.95 (1H, s)

E S I - M S (m/e) : 472 [M+H]⁺

実施例 133



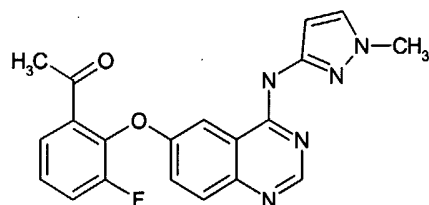
- 3-フルオロ-2- ({ 4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-
5 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル

実施例 133 の化合物は、2, 3-ジフルオロベンゾニトリル、3-アミノ-1- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

- 10 ¹ H N M R (C D₃ O D) δ : 7. 23-7. 26 (2 H, m) , 7. 47-7. 51 (1 H, m) , 7. 43 (1 H, d, J=2. 0 H z) , 7. 69 (1 H, d d, 8. 0, 1. 6 H z) , 7. 60-7. 67 (4 H, m) , 7. 84-7. 90 (2 H, s) , 7. 93 (1 H, d, J=2. 8 H z) , 8. 41 (1 H, d, J=5. 2 H z) , 8. 52 (1 H, d, J=2. 8 H z) , 8. 66 (1
15 H, s)

E S I - M S (m/e) : 424 [M+H]⁺

実施例 134



- 1- [3-フルオロ-2- ({ 4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イ
20 ル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン

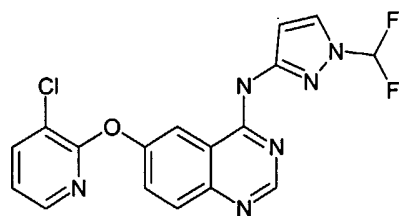
実施例 134 の化合物は、1- (2, 3-ジフルオロフェニル) エタノン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法

とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.60 (3H, s), 3.85 (3H, s),
6.85 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.37–7.43 (3H, m), 7.
55 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.$
5 8 Hz), 7.69–7.71 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.8$
Hz), 8.61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 135



10 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-[1-(ジフルオロメ
チル)-1H-ピラゾール-3-イル]キナゾリン-4-イル-アミン

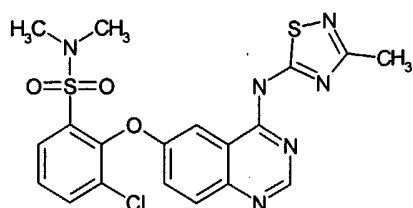
実施例 135 の化合物は、2, 3-ジクロロピリジン、3-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを

15 組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.12–7.15 (1H, m), 7.21 (1
H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.70
(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.90–7.94 (3H, m),
8.04 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=$
20 2.4 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 136



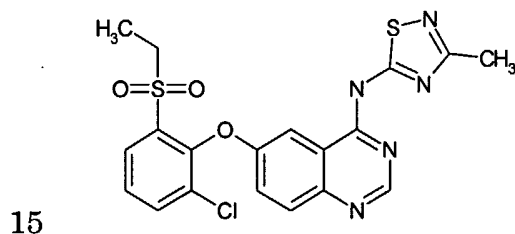
3-クロロ-N, N-ジメチル-2-({4-[(3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド

実施例 136 の化合物は、2, 3-ジクロロ-N, N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.54 (3H, s), 2.92 (6H, s), 7.53 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8$, 2.8 Hz), 7.76 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J=8.0$, 1.2 Hz), 8.89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 137



6-[2-クロロ-6-(エチルスルホニル)フェノキシ]-N-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

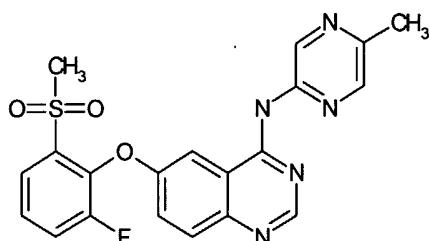
実施例 137 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(エタンスルホニル)ベンゼン、5-アミノ-3-メチル-[1, 2, 4]-チアジアゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.54 (3H, s), 3.47 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.56 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=$

8. 0, 1. 6 Hz), 8. 89 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 356 [M+H]⁺

実施例 138



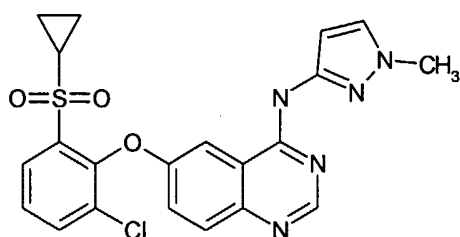
- 5 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(5-メチルピラジニン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン
- 4-クロロ-6-アセテート-キナゾリン 2. 70 g (12. 0 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に 5-メチルピラジニン-2-アミン 1. 70 g (15. 6 mmol)、2, 2-ビスジフェニルホスフィノー 1, 1-ビナフチル 0. 37 g (0. 6 mmol)、炭酸セシウム 7. 80 g (24. 0 mmol)、及び
- 10 トリスジベンジリデンアセトンパラジウムを加えた後、111度で18時間撹拌した。反応液をろ別後、ろ液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣にテトロヒドロフラン 100 ml とメタノール 100 ml を加えた溶液にアンモニア水 10 ml を加え30分間撹拌した。反応溶液
- 15 を濃縮後、得られた残渣をメタノール溶液で一晩撹拌した後、反応溶液をろ別し残渣を乾燥し、6-ヒドロキシ-N-(5-メチルピラジニン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミンを 1. 30 g (収率: 42%) を黄色固体として得た
- tert-ブトキシカリウム 57 mg (0. 50 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (3 ml) に得られたヒドロキシ体 50 mg (0. 20 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-3-メタンスルホニルベンゼン 94 mg (0. 50 mmol) を加えた後、77度で4時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣を逆相分取 HPLC (0. 1% TFA 含有水: アセトニトリル = 90: 10 → 10: 90) により精製し表題化合物 24 mg (収率: 29%) を黄色固体として得た。
- 25 ¹H NMR (CD₃OD) δ: 2. 56 (3H, s), 3. 34 (3H, s),

7. 54–7. 70 (3H, m), 7. 90–7. 95 (3H, m), 8. 27
(1H, s), 8. 70 (1H, s), 9. 61 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 426 [M+H]⁺

実施例 139

5



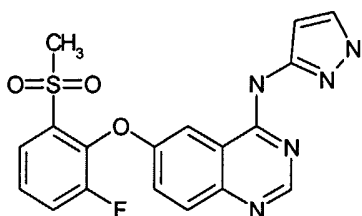
6-[2-クロロ-6-(シクロプロピルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 139 の化合物は、1, 2-ジクロロ-3-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び 4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CD₃OD) δ : 1. 10–1. 13 (2H, m), 1. 28–1. 31 (2H, m), 2. 97–3. 03 (1H, m), 3. 85 (3H, s), 6. 71 (1H, br), 7. 47–7. 55 (3H, m), 7. 68 (1H, br s), 7. 84–7. 87 (2H, m), 7. 98 (1H, dd, J=8. 8, 1. 6 Hz), 8. 54 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 456 [M+H]⁺

実施例 140



6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

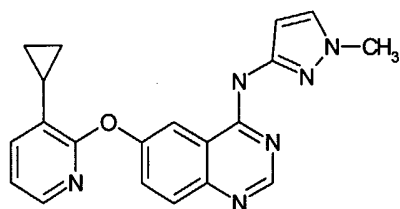
実施例 140 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベン

ゼン、3-アミノ-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.35 (3H, s), 7.48–7.58 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, br s), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例141



10

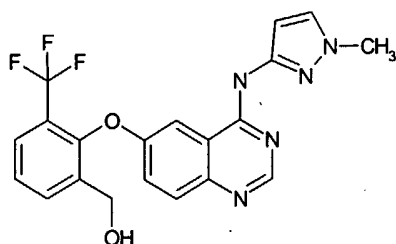
6-[[3-シクロプロピルピリジン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例141の化合物は、3-シクロプロピル-2-クロロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.79–0.89 (2H, m), 1.03–1.08 (2H, m), 2.21–2.25 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.77 (1H, br s), 7.06–7.09 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, br s), 7.63 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例142



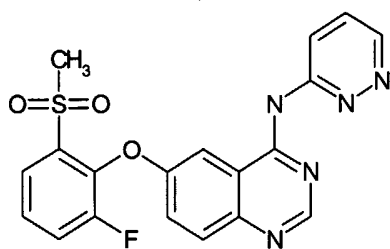
[2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
リン-6-イル} オキシ) -3-(トリフルオロメチル) フェニル] メタノール

実施例 142 の化合物は、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-ベンゼ
 5 ンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-
 6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s),
 6.77 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.41-7.52 (4H, m), 7.
 10 72 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.8 Hz),
 7.93 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.56 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 416 [M+H]⁺

実施例 143



15 6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-ピリダジ
ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン

実施例 143 の化合物は、1,2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベン
 ゼン、3-アミノ-ピリダジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを
 用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み
 20 合わせるにより製造した。

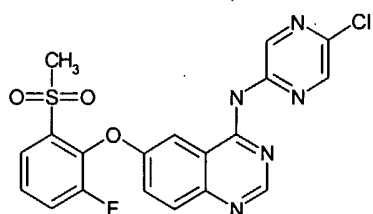
¹HNMR (CD₃OD) δ : 3.37 (3H, s), 7.51-7.66 (4

H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94–7.96 (3H, m), 8.64 (1H, br), 8.84 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 412 $[M+H]^+$

実施例 144

5



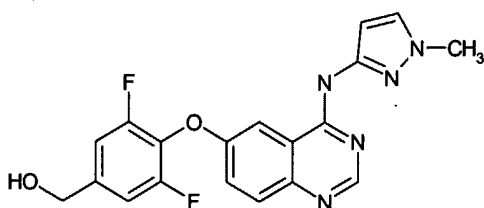
N-(5-クロロピラジン-2-イル)-6-[2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 144 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、2-アミノ-5-クロロピラジン及び4-クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.37 (3H, s), 7.54–7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.84 (1H, s)

ESI-MS (m/e): 446 $[M+H]^+$

実施例 145



[3, 5-ジフルオロ-4-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]}キナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル]メタノール

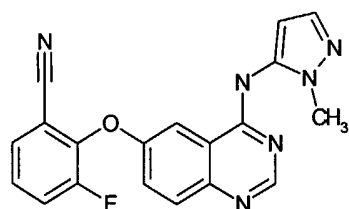
実施例 145 の化合物は、3, 4, 5-トリフルオロベンゼンメタノール、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-

キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.83 (3H, s), 4.65 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.07–7.09 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 146



10

3-フルオロ-2-({4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]}キナゾリン-6-イル)オキシ)ベンゾニトリル

実施例 146 の化合物は、2,3-ジフルオロベンゾニトリル、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

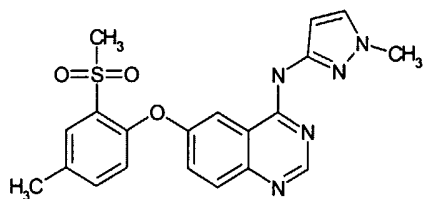
15

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.70 (3H, s), 7.38–7.44 (1H, m), 7.53–7.60 (3H, m), 7.66–7.69 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

実施例 147



6-〔4-メチル-2-(メチルスルホニル)フェノキシ〕-N-(1-メチ

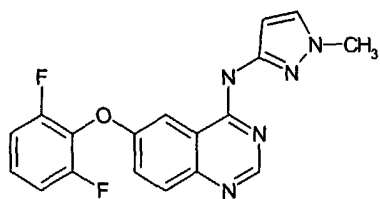
ルー 1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 1 4 7 の化合物は、1-フルオロ-4-メチル-2-(メチルスルホニル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1 H-ピラゾール及び 4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2. 4 6 (3H, s) , 3. 8 7 (3H, s) , 6. 7 5 (1H, b r s) , 7. 0 0 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$) , 7. 4 9 (1H, b r s) , 7. 6 5 (1H, s) , 7. 8 7 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$) , 7. 8 8 (1H, s) , 7. 9 9 (1H, b r s) , 8. 5 9 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 4 1 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 4 8



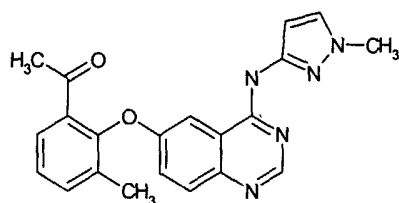
6-(2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 1 4 8 の化合物は、1, 2, 3-トリフルオロベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1 H-ピラゾール及び 4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 9 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 8 0 (3H, s) , 7. 0 3 (2H, t, $J=8. 4\text{ Hz}$) , 7. 1 4-7. 1 7 (1H, m) , 7. 3 3 (1H, b r) , 7. 5 0-7. 6 1 (1H, m) , 7. 9 1-7. 9 4 (2H, m) , 8. 0 2 (1H, b r s) , 8. 7 5 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 3 5 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 1 4 9



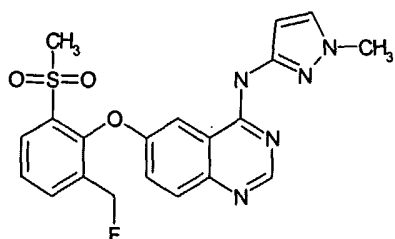
1-[3-メチル-2-([4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル]オキシ)フェニル]エタノン

- tert-ブトキシカリウム 82 mg (0.732 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5 ml) に 4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール 71 mg (0.295 mmol) 及び 1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン 90 mg (0.592 mmol) を加えた後、130度で5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=12：1) により精製し、表題化合物 6 mg (収率：5%) を無色固体として得た。

- ¹H NMR (CD₃OD) δ : 2.16 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.90 (1H, br), 7.16 (1H, br), 7.33-7.35 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.64 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 374 [M+H]⁺

実施例 150



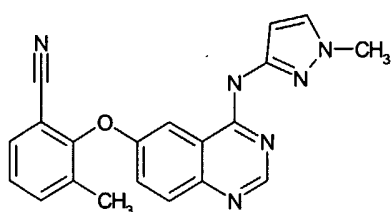
- 6-[2-(2-フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 150 の化合物は、2-フルオロ-1-(2-フルオロメチル)-3-(メチ

ルスルホニル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 5.23 (2H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8$,
 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.86-7.91
 (3H, m), 8.16 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s)
 ESI-MS (m/e) : 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例151

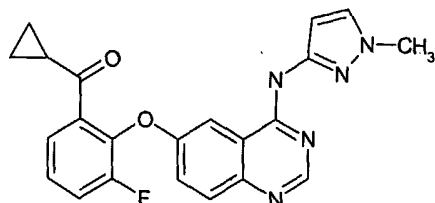


3-メチル-2-({4-[(1-メチル-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル}オキシ)ベンゾニトリル

tert-ブトキシカリウム105mg (0.937mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液 (5ml) に4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]キナゾリン-6-オール90mg (0.373mmol) 及び2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル100mg (0.741mmol) を加えた後、110度で4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール=12:1) により精製し、表題化合物31mg (収率:23%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.20 (3H, s), 3.82 (3H, s),
 6.80 (1H, brs), 7.28-7.33 (1H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.55 (1H, brs)
 ESI-MS (m/e) : 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 152



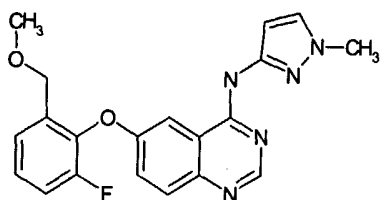
シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン

- 5 tert-ブトキシカリウム 81 mg (0.723 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (6 ml) に 4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-オール 70 mg (0.290 mmol) 及びシクロプロピル (2, 3-ジフルオロフェニル) メタノン 63 mg (0.346 mmol) を加えた後、110度で1時間撹拌した。反応液に水を加え、クロ
- 10 ロホルムで抽出した。有機層を乾燥及び濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) により精製し、表題化合物 36 mg (収率：31%) を無色固体として得た。

- ¹HNMR (CD₃OD) δ : 0.95-1.00 (2H, m), 1.14-1.18 (2H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 3.84 (3H, s),
- 15 6.92 (1H, brs), 7.33-7.57 (6H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 404 [M+H]⁺

実施例 153



- 20 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン

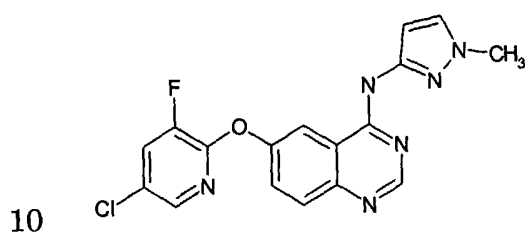
実施例 153 の化合物は、1, 2-ジフルオロ-3- (メトキシメチル) ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキ

シーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.95 (1H, br s), 7.12–7.17 (2H, m), 7.22–7.27 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.53 (1H, br s), 7.87 (1H, br s), 8.08 (1H, br s), 8.72 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 154



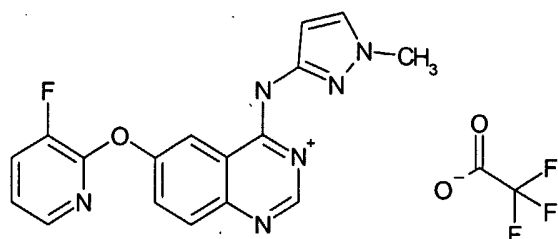
[6-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン]

15 実施例 154 の化合物は、2,5-ジクロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キノナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

20 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.81 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.33 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 155



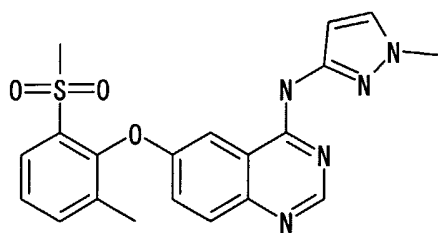
[6-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

- 5 実施例 155 の化合物は、2-クロロ-3-フルオロピリジン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシーキナゾリンを用いて、実施例 95 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.09–7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 7.54–7.59 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3\text{ Hz}$), 7.91–7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 2.3\text{ Hz}$), 8.79 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 実施例 156



6-[2-メチル-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1-メチル-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 156 の化合物は、2-フルオロ-1-メチル-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-

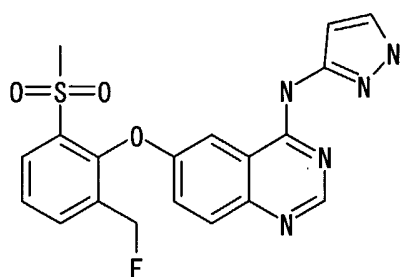
6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.88–7.00 (1H, br), 7.02–7.

5 12 (1H, br), 7.31 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46–7.54 (1H, br), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.82–7.96 (1H, br), 7.98 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00–8.12 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例157



6-[2-(フルオロメチル)-6-(メチルスルホニル)フェノキシ]-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン

実施例157の化合物は、2-フルオロ-1-(フルオロメチル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼン、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-

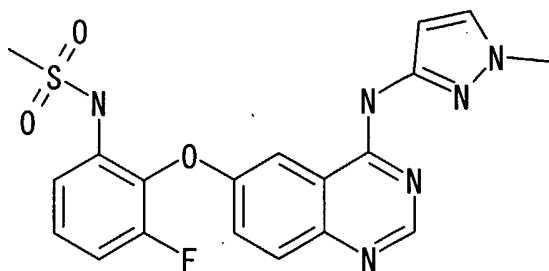
15 クロロ-6-ヒドロキシキナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.34 (3H, s), 5.33 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.60–7.77 (4H, m), 7.82–7.90 (1H, m), 8.00–8.04 (1H, m), 8.16–8.21 (2H, m),

20 8.50 (1H, br)

ESI-MS (m/e): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例158



[6-(2-フルオロ-6-(メタンサルホンアミド)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

実施例158の化合物は、N-(2,3-ジフルオロフェニル)メタンサルホン
5 アミド、3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール及び4-クロロ-6-ヒドロキシ-キナゾリンを用いて、実施例95と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.04 (3H, s), 3.85 (3H, s),
6.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.
10 26-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.68 (1H, s)

ESI-MS (m/e) : 429 [M+H]⁺

15

本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例1：グルコキナーゼ活性化作用)

本発明に係る化合物を用いて、グルコキナーゼ活性化能を測定した。

前記式(I)で表される化合物の有する優れたグルコキナーゼ活性化作用の測定
20 は、文献記載の方法(例えば、ディアベテス(Diabetes)、第45巻、第1671頁-1677頁、1996年等)又はこれに準じた方法によって行うことができる。

グルコキナーゼ活性は、グルコース-6-リン酸を直接測定するのではなく、

リポーターエンザイムであるグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼがグルコース-6-リン酸からホスホグルコノラクトンを生成する際に、生じるThio-NADHの量を測定することによって、グルコキナーゼの活性化の程度を調べる。

- 5 このアッセイで使用するrecombinant human liver GKはFLAG fusion proteinとしてE. coliに発現させ、ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma)で精製した。

- アッセイは平底96-well plateを用いて30℃で行った。Assay buffer (25mM Hepes Buffer: pH=7.2、2
10 mM MgCl₂、1mM ATP、0.5mM TNAD、1mM dithiothreitol)を69μl分注し、化合物のDMSO溶液またはコントロールとしてDMSOを1μl加えた。次に、氷中で冷やしておいたEnzyme mixture (FLAG-GK、20U/ml G6PDH) 20μlを分注した後、基質である25mMグルコースを10μl加え、反応を開始させる
15 (最終グルコース濃度=2.5mM)。

反応開始後、405nmの吸光度の増加を30秒ごとに10分間測定し、最初の5分間の増加分を使用して化合物の評価を行った。FLAG-GKは1% DMSO存在下で5分後の吸光度増加分が0.05から0.1の間になるように加えた。

- 20 DMSOコントロールでのOD値を100%とし、評価化合物の各濃度におけるOD値を測定した。各濃度のOD値より、Emax (%) 及びEC50 (μM)を算出し、化合物のGK活性化能の指標として用いた。

本発明に係る化合物のGK活性化能を測定した。その結果を表5に示す。

(表5)

本発明化合物のGK活性化能		
化合物番号	Emax (%)	EC50 (μM)
実施例 1	1000	0.18
実施例 22	860	0.08
実施例 31	1050	0.09

- 25 本発明に係る化合物は、上記表5に示したように、Emax及びEC50を指

標として、優れたG K活性化能を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

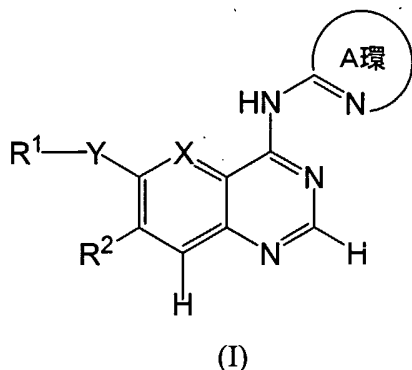
産業上の利用可能性

本発明により、グルコキナーゼ活性化作用を有する新規物質が提供される。

- 5 本発明が提供する、式（I）で表される置換キナゾリン又はピリドピリミジン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有しており、糖尿病、糖尿病の合併症若しくは肥満の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、Xは窒素原子又はCHを示し、Yは酸素原子又は硫黄原子を示し、R¹は以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)から任意に選択される一の基又は原子を示し(ただし、R¹が以下の(1)乃至(5)の場合には、R¹は置換基群αより選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい)、

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基(該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい)、

(2) アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、

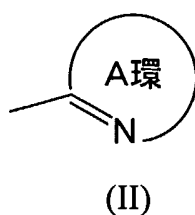
(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基(該基を構成する炭素原子(Yと結合する炭素原子を除く)の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい)、

(5) 直鎖若しくは分岐の低級アルケニル基及び

(6) 水素原子

R²は水素原子又はフッ素原子を示し、

A環は、式 (II)



で表される単環の又は双環のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1 若しくは有していてもよい）を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

- 5 置換基群 α : 低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で1 乃至3 置換されていてもよい）、炭素数3 乃至7 のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、ハロゲン原子、オキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイルアルキル基、モノー若しくはジー低級アルキルスルファモイル基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、シアノ基及び窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1 乃至3 有していてもよい5 乃至6 員のヘテロアリール基
- 15 置換基群 β : 低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ヒドロキシアルキル基（該ヒドロキシアルキル基中のヒドロキシ基の水素原子がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アミノアルキル基（該アミノアルキル基中のアミノ基がさらに低級アルキル基で置換されていてもよい）、アルカノイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基及びシアノ基
- 20

2. R^1 が、以下の（1）、（2）、（3）及び（4）から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1 乃至3 有していてもよい）である請求項1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- 25

（1）窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1 乃至3 有する5 乃至6 員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基はフェニル基と縮合環を形成していてもよい）、

（2）アリール基、

(3) 直鎖若しくは分岐の低級アルキル基及び

(4) 炭素数3乃至7のシクロアルキル基（該基を構成する炭素原子（Yと結合する炭素原子を除く）の1つが酸素原子、NH、N-アルカノイル基又はカルボニルオキシ基で置き換わっていてもよい）

- 5 3. R^1 が、以下の(1)及び(2)から任意に選択される一の基（ただし、該 R^1 は前記置換基群 α より選択される基を同一又は異なって、1乃至3有していてもよい）である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(1) 窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は

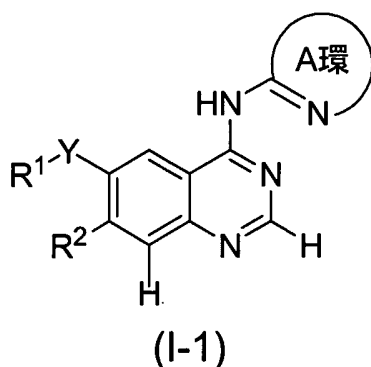
- 10 フェニル基と縮合環を形成していてもよい）及び

(2) アリール基

4. A環が、置換基群 β から選択される置換基を同一又は異なって、1若しくは3は有していてもよい、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基又はピラゾリル基である請求項3記載の化合物又はその薬学的

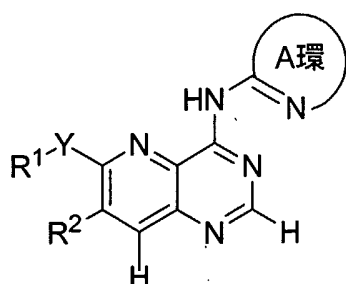
- 15 に許容される塩。

5. 式(I)が式(I-1)



[式中、各記号は前記に同じ] である請求項3又は4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

6. 式(I)が式(I-2)



(I-2)

[式中、各記号は前記に同じ] である請求項 3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Y が酸素原子である請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. Y が硫黄原子である請求項 6 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 9. 式 (I) で表される化合物が、[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾール-2-イル-アミン、

10 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

(6-フェノキシキナゾリン-4-イル)-ピラジン-2-イル-アミン、

[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-ピラジン-2-イル-アミン、

15 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

(6-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

20 [6-(2-フルオロ-フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾ
ロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-(3-メチル-[1, 2, 4] チアジアゾ
5 ル-5-イル-アミン、

[6-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チア
ゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-
10 アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [4, 5-b] ピラジン-2-イル-
アミン、

ベンズチアゾール-2-イル-[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリ
15 アゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、

[6-(3H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-キナゾ
リン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、

(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[6-(4-メチル-4H-
[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イ
20 ル]-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
ル)-キナゾリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチル-ピラジン-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2,
4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、

[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニ
25 ル)-キナゾリン-4-イル]-ピリジン-2-イル-アミン、

(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-[6-(4-メチル-4H-[1, 2,
4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン、

[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イ

- ル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン、
(6-イソプロポキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 [6-(2-ヒドロキシ-(1S)-メチル-エトキシ-キナゾリン-4-イル)] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
(6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]
- 10 ル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] -イソキサゾール-3-イル-アミン、
[6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-フルオロ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
- 15 [6-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メトキシ-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -アミン、
[6-(4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
- 20 (6-フェノキシ-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) -チアゾール-2-イル-アミン、
[6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾール-2-イル-アミン、
- 25 [6-(4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6-(5-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b]

ピリジン-2-イル-アミン、

チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル- [6- (3H- [1, 2, 3] ト
リアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-
イル] -アミン、

5 (6-メトキシ-キナゾリン-4-イル) -ピラジン-2-イル-アミン

(6-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジ
ン-2-イル-アミン、

6- (1-メチルピラゾール-3-イルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-
b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

10 (6-エチルスルファニル) -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリ
ド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) チ
アゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルピリド [3, 2-d] ピリミジン-
4-イル-アミン、

15 (5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ
ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6- (1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6- (イミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジン-2-イ
20 ル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6- (1-エチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチルピラジン-2-イル) -6- (1-メチルピラゾール-3-イルス
ルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

25 6- (1, 5-ジメチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチル
ピラジン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

6- (4-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル) - (5-メチルピラジ
ン-2-イル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、

(5-メチルピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イ

- ルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
(5-フルオロピリジン-2-イル) -6- (1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル) ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル-アミン、
[6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
5 [6- (1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニル) -ピリド
10 [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
15 [6- (4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (3-フルオロベンゾニトリル-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] -3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、
20 [6- (3H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
[6- (5-メチル-4H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
25 [6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル) -ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、

[6 - (3 - シアノ - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

5 [6 - (3 - アミド - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

6 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

10 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、

15 N - イソオキサゾール - 3 - イル - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド (3, 2 - d) ピリミジン - 4 - イル - アミン、
6 - {[6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル]アミノ} ニコチノニトリル、

(4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル - アミン、
20 (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル - アミン、
6 - (メチルベンゾエート - 2 - イル) スルファニル - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

25 6 - (2 - ヒドロキシメチルフェニルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - (ピラジン - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イルキナゾリン - 4 - イル - アミン、

6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルスルファニル) - チアゾロ [5, 4 -

- b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (ベンゾエート-2-イルスルファニル)-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
6- (3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)- (1-メチルピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
5 [6- (2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (シクロペンチルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
10 [6- (2-フルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
15 [6- (3-シアノピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-カルボキサミドピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
20 [6- (ピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-メチルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (メチルカルバモイル-メチルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
25 [6- (3-メチルスルホニルピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル-アミン、
[6- (3-クロロピリジン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イル-アミン、

- [6 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
 [6 - (3 - クロロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピリジン - 2 - イル - アミン、
- 5 [6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラジン - 4 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
 [6 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 10 [6 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
- 15 [6 - (2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルフェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - 3 - メチル - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アミン、
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 20 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
 [6 - (2 - フルオロ - 6 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミン、
 [6 - (2 - クロロ - 6 - (メタンスルホニルアミノ) フェノキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、
- 25 3 - フルオロ - 2 - ({ 4 - [(ピラジン - 2 - イル) アミノ] キナゾリン - 6 - イル } オキシ) ベンゾニトリル、
 [6 - (ブチラクトン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン、

- [6-(2, 4-ジフルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン、
- [6-(2-フルオロ-6-(メチルスルホニル)フェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル-アミン、
- 5 N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]キナゾリン-4-イル-アミン、
- 3-フルオロ-2-({4-[(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ]キナゾリン-6-イル} オキシ)ベンゾニトリル、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(5-メチルピラジン-2-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-(3-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 6-(アセチルピペリジン-4-イル)オキシ-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピラジン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-N-[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-2-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]-N-1, 3-チアゾール-2-イルキナゾリン-4-アミン(1-メチルピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-イル-アミン、
- N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(キナゾリン-2-イルオキシ)キナゾリン-4-イル-アミン、

- 6 - [(5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (5-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -6- (ピリジン-3-イル オキシ) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N-4 H- [1, 2, 4] -トリアゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- 6 - [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 10 6 - [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1, 2, 4] -チア ジアゾール-5-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
- N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -6- [(3-メチルピリジ ン-2-イル) オキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 6 - { [3- (ジフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1- メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -6- { [3- (トリフルオ ロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} キナゾリン-4-イル-アミン、
- [2- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ
- 20 リン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] メタノール、
- 6 - { [3- (フルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} -N- (1-メ チル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 1- [2- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ ナゾリン-6-イル} オキシ) ピリジン-3-イル] エタノン、
- 25 5-クロロ-2-メチル-4- ({4- [(1-メチル-1 H-ピラゾール- 3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ピリダジン-3 (2 H) - オン、
- 6 - [(6-フルオロピリジン-2-イル) オキシ] -N- (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (フルオロメチル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 5 [3-クロロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 メチル-5- (メチルスルホニル) -2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾエート、
- 10 3-フルオロ-2- ({4- [(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 1- [3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] -N- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] キナゾリン-4-イル-アミン、
- 15 3-クロロ-N, N-ジメチル-2- ({4- [(3-メチル- [1, 2, 4]-チアジアゾール-5-イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゼンスルホンアミド、
 6- [2-クロロ-6- (エチルスルホニル) フェノキシ] -N- (3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 20 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (5-メチルピラジン-2-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [2-クロロ-6- (シクロプロピルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
- 25 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-1H-ピラゾール-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 6- [3-シクロプロピルピリジン-2-イル] オキシ] -N- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] キナゾ

- リン-6-イル} オキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタノール、
 6- [2-フルオロ-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-ピリダジ
 ン-3-イルキナゾリン-4-イル-アミン、
 N- (5-クロロピラジン-2-イル) -6- [2-フルオロ-6- (メチルス
 5 ルホニル) フェノキシ] キナゾリン-4-イル-アミン、
 [3, 5-ジフルオロ-4- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-
 イル) アミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) フェニル] メタノール、
 3-フルオロ-2- ({4- [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ア
 ミノ] キナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 10 6- [4-メチル-2- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 6- (2, 6-ジフルオロフェノキシ) -N- (1-メチル-ピラゾール-3-
 イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 1- [3-メチル-2- ([4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミ
 15 ノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] エタノン、
 6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1-メチル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 3-メチル-2- ({4- [(1-メチル-ピラゾール-3-イル) アミノ] キ
 ナゾリン-6-イル} オキシ) ベンゾニトリル、
 20 シクロプロピル [3-フルオロ-2- ([4- [{1-メチル-ピラゾール-
 3-イル} アミノ] キナゾリン-6-イル] オキシ) フェニル] メタノン、
 6- [2-フルオロ-6- (メトキシメチル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、
 [6- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-
 25 4-イル] - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 [6- (3-フルオロピリジン-2-イルオキシ) -キナゾリン-4-イル] -
 (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -アミン、
 6- [2-メチル-6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N- (1-メチ
 ル-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、

6- [2- (フルオロメチル) -6- (メチルスルホニル) フェノキシ] -N-
 (1 H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル-アミン、又は
 [6- (2-フルオロ-6- (メタンスルホンアミド) フェノキシ) -キナゾリ
 ン-4-イル] - (1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) -アミン

5 である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. 2型糖尿病の治療、予防及び／又は発症を遅らせるために用いられる下
 記(i)、(ii)及び(iii)を含有する医薬組成物。

(i) 請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され
 る塩

10 (ii) 以下の(a)～(g)からなる群より選択される少なくとも1つ

(a) 他のグルコキナーゼ活性化剤

(b) ビグアナイド

(c) PPARアゴニスト

(d) インスリン

15 (e) ソマトスタチン

(f) α -グルコシダーゼ阻害剤

(g) インスリン分泌促進剤

(iii) 薬学的に許容されるキャリアー

11. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 20 れる塩を有効成分とするグルコキナーゼ活性化剤。

12. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 れる塩を有効成分とする糖尿病の治療及び／又は予防剤。

13. 前記1乃至10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
 れる塩を有効成分とする肥満の治療及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-511480 A (Astra Zeneca AB.), 15 April, 2004 (15.04.04), Full text & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LTD.), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (Zenaca Ltd.), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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
06 June, 2005 (06.06.05)

Date of mailing of the international search report
21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005991

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-501914 A (Astra Zeneca AB.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ C07D401/14, A61K31/513, 31/517, 31/519, 45/00, A61P3/04, 3/10, 9/10, 13/12, 25/28, 27/02, 43/00, C07D403/12, 403/14, 405/14, 413/12, 417/14, 471/04, 513/04, 519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 5 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-511480 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.04.15, 全文 & WO 02/30926 A1 & EP 1326860 A1	1-13
A	WO 02/34744 A1 (ASTRAZENECA UK. LIMITED) 2002.05.02, 全文 & JP 2004-512335 A	1-13
A	JP 6-336481 A (ゼネカ・リミテッド) 1994.12.06, 全文 & EP 602851 A1 & US 5580870 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 6 . 0 6 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 2 2 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-501914 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2004.01.22, 全文 & WO 02/00649 A1 & EP 1299381 A1	1-13