

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-511491

(P2007-511491A)

(43) 公表日 平成19年5月10日(2007.5.10)

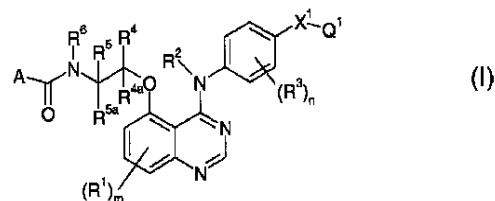
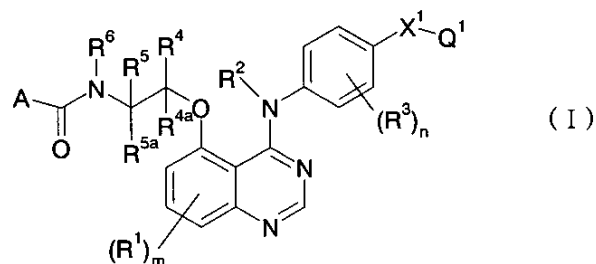
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/94 (2006.01)	C O 7 D 239/94	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 8 6
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 251 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-538946 (P2006-538946)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成16年11月11日 (2004.11.11)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月12日 (2006.7.12)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/004761		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02005/051923	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成17年6月9日 (2005.6.9)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0326459.5	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成15年11月13日 (2003.11.13)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナゾリン誘導体

(57) 【要約】

抗増殖効果の発現において使用するための、置換基が明細書中で定義されるとおりの式 (I) のキナゾリン誘導体：この効果は、ヒトのような温血動物において単独又は部分的に e r b B 2 受容体型チロシキナーゼを阻害することによって発現される。

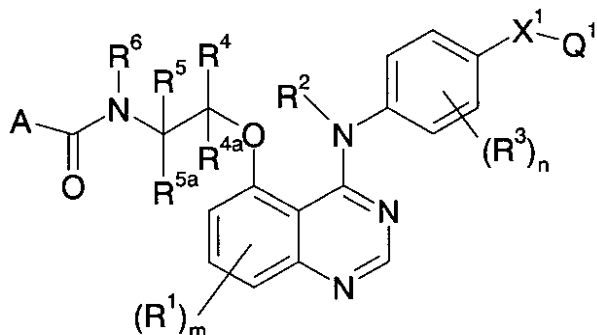


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I :

【化 1】



I

10

[式中:]

mは、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^1 は、ヒドロキシ、(1-6C) アルコキシ、(3-7C) シクロアルキル-オキシ及び(3-7C) シクロアルキル-(1-6C) アルコキシから選択され、

20

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

 R^2 は、水素又は(1-4C) アルキルであり；

nは、0、1、2、3又は4であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^3 は、シアノ、ハロゲノ、(1-4C) アルキル、トリフルオロメチル、(1-4C) アルコキシ、(2-4C) アルケニル及び(2-4C) アルキニルから選択され；

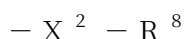
X^1 は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、 $CH(OR^7)$ 、 $CON(R^7)$ 、 $N(R^7)CO$ 、 $SO_2N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は(1-6C) アルキルであり；

30

 Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C) アルキル、(2-8C) アルケニル、(2-8C) アルキニル、(1-6C) アルコキシ、(2-6C) アルケニルオキシ、(2-6C) アルキニルオキシ、(1-6C) アルキルチオ、(1-6C) アルキルスルフィニル、(1-6C) アルキルスルホニル、(1-6C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6C) アルキル]アミノ、(1-6C) アルコキシカルボニル、N-(1-6C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6C) アルキル]カルバモイル、(2-6C) アルカノイル、(3-6C) アルケノイル、(3-6C) アルキノイル、(2-6C) アルカノイルオキシ、(2-6C) アルカノイルアミノ、N-(1-6C) アルキル-(2-6C) アルカノイルアミノ、(3-6C) アルケノイルアミノ、N-(1-6C) アルキル-(3-6C) アルケノイルアミノ、(3-6C) アルキノイルアミノ、N-(1-6C) アルキル-(3-6C) アルキノイルアミノ、N-(1-6C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6C) アルキル]スルファモイル、(1-6C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6C) アルキル-(1-6C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：

50



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び N (R^9) から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノー (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-6 C) アルキル、カルボキシ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ- (1-6 C) アルキル、シアノー (1-6 C) アルキル、アミノ- (1-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキルアミノ- (1-6 C) アルキル、N、N-ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ- (1-6 C) アルキル、カルバモイル- (1-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル- (1-6 C) アルキル、N、N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N、N-ジ- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ- (1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシカルボニル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

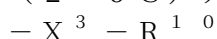
R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び N (R^{11}) から選択さ

れ、ここにおいて R^{11} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ或いはチオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

A は、水素、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいて p は、1、2、3、又は 4 であり、

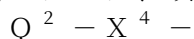
同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は (3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：

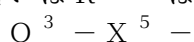


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N (R^{18})、 SO_2 及び $SO_2N(R^{18})$ から選択され、ここにおいて R^{18} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

R^{14} は、水素、 OR^{19} 及び $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N (R^{20}) から選択され、ここにおいて R^{20} は、水素又は (

10

20

30

40

50

1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

或いは R^{1-4} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{1-4} 置換基内のいずれもの(2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{2-1})$ 、CO、 $-C=C-$ 及び $C \equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて R^{2-1} は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{1-4} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、 SO_2 及び $N(R^{2-3})$ から選択され、ここにおいて R^{2-3} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして R^{2-2} は、ハロゲン-(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ-(1-4 C) アルキル、シアノ-(1-4 C) アルキル、アミノ-(1-4 C) アルキル、 $N-(1-4 C)$ アルキルアミノ-(1-4 C) アルキル及びN、 N -ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ-(1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{1-4} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは2個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は R^{1-4} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、 $N-(1-6 C)$ アルキルカルバモイル、N、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、 $N-(1-6 C)$ アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、 $N-(1-6 C)$ アルキルスルファモイル、N、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び $N-(1-6 C)$ アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；]

のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項2】

mが、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^1 は、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、(3-7 C) シクロアルキル-オキシ及び(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前

10

20

30

40

50

記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^2 は、水素又は (1-4 C) アルキルであり；

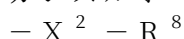
n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^3 は、ハロゲン、(1-4 C) アルキル、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び (2-4 C) アルキニルから選択され；

X^1 は、O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^7)$ 、 $\text{CH}(\text{OR}^7)$ 、 $\text{CON}(\text{R}^7)$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$ 、 $\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}$ 、 $\text{SC}(\text{R}^7)_2$ 、 $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{S}$ 、CO、 $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{N}(\text{R}^7)$ 及び $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル]アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル]カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルスルファモイル、 N 、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル]スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び $\text{N}(\text{R}^9)$ から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲン-(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノ-(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルアミノ-(1-6 C) アルキル、 N 、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル]アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルカルバモイル-(1-6 C) アルキル、 N 、 N -ジ-[(1-6 C) アルキル]カルバモイル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、 N 、 N -ジ-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ-(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシカルボニル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-\text{X}^1-\text{Q}^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの

前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジー [(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

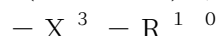
R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いハロゲン置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジー [(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び $\text{N}(\text{R}^{11})$ から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲン- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、 $\text{N}-(1-4 \text{ C})$ アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N 、 $\text{N}-\text{ジー} [(1-4 \text{ C}) \text{ アルキル}]$ アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキシ或いはチオキシ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外の、いずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルカルバモイル、 N 、 $\text{N}-\text{ジー} [(1-6 \text{ C}) \text{ アルキル}]$ カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキルスルファモイル、 N 、 $\text{N}-\text{ジー} [(1-6 \text{ C}) \text{ アルキル}]$ スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び $\text{N}-(1-6 \text{ C})$ アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

A は、水素、式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいて p は、1、2、3、又は4であり、

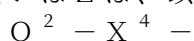
同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び(2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は(3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジー[(1-6 C) アルキル]アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び $N-(1-6 C)$ アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び(2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：

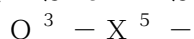


の基であり、

式中、 X^4 は、O、 $N(R^{1\ 8})$ 、 SO_2 及び $SO_2N(R^{1\ 8})$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 8}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

$R^{1\ 4}$ は、水素、 $OR^{1\ 9}$ 及び $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 9}$ は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び(2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、先に定義したとおりであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び $N(R^{2\ 0})$ から選択され、ここにおいて $R^{2\ 0}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

そしてここにおいて、 Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれもの(2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、 SO 、 SO_2 、 $N(R^{2\ 1})$ 、 CO 、 $-C=C-$ 及び $-C\equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー[(1-6 C) アルキル]アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、 CO 、 SO_2 及び $N(R^{2\ 3})$ から選択さ

れ、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 3】

同一又は異なっていることができる R^4 、 $R^{4\ a}$ 、 R^5 及び $R^{5\ a}$ が、水素及び (1-6 C) アルキルから選択され、そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 $R^{4\ a}$ 、 R^5 及び $R^{5\ a}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基が、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよい、請求項 1 又は請求項 2 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 4】

m が 0 である、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 5】

R^2 が水素である、請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 6】

n が、0、1 又は 2 であり、そして存在する場合、少なくとも一つの R^3 が、式 I 中のアニリノ基の窒素に関してメタ位 (3 位) にある、請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 7】

n が 1 であり、そして R^3 が、ハロゲノ及び (1-4 C) アルキルから選択される、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 8】

R^3 がクロロである、請求項 7 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 9】

R^3 がメチルである、請求項 7 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 10】

X^1 が、O、S、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、CO 及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は (1-6 C) アルキルから選択される、請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

X^1 が、O、S 及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいてそれぞれの R^7 は、独立に水素又は (1-4 C) アルキルである、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

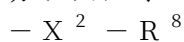
【請求項 12】

X^1 が OCH_2 である、請求項 1 ないし 11 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 13】

Q^1 が、フェニル及び 5-又は 6 員の単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び $N(R^9)$ から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノ-(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノ-(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ-(1-6 C) アルキル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル-(1-6 C) アルキル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N、N-ジ-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ-(1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシカルボニル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される一つの置換基を所望により保有していてもよい、請求項 1 ないし 12 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 4】

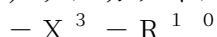
Q^1 が、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1, 3-チアゾリル、1H-イミダゾリル、1H-ピラゾリル、1, 3-オキサゾリル及びイソオキサゾリルから選択される、請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 5】

R^6 が、水素、(1-3 C) アルキル、(2-3 C) アルケニル、(2-3 C) アルキニル、(3-5 C) シクロアルキル、(3-5 C) シクロアルキル-(1-3 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-3 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基が、酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4、5、6 又は 7 員の単環式の飽和或いは部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリル基は、環の炭素原子によってこれが接続している基に連結し、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O 及び N (R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲン-(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ-(1-4 C) アルキル、シアノ-(1-4 C) アルキル、アミノ-(1-4 C) アルキル、N-(1-4 C) アルキルアミノ-(1-4 C) アルキル及び N, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ-(1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい、請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 6】

R^6 が、(1-3 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい、請求項 1 5 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 7】

A が、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいて p は、1、2 又は 3 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン置

10

20

30

40

50

換基を、或いはヒドロキシ及び（１－６Ｃ）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び（１－６Ｃ）アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、（１－６Ｃ）アルキル及び（１－６Ｃ）アルコシカルボニルから選択され、

R^{14} は、 OR^{19} 及び $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、（１－６Ｃ）アルキルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} はQであり、ここにおいてQは、（３－７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル－（１－６Ｃ）アルキルであり、 10

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、（１－６Ｃ）アルキル及び（１－６Ｃ）アルコキシから選択される同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は（１－６Ｃ）アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び（１－６Ｃ）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい、請求項１ないし１６のいずれか１項に記載のキナゾリン誘導体。 20

【請求項１８】

以下：

N－{２－[(４－{３－クロロ－４－(ピリジン－２－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]エチル}－２－メトキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{２－[(４－{３－クロロ－４－(ピリジン－２－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]エチル}－２－(ジメチルアミノ)－N－メチルアセトアミド；

N－{(２R)－２－[(４－{３－クロロ－４－(ピリジン－２－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]プロピル}－２－メトキシ－N－メチルアセトアミド)； 30

２－ヒドロキシ－N－メチル－N－{２－[(４－{３－メチル－４－(ピラジン－２－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]エチル}アセトアミド；

２－ヒドロキシ－N－メチル－N－{２－[(４－{３－メチル－４－(１，３－チアゾール－４－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]エチル}アセトアミド；

２－ヒドロキシ－N－メチル－N－(２－{[４－(３－メチル－４－[(５－メチルイソオキサゾール－３－イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン－５－イル]オキシ}エチル)アセトアミド；

N－{(２R)－２－[(４－{３－クロロ－４－(ピリジン－２－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－５－イル)オキシ]プロピル}－２－メトキシアセトアミド； 40

N－(２－{[４－(３－クロロ－４－[(６－メチルピリジン－２－イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン－５－イル]オキシ}エチル)－２－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－((２R)－２－{[４－(３－クロロ－４－[(６－メチルピリジン－２－イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン－５－イル]オキシ}プロピル)－２－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－(２－{[４－(３－クロロ－４－[(６－メチルピリジン－２－イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン－５－イル]オキシ}エチル)－N－メチルアセトアミド；

N－(２－{[４－(３－クロロ－４－[(２－フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン－５－イル]オキシ}エチル)－N－メチルアセトアミド； 50

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- {2- [(4- {3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N- { (1R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} アセトアミド;

N- { (1R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- ((2R) -2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N-メチルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-エチルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

10

20

30

40

50

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロピルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロピルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-イソプロピルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-イソプロピルアセトアミド;

10

N-アリル-N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N-アリル-N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド;

20

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

30

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

40

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]

50

アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 2-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル) アセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド; 10

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N, 1-ジメチルプロリンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド; 20

N¹-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N¹, N²-ジメチルグリシンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド; 30

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N¹-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N², N²-ジメチルグリシンアミド;

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシアセトアミド; 40

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-(メチルスルホニル) アセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N¹-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N², N²-ジメチルグリシンアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-メトキシアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2- (メチルスルホニル) アセトアミド ;

N- { (2 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ; 10

N¹ - { (2 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N¹ , N² , N² - トリメチルグリシンアミド ;

N- { (2 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチル-2- (メチルスルホニル) アセトアミド ; 20

N- { (2 R) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 R) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (1 , 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- ((2 R) - 2- { [4- ({ 3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド ;

N- ((2 R) - 2- { [4- ({ 3-クロロ-4- [(2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド ; 30

N- { (1 R) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 R) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ; 40

N- { (1 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシアセトアミド ; 50

50

N-メチル-N-(2-{[4-({3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド; 10

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] -1, 1-ジメチルエチル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド; 20

N-((2R)-2-{ [4-({4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) -2-ヒドロキシアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド 30

N-((2R)-2-{ [4-({4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] 3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(2R)-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド; 40

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{ [4-({3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{ [3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル) オキシ} 50

〕エチル} アセトアミド；

N- { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル} - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (1R) - 1-メチル-2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (1R) - 1-メチル-2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド；

N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド；

(2S) - N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド；

N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド；

(2R) - N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド；

(2R) - N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド；

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド；

N¹, N², N²-トリメチル-N¹- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) グリシンアミド；

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2-ピロリジン-1-イルアセトアミド；

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2-モルホリン-4-イルアセトアミド；

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- ((2S) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド；

N-メチル-N- ((2S) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド；

N-メチル-N- ((2S) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリ

10

20

30

40

50

ジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド;

(2S)-2, 4-ジヒドロキシ-N-((2R)-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド;

(2S)-4-ブromo-2-ヒドロキシ-N-((2R)-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド;

N-(2-クロロエチル)-N'-((2R)-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) 尿素; 10

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 20

N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

メチル-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} メチルカルバメート;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル}-N, N'-ジメチル尿素;

N'-(2-クロロエチル)-N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル}-N-メチル尿素; 30

N-{ (2R)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル}-N'-メチル尿素;

[((R)-2-{4-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニルアミノ] キナゾリン-5-イルオキシ} プロピルカルバモイル) メチル] メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル;

N¹-{ (2R)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル}-N²-メチルグリシンアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-(2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 40

N-メチル-N-(2-{ [4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 及び

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル}-N-メチルアセトアミド;

の一つ若しくはそれより多くから選択されるキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項19】

請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と共に含んでなる医薬組成物。

【請求項 20】

医薬として使用するための、請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 21】

その効果が、ヒトのような温血動物の *erbB2* 受容体チロシンキナーゼを、単独で又は部分的に阻害することによって発現される、抗増殖性効果の発現における使用のための、請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

10

【請求項 22】

ヒトのような温血動物における *erbB2* 受容体チロシンキナーゼ阻害効果の発現における使用のための、請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 23】

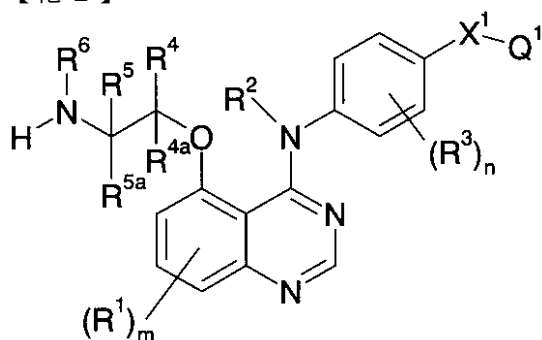
ヒトのような温血動物における選択的 *erbB2* 受容体チロシンキナーゼ阻害効果の発現における使用のための、請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 24】

(a) 都合よくは適した塩基の存在中の、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義したいずれかの意味を有する以下の式 II：

20

【化 2】



30

II

のキナゾリンの、A が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 III：



III

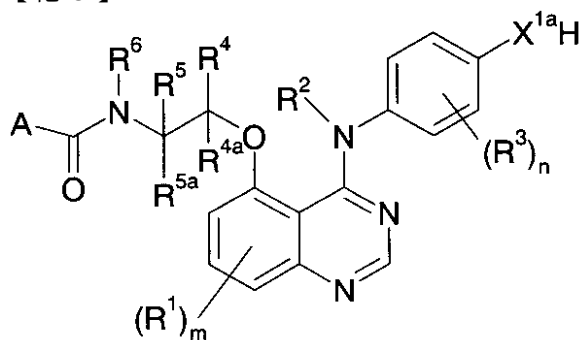
のカルボン酸又は反応性のその誘導体とのカップリング；

又は

40

(b) X^1 が $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 又は $N(R^7)C(R^7)_2$ である式 I の化合物の製造について、都合よくは適した塩基の存在中の、 X^{1a} が O、S 又は N (R^7) であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、A、 m 、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 IV：

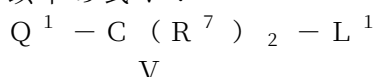
【化 3】



IV

10

のキナゾリンの、 L^1 が適した置換可能な基であり、そして Q^1 及び R^7 が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 V :



の化合物又はその塩との反応 ;

(c) A が R^{14} であり、そして R^{14} が NHR^{17} 又は $Q^3 - X^5 -$ (ここにおいて R^{17} 及び Q^3 は、請求項 1 において定義したとおりであり、そして X^5 は NH である) である式 I の化合物の製造について、(a) において先に定義したとおりの式 I I のキナゾリンの、A が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外はこの項で先に定義したとおりの R^{14} である以下の式 I I I a :

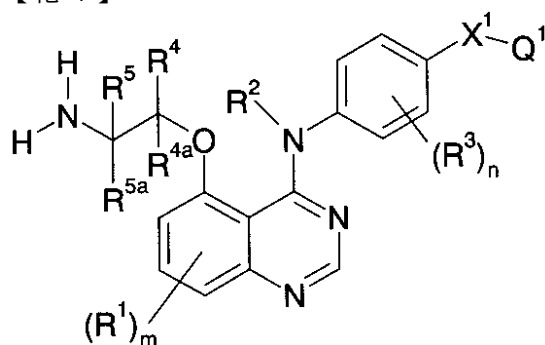


のイソシアナートとのカップリング ;

(d) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 X^1 、 Q^1 、m、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する、 R^6 が水素である以下の式 I I :

【化 4】

30



II

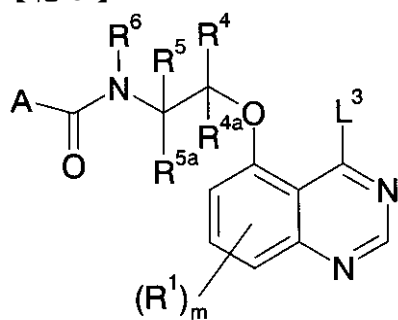
40

のキナゾリンの、いずれもの官能基が必要な場合保護されている α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンとの反応 ;

又は

(e) R^1 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、A 及び m が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 V I :

【化 5】

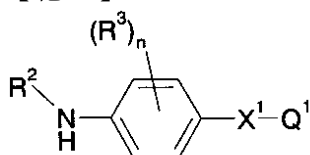


VI

10

のキナゾリンの、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Q^1 及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 I I b :

【化 6】



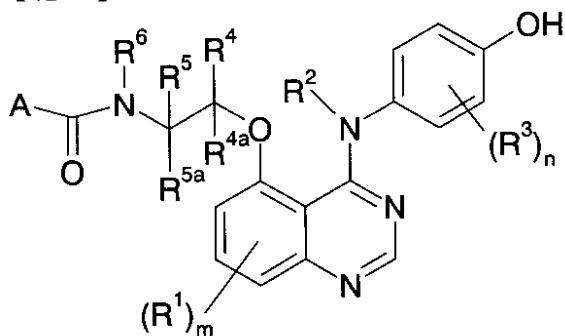
IIb

20

の化合物とのカップリング；

(f) X^1 が O であり、そして Q^1 が 2-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピラジニル又は 3-ピリダジニルである式 I の化合物の製造について、都合よくは適した塩基及び適した触媒の存在中の、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、A、m、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 V I I :

【化 7】



VII

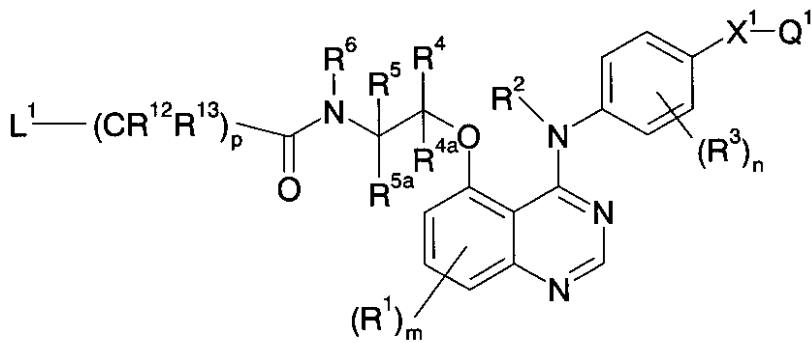
30

のキナゾリンの、2-ブロモピリジン、4-ブロモピリジン、2-クロロピリミジン、4-クロロピリミジン、2-クロロピラジン又は 3-クロロピリダジンとの反応；或いは

40

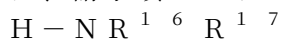
(g) A が $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ であり、ここにおいて Z は $NR^{16}R^{17}$ である式 I の化合物の製造について、都合よくは適した塩基の存在中の、 L^1 が適した置換可能な基であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 Q^1 、m、n 及び p が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 V I I I :

【化 8】



VIII

のキナゾリンの、 R^{16} 及び R^{17} が、いずれもの官能基が必要な場合保護されている以外は、請求項 1 において定義した意味のいずれかを有する以下の式 I X a :



I X a

の化合物又は反応性のその誘導体との反応；

そしてその後、必要な場合；

(i) 式 I のキナゾリン誘導体を、もう一つの式 I のキナゾリン誘導体に転換すること；

(ii) 存在するいずれもの保護基を、慣用的な手段によって除去すること；

(iii) 医薬的に受容可能な塩を形成すること；

を含んでなる、請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の製造のための方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗腫瘍活性を保有し、そして従ってヒト又は動物の身体の治療の方法において有用である、ある種の新規なキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩に関する。本発明は、更に前記のキナゾリン誘導体の製造のための方法、これらを含む医薬組成物、及び治療的方法における、例えばヒトのような温血動物における固形腫瘍性疾患の予防又は治療における使用のための医薬の製造におけるこれらの使用にも関する。

【0002】

乾癬及び癌のような細胞増殖の異常な調節から起こる疾病のための現時点の治療管理の多くは、DNA 合成及び細胞増殖を阻害する化合物を使用している。今日まで、このような治療において使用される化合物は、一般的に細胞に対して毒性であるが、然しながら腫瘍細胞のような急速に分割する細胞に対するこれらの向上された効果は、利益のあることであることができる。これらの細胞毒性の抗腫瘍剤に対する別の方法、例えば細胞のシグナル伝達経路の選択的阻害剤は、現時点で開発されつつある。これらの種類の阻害剤は、腫瘍細胞に対する作用の向上された選択性を示す潜在性を有する可能性があり、そして従って、所望しない副作用を保有する療法の確率を減少する可能性がある。

【0003】

真核細胞は、生物体内の細胞間の連絡を可能にする多くの多様な細胞外シグナルに連続的に反応している。これらのシグナルは、増殖、分化、アポトーシス及び運動を含む細胞中の広い範囲の物理的応答を調節する。細胞外シグナルは、成長因子、並びにパラ分泌及び内分泌因子を含む可溶性因子の多様な変種の形態をとる。特定の膜貫通型受容体に結合することによって、これらのリガンドは、細胞外シグナルを細胞内シグナル経路に一体化し、従ってシグナルを原形質膜を通して伝達し、そして個々の細胞がその細胞外シグナルに反応することを可能にする。これらのシグナル伝達過程の多くは、これらの多様な細胞の反応の促進に関係するタンパク質のリン酸化の可逆性過程を使用している。標的タンパ

ク質のリン酸化の状態は、哺乳動物のゲノムによってコードされる全てのタンパク質の約三分の一の調節に対する原因である特異的キナーゼ及びホスファターゼによって調節されている。リン酸化が、シグナル伝達過程中的のこのように重要な調節機構であるために、従って、これらの細胞内経路中の異常が、異常な細胞の増殖及び分化となり、そして従って細胞の形質転換を促進することは驚くことではない (Cohen et al, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465 中で概説)。

【0004】

多くのこれらのチロシンキナーゼが、構成的に活性な形態に突然変異され、及び／又は過剰発現した場合に、各種のヒトの細胞の形質転換となることが広く示されている。キナーゼのこれらの突然変異した及び過剰発現した形態は、ヒトの腫瘍の大部分の中に存在する (Kolibaba et al, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248 中で概説)。チロシンキナーゼが、各種の組織の増殖及び分化において基礎的な役割を演じているために、新規な抗癌療法の開発においてこれらの酵素に多くの焦点が集中されている。この酵素のファミリーは、二つの群—受容体型及び非受容体型チロシンキナーゼ、例えばEGF受容体及びSRCファミリーにそれぞれ分けられる。ヒトゲノムプロジェクトを含む多くの研究の結果から、約90種類のチロシンキナーゼがヒトゲノムにおいて同定され、この58種類が受容体型であり、そして32種類が非受容体型である。これらは、20種類の受容体型チロシンキナーゼ及び10種類の非受容体型チロシンキナーゼのサブファミリーに区分化される (Robinson et al, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557)。

【0005】

受容体型チロシンキナーゼは、細胞複製を開始する分裂促進シグナル (mitogenic signals) の伝達において特に重要である。細胞の原形質膜に広がるこれらの大きい糖タンパク質は、これらの特異的リガンド (EGF受容体のための上皮成長因子 (EGF) のような) のための細胞外結合領域を保有する。リガンドの結合は、受容体の細胞内部分によってコードされる受容体のキナーゼ酵素的活性の活性化となる。この活性は、標的タンパク質中の鍵となるチロシンのアミノ酸をリン酸化し、細胞の原形質膜を通る増殖シグナルの伝達となる。

【0006】

EGFR、erbB2、erbB3及びerbB4を含む受容体型チロシンキナーゼのerbBファミリーは、腫瘍細胞の増殖及び生存を駆動することにしばしば関係することが知られている (Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159 中で概説)。これを達成することができる一つの機構は、一般的に遺伝子増幅の結果としてのタンパク質水準における受容体の過剰発現による。これは、乳癌 (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73、そしてSalomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183 中で概説)、腺癌を含む非小細胞肺癌 (NSCLC) (Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)、並びに他の肺の癌 (Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000, 7, 603)、膀胱癌 (Neal et al., Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau et al., Mol Carcinog., 3, 254)、食道癌 (Mu

kaida et al., Cancer, 1991, 68, 142)、大腸、直腸又は胃癌のような胃腸癌 (Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554)、前立腺の癌 (Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumer et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866)、白血病 (Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174)、卵巣 (Hells 10 trom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420)、頭部及び頸部 (Shiga et al., Head Neck, 2000, 22, 599) 又は膵臓癌 (Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188) のような、多くの普通のヒトの癌 (Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25中で概説) において観察されている。更なるヒト腫瘍組織が、受容体型チロシンキナーゼのerbBファミリーの発現に対して試験されているために、その広範囲におよぶ普及、及び重要性は、将来において更に向上するものであることが期待される。

【0007】

一つ又はそれより多いこれらの受容体 (特にerbB2) の誤調節の結果として、多くの腫瘍が、臨床的に更に攻撃的になり、そして従って患者に対するより不良な予後と相関することが広く信じられている (Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al., Cancer Investigation, 2001, 19, 554、Yu et al., Bioessays, 2000, 22, 7, 673)。これらの臨床的発見に加えて、豊富な前臨床の情報は、受容体型チロシンキナーゼのerbBファミリーが、細胞の形質転換に関係していることを示唆している。これは、多くの腫瘍細胞系が一つ又はそれより多いerbB受容体を過剰発現し、そしてEGFR又はerbB2が非腫瘍細胞にトランスフェクションされた場合、これらの細胞を形質転換する能力を有するという観察を含む。この腫瘍化の潜在性は、更に、erbB2を過剰発現する遺伝子導入マウスが乳腺に自発的に腫瘍を発生させることとして証明されている。これに加えて、多くの前臨床の研究は、抗増殖効果が、一つ又はそれより多いerbB活性を、小さい分子の阻害剤、ドミナントネガティブ又は阻害性抗体によって破壊することによって誘発することができることを証明している (Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550中で概説)。従ってこれらの受容体型チロシンキナーゼの阻害剤が、哺乳動物の癌細胞の増殖の選択的阻害剤として価値を有する筈であることが認識されている (Yaish et al., Science, 1988, 242, 933, Kolibaba et al., Biochemica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al., 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn et al., 2000, Oncogene 40 ne, 19, 6550-6565)。この前臨床的データに加えて、EGFR及びerbB2に対する阻害性抗体 (それぞれc-225及びトラスツズマブ) を使用した発見は、選択された固形腫瘍の治療のための臨床において利益があることを証明している (Mendelsohn et al., 2000, Oncogene, 19, 6550-6565中で概説)。

【0008】

ErB型受容体チロシンキナーゼのメンバーの増幅及び／又は活性が検出され、そして従って乾癬 (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811)、良性前立腺肥大症 (BPH) (Kumar et al., Int. Urol. Neph 50

rol., 2000, 32, 73)、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄 (Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549) のような多くの非悪性増殖性疾患において役割を演じることが関係づけられている。従ってerbB型受容体チロシンキナーゼの阻害剤が、これらの及び他の過剰な細胞増殖性の非悪性疾患の治療において有用であるものであることが期待される。

【0009】

国際特許出願WO96/09294、WO96/15118、WO96/16960、WO96/30347、WO96/33977、WO96/33978、WO96/33979、WO96/33980、WO96/33981、WO97/03069、WO97/13771、WO97/30034、WO97/30035、WO97/38983、WO98/02437、WO98/02434、WO98/02438、WO98/13354、WO99/35132、WO99/35146、WO01/21596、WO01/55141及びWO02/18372は、アニリノ置換基を4位に保有するある種のキナゾリン誘導体が、受容体型チロシンキナーゼ阻害活性を保持することを開示している。

10

【0010】

国際特許出願WO97/22596及びWO98/13354は、7位で置換されたある種の4-アニリノキナゾリン誘導体が、VEGF又は混合VEGF/EGF受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であることを開示している。これらの出願中のアニリノ基は、ハロゲノ又は(1-3C)アルキルのような小さい基で置換されている。

20

【0011】

国際特許出願WO01/94341は、5位において置換されたある種のキナゾリン誘導体が、c-Src、c-Yes及びc-Fynのような非受容体型チロシンキナーゼのSrcファミリーの阻害剤であることを開示している。WO01/94341中には、アニリン基がアリール又はヘテロアリール基を含有する置換基によってパラ位において置換された、4-アニリノキナゾリンの開示はない。

【0012】

国際特許出願WO03/040108及びWO03/040109は、ある種の5-置換キナゾリン誘導体が、チロシンキナーゼ阻害剤のerbBファミリーの阻害剤、特にEGFR及びerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害剤であることを開示している。これらの出願中の全ての化合物は、キナゾリン環上の5位において置換基を含有する環を保持している。

30

【0013】

従来の技術は、5位においてアシルアミノエトキシ基によって置換され、そしてアリール又はヘテロアリールを含有する置換基を、アニリン環のパラ位において保持する、4-アニリノキナゾリンを開示していない。

【0014】

本発明者らは、いまや、驚くべきことに、5位においてアシルアミノエトキシ基を含有する置換基で置換されたある種のキナゾリン誘導体が、強力な抗腫瘍活性を有することを見出した。本発明中で開示される化合物が、単一の生物学的過程の効果の効力のみによって薬理的活性を有することを暗示することを望むものではないが、化合物が、腫瘍細胞の増殖に導くシグナル伝達段階に関係する、受容体型チロシンキナーゼの一つ又はそれより多いerbBファミリーの阻害によって抗腫瘍効果を与えられとされる。特に、本発明の化合物が、EGFR及び/又はerbB2受容体型チロシンキナーゼの阻害によって抗腫瘍効果を与えられとされる。

40

【0015】

一般的に本発明の化合物は、erbB受容体型チロシンキナーゼのファミリーに対して、例えばEGFR及び/又はerbB2及び/又はerbB4受容体型チロシンキナーゼの阻害によって強力な阻害活性を有し、一方他のキナーゼに対してより強力ではない阻害活性を有する。更に、一般的に本発明の化合物は、EGFRチロシンキナーゼのそれより

50

、実質的に e r b B 2 に対してより良好な効能を有し、従って、e r b B 2 により駆動される腫瘍に対する有効な治療を潜在的に与える。従って、本発明による化合物を、e r b B 2 チロシンキナーゼを阻害するために十分であるが、一方 E G F R (又は他の) チロシンキナーゼに対して有意な効果を有さない投与量で投与することが可能であることができる。本発明による化合物によって与えられる選択的阻害は、e r b B 2 チロシンキナーゼによって仲介される症状のための治療を与え、一方他のチロシンキナーゼの阻害に伴うことができる好ましくない副作用を減少することができる。一般的に本発明による化合物は、更に好ましい D M P K 特性、例えば高い生体利用率、及び溶解度のような物理的特性を示す。

【0016】

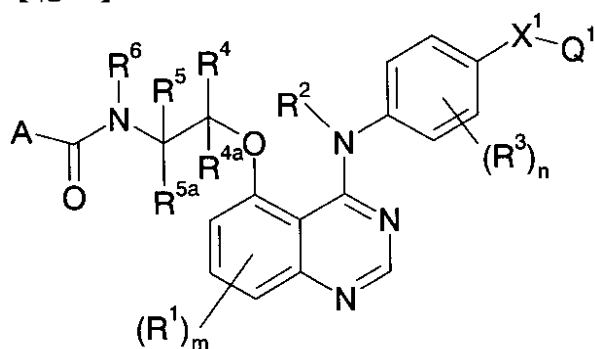
10

更に、本発明による化合物の多くは、h E R G アッセイにおいて、不活性であるか、又は弱くのみ活性である。

本発明の第 1 の側面によれば、以下の式 I :

【0017】

【化 1】



20

I

【0018】

[式中:]

m は、0、1 又は 2 であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^1 は、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、(3-7 C) シクロアルキル-オキシ及び (3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^2 は、水素又は (1-4 C) アルキルであり；

n は、0、1、2、3 又は 4 であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^3 は、シアノ、ハロゲノ、(1-4 C) アルキル、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び (2-4 C) アルキニルから選択され；

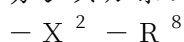
X^1 は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、 $CH(OR^7)$ 、 $CON(R^7)$ 、 $N(R^7)CO$ 、 $SO_2N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-

50

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



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い置換基（例えば1、2又は3個）を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又はO、CO及びN(R^9) から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノー(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-6 C) アルキル、カルボキシ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ- (1-6 C) アルキル、シアノー(1-6 C) アルキル、アミノ- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ- (1-6 C) アルキル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ- (1-6 C) アルキル、カルバモイル- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル- (1-6 C) アルキル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル- (1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N, N-ジ- (1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ- (1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシカルボニル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキ

ル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6C)アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：
 $-X^3-R^{10}$

の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂及びN(R^{11})から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内のCH₂基以外のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

Aは、水素、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいてpは、1、2、3、又は4であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C)シクロアルキル又は(3-7C)シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、(2-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキルアミノ及びジ-[(1-6C)アルキル]アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル及び(1-6C)アルコキシカルボニルから選択され、

或いはZは、以下の式：

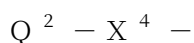
10

20

30

40

50

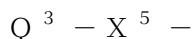


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N (R^{18})、 SO_2 及び $SO_2 N$ (R^{18}) から選択され、ここにおいて R^{18} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

R^{14} は、水素、 OR^{19} 及び $NR^{16} R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N (R^{20}) から選択され、ここにおいて R^{20} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、N (R^{21})、CO、 $-C=C-$ 及び $-C \equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて R^{21} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) 置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び N (R^{23}) から選択され、ここにおいて R^{23} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{22} は、ハロゲン- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N、N-ジー [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジー [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-

10

20

30

40

50

6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；]

のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0019】

本発明の第2の側面によれば、

mが、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^1 は、ヒドロキシ、(1-6 C) アルコキシ、(3-7 C) シクロアルキル-オキシ及び(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^2 は、水素又は(1-4 C) アルキルであり；

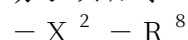
nは、0、1、2、3又は4であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^3 は、ハロゲノ、(1-4 C) アルキル、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び(2-4 C) アルキニルから選択され；

X^1 は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、 $CH(OR^7)$ 、 $CON(R^7)$ 、 $N(R^7)CO$ 、 $SO_2N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又はO、CO及び $N(R^9)$ から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノ-(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノ-(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ-(1-6 C) アルキ

10

20

30

40

50

ル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル-(1-6 C) アルキル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N、N-ジ-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ-(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシカルボニル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂ 及びN(R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ-(1-4 C) アルキル、シアノ-(1-4 C) アルキル、アミノ-(1-4 C) アルキル、N-(1-4 C) アルキルアミノ-(1-4 C) アルキル及びN、N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ-(1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ或いはチオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外の、いずれ

もの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

10

A は、水素、式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、
 ここにおいて p は、1、2、3、又は 4 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は (3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

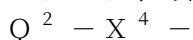
そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

20

Z は、水素、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：

30

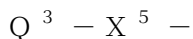


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N(R^{18})、 SO_2 及び $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})$ から選択され、ここにおいて R^{18} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

R^{14} は、水素、 OR^{19} 及び $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、以下の式：



40

の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N(R^{20}) から選択され、ここにおいて R^{20} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

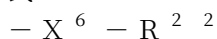
或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、N(R^{21})、CO、 $-\text{C}=\text{C}-$ 及び-

50

C≡C-から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は(1-6C)アルキルであり、

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：



10

の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂及びN($R^{2\ 3}$)から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲン-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジー[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

20

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内のCH₂基以外のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー[(1-6C)アルキル]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジー[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジー[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

30

式Iのキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0020】

本発明の第3の側面によれば、

mが、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^1 は、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシ及び(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシから選択され、

40

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^2 は、水素又は(1-4C)アルキルであり；

nは、0、1、2、3又は4であり；

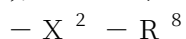
同一又は異なっていることができるそれぞれの R^3 は、シアノ、ハロゲン、(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニル及び(2-4C)アルキニルから選択され；

X^1 は、O、S、SO、SO₂、N(R^7)、CH(OR⁷)、CON(R^7)、N(50

R^7) CO、 $SO_2 N(R^7)$ 、 $N(R^7)SO_2$ 、 $OC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2O$ 、 $SC(R^7)_2$ 、 $C(R^7)_2S$ 、CO、 $C(R^7)_2N(R^7)$ 及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び $N(R^9)$ から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノー (1-6 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-6 C) アルキル、カルボキシ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ- (1-6 C) アルキル、シアノー (1-6 C) アルキル、アミノ- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ- (1-6 C) アルキル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ- (1-6 C) アルキル、カルバモイル- (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル- (1-6 C) アルキル、N、N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル- (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N、N-ジ- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ- (1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシカルボニル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

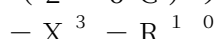
同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) ア

ルコキシ、アミノ、(2-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキルアミノ及びジー[(1-6C)アルキルアミノ]から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6C)アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂及びN(R^{11})から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジー[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内のCH₂基以外のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー[(1-6C)アルキル]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジー[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジー[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

Aは、水素、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいてpは、1、2、3、又は4であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C)シクロアルキル又は(3-7C)シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、(2-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキルアミノ及びジー[(1-6C)アルキル]アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンス

10

20

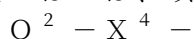
30

40

50

ルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：

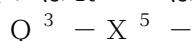


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N ($R^{1\ 8}$)、 SO_2 及び $SO_2 N$ ($R^{1\ 8}$) から選択され、ここにおいて $R^{1\ 8}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

$R^{1\ 4}$ は、水素、 $OR^{1\ 9}$ 及び $NR^{1\ 6} R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 9}$ は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、先に定義したとおりであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N ($R^{2\ 0}$) から選択され、ここにおいて $R^{2\ 0}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、 SO 、 SO_2 、N ($R^{2\ 1}$)、 CO 、 $-C=C-$ 及び $-C\equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) 置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又は O、 CO 、 SO_2 及び N ($R^{2\ 3}$) から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N、N-ジー [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2

10

20

30

40

50

－6 C) アルキニル、(1－6 C) アルコキシ、(1－6 C) アルキルチオ、(1－6 C) アルキルスルフィニル、(1－6 C) アルキルスルホニル、(1－6 C) アルキルアミノ、ジ－[(1－6 C) アルキル] アミノ、N－(1－6 C) アルキルカルバモイル、N、N－ジ－[(1－6 C) アルキル] カルバモイル、(2－6 C) アルカノイル、(2－6 C) アルカノイルオキシ、(2－6 C) アルカノイルアミノ、N－(1－6 C) アルキル－(2－6 C) アルカノイルアミノ、N－(1－6 C) アルキルスルファモイル、N、N－ジ－[(1－6 C) アルキル] スルファモイル、(1－6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN－(1－6 C) アルキル－(1－6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

10

【0021】

本明細書において、包括的用語“アルキル”は、プロピル、イソプロピル及びtert-ブチルのような直鎖及び分枝鎖アルキル基の両方を含む。然しながら、“プロピル”のような個々のアルキル基への言及は、直鎖種のみに対して特定のであり、そして“イソプロピル”のような個々の分枝鎖アルキル基への言及は、分枝鎖種のみに対して特定のである。類似の慣例は、他の包括的用語に適用され、例えば(1－6 C) アルコキシは、メトキシ、エトキシ及びイソプロポキシを含み、(1－6 C) アルキルアミノは、メチルアミノ、エチルアミノ及びイソプロピルアミノを含み、そしてジ－[(1－6 C) アルキル] アミノは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びN-イソプロピル-N-メチルアミノを含む。

20

【0022】

先に定義した式 I の化合物のあるものが、一つ又はそれより多い不斉炭素原子の効力によって、光学的に活性な又はラセミの形態で存在することができる限りは、本発明は、上述の活性を保持するいずれものこのような光学的に活性な又はラセミの形態を、その定義中に含むことは理解されることである。キラル化合物の名称において、(R, S) がいずれものスカレミック (scalemic) 又はラセミ混合物を意味し、一方(R) 及び(S) が、鏡像異性体を意味することは更に理解されることである。名称中に(R, S)、(R) 又は(S) が存在しない場合、名称が、いずれものスカレミック又はラセミ混合物を指し、ここにおいてスカレミック混合物はR 及びS 鏡像異性体をいずれもの相対的比率で含有し、そしてラセミ混合物は、R 及びS 鏡像異性体を50:50の比率で含有することは理解されることである。光学的に活性な形態の合成は、当技術において公知の有機化学の標準的技術によって、例えば光学的に活性な出発物質からの合成、又はラセミの形態の分割によって行うことができる。同様に、上述の活性は、本明細書中で以下で言及される標準的な研究室の技術を使用して評価することができる。

30

【0023】

上記で言及した包括的ラジカルのための適した意義は、以下に記載するものを含む。

本明細書中の置換基の、それがアリールである場合のいずれか一つ(例えば Q^1)のための、又は‘Q’基内のアリール基のための適した意義は、例えばフェニル又はナフチル、好ましくはフェニルである。

【0024】

本明細書中の置換基の、それが(3－7 C) シクロアルキルである場合のいずれか一つのための、或いは例えば本明細書中で定義した‘Q’基又は R^1 置換基内の(3－7 C) シクロアルキル基のための適した意義は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はビシクロ[2.2.1]ヘプチルである。本明細書中の置換基の、それが(3－7 C) シクロアルケニルである場合のいずれか一つのための、又は置換基内の(3－7 C) シクロアルケニルのための適した意義は、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルである。

40

【0025】

本明細書中の置換基の、それがヘテロアリールである場合のいずれか一つのための、又

50

は‘Q’基内のヘテロアリール基のための適した意義は、例えば、酸素、窒素及び硫黄から選択される5個までの環のヘテロ原子を持つ、芳香族の5-又は6-員の単環式環、或いは9-又は10-員の二環式環、例えばフリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアゼニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル又はナフチリジニルである。

【0026】

特別なヘテロアリール基は、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル及びイソオキサゾリル（更に特別にピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリル）を含む。

【0027】

置換基の、それがヘテロシクリルである場合のいずれか一つのための、又は置換基内のヘテロシクリル基のための適した意義は、酸素、窒素及び硫黄から選択される5個までのヘテロ原子を持つ、非芳香族の飽和（即ち最大の飽和度を持つ環系）又は部分的に飽和（即ちある程度の、しかし完全にではない不飽和度を保持する環系）の3ないし10員の単環式又は二環式環であり、これらは、他に規定しない限り炭素又は窒素連結であることができ、例えばオキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4-ジオキサニル、オキセパニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 4-チアジニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-1, 4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、デカヒドロイソキノリニル又はデカヒドロキノリニル、特にテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 4-オキサゼパニル、チアモルホリニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-4H-1, 4-チアジニル、ピペリジニル又はピペラジニル、更に特にテトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、モルホリノ、モルホリン-2-イル、ピペリジノ、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル又はピペリジン-1-イルである。ヘテロシクリル基内の窒素又は硫黄原子は、酸化されて、対応するN又はSオキシド、例えば1, 1-ジオキソテトラヒドロチエニル、1-オキソテトラヒドロチエニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロチオピラニル又は1-オキソテトラヒドロチオピラニルを与えることができる。1若しくは2個のオキソ又はチオキソ置換基を保有するこのような基のための適した意義は、例えば、2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2, 5-ジオキソピロリジニル、2, 5-ジオキソイミダゾリジニル又は2, 6-ジオキソピペリジニルである。

【0028】

特別なヘテロシクリル基は、例えば、一つの環の窒素又は硫黄ヘテロ原子を持ち、そして所望により窒素、酸素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を持っていてもよい、非芳香族の飽和又は部分的に飽和の3ないし7員の単環式ヘテロシクリル環を含む。このような環の例は、アゼチジニル、オキサゼパニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル又はチオモルホリニルを含む。

10

20

30

40

50

【0029】

他の特別なヘテロシクリル基は、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、1, 4-ジオキサニル、オキセパニル、ピロリニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 4-チアジニル、1, 1-ジオキソテトラヒドロ-1, 4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル又はテトラヒドロチオピラニルのような、酸素、窒素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6又は7員の単環式の飽和又は部分的に飽和のヘテロシクリル環を含む。

10

【0030】

更なる特別なヘテロシクリル基は、例えば、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、特にピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ又はモルホリノのような、1個の窒素原子を含有し、そして所望により窒素、酸素及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含有していてもよい、4、5、6又は7員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環を含む。

【0031】

他のヘテロシクリル基は、例えば、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキソラニル及びテトラヒドロピラニル（例えばテトラヒドロフラン-2-イル及びテトラヒドロピラン-4-イル）のような、1又は2個の酸素原子を含有する、非芳香族の飽和又は部分的に飽和の4、5、6又は7員の単環式ヘテロシクリル環を含む。

20

【0032】

本明細書中の置換基の、それがヘテロシクリル-（1-6 C）アルキルである場合のための適した意義は、例えば、ヘテロシクリルメチル、2-ヘテロシクリルエチル及び3-ヘテロシクリルプロピルである。本発明は、他の置換基、例えば、ヘテロシクリル-（1-6 C）アルキルではなく、（3-7 C）シクロアルキル-（1-6 C）アルキル又は（3-7 C）シクロアルケニル-（1-6 C）アルキルが存在する場合のための対応する適した意義を含んでなる。

【0033】

本明細書中の置換基、例えば‘R’基（ R^1 ないし $R^{2,3}$ ）のために、或いは Q^1 、 X^1 又はA基内の各種の基のいずれかのために適した意義は：

30

ハロゲノのために：フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード；

（1-6 C）アルキルのために：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びtert-ブチル；

（2-8 C）アルケニルのために：ビニル、イソプロペニル、アリル及びブター-2-エニル；

（2-8 C）アルキニルのために：エチニル、2-プロピニル及びブター-2-イニル；

（1-6 C）アルコキシのために：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びブトキシ；

（2-6 C）アルケニルオキシのために：ビニルオキシ及びアリルオキシ；

40

（2-6 C）アルキニルオキシのために：エチニルオキシ及び2-プロピニルオキシ；

（1-6 C）アルキルチオのために：メチルチオ、エチルチオ及びプロピルチオ；

（1-6 C）アルキルスルフィニルのために：メチルスルフィニル及びエチルスルフィニル；

（1-6 C）アルキルスルホニルのために：メチルスルホニル及びエチルスルホニル；

（1-6 C）アルキルアミノのために：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ及びブチルアミノ；

ジ-〔（1-6 C）アルキル〕アミノのために：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ及びジイソプロピルアミノ；

（1-6 C）アルコキシカルボニルのために：メトキシカルボニル、エトキシカルボニ

50

ル、プロボキシカルボニル及び *tert*-ブトキシカルボニル；

N-(1-6C)アルキルカルバモイルのために：N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル及びN-プロピルカルバモイル；

N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイルのために：N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル及びN, N-ジエチルカルバモイル；

(2-6C)アルカノイルのために：アセチル、プロピオニル、ブチリル及びイソブチリル；

(3-6C)アルケニルのために：アクリロイル及びブター-2-エノイル；

(3-6C)アルキノイルのために：プロパー-2-イノイル；

(2-6C)アルカノイルオキシのために：アセトキシ及びプロピオニルオキシ；

(2-6C)アルカノイルアミノのために：アセトアミド及びプロピオンアミド；

N-(1-6C)アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノのために：N-メチルアセトアミド及びN-メチルプロピオンアミド；

N-(1-6C)アルキルスルファモイルのために：N-メチルスルファモイル及びN-エチルスルファモイル；

N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイルのために：N, N-ジメチルスルファモイル；

(1-6C)アルカンスルホニルアミノのために；メタンスルホニルアミノ及びエタンスルホニルアミノ；

N-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノのために：N-メチルメタンスルホニルアミノ及びN-メチルエタンスルホニルアミノ；

(3-6C)アルケノイルアミノのために：アクリルアミド、メタクリルアミド及びクロトンアミド；

N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルケノイルアミノのために：N-メチルアクリルアミド及びN-メチルクロトンアミド；

(3-6C)アルキノイルアミノのために：プロピオールアミド；

N-(1-6C)アルキル-(3-6C)アルキノイルアミノのために：N-メチルプロピオールアミド；

アミノ-(1-6C)アルキルのために：アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル及び3-アミノプロピル；

N-(1-6C)アルキルアミノ-(1-6C)アルキルのために：メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、1-メチルアミノエチル、2-メチルアミノエチル、2-エチルアミノエチル及び3-メチルアミノプロピル；

N, N-ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ-(1-6C)アルキルのために；ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、1-ジメチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル及び3-ジメチルアミノプロピル；

ハロゲノ-(1-6C)アルキルのために：クロロメチル、2-クロロエチル、1-クロロエチル及び3-クロロプロピル；

ヒドロキシ-(1-6C)アルキルのために：ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル及び3-ヒドロキシプロピル；

(1-6C)アルコキシ-(1-6C)アルキルのために：メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル及び3-メトキシプロピル；

カルボキシ-(1-6C)アルキルのために：カルボキシメチル及び2-カルボキシエチル；

シアノ-(1-6C)アルキルのために：シアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノエチル及び3-シアノプロピル；

(1-6C)アルキルチオ-(1-6C)アルキルのために：メチルチオメチル、エチルチオメチル、2-メチルチオエチル、1-メチルチオエチル及び3-メチルチオプロピル；

10

20

30

40

50

(1-6 C) アルキルスルフィニル- (1-6 C) アルキルのために：メチルスルフィニルメチル、エチルスルフィニルメチル、2-メチルスルフィニルエチル、1-メチルスルフィニルエチル及び3-メチルスルフィニルプロピル；

(1-6 C) アルキルスルホニル- (1-6 C) アルキルのために：メチルスルホニルメチル、エチルスルホニルメチル、2-メチルスルホニルエチル、1-メチルスルホニルエチル及び3-メチルスルホニルプロピル；

(2-6 C) アルカノイルアミノ- (1-6 C) アルキルのために：アセトアミドメチル、プロピオンアミドメチル及び2-アセトアミドエチル；

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

(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ- (1-6 C) アルキルのために：メトキシカルボニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル及び2-メトキシカルボニルアミノエチル；

(2-6 C) アルカノイル- (1-6 C) アルキルのために：アセチルメチル及び2-アセチルエチル；

(2-6 C) アルカノイルオキシ- (1-6 C) アルキルのために：アセトキシメチル、2-アセトキシエチル及び2-プロピオニルオキシエチル；

カルバモイル- (1-6 C) アルキルのために：カルバモイルメチル、1-カルバモイルエチル、2-カルバモイルエチル及び3-カルバモイルプロピル； 20

N- (1-6 C) アルキルカルバモイル- (1-6 C) アルキルのために：N-メチルカルバモイルメチル、N-エチルカルバモイルメチル、N-プロピルカルバモイルメチル、1- (N-メチルカルバモイル) エチル、1- (N-エチルカルバモイル) エチル、2- (N-メチルカルバモイル) エチル、2- (N-エチルカルバモイル) エチル及び3- (N-メチルカルバモイル) プロピル；

N, N-ジ [(1-6 C) アルキル] カルバモイル- (1-6 C) アルキルのために：N, N-ジメチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチル、2- (N, N-ジメチルカルバモイル) エチル、及び3- (N, N-ジメチルカルバモイル) プロピル；

スルファモイル (1-6 C) アルキルのために：スルファモイルメチル、1-スルファモイルエチル、2-スルファモイルエチル及び3-スルファモイルプロピル； 30

N- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキルのために：N-メチルスルファモイルメチル、N-エチルスルファモイルメチル、N-プロピルスルファモイルメチル、1- (N-メチルスルファモイル) エチル、2- (N-メチルスルファモイル) エチル及び3- (N-メチルスルファモイル) プロピル；そして

N, N-ジ- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキルのために：N, N-ジメチルスルファモイルメチル、N, N-ジエチルスルファモイルメチル、N-メチル、N-エチルスルファモイルメチル、1- (N, N-ジメチルスルファモイル) エチル、1- (N, N-ジエチルスルファモイル) エチル、2- (N, N-ジメチルスルファモイル) エチル、2- (N, N-ジエチルスルファモイル) エチル及び3- (N, N-ジメチルスルファモイル) プロピル； 40
を含む。

【0034】

本明細書中で (1-4 C) アルキル基に対する言及がなされた場合、このような基が、4個までの炭素原子を含有するアルキル基を指すことは理解されることである。当業者は、このような基の代表的な例が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル及びtert-ブチルのような4個までの炭素原子を含有する、先に列挙した (1-6 C) アルキルであることを理解するものである。同様に、(1-3 C) アルキル基に対する言及は、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルのような3個までの炭素原子を含有するアルキル基を指す。同様な慣例は、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル、 50

(2-4 C) アルキニル及び (2-4 C) アルカノイルのような先に列挙した他の基に対して採用される。

【0035】

本明細書中で先に定義したような式 $-X^1-Q^1$ の基において、そして X^1 が、例えば $OC(R^7)_2$ 連結基である場合、式 I 中のフェニル環に接続するものは、 $OC(R^7)_2$ 連結基の炭素原子ではなく、酸素原子であり、そして炭素原子は Q^1 基に接続する。同様に、 X^1 が、 $N(R^7)C(R^7)_2$ 連結基である場合、 $N(R^7)C(R^7)_2$ 基の窒素原子が式 I 中のフェニル環に接続し、そして炭素原子は Q^1 基に接続する。同様な慣例は本明細書中で使用される他の連結基に対して適用され、例えば A が式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、そして Z が Q^2-X^4- であり、そして X^4 が $SO_2N(R^1)^8$ である場合、 SO_2 基は Q^2 に接続し、そして窒素原子は式 I 中の X^4 に接続する。

10

【0036】

一つの基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子が、O 又は $C \equiv C$ のような基の鎖への挿入によって、所望により分離されることができることに対する本明細書中の言及が、アルキレン鎖中の二つの炭素原子間への特定の基の挿入を指すことは理解されることである。例えば、A が R^{14} であり、そして R^{14} が、2-ピロリジン-1-イルエトキシ基である場合、 $C \equiv C$ 基のエチレン鎖への挿入は、4-ピロリジン-1-イルブター-2-イニルオキシ基を与える。

【0037】

CH_2 又は CH_3 基が、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を所望により保有していてもよいことに対して本明細書中で言及がなされた場合、適切にはそれぞれの前記の CH_2 基上に存在する 1 若しくは 2 個のハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基があり、そして適切にはそれぞれの前記の CH_3 基上に存在する 1、2 又は 3 個のそのような置換基がある。

20

【0038】

いずれもの CH_2 又は CH_3 基が、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、本明細書中で定義されたような置換基を所望により保有していてもよいことに対して本明細書中で言及がなされた場合、このように形成された適した置換基は、例えば、2-ヒドロキシ-3-ペリジノプロポキシ及び 2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシのようなヒドロキシ置換ヘテロシクリル-(1-6 C) アルコキシ基、2-ヒドロキシ-3-ペリジノプロピルアミノ及び 2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピルアミノのようなヒドロキシ置換ヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルアミノ基、並びにヒドロキシアセチル、2-ヒドロキシプロピオニル及び 2-ヒドロキシブチリルのようなヒドロキシ置換 (2-6 C) アルカノイル基を含む。

30

【0039】

本明細書中で、例えば R^4 及び R^{4a} が、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成することに対して本明細書中で言及がなされた場合、このように形成された環は、(3-7 C) シクロアルキリデン基、例えば以下の式：

【0040】

【化 2】



40

【0041】

のシクロプロピリデン基であり、式中、*は、シクロプロピリデン基からの結合を示す。

式 I 中のキナゾリンが、キナゾリン環の 2 位において置換されていないことは理解されることである。

【0042】

式 I のある種の化合物が、例えば水和された形態のような溶媒和された、並びに溶媒和されていない形態で存在することができることは理解されることである。本発明が、e r

50

b B受容体型チロシンキナーゼの阻害効果を示す、総てのこのような溶媒和された形態を包含することは理解されることである。

【0043】

式 I のある種の化合物が、多形を示すことができ、そして本発明が、e r b B受容体型チロシンキナーゼの阻害効果を示す、総てのこのような形態を包含することも更に理解されることである。

【0044】

本発明が、e r b B受容体型チロシンキナーゼの阻害効果を示す、式 I の形態の化合物の総ての互変異性の形態にも関することは理解されることである。

式 I の化合物の適した医薬的に受容可能な塩は、例えば、式 I の化合物の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸若しくはマレイン酸のような無機又は有機酸との酸付加塩；或いは例えば、十分に酸性である式 I の化合物の塩、例えばカルシウム若しくはマグネシウム塩のようなアルカリ又はアルカリ土類金属塩、或いはアンモニウム塩、或いはメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリスー（2-ヒドロキシエチル）アミンのような有機塩基との塩である。

【0045】

本発明の特に新規な化合物は、例えば、他に記述しない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 X^1 、 Q^1 、m、n 及び A のそれぞれが、本明細書中で先に定義した、又は本明細書中で以下の段落 (a) ないし (yyyyyy) において定義される意味のいずれかを有する、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を含む：

(a) m は、0 又は 1 であり、そして存在する場合、 R^1 は、式 I 中のキナゾリン環の 7 位に位置する；

(b) R^1 は、ヒドロキシ、(1-6C) アルコキシ、ヒドロキシ(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルコキシ-(1-6C) アルコキシ、(3-7C) シクロアルキル-オキシ及び(3-7C) シクロアルキル-(1-6C) アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、フルオロ及びクロロから選択される一つ又はそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(c) m は、0 又は 1 であり、そして存在する場合、 R^1 は、キナゾリン環の 7 位に位置し、そして(1-6C) アルコキシ、シクロプロピル-(1-4C) アルコキシ、シクロブチル-(1-4C) アルコキシ、シクロペンチル-(1-4C) アルコキシ及びシクロヘキシル-(1-4C) アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いフルオロ又はクロロ置換基を、或いはヒドロキシ、メトキシ及びエトキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(d) m は、1 であり、そして R^1 は、キナゾリン環の 7 位に位置し、そして(1-4C) アルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシであり、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いフルオロ又はクロロ置換基を、或いはヒドロキシ、メトキシ及びエトキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(e) m は、1 であり、そして R^1 は、キナゾリン環の 7 位に位置し、そしてメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピルメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-フルオロエトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ及び 2, 2, 2-トリフルオロエトキシから選択される；

(f) m は、1 であり、そして R^1 は、キナゾリン環の 7 位に位置し、そしてメトキシ

である；

(g) mは、0である；

(h) R^2 は、水素又はメチルである；

(i) R^2 は、水素である；

(j) nは、0、1又は2であり、そして存在する場合、少なくとも一つの R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にある；

(k) nは、0、1又は2であり、そして存在する場合、少なくとも一つの R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、ハロゲン、（1-4 C）アルキル、（1-4 C）アルコキシ及び（2-4 C）アルキニルから選択される；

10

(l) nは、0、1又は2であり、そして存在する場合、少なくとも一つの R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、ハロゲン及び（1-4 C）アルキルから選択される；

(m) nは、0又は1であり、そして存在する場合、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、ハロゲン（特にフルオロ又はクロロ）及び（1-4 C）アルキルから選択される；

(n) nは、0又は1であり、そして存在する場合、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ及びエチニル（特にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ及びエチニル）から選択される；

20

(o) nは、1であり、そして R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、ハロゲン（特にフルオロ又はクロロ）及び（1-4 C）アルキルから選択される；

(p) nは、1であり、そして R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ及びエチニル（特にフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ及びエチニル）から選択される；

(q) nは、1であり、そして R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にあり、そしてここにおいて、 R^3 は、クロロ及びメチルから選択される；

(r) nは、1であり、 R^3 は、クロロであり、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にある；

30

(s) nは、1であり、 R^3 は、メチルであり、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3位）にある；

(t) X^1 は、O、S、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 、SO、 SO_2 、 $N(R^7)$ 、CO及び $N(R^7)C(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は（1-6 C）アルキルから選択される；

(u) X^1 は、O、S及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいてそれぞれの R^7 は、独立に水素又は（1-4 C）アルキルである；

(v) X^1 は、S及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいてそれぞれの R^7 は、独立に水素又は（1-4 C）アルキルである；

40

(w) X^1 は、O及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいてそれぞれの R^7 は、独立に水素又は（1-4 C）アルキル（特に水素又は（1-2 C）アルキル）である；

(x) X^1 は、O、S、 OCH_2 及び $OC(CH_3)_2$ から選択される；

(y) X^1 は、O、 OCH_2 及び $OC(CH_3)_2$ から選択される；

(z) X^1 は、O、S及び OCH_2 から選択される；

(aa) X^1 は、Oである；

(bb) X^1 は、Sである；

(cc) X^1 は、 OCH_2 である；

(dd) X^1 は、 $OC(CH_3)_2$ である；

(ee) X^1 は、O、 OCH_2 及び $OC(CH_3)_2$ から選択され、nは、0又は1で

50

あり、そして存在する場合、 R^3 は、ハロゲン（特にクロロ）及び（1-4 C）アルキル（特にメチル）から選択される；

（f f） X^1 は、 OCH_2 であり、 n は、0 又は 1 であり、そして存在する場合、 R^3 は、ハロゲン、特にクロロである；

（g g） X^1 は、 OCH_2 であり、 n は、1 であり、 R^3 は、フルオロ、クロロ及びメチル（特にクロロ及びメチル）から選択され、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3 位）にある；

（h h） X^1 は、O であり、 n は、1 であり、 R^3 は、フルオロ、クロロ及びメチル（特にクロロ及びメチル）から選択され、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3 位）にある；

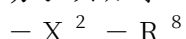
（i i） X^1 は、O であり、 n は、1 であり、 R^3 は、メチルであり、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3 位）にある；

（j j） X^1 は、 $OC(CH_3)_2$ であり、 n は、1 であり、 R^3 は、フルオロ、クロロ及びメチル（特にクロロ及びメチル）から選択され、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3 位）にある；

（k k） X^1 は、 $OC(CH_3)_2$ であり、 n は、1 であり、 R^3 は、クロロであり、そしてここにおいて、 R^3 は、式 I 中のアニリノ基の窒素に対してメタ位（3 位）にある；

（l l） Q^1 は、フェニル及び 5-又は 6-員の単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、（1-6 C）アルキル、（2-8 C）アルケニル、（2-8 C）アルキニル、（1-6 C）アルコキシ、（2-6 C）アルケニルオキシ、（2-6 C）アルキニルオキシ、（1-6 C）アルキルチオ、（1-6 C）アルキルスルフィニル、（1-6 C）アルキルスルホニル、（1-6 C）アルキルアミノ、ジ-〔（1-6 C）アルキル〕アミノ、（1-6 C）アルコキシカルボニル、N-（1-6 C）アルキルカルバモイル、N，N-ジ-〔（1-6 C）アルキル〕カルバモイル、（2-6 C）アルカノイル、（3-6 C）アルケノイル、（3-6 C）アルキノイル、（2-6 C）アルカノイルオキシ、（2-6 C）アルカノイルアミノ、N-（1-6 C）アルキル-（2-6 C）アルカノイルアミノ、（3-6 C）アルケノイルアミノ、N-（1-6 C）アルキル-（3-6 C）アルケノイルアミノ、（3-6 C）アルキノイルアミノ、N-（1-6 C）アルキル-（3-6 C）アルキノイルアミノ、N-（1-6 C）アルキルスルファモイル、N，N-ジ-〔（1-6 C）アルキル〕スルファモイル、（1-6 C）アルカンスルホニルアミノ、N-（1-6 C）アルキル-（1-6 C）アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び N（ R^9 ）から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は（1-6 C）アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲン-（1-6 C）アルキル、ヒドロキシ-（1-6 C）アルキル、カルボキシ-（1-6 C）アルキル、（1-6 C）アルコキシ-（1-6 C）アルキル、シアノ-（1-6 C）アルキル、アミノ-（1-6 C）アルキル、N-（1-6 C）アルキルアミノ-（1-6 C）アルキル、N，N-ジ-〔（1-6 C）アルキル〕アミノ-（1-6 C）アルキル、（2-6 C）アルカノイルアミノ-（1-6 C）アルキル、N-（1-6 C）アルキル-（2-6 C）アルカノイルアミノ-（1-6 C）アルキル、（1-6 C）アルコキシカルボニルアミノ-（1-6 C）アルキル、カルバモイル-（1-6 C）アルキル、N-（1-6 C）アルキルカルバモイル-（1-6 C）アルキル、N，N-ジ-〔（1-6 C）アルキル〕カルバモイル-（1-6 C）アルキル、（1-6 C）アルキルチオ-（1-6 C）アルキル

、(1-6C)アルキルスルフィニル-(1-6C)アルキル、(1-6C)アルキルスルホニル-(1-6C)アルキルスルファモイル(1-6C)アルキル、N-(1-6C)アルキルスルファモイル(1-6C)アルキル、N、N-ジ-(1-6C)アルキルスルファモイル(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイル-(1-6C)アルキル、(2-6C)アルカノイルオキシ-(1-6C)アルキル又は(1-6C)アルコキシカルボニル-(1-6C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノ及びジ-[(1-4C)アルキルアミノ]から選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(mm) Q^1 は、フェニル及び5-又は6-員の単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は、1個の窒素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよく、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよく、

(nn) Q^1 は、フェニルであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(oo) Q^1 は、5-又は6-員の単環式ヘテロアリール環であり、この環は、1個の窒素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよく、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(qq) Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、1,3-チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(rr) Q^1 は、ピリジル、ピラジニル、1,3-チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(ss) Q^1 は、フェニル、2-、3-又は4-ピリジル、2-ピラジニル、1,3-チアゾール-2-イル、1,3-チアゾール-4-イル、1,3-チアゾール-5-イル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル及び5-イソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(u u) Q^1 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル及び3-イソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(x x) Q^1 は、ピラジニル(特に2-ピラジニル)であり、これは、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(y y) Q^1 は、イソオキサゾリル(特にイソオキサゾール-3-イル)であり、これは、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(z z) Q^1 は、ピリジル(特に2-ピリジル又は3-ピリジル、更に特に2-ピリジル)であり、これは、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(a a a) Q^1 は、1, 3-チアゾリル(特に1, 3-チアゾール-4-イル又は1, 3-チアゾール-2-イル)であり、これは、本明細書中で先に(11)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよい；

(b b b) Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニル、(2-4C)アルキニル、(1-4C)アルキルチオ、(1-4C)アルキルスルフィニル、(1-4C)アルキルスルホニル、(2-4C)アルカノイル、N-(1-4C)アルキルアミノ、N、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ、(1-4C)アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(1-4C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-4C)アルキル]カルバモイル、(2-4C)アルカノイルオキシ、(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(2-4C)アルカノイルアミノ、ハロゲン-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、カルボキシ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4

10

20

30

40

50

C) アルキル及びN, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルから選択される同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(c c c) Q^1 は、フェニル及び5-又は6-員の単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は、1個の窒素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよく、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(d d d) Q^1 は、フェニルであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(f f f) Q^1 は、フェニル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル、1, 3-チアゾール-5-イル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル及び5-イソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(g g g) Q^1 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル及び3-イソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(i i i) Q^1 は、ピラジニル (特に2-ピラジニル) であり、これは、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(j j j) Q^1 は、イソオキサゾリル (特にイソオキサゾール-3-イル) であり、これは、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(k k k) Q^1 は、ピリジル (特に2-ピリジル又は3-ピリジル、更に特に2-ピリジル) であり、これは、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例えば1、2又は3個) を所望により保有していてもよい;

(l l l) Q^1 は、1, 3-チアゾリル (特に1, 3-チアゾール-4-イル又は1, 3-チアゾール-2-イル) であり、これは、本明細書中で先に (b b b) において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基 (例

10

20

30

40

50

えば 1、2 又は 3 個) を所望により保有していてもよい;

(mmm) Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、2-プロピニル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アセチル、プロピオニル、メチルアミノ、エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、アセトキシ、アセトアミド、フルオロメチル、2-フルオロエチル、クロロメチル、2-クロロエチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、シアノメチル、2-シアノエチル、カルボキシメチル、2-カルボキシメチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノメチル、N, N-ジエチルアミノメチル、N-メチル-N-エチルアミノメチル、2-アミノエチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-(エチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジエチルアミノ)エチル、2-(N-メチル-N-エチルアミノ)エチル、カルバモイルメチル、N-メチルカルバモイルメチル及びN, N-ジメチルカルバモイルメチルから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基(例えば 1、2 又は 3 個) を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(mmm)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる 1、2 若しくは 3 個の置換基を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^1 は、本明細書中で先に(mmm)において定義したとおりの、同一又は異なっていることができる 1、2 若しくは 3 個の置換基を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^2 は、ハロゲノ(例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4C)アルキル及び(1-4C)アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる 1、2 若しくは 3 個の置換基を所望により保有していてもよい;

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

そしてここにおいて、 Q^2 は、ハロゲノ(例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4C)アルキル及び(1-4C)アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる 1、2 若しくは 3 個の置換基を所望により保有していてもよい;

(rrr) Q^1 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル及びイソオキサゾール-3-イル(特にフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル及びイソオキサゾール-3-イル)から選択され、

そしてここにおいて、 Q^2 は、ハロゲノ(例えばフルオロ又はクロロ)及び(1-4C)アルキル(例えばメチル)から選択される、同一又は異なっていることができる 1、2

若しくは3個の置換基を所望により保有していてもよい；

(s s s) Q^1 は、フェニルであり、これは、ハロゲノ（特にフルオロ及びクロロ、更に特にフルオロ）から選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を保有する；

(t t t) Q^1 は、2-フルオロフェニル及び3-フルオロフェニルから選択される；

(u u u) Q^1 は、3-フルオロフェニルである；

(v v v) Q^1 は、2-フルオロフェニルである；

(w w w) Q^1 は、ピリジル（例えば2-ピリジル又は3-ピリジル）であり、これはフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシ（特に(1-4 C) アルキル、例えばメチル）から選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を所望により保有していてもよい； 10

(x x x) Q^1 は、2-ピリジルであり、これはフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を所望により保有していてもよい；

(y y y) Q^1 は、2-ピリジル、6-メチル-ピリド-2-イル及び6-メチル-ピリド-3-イルから選択される；

(z z z) Q^1 は、2-ピリジルである；

(a a a a) Q^1 は、6-メチル-ピリド-2-イルである；

(b b b b) Q^1 は、6-メチル-ピリド-3-イルである；

(c c c c) Q^1 は、1, 3-チアゾリル（例えば1, 3-チアゾール-2-イル又は1, 3-チアゾール-4-イル）であり、これはフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を所望により保有していてもよい； 20

(d d d d) Q^1 は、1, 3-チアゾール-2-イルである；

(e e e e) Q^1 は、1, 3-チアゾール-4-イルである；

(f f f f) Q^1 は、ピラジニル（例えば2-ピラジニル）であり、これはフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を所望により保有していてもよい；

(g g g g) Q^1 は、2-ピラジニルである； 30

(h h h h) Q^1 は、イソオキサゾリル（例えば3-イソオキサゾリル）であり、これはフルオロ、クロロ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシ（特に(1-4 C) アルキル、例えばメチル）から選択される、同一又は異なっていることができる1若しくは2個の置換基を所望により保有していてもよい；

(i i i i) Q^1 は、5-メチル-イソオキサゾール-3-イルである；

(j j j j) Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリル（特にピリジル、更に特に2-ピリジル）から選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、N-(1-4 C) アルキルアミノ及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノから選択される、同一又は異なっていることができる1、2若しくは3個の置換基を所望により保有していてもよく、 40

X^1 は、 OCH_2 、 $O(CH_3)_2$ 及びOから選択され、そして

nは、0又は1であり、 R^3 は、存在する場合アニリノ基中の窒素に対してメタ位（3位）に位置し、ここにおいて R^3 は、先に定義した意義（例えば R^3 は、フルオロ、クロロ及び(1-3 C) アルキル（メチルのような）から選択される）のいずれかを有する；

(k k k k) Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリル（特にピリジル、更に特に2-ピリジル）から選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、N-(1-4 C) アルキルアミノ及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノから選択される、同一又は異なっている 50

ることができる1、2若しくは3個の置換基を所望により保有していてもよく、

X^1 は、 $O(CH_3)_2$ であり、そして

n は、0又は1であり、 R^3 は、存在する場合アニリノ基中の窒素に対してメタ位（3位）に位置し、ここにおいて R^3 は、先に定義した意義（例えば R^3 は、フルオロ、クロロ及び（1-3C）アルキル（メチルのような）から選択される）のいずれかを有する；

（1111） Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリル（特にピリジル、更に特に2-ピリジル）から選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、（1-4C）アルキル、（1-4C）アルコキシ、N-（1-4C）アルキルアミノ及びN、N-ジ-〔（1-4C）アルキル〕アミノから選択される、同一又は異なっていることができる1、2若しくは3個の置換基を所望により保有していてもよく、

X^1 は、 OCH_2 であり、そして

n は、0又は1であり、 R^3 は、存在する場合アニリノ基中の窒素に対してメタ位（3位）に位置し、ここにおいて R^3 は、先に定義した意義（例えば R^3 は、フルオロ、クロロ及び（1-3C）アルキル（メチルのような）から選択される）のいずれかを有する；

（mmmm） Q^1 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、（1-4C）アルキル、（1-4C）アルコキシ、N-（1-4C）アルキルアミノ及びN、N-ジ-〔（1-4C）アルキル〕アミノから選択される、同一又は異なっていることができる1、2若しくは3個の置換基を所望により保有していてもよく、

X^1 は、Oであり、そして

n は、0又は1であり、 R^3 は、存在する場合アニリノ基中の窒素に対してメタ位（3位）に位置し、ここにおいて R^3 は、先に定義した意義（例えば R^3 は、フルオロ、クロロ及び（1-3C）アルキル（メチルのような）から選択される）のいずれかを有する；

（nnnn）同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び（1-3C）アルキル（特にメチル）から選択される；

（oooo）同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び（1-3C）アルキル（特にメチル）から選択され、ここにおいて少なくとも一つの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、（1-3C）アルキル（特にメチル）である；

（pppp） R^4 、 R^{4a} 及び R^5 は、総て水素であり、そして R^{5a} は、（1-3C）アルキル（特にメチル）である；

（qqqq） R^4 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素であり、そして R^{4a} は、（1-3C）アルキル（特にメチル）である；

（rrrr） R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方とも（1-3C）アルキル（特にメチル）である；

（ssss） R^{4a} 及び R^{5a} は、両方とも水素である；

（tttt） R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^4 は、水素であり、そして R^5 は、（1-6C）アルキルであるか、又は

R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^5 は、水素であり、そして R^4 は、（1-6C）アルキルであり

、そしてここにおいて、いずれもの R^4 及び R^5 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲン置換基を、或いはヒドロキシ及び（1-6C）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

（uuuu） R^4 及び R^{4a} は、水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方とも（1-6C）アルキルであるか、又は

R^5 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^4 及び R^{4a} は、両方とも（1-6C）アルキルであり、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2

又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び（1-6 C）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

（vvvv） R^5 及び R^{5a} は水素であり、そして

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、（3-7 C）シクロアルキル環（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 及び R^{4a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び（1-6 C）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

10

（www） R^4 及び R^{4a} は水素であり、そして

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、（3-7 C）シクロアルキル環（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記の CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び（1-6 C）アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

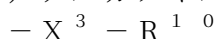
（xxxx） R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素である；

20

（yyyy） R^6 は、水素、（1-6 C）アルキル、（2-6 C）アルケニル、（2-6 C）アルキニル、（3-7 C）シクロアルキル、（3-7 C）シクロアルキル-（1-6 C）アルキル、（3-7 C）シクロアルケニル、（3-7 C）シクロアルケニル-（1-6 C）アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-（1-6 C）アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、（1-6 C）アルキル、（2-6 C）アルケニル、（2-6 C）アルキニル、（1-6 C）アルコキシ、（1-6 C）アルキルチオ、（1-6 C）アルキルスルフィニル、（1-6 C）アルキルスルホニル、（1-6 C）アルキルアミノ、ジ-〔（1-6 C）アルキル〕アミノ、（2-6 C）アルカノイル、（2-6 C）アルカノイルオキシから、及び以下の式：

30



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O 及び N（ R^{11} ）から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は（1-4 C）アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-（1-4 C）アルキル、ヒドロキシ-（1-4 C）アルキル、（1-4 C）アルコキシ-（1-4 C）アルキル、シアノ-（1-4 C）アルキル、アミノ-（1-4 C）アルキル、N-（1-4 C）アルキルアミノ-（1-4 C）アルキル及び N，N-ジ-〔（1-4 C）アルキル〕アミノ-（1-4 C）アルキルであり、

40

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

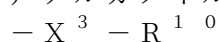
そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は（1-6 C）アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、（2-6 C）アルケニル、（2-6 C）アルキニル、（1-6 C）アルコキシ、（1-6 C）アルキルチオ、（1-6 C）アルキルスルフィニル、（1-6 C）アルキルスルホニル、（1-6 C）アルキルアミノ及びジ-〔（1-6 C）アルキル〕アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

（zzzz） R^6 は、水素、（1-6 C）アルキル、ヒドロキシ-（2-6 C）アルキ

50

ル、(1-6 C) アルコキシ- (2-6 C) アルキル、ハロゲノ- (2-6 C) アルキル、アミノ- (2-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキルアミノ- (1-6 C) アルキル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ- (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

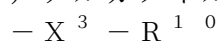
式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO及びN (R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよい；

(a a a a a) R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6又は7員の単環式の飽和或いは部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO及びN (R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

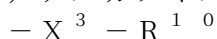
そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、(

1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジー [(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(b b b b b) R⁶ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R⁶ 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する、4、5、6 又は 7 員の単環式の飽和或いは部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリル基は、これが接続している基に環の炭素原子によって連結し、

そしてここにおいて、R⁶ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、X³ は、直接結合であるか、又は O 及び N (R¹¹) から選択され、ここにおいて R¹¹ は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R¹⁰ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N, N-ジー [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

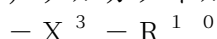
そしてここにおいて、R⁶ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、R⁶ 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH₂ 基以外のいずれもの CH₂ 又は CH₃ 基は、それぞれの前記 CH₂ 又は CH₃ 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジー [(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(c c c c c) R⁶ は、水素、(1-3 C) アルキル、(2-3 C) アルケニル、(2-3 C) アルキニル、(3-5 C) シクロアルキル、(3-5 C) シクロアルキル- (1-3 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-3 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R⁶ 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 又は 2 個のヘテロ原子を含有する、4、5、6 又は 7 員の単環式の飽和或いは部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリル基は、これが接続している基に環の炭素原子によって連結し、

そしてここにおいて、R⁶ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジー [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、X³ は、直接結合であるか、又は O 及び N (R¹¹) から選択され、ここにおいて

10

20

30

40

50

て R^{11} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノー (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、シアノー (1-4 C) アルキル、アミノ (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ (1-4 C) アルキル及び N, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(d d d d d) R^6 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ビニル、イソプロペニル、アリル、ブター-2-エニル、エチニル、2-プロピニル、ブチニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、アゼチジニルメチル、ピロリニルメチル、ピロリジニルメチル、モルホリニルメチル、ピペリジニルメチル、ホモピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、ホモピペラジニルメチル、ジヒドロピリジニルメチル、テトラヒドロピリジニルメチル、ジヒドロピリミジニルメチル、テトラヒドロピリミジニルメチル、テトラヒドロチエニルメチル、テトラヒドロチオピラニルメチル、チオモルホリニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、2-(アゼチジニル)エチル、2-(ピロリニル)エチル、2-(ピロリジニル)エチル、2-(モルホリニル)エチル、2-(ピペリジニル)エチル、2-(ホモピペリジニル)エチル、2-(ピペラジニル)エチル、2-(ホモピペラジニル)エチル、2-(ジヒドロピリジニル)エチル、2-(テトラヒドロピリジニル)エチル、2-(ジヒドロピリミジニル)エチル、2-(テトラヒドロピリミジニル)エチル、2-(テトラヒドロチエニル)エチル、2-(テトラヒドロチオピラニル)エチル、2-(チオモルホリニル)エチル、2-(テトラヒドロフラニル)エチル、2-(テトラヒドロピラニル)エチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を、或いはヒドロキシ、アミノ、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジ-メチルアミノ、ジ-エチルアミノ及び N-メチル-N-エチルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、ビニル、イソプロペニル、アリル、ブター-2-エニル、エチニル、2-プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、アセチル、プロピオニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル及び2-エトキシエチルから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(e e e e e) R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシ

エチル、プロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、イソプロピル、ビニル、イソプロペニル、アリル、ブター-2-エニル、エチニル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、アゼチジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ホモピペリジニルメチル、テトラヒドロチオピラニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、2-(アゼチジニル)エチル、2-(ピロリジニル)エチル、2-(ピペリジニル)エチル、2-(ホモピペリジニル)エチル、2-(テトラヒドロチエニル)エチル、2-(テトラヒドロチオピラニル)エチル、2-(チオモルホリニル)エチル、2-(テトラヒドロフラニル)エチル及び2-(テトラヒドロピラニル)エチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内の、シクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される、1又は2個の置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多いフルオロ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(f f f f f) R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、プロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、イソプロピル、アリル、ブター-2-エニル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロブチルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、アゼチジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、2-(アゼチジニル)エチル、2-(ピロリジニル)エチル、2-(ピペリジニル)エチル、2-(テトラヒドロフラニル)エチル及び2-(テトラヒドロピラニル)エチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内の、シクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される、1又は2個の置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(g g g g g) R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルメチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内の、シクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される、1又は2個の置換基を所望により保有していてもよく、

10

20

30

40

50

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(h h h h h) R^6 は、水素及び (1-3 C) アルキルから選択される (例えば R^6 は、水素又はメチルである) ；

(i i i i i) R^6 は、水素である；

(j j j j j) R^6 は、(1-3 C) アルキル (例えばメチル) である；

(k k k k k) R^6 は、(1-3 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、ヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシ (例えばメトキシ) から選択される、一つ又はそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(l l l l l) R^6 は、(2-6 C) アルケニル (例えばアリル) である；

(m m m m m) R^6 は、(2-6 C) アルキニル (例えば2-プロピニル) である；

(n n n n n) R^6 は、(3-7 C) シクロアルキル及び (3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキルから選択される (例えば R^6 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル-メチル及びシクロブチル-メチルから選択される) ；

(o o o o o) R^6 は、ヘテロシクリルである (例えば R^6 は、ピペリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択される) ；

(p p p p p) A は、式 $Z - (CR^{12} R^{13})_p -$ の基及び R^{14} から選択され、ここにおいて p は、1、2、3、又は4であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は (3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば1、2又は3個) ハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16} R^{17}$ 及び (1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

R^{14} は、 OR^{19} 及び $NR^{16} R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{21})$ 、CO、 $-C=C-$ 及び $-C \equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて R^{21} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト

10

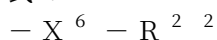
20

30

40

50

、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂ 及びN(R^{2,3}) から選択され、ここにおいてR^{2,3} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そしてR^{2,2} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

10

そしてここにおいて、Z又はR^{1,4} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又はR^{1,4} 基内の、ヘテロシクリル環内のCH₂ 基以外のいずれものCH₂ 又はCH₃ 基は、それぞれの前記CH₂ 又はCH₃ 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

20

(qqqqq) Aは、式Z-(CR^{1,2}R^{1,3})_p -の基及びR^{1,4} から選択され、ここにおいてpは、1、2又は3であり、

30

同一又は異なっていることができるそれぞれのR^{1,2} 及びR^{1,3} は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続しているR^{1,2} 及びR^{1,3} 基は、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれものR^{1,2} 及びR^{1,3} 内のいずれものCH₂ 又はCH₃ 基は、それぞれの前記CH₂ 又はCH₃ 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

40

Zは、水素、OR^{1,5}、NR^{1,6}R^{1,7} 及び(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれのR^{1,5}、R^{1,6} 及びR^{1,7} は、水素、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

R^{1,4} は、OR^{1,9} 及びNR^{1,6}R^{1,7} から選択され、ここにおいてR^{1,9} は、(1-6 C) アルキルから選択され、そしてここにおいて、R^{1,6} 及びR^{1,7} は、先に定義したとおりであり、

或いはR^{1,4} は、Q⁴ であり、ここにおいてQ⁴ は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

50

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれもの(2-6C)アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、SO₂、N($R^{2\ 1}$)、CO、-C=C-及び-C≡C-から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は(1-6C)アルキルであり、

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下
10
の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂及びN($R^{2\ 3}$)から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、
20

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内のCH₂基以外のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-
30
(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される一つの置換基を所望により保有していてもよい；

(rrrrr)Aは、式Z-(CR^{1 2}R^{1 3})_pの基及び $R^{1\ 4}$ から選択され、

ここにおいてpは、1、2又は3(特に1又は2)であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び(1-6C)アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ又はそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基(特にヒドロキシ)を所望により保有していてもよく、
40

Zは、水素、OR^{1 5}、NR^{1 6}R^{1 7}及び(1-6C)アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシカルボニルから選択され、

$R^{1\ 4}$ は、OR^{1 9}及びNR^{1 6}R^{1 7}から選択され、ここにおいて $R^{1\ 9}$ は、(1-6C)アルキルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7C) シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C) アルキル、(2-6C) アルケニル、(2-6C) アルキニル及び(1-6C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C) アルケニル、(2-6C) アルキニル及び(1-6C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(sssss)A は、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、
 ここにおいて p は、1、2又は3(特に1又は2)であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-6C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C) アルコキシから選択される置換基(特にヒドロキシ)を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び(1-6C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C) アルキル及び(1-6C) アルコキシカルボニルから選択され、

R^{14} は、 OR^{19} 及び $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6C) アルキルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7C) シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1-6C) アルキル及び(1-6C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基(特に(1-6C) アルキル)を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C) アルコキシから選択される置換基(特にハロゲン及びヒドロキシから選択される置換基)を所望により保有していてもよい；

(ttttt)A は、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、
 ここにおいて p は、1、2、3又は4であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6C) アルキル、(2-6C) アルケニル及び(2-6C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C) シクロアルキル又は(3-7C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6C) アルキル、(1-6C) アルコキシ、アミノ、(2-6C) アルカノイル、(1-6C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6C) アルキルアミノ] から選択される

置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Zは、水素、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、 R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、ヘテロシクリルであり、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 置換基内のいずれもの(2-6C)アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{21})$ 、CO、 $-\text{C}=\text{C}-$ 及び $-\text{C}\equiv\text{C}-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて R^{21} は、水素又は(1-6C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、 SO_2 及び $\text{N}(\text{R}^{23})$ から選択され、ここにおいて R^{23} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{22} は、ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、 $\text{N}-(1-4\text{C})$ アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、 R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、 $\text{N}-(1-6\text{C})$ アルキルカルバモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6\text{C})$ アルキル-(2-6C)アルカノイルアミノ、 $\text{N}-(1-6\text{C})$ アルキルスルファモイル、N、N-ジ-[(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及び $\text{N}-(1-6\text{C})$ アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(uuuuu)Aは、式 $\text{Z}-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-6C)アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C)シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1

10

20

30

40

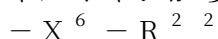
50

、2又は3個)ハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Zは、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、 R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、1個の窒素又は酸素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよい、4、5、6又は7員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO及びN(R^{23})から選択され、ここにおいて R^{23} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{22} は、ハロゲン- (1-4C)アルキル、ヒドロキシ- (1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ- (1-4C)アルキル、シアノ- (1-4C)アルキル、アミノ- (1-4C)アルキル、N- (1-4C)アルキルアミノ- (1-4C)アルキル及びN、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ- (1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルアミノ及びジ-[(1-6C)アルキル]アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(vvvvv)Aは、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ の基及び R^{14} から選択され、ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-6C)アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C)シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Zは、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、 R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、1個の窒素又は酸素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよい、4、5、6又は7員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環であり、この環は、式I中のカルボニル基に環の炭素原子によって連

10

20

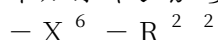
30

40

50

結し、

そしてここにおいて、 Q^4 は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO及びN($R^{2\ 3}$) から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、1又は2個のオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(wwwww) Aは、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、Zは、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 及び(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及びZ内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(xxxxx) Aは、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、Zは、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 及び(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及びZ内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）ハロゲノ、(1-6 C) アルキル又はヒドロキシ置換基を所望により保有していてもよい；

(yyyyy) Aは、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、 Z は、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及び Z 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

($zzzzzz$) A は、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、 Z は、水素及び $OR^{1\ 5}$ から選択され、 $R^{1\ 5}$ は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及び Z 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

($aaaaaa$) A は、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 Z は、ヒドロキシである；

($bbbbbb$) A は、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、 Z は、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ であり、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及び Z 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

($cccccc$) A は、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

10

20

30

40

50

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

但し、(i) $R^{1\ 2}$ 又は $R^{1\ 3}$ 基の少なくとも一つが (1-4 C) アルキルであるか、又は (i i) 同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ が、(3-6 C) シクロアルキル環を形成することを条件とし、

そしてここにおいて、 Z は、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 及び (1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及び Z 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(d d d d d) A は、式 $Z-(CR^{1\ 2}R^{1\ 3})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

但し、(i) $R^{1\ 2}$ 又は $R^{1\ 3}$ 基の少なくとも一つが (1-4 C) アルキルであるか、又は (i i) 同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ が、(3-6 C) シクロアルキル環を形成することを条件とし、

そしてここにおいて、 Z は、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 及び Z 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(e e e e e) A は、 $R^{1\ 4}$ であり、ここにおいて $R^{1\ 4}$ は、 $OR^{1\ 9}$ 及び $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 9}$ は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $R^{1\ 4}$ 基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、 $N(R^{2\ 1})$ 、CO、 $-C=C-$ 及び $-C\equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $R^{1\ 4}$ 基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコ

キシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂ 及びN(R^{2 3}) から選択され、ここにおいてR^{2 3} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そしてR^{2 2} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、R^{1 4} 基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、R^{1 4} 基内の、ヘテロシクリル環内のCH₂ 基以外のいずれものCH₂ 又はCH₃ 基は、それぞれの前記CH₂ 又はCH₃ 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(f f f f f f) Aは、R^{1 4} であり、ここにおいてR^{1 4} は、OR^{1 9} 及びNR^{1 6} R^{1 7} から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれのR^{1 6} 及びR^{1 7} は、水素、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、そしてここにおいて、R^{1 9} は、(1-6 C) アルキルから選択され、

或いはR^{1 4} は、Q⁴ であり、ここにおいてQ⁴ は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、R^{1 4} 基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び(1-6 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い（例えば1、2又は3個）置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、R^{1 4} 基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、R^{1 4} 基内の、ヘテロシクリル環内のCH₂ 基以外のいずれものCH₂ 又はCH₃ 基は、それぞれの前記CH₂ 又はCH₃ 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(g g g g g g) Aは、R^{1 4} であり、ここにおいてR^{1 4} は、OR^{1 9} であり、ここにおいて、R^{1 9} は、(1-6 C) アルキル（特にメチルのような(1-3 C) アルキル）である；

(h h h h h h) Aは、R^{1 4} であり、ここにおいてR^{1 4} は、NR^{1 6} R^{1 7} であり、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれのR^{1 6} 及びR^{1 7} は、水素

10

20

30

40

50

、(1-6 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 又は $R^{1\ 7}$ 基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(i i i i i i) A は、 $R^{1\ 4}$ であり、ここにおいて $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

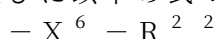
そしてここにおいて、 $R^{1\ 4}$ 基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び(1-6 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 $R^{1\ 4}$ 基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい；

(j j j j j j) A は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、1個の窒素又は酸素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素又は硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよい、4、5、6又は7員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ及び(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、並びに以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO及びN($R^{2\ 3}$)から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及びN、N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよい；

(k k k k k k) A は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、1個の窒素又は酸素異種原子を含有し、そして所望により酸素、窒素又は硫黄から選択される1個の更なる異種原子を含有していてもよい、5又は6員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 Q^4 は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び(1-6 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 Q^4 は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよい；

10

20

30

40

50

(111111) Aは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルから選択され、

そしてここにおいて、Aは、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、ビニル、イソプロペニル、アリル、ブター-2-エニル、エチニル、2-プロピニル、ブチニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ、アセチル、プロピオニル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル及び2-エトキシエチルから選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

10

(mmmmmm) Aは、シクロプロピル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びテトラヒドロフラニルから選択され、

そしてここにおいて、Aは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル及びイソブチルから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基（特にメチル）を所望により保有していてもよい；

(nnnnnn) Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロピラニルから選択され、

20

そしてここにおいて、Aは、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、ビニル、アリル、エチニル、2-プロピニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ及びアセチルから選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい；

(oooooooo) Aは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロパー-2-イル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2-(ヒドロキシメチル)プロパー-2-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、2-メトキシプロパー-2-イル、2-(メトキシメチル)プロパー-2-イル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、1-エトキシエチル、1-ヒドロキシ-3-プロモプロピル、(メチルスルホニル)メチル、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、2-アミノプロパー-2-イル、2-(アミノメチル)プロパー-2-イル、2-アミノ-2-メチルプロピル、N-メチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、1-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロパー-2-イル、2-(N-メチルアミノメチル)プロパー-2-イル、[(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル、2-(N-メチルアミノ)-2-メチルプロピル、N, N-ジメチルアミノメチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、1-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)プロパー-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、(2-クロロエチル)アミノ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロブチル、1-ヒドロキシシクロペンチル、1-ヒドロキシシクロヘキシル、1-ヒドロキシメチルシ

30

40

50

クロプロピル、1-ヒドロキシメチルシクロブチル、1-ヒドロキシメチルシクロペンチル、1-ヒドロキシメチルシクロヘキシル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-2-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イルメチル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-メチルピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチルから選択される；

10

(pppppp) Aは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロパー-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)プロパー-2-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、2-メトキシプロパー-2-イル、2-(メトキシメチル)プロパー-2-イル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、エトキシメチル、2-エトキシエチル、1-エトキシエチル、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、2-アミノプロパー-2-イル、2-(アミノメチル)プロパー-2-イル、2-アミノ-2-メチルプロピル、N-メチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、1-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロパー-2-イル、2-(N-メチルアミノメチル)プロパー-2-イル、2-(N-メチルアミノ)-2-メチルプロピル、N、N-ジメチルアミノメチル、2-(N、N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N、N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N、N-ジメチルアミノ)プロピル、1-(N、N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N、N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N、N-ジメチルアミノ)プロパー-2-イル、2-(N、N-ジメチルアミノメチル)プロパー-2-イル、2-(N、N-ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロブチル、1-ヒドロキシシクロペンチル、1-ヒドロキシシクロヘキシル、1-ヒドロキシメチルシクロプロピル、1-ヒドロキシメチルシクロブチル、1-ヒドロキシメチルシクロペンチル、1-ヒドロキシメチルシクロヘキシル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、1-メチルアゼチジン-2-イル、1-メチルアゼチジン-3-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-メチルピペリジン-3-イル及び1-メチルピペリジン-4-イルから選択される；

20

30

40

(qqqqqq) Aは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロパー-2-イル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2-(ヒドロキシメチル)プロパー-2-イル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、1-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、1-メトキシプロピル、2-メトキシプロピル、2-メトキシプロパー-2-イル、1-ヒドロキシ-3-プロモプロピル、(メチルスルホニル)メチル、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、2-アミノプロパー-2-イル、2-(アミノメチル)プロパー-2-イル、2-アミノ-2-メチルプロピル、N-メチルアミノメチル、2-(N-メチ

50

ルアミノ) エチル、1-(N-メチルアミノ) エチル、[(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル、N, N-ジメチルアミノメチル、2-(N, N-ジメチルアミノ) エチル、1-(N, N-ジメチルアミノ) エチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、(2-クロロエチル) アミノ、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロブチル、1-ヒドロキシメチルシクロプロピル、1-ヒドロキシメチルシクロブチル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イルメチル、モルホリン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチルから選択される；

(rrrrrr) Aは、メチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2-(ヒドロキシメチル) プロパー-2-イル、メトキシメチル、1-メトキシエチル、1-ヒドロキシ-3-プロモプロピル、(メチルスルホニル) メチル、アミノメチル、N-メチルアミノメチル、[(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル、メチルアミノ、(2-クロロエチル) アミノ、メトキシ、1-ヒドロキシシクロプロピル、テトラヒドロフラン-2-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、ピロリジン-1-イルメチル、モルホリン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチルから選択される；

(ssssss) Aは、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロパー-2-イル、2-(ヒドロキシメチル) プロパー-2-イル及び2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルから選択される；

(tttttt) Aは、メチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシプロパー-2-イルから選択される；

(uuuuuu) Aは、メチル及びヒドロキシメチルから選択される；

(vvvvvv) Aは、ヒドロキシメチルである；

(wwwwww) Aは、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p$ の基であり、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-3C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、Zは、式 $NR^{16}R^{17}$ の基であり、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 、 R^{13} 及びZ内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個) ハロゲン又は(1-6C) アルキル置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 、 R^{13} 及びZ内の窒素原子に接続していないいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、ヒドロキシ及び(1-6C) アルコキシから選択される一つの置換基を所望により保有していてもよい；

(xxxxxx) Aは、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、1-アミノプロピル、2-アミノプロピル、2-アミノプロパー-2-イル、2-(アミノメチル) プロパー-2-イル、2-アミノ-2-メチルプロピル、N-メチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ) エチル、1-(N-メチルアミノ) エチル、3-(N-メチルアミノ) プロピル、1-(N-メチルアミノ) プロピル、2-(N-メチルアミノ) プロピル、2-(N-メチルアミノ) プロパー-2-イル、2-(N-メチルアミノ) -2-メチルプロピル、N

, N-ジメチルアミノメチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、1-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、2-(N, N-ジメチルアミノ)プロパー-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノメチル)プロパー-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル及び[(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチルから選択される；そして

(yyyyyy) Aは、アミノメチル、2-アミノエチル、N-メチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、N, N-ジメチルアミノメチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル及び[(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチルから選択される(特にAは、N, N-ジメチルアミノメチルである)。

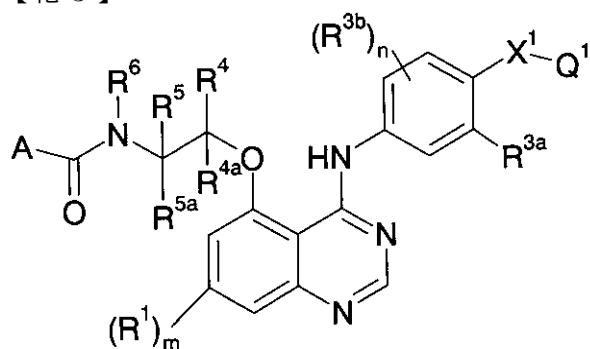
10

【0046】

本発明の特別な態様は、以下の式Ia：

【0047】

【化3】



Ia

20

【0048】

の式Iのキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩であり、

式中：

mは、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれのR¹は、ヒドロキシ、(1-6C)アルコキシ、(3-7C)シクロアルキル-オキシ及び(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルコキシから選択され、

そしてここにおいて、R¹置換基内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^{3a}は、シアノ、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニル及び(2-4C)アルキニルから選択され；

nは、0、1又は2であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれのR^{3b}は、シアノ、ハロゲノ、(1-4C)アルキル、トリフルオロメチル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニル及び(2-4C)アルキニル(特にハロゲノ及び(1-4C)アルキル)から選択され；

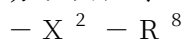
X¹は、O、S、SO、SO₂、N(R⁷)、CH(OR⁷)、CON(R⁷)、N(R⁷)CO、SO₂N(R⁷)、N(R⁷)SO₂、OC(R⁷)₂、C(R⁷)₂O、SC(R⁷)₂、C(R⁷)₂S、CO、C(R⁷)₂N(R⁷)及びN(R⁷)C(R⁷)₂から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれのR⁷は、水素又は(1-6C)アルキルであり；

Q¹は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、Q¹は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル

50

、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又はO、CO及びN(R^9)から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノー(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノー(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ-(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル-(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ-(1-6 C) アルキル又は(1-6 C) アルコキシカルボニル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

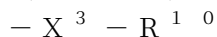
R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキ

ニル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル- (1-6C)アルキル、(3-7C)シクロアルケニル、(3-7C)シクロアルケニル- (1-6C)アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6C)アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ- [(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO、CO、SO₂及びN(R^{11})から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ- (1-4C)アルキル、ヒドロキシ- (1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ- (1-4C)アルキル、シアノ- (1-4C)アルキル、アミノ- (1-4C)アルキル、N- (1-4C)アルキルアミノ- (1-4C)アルキル及びN、N-ジ- [(1-4C)アルキル]アミノ- (1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキシ或いはチオキシ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内のCH₂基以外のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジ- [(1-6C)アルキル]アミノ、N- (1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジ- [(1-6C)アルキル]カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N- (1-6C)アルキル- (2-6C)アルカノイルアミノ、N- (1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-ジ- [(1-6C)アルキル]スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN- (1-6C)アルキル- (1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

Aは、水素、式Z- (CR¹²R¹³)_p-の基及びR¹⁴から選択され、

ここにおいてpは、1、2、3、又は4であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれのR¹²及びR¹³は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続しているR¹²及びR¹³基は、(3-7C)シクロアルキル又は(3-7C)シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれものR¹²及びR¹³内のいずれものCH₂又はCH₃基は、それぞれの前記CH₂又はCH₃基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、(2-6C)アルカノイル、(1-6C)アルキルアミノ及びジ- [(1-6C)アルキル]アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6C)アルキルスルホニル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ及びN- (1-6C)アルキル- (1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれのR¹⁵、R¹⁶及びR¹⁷は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル及び(1-6C)アルコキシカルボニルから選択され、

10

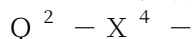
20

30

40

50

或いは Z は、以下の式：

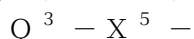


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N (R^{18})、 SO_2 及び $SO_2 N$ (R^{18}) から選択され、ここにおいて R^{18} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

R^{14} は、水素、 OR^{19} 及び $NR^{16} R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

或いは R^{14} は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N (R^{20}) から選択され、ここにおいて R^{20} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、 SO 、 SO_2 、N (R^{21})、 CO 、 $-C=C-$ 及び $-C \equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて R^{21} は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) 置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又は O、 CO 、 SO_2 及び N (R^{23}) から選択され、ここにおいて R^{23} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{22} は、ハロゲン- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N、N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキシ又はチオキシ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N

10

20

30

40

50

、N-ジ-〔(1-6 C) アルキル〕カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ-〔(1-6 C) アルキル〕スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0049】

本発明のもう一つの態様は、式 I a のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩であり、ここにおいて：

m は、0 又は 1 であり；

R^1 は、(1-4 C) アルコキシ（例えばメトキシ又はエトキシ）から選択され、

そしてここにおいて、 R^1 置換基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いフルオロ又はクロロ置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-3 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^{3a} は、水素、ハロゲノ、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び(2-4 C) アルキニルから選択され；

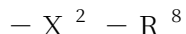
n は、0、1 又は 2 であり；

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{3b} は、ハロゲノ及び(1-4 C) アルキルから選択され；

X^1 は、O、S 及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^7 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-〔(1-6 C) アルキル〕アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジ-〔(1-6 C) アルキル〕カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ-〔(1-6 C) アルキル〕スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基（例えば 1、2 又は 3 個）を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又は O、CO 及び $N(R^9)$ から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノ-(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノ-(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ-(1-6 C) アルキル、N、N-ジ-〔(1-6 C) アルキル〕アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) ア

10

20

30

40

50

ルキルカルバモイルー (1-6 C) アルキル、N, N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイルー (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオー (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル (1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、N, N-ジ- (1-6 C) アルキルスルファモイル (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルー (1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルオキシ- (1-6 C) アルキル又は (1-6 C) アルコキシカルボニル (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-4 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

10

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び (1-6 C) アルキルから選択されるか、或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、或いは

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-7 C) シクロアルキル環を形成し、

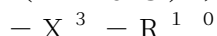
そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ- [(1-6 C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

20

R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：

30



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び N (R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N, N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

40

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ或いはチオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、

50

ジー〔(1-6C)アルキル〕アミノ、N-(1-6C)アルキルカルバモイル、N、N-
 ジー〔(1-6C)アルキル〕カルバモイル、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)
 アルカノイルオキシ、(2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキル-
 (2-6C)アルカノイルアミノ、N-(1-6C)アルキルスルファモイル、N、N-
 ジー〔(1-6C)アルキル〕スルファモイル、(1-6C)アルカンスルホニルアミノ
 及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される
 置換基を所望により保有していてもよく；

Aは、式 $Z-(C R^{12} R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、
 ここにおいてpは、1、2又は3であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素、(1-6C) 10
 アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-7C)シクロアル
 キル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基
 は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば1
 、2又は3個）ハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ
 、(1-6C)アルキル、(1-6C)アルコキシ、アミノ、(2-6C)アルカノイル
 、(1-6C)アルキルアミノ及びジー〔(1-6C)アルキル〕アミノから選択される
 置換基を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び R^{14} から選択され、ここにおいて同一又は 20
 は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)
 アルキル、(2-6C)アルケニル及び(2-6C)アルキニルから選択され、

R^{14} は、1個の窒素又は酸素ヘテロ原子を含有し、そして所望により酸素、窒素及び
 硫黄から選択される1個の更なるヘテロ原子を含有していてもよい、4、5、6若しくは
 7員の飽和又は部分的に飽和の単環式ヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、ト
 リフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1
 -6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アル
 コキシ、(1-6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)
 アルキルスルホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー〔(1-6C)アルキル〕ア 30
 ミノ、(2-6C)アルカノイル、(2-6C)アルカノイルオキシから、及び以下の式
 :



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い（
 例えば1、2又は3個）置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又はO、CO、 SO_2 及びN(R^{23})から選択され、
 ここにおいて R^{23} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{22} は、ハ
 ロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アル
 コキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)
 アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジー〔 40
 (1-4C)アルキル〕アミノ-(1-4C)アルキルであり、そしてここにおいて、 R^{14}
 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1若しくは2個のオキシ又はチオキシ置
 換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 は、それぞれの前記 CH_2
 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置
 換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイ
 ル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1
 -6C)アルキルチオ、(1-6C)アルキルスルフィニル、(1-6C)アルキルスル
 ホニル、(1-6C)アルキルアミノ、ジー〔(1-6C)アルキル〕アミノ、N-(1
 -6C)アルキルカルバモイル、N、N-ジー〔(1-6C)アルキル〕カルバモイル、 50

(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及びN-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0050】

一つの態様において、式 I a の化合物中で、m は 0 であるか又は m は 1 であり、そして R^1 は、(1-3 C) アルコキシ、例えばメトキシである。特に m は 0 である。

もう一つの態様において、式 I a の化合物において、n は 0 であり、そして R^{3a} は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。特に R^{3a} は、ハロゲノ及び(1-3 C) アルキルから選択され、更に特に R^{3a} は、クロロ及びメチルから選択され、なお更に特に R^{3a} は、クロロである。この態様において、n は、適当には 0 又は 1 である。特に、n は 0 である。

10

【0051】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 X^1 は、O、S 及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて R^7 は、水素又は(1-3 C) アルキルであり、更に特に X^1 は、O 及び $OC(R^7)_2$ から選択され、例えば、 X^1 は、O、 OCH_2 及び $OC(CH_3)_2$ から選択される。もう一つの態様において、式 I a の化合物において、 X^1 は、S 及び $OC(R^7)_2$ から選択され、ここにおいて R^7 は、水素又は(1-3 C) アルキルであり、更に特に X^1 は、 $OC(R^7)_2$ であり、例えば X^1 は、 OCH_2 である。

20

【0052】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 Q^1 は、フェニル及び 5-又は 6-員の単環式ヘテロアリール環から選択され、この環は、1 個の窒素ヘテロ原子を含有し、そして所望により、酸素、窒素及び硫黄から選択される 1 個の更なるヘテロ原子を含有していてもよく、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、アミノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル、(2-4 C) アルキニル、(1-4 C) アルキルチオ、(1-4 C) アルキルスルフィニル、(1-4 C) アルキルスルホニル、(2-4 C) アルカノイル、N-(1-4 C) アルキルアミノ、N, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ、(1-4 C) アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(1-4 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] カルバモイル、(2-4 C) アルカノイルオキシ、(2-4 C) アルカノイルアミノ、N-(1-4 C) アルキル-(2-4 C) アルカノイルアミノ、ハロゲノ-(1-4 C) アルキル、ヒドロキシー-(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ-(1-4 C) アルキル、シアノー-(1-4 C) アルキル、カルボキシー-(1-4 C) アルキル、アミノ-(1-4 C) アルキル、N-(1-4 C) アルキルアミノ-(1-4 C) アルキル及びN, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ-(1-4 C) アルキルから選択される、同一又は異なっていることができるひとつ若しくはそれより多い置換基(例えば 1、2 又は 3 個)を、所望により保有していてもよい。

30

40

【0053】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 Q^1 は、ハロゲノ(例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる 1、2 又は 3 個の置換基によって所望により置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択される。例えば、 Q^1 は、フルオロ及びクロロから選択される、1 又は 2 個の置換基で所望により置換されていてもよいフェニルから選択されるか、或いは Q^1 は、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル、1, 3-チアゾール-5-イル及びイソオキサゾール-3-イル(特に 2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、

50

1, 3-チアゾール-4-イル及びイソオキサゾール-3-イル) から選択され、そしてここにおいて、 Q^1 中のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ (例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1、2、若しくは3個の置換基を、所望により保有していてもよい。

【0054】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 Q^1 は、ピリジル (例えば2-ピリジル又は3-ピリジル、特に2-ピリジル) であり、これは、ハロゲノ (例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1、2、又は3個の置換基を、所望により保有していてもよい。例えば、 Q^1 は、特に、1又は2個の(1-4 C) アルキル置換基によって (例えば1又は2個のメチル置換基によって) 所望により置換されていてもよいピリジルである。

10

【0055】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-3 C) アルキルから選択され、例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択される。

【0056】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素である。

20

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^4 は、(1-3 C) アルキル、例えばメチルである。

【0057】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、水素でありそして R^5 は、(1-3 C) アルキル、例えばメチルである。

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方とも(1-3 C) アルキル、例えばメチルである。

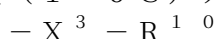
【0058】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルから選択され、

30

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6若しくは7員の単環式の飽和又は部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイルから、及び以下の式：



40

の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O 及び N (R^{11}) から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4 C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-(1-4 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ-(1-4 C) アルキル、シアノ-(1-4 C) アルキル、アミノ-(1-4 C) アルキル、N-(1-4 C) アルキルアミノ-(1-4 C) アルキル及び N, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ-(1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよい。

50

【0059】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^6 は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-4 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-4 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6若しくは7員の単環式の飽和又は部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブromo、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル、(2-4 C) アルケニル、(2-4 C) アルキニル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、フルオロ及びクロロから選択される一つ若しくはそれより多い置換基を、或いはヒドロキシ、(1-4 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0060】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^6 は、水素及び(1-4 C) アルキルから選択される。例えば R^6 は、メチルのような(1-3 C) アルキルである。

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、 R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルメチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内のシクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される1又は2個の置換基を、所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブromo、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい。

【0061】

もう一つの態様において、式 I a の化合物中で、A は、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z は、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-4 C) アルキル及び(1-4 C) アルコキシカルボニルから選択される。

【0062】

例えば、一つの態様において、Zは、水素、ヒドロキシ、メトキシ、N-メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ及びメチルスルホニルから選択される(特にZは、ヒドロキシである)。

【0063】

もう一つの態様において、式Iaの化合物中で、Aは、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-4C)アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-6C)シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-4C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-4C)アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Zは、水素、ヒドロキシ及び(1-3C)アルコキシから選択される。例えばZは、水素又はヒドロキシであり、特にZは、ヒドロキシである。

【0064】

もう一つの態様において、式Iaの化合物中で、Aは、メチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル及び2-ヒドロキシプロパー-2-イルから選択される。特にAは、ヒドロキシメチルである。

【0065】

もう一つの態様において、式Iaの化合物中で：

mは、0であり；

R^{3a} は、フルオロ、クロロ及び(1-3C)アルキルから選択され(例えば R^{3a} は、クロロ又はメチルであり、特に R^{3a} は、クロロである)；

nは、0であり；

X^1 は、O及び OCH_2 から選択され(例えば X^1 は、 OCH_2 である)；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-3C)アルキルから選択され、例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択され(例えば R^{4a} 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^4 及び R^5 の一つは、メチルであり、そして R^4 及び R^5 の他方は水素であるか、又は R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方ともメチルである)；或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、(3-6C)シクロアルキルを形成するか、又は

R^5 及び R^{5a} はこれらが接続している炭素原子といっしょに、(3-6C)シクロアルキルを形成し；

R^6 は、水素又は(1-3C)アルキルであり、例えば R^6 は、水素又はメチルであり(R^6 のための特別な意義は、メチルである)；

Aは、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、

ここにおいてpは、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-3C)アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} は、(3-6C)シクロアルキル環を形成し；

そしてここにおいて、Zは、水素、ヒドロキシ及び(1-3C)アルコキシから選択され(例えばZは、水素又はヒドロキシであり、特にZは、ヒドロキシである)。

【0066】

もう一つの態様において、式Iaの化合物中で：

10

20

30

40

50

mは、0であり；

R^{3a} は、フルオロ、クロロ及び(1-3C)アルキルから選択され(例えば R^{3a} は、クロロ又はメチルであり、特に R^{3a} は、クロロである)；

nは、0であり；

X^1 は、O、 OCH_2 及び $OC(CH_3)_2$ から選択され(例えば X^1 は、 OCH_2 である)；

R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-3C)アルキルから選択され、例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択され(例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素であるか、又は R^{4a} 及び R^{5a} は、両方とも水素であり、そして R^4 及び R^5 の一つは、メチルであり、そして R^4 及び R^5 の他方は水素であるか、又は R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方ともメチルである)；

10

R^6 は、水素、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(3-5C)シクロアルキル、(3-5C)シクロアルキル-(1-3C)アルキル及びヘテロシクリルから選択され；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、一つ又はそれより多い(1-6C)アルキル置換基を所望により保有していてもよく(例えば R^6 は、水素又はメチルである(R^6 のための特別な意義は、メチルである))；

Aは、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいてpは、1又は2であり、

20

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-6C)アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基(特にヒドロキシ)を所望により保有していてもよく、

Zは、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び(1-6C)アルキルスルホニルから選択され、同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシカルボニルから選択され、

R^{14} は、 OR^{19} 及び $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて R^{19} は、(1-6C)アルキルから選択され、そしてここにおいて、 R^{16} 及び R^{17} は、先に定義したとおりであり、

30

或いは R^{14} は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7C)シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6C)アルキルであり、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1-6C)アルキル及び(1-6C)アルコキシ(特に(1-6C)アルキル)から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は(1-6C)アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-6C)アルコキシから選択される置換基(特にハロゲノ及びヒドロキシから選択される置換基)を所望により保有していてもよい。

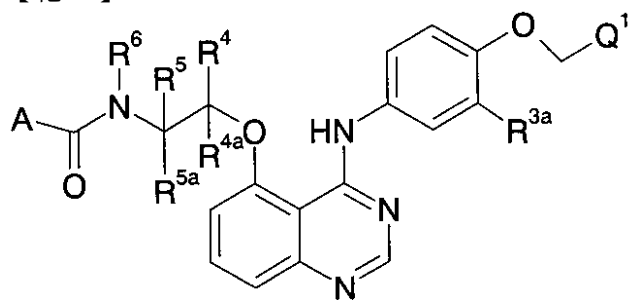
40

【0067】

本発明のもう一つの特別な態様は、以下の式I b：

【0068】

【化 4】



Ib

10

【0069】

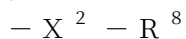
の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩であり、

式中：

R^{3a} は、シアノ、ハロゲノ、(1-4 C) アルキル、トリフルオロメチル、(1-4 C) アルコキシ、(2-4 C) アルケニル及び(2-4 C) アルキニルから選択され；

Q^1 は、アリール又はヘテロアリールであり、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲノ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-8 C) アルケニル、(2-8 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(2-6 C) アルケニルオキシ、(2-6 C) アルキニルオキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(1-6 C) アルコキシカルボニル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(3-6 C) アルケノイル、(3-6 C) アルキノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ、(3-6 C) アルケノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルケノイルアミノ、(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(3-6 C) アルキノイルアミノ、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、N-(1-6 C) アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基(例えば1、2又は3個)を所望により保有していてもよく、

式中、 X^2 は、直接結合であるか、又はO、CO及びN(R^9)から選択され、ここにおいて R^9 は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして R^8 は、ハロゲノ-(1-6 C) アルキル、ヒドロキシ-(1-6 C) アルキル、カルボキシ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ-(1-6 C) アルキル、シアノ-(1-6 C) アルキル、アミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルアミノ-(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ-(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキル-(2-6 C) アルカノイルアミノ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシカルボニルアミノ-(1-6 C) アルキル、カルバモイル-(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルカルバモイル-(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルチオ-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルフィニル-(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルキルスルホニル-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、N, N-ジ-(1-6 C) アルキルスルファモイル(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルカノイル-(1-6 C) アルキル

、(2-6C) アルカノイルオキシ- (1-6C) アルキル又は (1-6C) アルコキシカルボニル- (1-6C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 $-X^1-Q^1$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、(1-4C) アルコキシ、(1-4C) アルキルアミノ及びジー [(1-4C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び (1-6C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6C) アルコキシ、アミノ、(2-6C) アルカノイル、(1-6C) アルキルアミノ及びジー [(1-4C) アルキルアミノ] から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、(1-6C) アルキル、(2-6C) アルケニル、(2-6C) アルキニル、(3-7C) シクロアルキル、(3-7C) シクロアルキル- (1-6C) アルキル、(3-7C) シクロアルケニル、(3-7C) シクロアルケニル- (1-6C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6C) アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6C) アルキル、(2-6C) アルケニル、(2-6C) アルキニル、(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルキルチオ、(1-6C) アルキルスルフィニル、(1-6C) アルキルスルホニル、(1-6C) アルキルアミノ、ジー [(1-6C) アルキル] アミノ、(2-6C) アルカノイル、(2-6C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び $N(R^{11})$ から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は (1-4C) アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲン- (1-4C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4C) アルキル、(1-4C) アルコキシ- (1-4C) アルキル、シアノ- (1-4C) アルキル、アミノ- (1-4C) アルキル、N- (1-4C) アルキルアミノ- (1-4C) アルキル及び N、N-ジー [(1-4C) アルキル] アミノ- (1-4C) アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ或いはチオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6C) アルケニル、(2-6C) アルキニル、(1-6C) アルコキシ、(1-6C) アルキルチオ、(1-6C) アルキルスルフィニル、(1-6C) アルキルスルホニル、(1-6C) アルキルアミノ、ジー [(1-6C) アルキル] アミノ、N- (1-6C) アルキルカルバモイル、N、N-ジー [(1-6C) アルキル] カルバモイル、(2-6C) アルカノイル、(2-6C) アルカノイルオキシ、(2-6C) アルカノイルアミノ、N- (1-6C) アルキル- (2-6C) アルカノイルアミノ、N- (1-6C) アルキルスルファモイル、N、N-ジー [(1-6C) アルキル] スルファモイル、(1-6C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6C) アルキル- (1-6C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

A は、水素、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基及び R^{14} から選択され、

ここにおいて p は、1、2、3、又は 4 であり、

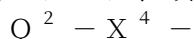
同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び(2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は(3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1\ 2}$ 及び $R^{1\ 3}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)ハロゲン又は(1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 $OR^{1\ 5}$ 、 $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ 、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び $N-(1-6 C)$ アルキル-(1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：

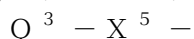


の基であり、

式中、 X^4 は、O、N($R^{1\ 8}$)、 SO_2 及び $SO_2N(R^{1\ 8})$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 8}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

$R^{1\ 4}$ は、水素、 $OR^{1\ 9}$ 及び $NR^{1\ 6}R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 9}$ は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び(2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、先に定義したとおりであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び $N(R^{2\ 0})$ から選択され、ここにおいて $R^{2\ 0}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-6 C) アルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル-(1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル-(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれもの(2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、 SO 、 SO_2 、 $N(R^{2\ 1})$ 、 CO 、 $-C=C-$ 及び $-C\equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は(1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個)置換基を所望により保有していてもよく、

10

20

30

40

50

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又は O 、 CO 、 SO_2 及び $N(R^{23})$ から選択され、ここにおいて R^{23} は、水素又は $(1-4C)$ アルキルであり、そして R^{22} は、ハロゲノ $(1-4C)$ アルキル、ヒドロキシ $(1-4C)$ アルキル、 $(1-4C)$ アルコキシ $(1-4C)$ アルキル、シアノ $(1-4C)$ アルキル、アミノ $(1-4C)$ アルキル、 $N-(1-4C)$ アルキルアミノ $(1-4C)$ アルキル及び N 、 N -ジ $[(1-4C)$ アルキル] アミノ $(1-4C)$ アルキルであり、

そしてここにおいて、 Z 又は R^{14} 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 Z 又は R^{14} 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は $(1-6C)$ アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、 $(2-6C)$ アルケニル、 $(2-6C)$ アルキニル、 $(1-6C)$ アルコキシ、 $(1-6C)$ アルキルチオ、 $(1-6C)$ アルキルスルフィニル、 $(1-6C)$ アルキルスルホニル、 $(1-6C)$ アルキルアミノ、ジ $[(1-6C)$ アルキル] アミノ、 $N-(1-6C)$ アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ $[(1-6C)$ アルキル] カルバモイル、 $(2-6C)$ アルカノイル、 $(2-6C)$ アルカノイルオキシ、 $(2-6C)$ アルカノイルアミノ、 $N-(1-6C)$ アルキル $-(2-6C)$ アルカノイルアミノ、 $N-(1-6C)$ アルキルスルファモイル、 N 、 N -ジ $[(1-6C)$ アルキル] スルファモイル、 $(1-6C)$ アルカンスルホニルアミノ及び $N-(1-6C)$ アルキル $-(1-6C)$ アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0070】

本発明のもう一つの特別な態様は、式 I b の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩であり、ここにおいて：

R^{3a} は、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、 $(1-3C)$ アルキル、 $(1-3C)$ アルコキシ、 $(2-4C)$ アルケニル及び $(2-4C)$ アルキニルから選択され；

Q^1 は、ハロゲノ（例えばフルオロ又はクロロ）、ヒドロキシ、 $(1-4C)$ アルキル及び $(1-4C)$ アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる 1、2 又は 3 個の置換基によって所望により置換されていてもよい、フェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル及びイソオキサゾリルから選択され、

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び $(1-3C)$ アルキルから選択され、

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び $(1-3C)$ アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素及び $(1-4C)$ アルキルから選択され、

A は、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び $(1-4C)$ アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、 $(3-6C)$ シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ及び $(1-3C)$ アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、 OR^{15} 及び $NR^{16}R^{17}$ から選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素及び $(1-6C)$ アル

10

20

30

40

50

キルから選択され、

そしてここにおいて、Z 基内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いフルオロ又はクロロ置換基を、或いはヒドロキシ、(2-4C) アルケニル、(2-4C) アルキニル及び(1-4C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0071】

一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^{3a} は、水素、クロロ及び(1-3C) アルキルから選択され、特に R^{3a} は、クロロ又は(1-3C) アルキル(メチルのような)であり、更に特に R^{3a} は、クロロである。

【0072】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 Q^1 は、フルオロ及びクロロから選択される、1又は2個の置換基で所望により置換されていてもよいフェニルから選択され、或いは Q^1 は、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル、1, 3-チアゾール-5-イル及びイソオキサゾール-3-イル(特に2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピラジニル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3-チアゾール-4-イル及びイソオキサゾール-3-イル)から選択され、

そしてここにおいて、 Q^1 は、ハロゲン(例えばフルオロ又はクロロ)、ヒドロキシ、(1-4C) アルキル及び(1-4C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる1、2若しくは3個の置換基を、所望により保有していてもよい。

【0073】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 Q^1 は、ピリジル(例えば2-ピリジル又は3-ピリジル、特に2-ピリジル)である。

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-3C) アルキルから選択され、例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択される。

【0074】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素である。

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^4 は、(1-3C) アルキル、例えばメチルである。

【0075】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^5 は、(1-3C) アルキル、例えばメチルである。

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方とも(1-3C) アルキル、例えばメチルである。

【0076】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、 R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルメチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内のシクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される、1又は2個の置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を、所望により保有していてもよい。

【0077】

10

20

30

40

50

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、A は、式 $Z - (C R^{1 2} R^{1 3})_p -$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z は、水素、 $OR^{1 5}$ 、 $NR^{1 6} R^{1 7}$ 、(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1 5}$ 、 $R^{1 6}$ 及び $R^{1 7}$ は、水素、(1-4 C) アルキル及び (1-4 C) アルコキシカルボニルから選択される。

【0078】

例えば、一つの態様において、Z は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、N-メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ及びメチルスルホニルから選択される (特に Z は、ヒドロキシである)。

【0079】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、A は、式 $Z - (C R^{1 2} R^{1 3})_p -$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲン又は (1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び (1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z は、水素、ヒドロキシ及び (1-3 C) アルコキシから選択される。例えば Z は、水素又はヒドロキシであり、特に Z は、ヒドロキシである。

【0080】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、A は、メチル及びヒドロキシメチルから選択される。特に A は、ヒドロキシメチルである。

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で、A は、式 $Z - (C R^{1 2} R^{1 3})_p -$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している $R^{1 2}$ 及び $R^{1 3}$ 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、Z は、 $NR^{1 6} R^{1 7}$ であり、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの $R^{1 6}$ 及び $R^{1 7}$ は、水素及び (1-4 C) アルキルから選択される (例えば Z は、アミノ、N-メチルアミノ及び N、N-ジメチルアミノから選択され、特に Z は、N、N-ジメチルアミノである)。

【0081】

もう一つの態様において、式 I b の化合物中で：

Q^1 は、ピリジル (例えば 2-ピリジル) であり；

10

20

30

40

50

R^{3a} は、クロロ及びメチルから選択され（特に R^{3a} は、クロロである）；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択され；そして

A は、式 $Z - (C R^{12} R^{13})_p -$ の基であり、

ここにおいて p は、1 又は 2 であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び（1-3 C）アルキルから選択され（例えば R^{12} 及び R^{13} は、水素及びメチルから選択される）；

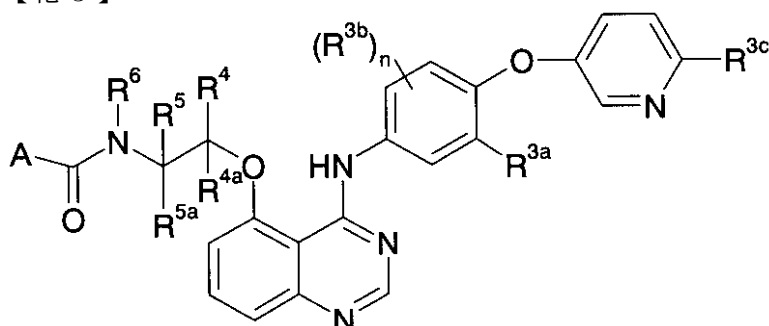
そして Z は、水素、及びヒドロキシから選択される（特に Z は、ヒドロキシである）。

【0082】

本発明の特別な態様は、以下の式 Ic：

【0083】

【化5】



Ic

【0084】

の式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩であり、

式中：

R^{3a} は、シアノ、ハロゲノ、（1-4 C）アルキル、トリフルオロメチル、（1-4 C）アルコキシ、（2-4 C）アルケニル及び（2-4 C）アルキニルから選択され；

n は、0、1 又は 2 であり；

同一又は異なっていることができる R^{3b} は、シアノ、ハロゲノ、（1-4 C）アルキル、トリフルオロメチル、（1-4 C）アルコキシ、（2-4 C）アルケニル及び（2-4 C）アルキニルから選択され；

R^{3a} は、ハロゲノ及び（1-4 C）アルキルから選択され；

同一又は異なっていることができる R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び（1-6 C）アルキルから選択され、或いは

R^4 及び R^{4a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、（3-7 C）シクロアルキル環を形成し；又は

R^5 及び R^{5a} は、これらが接続している炭素原子といっしょに、（3-7 C）シクロアルキル環を形成し；

そしてここにおいて、いずれもの R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ又はそれより多い（例えば 1、2 又は 3 個）ハロゲノ置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、（1-6 C）アルコキシ、アミノ、（2-6 C）アルカノイル、（1-6 C）アルキルアミノ及びジー〔（1-6 C）アルキルアミノ〕から選択される置換基を所望により保有していてもよく；

R^6 は、水素、（1-6 C）アルキル、（2-6 C）アルケニル、（2-6 C）アルキニル、（3-7 C）シクロアルキル、（3-7 C）シクロアルキル-（1-6 C）アルキル、（3-7 C）シクロアルケニル、（3-7 C）シクロアルケニル-（1-6 C）アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-（1-6 C）アルキルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：

$$-X^3-R^{10}$$

の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又は O、CO、SO₂ 及び N(R¹¹) から選択され、ここにおいて R¹¹ は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして R¹⁰ は、ハロゲノ- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N, N-ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、R⁶ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 又は 2 個のオキソ或いはチオキソ置換基を所望により保有していてもよく；

そしてここにおいて、R⁶ 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH₂ 基以外のいずれもの CH₂ 又は CH₃ 基は、それぞれの前記 CH₂ 又は CH₃ 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N, N-ジ-[(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく；

A は、水素、式 Z- (CR¹²R¹³)_p- の基及び R¹⁴ から選択され、

ここにおいて p は、1、2、3、又は 4 であり、

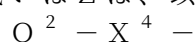
同一又は異なっていることができるそれぞれの R¹² 及び R¹³ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R¹² 及び R¹³ 基は、(3-7 C) シクロアルキル又は (3-7 C) シクロアルケニル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R¹² 及び R¹³ 内のいずれもの CH₂ 又は CH₃ 基は、それぞれの前記 CH₂ 又は CH₃ 基において、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) ハロゲノ又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、(1-6 C) アルキル、(1-6 C) アルコキシ、アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(1-6 C) アルキルアミノ及びジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

Z は、水素、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルカンスルホニルアミノ及び N- (1-6 C) アルキル- (1-6 C) アルカンスルホニルアミノから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R¹⁵、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、水素、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル及び (1-6 C) アルコキシカルボニルから選択され、

或いは Z は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^4 は、O、N(R¹⁸)、SO₂ 及び SO₂N(R¹⁸) から選択され、ここ

10

20

30

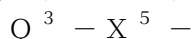
40

50

において $R^{1\ 8}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^2 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル又はヘテロシクリルであり、

$R^{1\ 4}$ は、水素、 $OR^{1\ 9}$ 及び $NR^{1\ 6} R^{1\ 7}$ から選択され、ここにおいて $R^{1\ 9}$ は、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル及び (2-6 C) アルキニルから選択され、そしてここにおいて、 $R^{1\ 6}$ 及び $R^{1\ 7}$ は、先に定義したとおりであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、以下の式：



の基であり、

式中、 X^5 は、O 及び N ($R^{2\ 0}$) から選択され、ここにおいて $R^{2\ 0}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、そして Q^3 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

或いは $R^{1\ 4}$ は、 Q^4 であり、ここにおいて Q^4 は、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルケニル、(3-7 C) シクロアルケニル- (1-6 C) アルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリル- (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれもの (2-6 C) アルキレン鎖中の隣接する炭素原子は、O、S、SO、 SO_2 、N ($R^{2\ 1}$)、CO、 $-C=C-$ 及び $-C\equiv C-$ から選択される基の、鎖への挿入によって所望により分離されていてもよく、ここにおいて $R^{2\ 1}$ は、水素又は (1-6 C) アルキルであり、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ホルミル、メルカプト、(1-6 C) アルキル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い (例えば 1、2 又は 3 個) 置換基を所望により保有していてもよく、

式中、 X^6 は、直接結合であるか、又は O、CO、 SO_2 及び N ($R^{2\ 3}$) から選択され、ここにおいて $R^{2\ 3}$ は、水素又は (1-4 C) アルキルであり、そして $R^{2\ 2}$ は、ハロゲン- (1-4 C) アルキル、ヒドロキシ- (1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ- (1-4 C) アルキル、シアノ- (1-4 C) アルキル、アミノ- (1-4 C) アルキル、N- (1-4 C) アルキルアミノ- (1-4 C) アルキル及び N、N-ジ- [(1-4 C) アルキル] アミノ- (1-4 C) アルキルであり、そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1 若しくは 2 個のオキソ又はチオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z 又は $R^{1\ 4}$ 基内の、ヘテロシクリル環内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多いハロゲン又は (1-6 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、スルファモイル、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(1-6 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルチオ、(1-6 C) アルキルスルフィニル、(1-6 C) アルキルスルホニル、(1-6 C) アルキルアミノ、ジ- [(1-6 C) アルキル] アミノ、N- (1-6 C) アルキルカルバモイル、N、N-ジ- [(1-6 C) アルキル] カルバモイル、(2-6 C) アルカノイル、(2-6 C) アルカノイルオキシ、(2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキル- (2-6 C) アルカノイルアミノ、N- (1-6 C) アルキルスルファモイル、N、N-ジ- [(1-6 C) アルキル] スルファモイル、(1-6 C) アルカンスルホニルア

ミノ及びN-(1-6C)アルキル-(1-6C)アルカンスルホニルアミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0085】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、nは0であり、そして R^{3a} は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ、(2-4C)アルケニル及び(2-4C)アルキニルから選択される。特に R^{3a} は、ハロゲノ及び(1-3C)アルキルから選択され、更に特に R^{3a} は、クロロ及びメチルから選択され、なお更に特に R^{3a} は、クロロである。この態様において、nは、適当には0又は1である。特にnは、0である。

【0086】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^{3c} は、(1-4C)アルキル、時にメチルである。

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及び(1-3C)アルキルから選択され、例えば R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素及びメチルから選択される。

【0087】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、総て水素である。

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^{4a} 、 R^5 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^4 は、(1-3C)アルキル、例えばメチルである。

【0088】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^4 、 R^{4a} 及び R^{5a} は、水素であり、そして R^5 は、(1-3C)アルキル、例えばメチルである。

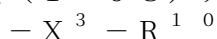
もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^4 及び R^{4a} は、両方とも水素であり、そして R^5 及び R^{5a} は、両方とも(1-3C)アルキル、例えばメチルである。

【0089】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^6 は、水素、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(3-7C)シクロアルキル、(3-7C)シクロアルキル-(1-6C)アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-6C)アルキルから選択され、

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6又は7員の単環式の飽和又は部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、ハロゲノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、(1-6C)アルキル、(2-6C)アルケニル、(2-6C)アルキニル、(1-6C)アルコキシ、(1-6C)アルキルアミノ、ジ-[(1-6C)アルキル]アミノ、(2-6C)アルカノイルから、及び以下の式：



の基から選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を、所望により保有していてもよく、

式中、 X^3 は、直接結合であるか、又はO及びN(R^{11})から選択され、ここにおいて R^{11} は、水素又は(1-4C)アルキルであり、そして R^{10} は、ハロゲノ-(1-4C)アルキル、ヒドロキシ-(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ-(1-4C)アルキル、シアノ-(1-4C)アルキル、アミノ-(1-4C)アルキル、N-(1-4C)アルキルアミノ-(1-4C)アルキル及びN、N-ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ-(1-4C)アルキルであり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1又は2個のオキソ置換基を所望により保有していてもよい。

【0090】

もう一つの態様において、式Icの化合物中で、 R^6 は、水素、(1-6C)アルキル

10

20

30

40

50

、(2-6 C) アルケニル、(2-6 C) アルキニル、(3-7 C) シクロアルキル、(3-7 C) シクロアルキル-(1-4 C) アルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-(1-4 C) アルキルから選択され、

ここにおいて R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、酸素、窒素及び硫黄から選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する、4、5、6若しくは7員の単環式の飽和又は部分的に飽和のヘテロシクリル環であり、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシ、(1-4 C) アルキル、(2-4 C) アルケニル、(2-4 C) アルキニル及び(1-4 C) アルコキシから選択される、同一又は異なっていることができる、一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内のいずれものヘテロシクリル基は、1個のオキソ置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 置換基内の、ヘテロシクリル基内の CH_2 基以外のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、フルオロ及びクロロから選択される一つ若しくはそれより多い置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-4 C) アルコキシ、(1-6 C) アルキルアミノ並びにジ-[(1-6 C) アルキル] アミノから選択される置換基を所望により保有していてもよい。

【0091】

もう一つの態様において、式 I c の化合物中で、 R^6 は、水素、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、プロピル、イソプロピル、アリル、2-プロピニル、シクロプロピル、シクロブチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル及びシクロプロピルメチルから選択され、

そしてここにおいて、 R^6 内のシクロアルキル基内のいずれもの CH_2 基は、それぞれの CH_2 基において、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される1又は2個の置換基を、所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、 R^6 内のいずれものヘテロシクリル基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びトリフルオロメトキシから選択される、同一又は異なっていることができる一つ若しくはそれより多い置換基を所望により保有していてもよい。

【0092】

もう一つの態様において、式 I c の化合物中で、A は、式 $Z-(CR^{12}R^{13})_p-$ の基であり、

ここにおいて p は、1又は2であり、

同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{12} 及び R^{13} は、水素及び(1-4 C) アルキルから選択され、

或いは同一の炭素原子に接続している R^{12} 及び R^{13} 基は、(3-6 C) シクロアルキル環を形成し、

そしてここにおいて、いずれもの R^{12} 及び R^{13} 内のいずれもの CH_2 又は CH_3 基は、それぞれの前記 CH_2 又は CH_3 基において、一つ若しくはそれより多い(例えば1、2又は3個) ハロゲノ又は(1-4 C) アルキル置換基を、或いはヒドロキシ及び(1-4 C) アルコキシから選択される置換基を所望により保有していてもよく、

そしてここにおいて、Z は、水素、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 及び(1-6 C) アルキルスルホニルから選択され、ここにおいて同一又は異なっていることができるそれぞれの R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、水素、(1-4 C) アルキル及び(1-6 C) アルコキシカルボニルから選択される。

【0093】

例えば、一つの態様において、Z は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、N-メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、(N-メチル)-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ及びメチルスルホニルから選択される(特にZは、ヒドロキシである)。

【0094】

本発明の特別な化合物は、例えば：

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド；

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2- (ジメチルアミノ) - N-メチルアセトアミド；

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド) ；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- (2- { [4- (3-メチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) アセトアミド；

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-メトキシアセトアミド；

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

N- ((2 R) - 2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) - N-メチルアセトアミド；

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(2-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) - N-メチルアセトアミド；

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) - N-メチルアセトアミド；

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-メチルアセトアミド；

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-メチルアセトアミド；

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシアセトアミド；

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-メチルアセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N- { (1 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } アセトアミド；

N- { (1 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシアセトアミド；

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ

10

20

30

40

50

）キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド ;

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド ; 10

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- ((2 R) - 2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ; 20

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 R) - 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-エチルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ; 30

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-プロピルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N-プロピルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-イソプロピルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N-イソプロピルアセトアミド ; 40

N-アリル-N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド ;

N-アリル-N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-シクロプロピルアセトアミド ;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド ; 50

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチル-2-ヒドロキシアセトアミド; 10

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド; 20

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-メトキシエチル) アセトアミド; 30

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド; 40

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N, 1-ジメチルプロリンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] 50

アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 1-ヒドロキシ-N-メチルシクロ
プロパンカルボキシアミド;

N^1 - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル
] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - N^1 , N^2 -ジメチルグリシンア
ミド;

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 3-ヒドロキシ-N, 2, 2-トリ
メチルプロパンアミド;

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 3-ヒドロキシ-N-メチルプロパ
ンアミド; 10

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシアセト
アミド;

N^1 - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - N^2 , N^2 -ジメチ
ルグリシンアミド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-メトキシアセトア
ミド; 20

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-(メチルスルホニ
ル) アセトアミド;

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 2-ヒドロキシアセトアミド;

N^1 - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル
] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - N^2 , N^2 -ジメチルグリシンア
ミド; 30

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 2-メトキシアセトアミド;

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} - 2-(メチルスルホニル) アセトア
ミド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - N-メチルアセトアミ
ド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシ-N-
メチルアセトアミド; 40

N^1 - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - N^1 , N^2 , N^2 -
トリメチルグリシンアミド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-メトキシ-N-メ
チルアセトアミド;

N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)
フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - N-メチル-2-(メ
チルスルホニル) アセトアミド; 50

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド ;

N- ((2 R) - 2 - { [4- ({3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド ;

N- ((2 R) - 2 - { [4- ({3-クロロ-4- [(2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド ; 10

N- { (1 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド ; 20

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-メトキシ-N-メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシアセトアミド ; 30

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } アセトアミド ;

N¹ - { (1 S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N² , N² -ジメチルグリシンアミド ;

N¹ - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N² , N² -ジメチルグリシンアミド ;

(2 S) - N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド ; 40

(2 R) - N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 R) - N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 S) - N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2, 4-ジ 50

ヒドロキシブタンアミド；

(2R) - N - { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2S) - N - { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2S) - N - { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2R) - N - { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2R) - N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2S) - N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2R) - N - { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

(2S) - N - { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド；

N-メチル-N- { 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N-メチル-N- { 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N-メチル-N- (2 - { [4- ({3-メチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } エチル) アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N- { 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N- { 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1, 1-ジメチルエチル } - 2-ヒドロキシアセトアミド；

2-ヒドロキシ-N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

10

20

30

40

50

N-((2R)-2-{[4-({4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド 10

N-((2R)-2-{[4-({4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] 3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(2R)-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド; 20

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-({[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド; 30

N-{(1R)-2-[(4-({[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-({[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-({[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド; 40

N-{(2R)-2-[(4-({[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド;

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-({[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

N-{(2R)-2-[(4-({[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-({[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル 50

メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

(2R)-N-{(2R)-2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド; 10

N¹, N², N²-トリメチル-N¹-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) グリシンアミド;

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド;

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド; 20

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2S)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-((2S)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-((2S)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド; 30

(2S)-2, 4-ジヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド;

(2S)-4-ブromo-2-ヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド;

N-(2-クロロエチル)-N'-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) 尿素; 40

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル] アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 50

N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)アセトアミド;

メチル-{2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}メチルカルバメート;

N-{2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}-N,N'-ジメチル尿素;

N'-(2-クロロエチル)-N-{2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}-N-メチル尿素;

N-{(2R)-2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル}-N'-メチル尿素;

[(R)-2-{4-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ]キナゾリン-5-イルオキシ}プロピルカルバモイル)メチル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル;

N¹-{(2R)-2-[4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル}-N²-メチルグリシンアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-(2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)アセトアミド;

N-メチル-N-(2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)アセトアミド;及び

N-{2-[4-{[3-クロロ-4-(1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}-N-メチルアセトアミド;

から選択される一つ又はそれより多い式Iのキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩である。

【0095】

本発明の特別な化合物は、例えば:

N-{2-[4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

N-{2-[4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}-2-(ジメチルアミノ)-N-メチルアセトアミド;

N-{(2R)-2-[4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル}-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド);

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[4-{3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[4-{3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル}アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-(2-{[4-(3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)アセトアミド;

N-{(2R)-2-[4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル}-2-メトキシアセトアミド;

N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ

10

20

30

40

50

] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-((2R)-2-{[4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)メトキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)-N-メチルアセトアミド;

N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(2-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)-N-メチルアセトアミド;

N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)-N-メチルアセトアミド; 10

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトアミド;

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[(4-{3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド; 20

N-{(1R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド;

N-{(1R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}エチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド 30

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド; 40

N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-((2R)-2-{[4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメ 50

トキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- { (2R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N-メチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-エチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロピルアセトアミド; 10

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロピルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-イソプロピルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-イソプロピルアセトアミド;

N-アリル-N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド; 20

N-アリル-N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) アセトアミド; 30

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチル-2-ヒドロキシアセトアミド; 40

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] 50

アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-(2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル) アセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-(2-メトキシエチル) アセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-(2-メトキシエチル) アセトアミド; 10

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド; 20

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N, 1-ジメチルプロリンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド; 30

N¹ - {2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N¹, N²-ジメチルグリシンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパンアミド;

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド; 40

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N¹ - {(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N², N²-ジメチルグリシンアミド;

N-{(2S)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシアセトア 50

ミド；

N- { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2 - (メチルスルホニル) アセトアミド；

N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N¹ - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N², N² - ジメチルグリシンアミド；

N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2 - メトキシアセトアミド； 10

N- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2 - (メチルスルホニル) アセトアミド；

N- { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド；

N- { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2 - ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド； 20

N¹ - { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N¹, N², N² - トリメチルグリシンアミド；

N- { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2 - メトキシ-N-メチルアセトアミド；

N- { (2S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチル-2- (メチルスルホニル) アセトアミド；

N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド； 30

N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N-メチルアセトアミド；

N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド；

N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-クロロ-4- [(2-フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - N-メチルアセトアミド； 40

N- { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

N- { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - N-メチルアセトアミド；

N- { (1S) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド； 50

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - N - メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } アセトアミド ; 10

N¹ - { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - N² , N² - ジメチルグリシンアミド ;

N¹ - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - N² , N² - ジメチルグリシンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ; 20

(2 R) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 R) - N - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 S) - N - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ; 30

(2 R) - N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 S) - N - { (2 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 S) - N - { (1 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] 1 - メチルエチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 R) - N - { (1 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] 1 - メチルエチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ; 40

(2 R) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 S) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシブタンアミド ;

(2 R) - N - { (1 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチル 50

エチル} - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

(2S) - N - { (1R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル} - 2, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

N-メチル-N - { 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N-メチル-N - { 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N-メチル-N - (2 - { [4 - ({3-メチル-4 - [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N - { 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N - { 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N - { 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1, 1-ジメチルエチル} - 2-ヒドロキシアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N - ((2R) - 2 - { [4 - ({4 - [(3-フルオロベンジル) オキシ] - 3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2-ヒドロキシアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N - ((2R) - 2 - { [4 - ({4 - [(3-フルオロベンジル) オキシ] - 3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4 - (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オ

キシ] プロピル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ}プロピル)アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド;

N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド;

N-{(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N,2-ジメチルプロパンアミド;

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド;

メチル-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}メチルカルバメート;

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N,N'-ジメチル尿素;

N'-(2-クロロエチル)-N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチル尿素;

N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-N'-メチル尿素;

[(R)-2-{4-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ]キナゾリン-5-イルオキシ}プロピルカルバモイル)メチル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル;

N¹-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-N²-メチルグリシンアミド;及び

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(1-メチル-1-ピリジン-2-イルエト

10

20

30

40

50

キシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

から選択される一つ又はそれより多い式 I a のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩である。

【0096】

本発明の特別な化合物は、例えば:

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2- (ジメチルアミノ) -N-メチルアセトアミド; 10

N- { (2 R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド);

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- (2- { [4- (3-メチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 20

N- { (2 R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシアセトアミド;

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N- ((2 R) -2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド; 30

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -N-メチルアセトアミド;

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(2-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -N-メチルアセトアミド;

N- (2- { [4- (3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) -N-メチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド; 40

N- { (2 R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシアセトアミド;

N- { 2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { 2- [(4- { 3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

N- { (1 R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} アセトアミド;

N- { (1 R) -2- [(4- { 3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} -2-ヒドロキシアセト 50

アミド；

N－{2－[(4－{3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－(2－{[4－(3－クロロ－4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン－5－イル]オキシ}エチル)－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{2－[(4－{3－クロロ－4－(1, 3－チアゾール－4－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{2－[(4－{3－クロロ－4－(ピラジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド； 10

N－{2－[(4－{3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}アセトアミド；

N－{(2R)－2－[(4－{3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]プロピル}アセトアミド；

N－{(2R)－2－[(4－{3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]プロピル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{(2R)－2－[(4－{3－クロロ－4－(ピラジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]プロピル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド； 20

N－((2R)－2－{[4－(3－クロロ－4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]アニリノ)キナゾリン－5－イル]オキシ}プロピル)－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{(2R)－2－[(4－{3－クロロ－4－(1, 3－チアゾール－4－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]プロピル}－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド；

N－{(2R)－2－[(4－{3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]プロピル}－N－メチルアセトアミド；

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－N－エチルアセトアミド； 30

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－N－プロピルアセトアミド；

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシ－N－プロピルアセトアミド；

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－N－イソプロピルアセトアミド； 40

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシ－N－イソプロピルアセトアミド；

N－アリル－N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}アセトアミド；

N－アリル－N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン－5－イル)オキシ]エチル}－2－ヒドロキシアセトアミド；

N－{2－[(4－{[3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル] 50

アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピルアセトアミド;
 N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピル-2-ヒドロキ
 シアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) アセ
 トアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (シクロプロピルメチル) -2
 -ヒドロキシアセトアミド;

10

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチルアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロブチル-2-ヒドロキシ
 アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (1-メチルピペリジン-4-
 イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル) アセトアミド;

20

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (テトラヒド
 ロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-ヒドロキシアセチル) アセ
 トアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロ
 キシアセチル) アセトアミド;

30

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-メトキシアセチル) アセト
 アミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-メトキ
 シアセチル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-プロパー-2-イン-1-イルア
 セトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロパー-2-
 イン-1-イルアセトアミド;

40

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパ
 ンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチル-テトラヒドロフラニル
 -2-カルボキシアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
 アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N, 1-ジメチルプロリンアミド;

50

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド;

N¹ - {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N¹, N²-ジメチルグリシンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N, 2, 2-トリメチルプロパンアミド; 10

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシアセトアミド; 20

N¹ - { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N², N²-ジメチルグリシンアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシアセトアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2- (メチルスルホニル) アセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシアセトアミド; 30

N¹ - {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N², N²-ジメチルグリシンアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-メトキシアセトアミド;

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2- (メチルスルホニル) アセトアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N-メチルアセトアミド; 40

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;

N¹ - { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N¹, N², N²-トリメチルグリシンアミド;

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-メトキシ-N-メ 50

チルアセトアミド；

N- { (2 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - N - メチル - 2 - (メチルスルホニル) アセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピラジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - N - メチルアセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - N - メチルアセトアミド；

N- ((2 R) - 2 - { [4 - ({ 3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン - 5 - イル] オキシ } プロピル) - N - メチルアセトアミド；

N- ((2 R) - 2 - { [4 - ({ 3 - クロロ - 4 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン - 5 - イル] オキシ } プロピル) - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド；

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N- { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } アセトアミド；

N¹ - { (1 S) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] - 1 - メチルエチル } - N², N² - ジメチルグリシンアミド；

N¹ - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル } - N², N² - ジメチルグリシンアミド；

(2 S) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2, 4 - ジヒドロキシブタンアミド；

(2 R) - N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2, 4 - ジヒドロキシブタンアミド；

(2 R) - N - { (2 R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2, 4-ジ
ヒドロキシブタンアミド;

(2S) -N- {(2R) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2, 4-ジ
ヒドロキシブタンアミド;

(2R) -N- {(2S) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2, 4-ジ
ヒドロキシブタンアミド;

(2S) -N- {(2S) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2, 4-ジ 10
ヒドロキシブタンアミド;

(2S) -N- {(1R) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] 1-メチルエチル} -2
, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

(2R) -N- {(1R) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] 1-メチルエチル} -2
, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

(2R) -N- {2- [(4- {[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2, 4-ジヒ
ドロキシブタンアミド; 20

(2S) -N- {2- [(4- {[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2, 4-ジヒ
ドロキシブタンアミド;

(2R) -N- {(1R) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール
-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチル
エチル} -2, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

(2S) -N- {(1R) -2- [(4- {[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール
-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチル
エチル} -2, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

N-メチル-N- {2- [(4- {[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ
) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド; 30

N-メチル-N- {2- [(4- {[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4-イル
メトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド
;

N-メチル-N- (2- {[4-({3-メチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール
-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)
アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- {2- [(4- {[3-メチル-4-(1, 3-チ
アゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチ
ル} アセトアミド; 40

2-ヒドロキシ-N- {2- [(4- {[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメト
キシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N- {2- [(4- {[3-メチル-4-(1, 3-チアゾール-4
-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトア
ミド;

N- {2- [(4- {[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル]
アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1, 1-ジメチルエチル} -2-ヒドロキシ
アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N- {(2R) -2- [(4- {[3-メチル-4-(ピリジン-2
-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセト 50

アミド；

2-ヒドロキシ-N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

N- ((2 R) - 2 - { [4- ({4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] - 3-メチルフェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2-ヒドロキシアセトアミド；

2-ヒドロキシ-N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

N- ((2 R) - 2 - { [4- ({4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] - 3-メチルフェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) アセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- ((2 R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) アセトアミド；

N-メチル-N- { (1 R) - 1-メチル-2- [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N-メチル-N- { (1 R) - 1-メチル-2- [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N- { (1 R) - 2- [(4 - { [3-クロロ-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1-メチルエチル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (1 R) - 1-メチル-2- [(4 - { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- { (1 R) - 1-メチル-2- [(4 - { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } アセトアミド；

N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド；

(2 S) - N- { (2 R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド；

10

20

30

40

50

N- { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド;

(2R) - N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド;

(2R) - N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - 2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド;

メチル- { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } メチルカルバメート; 10

N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N, N' - ジメチル尿素;

N' - (2-クロロエチル) - N - { 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - N-メチル尿素;

N - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N' - メチル尿素;

[((R) - 2 - { 4 - [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル アミノ] キナゾリン-5-イルオキシ } プロピルカルバモイル) メチル] メチルカルバミ 20
ン酸 t e r t - ブチルエステル; 及び

N¹ - { (2R) - 2 - [(4 - { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル } - N² - メチルグリシンアミド;

から選択される一つ又はそれより多い式 I b のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩である。

【0097】

本発明の特別な化合物は、例えば:

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) アセトアミド; 30

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) アセトアミド;

N¹, N², N² - トリメチル-N¹ - ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) グリシンアミド;

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2-ピロリジン-1-イルアセトアミド; 40

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2-モルホリン-4-イルアセトアミド;

N-メチル-N- ((2R) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) - 2- (4-メチルピペラジン-1-イル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N- ((2S) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ } プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N- ((2S) - 2 - { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリ 50

ジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド;

N-メチル-N-((2S)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド;

((2S)-2, 4-ジヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド;

((2S)-4-プロモ-2-ヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) ブタンアミド; 10

N-(2-クロロエチル)-N'-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) 尿素;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

N-メチル-N-((1R)-1-メチル-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 20

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

N-メチル-N-((1S)-1-メチル-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド;

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-(2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 及び

N-メチル-N-(2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド; 30

から選択される一つ又はそれより多い式 I c のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩である。

【0098】

式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩は、化学的に関連する化合物の製造のために適用されることが知られているいずれの方法によって製造することができる。適した方法は、例えば、国際特許出願 WO 96/15118、WO 01/94341、WO 03/040108 及び WO 03/040109 中に例示されたものを含む。このような方法は、式 I のキナゾリン誘導体を製造するために使用された場合、本発明の更なる特徴として提供され、そして以下の代表的な方法の変法によって例示され、これらにおいて、他に記述しない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、A、m、及び n は、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する。必要な出発物質は、有機化学の標準的な手順によって得ることができる。このような出発物質の製造は、以下の代表的な方法の変法に関連して、そして付属する実施例内で記載される。別の方法として、必要な出発物質は、当業者の通常の技術内である例示されたものと類似の手順によって得ることが可能である。 40

【0099】

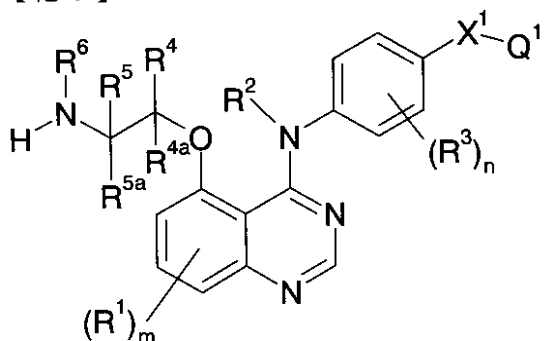
方法 (a)

都合よくは適した塩基の存在中の、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 50

R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 I I :

【0100】

【化6】



II

10

【0101】

のキナゾリンの、 A が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 I I I



I I I

20

のカルボン酸、又はその反応性の誘導体とのカップリング；

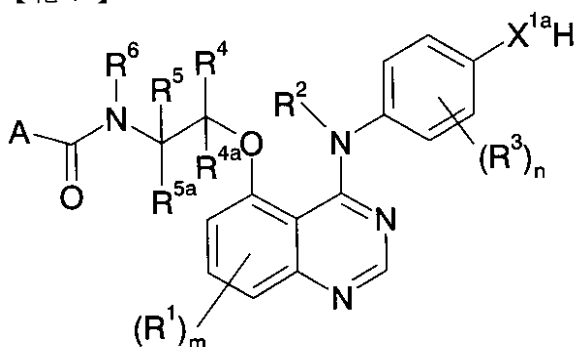
又は

方法 (b)

X^1 が、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 又は $N(R^7)C(R^7)_2$ である式 I の化合物の製造について、都合よくは適した塩基の存在中の、 X^{1a} が、O、S 又は $N(R^7)$ であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 A 、 m 、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する、以下の式 I V :

【0102】

【化7】



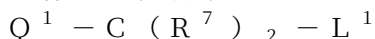
IV

30

40

【0103】

のキナゾリンの、 L^1 が、適した置換可能な基であり、そして Q^1 及び R^7 が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する、以下の式 V :



V

の化合物又はその塩との反応；

方法 (c)

A が R^{14} であり、そして R^{14} が、 NHR^{17} 又は Q^3-X^5- (ここにおいて R^1

50

⁷ 及び Q³ は、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有し、そして X⁵ は、NHである) である式 I の化合物の製造について、先に定義したとおりの式 I I のキナゾリンの、A が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、この項で先に定義したとおりの R¹⁻⁴ である以下の式 I I I a :



I I I a

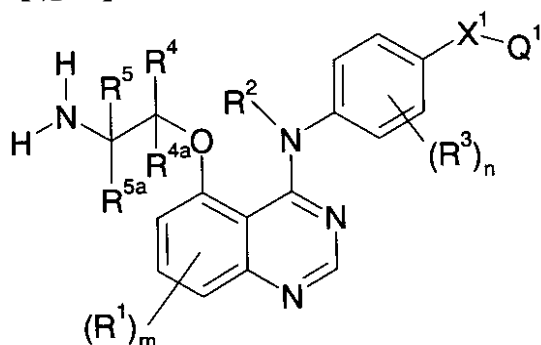
のイソシアナートとのカップリング ;

方法 (d)

R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}、X¹、Q¹、m、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のい 10
 ずれかを有し、R⁶ が水素である以下の式 I I :

【0104】

【化8】



II

【0105】

のキナゾリンの、いずれもの官能基が必要な場合保護されている、α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン (例えば (S) - (-) - α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン又は (R) - (+) - α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン) との反応 ;

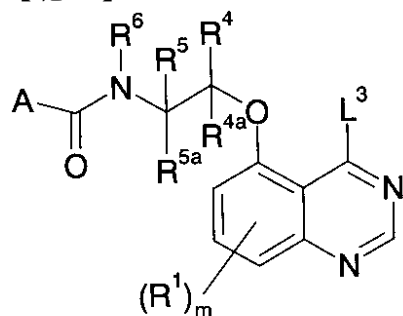
又は

方法 (e)

R¹、R⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}、R⁶、A 及び m が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 V I :

【0106】

【化9】



VI

【0107】

のキナゾリンの、R²、R³、X¹、Q¹ 及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 I I b :

【0108】

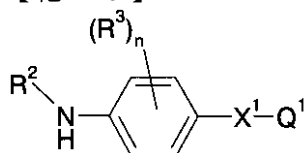
20

30

40

50

【化 1 0】



lib

【 0 1 0 9 】

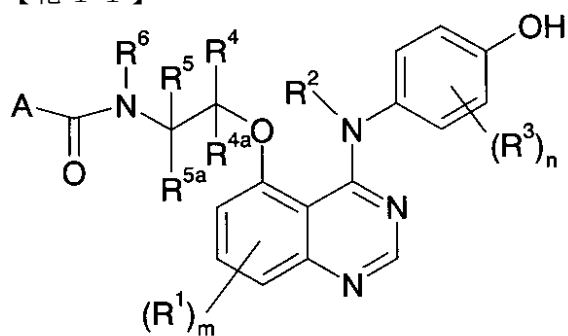
の化合物とのカップリング；

方法 (f)

X^1 が O であり、そして Q^1 が、2-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ピラジニル又は3-ピリダジニルである式 I の化合物の製造について、都合よくは適した塩基及び適した触媒の存在中の、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、A、m、及び n が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 V I I :

【 0 1 1 0 】

【化 1 1】



VII

【 0 1 1 1 】

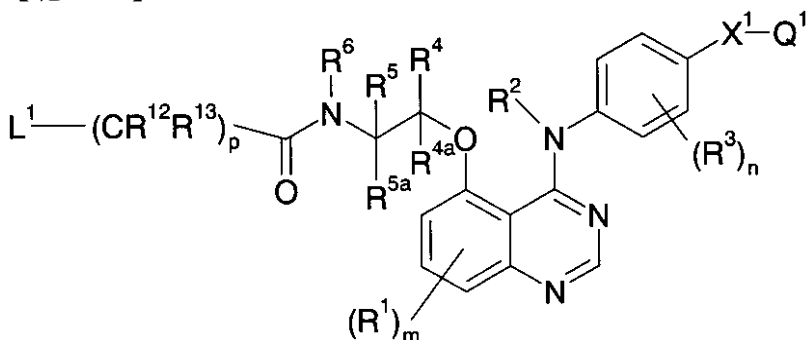
のキナゾリンの、2-プロモピリジン、4-プロモピリジン、2-クロロピリミジン、4-クロロピリミジン、2-クロロピラジン又は3-クロロピリダジンとの反応；或いは

方法 (g)

Aが、 $Z - (CR^{12}R^{13})_p$ - であり、ここにおいてZが、 $NR^{16}R^{17}$ である式Iの化合物の製造について、都合よくは適した塩基の存在中の、 L^1 が適した置換可能な基であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 Q^1 、m、n及びpが、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式V I I I：

【 0 1 1 2 】

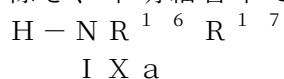
【化 1 2】



VIII

【 0 1 1 3 】

のキナゾリンの、 R^{16} 及び R^{17} が、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有する以下の式 I X a :



の化合物、又は反応性のその誘導体との反応；

そしてその後、必要な場合：

(i) 式 I のキナゾリン誘導体を、もう一つの式 I のキナゾリン誘導体に転換し；

(i i) 存在するいずれもの保護基を、慣用的な手段によって除去し；

(i i i) 医薬的に受容可能な塩を形成する。

【0114】

上記の反応のための具体的な条件は、以下のとおりである：

方法 (a)

カップリング反応は、都合よくは、カルボジイミドのような適したカップリング剤、又は適したペプチドカップリング剤、例えばヘキサフルオロリン酸 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム (HATU)$ 、或いはジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドの存在中で、所望によりジメチルアミノピリジン又は4-ピロリジノピリジンのような触媒の存在中で行われる。

【0115】

カップリング反応は、都合よくは、適した塩基の存在中で行われる。適した塩基は、例えば、例えばピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン又はジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンのような有機アミン塩基、或いは、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウムである。

【0116】

反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えば酢酸エチルのようなエステル、塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いは N, N -ジメチルホルムアミド、 N, N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば、0ないし120℃の範囲の温度、都合よくは周囲温度又はその近辺で行われる。

【0117】

式 I I I のカルボン酸の“反応性誘導体”の用語によって、式 I I のキナゾリンと反応して、対応するアミドを与えるカルボン酸誘導体を意味する。式 I I I のカルボン酸の適した反応性誘導体は、例えば、アシルハロゲン化物、例えば酸と無機酸塩化物（例えば塩化チオニル）との反応によって形成されるアシル塩化物；混合酸無水物、例えば酸とクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルとの反応によって形成される酸無水物；活性エステル、例えば酸とペンタフルオロフェノールのようなフェノール、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニルのようなエステル、またはメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールまたは N -ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなアルコール、との反応によって形成されるエステル；アシルアジ化物、例えば酸とアジ化ジフェニルホスホリルのようなアジ化物との反応によって形成されるアジ化物；アシルシアニド、例えば酸とジエチルホスホリルシアニドのようなシアニドとの反応によって形成されるシアニド；或いは塩化アセトキシアセチルである。このようなカルボン酸の反応性誘導体のアミン（式 I I の化合物のような）との反応は、当技術において公知であり、例えばこれらは、先に記載したもののような塩基の存在中で、そして先に記載したもののような適した溶媒の存在中で反応させることができる。反応は、都合よくは、先に記載したような温度で行うことができる。

【0118】

10

20

30

40

50

方法 (a) のための出発物質の製造

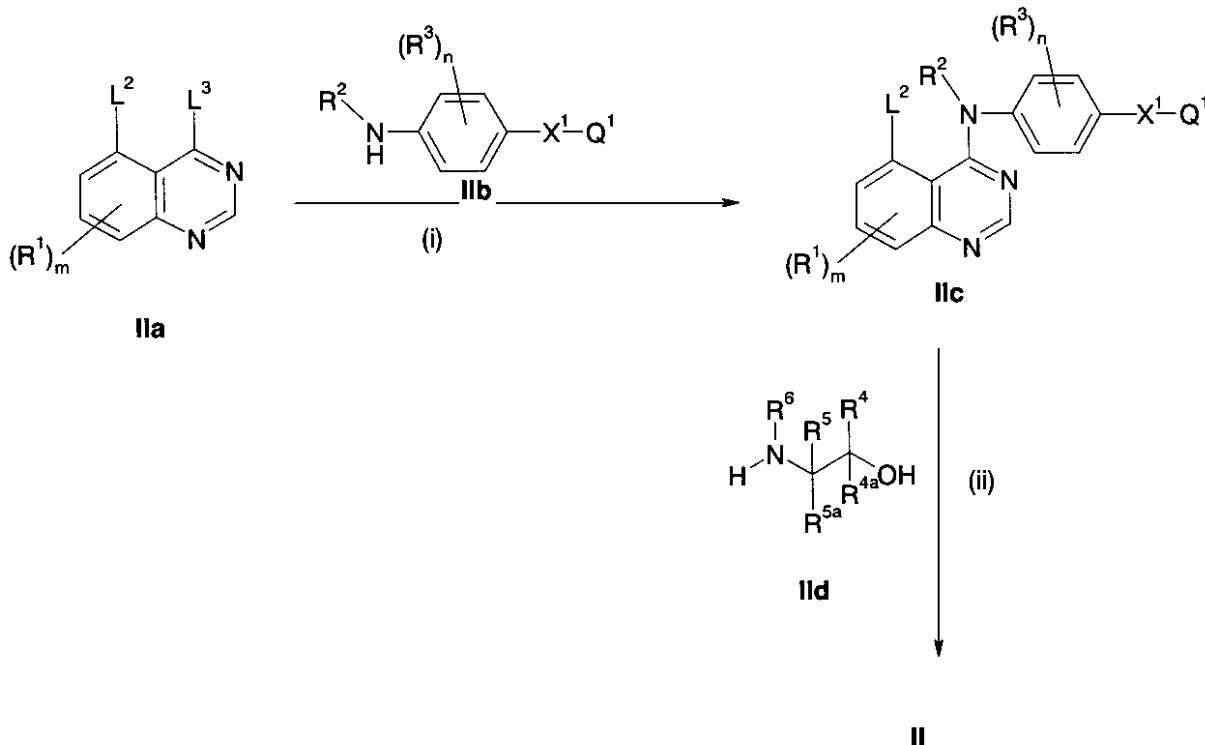
式 I I I の化合物 (及び反応性のその誘導体) は、商業的に入手可能な化合物であるか又は文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的な方法によって製造することができる。

【0119】

式 I I のキナゾリンは、慣用的な手順によって得ることができる。例えば、以下の反応スキーム 1 :

【0120】

【化13】



反応スキーム 1

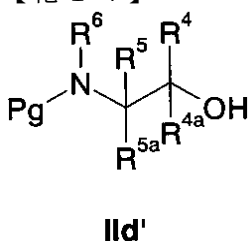
【0121】

に例示される :

式中、L² 及び L³ は、適した置換可能な基であり、但し、L³ は、L² より不安定であることを条件とし、そして R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}、R⁶、X¹、Q¹、m、及び n は、いずれもの官能基が、先に記載した反応中必要な場合保護されることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有し、この保護基は、必要な場合反応スキーム 1 の適当な段階で除去される。例えば、反応スキーム 1 の工程 (ii) において式 I I d の化合物を使用する代わりに、以下の化合物 I I d' (保護基を含む) :

【0122】

【化14】



【0123】

を使用することができ、続いて当業者にとって既知の適当な方法によって保護基が除去さ

れる。

適した置換可能な基 L^2 は、例えばハロゲノ又はスルホニルオキシ基、例えばフルオロ、クロロ、メチルスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基、特にフルオロである。適した置換可能な基 L^3 は、例えば、ハロゲノ（フルオロ又はクロロのような）或いはアルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルスルホニルオキシ又はアリールスルホニルオキシ基、例えばクロロ、ブロモ、メトキシ、フェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、メチルチオ、メタンスルホニル、メタンスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基である。好ましくは L^2 及び L^3 は、両方ともハロゲノ、例えば L^2 はフルオロ、そして L^3 はクロロである。

10

【0124】

反応スキーム 1 に対する注記：

工程 (i)

反応は、都合よくは、酸の存在中で行われる。適した酸は、例えば塩化水素ガス（都合よくはジエチルエーテル又はジオキサンのような適した不活性溶媒中に溶解される）又は塩酸を含む。

【0125】

別の方法として、 L^3 が、ハロゲノ（例えばクロロ）である式 I I a のキナゾリン誘導体は、式 I I b の化合物と、酸又は塩基の非存在中で反応させることができる。この反応において、ハロゲノ脱離基 L^3 の置換は、酸 $H L^3$ の *in-situ* の形成をもたらし、そして反応の自己触媒となる。

20

【0126】

別の方法として、式 I I a のキナゾリン誘導体の式 I I b の化合物との反応は、適した塩基の存在中で行うことができる。適した塩基は、例えば、例えばピリジン、2, 6-ピリジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン又はジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機アミン塩基、或いは、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、或いは、例えばアルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウムを含む。

【0127】

上記の反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール又は酢酸エチルのようなアルコール又はエステル、塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。上記の反応は、都合よくは、例えば0ないし250℃の範囲、都合よくは40ないし80℃の温度で、或いは好ましくは、溶媒が使用される場合その還流温度又はその近辺で行われる。

30

【0128】

工程 (ii)

式 I I c のキナゾリンと式 I I d のアルコールの反応は、適当には、適した塩基、例えばアルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウム、或いはアルカリ金属アミド、例えばリチウムジイソプロピルアミド (LDA) のような強力な非求核性塩基の存在中で行われる。

40

【0129】

式 I I c のキナゾリンと式 I I d のアルコールの反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン

50

性溶媒の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば10ないし250℃の範囲、好ましくは40ないし150℃に範囲の温度で行われる。都合よくは、この反応は、更に密封容器中の反応物を、マイクロ波加熱器のような適した加熱装置を使用して加熱することによって行うこともできる。

【0130】

都合よくは、式I I cのキナゾリンと式I I dのアルコールの反応は、適した触媒、例えば15-クラウン-5のようなクラウンエーテルの存在中で行われる。

反応スキーム1のための出発物質

式I I aのキナゾリンは、慣用的な方法を使用して得ることができ、例えば、mが0であり、 L^2 がフルオロであり、そして L^3 がハロゲン（例えばクロロ）である場合、5-フルオロ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オンを、塩化チオニル、塩化ホスホリル又は四塩化炭素及びトリフェニルホスフィンの混合物のような適したハロゲン化剤と反応させることができる。5-フルオロ-3,4-ジヒドロキナゾリン出発物質は、商業的に入手可能であるか、又は慣用的な方法を使用して、例えばJ. Org. Chem., 1952, 17, 164-176中に記載されているように製造することができる。

10

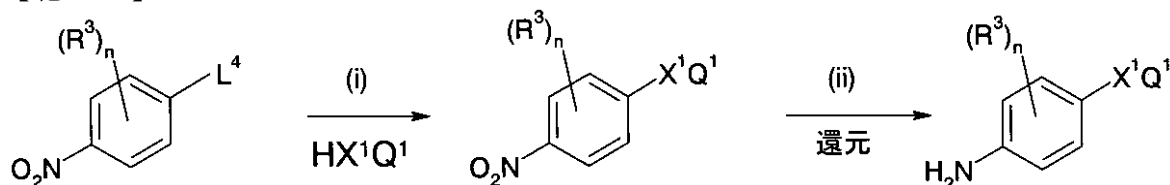
【0131】

式I I bの化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的な方法によって製造することができる。例えば、 R^2 が水素であり、そして X^1 が、O、S、SO、SO₂、N(R^7)、OC(R^7)₂、SC(R^7)₂又はN(R^7)C(R^7)₂である式I I bの化合物は、以下の反応スキーム2：

20

【0132】

【化15】



反応スキーム 2

30

【0133】

によって製造することができ、ここにおいて、 L^4 は、本明細書中で先に定義したとおりの適した置換可能な基（例えばクロロのようなハロゲン）であり、そして Q^1 、 X^1 、 R^3 及びnは、いずれもの官能基が必要な場合保護されていることを除いて、本明細書中で先に定義したとおりであり、そして反応スキーム2中に存在するいずれもの保護基は、必要な場合反応スキーム2の適当な段階で慣用的な手段によって除去される。

【0134】

反応スキーム2に対する注記

工程(i)：

式 HX^1Q^1 の化合物は、商業的に入手可能であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において公知の方法を使用して製造することができる。例えば式 Q^1CH_2OH の化合物は、既知の方法を使用して、例えばRが、例えば(1-6C)アルキル、又はベンジルである式 Q^1COOR の対応するエステル、適した還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、それに続くエステルの加水分解によって製造することができる。

40

【0135】

工程(i)の反応は、都合よくは、適した塩基の存在中で、そして適した不活性希釈剤又は溶媒の存在中で行われる。工程(i)において使用するための適した反応条件、溶媒及び塩基は、以下に記載される方法(b)において使用されるものと類似である。

50

【0136】

工程 (i i) :

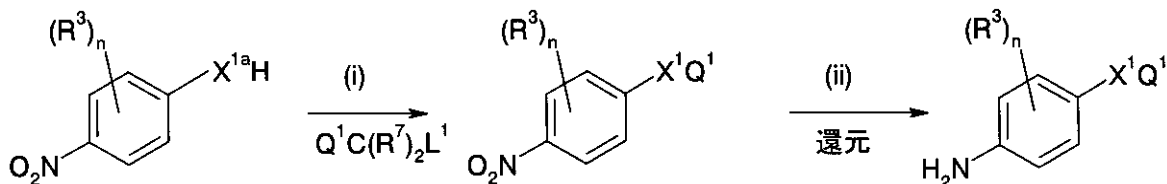
工程 (i i) 中のニトロ基の還元は、標準的な条件下で、例えば白金／炭素、パラジウム／炭素又はニッケル触媒上の接触水素化、鉄、塩化チタン、塩化スズ I I 又はインジウムのような金属による処理、或いは亜ジチオン酸ナトリウムのような他の適した還元剤による処理によって行うことができる。

【0137】

X^1 が、 $OC(R^7)_2$ 、 $SC(R^7)_2$ 又は $N(R^7)C(R^7)_2$ である式 I I b の化合物は、例えば、以下の反応スキーム 3 :

【0138】

【化16】



反応スキーム 3

【0139】

によって製造することができ、ここにおいて、 L^1 は、本明細書中で以下に方法 (b) に関して定義されたとおりの適した脱離基であり、 X^{1a} は、本明細書中で先に方法 (b) において定義されたとおりであり、そして R^3 、 R^7 、 Q^1 、 X^1 及び n は、いずれもの官能基が必要な場合保護されることを除いて、本明細書中で先に定義したとおりであり、そして反応スキーム 3 中で存在したいずれもの保護基は、必要な場合反応スキーム 3 の適当な段階で、慣用的な手段によって除去される。

【0140】

反応スキーム 3 に対する注記

工程 (i) :

方法 (b) において使用されるものと類似の条件。

【0141】

工程 (i i) :

反応スキーム 2 において使用されるものと類似の条件。

式 I I b の化合物を製造するための他の適した方法は、例えば WO 03 / 040108 中に開示され、そして本明細書中の実施例によって例示されている。

【0142】

X^1 が、 $OC(R^7)_2$ である式 I I b の化合物は、更に反応スキーム 3 中の適当な出発のニトロフェノール ($X^{1a}H$ が OH である) を、式 $Q^1C(R^7)_2OH$ の化合物と、都合よくは適した脱水剤の存在中でカップリングすることによって製造することもできる。適した脱水剤は、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド又は 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドのようなカルボジイミド試薬、或いはアゾジカルボン酸ジエチル又はジ-tert-ブチルのようなアゾ化合物及びトリフェニルホスフィンのようなホスフィンの混合物である。反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒の存在中で、そして例えば 0 ないし 150 °C の範囲の温度、好ましくは周囲温度又はその近辺で行われる。

【0143】

反応スキーム 1 において使用される式 I I d のアルコールは、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的な方法によって製造することができる。例えば、式 I I d のアルコールは、以

10

20

30

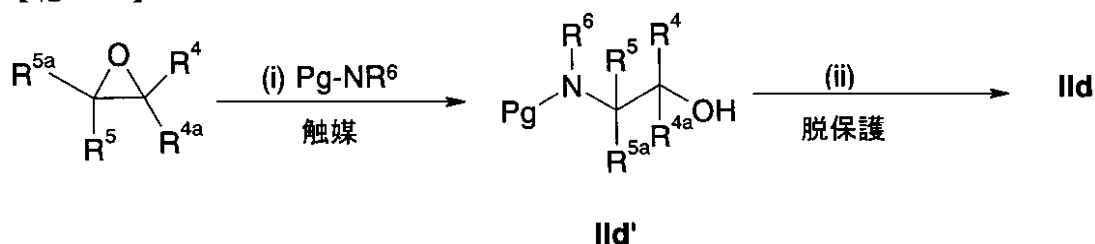
40

50

下の反応スキーム 4 :

【0144】

【化17】



反応スキーム 4

10

【0145】

によって製造することができ、ここにおいて、Pgは、アリルのような適したアミン保護基であり、そしてR⁴、R^{4a}、R⁵、R^{5a}及びR⁶は、本明細書中で先に定義したとおりである。

【0146】

反応スキーム 4 に対する注記

工程 (i) :

カップリング及び開環反応は、都合よくは、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) のような適した金属触媒の存在中で行われる。反応は、適当には、ジオキサンのような不活性溶媒又は希釈剤の存在中で行われる。反応は、好ましくは上昇した温度、例えば50ないし約150℃で行われる。

20

【0147】

工程 (ii) :

保護基Pgは、慣用的な方法を使用して、例えばPgがアリル基である場合、金属で触媒された開裂によって除去することができる。適した触媒は、例えば、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) である。

【0148】

先に検討したように、態様において、反応スキーム 4 中の式 II d' のアルコールは、方法 (a) 中で (又は以下に記載される方法 (b) 中で使用される中間体の製造において) 直接使用することができる。この態様において、アミン保護基、Pgは、式 III の酸のカップリングに先立って、方法中の都合のよい段階で除去することができる。

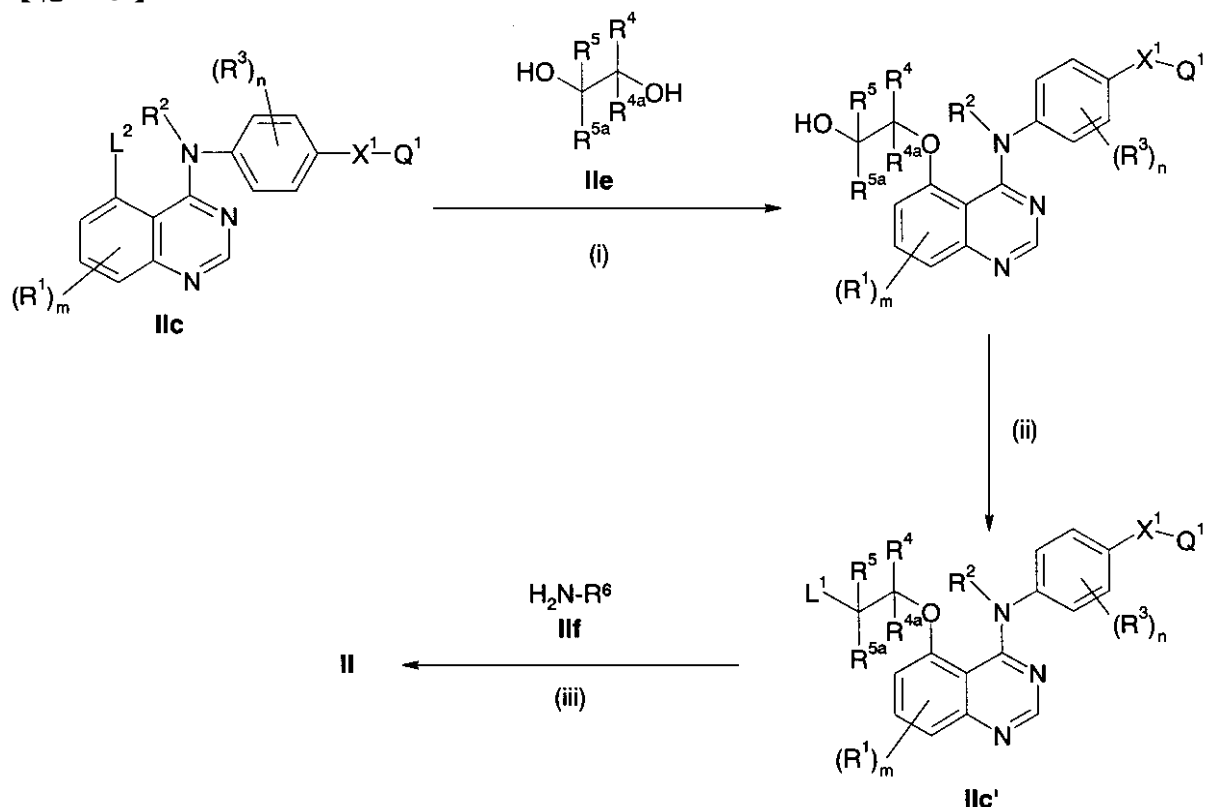
30

【0149】

式 II のキナゾリンは、別の方法として、慣用的な手順によって、例えば以下の反応スキーム 1 a :

【0150】

【化 18】



反応スキーム 1a

【0151】

に例示するように得ることができる。ここにおいて、 L^1 及び L^2 は、適した置換可能な基であり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 X^1 、 Q^1 、 m 、及び n は、いずれもの官能基が、先に記載した反応中必要な場合保護されることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有し、この保護基は、必要な場合反応スキーム 1a の適当な段階で除去される。

【0152】

適した置換可能な基 L^2 は、例えばハロゲン又はスルホニルオキシ基、例えばフルオロ、クロロ、メチルスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基、特にフルオロである。好ましくは L^2 は、ハロゲンであり、例えば L^2 は、フルオロである。

【0153】

式 IIc' の化合物中の適した置換可能な基 L^1 は、例えばハロゲン又はスルホニルオキシ基、例えばフルオロ、クロロ、メチルスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基である。特別な基 L^1 は、フルオロ、クロロ又はメチルスルホニルオキシ、特にクロロである。

【0154】

反応スキーム 1a に対する注記

工程 (i) :

反応スキーム 1 の工程 (ii) において使用したものと類似の条件。

【0155】

工程 (ii) :

適した変換反応を使用して行った。例えば、 L^1 がクロロである場合、工程 (ii) は、適当な塩素化剤、例えば塩化チオニルを使用して行う。

【0156】

工程 (iii) :

式 IIc' の化合物と式 II f のアミンとの反応は、都合よくは、適した塩基の存在中

10

20

30

40

50

で行うことができる。適した塩基は、例えば、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン又はジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エンのような有機アミン塩基、或いは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、或いは水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物である。別の方法として、反応は、過剰の式 I I f のアミンを、前述の適した塩基の代わりに使用することができる。

【0157】

必要な場合、反応は、都合よくは、適した触媒、例えばヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在中で行うことができる。

10

式 I I c' の化合物と式 I I f のアミンとの反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えばテトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば25ないし150℃の範囲の温度で、都合よくは約100℃で行われる。

【0158】

反応スキーム1aのための出発物質

式 I I c の化合物は、慣用的な手順を使用して、例えば反応スキーム1に関して先に検討したように製造することができる。

20

【0159】

式 I I e 及び I I f の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる。

【0160】

方法 (b)

式 V の化合物中の適した置換可能な基 L^1 は、例えばハロゲン又はスルホニルオキシ基、例えばフルオロ、クロロ、メチルスルホニルオキシ又はトルエン-4-スルホニルオキシ基である。特別な基 L^1 は、フルオロ、クロロ又はメチルスルホニルオキシである。

【0161】

30

式 I V のキナゾリンの式 V の化合物との反応は、都合よくは、適した塩基の存在中で行われる。適した塩基は、例えば、例えばピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジ-イソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン又はジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エンのような有機アミン塩基、或いは、例えばアルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、或いは、例えばアルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウムを含む。特別な塩基は、アルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムである。

【0162】

式 I V のキナゾリンと式 V の化合物の反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えば塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば25ないし100℃の範囲の温度で、都合よくは、周囲温度又はその近辺で行われる。

40

【0163】

式 I V のキナゾリンと式 V の化合物の反応は、都合よくは、適した触媒、例えば18-クラウン-6のようなクラウンエーテルの存在中で行われる。

方法 (b) のための出発物質の製造

50

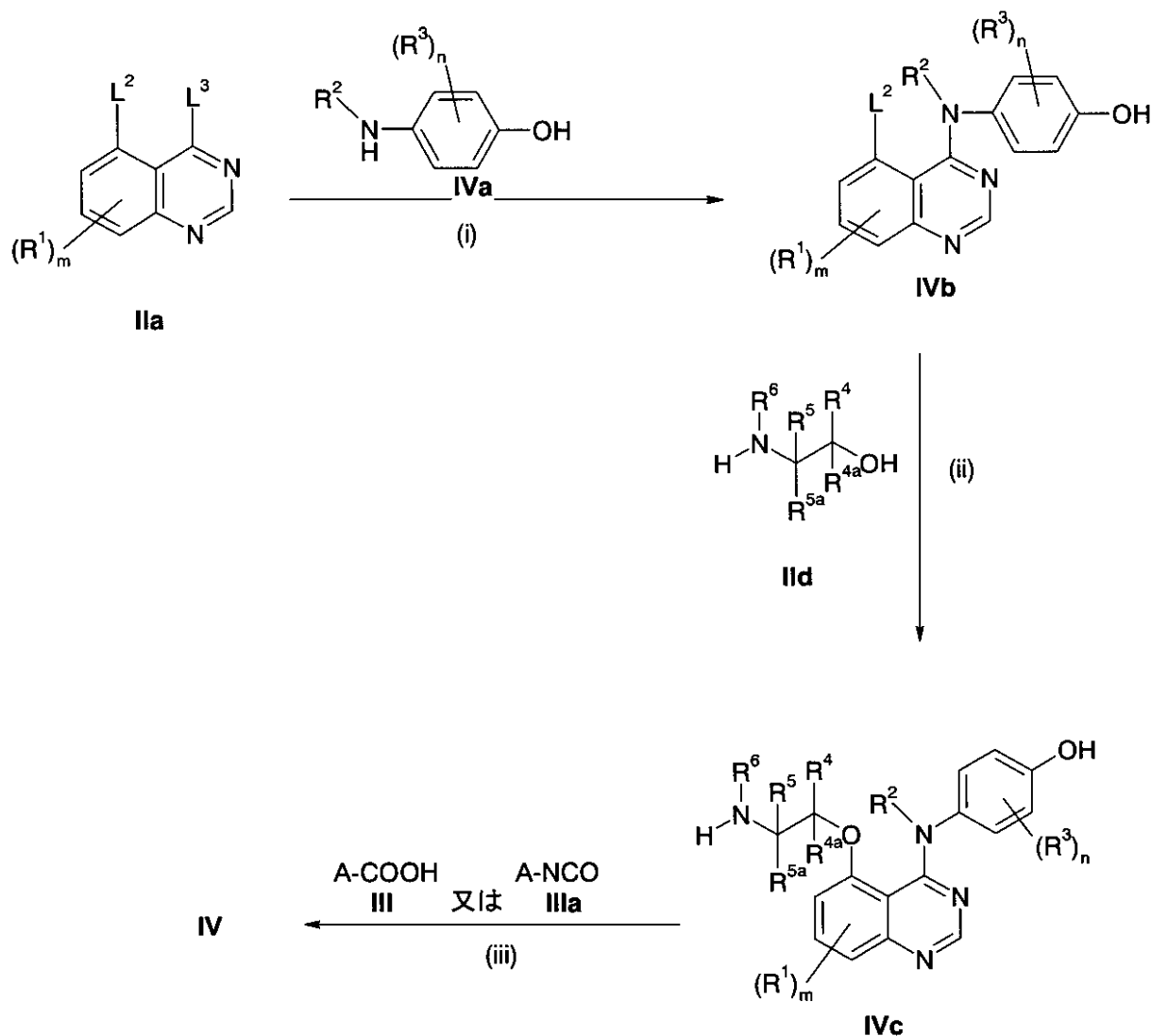
式 V の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる、できる。

【0164】

式 I V のキナゾリンは、慣用的な方法を使用して、例えば X^{1a} が O である場合、以下の反応スキーム 5 :

【0165】

【化19】



反応スキーム 5

【0166】

によって製造することができる。ここにおいて、 L^2 及び L^3 は、適した置換可能な基であり、但し、反応スキーム 1 に関して先に定義したように、 L^3 は、 L^2 より不安定であることを条件とし、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、A、m、及び n は、いずれもの官能基が、先に記載した反応中必要な場合保護されることを除き、本明細書中で先に定義した意味のいずれかを有し、この保護基は、必要な場合反応スキーム 5 の適当な段階で除去される。

【0167】

反応スキーム 5 に対する注記

工程 (i) :

反応スキーム 1 の工程 (i) において使用されたものと類似の条件。

【0168】

10

20

30

40

50

工程 (i i) :

反応スキーム 1 の工程 (i i) において使用されたものと類似の条件。

工程 (i i i) :

方法 (a) 又は方法 (c) において使用されたものと類似の条件。方法 (a) に関して検討したように、式 I I I の化合物は、反応スキーム 5 に描写したように遊離酸として、又は式 I I I の化合物の反応性誘導体として使用することができる。式 I I I の化合物の適した反応性誘導体は、上記の方法 (a) に関して記載されている。

【0169】

反応スキーム 5 のための出発物質の製造

式 I I a 及び I I d の化合物は、先に検討したように慣用的な手順によって得ることができる。 10

【0170】

式 I V a のアニリンは、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる。

【0171】

方法 (c)

式 I I の化合物と式 I I I a のイソシアナートとの反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えば酢酸エチルのようなエステル、塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化された溶媒、テトラヒドロフラン又は 1, 4-ジオキサン 20 のようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、或いは N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば 0 ないし 50 °C の範囲の温度で行われる。

【0172】

方法 (c) のための出発物質

式 I I のキナゾリンは、上記で検討したように、慣用的な手順によって得ることができる。

【0173】

式 I I I a の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で 30 既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる、できる。

【0174】

方法 (d)

式 I I の化合物と α -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤の反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えばキシレン、トルエン又はジクロロベンゼン（特にキシレン）の存在中で行われる。反応は、都合よくは、例えば 100 ないし 180 °C の範囲の温度で行われる。

【0175】

方法 (d) のための出発物質の調製

式 I I のキナゾリンは、上記で検討したように、慣用的な手順によって得ることができる。 40

【0176】

α -ヒドロキシ- γ -ブチロラク톤は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる。

【0177】

方法 (e)

式 V I の化合物と式 I I b の化合物の反応は、都合よくは、反応スキーム 1 の工程 (i) のために先に記載したものと類似の条件を使用して行われる。 50

【0178】

方法（e）のための出発物質の製造

式V Iのキナゾリンは、上記で検討したような、慣用的な手順によって得ることができる。

【0179】

式I I bの化合物は、上記で検討したような、慣用的な手順によって得ることができる。

方法（f）

式V I Iのキナゾリンと2-クロロピリミジン、4-クロロピリミジン、2-クロロピラジン又は3-クロロピリダジンの反応のために適した触媒は、例えば18-クラウン-6のようなクラウンエーテルである。

10

【0180】

式V I Iのキナゾリンと2-ブロモピリジン又は4-ブロモピリジンの反応のために適した触媒は、パラジウム触媒、例えばビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムと9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテンの反応によって系内（in situ）で形成される触媒である。

【0181】

反応は、都合よくは、適した塩基の存在中で行われる。適した塩基は、例えばアルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム又は炭酸カルシウムである。

20

【0182】

反応は、都合よくは、適した不活性溶媒又は希釈剤、例えばテトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサンのようなエーテル、或いはアセトニトリルのような双極性非プロトン性溶媒の存在中で行われる。

【0183】

適当には、反応は、例えば0ないし180℃の温度、特に20℃ないし溶媒／希釈剤の還流温度で行われる。都合よくは、反応は、更に密封容器中の反応物を、マイクロ波加熱器のような適した加熱装置を使用して加熱することによって行うこともできる。

【0184】

方法（f）のための出発物質の製造

式V I Iのキナゾリンは、上記で検討したような、慣用的な手順によって得ることができる。

30

【0185】

2-ブロモピリジン、4-ブロモピリジン、2-クロロピリミジン、4-クロロピリミジン、2-クロロピラジン及び3-クロロピリダジン試薬は、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる。

【0186】

方法（g）

式V I I Iの化合物と式I X aのアミンの反応は、都合よくは、反応スキーム1 aの工程（i i i）において使用されたものと類似の条件を使用して行われる。

40

【0187】

方法（g）のための出発物質の製造

式V I I Iのキナゾリンは、上記で検討したように、慣用的な手順によって得ることができる。

【0188】

式I X aのアミンは、商業的に入手可能な化合物であるか、又はこれらは、文献中で既知であるか、或いはこれらは、当技術において既知の標準的方法によって製造することができる、できる。

【0189】

50

式 I のキナゾリン誘導体は、上記の方法から遊離塩基の形態で得ることができ、又は別の方法として、これは、酸付加塩のような塩の形態で得ることができる。式 I の化合物の塩から遊離塩基を得ることが所望される場合、塩を、適した塩基、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属炭酸塩或いは水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで、或いはアンモニアによる処理によって、例えばメタノール中の 7 N アンモニアのようなアンモニア性メタノール溶液を使用して処理することができる。

【0190】

上記の反応において使用される保護基は、一般に、文献中に記載された、又は当該基の保護のために適当であるとして当業者にとって既知のいずれもの基から選択することができる。保護基は、文献中に記載された、又は当該保護基の除去のために適当であるとして当業者にとって既知であるいずれもの慣用的な方法によって除去することができ、このような方法は、分子中の他の場所の基の最小の妨害を伴って保護基の除去が行われるように選択される。

10

【0191】

保護基の具体的な例は、便宜のために以下に与えられ、これらにおいて、例えば低級アルキル中のような“低級”は、これが適用された基が、好ましくは 1 ないし 4 個の炭素原子を有することを意味する。これらの例が、網羅的ではないことは理解されるものである。保護基の除去のための方法の具体的な例が以下に与えられた場合、これらも同様に網羅的ではない。具体的に記述されていない保護基の使用及び脱保護の方法は、もちろん本発明の範囲内である。

20

【0192】

カルボキシ保護基は、エステルを形成する脂肪族又は芳香脂肪族アルコール、或いはエステルを形成するシラノールの残基であることができる（前記のアルコール又はシラノールは、好ましくは 1 ないし 20 個の炭素原子を含有する）。カルボキシ保護基の例は、直鎖又は分枝鎖の（1-12 C）アルキル基（例えばイソプロピル、及び *tert*-ブチル）；低級アルコキシ-低級アルキル基（例えばメトキシメチル、エトキシメチル及びイソブトキシメチル）；低級アシルオキシ-低級アルキル基（例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル及びピバロイルオキシメチル）；低級アルコキシカルボニルオキシ-低級アルキル基（例えば 1-メトキシカルボニルオキシエチル及び 1-エトキシカルボニルオキシエチル）；アリール-低級アルキル基（例えばベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、ベンズヒドリル及びフタリジル）；トリ（低級アルキル）シリル基（例えばトリメチルシリル及び *tert*-ブチルジメチルシリル）；トリ（低級アルキル）シリル-低級アルキル基（例えばトリメチルシリルエチル）；及び（2-6 C）アルケニル基（例えばアリル）を含む。カルボキシ保護基の除去のために特に適当な方法は、例えば酸-、塩基-、金属-又は酵素-的に触媒された開裂を含む。

30

【0193】

ヒドロキシ保護基の例は、低級アルキル基（例えば *tert*-ブチル）、低級アルケニル基（例えばアリル）；低級アルカノイル基（例えばアセチル）；低級アルコキシカルボニル基（例えば *tert*-ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル基（例えばアリルオキシカルボニル）；アリール-低級アルコキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル及び 4-ニトロベンジルオキシカルボニル）；トリ（低級アルキル）シリル（例えばトリメチルシリル及び *tert*-ブチルジメチルシリル）及びアリール-低級アルキル（例えばベンジル）基を含む。

40

【0194】

アミノ保護基の例は、ホルミル、アリール-低級アルキル基（例えばベンジル及び置換されたベンジル、4-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル及び 2, 4-ジメトキシベンジル、並びにトリフェニルメチル）；低級アルケニル基（例えばアリル）；ジ-4-ア

50

ニシルメチル及びフリルメチル基；低級アルコキシカルボニル（例えばtert-ブトキシカルボニル）；低級アルケニルオキシカルボニル（例えばアリルオキシカルボニル）；アリール-低級アルコキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル及び4-ニトロベンジルオキシカルボニル）；低級アルカノイルオキシアルキル基（例えばピバロイルオキシメチル）；トリアルキルシリル（例えばトリメチルシリル及びtert-ブチルジメチルシリル）；アルキリデン（例えばメチリデン）並びにベンジリデン及び置換されたベンジリデン基を含む。

【0195】

ヒドロキシ及びアミノ保護基の除去のために適当な方法は、例えば、2-ニトロベンジルオキシカルボニル及びアリルのような基のための酸-、塩基-、金属-又は酵素-的に触媒された加水分解、ベンジルのような基のための水素化、並びに2-ニトロベンジルオキシカルボニルのような基のための光分解を含む。例えばtert-ブトキシカルボニル保護基は、トリフルオロ酢酸を使用する酸で触媒された加水分解によって、アミノ基から除去することができる。

10

【0196】

読者は、反応条件及び試薬に対する一般的指針に対して、John Wiley & Sonsによって1992年に刊行されたJ. MarchによるAdvanced Organic Chemistry, 4th Editionを、そして保護基に対する一般的指針に対して、これもJohn Wiley & Sonsによって刊行されたT. Green等によるProtective Groups in Organic Synthesis, 2nd Editionを参照されたい。

20

【0197】

本発明の化合物中の各種の環の置換基のあるものが、標準的な芳香族置換反応によって導入され、或いは先に記述した方法に先立つ又は直後のいずれかの慣用的な官能基修飾によって生成することができ、そしてこのようなものは本発明の方法の側面に含まれることは認識されるものである。このような反応及び修飾は、例えば芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化及び置換基の酸化を含む。このような手順のための試薬及び反応条件は、化学技術において公知である。芳香族置換反応の特別な例は、濃硝酸を使用するニトロ基の導入、例えばアシルハロゲン化物及びルイス酸（三塩化アルミニウムのような）を使用するフリーデルクラフツ条件下のアシル基の導入；アルキルハロゲン化物及びルイス酸（三塩化アルミニウムのような）を使用するフリーデルクラフツ条件下のアルキル基の導入；及びハロゲノ基の導入を含む。

30

【0198】

式Iのキナゾリン誘導体の医薬的に受容可能な塩、例えば酸付加塩が必要な場合、これは、例えば前記のキナゾリン誘導体の、適した酸との慣用的な手順を使用した反応によって得ることができる。

【0199】

本明細書中で先に記述したように、本発明による化合物のいくつかは、一つ又はそれより多いキラル中心を含有することができ、そして従って立体異性体として存在することができる（例えばR⁴がアルキルであり、そしてR^{4a}が水素である場合）。立体異性体は、慣用的な技術、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化を使用して分離することができる。鏡像異性体は、例えば分別結晶化、分割又はHPLCによるラセミ体の分離によって単離することができる。ジアステレオ異性体は、ジアステレオ異性体の異なった物理的特性に基づいた分離によって、例えば分別結晶化、HPLC又はフラッシュクロマトグラフィーによって単離することができる。別の方法として、特別な立体異性体は、キラルな出発物質からラセミ化又はエピマー化を起こさないものである条件下のキラル合成によって、或いはキラル試薬による誘導によって製造することができる。特定の立体異性体が単離される場合、これは、他の立体異性体を実質的に含まずに、例えば20%より少ない、特に10%より少ない、そして更に特に5重量%より少ない他の立体異性体を含有して適

40

50

当に単離される。

【0200】

式 I のキナゾリン誘導体の製造に関する上記の項において、表現“不活性溶媒”は、出発物質、試薬、中間体又は生成物と、所望する生成物の収率に不都合に影響するような様式で反応しない溶媒を指す。

【0201】

当業者は、本発明の化合物を、別の及びある場合には更に好都合な方法で得るために、本明細書中で先に記述した個々の方法の工程を異なった順序で行うことができ、及び／又は個々の反応を全体の経路の異なった段階で行うことができることを認識するものである（即ち化学的転換を、特定の反応に伴う、本明細書中で先に関連したものとは異なった中間体に対して行うことができる）。

10

【0202】

先に記載した方法の中で使用されるある種の間体は新規であり、そして本発明の更なる特徴を形成する。従って本明細書中で先に定義した式 I V の化合物、又はその塩が提供される。中間体は、中間体の塩の形態であることができる。このような塩は、医薬的に受容可能な塩である必要はない。例えばこのような塩が、式 I の化合物の製造において有用である場合、医薬的に受容不可能な塩の形態の間体を製造することは有用である。

【0203】

生物学的アッセイ

化合物の阻害活性を、異種移植研究でこれらの *in vivo* の活性を評価する前に、非細胞ベースのタンパク質チロシンキナーゼアッセイ、並びに細胞ベースの増殖アッセイで評価した。

20

【0204】

a) タンパク質チロシンキナーゼリン酸化アッセイ

この試験は、*erb* 受容体型チロシンキナーゼ酵素による、チロシン含有ポリペプチド基質のリン酸化を阻害する試験化合物の能力を測定する。

【0205】

EGFR、*erbB2* 及び *erbB4* の組替え細胞内断片（それぞれ寄託番号 X00588、X03363 及び L07868）をクローン化し、そしてバキュロウイルス/Sf21 系中で発現させた。溶菌液を、これらの細胞から氷冷溶菌緩衝液（pH 7.5 の 20 mM の N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸（HEPES）、150 mM の NaCl、10% のグリセリン、1% の Triton X-100、1.5 mM の MgCl₂、1 mM のエチレンジアミン四酢酸（EGTA）、及びプロテアーゼ阻害剤、による処理によって調製し、そして次いで遠心によって清浄化した。

30

【0206】

これらの組替えタンパク質の構成的なキナーゼ活性 (constitutive kinase activity) を、合成ペプチド（グルタミン酸、アラニン及びチロシンの 6:3:1 の比のランダムコポリマーで構成）をリン酸化するこれらの能力によって決定した。具体的には、MaxisorbTM の 96 ウェル免疫プレート（200 µl のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中の 0.2 µg のペプチド、そして 4℃で一晩インキュベート）。プレートを、50 mM の pH 7.4 の HEPES 中で室温で洗浄して、いずれもの過剰の未結合の合成ペプチドを除去した。EGFR 又は *erbB2* 活性を、ペプチドで被覆されたプレート中の 20 分間の室温における、室温で pH 7.4 の 100 mM の HEPES、それぞれの酵素に対する Km 濃度のアデノシン三リン酸（ATP）、10 mM の MnCl₂、0.1 mM の Na₃VO₄、0.2 mM の DL-ジチオトレイトール（DTT）、0.1% の Triton X-100 中の、DMSO 中の試験化合物（2.5% の最終濃度）を伴うインキュベーションによって評価した。反応を、アッセイの液体成分の除去によって終結し、続いてプレートを PBS-T（0.5% の Tween 20 を伴うリン酸緩衝生理食塩水）で洗浄した。

40

50

【0207】

反応の不動化されたホスホペプチド産物を、免疫学的方法によって検出した。まず、プレートを、マウス中で産生された抗ホスホチロシン一次抗体（4G10、Upstate Biotechnologyから入手）と共に室温で90分間インキュベートした。徹底的な洗浄後、プレートを、西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）と結合したヒツジ抗マウス二次抗体（NXA931、Amershamから入手）で60分間室温で処理した。更なる洗浄後、プレートのそれぞれのウェルのHRP活性を、2,2'-アジノージー[3-エチルベンゾチアゾリンスルホン酸（6）]ジアンモニウム塩の結晶（Rocheから入手のABTSTM）を基質として使用して、比色分析的に測定した。

【0208】

色の発色、そして従って酵素活性の定量を、Molecular Devices ThermoMaxマイクロプレートリーダーの405nmにおける吸光度の測定によって達成した。与えられた化合物に対するキナーゼ阻害を、IC₅₀値として表示した。これを、このアッセイにおけるリン酸化の50%の阻害を与えるために必要な化合物の濃度の計算によって決定した。リン酸化の範囲を、正（ベヒクル足すATP）及び負（ベヒクル引くATP）の対照の値から計算した。

【0209】

b) EGFRで駆動されたKB細胞増殖アッセイ

このアッセイは、KB細胞（American Type Culture Collection（ATCC）から入手したヒト上咽頭癌）の増殖を阻害する試験化合物の能力を測定する。

【0210】

KB細胞を、10%の胎児ウシ血清、2mMのグルタミン及び非必須アミノ酸を含有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で、37℃で7.5%のCO₂の空気のインキュベータ中で培養した。細胞を、トリプシン／エチルアミンジアミン四酢酸（EDTA）を使用して、ストックフラスコから回収した。細胞密度を、血球計算器を使用して測定し、そして生存率をトリパンブルー溶液を使用して計算してから、2.5%の活性炭処理血清、1mMのグルタミン及び非必須アミノ酸を含有するDMEM中の96ウェルプレートのウェル当たり1.25×10³細胞の密度で、7.5%のCO₂中の37℃で播種し、そして4時間静置させた。

【0211】

プレートへの付着後、細胞を、EGFを伴い又は伴わず（1ng/mlの最終濃度）、そして一定の濃度範囲のジメチルスルホキシド（DMSO）中の化合物（最終0.1%）を伴い又は伴わずに処理してから、4日間インキュベートする。インキュベーション期間後、細胞数を、50μlの臭化3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウム（MTT）（5mg/ml原液）の添加によって2時間で決定した。次いでMTT溶液を傾けて除去し、プレートを静かにタップ乾燥（tapped dry）し、そして細胞を100μlのDMSOに添加により溶解した。

【0212】

可溶化された細胞の吸光度を、Molecular Devices ThermoMaxマイクロプレートリーダーを使用して540nmで読取った。増殖の阻害を、IC₅₀値として表示した。これは、増殖の50%阻害を与えるために必要な化合物の濃度の計算によって決定した。増殖の範囲を、正（ベヒクル足すEGF）及び負（ベヒクル引くEGF）の対照の値から計算した。

【0213】

c) 細胞のEGFRリン酸化アッセイ

このアッセイは、KB細胞（American Type Culture Collection（ATCC）から入手したヒト上咽頭癌）中のEGFRのリン酸化を阻害する試験化合物の能力を測定する。

【0214】

KB細胞を、10%の胎児ウシ血清、2mMのグルタミン及び非必須アミノ酸を含有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で、37℃で7.5%のCO₂の空気のイ

10

20

30

40

50

ンキュベータ中で培養した。細胞を、トリプシン／エチルアミンジアミン四酢酸（EDTA）を使用してストックフラスコから回収した。細胞密度を、血球計算器を使用して測定し、そして生存率をトリパンブルー溶液を使用して計算してから、2.5%の活性炭処理血清、2mMのグルタミン及び非必須アミノ酸を含有するDMEM中の6ウェルプレートのウェル当たり 2×10^5 細胞の密度で、37℃で7.5%のCO₂ 中で播種し、そして72時間静置させた。

【0215】

72時間のインキュベーション期間後、ストリップ血清（stripped serum）含有培地を、次いで血清を含まない培地（2mMのグルタミン及び非必須アミノ酸を含有するDMEM）と置換え、そして37℃で7.5%のCO₂ 中で72時間インキュベートした。このインキュベーション期間後、細胞を、血清を含まないDMEM中のジメチルスルホキシド（DMSO）中（最終0.1%）の一定の範囲の濃度範囲の化合物を伴い又は伴わずに処理した。1.5時間の37℃で7.5%のCO₂ 中のインキュベーション後、細胞を、EGF（1μg/mlの最終濃度）で処理し、そして37℃で7.5%のCO₂ 中で3分間インキュベートした。次いで培地を除去し、そして細胞を2回氷冷リン酸緩衝生理食塩水で洗浄してから、細胞を、120mMのNaCl₂、25mMのpH7.6のHEPES、5mMのβ-グリセロリン酸、2.5mMのMgCl₂、1mMのEGTA、0.2mMのEDTA、1mMのNa₃VO₄、1%のTriton X-100、100mMのNaF、1mMのDTT、1mMのPMSF、10μg/mlのロイペプチン及び10μg/mlのベンズアミジンを含む1mlの氷冷溶菌緩衝液で溶菌した。溶菌液をマイクロチューブ中で13000rpmで15分間遠心し、そして上清を採取してから、サンドイッチELISAによって分析した。

【0216】

Nunc Maxisorb F96免疫プレートを、100μlの、pH9.6の50mMの炭酸／重炭酸緩衝液中の0.16μg/mlの濃度におけるインキュベーションによって、EGFR捕捉抗体（sc-120、Santa Cruz Biotechnology, Inc.）で被覆した。プレートを、穏やかに震盪しながら、4℃で一晩インキュベートした。一晩のインキュベーション後、プレートを0.05%のTweenを含有するPBSで徹底的に洗浄してから、Superblock（Pierce）でブロックした。次いで100μlの溶菌液をそれぞれのウェルに加え、そして一晩4℃でインキュベートしてから、0.05%のTweenを含有するPBSで徹底的に洗浄した。

【0217】

次いで不働化されたEGFRを、0.05%のTween及び0.5%のウシ血清アルブミンを含有するPBS中の800中の1の希釈の抗ホスホチロシンHRP結合抗体（4G10、Upstate Biotechnology Inc.）で試験した。更なる洗浄後、プレートのそれぞれのウェルのHRP活性を、10%のDMSOを基質として含有するリン酸-クエン酸-過ホウ酸緩衝液中のBushranger（Roche Applied Science）から入手のテトラメチルベンジジン（TMB）を使用して比色的に測定した。この反応を、12分後に100μlの1MのH₂SO₄の添加によって停止し、そしてMolecular Devices ThermoMaxマイクロプレートリーダーを使用して450nmにおける吸光度の測定によって定量した。

【0218】

与えられた化合物に対するEGFRリン酸化の阻害を、IC₅₀値として表示した。これを、このアッセイにおけるリン酸化の50%の阻害を与えるために必要な化合物の濃度の計算によって決定した。リン酸化の範囲を、正（ベヒクル足すEGF）及び負（ベヒクル引くEGF）の対照の値から計算した。

【0219】

d) クローン24ホスホ-erbB2細胞アッセイ

この免疫蛍光終点アッセイは、全長の野生型erbB2タンパク質を過剰発現した細胞系を得るための標準的な方法を使用して、MCF7細胞を、全長のerbB2遺伝子で形

10

20

30

40

50

質移入することによって発生された、M C F 7（乳癌）由来の細胞系中（本明細書中で以下‘クローン24’細胞）のe r b B 2のリン酸化を阻害する試験化合物の能力を測定する。

【0220】

クローン24細胞を、増殖培地（10%の胎児ウシ血清、2 mMのグルタミン及び1.2 mg/mlのG 4 1 8を含有する、フェノールレッドを含まないダルベッコ変法イーグル培地（D M E M））中で7.5%のC O₂の空气中で37℃のインキュベーター中で培養した。細胞を、T 7 5ストックフラスコからP B S（リン酸緩衝生理食塩水、p H 7.4、G i b c o No. 1 0 0 1 0 - 0 1 5）で1回洗浄することによって回収し、そして2 mlのトリプシン（1.25 mg/ml）／エチルアミンジアミン四酢酸（E D T A）（0.8 mg/ml）溶液を使用して回収した。細胞を、増殖培地中に再懸濁した。細胞密度を血球計算器を使用して測定し、そして生存率をトリパンブルー溶液を使用して計算してから、増殖培地中に更に希釈し、そして透明底の96ウェルプレート（P a c k a r d、No. 6 0 0 5 1 8 2）中のウェル（100 µl中）当たり1×10⁴細胞の密度で播種した。

10

【0221】

3日後、増殖培地をウェルから除去し、そして100 µlの、e r b B阻害剤化合物を伴う又は伴わないかのいずれかのアッセイ培地（フェノールレッドを含まないD M E M、2 mMのグルタミン、1.2 mg/mlのG 4 1 8）で置換えた。プレートをインキュベーターに4時間戻し、そして次いで20 µlの、P B S中の20%ホルムアルデヒド溶液をそれぞれのウェルに加え、そしてプレートを室温で30分間放置した。この固定液をマルチチャンネルピペットで除去し、100 µlのP B Sをそれぞれのウェルに加え、そして次いでマルチチャンネルピペットで除去し、そして次いで50 µlのP B Sをそれぞれのウェルに加えた。次いでプレートを密封し、そして2週間まで4℃で保存した。

20

【0222】

免疫染色を室温で行った。ウェルを、200 µlのP B S／T w e e n 2 0（1袋のP B S／T w e e n乾燥粉末（S i g m a、No. P 3 5 6 3）を、1 Lの2回蒸留H₂Oに加えることによって製造）でプレート洗浄器を使用して1回洗浄し、次いで200 µlのブロッキング溶液（P B S／T w e e n 2 0中の5%のM a r v e l乾燥脱脂粉乳（N e s t l e））を加え、そして10分間インキュベートした。ブロッキング溶液をプレート洗浄器を使用して除去し、そして200 µlの0.5%のT r i t o n X - 1 0 0／P B Sを加えて、細胞を透過性にした。10分後、プレートを200 µlのP B S／T w e e n 2 0で洗浄し、そして次いで200 µlのブロッキング溶液を再び加え、そして15分間インキュベートした。プレート洗浄器によるブロッキング溶液の除去後、30 µlの、ブロッキング溶液中に1：250に希釈された、ウサギポリクローナル抗ホスホE r b B 2 I g G抗体（エピトープホスホ-T y r 1 2 4 8、S a n t a C r u z、No. S C - 1 2 3 5 2 - R）をそれぞれのウェルに加え、そして2時間インキュベートした。次いでこの一次抗体溶液をプレート洗浄器を使用してウェルから除去し、続いてプレート洗浄器を使用して200 µlのP B S／T w e e n 2 0で2回洗浄した。次いでブロッキング溶液中に1：750に希釈された30 µlのA l e x a - F l u o r 4 8 8ヤギ抗ウサギI g G二次抗体（M o l e c u l a r P r o b e s、No. A - 1 1 0 0 8）をそれぞれのウェルに加えた。これ以降、プレートは、可能な限り光に対する暴露から保護され、この段階で黒色のバックグテープによって密閉された。プレートを45分間インキュベートし、そして次いで二次抗体溶液をウェルから除去し、続いてプレート洗浄器を使用して200 µlのP B S／T w e e n 2 0で2回洗浄した。次いで100 µlのP B Sをそれぞれのプレートに加え、10分間インキュベートし、そして次いでプレート洗浄器を使用して除去した。次いで更なる100 µlのP B Sをそれぞれのプレートに加え、そして次いで長時間のインキュベーションなしに、プレート洗浄器を使用して除去した。次いで50 µlのP B Sをそれぞれのウェルに加え、そしてプレートを黒色のバックグテープで再び密封し、そして2日間まで4℃で保存してから、分析した。

30

40

50

【0223】

それぞれのウェルの蛍光信号を、レーザー走査によって発生された画像の特徴を迅速に定量化するために使用することができるプレートリーダーであるAcumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.) を使用して測定した。装置を、所定の閾値より上の蛍光物体の数を測定するために設定し、そしてこれは、erbB2タンパク質のリン酸化の状態の測定値を与えた。それぞれの化合物により得られた蛍光の投与量反応データを、適したソフトウェアパッケージ (Originのような) にエクスポートして、カーブフィッティング分析を行った。erbB2リン酸化の阻害をIC₅₀値として表示した。これは、erbB2のリン酸化信号の50%阻害を与えるために必要な化合物の濃度の計算によって決定した。

10

【0224】

e) In vivoのBT-474異種移植アッセイ

このアッセイは、メスのSwiss胸腺欠損マウス (Alderley Park, nu/nu遺伝子型) 中のBT-474腫瘍細胞異種移植片 (Dr Baselga, Laboratorio Recerca Oncologica, Paseo Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spainから入手したヒト乳癌細胞) の成長を阻害する試験化合物の能力を測定する (Baselga, J. et al. (1998) Cancer Research, 58, 2825-2831)。

【0225】

メスのSwiss胸腺欠損 (nu/nu遺伝子型) マウスを、Alderley Parkの負圧隔離飼育器 (PFI Systems Ltd.) 中で飼育及び管理した。マウスを、12時間の照明/暗黒サイクルの障壁施設に収容し、そして滅菌された食物及び水を自由に与えた。総ての手順は少なくとも8週間の年齢のマウスに対して行われた。BT-474腫瘍細胞の異種移植片を、ドナーマウスの後部側腹部に、マウス当り100 µlの、血清を含まない50%のMatrigelを伴う培地中の1×10⁷個の新しく培養した細胞の皮下注射によって確立した。移植後14日目に、マウスを10のグループに無作為化してから、0.1 ml/10 g体重で一日一回投与される化合物又はベヒクルの対照で処理した。腫瘍の体積を、双方向バーニアキャリパー (Vernier calliper) 測定によって、式、(長さ×幅) × √(長さ×幅) × (π/6) を使用して週2回評価した。ここで長さは腫瘍の最長の直径であり、そして幅は対応する垂直線であった。処理の開始からの成長の阻害は、対照及び処理グループに対する腫瘍体積の平均の変化の比較によって計算し、そして二つのグループ間の統計的有意性を、スチューデントt検定を使用して評価した。

20

30

【0226】

f) hERGでコードされたカリウムチャンネル阻害アッセイ

このアッセイは、ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子 (human ether-a-go-go-related-gene) (hERG) でコードされるカリウムチャンネルを通して流れるテール電流を阻害する試験化合物の能力を決定する。

【0227】

hERGでコードされたチャンネルを発現しているヒト胚性腎臓 (HEK) 細胞を、10%のウシ胎児血清 (Labtech International; 製品番号4-101-500)、10%のM1血清を含まない補充物 (Egg Technologies; 製品番号70916) 及び0.4 mg/mlのGeneticin G418 (Sigma-Aldrich; カタログ番号G7034) で補充されたイーグルの最小必須培地 (EMEM; Sigma-Aldrichカタログ番号M2279) 中で成長させた。それぞれの実験の1又は2日前に、細胞を組織培養フラスコから、Accutase (TCS Biologicals) で、標準的な組織培養法を使用して剥離した。次いでこれらを12ウェルプレートのウェル中に置かれたカバーガラス上に置き、そして2 mlの増殖培地で覆った。

40

50

【0228】

記録されたそれぞれの細胞に対して、細胞を含有するカバーガラスを、浴溶液（下記参照）を含有する Perspex 容器の底に室温（約 20℃）で置いた。この容器を倒立位相差顕微鏡のステージに固定した。カバーガラスを容器においた直後に、浴溶液を重力供給貯槽から容器に 2 分間約 2 ml / 分の速度で灌流した。この時間後灌流を停止した。

【0229】

P-97 マイクロピペット吸引器（Sutter Instrument Co.）を使用し、ホウケイ酸ガラス管から製造されたパッチピペット（GC120F、Harvard Apparatus）を、ピペット溶液（本明細書中の下記を参照）で満たした。ピペットを、銀／塩化銀線によってパッチクランプ増幅器（Axopatch 200B、Axon Instruments）のヘッドステージに接続した。ヘッドステージのアースは、接地電極に接続した。これは、0.85%の塩化ナトリウムを含む3%の寒天中に包埋された銀／塩化銀線からなっていた。

10

【0230】

細胞は、パッチクランプ技術の全体細胞構成で記録された。−80 mV の保持電位（増幅器により設定）、並びに直列抵抗器の適当な調節及びキャパシタンス制御で行われた“開始”（“break-in”）後、電気生理学ソフトウェア（Clampex, Axon Instruments）を使用して、保持電位（−80 mV）を設定し、そして電圧プロトコルを送達した。このプロトコルを 15 秒毎に適用し、そしてこれは +40 mV までの 1 秒の段階、続いて −50 mV までの 1 秒の段階からなっていた。それぞれの加えられた電圧プロトコルに対する電流の反応は、増幅器によって 1 kHz でローパスフィルターにかけられた（low pass filtered）。次いでフィルターにかけられた信号を、増幅器からのこのアナログ信号を、アナログ−デジタル変換器でデジタル化することによってオンラインで獲得した。次いでデジタル化された信号を、コンピュータで作動している Clampex ソフトウェア（Axon Instruments）に取込んだ。保持電位及び +40 mV までの段階中は、電流を 1 kHz で採取した。次いで採取速度を、電圧プロトコルの残りに対して 5 kHz に設定した。

20

【0231】

浴及びピペット溶液の組成、pH 並びにモル浸透圧濃度を、以下の表にする。

【0232】

30

【表 1】

塩	ピペット (mM)	浴 (mM)
NaCl	—	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	—	1.8
HEPES	10	10
グルコース	—	10
Na ₂ ATP	5	—
EGTA	5	—

40

【0233】

50

【表 2】

パラメーター	ピペット	浴
pH	7.18 – 7.22	7.40
pH 調節	1M KOH	1M NaOH
モル浸透圧濃度 (mOsm)	275–285	285–295

10

【0234】

+40 mV から -50 mV の段階に続く、hERG でコードされたカリウムチャンネルのテール電流の振幅を、オンラインで Clampex ソフトウェア (Axon Instruments) によって記録した。テール電流の振幅の安定化後、試験物質のためのベヒクルを含有する浴溶液を、細胞に適用した。ベヒクルの適用が、テール電流の振幅に有意に影響しないことを条件に、次いで化合物に対する累積濃度効果曲線を構築した。

【0235】

それぞれの濃度の試験化合物の効果を、与えられた濃度の試験化合物の存在中のテール電流の振幅を、ベヒクルの存在中のそのパーセントで表示することによって定量化した。

20

【0236】

試験化合物の効力 (IC_{50}) を、濃度-効果を構成する阻害値パーセントを 4 パラメーターの Hill 方程式に、標準的なデータフィッティングパッケージを使用して当てはめることによって決定した。最高の試験濃度において見られた阻害の水準が、50% を超えない場合、効力値は作成せず、そしてその濃度における阻害値のパーセントを引用した。

【0237】

式 I の化合物の薬理学的特性は、予想されるように構造の変化に伴って変化するが、式 I の化合物によって保有される一般的な活性は、一つ又はそれより多い上記の試験 (a)、(b)、(c) 及び (d) における、以下の濃度又は投与量において証明することができる：

30

- 試験 (a) : - 例えば 0.001 – 5 μ M の範囲の IC_{50} ;
- 試験 (b) : - 例えば 0.001 – 5 μ M の範囲の IC_{50} ;
- 試験 (c) : - 例えば 0.001 – 5 μ M の範囲の IC_{50} ;
- 試験 (c) : - 例えば 0.001 – 5 μ M の範囲の IC_{50} ;
- 試験 (d) : - 例えば 1 – 200 mg/kg / 日の範囲の活性 ;

生理学的に受容不可能な毒性は、有効な投与量の試験された本発明の化合物における、試験 (d) において観察されなかった。従って、本明細書中で先に定義されたような式 I の化合物、又は医薬的に受容可能なその塩が、本明細書中で以下に定義される範囲の投与量で投与された場合、不都合な毒物学的な影響は予想されない。

40

【0238】

例として、表 A は、本発明による代表的な化合物の活性を例示する。表 A の 2 列目は、EGFR チロシンキナーゼタンパク質のリン酸化の阻害に対する、試験 (a) からの IC_{50} のデータを示し；3 列目は、erbB2 チロシンキナーゼタンパク質のリン酸化の阻害に対する試験 (a) からの IC_{50} のデータを示し；そして 4 列目は、MCF7 由来の細胞系中の erbB2 のリン酸化の阻害に対する、先に記載した試験 (d) の IC_{50} データを示す：

【0239】

【表 3】

実施例番号	IC ₅₀ (μM) 試験 (a): EGFR チロシンキナーゼ タンパク質の リン酸化の阻害	IC ₅₀ (μM) 試験 (a): erbB2 チロシンキナーゼ タンパク質の リン酸化の阻害	IC ₅₀ (μM) 試験 (d): erbB2 チロシンキナーゼ タンパク質の リン酸化の阻害
21	0.414	0.002	0.009
28	0.197	0.002	0.112
104	1.876	0.017	0.021

10

【0240】

本発明の更なる側面によれば、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、医薬的に受容可能な希釈剤又は担体と共に含んでなる医薬組成物が提供される。

【0241】

本発明の組成物は、経口使用（例えば錠剤、ロゼンジ、硬質又は軟質カプセル、水性又は油性懸濁液、乳液、分散性粉末又は顆粒、シロップ或いはエリキシル）、局所使用（例えばクリーム、軟膏、ゲル、或いは水性又は油性溶液若しくは懸濁液）、吸入による投与（例えば微細に分割された粉末又は液体エアゾール）、通気による投与（例えば微細に分割された粉末）、又は非経口投与（例えば静脈内、皮下又は筋肉内投与のための滅菌水性又は油性溶液として、或いは直腸投与のための座薬として）投与のために適した形態であることができる。

20

【0242】

本発明の組成物は、当技術において公知の慣用的な医薬的賦形剤を使用して慣用的な手順によって得ることができる。従って、経口使用を意図した組成物は、例えば一つ又はそれより多い着色剤、甘味剤、芳香剤及び／又は保存剤を含有することができる。

30

【0243】

単一剤形を製造するために一つ又はそれより多い賦形剤と組合わせられる活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定の経路によって必然的に変化するものである。例えば、ヒトに対する経口投与を意図した処方は、一般的に、例えば 0.5 mg ないし 0.5 g の活性剤（更に適当には 0.5 ないし 100 mg、例えば 1 ないし 30 mg）を、全組成物の約 5 ないし約 98 重量パーセントで変化することができる、適当な、そして都合のよい量の賦形剤と配合されて含有するものである。

【0244】

式 I のキナゾリン誘導体の治療又は予防目的のための投与量の大きさは、症状の特質及び重度、動物又は患者の年齢及び性別、並びに投与の経路によって、医学の公知の原理によって当然変化するものである。

40

【0245】

治療及び予防の目的のための式 I のキナゾリン誘導体を使用することにおいて、これは、一般的に、例えば 0.1 mg/kg ないし 75 mg/kg 体重の範囲の一日量が、必要な場合分割投与で与えられるように、投与されるものである。一般的に非経口経路が使用される場合、より低い投与量が投与されるものである。従って、例えば静脈内投与のために、例えば 0.1 mg/kg ないし 30 mg/kg 体重の範囲の投与量が、一般的に使用されるものである。同様に、吸入による投与のために、例えば 0.05 mg/kg ないし 25 mg/kg 体重の範囲の投与量が使用されるものである。然しながら経口投与が、特

50

に錠剤の形態が好ましい。典型的には、単位剤形は、約 0.5 mg ないし 0.5 g の本発明の化合物を含有するものである。

【0246】

発明者らは、本発明の化合物が、その *erbB*、特に *EGFR*、そして更に特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼ阻害活性から得られると信じられる、抗癌特性のような抗増殖特性を保有することを見出した。更に、本発明による化合物のあるものは、*EGFR* チロシンキナーゼのような他のチロシンキナーゼ酵素に対するより *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼに対して実質的に良好な効力を保有する。このような化合物は、*erbB2* 受容体型チロシンキナーゼに対して十分な効力を保有し、これらは、*erbB2* 受容体型チロシンキナーゼを阻害するために十分な量で 사용할ことができ、一方 *EGFR* のような他のチロシンキナーゼ酵素に対するわずかな又は有意に低い活性を示す。このような化合物は、*erbB2* 受容体型チロシンキナーゼの選択的阻害のために有用である可能性があり、そして例えば *erbB2* 駆動の腫瘍の有効な治療のために有用である可能性がある。従って、本発明の化合物は、*erbB*、特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼによって単独に又は部分的に仲介される疾病或いは医学的状態の治療において有用であることが予測され、即ち本発明の化合物は、このような治療を必要とする温血動物において *erbB*、特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を発現するために使用することができる。従って、本発明の化合物は、*erbB*、特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼの阻害によって特徴づけられる悪性細胞の治療のための方法を提供する。特に本発明の化合物は、*erbB*、特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼの阻害によって単独で又は部分的に仲介される、抗増殖性及び／又はアポトーシス促進性及び／又は抗侵襲性効果を発現するために使用することができる。特に、本発明の化合物は、これらの腫瘍細胞の増殖及び生存を駆動するシグナル伝達段階に関係する、*erbB*、特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼの阻害に対して敏感である腫瘍の予防又は治療において有用であることが予測される。従って本発明の化合物は、抗増殖効果を与えることによって、多くの過増殖性疾患の治療及び／又は予防において有用であることが予測される。これらの疾患は、例えば乾癬、良性前立腺肥大症（*BPH*）、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄、並びに特に *erbB*、更に特に *erbB2* 受容体型チロシンキナーゼ駆動の腫瘍を含む。このような良性又は悪性の腫瘍は、いずれもの組織に影響することができ、そして白血病、多発性骨髄腫、又はリンパ腫のような非固形腫瘍、そして更に固形腫瘍、例えば胆管、骨、膀胱、脳／*CNS*、乳房、結腸直腸、子宮頸部、子宮内膜、胃、頭部及び頸部、肝臓、肺、筋肉、神経細胞、食道、卵巣、膵臓、胸膜／腹膜、前立腺、腎臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮及び外陰部の腫瘍を含む。

【0247】

本発明のこの側面によれば、医薬として使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

従って本発明のこの側面によれば、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の発現において使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0248】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、このような治療を必要とするヒトのような温血動物における抗増殖効果を発現するための方法が提供され、これは、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0249】

本発明の更なる側面によれば、ヒトのような温血動物における抗増殖効果を発現することにおいて使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0250】

本発明の更なる側面によれば、ヒトのような温血動物において *erbB2* 受容体型チロ

10

20

30

40

50

シンキナーゼを阻害することによって単独で又は部分的に発現される抗増殖効果を発現することにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0251】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とするヒトのような温血動物において、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼを阻害することによって単独で又は部分的に発現される抗増殖効果を発現するための方法が提供され、その方法は、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0252】

本発明の更なる側面によれば、ヒトのような温血動物において e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼを阻害することによって単独で又は部分的に発現される抗増殖効果の発現において使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0253】

本発明の更なる側面によれば、e r b B、特に e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼによって単独で又は部分的に仲介される疾病又は医学的症状（例えば本明細書中で記述したような癌）の治療において使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0254】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とするヒトのような温血動物における e r b B、特に e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼによって単独で又は部分的に仲介される疾病又は医学的症状（例えば本明細書中で記述したような癌）を治療するための方法が提供され、これは、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0255】

本発明の更なる側面によれば、e r b B、特に e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼによって単独で又は部分的に仲介される疾病又は医学的症状（例えば本明細書中で記述したような癌）の治療において使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0256】

本発明の更なる側面によれば、腫瘍細胞の増殖に導くシグナル伝達段階に関係する e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害に対して敏感である、腫瘍の予防又は治療において使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0257】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とする、ヒトのような温血動物における腫瘍細胞の増殖及び／又は生存に導く、シグナル伝達段階に関係する e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害に対して敏感である腫瘍の予防又は治療のための方法が提供され、その方法は、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0258】

本発明の更なる側面によれば、腫瘍細胞の増殖及び／又は生存に導くシグナル伝達段階に関係する、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害に対して敏感である腫瘍の予防又は治療において使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。本発明の更なる側面によれば、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害効果を与えることにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に

10

20

30

40

50

定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0259】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とする、ヒトのような温血動物における e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼ阻害効果を与える方法が提供され、その方法は、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0260】

本発明の更なる側面によれば、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの阻害効果を与えることにおいて使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

10

【0261】

本発明の更なる側面によれば、選択的 e r b B 2 キナーゼ阻害効果を与えることにおいて使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

【0262】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とする、ヒトのような温血動物において、選択的 e r b B 2 キナーゼ阻害効果を与えるための方法が提供され、その方法は、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

20

【0263】

本発明の更なる側面によれば、選択的 e r b B 2 キナーゼ阻害効果を与えることにおいて使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0264】

“選択的 e r b B 2 キナーゼ阻害効果”によって、式 I のキナゾリン誘導体が、これが、他のキナーゼに対するより、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼに対してより強力であることを意味する。特に本発明によるいくつかの化合物は、これが、他の e r b - B 受容体型チロシンキナーゼのような他のチロシンキナーゼ、特に E G F R チロシンキナーゼに対するより、e r b B 2 受容体型キナーゼに対して強力である。例えば本発明による選択的 e r b B 2 キナーゼ阻害剤は、適したアッセイにおける相対的な I C₅₀ 値から決定されるように、これは、E G F R チロシンキナーゼに対するより、少なくとも 5 倍、好ましくは少なくとも 10 倍、更に好ましくは少なくとも 100 倍、e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼに対してより強力である（例えば、細胞中の e r b - B 2 リン酸化の阻害を測定する、先に記載したクローン 24 ホスホー e r b B 2 細胞アッセイ（アッセイ d）からの I C₅₀ 値と、細胞中の E G F R のリン酸化の阻害を測定する先に記載した K B 細胞の E G F R リン酸化アッセイ（アッセイ c）からの I C₅₀ を、先に記載したような与えられた試験化合物に対して比較することによる）。

30

【0265】

本発明の更なる側面によれば、癌、例えば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管、骨、膀胱、脳／C N S、乳房、結腸直腸、子宮頸部、子宮内膜、胃、頭部及び頸部、肝臓、肺、筋肉、神経細胞、食道、卵巣、膵臓、胸膜／腹膜、前立腺、腎臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮及び外陰部の癌から選択される癌の治療において使用するための医薬の製造における、本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩の使用が提供される。

40

【0266】

本発明のこの側面の更なる特徴によれば、そのような治療を必要とする、ヒトのような温血動物における癌、例えば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管、骨、膀胱、脳／C N S、乳房、結腸直腸、子宮頸部、子宮内膜、胃、頭部及び頸部、肝臓、肺、筋肉、神経細胞、食道、卵巣、膵臓、胸膜／腹膜、前立腺、腎臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮及び外

50

陰部び癌から選択され、選択される癌の治療のための方法が提供され、その方法は、有効な量の本明細書中で先に定義したとおりの式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩を、前記の動物に投与することを含んでなる。

【0267】

本発明の更なる側面によれば、癌、例えば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、胆管、骨、膀胱、脳／CNS、乳房、結腸直腸、子宮頸部、子宮内膜、胃、頭部及び頸部、肝臓、肺、筋肉、神経細胞、食道、卵巣、脾臓、胸膜／腹膜、前立腺、腎臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮及び外陰部の癌から選択される癌の治療において使用するための、式 I のキナゾリン誘導体、又は医薬的に受容可能なその塩が提供される。

【0268】

本明細書中で先に定義した抗増殖性治療は、単独の療法として適用することができ、或いは本発明のキナゾリン誘導体に加えて、慣用的な外科又は放射線療法若しくは化学療法を含むことができる。このような化学療法は、以下の一つ又はそれより多い範疇の抗癌剤を含むことができる：

先に記述したように、特定の疾病の療法的又は予防的治療のために必要な投与量の大きさは、特に治療される宿主、投与の経路及び治療されている病気の重度によって必然的に変化するものである。

【0269】

本明細書中で先に定義した抗増殖性治療は、単独の療法として適用することができ、或いは本発明のキナゾリン誘導体に加えて、慣用的な外科又は放射線療法若しくは化学療法を含むことができる。このような化学療法は、以下の一つ又はそれより多い範疇の抗腫瘍剤を含むことができる：

(i) アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば5-フルオロウラシル及びテガフルのようなフルオロピリミジンのような葉酸代謝拮抗剤、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド及びヒドロキシ尿素）；抗腫瘍性抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンーC、ダクチノマイシン及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカアルカロイド並びにタキソール及びタキソテールのようなタキソイド）及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン並びにカンプトテシン）のような、医学の腫瘍学において使用されるような抗増殖性／抗悪性腫瘍性薬剤及びこれらの組合せ；

(ii) 抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン及びヨードキシフェン（iodoxyfene））；エストロゲン受容体低下調節剤（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン）、プロゲステロゲン（例えば酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール（vorazole）及びエキセメスタン）及びフィナステリドのような5 α -レダクターゼの阻害剤のような細胞分裂停止剤；

(iii) 癌細胞の侵襲を阻害する薬剤（例えばマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤及びウロキナーゼプラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤）；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えばこのような阻害剤は、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ〔HerceptinTM〕及び抗erbB1抗体セツキシマブ〔C225〕）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤及びセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子ファミリーの他の阻害剤（例えばN-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、A

10

20

30

40

50

ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)及び6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI 1033)のような他のEGFRファミリーのチロシンキナーゼ阻害剤)、例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、そして例えば肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤を含む;

(v) 血管内皮増殖因子の影響を阻害するもののような抗血管新生剤(例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ[AvastinTM]、国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856及びWO98/13354中に開示されているもののような化合物)及び他の機構によって働く化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤及びアンジオスタチン); 10

(vi) コンプレタスタチンA4並びに国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434及びWO02/08213中に開示されている化合物のような血管損傷剤;

(vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503、抗rasアンチセンスのような上記に列挙した標的に向けられるもの;

(viii) 例えば異常p53或いは異常BRCA1又はBRCA2のような異常遺伝子を置換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するもののようなGDEPT(遺伝子特異的酵素プロドラッグ療法(gene-directed enzyme pro-drug therapy))アプローチ、及び多剤耐性遺伝子療法の 20
ような化学療法又は放射線療法に対する患者の許容性を増加するアプローチを含む遺伝子療法的アプローチ;並びに

(ix) 例えばインターロイキン2、インターロイキン4又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインによる形質移入のような患者の腫瘍細胞の免疫原性を増加するためのex-vivo及びin-vivoアプローチ、T細胞アネルギーを減少するアプローチ、サイトカインで形質移入された樹状細胞のような形質移入された免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインで形質移入された腫瘍細胞系を使用するアプローチ及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む免疫療法アプローチ。

【0270】

このような連合治療は、治療の個々の成分の同時、連続又は別個投与によって達成することができる。このような組合せ製品は、本明細書中で先に記載した範囲の投与量内の本発明の化合物及びその認可された投与量の範囲の他の医薬的に活性な薬剤を使用する。 30

【0271】

本発明のこの側面によれば、本明細書中で先に定義したような式Iのキナゾリン誘導体及び癌の連合治療のために本明細書中で先に定義したような更なる抗腫瘍剤を含んでなる医薬製品が提供される。

【0272】

式Iの化合物は、温血動物(ヒトを含む)における使用のための治療剤として本来価値があるが、これらは、更にerbB受容体型チロシントキナーゼの影響を阻害することが必要である如何なる場合にも有用である。従って、これらは、新しい生物学的試験の開発において、そして新しい薬理学的薬剤の探求において使用するための薬理学的標準として有用である。 40

【0273】

本発明は、ここに、以下の非制約的实施例によって例示されるものであり、これらにおいて、他に記述しない限り:

(i) 温度は、摂氏(°C)で与えられる;操作は、室温又は周囲温度、即ち18-25°Cの範囲の温度で行った;

(ii) 有機溶液は、無水硫酸マグネシウムで乾燥した;溶媒の蒸発は、減圧(600-4000パスカル;4.5-30mmHg)下のロータリーエバポレータで80°Cまでの浴温で行った;

(i i i) クロマトグラフィーは、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー (T L C) は、シリカゲルプレートで行った；

(i v) 一般的に、反応の経過は、T L C 及び／又は分析用 L C - M S によって追跡し、そして反応時間は、例示のみとして与えられる；

(v) 最終生成物は、満足すべきプロトン核磁気共鳴 (N M R) スペクトル及び／又は質量スペクトルデータを有していた；

(v i) 収率は、例示のみのために与えられ、そして必ずしも入念な工程開発によって得ることができたものではない；より多い物質が必要な場合、製造を繰り返した；

(v i i) 与えられた場合、N M R データは、他に示さない限り溶媒としてペルジューテリオジメチルスルホキシド (D M S O - d ₆) を使用する、3 0 0 M H z において決定された内部標準としてのテトラメチルシラン (T M S) に対する百万分率 (p p m) で与えられる、主要な診断プロトンに対するデルタ値の形態である；次の略語：s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；b、幅広線、を使用している；

(v i i i) 化学記号は、その通常の意味を有する；S I 単位及び記号を使用する；

(i x) 溶媒比は、体積／体積 (v / v) の用語で与えられる；そして

(x) 質量スペクトルは、7 0 電子ボルトの電子エネルギーで、直接暴露プローブを使用する化学イオン化モードで行われた；示される場合、イオン化は電子衝撃 (E I)、高速原子衝撃 (F A B) 又はエレクトロスプレー (E S P) によって行われた；m / z に対する値が与えられている；一般的に、親質量を示すイオンのみが報告されている；そして他に記述しない限り、引用された質量イオンは (M H)⁺ であり、これはプロトン化された質量イオンを指す；M⁺ に対する言及は、電子の損失によって生成された質量イオンである；そして M - H⁺ に対する言及は、プロトンの損失によって生成された質量イオンである；

(x i) 他に記述しない限り、不斉的に置換された炭素及び／又は硫黄原子を含有する化合物は、分割しなかった；

(x i i) 合成が先の実施例に記載されたものと類似であると記載された場合、使用される量は、先の実施例中で使用されたものについてミリモル比当量である；

(x i i i) 総てのマイクロ波反応は、C E M D i s c o v e r^{T M} マイクロ波合成装置または C E M M a r r s マイクロ波合成装置で行なった；

(x i v) 分取用高速液体クロマトグラフィーは、以下の条件：

カラム： 2 1 m m × 1 0 c m H i c h r o m R P B

溶媒 A： 水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸

溶媒 B： アセトニトリル + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸

流量： 1 8 m l / 分

試験時間： B の 5 - 9 5 % の 1 0 分間の勾配を含む 1 5 分

波長： 2 5 4 n m、バンド幅 1 0 n m

注入体積： 2 . 0 - 4 . 0 m l

を使用して G i l s o n 装置で行った。

【0 2 7 4】

(x v) 以下の略語：

H A T U ヘキサフルオロリン酸 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム；

T H F テトラヒドロフラン；

D M F N, N - ジメチルホルムアミド；

D M A N, N - ジメチルアセトアミド；

D C M ジクロロメタン；

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン；

D M S O ジメチルスルホキシド；

I P A イソプロピルアルコール；及び

エーテル ジエチルエーテル；

が使用されている。

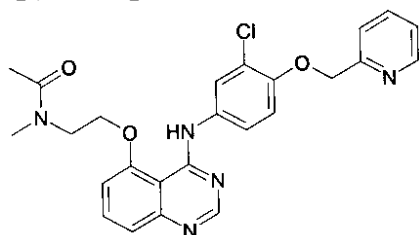
【0275】

実施例 1

N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド

【0276】

【化20】



10

【0277】

HATU (197 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (90 μ l)、酢酸 (22 μ l) 及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (150 mg) の DCM (20 ml) 中の混合物を、2 時間攪拌した。溶液を水、次いで食塩水で洗浄し、そして真空中で濃縮した。残留物を DCM-5%メタノールを溶離液として使用するクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体 (114 mg、69%) として得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 9.70 (bs, 1H)；質量スペクトル MH^+ 478.5。

20

【0278】

出発物質として使用した N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

30

塩化チオニル (10 ml) 中の 5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン (1.64 g) の懸濁液に DMF (0.2 ml) を加え、そして混合物を攪拌し、そして 80 $^{\circ}$ C で 6 時間加熱した。揮発性物質を蒸発によって除去し、そして残留物をトルエン (20 ml) と共沸した。得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム (50 ml)、砕氷 (50 g) 及び DCM (50 ml) の激しく攪拌された混合物に、温度を 5 $^{\circ}$ C より低く保つように分割して加えた。有機相を分離し、乾燥し、そして濃縮して、4-クロロ-5-フルオロキナゾリン (1.82 g、99%) を固体として得て、これを精製せずに使用した；NMR スペクトル (CDCl₃) 7.35-7.45 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 9.0 (s, 1H)。

【0279】

40

4-クロロ-5-フルオロキナゾリン (6.75 g) を、3-クロロ-4- (2-ピリジルメトキシ) アニリン (9.27 g、WO 96/15118 の実施例 15-21 (注記 u) に記載されているように得た) の IPA (200 ml) 中の攪拌された溶液に加え、そして溶液を攪拌し、そして 8 時間加熱還流した。溶液を周囲温度まで一晩で冷却させ、そして沈殿した固体を濾過して取出し、アセトンで洗浄し、そして乾燥した。固体を 50%メタノール水溶液 (400 ml) に加え、そして水蒸気浴上で全部の固体が溶解するまで混合物を加熱した。溶液をアンモニア水溶液 (0.880) の注意深い添加によって塩基性化し、そして混合物を濃縮して、メタノールを除去した。水 (300 ml) を加え、そして混合物を DCM (600 ml) で抽出した。抽出物を水、及び食塩水で洗浄し、そして乾燥した。溶媒を蒸発によって除去して、固体を得て、これを酢酸エチル、テトラヒ

50

ドロフラン及びイソヘキサンの混合物から再沈殿させて、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-フルオロキナゾリン-4-アミンを、ベージュ色の固体(6.75 g、48%)として得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 5.3 (s, 2H), 7.2-7.3 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 2H), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.8-7.95 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.55-8.6 (d, 1H), 9.1-9.2 (bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 381。

【0280】

水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散物、0.63 g)を、DMA(25 ml)中の2-(メチルアミノ)エタノール(0.95 ml)、15-クラウン-5(100 μl)及びN-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-フルオロキナゾリン-4-アミン(1.5 g)に加え、そして反応物を100℃で2時間加熱した。反応物を冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液でpH 7-8にクエンチした。少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の添加により、沈殿物が形成し、これを濾過し、水で洗浄し、そして乾燥した。固体をDCM-5%メタノール/7Nアンモニアを溶離液として使用するクロマトグラフィーによって精製して、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンを、黄色の固体(0.27 g、45%)として得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 10.57 (bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 436.5。

【0281】

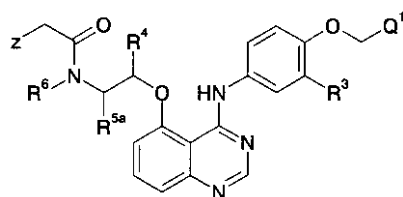
実施例 2

実施例 1 に記載したものと類似の手順を使用して、適当なキナゾリンを適当な酸と反応させて、以下の表 I に示した化合物を得た：

【0282】

【表 4】

表 I



10

番号 及び 注記	Q ¹	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	Z
[1]	2-ピリジル	Cl	H	H	メチル	メトキシ
[2]	2-ピリジル	Cl	H	H	メチル	ジメチルアミノ
[3]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	H	メチル	メトキシ
[4]	2-ピリジル	Cl	H	(R)-メチル	H	H
[5]	2-ピリジル	Cl	H	(R)-メチル	H	OH
[6]	2-ピリジル	Cl	H	H	H	H
[7]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	H	メチル	H

20

30

【0283】

〔1〕 N-〔2-〔(4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド。メトキシ酢酸及びN-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン(実施例1、出発物質の製造に記載したように製造)を反応させることによって、52%の収率で製造した；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 3.00(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.90(t, 2H), 4.04(s, 2H), 4.50(t, 2H), 5.29(s, 2H), 7.17(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.35(m, 2H), 7.59(dd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.85(dt, 1H), 7.99(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.58(m, 1H), 9.70(bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 508.5。

40

【0284】

〔2〕 N-〔2-〔(4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-2-(ジメチルアミノ)-N-メチルアセトアミド。N, N-ジメチルグリシン及びN-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン(実施例1、出発物質の製造に記載したように製造)を反応させることによって、13%の収率で製造した；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.68(s, 6H), 3.05(s, 3H), 3.97(m, 2H), 4.05(s, 2H), 4.53(m,

50

2 H), 5.29 (s, 2 H), 7.19 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.86 (dt, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 9.70 (bs, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 521.6。

【0285】

〔3〕 N-〔(2R)-2-〔(4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕プロピル〕-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド)。メトキシ酢酸及びN-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンを反応させることによって、31%の収率で製造した；質量スペクトル MH^+ 522.4。 10

【0286】

出発物質として使用したN-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

(2R)-2-メチルオキシラン(13.76 g)を、N-メチルプロパー2-エン-1-アミン(25 ml)及びトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III)(100 mg)のジオキサン(100 ml)中の懸濁液に加え、そして140℃で1時間、マイクロ波照射下で加熱した。溶液を真空中で濃縮し、そして残留物を水(100 ml)及び酢酸エチル(200 ml)間に分配した。有機抽出物を乾燥し、そして溶媒を真空中で除去して、(2R)-1-〔アリル(メチル)アミノ〕プロパン-2-オールを、黄色の油状物(8.8 g、29%)として得た；NMRスペクトル($CDCl_3$) 1.20 (d, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.27-2.46 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 5.19-5.29 (m, 2 H), 5.90 (m, 1 H)；質量スペクトル M^+ 129。 20

【0287】

(2R)-1-〔アリル(メチル)アミノ〕プロパン-2-オールを、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-フルオロキナゾリン-4-アミンと、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンの製造のために実施例1に記載したものと類似の手順によって反応させて、5-〔(1R)-2-〔アリル(メチル)アミノ〕-1-メチルエトキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミンを、53%の収率で得た；NMRスペクトル($DMSO-d_6$) 1.45 (d, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.92-3.07 (m, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 5.10 (d, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.64 (m, 1 H), 7.20-7.40 (m, 4 H), 7.58 (m, 2 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 10.32 (bs, 1 H)。 30

【0288】

5-〔(1R)-2-〔アリル(メチル)アミノ〕-1-メチルエトキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミンを、アセトニトリル／水中で、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)の存在中で、以下の実施例4-11(出発物質の製造)に記載されるものと類似の手順を使用して加熱して、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンを15%の収率で得た；質量スペクトル M^+ 450。 40

【0289】

〔4〕 N-〔(1R)-2-〔(4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕-1-メチルエチル〕アセトアミド。

5-〔〔(2R)-2-アミノプロピル〕オキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジ 50

ン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン及び酢酸を反応させることによって、99%の収率で製造した;NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 1.70 (s, 3H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.3-7.6 (m, 6H), 7.8 (m, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.8 (s, 1H);質量スペクトル MH⁺ 478。

【0290】

出発物質として使用した5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンは、(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-フルオロキナゾリン-4-アミンを、実施例1に記載したもの(N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン)の製造のために)と類似の手順を使用して反応させることによって製造し、5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを、63%の収率で得た;NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.4 (m, 1H), 4.0 (t, 1H), 4.2 (dd, 1H), 5.3 (s, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H);質量スペクトル MH⁺ 436。

【0291】

[5] N-{(1R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2-ヒドロキシアセトアミド。グリコール酸及び5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを反応させることによって、93%の収率で製造した;NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.80-7.95 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.75 (s, 1H);質量スペクトル MH⁺ 494。

【0292】

[6] N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド。酢酸を、5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンと反応させることによって、63%の収率で製造した;NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.78 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 9.87 (bs, 1H);質量スペクトル MH⁺ 464。

【0293】

出発物質として使用した5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンは、エタノールアミン及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-フルオロキナゾリン-4-アミンを、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミンの製造のために実施例1に記載したものと類似の手順を使用して反応させることによって製造して、5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを49%の収率で得た;NMRスペクトル(DMSO-d₆) 3.12 (t, 2H), 3.29 (2H 水下で不明瞭), 4.28 (t, 2H), 5

. 28 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.87 (t, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (d, 1H); 質量スペクトル MH^+ 422。

【0294】

〔7〕 N-〔(2R)-2-〔(4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕プロピル〕-N-メチルアセトアミド。酢酸を、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン(実施例2-3に記載したように製造)と反応させることによって製造して、表題生成物を50%の収率で得た; NMRスペクトル($CDCl_3$) 1.47 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 9.82 (bs, 1H); 質量スペクトル MH^+ 492.5。

10

【0295】

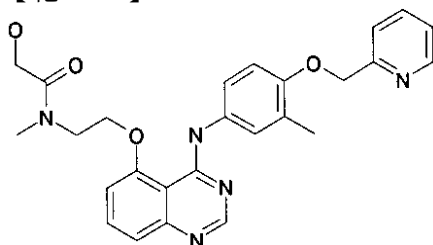
実施例3

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-〔2-〔(4-〔3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕アセトアミド

20

【0296】

【化21】



【0297】

2-ヒドロキシ-N-〔2-〔(4-〔4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミド(100mg)、塩化ピコリル塩酸塩(60mg)及び炭酸カリウム(120mg)を、DMF(5ml)中で攪拌し、これに18-クラウン-6(10mg)を加えた。反応物を室温で2日間攪拌した。DMFを真空中で除去し、水(5ml)を加え、そして次いで懸濁液をDCM(2×5ml)で抽出した。DCM画分を、0.5%のアンモニア(0.880)を含有する2.5-5%の10:1のDCM/メタノールを溶離液として使用するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分を蒸発し、そして残留物をDCM/ジエチルエーテルから沈殿させて、表題生成物を、明るい黄色の固体(28mg、23%)として得た; NMRスペクトル($DMSO-d_6$, 100°C) 2.29 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.83 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.62 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 474。

30

40

【0298】

出発物質として使用した2-ヒドロキシ-N-〔2-〔(4-〔4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した:

4-クロロ-5-フルオロキナゾリン(6.76g)を、イソプロパノール(200ml)

50

1) 中に溶解し、そして4-アミノ-2-メチルフェノール (5.00 g) を加えた。混合物を還流下で2時間加熱し、黄色の固体の沈殿が生じた。混合物を周囲温度に冷却し、そして固体を濾過によって収集した。固体をメタノール (500 ml) 及び水 (100 ml) の沸騰した混合物中に溶解して、褐色の溶液を得た。溶液を激しく攪拌しながらアンモニア水溶液 (0.880、10 ml) で塩基性にし、明るい褐色の固体の沈殿が生じた。混合物を、全てのメタノールが除去されるような体積まで真空中で濃縮して、生成物を水溶液中の懸濁液として残した。懸濁液を冷却し、固体を濾過によって収集し、酢酸エチルで摩砕し、そして真空オーブン中で P_2O_5 で乾燥して、2-メチル-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ] フェノールを、明るい褐色の固体 (8.18 g、82%) として得た；NMR スペクトル ($DMSO-d_6$) 3.30 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.22 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 270。

【0299】

N-メチルアミノエタノール (0.80 g) の DMA (5 ml) 中の溶液を、水素化ナトリウム (鉱油中の60%分散物、0.43 g) の DMA (20 ml) 中の懸濁液に滴下により加えた。反応物を30分間攪拌し、次いで15-クラウン-5 (50 mg) を、続いて2-メチル-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ] フェノール (1.00 g) を加えた。反応物を110℃で2.5時間加熱した。反応物を冷却し、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そして真空中で濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、固体の沈殿を起こさせ、これを濾過によって収集し、水で洗浄し、そして酢酸エチルから沈殿させて、2-メチル-4-({5-[2-(メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノールを、灰色の固体 (0.60 g、50%) として得た；NMR スペクトル ($DMSO-d_6$) 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.36 (s, 1H)；質量スペクトル M^+ 325。

【0300】

グリコール酸 (100 mg) の DMF (2 ml) 中の溶液を、2-メチル-4-({5-[2-(メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノール (400 mg) の DMF (4 ml) 中の溶液に滴下により加え、そして混合物を超音波処理下に5分間保持した。次いで HATU (519 mg) の DMF (2 ml) 中の溶液を加え、そして溶液を周囲温度で16時間攪拌し、そして次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理して、褐色の固体を沈殿させ、これを濾過によって収集し、そして水で洗浄して、2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミドを、褐色の固体 (406 mg、86%) として得た；NMR スペクトル ($DMSO-d_6$) 2.15 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.48 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)；質量スペクトル M^+ 383。

【0301】

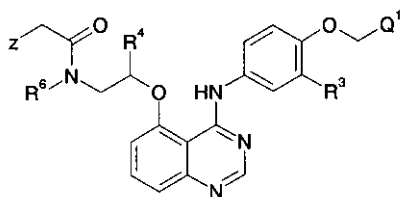
実施例 4

実施例 3 に記載したものと類似の手順を使用して、適当な 4-(4-ヒドロキシアニリノ) キナゾリンを、適当な式 $Q^1-CH_2-L^1$ の化合物と反応させて、 Q^1 が、表 2 に規定され、そして L^1 が、表 2 に対する注記中に規定されるようなクロロ又はメタンスルホナートである、以下の表 2 に規定した化合物を得た。

【0302】

【表 5】

表 2



番号 及び 注記	Q ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	Z
[1]	2-ピラジニル	メチル	H	メチル	OH
[2]	1,3-チアゾール-4-イル	メチル	H	メチル	OH
[3]	5-メチルイソオキサゾール-3-イル	メチル	H	メチル	OH
[4]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	H	メトキシ
[5]	2-ピリジル	Cl	H	メチル	OH
[6]	3-フルオロフェニル	Cl	H	メチル	OH
[7]	1,3-チアゾール-4-イル	Cl	H	メチル	OH
[8]	6-メチルピリジン-2-イル	Cl	H	メチル	OH
[9]	2-ピラジニル	Cl	H	メチル	OH
[10]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	H	H
[11]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	メチル	OH
[12]	2-ピラジニル	Cl	(R)-メチル	メチル	OH
[13]	6-メチルピリジン-2-イル	Cl	(R)-メチル	メチル	OH
[14]	3-フルオロフェニル	Cl	(R)-メチル	メチル	OH
[15]	1,3-チアゾール-4-イル	Cl	(R)-メチル	メチル	OH
[16]	6-メチルピリジン-2-イル	Cl	H	メチル	H
[17]	2-フルオロフェニル	Cl	H	メチル	H
[18]	3-フルオロフェニル	Cl	H	メチル	H
[19]	1,3-チアゾール-4-イル	Cl	H	メチル	H
[20]	2-ピラジニル	Cl	H	メチル	H
[21]	2-ピリジル	Cl	(R)-メチル	H	OH

10

20

30

40

【0303】

【1】 2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[(4-{3-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド。 2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)エチル]-N-メチルアセトアミド及びメタンスルホン酸ピラジン-2-イルメチルを反応させることによって製造して、表題生成物を、淡黄色の固体として34%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆, 100℃) 2.26 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (

50

d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 475.

【0304】

出発物質として使用したメタンスルホン酸ピラジン-2-イルメチルは、以下のように製造した:

ジイソプロピルエチルアミン (175 μ g) 及び塩化メタンスルホニル (80 μ l) を、2-(ヒドロキシメチル)-ピラジン (110mg、*Anal. De. Quimica* 1979, p899中に記載されているように製造) のDCM (5ml) 中の溶液に滴下により0℃で加え、そして反応物を室温まで温まらせ、そして30分間攪拌した。DCMを真空中で除去し、そして残留物を更なる精製なしに使用した。

10

【0305】

[2] 2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[(4-{3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド。 2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミド及び4-(クロロメチル)-チアゾール塩酸塩を反応させることによって製造して、表題生成物を、白色の固体として20%の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆, 100℃) 2.23 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.49 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.63 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 480.

20

【0306】

[3] 2-ヒドロキシ-N-メチル-N-(2-{ [4-(3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-アセトアミド。 2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミド及び3-(クロロメチル)-5-メチルイソオキサゾールを反応させて製造して、表題生成物を淡灰色の固体として30%の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆, 100℃) 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 478.

30

【0307】

[4] N-{ (2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル}-2-メトキシアセトアミド。 N-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル]-2-メトキシアセトアミド及び塩化ピコリル塩酸塩を反応させることによって、43%の収率で製造した; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.19 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.21 (dt, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (td, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.97 (s, 1H) 質量スペクトル MH^+ 508.

40

【0308】

出発物質として使用したN-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル]-2-メトキシアセトアミドは、

50

以下のように製造した：

(R)－1－アミノ－2－プロパノールを、2－クロロ－4－〔(5－フルオロキナゾリン－4－イル)アミノ〕フェノール(実施例4－4、出発物質の製造に記載されているように製造)と、N－〔3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)フェニル〕－5－〔2－(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン－4－アミン)の製造のために実施例1に記載されているものと類似の方法を使用して反応させて、4－(〔5－〔(1R)－2－アミノ－1－メチルエトキシ〕キナゾリン－4－イル〕アミノ)－2－クロロフェノールを64%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 2.88-3.03(m, 2H), 3.72-3.85(m, 1H), 6.95(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.45-7.52(m, 1H), 7.69, (t, 1H), 8.05(s, 1H), 8.45(s, 1H)質量スペクトル MH⁺ 345。

【0309】

4－(〔5－〔(1R)－2－アミノ－1－メチルエトキシ〕キナゾリン－4－イル〕アミノ)－2－クロロフェノールを、メトキシ酢酸と、実施例3(出発物質の製造)に記載したものと類似の方法を使用して反応させて、N－〔(2R)－2－(〔4－〔3－クロロ－4－ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン－5－イル〕オキシ)プロピル〕－2－メトキシアセトアミドを、83%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.4(d, 3H), 3.1(s, 3H), 3.35-3.45(m, 1H), 3.72-3.85(m, 3H), 4.95-5.05(m, 1H), 7.05(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.4(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.95(t, 1H), 8.25(t, 1H), 8.8(s, 1H), 10.39(s, 1H), 10.74(s, 1H)質量スペクトル MH⁺ 417。

【0310】

〔5〕 N－〔2－〔(4－〔3－クロロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン－5－イル)オキシ〕エチル〕－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミド。塩化ピコリル塩酸塩及びN－〔2－(〔4－〔3－クロロ－4－ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン－5－イル〕オキシ)エチル〕－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミドを反応させることによって、66%の収率で製造した；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.96(s, 3H), 3.91(t, 2H), 4.04(d, 2H), 4.26(t, 1H), 4.40(t, 2H), 5.28(s, 2H), 7.14(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.73(bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 494。

【0311】

出発物質として使用したN－〔2－(〔4－〔(3－クロロ－4－ヒドロキシフェニル)アミノ〕キナゾリン－5－イル〕オキシ)エチル〕－2－ヒドロキシ－N－メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

4－クロロ－5－フルオロキナゾリンを、4－アミノ－2－クロロフェノールと、2－メチル－4－〔(5－フルオロキナゾリン－4－イル)アミノ〕フェノールの製造のために実施例3に記載したものと類似の方法を使用して反応させて、2－クロロ－4－〔(5－フルオロキナゾリン－4－イル)アミノ〕フェノールを、85%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 6.97(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 8.51(s, 1H), 9.03(d, 1H), 10.07(bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 290。

【0312】

2－クロロ－4－〔(5－フルオロキナゾリン－4－イル)アミノ〕フェノールを、N－メチルアミノエタノールと、2－メチル－4－(〔5－〔2－(メチルアミノ)エトキ

シ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノールの製造のために実施例 3 に記載したものと類似の方法を使用して反応させて、2-クロロ-4-({5-[2-(メチルアミノ)エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノールを、96%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 2.41 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (1H, dd), 7.70 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H) 10.47 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 345。

【0313】

2-クロロ-4-({5-[2-(メチルアミノ)エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノールを、グリコール酸と、実施例 3 に記載したものと類似の方法を使用して反応させて、N-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを58%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 2.96 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 3H), 4.41 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 403。

10

【0314】

[6] N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。3-フルオロベンジルクロリド及びN-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を59%の収率で得た; NMR スペクトル (100℃におけるDMSO-d₆) 2.91 (s, 3H), 3.83 (t, 2H), 3.99 (bs, 3H), 4.42 (t, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.00-7.30 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 511。

20

【0315】

[7] N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル}-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。4-(クロロメチル)-1, 3-チアゾール塩酸塩及びN-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を、54%の収率で得た; NMR スペクトル (100℃におけるDMSO-d₆) 2.99 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (bs, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96, (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.70 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 500。

30

40

【0316】

[8] N-(2-{[4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。塩化メタンスルホニル (0.034 ml)、トリエチルアミン (0.077 ml) 及び (6-メチルピリジン-2-イル) メタノール (44 mg) の混合物を、DCM (10 ml) 中で一晩攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、そしてDMF (20 ml) を加え、続いてN-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド (125 mg) 及び炭酸カリウム (150 mg) を加え、そして混合物を2日間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、そして水 (50 ml) を加え、そして混合物をDCM (60 ml)

50

で抽出した。抽出物を乾燥し、そして真空中で濃縮し、そして残留物をDCM-10%メタノール(2Mのアンモニア)を使用するクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を、白色の固体(99mg、54%)として得た; NMRスペクトル(100℃におけるDMSO-d₆) 2.50 (s, 3H DMSOによって不明瞭), 2.99 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.06 (bs, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.70 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 508。

【0317】

[9] N- {2- [(4- {3-クロロ-4- (ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。ピラジン-2-イルメチルスルホナートを、N- [2- ({4- [(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドと反応させることによって製造して、表題生成物を、60%の収率で得た; NMRスペクトル(100℃におけるDMSO-d₆) 2.99 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (bs, 3H), 4.49 (t, 2h), 5.37 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 495。

【0318】

[10] N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド。N- [(2R) -2- ({4- [3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] アセトアミド及び塩化ピコリル塩酸塩を反応させることによって、76%の収率で製造した; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.21-7.40 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.00 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 478。

【0319】

出発物質として使用したN- [(2R) -2- ({4- [3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] アセトアミドは、4- ({5- [(1R) -2-アミノ-1-メチルエトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) -2-クロロフェノール(実施例4-4に記載されたように製造)を、酢酸と、2-ヒドロキシ-N-メチル-N- {2- [(4- {3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミドの製造のために実施例3に記載したものと類似の手順を使用して反応させることによって製造して、N- [(2R) -2- ({4- [3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] アセトアミドを、28%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 1.78 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.02 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 387。

【0320】

[11] N- { (2R) -2- [(4- {3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。N- [(2R) -2- ({4- [3-クロロ-4-ヒドロキシア

ニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド及び塩化ピコリル塩酸塩を反応させて、61%の収率で製造した; NMRスペクトル (100°CにおけるDMSO-d₆) 1.44 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (bd, 1H), 9.87 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 508。

【0321】

出発物質として使用したN-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した:

2-クロロ-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ] フェノール (2g) を、(2R)-1-[アリル (メチル) アミノ] プロパン-2-オール (2.24g、実施例2-3に記載したように製造) のDMA (100ml) 及び水素化ナトリウム (油中の60%分散物、692mg) 中の攪拌された溶液に加え、そして混合物を110°Cで16時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (200ml) を加え、そしてDCM (300ml) で抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮し、そして残留物を、DCM-10%メタノール/2Nアンモニアを溶離液として使用するクロマトグラフィーによって精製して、4-[(5-{(1R)-2-[アリル (メチル) アミノ] -1-メチルエトキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] -2-クロロフェノールを、黄色の固体 (1.88g、68%) として得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.43 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 2.97 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.01 (bs, 1H), 10.26 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 399。

【0322】

クロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (40mg) を、4-[(5-{(1R)-2-[アリル (メチル) アミノ] -1-メチルエトキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] -2-クロロフェノール (841mg) のアセトニトリル/水 (5:1、4ml) 中の溶液に加え、そして混合物を130°Cで10分間マイクロ波照射によって加熱した。冷却した混合物をイオン交換クロマトグラフィーにかけ、そして生成物をメタノール/2Mのアンモニアで溶出して、2-クロロ-4-({5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノールを、褐色の固体 (776mg、100%) として得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (1H 水によって不明瞭), 4.88 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.51 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 359。

【0323】

N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド出発物質は、2-クロロ-4-({5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノール及びグリコール酸を、2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] -N-メチルアセトアミドの製造のために実施例3に記載したものと類似の手順を使用して反応させることによって製造して、N-[(2R)-2-({4-

[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを、57%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.39 (dd, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.99 (bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 417。

【0324】

[12] N-{(2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。ピラジン-2-イルメチルスルホナート及びN-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題化合物を、20%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 509。

【0325】

[13] N-((2R)-2-{ [4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。(6-メチルピリジン-2-イル) メタノールを、N-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドと、実施例4-8に記載されたもの((6-メチルピリジン-2-イル) メチルメタンスルホナートの in-situ の形成) と類似の手順を使用して反応させることによって製造して、表題生成物を、48%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.50 (3H DMSOによって不明瞭), 2.98 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 522。

【0326】

[14] N-((2R)-2-{ [4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド。1-(クロロメチル)-3-フルオロベンゼン及びN-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を、61%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.06 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 525。

【0327】

[15] N-{ (2R)-2-[(4-{3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ) アニリノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} - 2-ヒドロ

キシ-N-メチルアセトアミド。 4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール塩酸塩及びN-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル)-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を、61%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 4.06 (d, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 514。

10

【0328】

[16] N-(2-{ [4-(3-クロロ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル) メトキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-N-メチルアセトアミド。(6-メチルピリジン-2-イル) メタノール及びN-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミドを、実施例4-8に記載されたもの((6-メチルピリジン-2-イル) メチルメタンスルホナートの *in-situ* の形成)と類似の手順を使用して反応させることによって製造して、表題生成物を、67%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.94 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.84-3.96 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 492。

20

【0329】

出発物質として使用したN-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

酢酸を、2-クロロ-4-({5-[2-(メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノール(実施例4-5、出発物質の製造に記載したように製造)を、2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[4-ヒドロキシ-3-メチルアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミドの製造のために実施例3に記載したものと類似の手順を使用して反応させて、表題生成物を、56%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 370。

30

【0330】

[17] N-(2-{ [4-(3-クロロ-4-[(2-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-N-メチルアセトアミド。2-フルオロベンジルクロリドを、N-[2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミドと反応させることによって製造して、表題生成物を、71%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.94 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.22-7.39 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 495。

40

【0331】

[18] N-(2-{ [4-(3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] アニリノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル)-N-メチルアセトアミド。 3

50

ーフルオロベンジルクロリド及びN-〔2-〔4-〔3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕エチル〕-N-を反応させることによって製造して、表題生成物を、80%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.94及び1.97(それぞれs, いっしょで3H), 2.90及び3.05(それぞれs, いっしょで3H), 3.89及び3.91(それぞれt, いっしょで2H), 4.40及び4.55(それぞれt, いっしょで2H), 5.27(s, 2H), 7.14-7.27(m, 3H), 7.29-7.39(m, 3H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.53-7.60(m, 1H), 7.73及び7.76(それぞれt, いっしょで1H), 7.91及び8.04(それぞれd, いっしょで1H), 8.45及び8.50(それぞれs, いっしょで1H), 9.73及び9.77(それぞれs, いっしょで1H)；質量スペクトル MH⁺ 495。 10

【0332】

〔19〕 N-〔2-〔4-〔3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミド。 4-(クロロメチル)-1, 3-チアゾール及びN-〔2-〔4-〔3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を、67%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.94及び1.96(それぞれs, いっしょで3H), 2.90及び3.05(それぞれs, いっしょで3H), 3.89及び3.92(それぞれt, いっしょで2H), 4.40及び4.55(それぞれt, いっしょで2H), 5.35(s, 2H), 7.16及び7.24(それぞれd, いっしょで1H), 7.34及び7.37(それぞれd, いっしょで2H), 7.56及び7.59(それぞれdd, いっしょで1H), 7.73及び7.76(それぞれt, いっしょで1H), 7.83(s, 1H), 7.90及び8.02(それぞれd, いっしょで1H), 8.44及び8.50(それぞれs, いっしょで1H), 9.16(d, 1H), 9.73及び9.76(それぞれs, いっしょで1H)；質量スペクトル MH⁺ 484。 20

【0333】

〔20〕 N-〔2-〔4-〔3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミド。 ピラジン-2-イルメチルメタンスルホナート(実施例4-1、出発物質の製造に記載したように製造)及びN-〔2-〔4-〔3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミドを反応させることによって製造して、表題生成物を、60%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.94及び1.96(それぞれs, いっしょで3H), 2.90及び3.05(それぞれs, いっしょで3H), 3.89及び3.92(それぞれt, いっしょで2H), 4.40及び4.55(それぞれt, いっしょで2H), 5.40(s, 2H), 7.16及び7.24(それぞれd, いっしょで1H), 7.29-7.39(m, 2H), 7.58及び7.60(それぞれdd, いっしょで1H), 7.73及び7.76(それぞれt, いっしょで1H), 7.93及び8.05(それぞれd, いっしょで1H), 8.44及び8.51(それぞれs, いっしょで1H), 8.68(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.87(s, 1H), 9.74及び9.77(それぞれs, いっしょで1H)；質量スペクトル MH⁺ 479。 30 40

【0334】

〔21〕 N-〔(2R)-2-〔4-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕プロピル〕-2-ヒドロキシアセトアミド。 N-〔(2R)-2-〔4-〔3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ〕プロピル〕-2-ヒドロキシアセトアミド及び塩化ピコリル塩酸塩を反応させることによって製造して、表題生成物を、61%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 3.45-3.47(m, 1H), 3.70-3.83(m, 3H), 4.86-4.99(m, 1H), 5.29(s, 50

2 H), 5.48 (t, 1 H), 7.20–7.27 (m, 2 H), 7.28–7.39 (m, 2 H), 7.54–7.64 (m, 2 H), 7.71 (t, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 8.11–8.21 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 9.98 (s, 1 H) 質量スペクトル MH^+ 494。

【0335】

出発物質として使用したN-[(2R)-2-({4-[3-クロロ-4-ヒドロキシアニリノ]}キナゾリン-5-イル)オキシ)プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミドは、以下のように製造した：

4-({5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)-2-クロロフェノール(実施例4-4、出発物質の製造に記載したように製造)を、グリコール酸と、N-{2-[(4-{3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトアミドの製造のために実施例1で使用したものと類似の手順を使用して反応させて、表題生成物を、61%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39 (d, 3 H), 3.70–3.80 (m, 3 H), 4.90–4.97 (m, 1 H), 7.0 (d, 1 H), 7.26–7.31 (m, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.16 (t, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H) 質量スペクトル MH^+ 403。

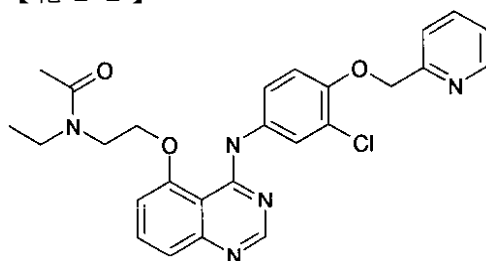
【0336】

実施例5

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-エチルアセトアミド

【0337】

【化22】



【0338】

DCM(3ml)中のN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(エチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(58mg)を、塩化アセチル(15mg)及びDIPEA(39mg)で処理し、そして一晩攪拌した。溶液を、DCMからDCM中の10%のメタノール中の7Nアンモニアを使用するクロマトグラフィーによって精製して、ジエチルエーテルによる摩砕後、N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-エチルアセトアミド(39mg、61%)を得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.12 (t, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 3.37–3.42 (m, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 4.39 (t, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.22–7.28 (m, 1 H), 7.33–7.39 (m, 2 H), 7.55–7.61 (m, 2 H), 7.71–7.75 (m, 1 H), 7.87–7.91 (m, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 9.80 (s, 1 H)；質量スペクトル MH^+ 492。

【0339】

出発物質として使用したN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(エチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

エチレングリコール(150ml)を、水素化ナトリウム(油中の60%、3.15g

）で処理し、そして発熱を氷浴で約 10℃に制御した。N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕-5-フルオロキナゾリン-4-アミン（実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た、12 g）を少量ずつ加え、そして混合物を 120℃で 1 時間加熱した。スラリーを冷却し、水／飽和塩化アンモニウム（1.5 リットル）中に注ぎ、そして固体を収集し、そして乾燥して、2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕エタノール（12.6 g、95%）を得た；NMR スペクトル（DMSO-d₆）3.89-3.98（m, 2H），4.33（t, 2H），5.27（s, 2H），5.37（t, 1H），7.13（d, 1H），7.23（d, 1H），7.31-7.38（m, 2H），7.57（d, 1H），7.68-7.75（m, 2H），7.83-7.90（m, 1H），8.26（d, 1H），8.54（s, 1H），8.58（d, 1H），10.41（s, 11H）；質量スペクトル MH⁺ 422。

【0340】

2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕エタノール（20 g）の DCM（200 ml）及び THF（200 ml）中の攪拌された溶液に、塩化チオニル（20 ml）を周囲温度で加えた。次いで溶液を還流下で 2 時間加熱した。溶液を冷却し、そして生成物を濾過して取り出して、5-（2-クロロエトキシ）-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミンを、その塩酸塩（25 g、98%）として得た；NMR スペクトル（DMSO-d₆）4.20-4.40（t, 2H），4.60-4.80（t, 2H），5.40（s, 2H），7.20-7.60（m, 3H），7.60-7.80（m, 3H），7.90-8.10（m, 3H），8.60-8.70（d, 1H），8.9（s, 1H），10.65-10.83（bs, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 441。

【0341】

5-（2-クロロエトキシ）-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミン（0.400 g）及びエチルアミン（1.2 g）を 50℃で一晩加熱し、そして次いで溶液を、DCM から DCM 中の 10% のメタノール中の 7N アンモニアを使用するクロマトグラフィーによって精製して、N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕-5-〔2-（エチルアミノ）エトキシ〕キナゾリン-4-アミンを得た；質量スペクトル MH⁺ 450。

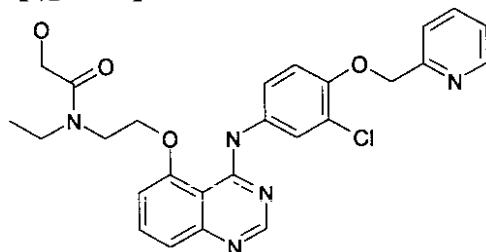
【0342】

実施例 6

N-〔2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕エチル〕-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【0343】

【化 23】



【0344】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕-5-〔2-（エチルアミノ）エトキシ〕キナゾリン-4-アミン（実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、70%の収率で得た；NMR スペクトル（DMSO-d₆）1.10（t, 50

3 H), 3.29–3.45 (m, 2 H), 3.80–3.95 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 4.30–4.55 (m, 2 H), 4.42 (t, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.30–7.40 (m, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 7.70–7.78 (m, 1 H), 7.82–7.92 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 9.80 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 508。

【0345】

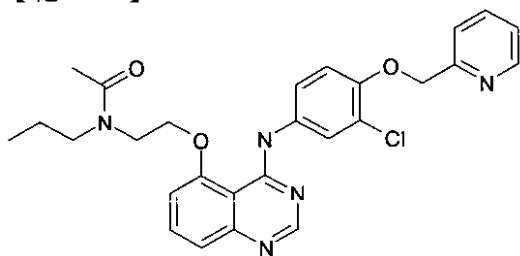
実施例 7

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-プロピルアセトアミド

10

【0346】

【化24】



【0347】

20

実施例 5 に記載した手順を、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(プロピルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、70%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 0.82 (t, 3 H), 1.53–1.59 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 3.27 (s, 2 H), 3.86 (t, 2 H), 4.39 (t, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.17 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.33–7.39 (m, 2 H), 7.58–7.60 (m, 2 H), 7.71–7.75 (m, 1 H), 7.87–7.91 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 9.80 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 506。

【0348】

30

出発物質として使用した N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(プロピルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして製造) 及びプロピルアミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載したように製造した。質量スペクトル MH^+ 464。

【0349】

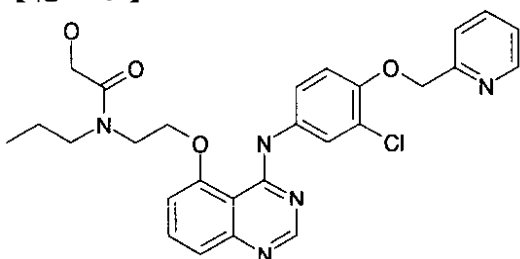
実施例 8

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-2-ヒドロキシ-N-プロピルアセトアミド

40

【0350】

【化25】



50

【0351】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(プロピルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例7、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、26%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.47 (t, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.87 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 522。

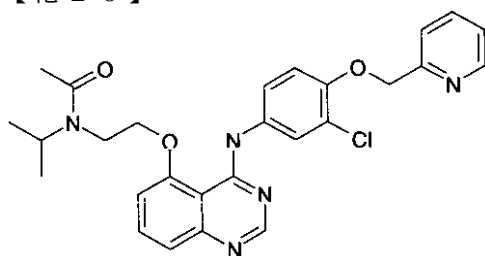
【0352】

実施例9

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-イソプロピルアセトアミド

【0353】

【化26】



【0354】

実施例5に記載した手順を、N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(イソプロピルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、49%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.19 (d, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.00 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 506。

【0355】

出発物質として使用したN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(イソプロピルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例5、出発物質の製造に記載したようにして得た)及びイソプロピルアミンを使用して、実施例5(出発物質の製造)に記載したように製造した；質量スペクトル MH⁺ 464。

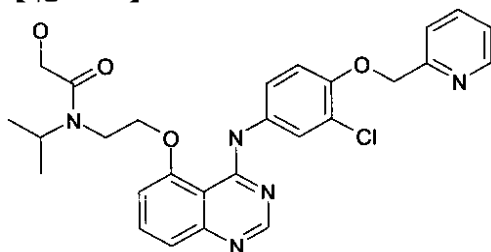
【0356】

実施例10

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルアセトアミド

【0357】

【化 2 7】



【0 3 5 8】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (イソプロピルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 9、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰り返して、表題化合物を、11% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.19 (d, 6H), 3.81 (t, 2H), 3.93-4.01 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.02 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 522。

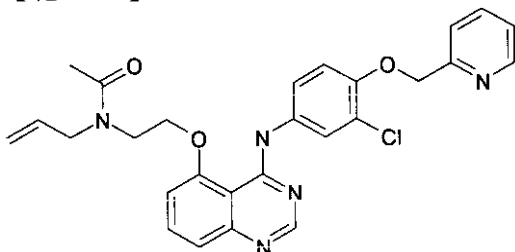
【0 3 5 9】

実施例 11

N-アリル-N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド

【0 3 6 0】

【化 2 8】



【0 3 6 1】

実施例 5 に記載した手順を、5- [2- (アリルアミノ) エトキシ] -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰り返して、表題化合物を、47% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 4.02-4.06 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.07-5.18 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.82-5.92 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 504。

【0 3 6 2】

出発物質として使用した 5- [2- (アリルアミノ) エトキシ] -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミンは、5- (2-クロロエトキシ) -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及びアリルアミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載されているように製造した; 質量スペクトル MH⁺ 462。

【0 3 6 3】

10

20

30

40

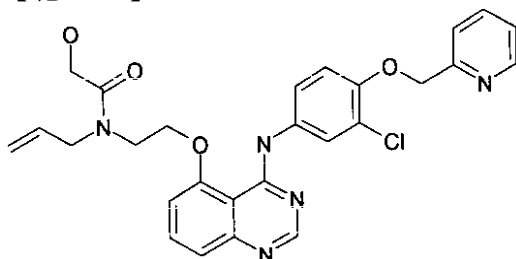
50

実施例 1 2

N-アリル-N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシアセトアミド

【0364】

【化29】



10

【0365】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び 5- [2- (アリルアミノ) エトキシ] -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例 11、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、24%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 3.79-4.19 (m, 6H), 4.38-4.63 (m, 3H), 5.06-5.19 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.69-5.90 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.80 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 520。

20

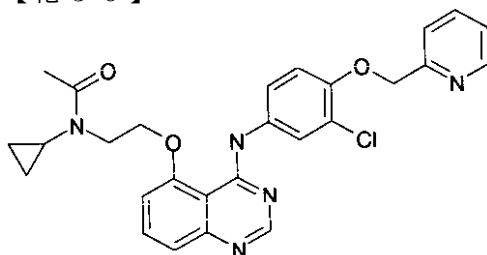
【0366】

実施例 1 3

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-シクロプロピルアセトアミド

【0367】

【化30】



30

【0368】

実施例 5 に記載した手順を、N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (シクロプロピルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、38%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 0.76-0.82 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.87 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 504。

40

【0369】

出発物質として使用した N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (シクロプロピルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミンは、5

50

ー（２－クロロエトキシ）－N－〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン－４－アミン（実施例５、出発物質の製造に記載したようにして得た）及びシクロプロパンアミンを使用して、実施例５（出発物質の製造）に記載したように製造した；質量スペクトル MH^+ 462。

【0370】

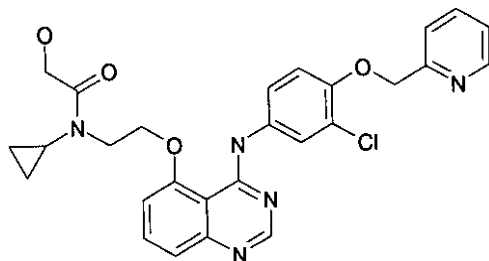
実施例１４

N－〔２－〔（４－〔〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン－５－イル）オキシ〕エチル〕－N－シクロプロピル－２－ヒドロキシアセトアミド

【0371】

10

【化３１】



【0372】

実施例１に記載した手順を、グリコール酸及びN－〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕－５－〔２－（シクロプロピルアミノ）エトキシ〕キナゾリン－４－アミン（実施例１３、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、１９％の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）0.73－0.80（m, 4H），2.73－2.80（m, 1H），3.90（t, 2H），4.24（s, 3H），4.44（t, 2H），5.31（s, 2H），7.20（d, 1H），7.25（d, 1H），7.35（d, 1H），7.36－7.40（m, 1H），7.57－7.62（m, 2H），7.71－7.76（m, 1H），7.86－7.92（m, 1H），8.01（d, 1H），8.46（s, 1H），8.61（d, 1H），9.80（s, 1H）；質量スペクトル MH^+ 520。

20

【0373】

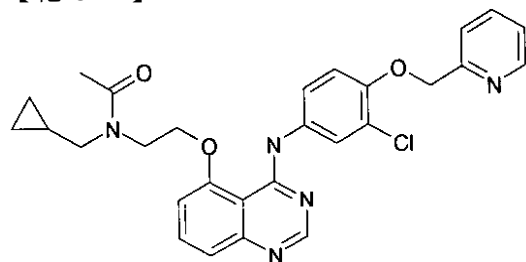
30

実施例１５

N－〔２－〔（４－〔〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン－５－イル）オキシ〕エチル〕－N－（シクロプロピルメチル）アセトアミド

【0374】

【化３２】



40

【0375】

実施例５に記載した手順を、N－〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕－５－〔２－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕エトキシ〕キナゾリン－４－アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、５８％の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）0.16－0.27（m, 2H），0.36－0.52（m, 2H），0.97－1.06（m, 1H），2.00（s, 3H），3.24－3.29（m, 2H），3.93－4.02（m, 2H），4.33－4.56（m, 2

50

H), 5.31 (s, 2H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.21–7.29 (m, 1H), 7.31–7.40 (m, 2H), 7.54–7.62 (m, 2H), 7.69–7.79 (m, 1H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.93–7.96 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 518。

【0376】

出発物質として使用したN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]エトキシ}キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例5、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び(シクロプロピルメチル)アミンを使用して、実施例5(出発物質の製造)に記載したように製造した; 質量スペクトル MH^+ 476。

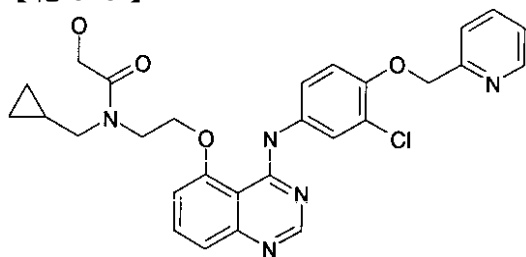
【0377】

実施例16

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-(シクロプロピルメチル)-2-ヒドロキシアセトアミド

【0378】

【化33】



【0379】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-{2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]エトキシ}キナゾリン-4-アミン(実施例15、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、23%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 0.04–0.04 (m, 2H), 0.13–0.29 (m, 2H), 0.74–0.83 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 3.66–3.80 (m, 2H), 3.85–3.93 (m, 2H), 4.12–4.32 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.47–7.54 (m, 1H), 7.63–7.68 (m, 1H), 7.73–7.82 (m, 1H), 8.21–8.29 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.62 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 534。

【0380】

実施例17

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-シクロブチルアセトアミド

【0381】

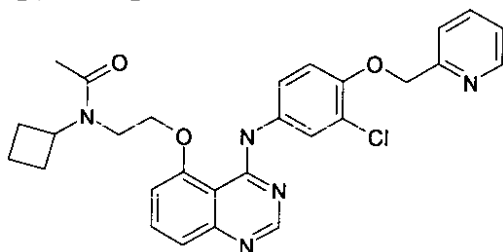
10

20

30

40

【化 3 4】



【0382】

実施例 5 に記載した手順を、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(シクロブチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、42%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.50-1.65 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.28-4.38 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 518。

【0383】

出発物質として使用した N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(シクロブチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及びシクロブタンアミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載したように製造した；質量スペクトル MH⁺ 476。

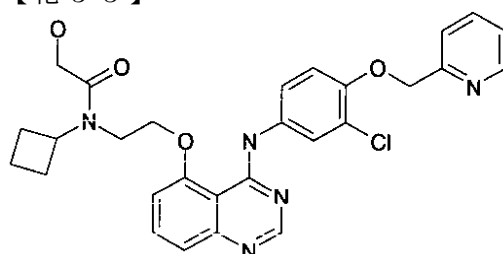
【0384】

実施例 18

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-シクロブチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【0385】

【化 3 5】



【0386】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(シクロブチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン (実施例 17、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、22%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.49-1.65 (m, 2H), 2.08-2.27 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 534。

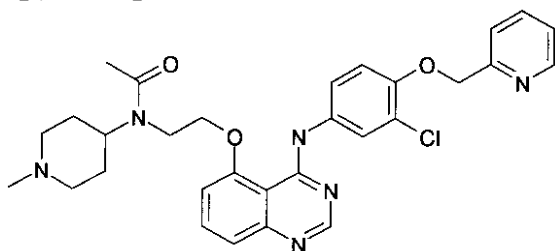
【0387】

実施例 19

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アセトアミド

【0388】

【化36】



10

【0389】

実施例 5 に記載した手順を、N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] エトキシ} キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、41%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.62-1.90 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.15-2.43 (m, 4H), 2.79-3.13 (m, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 561。

20

【0390】

出発物質として使用したN- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- {2- [(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] エトキシ} キナゾリン-4-アミンは、5- (2-クロロエトキシ) -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び1-メチルピペリジン-4-アミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載したように製造した；質量スペクトル MH⁺ 519。

30

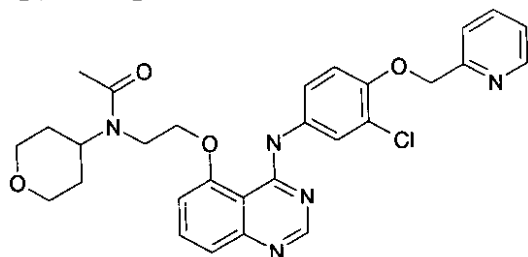
【0391】

実施例 20

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアミド

【0392】

【化37】



40

【0393】

実施例 5 に記載した手順を、N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) エトキシ] キ

50

ナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、68%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.49-1.71（m, 2H）, 1.75-1.98（m, 2H）, 2.11（s, 3H）, 3.36-3.45（m, 2H）, 3.78-3.96（m, 5H）, 4.26-4.46（m, 2H）, 5.31（s, 2H）, 7.22（d, 1H）, 7.26（d, 1H）, 7.33（d, 1H）, 7.35-7.40（m, 1H）, 7.56-7.63（m, 2H）, 7.69-7.75（m, 1H）, 7.86-7.91（m, 1H）, 7.99-8.03（m, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.61（d, 1H）, 9.98（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 548。

【0394】

出発物質として使用したN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン（実施例5、出発物質の製造に記載したようにして得た）及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、実施例5（出発物質の製造）に記載したように製造した；質量スペクトル MH⁺ 506。

10

【0395】

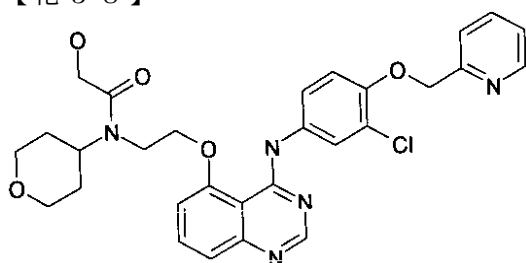
実施例21

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド

20

【0396】

【化38】



30

【0397】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン（実施例20、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、12%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.53-1.69（m, 2H）, 1.77-2.07（m, 2H）, 3.34-3.42（m, 2H）, 3.73-3.92（m, 5H）, 4.14-4.25（m, 2H）, 4.31-4.54（m, 3H）, 5.31（s, 2H）, 7.21-7.29（m, 2H）, 7.32-7.40（m, 2H）, 7.57-7.63（m, 2H）, 7.70-7.76（m, 1H）, 7.86-7.91（m, 1H）, 8.03（s, 1H）, 8.47（s, 1H）, 8.61（d, 1H）, 9.99（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 564。

40

【0398】

実施例22

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

【0399】

CC(=O)NCCOC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2N(C3=CC=C(C=C3)Cl)COc4cccnc4

実施例 5 に記載した手順を、2-({2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アミノ)エタノール及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、21%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.00 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.85 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 508。

出発物質として使用した 2-（{2-〔（4-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ}キナゾリン-5-イル）オキシ〕エチル}アミノ）エタノールは、5-（2-クロロエトキシ）-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミン（実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た）及び 2-アミノエタノールを使用して、実施例 5（出発物質の製造）に記載したように製造した；質量スペクトル MH^+ 466。

実施例 23

N- { 2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] ア
ミノ } キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル } - 2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキ
シエチル) アセトアミド

30

[illegible]

DCM（１０ｍｌ）中の２－（〔４－〔３－クロロ－４－（ピリジン－２－イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン－５－イル）オキシ〕エチル〕アミノ〕エタノール（実施例２２、出発物質の製造に記載したようにして得た）（０．２０８ｇ）を、酢酸２－クロロ－２－オキサエチル（０．０９１ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．１７３ｇ）で処理し、そして３０分間攪拌した。メタノール中の７Ｎのアンモニア（２０ｍｌ）を加え、そして溶液を一晩攪拌した。混合物を蒸発し、そしてＤＣＭからＤＣＭ中の８％のメタノール中の７Ｎのアンモニアを使用するクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を、３０％の収率で得た；ＮＭＲスペクトル（ＤＭＳＯ-*d*₆）３．３７（*t*，２Ｈ），３．５６（*t*，２Ｈ），３．９５（*t*，２Ｈ），４．１１－４．１７（*m*，２Ｈ）， 50

4. 25 (t, 1H), 4. 44 (t, 2H), 4. 91 (t, 1H), 5. 31 (s, 2H), 7. 17 (d, 1H), 7. 25 (d, 1H), 7. 32-7. 40 (m, 2H), 7. 59 (d, 2H), 7. 70-7. 76 (m, 1H), 7. 86-7. 91 (m, 1H), 8. 00 (d, 1H), 8. 46 (s, 1H), 8. 61 (d, 1H), 9. 85 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 524。

【0405】

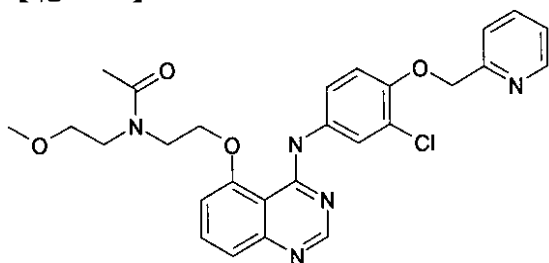
実施例 24

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド

10

【0406】

【化 41】



【0407】

20

実施例 5 に記載した手順を、N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- {2- [(2-メトキシエチル) アミノ] エトキシ} キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、30%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1. 99 (s, 3H), 3. 24 (s, 3H), 3. 46-3. 51 (m, 2H), 3. 52-3. 57 (m, 2H), 3. 88-3. 98 (m, 2H), 4. 37-4. 43 (m, 2H), 5. 31 (s, 2H), 7. 17 (d, 1H), 7. 26 (d, 1H), 7. 34 (d, 1H), 7. 35-7. 40 (m, 1H), 7. 55-7. 63 (m, 2H), 7. 71-7. 78 (m, 1H), 7. 86-7. 92 (m, 1H), 7. 94 (d, 1H), 8. 46 (s, 1H), 8. 61 (d, 1H), 9. 86 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 522。

30

【0408】

出発物質として使用した N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- {2- [(2-メトキシエチル) アミノ] エトキシ} キナゾリン-4-アミンは、5- (2-クロロエトキシ) -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (2-メトキシエチル) アミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載したように製造した; 質量スペクトル MH^+ 480。

【0409】

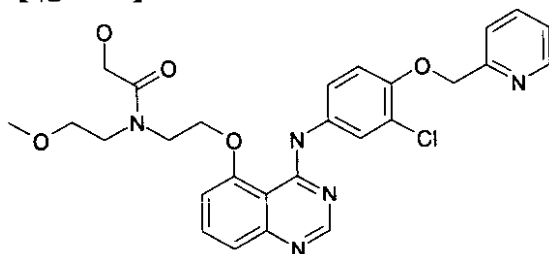
実施例 25

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N- (2-メトキシエチル) アセトアミド

40

【0410】

【化 4 2】



【0 4 1 1】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び N- [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-{2-[(2-メトキシエチル) アミノ] エトキシ} キナゾリン-4-アミン (実施例 2 4、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、27% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 3.18 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.84 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 538。

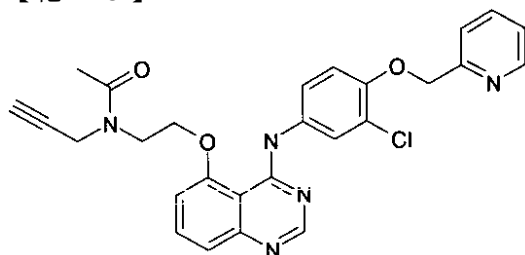
【0 4 1 2】

実施例 2 6

N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル}-N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド

【0 4 1 3】

【化 4 3】



【0 4 1 4】

実施例 5 に記載した手順を、N- [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(プロパー-2-イン-1-イルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン及び塩化アセチルを使用して繰返して、表題化合物を、53% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 2.03 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.93-4.04 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.69 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 502。

【0 4 1 5】

出発物質として使用した N- [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(プロパー-2-イン-1-イルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミンは、5-(2-クロロエトキシ)-N- [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イル

メトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及びプロパー-2-イン-1-アミンを使用して、実施例 5 (出発物質の製造) に記載したように製造した; 質量スペクトル MH^+ 460。

【0416】

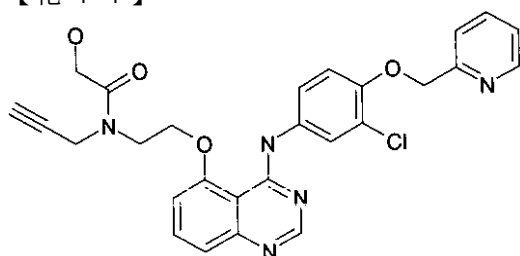
実施例 27

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-プロパー-2-イン-1-イルアセトアミド

【0417】

【化44】

10



【0418】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (プロパー-2-イン-1-イルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 26、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、26% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 3.98 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.97-8.06 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 518。

20

【0419】

実施例 28

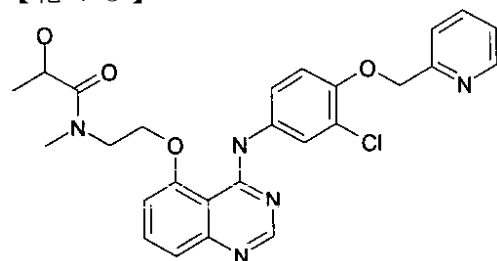
N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

30

【0420】

【化45】

40



【0421】

実施例 1 に記載した手順を、2-ヒドロキシプロパン酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、56% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.08 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.82-4.12 (m, 2H), 4.36-4.47 (m, 3H), 4.52-4.72 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35-7.

50

4.0 (m, 1H), 7.52–7.62 (m, 2H), 7.70–7.76 (m, 1H), 7.86–7.91 (m, 1H), 7.94–7.97 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 508。

【0422】

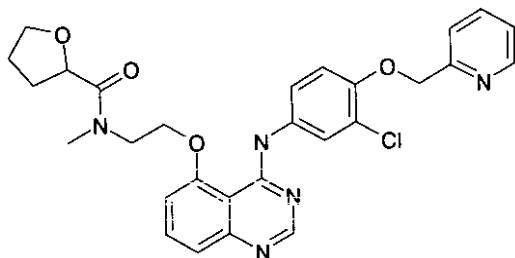
実施例 29

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシアミド

【0423】

10

【化46】



【0424】

実施例 1 に記載した手順を、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸及び N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、89%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.64–1.94 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.57–3.70 (m, 2H), 3.82–3.97 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.60–4.66 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.85–7.91 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 534。

30

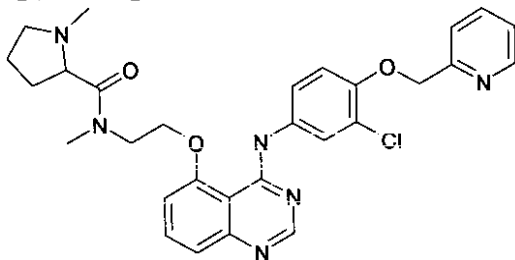
【0425】

実施例 30

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N, 1-ジメチルプロリンアミド

【0426】

【化47】



40

【0427】

実施例 1 に記載した手順を、1-メチルプロリン及び N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-〔2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、38%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.55–1.68 (m, 3H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.87–4.03 (m, 2H), 4.40–4.61 (m, 2H

50

), 5.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.57–7.63 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.86–7.91 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.76 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 547。

【0428】

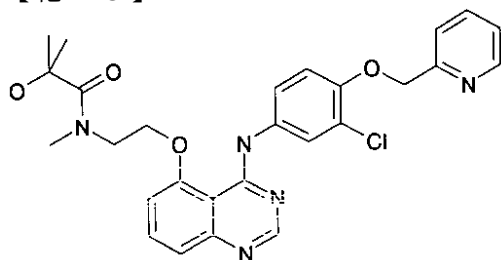
実施例 31

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -2-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド

10

【0429】

【化48】



【0430】

20

実施例 1 に記載した手順を、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、39% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.20 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32–7.40 (m, 2H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70–7.76 (m, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.59–8.61 (m, 1H), 9.75 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 522。

30

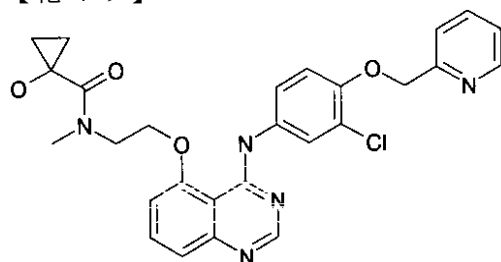
【0431】

実施例 32

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -1-ヒドロキシ-N-メチルシクロプロパンカルボキシアミド

【0432】

【化49】



40

【0433】

実施例 1 に記載した手順を、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、54% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 0.68–0.80 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.84–3.

50

9.6 (m, 2H), 4.37–4.49 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.16–6.23 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.32–7.40 (m, 2H), 7.51–7.56 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71–7.76 (m, 1H), 7.86–7.91 (m, 2H), 8.40–8.47 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.68–9.75 (m, 1H); 質量スペクトル MH^+ 520。

【0434】

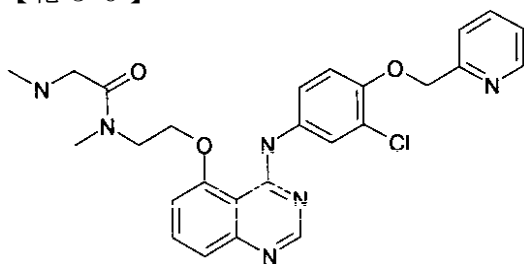
実施例 33

N^1 – {2 – [(4 – { [3 – クロロ – 4 – (ピリジン – 2 – イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン – 5 – イル) オキシ] エチル} – N^1 , N^2 – ジメチルグリシンアミド

10

【0435】

【化50】



20

【0436】

実施例 1 に記載した手順を、N – メチルグリシン及び N – [3 – クロロ – 4 – (ピリジン – 2 – イルメトキシ) フェニル] – 5 – [2 – (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン – 4 – アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、25% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 3.06 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.90 (t, 2H), 4.33–4.42 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35–7.40 (m, 1H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 507。

30

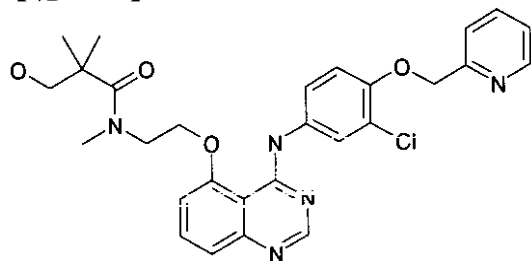
【0437】

実施例 34

N – {2 – [(4 – { [3 – クロロ – 4 – (ピリジン – 2 – イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン – 5 – イル) オキシ] エチル} – 3 – ヒドロキシ – N, 2, 2 – トリメチルプロパンアミド

【0438】

【化51】



40

【0439】

実施例 1 に記載した手順を、3 – ヒドロキシ – 2, 2 – ジメチルプロパン酸及び N – [3 – クロロ – 4 – (ピリジン – 2 – イルメトキシ) フェニル] – 5 – [2 – (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン – 4 – アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、25% の収率で得た; NMR スペクトル (

50

DMSO-d₆) 1.07 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.41-4.48 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.81 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 536。

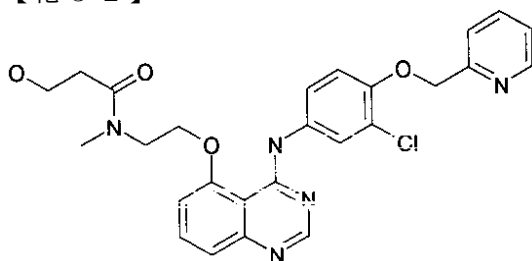
【0440】

実施例 35

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド (AZ12240261) 10

【0441】

【化52】



20

【0442】

実施例 1 に記載した手順を、3-ヒドロキシプロパン酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、24% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 2.13-2.26 (m, 2H), 2.65-2.79 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.34-4.61 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 508。 30

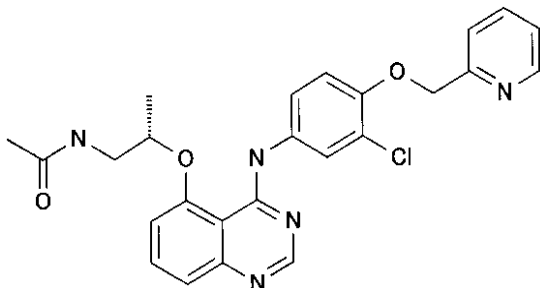
【0443】

実施例 36

N- { (2S) -2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド

【0444】

【化53】



40

【0445】

実施例 1 に記載した手順を、酢酸及び 5- [(1S) -2-アミノ-1-メチルエトキシ] -N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミンを使用して繰返して、表題化合物を、60% の収率で得た; NMR スペクトル 50

(DMSO-d₆) 1.40 (d, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 478。

【0446】

出発物質として使用した 5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

実施例 1 (出発物質の製造) に記載した手順を、(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール及び 5-フルオロ-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを、46%の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.96 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.60 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 435。

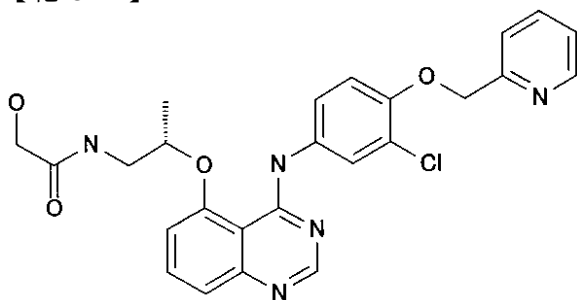
【0447】

実施例 37

N-{(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシアセトアミド

【0448】

【化 54】



【0449】

実施例 1 に記載した手順を、グリコール酸及び 5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (実施例 36、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、47%の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.20 (d, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.78 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.23 (dd, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.98 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 494。

【0450】

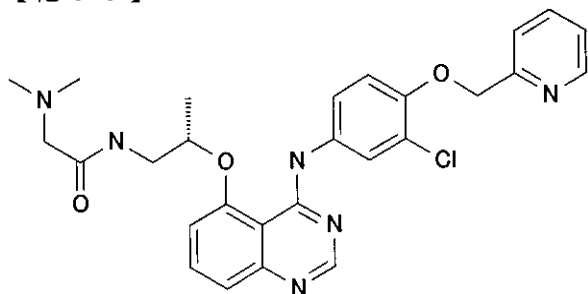
実施例 38

N¹-{(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) 50

フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N², N²-ジメチル
グリシンアミド

【0451】

【化55】



10

【0452】

実施例1に記載した手順を、N, N-ジメチルグリシン及び5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例36、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、49%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.38(d, 3H), 2.07(s, 6H), 2.80(s, 2H), 3.41(m, 1H), 3.73(m, 1H), 4.93(m, 1H), 5.29(s, 2H), 7.23(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.58(m, 2H), 7.70(t, 1H), 7.86(td, 1H), 8.12(m, 2H), 8.47(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.96(s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 521。

20

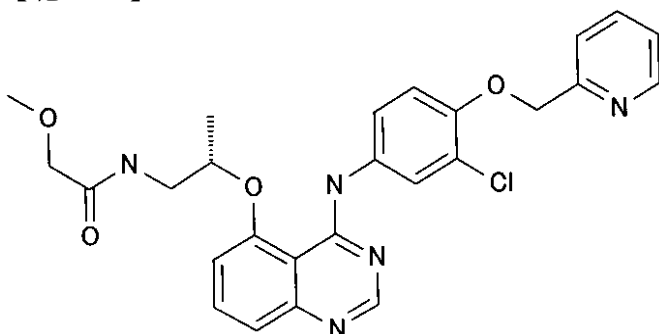
【0453】

実施例39

N-{(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-メトキシアセトアミド

【0454】

【化56】



30

【0455】

実施例1に記載した手順を、メトキシ酢酸及び5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例36、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、53%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 3.20(s, 3H), 3.40(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.75(s, 2H), 4.93(m, 1H), 5.29(s, 2H), 7.23(m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.58(m, 2H), 7.70(t, 1H), 7.86(dt, 1H), 7.95(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.19(t, 1H), 8.47(s, 1H), 8.58(m, 1H), 9.97(s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 508。

40

50

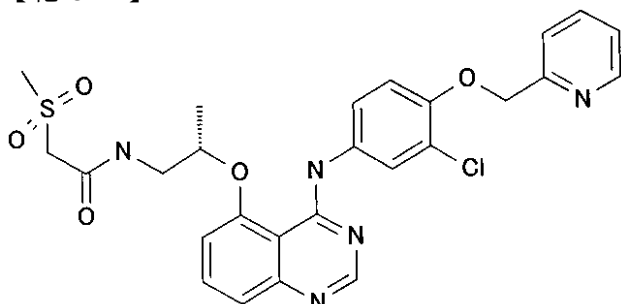
【0456】

実施例40

N-{(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-(メチルスルホニル)アセトアミド

【0457】

【化57】



10

【0458】

実施例1に記載した手順を、メタンスルホニル酢酸及び5-[(1S)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例36、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、72%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.42 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.71 (t, 1H), 9.93 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 556。

20

【0459】

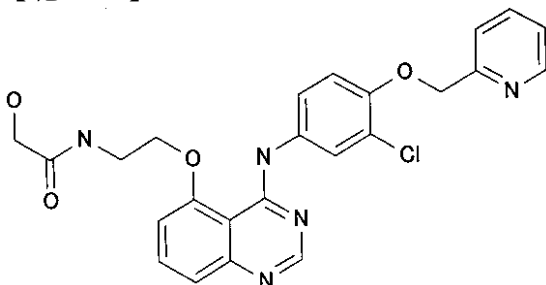
実施例41

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2-ヒドロキシアセトアミド

30

【0460】

【化58】



40

【0461】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及び5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例2.6、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、60%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 3.71 (q, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 480。

50

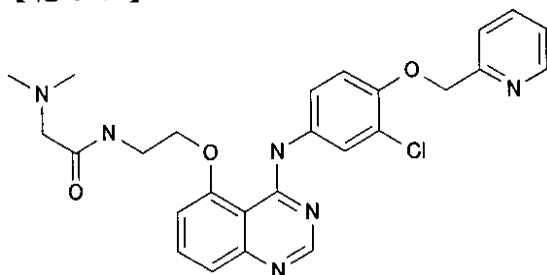
【0462】

実施例42

N^1 - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - N^2 , N^2 - ジメチルグリシンアミド

【0463】

【化59】



10

【0464】

実施例1に記載した手順を、N, N-ジメチルグリシン及び5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例2. 6、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、31%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.08 (s, 6H), 2.79 (s, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 507。

20

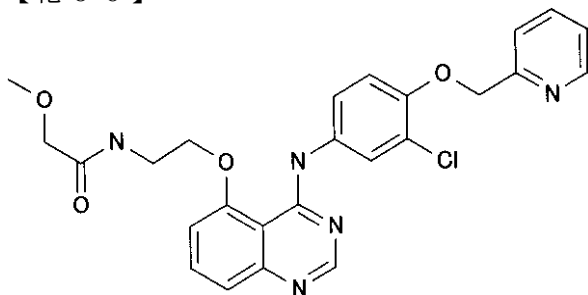
【0465】

実施例43

N - { 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 2-メトキシアセトアミド

【0466】

【化60】



30

【0467】

実施例1に記載した手順を、メトキシ酢酸及び5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例2. 6、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、50%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 3.20 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 494。

40

【0468】

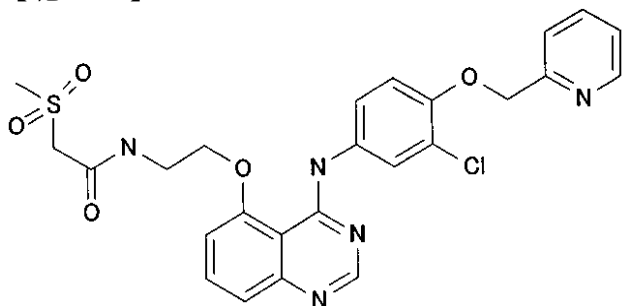
50

実施例 4 4

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-2-(メチルスルホニル)アセトアミド

【0469】

【化61】



10

【0470】

実施例 1 に記載した手順を、メタンスルホニル酢酸及び 5-(2-アミノエトキシ)-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例 2. 6、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、51%の収率で得た；NMR スペクトル(DMSO-d₆) 2.99 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.34 (t, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (dt, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.76 (t, 1H), 9.79 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 542。

20

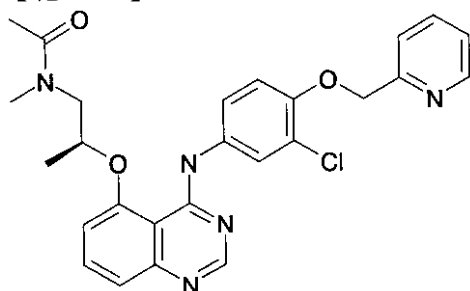
【0471】

実施例 4 5

N-〔(2S)-2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕プロピル〕-N-メチルアセトアミド

【0472】

【化62】



30

【0473】

実施例 1 に記載した手順を、酢酸及び N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-〔(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ〕キナゾリン-4-アミン(実施例 2. 3、出発物質の製造中で R-対掌体のために記載したようにして、(2S)-2-メチルオキシランを使用して得た)を使用して繰返して、表題化合物を、51%の収率で得た；NMR スペクトル(DMSO-d₆) 1.36 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.32 (1H H₂O によって不明瞭), 4.20 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.94 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 492。

40

【0474】

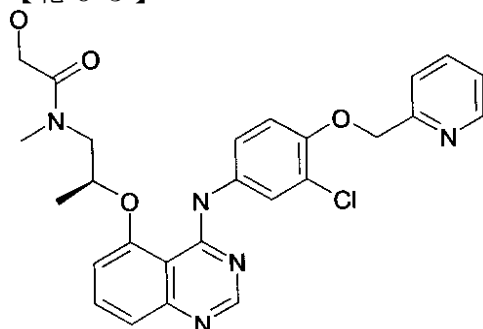
50

実施例 46

N-[(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

【0475】

【化63】



10

【0476】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例2.3、出発物質の製造中で、R-対掌体のために記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、53%の収率で得た；
NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 2.96(s, 3H), 3.36(dd, 1H), 4.04(d, 2H), 4.21(m, 1H), 4.37(t, 1H), 5.09(m, 1H), 5.29(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.57(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.70(t, 1H), 7.87(dt, 1H), 8.12(d, 1H), 8.46(s, 1H), 8.58(d, 1H), 9.93(s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 508。

20

【0477】

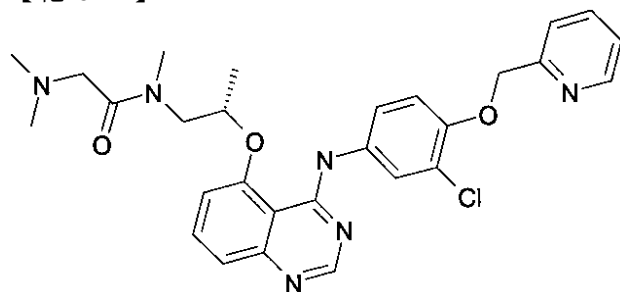
実施例 47

N¹-[(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-N¹, N², N²-トリメチルグリシンアミド

30

【0478】

【化64】



40

【0479】

実施例1に記載した手順を、N,N-ジメチルグリシン及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例2.3、出発物質の製造中で、R-対掌体のために記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、27%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.37(d, 3H), 2.06(s, 6H), 3.08(s, 3H), 3.23(dd, 1H), 3.25(s, 2H), 4.26(dd, 1H), 5.10(m, 1H), 5.29(s, 2H), 7.23(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.6

50

8 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 535。

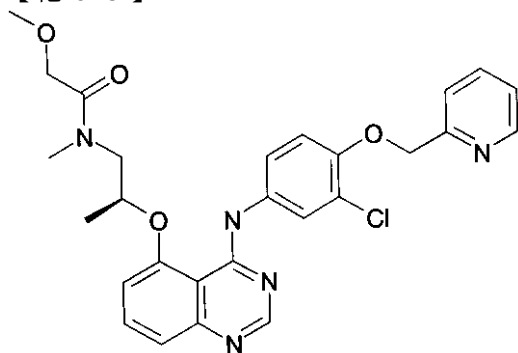
【0480】

実施例 48

N-[(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【0481】

【化65】



10

【0482】

実施例 1 に記載した手順を、メトキシ酢酸及び N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン (実施例 2. 3、出発物質の製造中で、R-対掌体のために記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、39% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.27 (1H H₂O によって不明瞭), 4.03 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.90 (s, 1H); 質量

20

30

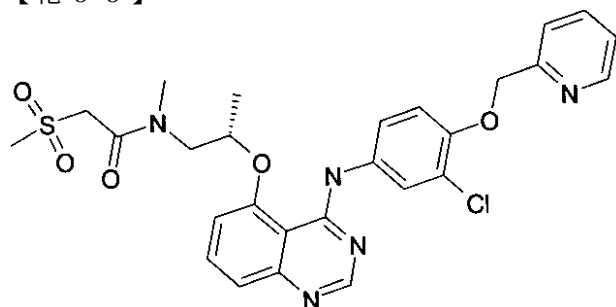
【0483】

実施例 49

N-[(2S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-N-メチル-2-(メチルスルホニル)アセトアミド

【0484】

【化66】



40

【0485】

実施例 1 に記載した手順を、メタンスルホニル酢酸及び N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン (実施例 2. 3、出発物質の製造中で、R-対掌

50

体のために記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、61%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 570。

【0486】

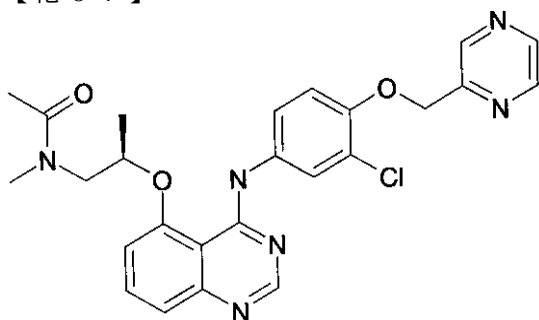
実施例50

10

N-[(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-N-メチルアセトアミド

【0487】

【化67】



20

【0488】

実施例4.1に記載した手順を、N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミド及びピラジン-2-イルメチルメタンスルホナートを使用して繰返して、表題化合物を、61%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.3 (d, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.37 (1H H₂Oによって不明瞭), 4.21 (dd, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 493。

30

【0489】

出発物質として使用したN-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した:

実施例3(出発物質の製造)に記載した手順を、酢酸及び2-クロロ-4-({5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)フェノール(実施例4.11、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミドを、45%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.37 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 401。

40

【0490】

実施例51

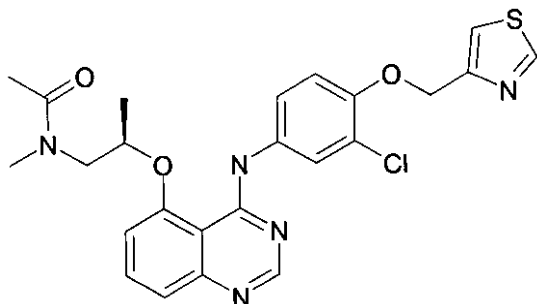
N-[(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメ

50

トキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} -N-メチルアセトアミド

【0491】

【化68】



10

【0492】

実施例3に記載した手順を、N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミド(実施例50、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び4-(クロロメチル)-チアゾール塩酸塩を使用して繰返して、表題化合物を、17%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.36(d, 3H), 1.94(s, 3H), 3.02(s, 3H), 3.30(1H H₂Oによって不明瞭), 4.21(dd, 1H), 5.09(m, 1H), 5.33(s, 2H), 7.29(m, 3H), 7.70(m, 2H), 7.81(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.47(s, 1H), 9.13(s, 1H), 9.96(s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 498。

20

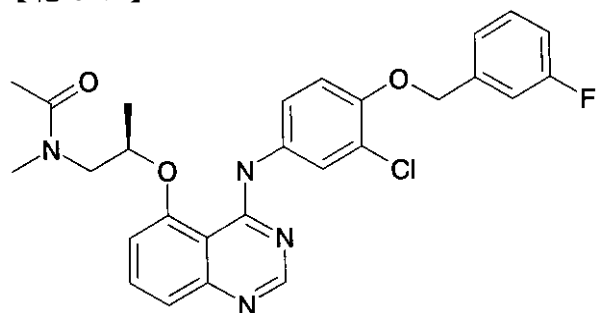
【0493】

実施例52

N-((2R)-2-{[4-({3-クロロ-4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)-N-メチルアセトアミド

【0494】

【化69】



30

【0495】

実施例3に記載した手順を、N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミド(実施例50、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び3-フルオロベンジルクロリドを使用して繰返して、表題化合物を、87%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.36(d, 3H), 1.93(s, 3H), 3.04(s, 3H), 3.27(1H H₂Oによって不明瞭), 4.22(dd, 1H), 5.07(m, 1H), 5.25(s, 2H), 7.16(t, 1H), 7.29(m, 5H), 7.45(m, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.71(t, 1H), 8.09(d, 1H), 8.46(s, 1H), 9.93(s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 509。

40

【0496】

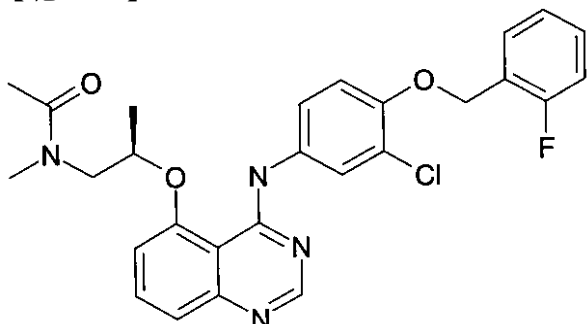
50

実施例 5 3

N-((2R)-2-{[4-(3-クロロ-4-(2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ}プロピル)-N-メチルアセトアミド

【0497】

【化70】



10

【0498】

実施例 3 に記載した手順を、N-[(2R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] -N-メチルアセトアミド (実施例 50、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び 2-フルオロベンジルクロリドを使用して繰返して、表題化合物を、72%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.37 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.30 (1H H₂O により不明瞭), 4.20 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 509。

20

【0499】

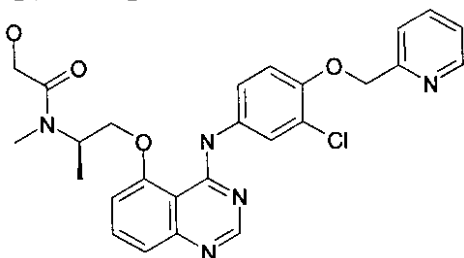
実施例 5 4

N-{ (1R)-2-[(4-{ [3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

30

【0500】

【化71】



40

【0501】

実施例 3 に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及び N-[(1R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) -1-メチルエチル] -2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、8%の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.19 (d, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.87-4.26 (m, 3H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.11-5.22 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.58 (s, 1H); 質量スペクトル

50

MH⁺ 508.3。

【0502】

出発物質として使用したN-[(1R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

実施例3（出発物質の製造）に記載した手順を、(2R)-2-(メチルアミノ)プロパン-1-オール（Becker et al., J. Chem. Soc. 1957, 858に記載されているようにして得た）及び2-クロロ-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノール（実施例4.5、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、2-クロロ-4-[(5-{[(2R)-2-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノールを、>100%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.20（d, 3H）, 2.40（s, 3H）, 3.30（m, 1H）, 4.25（dd, 1H）, 4.35（dd, 1H）, 7.00（d, 1H）, 7.10（d, 1H）, 7.30（d, 1H）, 7.60（dd, 1H）, 7.70（t, 1H）, 7.90（d, 1H）, 8.50（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 359.1。

10

【0503】

実施例3（出発物質の製造）に記載した手順を、グリコール酸及び2-クロロ-4-[(5-{[(2R)-2-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノールを使用して繰返して、N-[(1R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを、100%の収率で得た；質量スペクトル MH⁺ 416.9。

20

【0504】

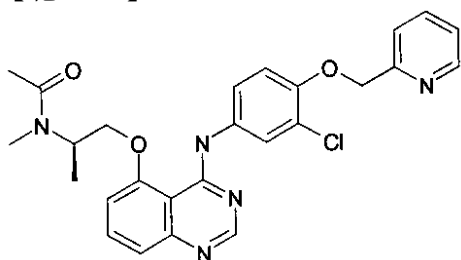
実施例55

N-{(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-N-メチルアセトアミド

【0505】

【化72】

30



【0506】

実施例3に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及びN-[(1R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、7%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.18（d, 3H）, 1.83（s, 3H）, 2.84（s, 3H）, 4.19-4.43（m, 2H）, 5.14-5.24（m, 1H）, 5.30（s, 2H）, 7.16-7.27（m, 2H）, 7.32-7.38（m, 2H）, 7.45-7.50（m, 1H）, 7.58（d, 1H）, 7.72（t, 1H）, 7.87（t, 2H）, 8.43（s, 1H）, 8.59（d, 1H）, 9.53（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 492.3。

40

【0507】

出発物質として使用したN-[(1R)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチ

50

ルアセトアミドは、以下のように製造した：

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、酢酸及び 2-クロロ-4-〔（5-〔（2R）-2-（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノール（実施例 54、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、N-〔（1R）-2-（〔4-〔（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕-N-メチルアセトアミドを、100%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 401。

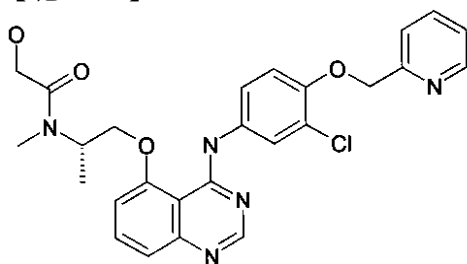
【0508】

実施例 56

N-〔（1S）-2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕-1-メチルエチル〕-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド 10

【0509】

【化73】



20

【0510】

実施例 3に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及び N-〔（1S）-2-（〔4-〔（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、57%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.20（dd, 3H），2.80（d, 3H），3.10（m, 1H），3.80-4.20（m, 2H），4.20-4.50（m, 2H），5.15（m, 1H），5.30（s, 2H），7.20（m, 2H），7.30（m, 2H），7.50（d, 1H），7.60（d, 1H），7.70（m, 1H），7.80-7.95（m, 2H），8.40（d, 1H） 30，8.60（d, 1H），9.60（s, 1H）；質量スペクトル MH^+ 508.2。

【0511】

出発物質として使用した N-〔（1S）-2-（〔4-〔（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、（2S）-2-（メチルアミノ）プロパン-1-オール（Chacchio et al., Tetrahedron, 1995, 51, 5689に記載されているようにして得た）及び 2-クロロ-4-〔（5-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノール（実施例 4.5、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、2-クロロ-4-〔（5-〔（2S）-2-（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノールを、>100%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.20（d, 3H），2.40（s, 3H），3.20（m, 1H），4.15（dd, 1H），4.30（dd, 1H），7.00（d, 1H），7.10（d, 1H），7.30（d, 1H），7.60（dd, 1H），7.70（t, 1H），8.00（d, 1H），8.50（s, 1H）；質量スペクトル MH^+ 359.4。 40

【0512】

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、グリコール酸及び 2-クロロ-4-〔（5-〔〔（2S）-2-（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノール 50

アミノ] フェノールを使用して繰返して、N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドを、48%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 417.3。

【0513】

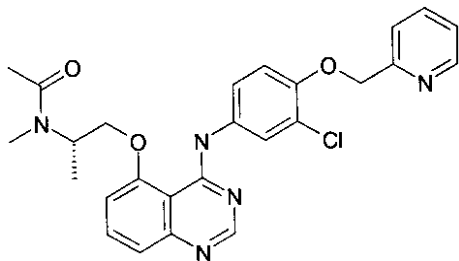
実施例 57

N-[(1S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ]-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミド

【0514】

10

【化74】



【0515】

実施例 3 に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及び N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、34%の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆, 373 K) 1.20 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 492.2。

20

【0516】

出発物質として使用した N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

30

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、酢酸及び 2-クロロ-4-[(5-{[(2S)-2-(メチルアミノ) プロピル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] フェノール (実施例 56、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを、27%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 401.3。

【0517】

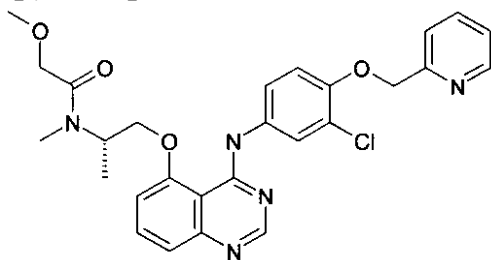
実施例 58

N-[(1S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ]-1-メチルエチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

40

【0518】

【化 7 5】



【0 5 1 9】

実施例 3 に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及び N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、39%の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆, 373 K) 1.20 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 522.2。

【0 5 2 0】

出発物質として使用した N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミドは、以下のようにして得た：

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、メトキシ酢酸及び 2-クロロ-4-[(5-{[(2S)-2-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノール (実施例 56、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミドを、49%の収率で得た；質量スペクトル MH⁺ 429.2。

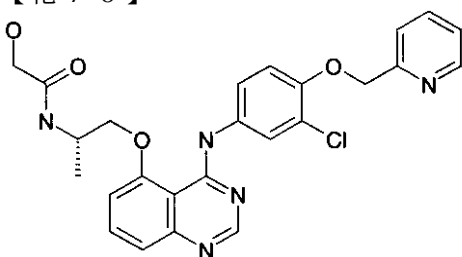
【0 5 2 1】

実施例 59

N-[(1S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシアセトアミド

【0 5 2 2】

【化 7 6】



【0 5 2 3】

実施例 3 に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及び N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、57%の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.23 (d, 3H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.24-4.36 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (t, 1H), 7.13-7.23 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 7.35 (t, 2H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.56–7.59 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.99–8.02 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 493.95。

【0524】

出発物質として使用したN-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシアセトアミドは、以下のように製造した：

実施例3(出発物質の製造)に記載した手順を、(2S)-2-アミノプロパン-1-オール及び2-クロロ-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノール(実施例4.5、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、4-[(5-{[(2S)-2-アミノプロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-2-クロロフェノールを、54%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d6)；1.30 (d, 3H), 3.30 (bs, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 345.1。

10

【0525】

実施例3(出発物質の製造)に記載した手順を、グリコール酸及び4-[(5-{[(2S)-2-アミノプロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]-2-クロロフェノールを使用して繰返して、N-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシアセトアミドを、73%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 403.0。

20

【0526】

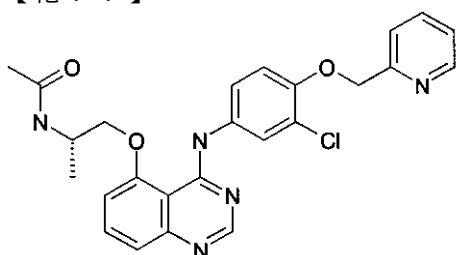
実施例60

N-{(1S)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【0527】

【化77】

30



【0528】

実施例3に記載した手順を、塩化ピコリル塩酸塩及びN-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、63%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d6) 1.21 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 4.12–4.30 (m, 2H), 4.33–4.43 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.15–7.25 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.51–7.59 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 478.0。

40

【0529】

出発物質として使用したN-[(1S)-2-({4-[(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミ

50

ドは、以下のように製造した：

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、酢酸及び 4-〔（5-〔（2S）-2-アミノプロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕-2-クロロフェノール（実施例 59、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、N-〔（1S）-2-（〔4-〔（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕アセトアミドを、>100%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 387.0。

【0530】

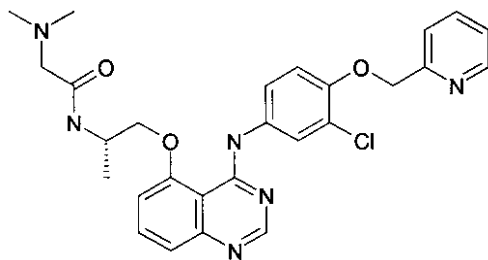
実施例 61

N^1 -〔（1S）-2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕-1-メチルエチル〕- N^2 ， N^2 -ジメチルグリシンアミド

10

【0531】

【化78】



20

【0532】

実施例 1に記載した手順を、N，N-ジメチルグリシン及び 5-〔〔（2S）-2-アミノプロピル〕オキシ〕-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミンを使用して繰返して、表題化合物を、42%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.21（d，3H），2.05（s，6H），2.60-2.80（m，2H），4.20-4.40（m，2H），4.40-4.60（m，1H），5.30（s，2H），7.15（m，1H），7.22（m，1H），7.35（m，2H），7.54（m，2H），7.70（t，1H），7.90（t，1H），7.98（m，2H），8.48（s，1H），8.59（d，1H），9.76（s，1H）；質量スペクトル MH^+ 521.4。

30

【0533】

出発物質として使用した 5-〔〔（2S）-2-アミノプロピル〕オキシ〕-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

実施例 2.4（出発物質の製造）に記載した手順を、（2S）-2-アミノプロパン-1-オール及び N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕-5-フルオロキナゾリン-4-アミン（実施例 1、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、5-〔〔（2S）-2-アミノプロピル〕オキシ〕-N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕キナゾリン-4-アミンを、51%の収率で得た；質量スペクトル MH^+ 436.4。

40

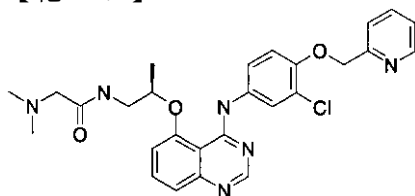
【0534】

実施例 62

N^1 -〔（2R）-2-〔（4-〔〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕プロピル〕- N^2 ， N^2 -ジメチルグリシンアミド

【0535】

【化 79】



【0536】

実施例 3 に記載した手順を、 $N^1 - [(2R) - 2 - (\{4 - [(3\text{-クロロ-4-ヒドロキシフェニル})アミノ]キナゾリン-5-イル\}オキシ)プロピル] - N^2$, N^2 -ジメチルグリシンアミド及び塩化ピコリル塩酸塩を使用して繰返して、表題化合物を、59%の収率で得た；NMRスペクトル ($CDCl_3$) 1.47 (d, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.88 (s, 2H), 3.50-3.63 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 4.76-4.90 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.52-7.72 (m, 4H), 7.90 (d, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.82 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 521.0。

【0537】

出発物質として使用した $N^1 - [(2R) - 2 - (\{4 - [(3\text{-クロロ-4-ヒドロキシフェニル})アミノ]キナゾリン-5-イル\}オキシ)プロピル] - N^2$, N^2 -ジメチルグリシンアミドは、以下のように製造した：

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、4-(5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-クロロフェノール (実施例 4. 4、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び N, N-ジメチルグリシンを使用して繰返して、 $N^1 - [(2R) - 2 - (\{4 - [(3\text{-クロロ-4-ヒドロキシフェニル})アミノ]キナゾリン-5-イル\}オキシ)プロピル] - N^2$, N^2 -ジメチルグリシンアミドアミドを、11%の収率で得た；NMRスペクトル ($CDCl_3$) 1.46 (d, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.84 (d, 2H), 3.52-3.75 (m, 2H), 4.77-4.89 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 430.0。

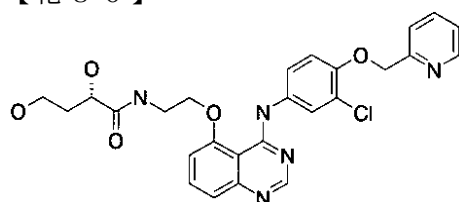
【0538】

実施例 63

(2S)-N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

【0539】

【化 80】



【0540】

5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン (実施例 2. 6、出発物質の製造に記載したようにして得た、0.5g、1.19mmol) を、キシレン (20ml) 中で、これが溶解するまで 130℃ で加熱した。(S)-(-)-α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトン (0

10

20

30

40

50

． 10 ml、1.13 mmol)を加え、そして混合物を130℃で3時間攪拌した。更に (S) - (-) - α - ヒドロキシ - γ - ブチロラクトン (0.05 ml、0.66 mmol)を加え、そして混合物を更に2時間加熱した。得られた沈殿物を混合物が熱いうちに濾過して取出し、ジエチルエーテル (3×10 ml)で洗浄し、そして乾燥して、表題化合物を、固体 (430 mg、69%)として得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.38-1.55 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14-8.25 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 523.9。

10

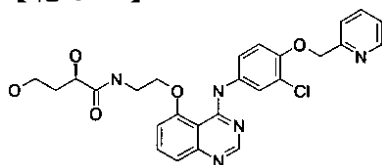
【0541】

実施例64

(2R) - N - {2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル} - 2, 4 - ジヒドロキシブタンアミド

【0542】

【化81】



20

【0543】

実施例63に記載した手順を、5 - (2 - アミノエトキシ) - N - [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] キナゾリン - 4 - アミン (実施例2.6、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (R) - (+) - α - ヒドロキシ - γ - ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、55%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.38-1.55 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14-8.25 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 523.9。

30

【0544】

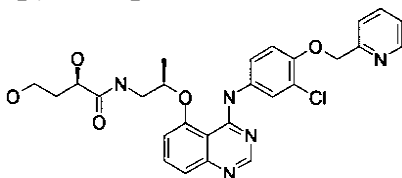
実施例65

(2R) - N - {(2R) - 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン - 5 - イル) オキシ] プロピル} - 2, 4 - ジヒドロキシブタンアミド

40

【0545】

【化82】



【0546】

実施例63に記載した手順を、5 - [(1R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエトキシ] -

50

N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミン及び(R)-(+)- α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、54%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 1.43-1.57(m, 3H), 1.71-1.86(m, 1H), 3.33-3.53(m, 3H), 3.65-3.79(m, 1H), 3.88-4.00(m, 1H), 4.36(t, 1H), 4.85-4.96(m, 1H), 5.29(s, 2H), 5.45(d, 1H), 7.24(d, 2H), 7.28-7.41(m, 2H), 7.59(t, 2H), 7.71(t, 1H), 7.87(t, 1H), 8.10-8.21(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.59(d, 1H), 9.99(s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 537.9。

10

【0547】

出発物質として使用した5-〔(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

ベンズアルデヒド(1.46ml、14.3mmol)を、4-〔{5-〔(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ〕キナゾリン-4-イル}アミノ〕-2-クロロフェノール(実施例4.4、出発物質の製造に記載したようにして得た、4.5g、13.08mmol)のDMF(50ml)中の溶液に加え、そして混合物を20分間攪拌した。炭酸カリウム(7.23g、52.32mmol)、塩化ピコリル塩酸塩(2.57g、15.70mmol)及び1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン(18-クラウン-6/触媒量)を加え、そして反応混合物を激しく16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を水(250ml)中で攪拌し、そして沈殿した固体を濾過して取出した。固体を1MのHCl(150ml)中に溶解し、そして溶液を酢酸エチル(3×50ml)で洗浄した。水相を2MのNaOHで塩基性化し、そして得られた沈殿物を濾過して取出して、5-〔(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミン(5.69g、100%)を得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 2.88-3.05(m, 2H), 4.74-4.86(m, 1H), 5.28(s, 2H), 7.14-7.25(m, 2H), 7.30(d, 1H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.57(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.70(dt, 1H), 7.87(dt, 1H), 8.20(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.56-8.61(m, 1H)。

20

30

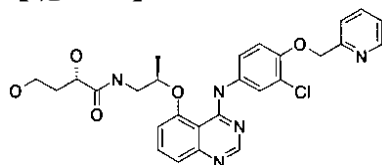
【0548】

実施例66

(2S)-N-〔(2R)-2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕プロピル〕-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

【0549】

【化83】



40

【0550】

実施例63に記載した手順を、5-〔(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ〕-N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕キナゾリン-4-アミン(実施例65、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び(S)-(-)- α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、78%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.31-1.47(m, 4H), 1.64

50

− 1.77 (m, 1H), 3.33–3.50 (m, 3H), 3.71–3.84 (m, 1H), 3.90–4.00 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.87–4.98 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 2H), 7.54–7.64 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.10–8.21 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 537.9。

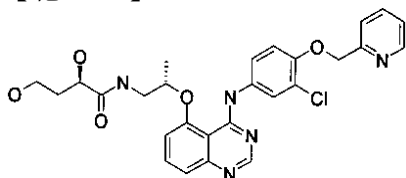
【0551】

実施例 67

(2R)−N−{(2S)−2−[(4−{[3−クロロ−4−(ピリジン−2−イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン−5−イル)オキシ]プロピル}−2,4−ジヒドロキシブタンアミド 10

【0552】

【化84】



【0553】

実施例 63 に記載した手順を、5−[(1S)−2−アミノ−1−メチルエトキシ]−N−[3−クロロ−4−(ピリジン−2−イルメトキシ)フェニル]キナゾリン−4−アミン (実施例 36、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (R)−(+)-α−ヒドロキシ−γ−ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、62% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.31–1.47 (m, 4H), 1.64–1.77 (m, 1H), 3.33–3.50 (m, 3H), 3.71–3.84 (m, 1H), 3.90–4.00 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.87–4.98 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.28–7.40 (m, 2H), 7.54–7.64 (m, 2H), 7.87 (dt, 1H), 8.10–8.21 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 537.9。 20 30

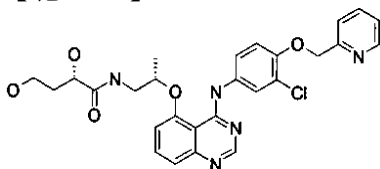
【0554】

実施例 68

(2S)−N−{(2S)−2−[(4−{[3−クロロ−4−(ピリジン−2−イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン−5−イル)オキシ]プロピル}−2,4−ジヒドロキシブタンアミド

【0555】

【化85】



【0556】

実施例 63 に記載した手順を、5−[(1S)−2−アミノ−1−メチルエトキシ]−N−[3−クロロ−4−(ピリジン−2−イルメトキシ)フェニル]キナゾリン−4−アミン (実施例 36、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (S)−(−)-α−ヒドロキシ−γ−ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、60% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 1.43–1.57 (m, 3H), 1.71–1.86 (m, 1H), 3.33–3.53 (m, 3H), 3.65–3.79 (m, 1H), 3.88–4.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H) 40 50

), 4.85–4.96 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.45 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.28–7.41 (m, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 8.10–8.21 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.99 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 537.9。

【0557】

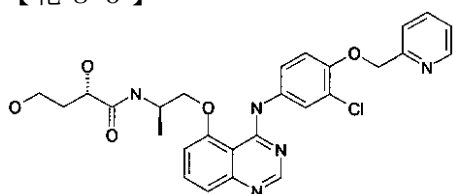
実施例69

(2S)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

10

【0558】

【化86】



【0559】

実施例63に記載した手順を、5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例2.4、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び(S)-(-)-α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、79%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ 400MHz) 1.24 (d, 3H), 1.30–1.41 (m, 1H), 1.63–1.74 (m, 1H), 3.32–3.46 (m, 2H), 3.91–3.98 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.31 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.47–4.57 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.43 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31–7.41 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61 (d, 1H) 9.79 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 538.0。

20

30

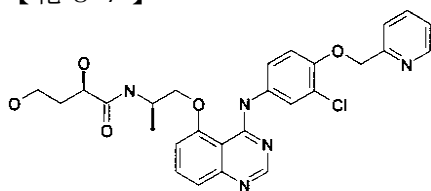
【0560】

実施例70

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

【0561】

【化87】



40

【0562】

実施例63に記載した手順を、5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例2.4、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び(R)-(+)-α-ヒドロキシ-γ-ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、77%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H), 1.46–1.60

50

(m, 1H), 1.72–1.86 (m, 1H), 3.38–3.51 (m, 2H), 3.83–3.93 (m, 1H), 4.20–4.40 (m, 3H), 4.42–4.55 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 538.0。

【0563】

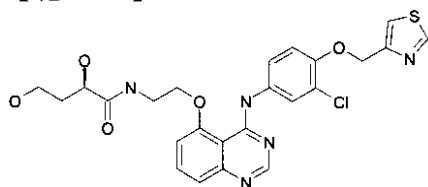
実施例 71

(2R)-N-{2-[(4-{ [3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

10

【0564】

【化88】



【0565】

実施例 63 に記載した手順を、5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン及び(R)-(+)- α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、69%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ 400MHz) 1.44–1.55 (m, 1H), 1.73–1.85 (m, 1H), 3.41–3.52 (m, 2H), 3.65–3.77 (m, 2H), 3.93–4.02 (m, 1H), 4.31–4.48 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 529.9

20

30

【0566】

出発物質として使用した5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンは、以下のよう

に製造した：

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、2-クロロ-4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]フェノール(実施例 4.5、出発物質の製造に記載したようにして得た)及びエタノールアミンを使用して繰返して、4-{ [5-(2-アミノエトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-2-クロロフェノールを、84%の収率で得た。NMRスペクトル(DMSO-d₆) 3.12 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.47 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 331.0。

40

【0567】

実施例 65 (出発物質の製造) に記載した手順を、4-{ [5-(2-アミノエトキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-2-クロロフェノール及び4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール塩酸塩を使用して繰返して、5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミンを、91%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ 400MHz) 3.02–3.19 (bs, 2H), 4.22–4.36 (m, 2H), 5.33 (s, 2

50

H), 7.14 (d, 1H), 7.27–7.40 (m, 2H), 7.67–7.86 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H) (3個の交換可能物); 質量スペクトル MH^+ 427.9。

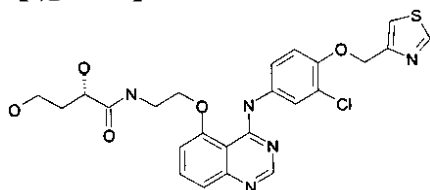
【0568】

実施例72

(2S)-N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

【0569】

【化89】



10

【0570】

実施例63に記載した手順を、5-(2-アミノエトキシ)-N-[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例71、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び(S)-(-)- α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、66%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ 400MHz) 1.44–1.55 (m, 1H), 1.73–1.85 (m, 1H), 3.41–3.52 (m, 2H), 3.65–3.77 (m, 2H), 3.93–4.02 (m, 1H), 4.31–4.48 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 529.9。

20

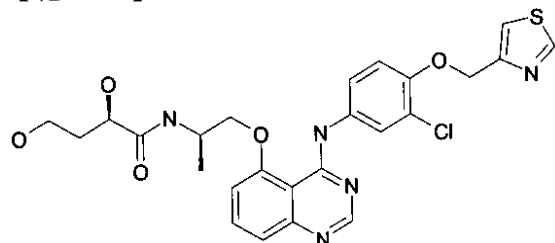
【0571】

実施例73

(2R)-N-{(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル}-2,4-ジヒドロキシブタンアミド

【0572】

【化90】



40

【0573】

実施例63に記載した手順を、5-{[(2R)-2-アミノプロピル]オキシ}-N-[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン及び(R)-(+)- α -ヒドロキシ- γ -ブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、73%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H), 1.46–1.61 (m, 1H), 1.72–1.87 (m, 1H), 3.40–3.54 (m, 2H), 3.84–3.97 (m, 1H), 4.19–4.41 (m, 3H), 4.42–4.58 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.40 (

50

d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25–7.38 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92–8.05 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 543.9。

【0574】

出発物質として使用した5- {[(2R)-2-アミノプロピル] オキシ} -N-[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

実施例3 (出発物質の製造) に記載した手順を、2-クロロ-4- [(5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ] フェノール (実施例4. 5、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (2R)-2-アミノプロパン-1-オールを使用して繰返して、4- [(5- {[(2R)-2-アミノプロピル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] -2-クロロフェノールを、100%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.16 (d, 3H), 3.29–3.44 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H) (4個の交換可能物)；質量スペクトル MH^+ 344.9。

【0575】

実施例65 (出発物質の製造) に記載した手順を、4- [(5- {[(2R)-2-アミノプロピル] オキシ} キナゾリン-4-イル) アミノ] -2-クロロフェノール及び4-(クロロメチル)-1, 3-チアゾール塩酸塩を使用して繰返して、5- {[(2R)-2-アミノプロピル] オキシ} -N-[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミンを、65%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.17 (d, 3H), 3.33–3.45 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.67–7.82 (m, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.14 (d, 1H)；質量スペクトル MH^+ 441.9。

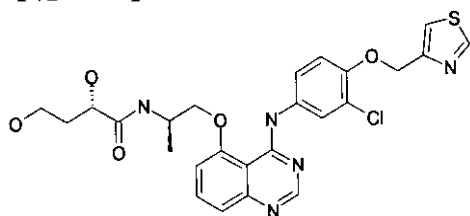
【0576】

実施例74

(2S)-N-{ (1R)-2- [(4- { [3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] -1-メチルエチル} -2, 4-ジヒドロキシブタンアミド

【0577】

【化91】



【0578】

実施例63に記載した手順を、5- {[(2R)-2-アミノプロピル] オキシ} -N-[3-クロロ-4-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] キナゾリン-4-アミン (実施例73、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び (S)-(-)-α-ヒドロキシ-γ-ブチロラク톤を使用して繰返して、表題化合物を、58%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.23 (d, 3H), 1.27–1.40 (m, 1H), 1.60–1.62 (m, 1H), 3.33–3.46 (m, 2H), 3.87–3.97 (m, 1H), 4.19–4.41 (m, 3H), 4.42–4.58 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.40 (d, 1H), 7.14 (d,

1 H), 7.25–7.38 (m, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.72 (t, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.92–8.05 (m, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 9.14 (d, 1 H), 9.75 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 543.9。

【0579】

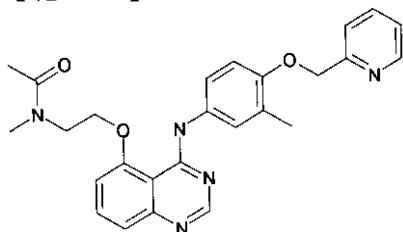
実施例 75

N-メチル-N- {2- [(4- { [3-メチル-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド

【0580】

【化92】

10



【0581】

実施例 3 に記載した手順を、2- (クロロメチル) ピリジン及び N- [2- ({4- [(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] -N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 11% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.94 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.88 (t, 2 H), 4.46 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 9.63 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 458。

【0582】

出発物質として使用した N- [2- ({4- [(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] -N-メチルアセトアミドは、以下のよう

30

に製造した:
実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、酢酸及び 2-メチル-4- ({5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-イル} アミノ) フェノール (実施例 3、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、N- [2- ({4- [(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] -N-メチルアセトアミドを、明るい褐色の固体として 100% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.90 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.92 (t, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 367。

40

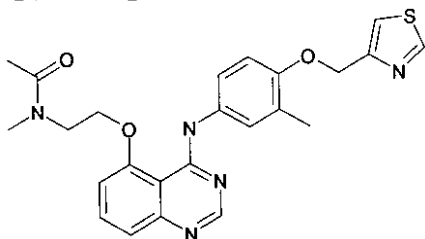
【0583】

実施例 76

N-メチル-N- {2- [(4- { [3-メチル-4- (1,3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド

【0584】

【化 9 3】



【0 5 8 5】

実施例 3 に記載した手順を、4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及び N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミド (実施例 75、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、オフホワイト色の固体として 5% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.94 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.63 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 464。

10

【0 5 8 6】

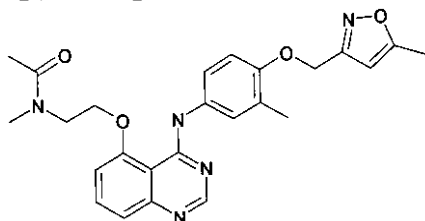
20

実施例 77

N-メチル-N-(2-{ [4-({3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド

【0 5 8 7】

【化 9 4】



30

【0 5 8 8】

実施例 3 に記載した手順を、3-(クロロメチル)-5-メチルイソオキサゾール及び N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミド (実施例 75、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 14% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.95 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.47 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 462。

40

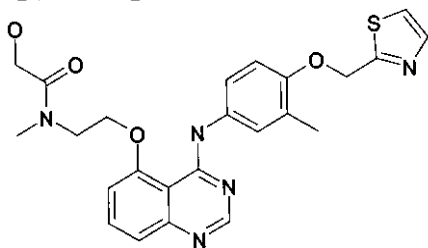
【0 5 8 9】

実施例 78

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{2-[(4-{ [3-メチル-4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド

【0 5 9 0】

【化 9 5】



【 0 5 9 1 】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)-1, 3-チアゾール及び 2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル]-N-メチルアセトアミド(実施例 3、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 38% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 2.27 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 480。

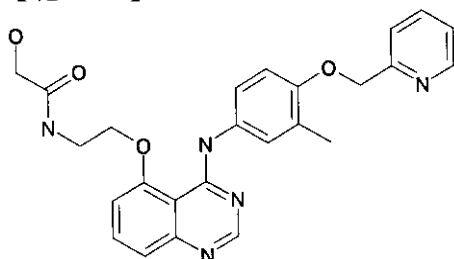
【 0 5 9 2 】

实施例 79

2-ヒドロキシ-N-〔2-〔(4-〔3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕アセトアミド

【 0 5 9 3 】

【化 9 6】



【 0 5 9 4 】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)ピリジン及び2-ヒドロキシ-N-[2-(4-[4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ)エチル]アセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、黄色の固体として27%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.85 (td, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.75 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 460。

【 0 5 9 5 】

出発物質として使用した 2-ヒドロキシ-N-[2-({ 4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] アセトアミドは、以下のように製造した：

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、エタノールアミン及び 4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]-2-メチルフェノール（実施例 3、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、4-{[5-(2-アミノエトキ 50

シ) キナゾリン-4-イル] アミノ} - 2-メチルフェノールを、灰色の固体として 23 %の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 3.09 (d, 2H), 3.28 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.31 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 311。

【0596】

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、グリコール酸及び 4- { [5- (2-アミノエトキシ) キナゾリン-4-イル] アミノ} - 2-メチルフェノールを使用して繰返して、2-ヒドロキシ-N- [2- ({4- [(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] アセトアミドを、明るい褐色の固体として 58 %の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 2.16 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.76 (d, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.90 (t, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.55 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 369。

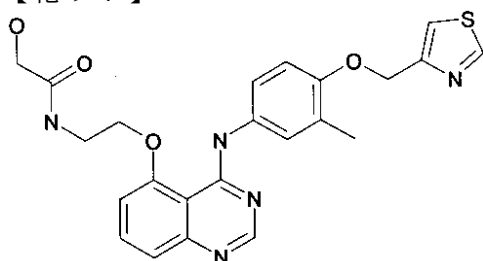
【0597】

実施例 80

2-ヒドロキシ-N- {2- [(4- { [3-メチル-4- (1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} アセトアミド

【0598】

【化 97】



【0599】

実施例 3 に記載した手順を、4- (クロロメチル) - 1, 3-チアゾール及び 2-ヒドロキシ-N- [2- ({4- [(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) エチル] アセトアミド (実施例 79、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、黄色の固体として 21 %の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 2.20 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.38 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.49 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.77 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 466。

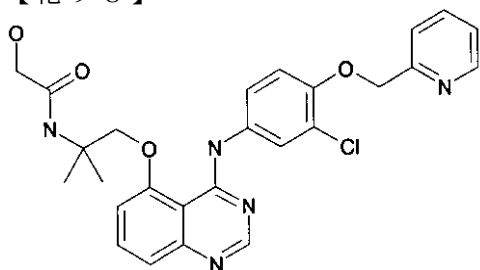
【0600】

実施例 81

N- {2- [(4- { [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] - 1, 1-ジメチルエチル} - 2-ヒドロキシアセトアミド

【0601】

【化 98】



【0602】

10

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)ピリジン及び2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1, 1-ジメチルエチル] アセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として16%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.46 (s, 6H), 3.72 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.87 (td, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 508。

【0603】

20

出発物質として使用した2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1, 1-ジメチルエチル] アセトアミドは、以下のように製造した：

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール及び4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ] -2-メチルフェノール (実施例 3、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、4-{ [5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ) キナゾリン-4-イル] アミノ} -2-メチルフェノールを、白色の固体として78%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.34 (s, 6H), 4.23 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 360。

30

【0604】

実施例 3 (出発物質の製造) に記載した手順を、グリコール酸及び4-{ [5-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ) キナゾリン-4-イル] アミノ} -2-メチルフェノールを使用して繰返して、2-ヒドロキシ-N-[2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ)-1, 1-ジメチルエチル] アセトアミドを、明るい褐色の固体として53%の収率で得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.47 (s, 6H), 3.69 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.67 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 417。

40

【0605】

実施例 82

2-ヒドロキシ-N-{ (2R) -2-[(4-{ [3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミノ} キナゾリン-5-イル) オキシ] プロピル} アセトアミド

【0606】

CC1=CC=C(C=C1)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3OC4C(C)C(=O)NCC5=CC=CC=C5

10

20

出発物質として使用した 2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]アセトアミドは、以下のように製造した：

30

40

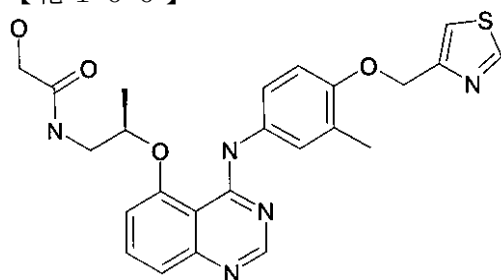
实施例 8 3

50

} アセトアミド

【0611】

【化100】



10

【0612】

実施例3に記載した手順を、4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及び2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] アセトアミド (実施例82、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として13%の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.71 (dt, 1H), 3.79 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.95 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 480。

20

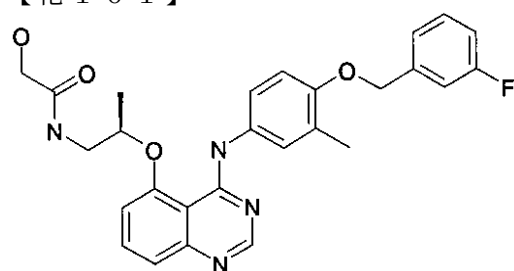
【0613】

実施例84

N-[(2R)-2-{ [4-({4-[(3-フルオロベンジル) オキシ] -3-メチルフェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル] -2-ヒドロキシアセトアミド

【0614】

【化101】



30

【0615】

実施例3に記載した手順を、1-(クロロメチル)-3-フルオロベンゼン及び2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル) アミノ] キナゾリン-5-イル} オキシ) プロピル] アセトアミド (実施例82、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、明るい黄色の固体として25%の収率で得た; NMRスペクトル (DMSO-d₆) 1.39 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (dt, 1H), 3.72 (dt, 1H), 3.81 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.47 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 491。

40

50

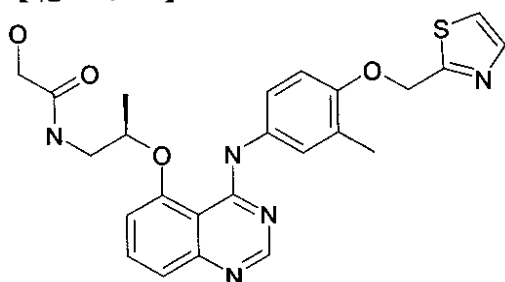
【0616】

実施例 85

2-ヒドロキシ-N-{(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド

【0617】

【化102】



10

【0618】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及び2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]アセトアミド(実施例 82、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、明るい褐色の固体として31%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.39(d, 3H), 2.25(s, 3H), 3.42(dt, 1H), 3.73(m, 1H), 3.79(d, 2H), 4.94(m, 1H), 5.44(s, 2H), 5.47(t, 1H), 7.09(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.69(t, 1H), 7.77(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.16(t, 1H), 8.43(s, 1H), 9.96(s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 480。

20

【0619】

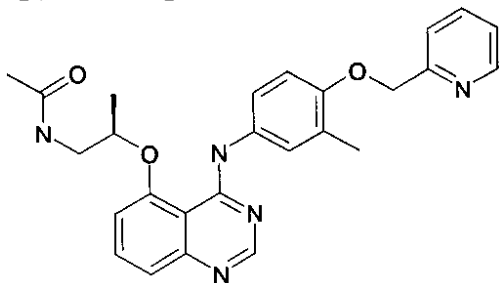
実施例 86

N-{(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド

30

【0620】

【化103】



40

【0621】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)ピリジン及びN-[(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]アセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として43%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41(d, 3H), 1.77(s, 3H), 2.27(s, 3H), 3.41(dt, 1H), 3.58(dt, 1H), 4.87(m, 1H), 5.20(s, 2H), 7.01(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.55(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.69(t, 1H), 7.85(td, 1H), 8.23

50

(t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 458。

【0622】

出発物質として使用したN-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)プロピル]アセトアミドは、以下のように製造した：

実施例3(出発物質の製造)に記載した手順を、酢酸及び4-({5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]キナゾリン-4-イル} アミノ)-2-メチルフェノール(実施例82、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)プロピル]アセトアミドを、生姜色の固体として90%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.62 (dt, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 367。

10

【0623】

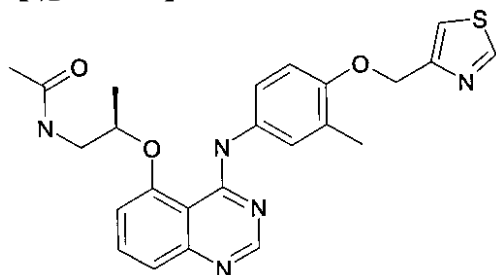
実施例87

N-{(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド

20

【0624】

【化104】



30

【0625】

実施例3に記載した手順を、4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及びN-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)プロピル]アセトアミド(実施例86、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として20%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.41 (dt, 1H), 3.58 (dt, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.96 (s, 1H)；質量スペクトル MH^+ 464。

40

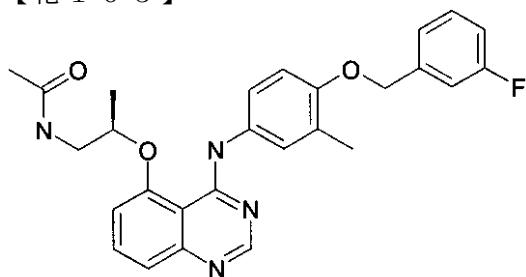
【0626】

実施例88

N-((2R)-2-{ [4-({4-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-3-メチルフェニル} アミノ)キナゾリン-5-イル] オキシ}プロピル)アセトアミド

【0627】

【化 105】



【0628】

10

実施例 3 に記載した手順を、1-(クロロメチル)-3-フルオロベンゼン及びN-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]アセトアミド(実施例 86、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として46%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41(d, 3H), 1.77(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.41(dt, 1H), 3.58(dt, 1H), 4.86(m, 1H), 5.18(s, 2H), 7.01(d, 1H), 7.16(td, 1H), 7.22(d, 1H), 7.30(m, 3H), 7.42(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.68(t, 1H), 8.22(t, 1H), 8.43(s, 1H), 9.95(s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 475。

20

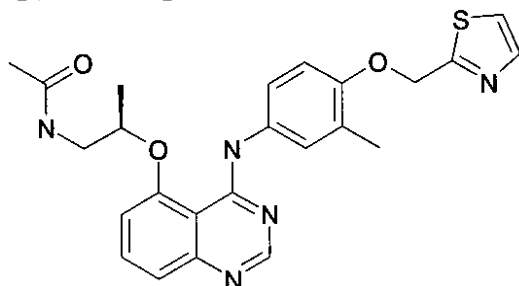
【0629】

実施例 89

N-{(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド

【0630】

【化 106】



30

【0631】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及びN-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]アセトアミド(実施例 86、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、明るい褐色の固体として25%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41(d, 3H), 1.77(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.42(dt, 1H), 3.60(dt, 1H), 4.88(m, 1H), 5.45(s, 2H), 7.11(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.68(t, 1H), 7.76(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.23(t, 1H), 8.43(s, 1H), 9.97(s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 464。

40

【0632】

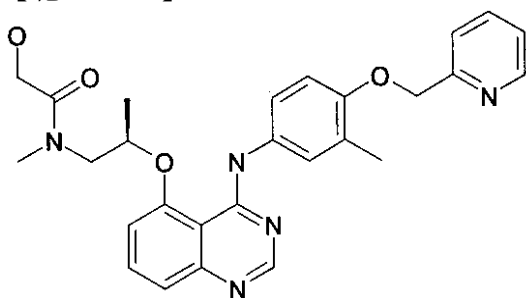
実施例 90

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}アセトアミド

50

【0633】

【化107】



10

【0634】

実施例3に記載した手順を、2-(クロロメチル)ピリジン及び2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、明るい黄色の固体として17%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.43 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.08 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 8.83 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 488

20

【0635】

出発物質として使用した2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

実施例3(出発物質の製造)に記載した手順を、(2R)-1-[アリル(メチル)アミノ]プロパン-2-オール(実施例2.3、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び4-[(5-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ]-2-メチルフェノール(実施例3、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、4-({5-[(1R)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)-2-メチルフェノールを、褐色の油状物として86%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.43 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H), 3.00 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 379。

30

【0636】

実施例2.3(出発物質の製造)に記載した手順を、クロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)及び4-({5-[(1R)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)-2-メチルフェノールを使用して繰返して、2-メチル-4-({5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)-フェノールを、褐色の泡状物として56%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆) 1.41 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 339。

40

【0637】

50

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、グリコール酸及び 2-メチル-4-（{5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-イル}アミノ)フェノールを使用して繰返して、2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-（{4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミドを、オレンジ色の固体として 81% の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 397 10

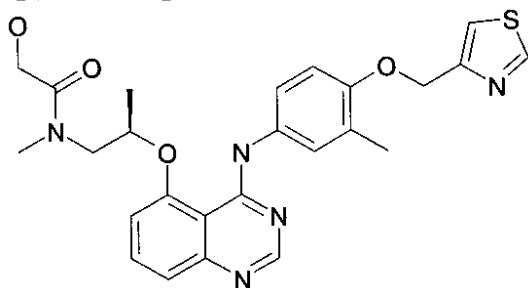
【0638】

実施例 91

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-[(2R)-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]アセトアミド

【0639】

【化108】



20

【0640】

実施例 3に記載した手順を、4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及び 2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-（{4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミド（実施例 90 30、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 41% の収率で得た；NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.43 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.82 (s, 1H)；知る量スペクトル MH⁺ 494。

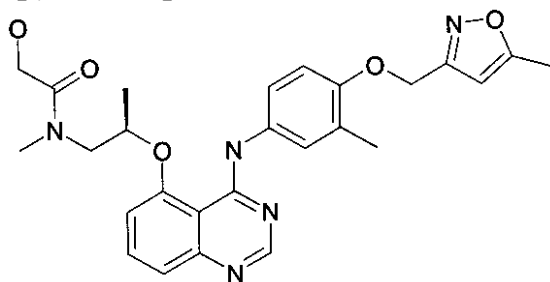
【0641】

実施例 92

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)アセトアミド 40

【0642】

【化 1 0 9】



【0 6 4 3】

10

実施例 3 に記載した手順を、3-(クロロメチル)-5-メチルイソオキサゾール及び 2-ヒドロキシ-N-[(2R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)プロピル]-N-メチルアセトアミド(実施例 90、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 7% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.44 (d, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 5.11 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 492。

20

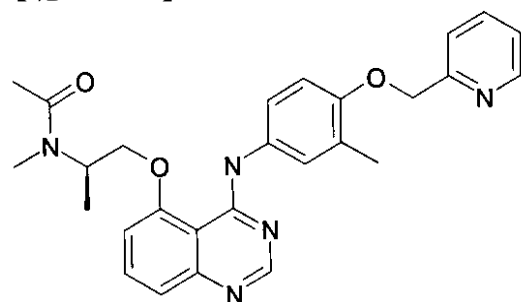
【0 6 4 4】

実施例 9 3

N-メチル-N-[(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル]アセトアミド

【0 6 4 5】

【化 1 1 0】



30

【0 6 4 6】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)ピリジン及び N-[(1R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、明るいベージュ色の固体として 43% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.21 (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.82 (td, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.50 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 472。

40

【0 6 4 7】

出発物質として使用した N-[(1R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した:

50

実施例 3（出発物質の製造）に記載した手順を、（2R）-2-（メチルアミノ）プロパン-1-オール（Becker et al., J. Chem. Soc. 1957, 858に記載されているようにして得た）及び4-〔（5-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ〕-2-メチルフェノール（実施例 3、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、2-メチル-4-〔（5-〔（2R）-2-（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノールを、褐色の固体として80%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆）1.16（d, 3H）, 2.14（s, 3H）, 2.34（s, 3H）, 3.04（m, 1H）, 3.24（bs, 1H）, 4.08（dd, 1H）, 4.25（dd, 1H）, 6.76（d, 1H）, 7.06（d, 1H）, 7.26（d, 1H）, 7.47（d, 1H）, 7.53（dd, 1H）, 7.65（t, 1H）, 8.39（s, 1H）, 9.17（s, 1H）, 10.37（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 339。

【0648】

トリエチルアミン（420 μl）及び2-メチル-4-〔（5-〔（2R）-2-（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕キナゾリン-4-イル）アミノ〕フェノール（450 mg）のDCM（5ml）中の混合物に、塩化アセチル（190 μl）を加えた。反応物を30分間攪拌し、そして次いで水でクエンチし、そしてDCM（×2）で抽出した。残留物を7NのMeOH/NH₃中に溶解し、そして室温で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして水を加えた。混合物をDCM（×2）で抽出し、濾過し、そして次いで溶媒を除去して、N-〔（1R）-2-（〔4-〔（4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕-N-メチルアセトアミドを、ピンク色の泡状物（365 mg、72%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆ 373 K）1.41（d, 3H）, 1.86（s, 3H）, 2.17（s, 3H）, 2.83（s, 3H）, 4.36（m, 2H）, 5.04（m, 1H）, 6.77（d, 1H）, 7.16（d, 1H）, 7.29（m, 3H）, 7.67（t, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.78（s, 1H）, 9.43（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 381。

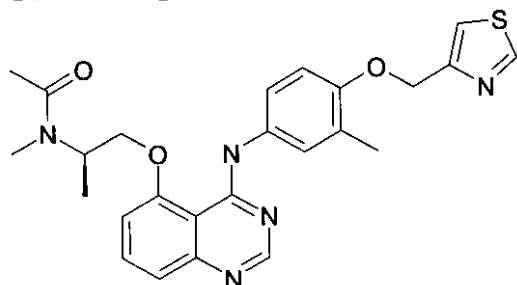
【0649】

実施例 94

N-メチル-N-〔（1R）-1-メチル-2-〔（4-〔〔3-メチル-4-（1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ）フェニル〕アミノ〕キナゾリン-5-イル）オキシ〕エチル〕アセトアミド

【0650】

【化111】



【0651】

実施例 3に記載した手順を、4-（クロロメチル）-1, 3-チアゾール及びN-〔（1R）-2-（〔4-〔（4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル）アミノ〕キナゾリン-5-イル〕オキシ）-1-メチルエチル〕-N-メチルアセトアミド（実施例 93、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として13%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆ 373 K）1.22（d, 3H）, 1.86（s, 3H）, 2.24（s, 3H）, 2.85（s, 3H）, 4.33（m, 1H）, 4.42（t, 1H）, 5.09（m, 1H）, 5.25（s, 2

H), 7.09 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 478。

【0652】

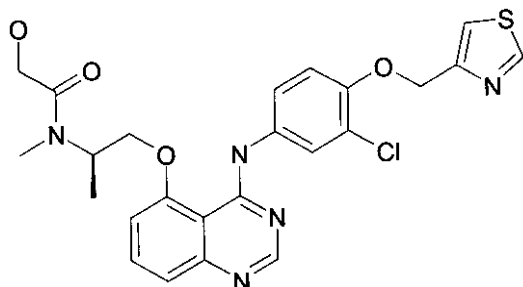
実施例 95

N-[(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド

【0653】

【化112】

10



【0654】

実施例 3 に記載した手順を、4-(クロロメチル)1,3-チアゾール及び N-[(1R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド (実施例 54、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 64% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.25 (d, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 514。

30

【0655】

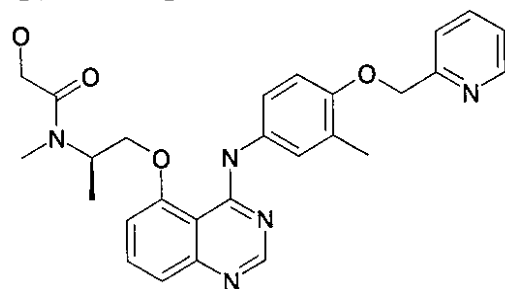
実施例 96

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-[(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル]アセトアミド

【0656】

【化113】

40



【0657】

実施例 3 に記載した手順を、2-(クロロメチル)-ピリジン及び 2-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-[(4-{[4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 15% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.25 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (s,

50

3 H), 3.96 (s, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.44 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.68 (t, 1 H), 7.83 (td, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 9.48 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 488。

【0658】

出発物質として使用した2-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した:

実施例94(出発物質の製造)に記載した手順を、塩化アセトキシアセチル及び2-メチル-4-[(5-{[(2R)-2-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル)アミノ]フェノール(実施例93、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、2-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミドを、オレンジ色の泡状物として75%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ 373K) 1.25 (d, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.45 (t, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 7.67 (t, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 397。

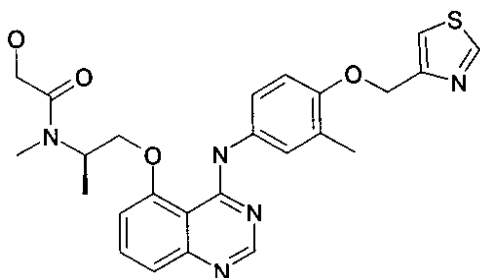
【0659】

実施例97

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-{(1R)-1-メチル-2-[(4-{[3-メチル-4-(1,3-チアゾール-4-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド

【0660】

【化114】



【0661】

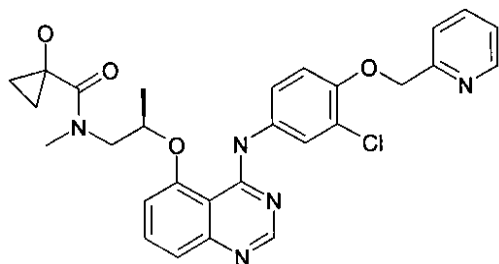
実施例3に記載した手順を、4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール及び2-ヒドロキシ-N-[(1R)-2-({4-[(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アミノ]キナゾリン-5-イル} オキシ)-1-メチルエチル]-N-メチルアセトアミド(実施例96、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、泡状物として29%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ 373K) 1.26 (d, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.35 (m, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 4.95 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H); 質量スペクトル MH^+ 494。

【0662】

実施例98

N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フ

【化 1 1 5】



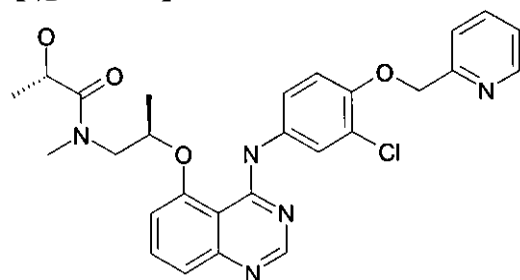
10

実施例 1 に記載した手順を、ヒドロキシ-1-シクロプロパンカルボン酸及び N-〔3-クロロ-4-（ピリジン-2-イルメトキシ）フェニル〕-5-〔（1R）-1-メチル-2-（メチルアミノ）エトキシ〕キナゾリン-4-アミン（実施例 2、3、出発物質の製造に記載したようにして得た）を使用して繰返して、表題化合物を、泡状物として 19% の収率で得た；NMR スペクトル（DMSO-d₆）0.70（s, 4H），1.40（d, 3H），3.23（s, 3H），3.36（m, 1H），4.19（m, 1H），5.15（m, 1H），5.29（s, 2H），6.20（s, 1H），7.24（m, 2H），7.35（m, 2H），7.58（m, 2H），7.71（t, 1H），7.87（dt, 1H），8.09（d, 1H），8.44（s, 1H），8.58（d, 1H），9.86（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 534。

20

(2S)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

【化 1 1 6】



30

実施例 1 に記載した手順を、L- (+) -乳酸及び N- [3-クロロ-4- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] -5- [(1R) -1-メチル-2- (メチルアミノ) エトキシ] キナゾリン-4-アミン (実施例 2. 3、出発物質の製造に記載したようにして得た) を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 35% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1. 07 (d, 3H), 1. 45 (d, 3H), 2. 98 (s, 3H), 3. 22 (m, 1H), 4. 19 (m, 1H), 4. 43 (m, 1H), 5. 15 (m, 1H), 5. 27 (s, 2H), 7. 22 (m, 2H), 7. 35 (m, 2H), 7. 59 (m, 2H), 7. 69 (t, 1H), 7. 84 (dt, 1H), 8. 08 (d, 1H), 8. 47 (s, 1H), 8. 58 (d, 1H), 9. 93 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 522。

40

【 0 6 6 8 】

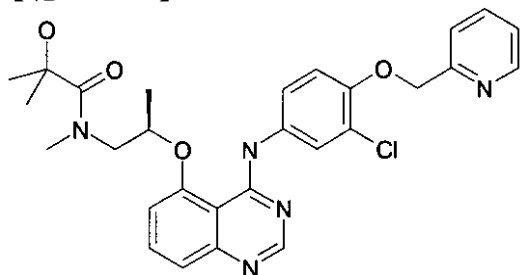
50

実施例 100

N-[(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-2-ヒドロキシ-N,2-ジメチルプロパンアミド

【0669】

【化117】



10

【0670】

実施例 1 に記載した手順を、2-ヒドロキシイソ酪酸及び N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例 2. 3、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 28% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.88 (s, 1H); 質量スペクトル MH⁺ 536。

20

【0671】

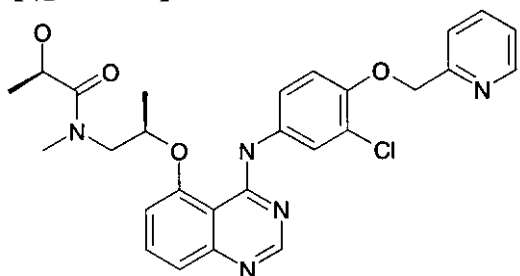
実施例 101

(2R)-N-[(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル]-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

30

【0672】

【化118】



40

【0673】

実施例 1 に記載した手順を、D-(-)-乳酸及び N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例 2. 3、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、白色の固体として 26% の収率で得た; NMR スペクトル (DMSO-d₆ 373 K) 1.15 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.84 (dt, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9

50

・ 90 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 522。

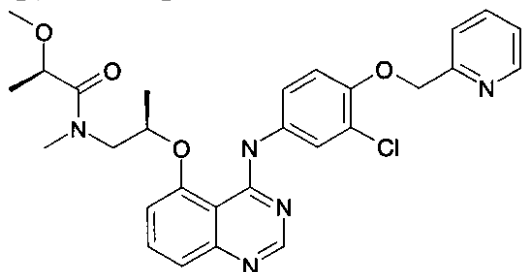
【0674】

実施例102

(2R)-N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

【0675】

【化119】



10

【0676】

実施例1に記載した手順を、(R)-(+)-2-メトキシプロピオン酸及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例2.3、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、褐色のゴム状物として44%の収率で得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ 373K) 1.11 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.17 (q, 1H), 4.26 (dd, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); 質量スペクトル MH^+ 536。

20

【0677】

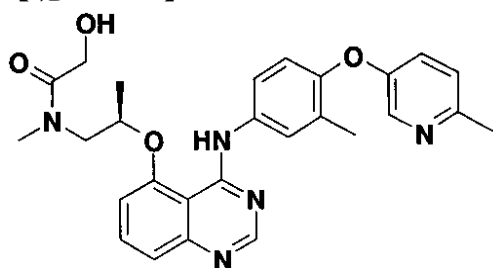
実施例103

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2R)-2-{[4-(3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ}プロピル)アセトアミド

30

【0678】

【化120】



40

【0679】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及び5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを使用して繰返して、表題化合物を、86%の収率で得た; NMRスペクトル(CDCl₃) 1.55 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02

50

(d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); 質量スペクトル: MH^+ 488。

【0680】

出発物質として使用した5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した:

水素化ナトリウム(25.6g、油中の60%の分散物、0.64mol)を、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(70g、0.64mol)のDMA(700ml)中の溶液に、温度を40℃より低く保ちながら分割して加えた。添加の終了時に、混合物を室温で1時間攪拌し、そしてDMA(100ml)中の2-フルオロ-5-ニトロトルエン(91.3g、0.59mol)をゆっくりと加えた。混合物を80℃で3時間攪拌し、そして次いで冷却した。溶媒を真空下で濃縮し、そして残留物を酢酸エチル及び水間に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル中の30%酢酸エチル)によって精製して、2-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(141g、98%)を、油状物として得た; NMRスペクトル(CDCl_3); 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。

【0681】

2-メチル-5-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン(141g、0.58mol)及び炭素上の10%パラジウム(13g)の酢酸エチル(200ml)及びエタノール(700ml)中の混合物を、水素の雰囲気下(1.2bar)で、5時間攪拌した。反応の完結後、混合物を窒素で置換し、そして触媒を濾過して除去した。濾液を乾燥状態まで蒸発して、3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(120.6g、98%)を、白色の固体として得た; 質量スペクトル MH^+ 215。

【0682】

3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(6.42g、30mmol)及びジオキサン中の4Nの塩化水素(7.55ml、30mmol)を、4-クロロ-5-フルオロキナゾリン(5g、27.5mmol; PCT国際特許出願WO200194341、AstraZeneca、に記載のようにして得た)のアセトニトリル(100ml)中の懸濁液に加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。冷却後、沈殿物をアセトニトリルで洗浄した。この沈殿物をDCM及び炭酸水素ナトリウムの5%水溶液間に分配し、そしてpHを8に調節した。有機層を食塩水で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥した。溶媒の蒸発により、5-フルオロ-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(9.3g、94%)を、暗色のゴム状物として得て、これは、静置により結晶化した; NMRスペクトル(CDCl_3); 2.30 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.71 (s, 1H)。

【0683】

水素化ナトリウム(960mg、油中の60%分散物、20mmol)を、(2R)-1-[アリル(メチル)アミノ]プロパン-2-オール(3.87g、30mmol、実施例2.3、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び5-フルオロ-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(3.6g、10mmol)のTHF(25ml)中の氷冷された溶液に分割して加えた。混合物を65℃で24時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で蒸発した。混合物

をDCMで希釈し、そして水及び食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：DCM中の2から4%メタノール）によって精製して、5-[(1R)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ]-N-[3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]キナゾリン-4-アミン(2.4g、51%)を、褐色の油状物として得た；質量スペクトル：MH⁺ 470。

【0684】

5-[(1R)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ]-N-[3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]キナゾリン-4-アミン(2.25g、4.8mmol)及びクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)(463mg、0.48ml)のアセトニトリル-水(17ml：3ml)中の混合物を、還流で3時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で蒸発した。残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：DCM中の2から4%メタノール）によって精製して、5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-[3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]キナゾリン-4-アミン(1.70g、83%)を得た；質量スペクトル：MH⁺ 430。

10

【0685】

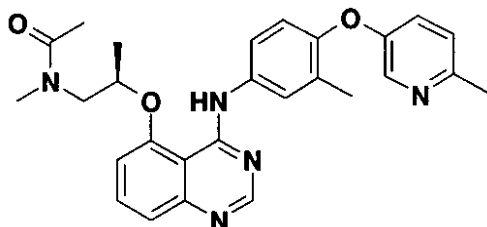
実施例104

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)アセトアミド

20

【0686】

【化121】



30

【0687】

塩化アセチル(24μl、0.33mmol)を、5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-[3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]キナゾリン-4-アミン(129mg、0.30mmol、実施例103、出発物質の製造に記載したようにして得た)及びDIPEA(105μl、0.6mmol)のDCM(5ml)中の溶液に滴下により加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、そしてDCMで希釈した。溶液を水及び食塩水で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：DCM中の2から4%メタノール）によって精製して、表題化合物(84mg、60%)を、淡色の固体として得た；NMRスペクトル(CDCl₃) 1.55(d, 3H), 2.08(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.56(dd, 1H), 3.93(dd, 1H), 5.09(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.12(m, 3H), 7.50(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.62(s, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 472。

40

【0688】

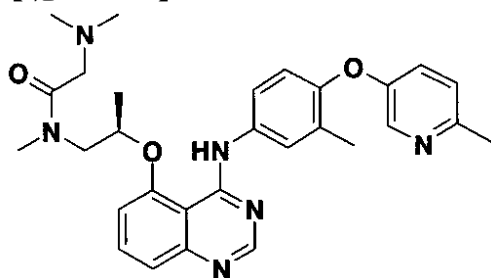
実施例105

N¹, N², N²-トリメチル-N¹-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)グリシンアミド

50

【0689】

【化122】



10

【0690】

塩化クロロアセチル (33 μ l、0.42 mmol) を、5-[(1R)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン (1.72 mg、0.40 mmol、実施例103、出発物質の製造に記載したようにして得た) 及び DIPEA (139 μ l、0.8 mmol) の DCM (2 ml) 中の溶液に滴下により加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。THF (5 ml) を溶液に加え、そしてジメチルアミンを反応混合物中に泡立てた。30分後、溶媒を真空下で蒸発した。混合物をDCMで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (溶離液: DCM中の2から4%の7Nアンモニア-メタノール) によって精製して、表題化合物 (85 mg、41%) を、淡色の固体として得た; NMRスペクトル (CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 5H), 3.54 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 質量スペクトル: MH⁺ 515。

20

【0691】

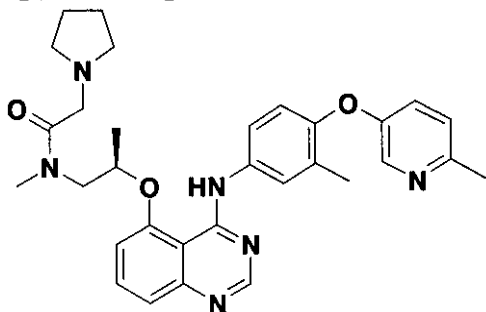
実施例106

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド

30

【0692】

【化123】



40

【0693】

実施例105に記載した手順を、ピロリジン (4当量) をジメチルアミンの代わりに使用して繰返して、表題化合物を、57%の収率で得た; NMRスペクトル (CDCl₃) 1.53 (d, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.55 (m, 7H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64

50

(m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H);
質量スペクトル: MH^+ 541。

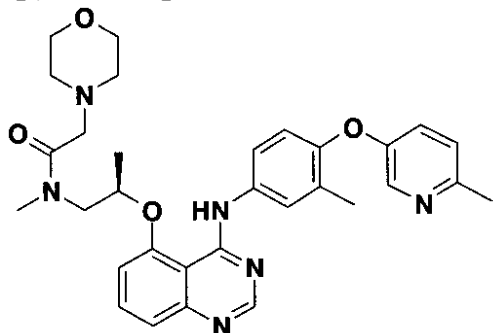
【0694】

実施例107

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル)オキシ}プロピル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド

【0695】

【化124】



10

【0696】

実施例105に記載した手順を、モルホリン(4当量)を、ジメチルアミンの代わりに使用して繰返して、表題化合物を、63%の収率で得た; NMRスペクトル($CDCl_3$) 1.53 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.53 (dd, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.14-7.07 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); 質量スペクトル: MH^+ 557。

20

【0697】

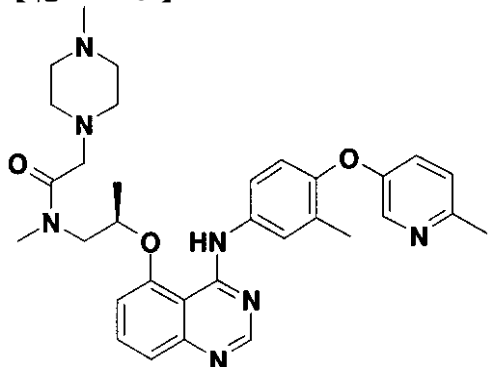
実施例108

N-メチル-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル)オキシ}プロピル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド

30

【0698】

【化125】



40

【0699】

実施例105に記載した手順を、N-メチルピペラジン(4当量)を、ジメチルアミンの代わりに使用して繰返して、表題化合物を、68%の収率で得た; NMRスペクトル($CDCl_3$) 1.53 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.5-2.2 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.54 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 6.92 (d, 1H)

50

, 7.14-7.07 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H); 質量スペクトル: MH^+ 570。

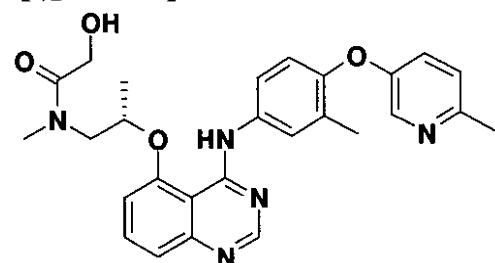
【0700】

実施例109

2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((2S)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)アセトアミド

【0701】

【化126】



10

【0702】

実施例1に記載した手順を、グリコール酸及び5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを使用して繰返して、表題化合物を、46%の収率で得た; NMRスペクトル($CDCl_3$) 1.55 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.59 (dd, 1H), 4.16-4.07 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); 質量スペクトル: MH^+ 488。

20

【0703】

出発物質として使用した5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した:

30

実施例103、出発物質の製造に記載した手順を、(2S)-1-[アリル(メチル)アミノ]プロパン-2-オール(実施例2.3、出発物質の製造中で、R-対掌体のために記載したようにして得た)及び5-フルオロ-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(実施例103、出発物質の製造中に記載したようにして得た)を使用して繰返して、5-{(1S)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ}-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを、92%の収率でゴム状物として得た; 質量スペクトル: MH^+ 470。

40

【0704】

実施例103、出発物質の製造に記載した手順を、5-{(1S)-2-[アリル(メチル)アミノ]-1-メチルエトキシ}-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを使用して繰返して、5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを、56%の収率で得た; 質量スペクトル: MH^+ 430。

【0705】

実施例110

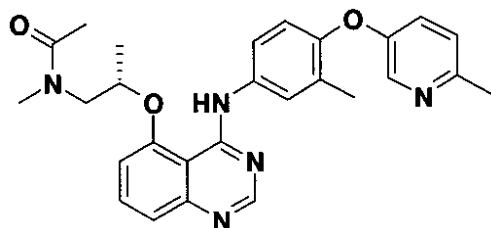
N-メチル-N-((2S)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジ

50

ン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} プロピル) アセトアミド

【0706】

【化127】



10

【0707】

実施例104に記載した手順を、5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(実施例109、出発物質の製造に記載したようにして得た)及び無水酢酸を使用して繰返して、表題化合物を、64%の収率で得た; NMRスペクトル(CDC1₃) 1.55(d, 3H), 2.08(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.56(dd, 1H), 3.93(dd, 1H), 5.09(m, 1H), 6.92(d, 1H), 7.12(m, 3H), 7.50(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.62(s, 1H); 質量スペクトル: MH⁺ 472。

20

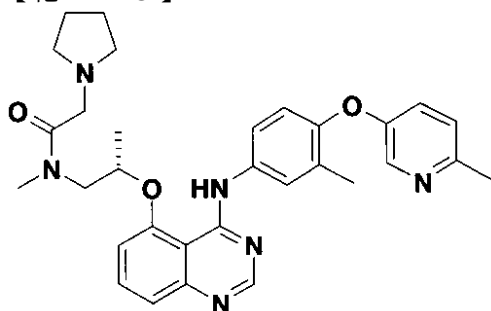
【0708】

実施例111

N-メチル-N-((2S)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド

【0709】

【化128】



30

【0710】

実施例105に記載した手順を、5-[(1S)-1-メチル-2-(メチルアミノ)エトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン(実施例109、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用し、そしてピロリジン(4当量)をジメチルアミンの代わりに使用して繰返して、表題化合物を、51%の収率で得た; NMRスペクトル(CDC1₃) 1.53(d, 3H), 1.75(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.55(m, 7H), 3.13(s, 3H), 3.27(d, 1H), 3.32(d, 1H), 3.57(dd, 1H), 3.92(dd, 1H), 5.11(m, 1H), 6.91(d, 1H), 7.12(m, 3H), 7.46(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.64(m, 1H), 7.72(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.62(s, 1H); 質量スペクトル: MH⁺ 541。

40

【0711】

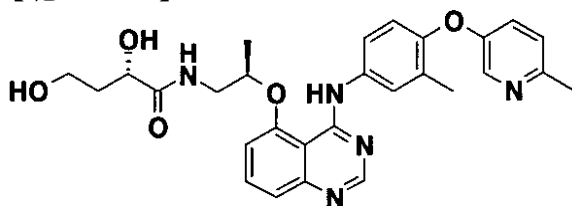
50

実施例 1 1 2

(2S)-2,4-ジヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)ブタンアミド

【0712】

【化129】



10

【0713】

実施例 63 に記載した手順を、5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン及び(S)- α -ヒドロキシブチロラクトンを使用して繰返して、表題化合物を、53%の収率で固体として得た；NMRスペクトル：(CDCl₃) 1.55 (d, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.90-3.65 (m, 4H), 4.21 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 518。

20

【0714】

出発物質として使用した5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンは、以下のように製造した：

実施例 103 (出発物質の製造) に記載した手順を、5-フルオロ-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミン (実施例 103、出発物質の製造中に記載したようにして得た) 及び(2R)-1-アミノプロパン-2-オールを使用して繰返して、5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-{3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}キナゾリン-4-アミンを、77%の収率で得た；質量スペクトル：MH⁺ 416。

30

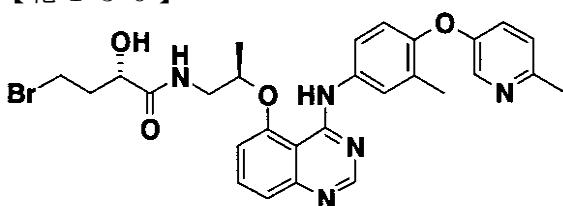
【0715】

実施例 1 1 3

(2S)-4-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)キナゾリン-5-イル]オキシ}プロピル)ブタンアミド

【0716】

【化130】



40

【0717】

トリフェニルホスフィン (650mg、2.5mmol) を、(2S)-2,4-ジヒドロキシ-N-((2R)-2-{[4-({3-メチル-4-[(6-メチルピリジン

50

－３－イル）オキシ］フェニル｝アミノ）キナゾリン－５－イル］オキシ｝プロピル）ブタンアミド（８５６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、実施例１１２に記載したようにして得た）及び四臭化炭素（６５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍｌ）中の溶液に３０分かけて分割して加えた。混合物を一晩室温で撹拌した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：ＤＣＭ中の２％から５％の７Ｎアンモニア－メタノール）によって精製して、表題化合物（７１２ｍｇ、７４％）を、固体として得た；ＮＭＲスペクトル：（ＣＤＣｌ₃）１．５３（ｄ，３Ｈ），２．０７（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｔ，２Ｈ），３．８０－３．６５（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ）；質量スペクトル：ＭＨ⁺ ５８０，５８２。

10

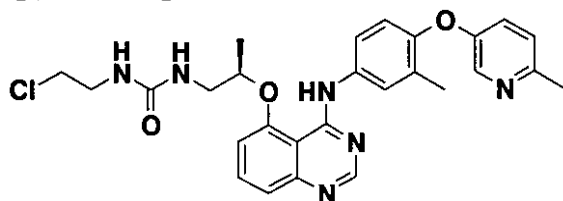
【０７１８】

実施例１１４

N－（２－クロロエチル）－N’－（（２R）－２－｛〔４－（〔３－メチル－４－〔（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ］フェニル｝アミノ）キナゾリン－５－イル］オキシ｝プロピル）尿素

【０７１９】

【化１３１】



20

【０７２０】

イソシアン酸クロロエチル（１１６μｌ、１．３６ｍｍｏｌ）を、５－〔（１R）－２－アミノ－１－メチルエトキシ〕－N－｛３－メチル－４－〔（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ］フェニル｝キナゾリン－４－アミン（５１６ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、実施例１１２、出発物質の製造中に記載したようにして得た）のＤＣＭ（１０ｍｌ）中の氷冷された溶液に滴下により加えた。混合物を０℃で３０分間、そして室温で１時間撹拌した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：ＤＣＭ中の３％から５％の７Ｎアンモニア－メタノール）によって精製して、表題化合物（５８４ｍｇ、７４％）を得た；ＮＭＲスペクトル：（ＣＤＣｌ₃）１．４６（ｄ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），３．４６（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｍ，４Ｈ），４．００（ｍ，１Ｈ），４．７６（ｍ，１Ｈ），６．４０（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｄ，１Ｈ），６．９１（ｄ，１Ｈ），７．０８（ｄ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），７．１８（ｄ，１Ｈ），７．３４（ｔ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ）；質量スペクトル：ＭＨ⁺ ５２１。

30

40

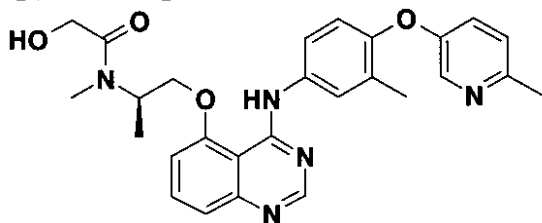
【０７２１】

実施例１１５

２－ヒドロキシ－N－メチル－N－（（１R）－１－メチル－２－｛〔４－（〔３－メチル－４－〔（６－メチルピリジン－３－イル）オキシ］フェニル｝アミノ）キナゾリン－５－イル］オキシ｝エチル）アセトアミド

【０７２２】

【化 1 3 2】



【0 7 2 3】

塩化アセトキシアセチル (70 μ l、0.64 mmol) を、5- { [(2R) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミン (250 mg、0.58 mmol)、トリエチルアミン (97 μ l、0.70 mmol) の DCM (7 ml) 中の氷冷された溶液に滴下により加えた。混合物を室温まで温め、そして2時間攪拌した。真空下の溶媒の蒸発後、残留物をピロリジン (0.50 ml、6 mmol) で希釈し、そして混合物を 65 $^{\circ}$ C で2時間攪拌した。混合物の乾燥状態までの蒸発後、残留物を、水 (5% メタノール及び1% 酢酸を含有) 及びアセトニトリルの混合物 (勾配) で溶出する、分取用 HPLC - MS 系の HPLC カラム (C18、5 ミクロン、直径 19 mm、長さ 100 mm) に注入した。溶媒の蒸発後、固体を DCM で希釈した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥して、表題化合物 (140 mg、49%) を得た；NMR スペクトル：(CDCl₃) 1.34 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.09 (dd, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 488。

【0 7 2 4】

出発物質として使用した 5- { [(2R) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミンは、以下のように製造した：

実施例 103、出発物質の製造に記載した手順を、5-フルオロ - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミン (実施例 103、出発物質の製造中に記載したようにして得た) 及び (2R) - 2 - (メチルアミノ) プロパン - 1 - オール (Becker et al., J. Chem. Soc. 1957, 858 に記載されているようにして得た) を使用して繰返して、5- { [(2R) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミンを、75% の収率で得た；NMR スペクトル：(CDCl₃) 1.30 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 430。

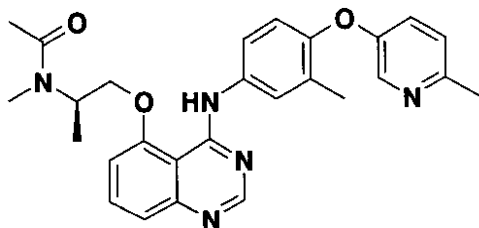
【0 7 2 5】

実施例 116

N - メチル - N - ((1R) - 1 - メチル - 2 - { [4 - ({ 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン - 5 - イル] オキシ } エチル) アセトアミド

【0 7 2 6】

【化 1 3 3】



【0 7 2 7】

無水酢酸（66 μ l、0.70 mmol）を、5- { [(2R) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミン（250 mg、0.58 mmol、実施例 115、出発物質の製造中に記載したようにして得た）及び炭酸カリウム（161 mg、1.16 mmol）のアセトン（10 ml）中の溶液に滴下により加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残留物をDCMで希釈した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（溶離液：DCM中の2から5%の7Nアンモニアメタノール）によって精製して、表題化合物（230 mg、84%）を得た；NMRスペクトル：（CDCl₃）1.28（d, 3H），1.94（s, 3H），2.30（s, 3H），2.53（s, 3H），2.90（s, 3H），4.30 - 4.10（m, 2H），5.38（m, 1H），6.92（m, 2H），7.08（d, 1H），7.14（dd, 1H），7.48（d, 2H），7.53（s, 1H），7.64（t, 1H），8.27（d, 1H） 8.60（s, 1H），9.51（s, 1H）；質量スペクトル：MH⁺ 472。

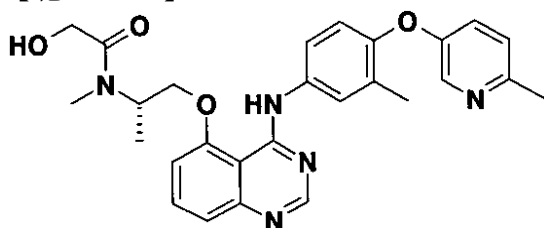
【0 7 2 8】

実施例 117

2 - ヒドロキシ - N - メチル - N - ((1S) - 1 - メチル - 2 - { [4 - ({ 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン - 5 - イル] オキシ } エチル) アセトアミド

【0 7 2 9】

【化 1 3 4】



【0 7 3 0】

実施例 115 に記載した手順を、5- { [(2S) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミンを使用して繰返して、表題化合物を、72%の収率で得た；NMRスペクトル：（CDCl₃）1.34（d, 3H），2.30（s, 3H），2.53（s, 3H），2.79（s, 3H），3.12（m, 1H），3.95（dd, 1H），4.09（dd, 1H），4.30 - 4.15（m, 2H），5.40（m, 1H），6.91（m, 2H），7.09（d, 1H），7.17（dd, 1H），7.38（m, 1H），7.46（s, 1H），7.50（d, 1H），7.64（t, 1H），8.30（d, 1H），8.58（s, 1H），9.36（s, 1H）；質量スペクトル：MH⁺ 488。

【0 7 3 1】

10

20

30

40

50

出発物質として使用した 5- { [(2S) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミンは、以下のように製造した：

実施例 103 (出発物質の製造) に記載した手順を、5 - フルオロ - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミン (実施例 103、出発物質の製造中に記載したようにして得た) 及び (2S) - 2 - (メチルアミノ) プロパン - 1 - オール (Chacchio et al., Tetrahedron, 1995, 51, 5689 に記載されているようにして得た) を使用して繰返して、5 - { [(2S) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミンを、71% の収率で得た；NMR スペクトル：(CDCl₃) 1.30 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 430。

10

【0732】

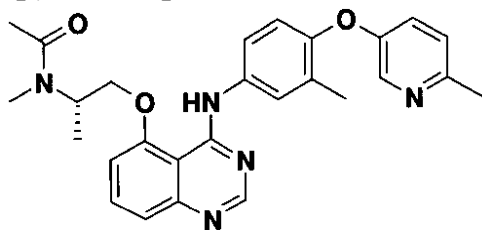
実施例 118

N - メチル - N - ((1S) - 1 - メチル - 2 - { [4 - ({ 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) キナゾリン - 5 - イル] オキシ } エチル) アセトアミド

20

【0733】

【化135】



【0734】

30

実施例 116 に記載した手順を、5 - { [(2S) - 2 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} - N - { 3 - メチル - 4 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] フェニル } キナゾリン - 4 - アミン (実施例 117、出発物質の製造中に記載したようにして得た) 及び無水酢酸を使用して繰返して、表題化合物を、88% の収率で得た；NMR スペクトル：(CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.30 - 4.10 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)；質量スペクトル：MH⁺ 472。

40

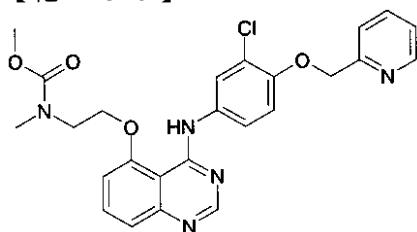
【0735】

実施例 119

{ 2 - [(4 - { [3 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] アミノ } キナゾリン - 5 - イル) オキシ] エチル } メチルカルバミン酸メチル

【0736】

【化 1 3 6】



【0 7 3 7】

N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例1、出発物質の製造に記載したようにして得た、217mg)及びDIPEA(0.2ml)を、DCM(20ml)中で攪拌した。クロロギ酸メチル(0.043ml)をゆっくりと加え、そして得られた溶液を18時間攪拌した。溶液を蒸発し、そして残留物を酢酸エチル中の増加する濃度のメタノール(5-10%)で溶出するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分を蒸発して、油状物を得て、これをアセトニトリルで摩砕して、表題化合物を、固体(43mg、17%)として得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ @ 373K) 2.88(s, 3H), 3.30(s, 3H), 3.75-3.85(t, 2H), 4.35-4.55(bs, 2H), 5.30(s, 2H), 7.10-7.30(m, 2H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.70-7.78(t, 1H), 7.80-7.95(m, 2H), 8.43(bs, 1H), 8.75-8.80(d, 1H), 9.60-9.80(bs, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 494.0。

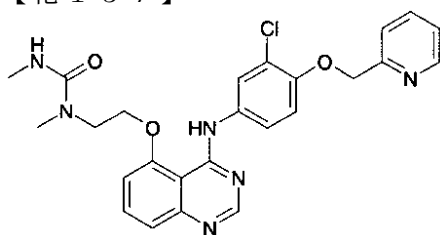
【0 7 3 8】

実施例 1 2 0

N-〔2-〔(4-〔[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ〕キナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N,N'-ジメチル尿素

【0 7 3 9】

【化 1 3 7】



【0 7 4 0】

イソシアヌ酸メチル(0.035ml)を、N-〔3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル〕-5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例1、出発物質の製造に記載したようにして得た、217mg)のDCM(10ml)中の攪拌された溶液にゆっくりと加えた。得られた溶液を2時間攪拌し、そして次いで蒸発した。残留物をアセトニトリルで摩砕し、そして得られた固体をエーテルで洗浄して、表題化合物を、固体(205mg、83%)として得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ @ 373K) 2.85(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.75-3.85(t, 2H), 4.35-4.45(t, 2H), 5.25(s, 2H), 5.90-6.00(bs, 1H), 7.10-7.15(d, 1H), 7.15-7.25(d, 1H), 7.30-7.37(t, 2H), 7.52-7.60(m, 2H), 7.65-7.73(t, 1H), 7.80-7.86(m, 1H), 7.94-7.99(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.55-8.60(d, 1H), 9.80(s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 493.4。

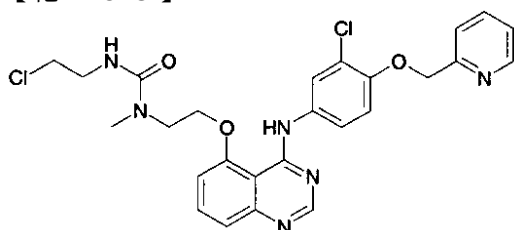
【0741】

実施例121

N'-(2-クロロエチル)-N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチル尿素

【0742】

【化138】



10

【0743】

実施例120に記載した手順を、イソシアン酸2-クロロエチル及びN-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4-アミン(実施例1、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、固体として80%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ @ 373 K) 2.90 (s, 3H), 3.15-3.25 (q, 2H), 3.43-3.50 (t, 2H), 3.75-3.85 (t, 2H), 4.35-4.45 (t, 2H), 5.25, 6.35 (bs, 1H), 7.08-7.13 (d, 1H), 7.13-7.30 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.80-7.90 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55-8.60 (d, 1H), 9.80 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 541.3。

20

【0744】

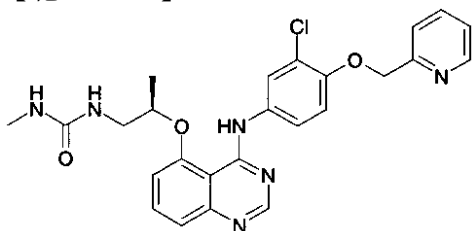
実施例122

N-{(2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-N'-メチル尿素

30

【0745】

【化139】



【0746】

実施例120に記載した手順を、イソシアン酸メチル及び5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例65、出発物質の製造に記載したようにして得た)を使用して繰返して、表題化合物を、固体として43%の収率で得た；NMRスペクトル(DMSO-d₆ @ 373 K) 1.40-1.45 (d, 3H), 2.50-2.55 (d, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.83-4.92 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.55-5.65 (bs, 1H), 6.00-6.10 (bs, 1H), 7.19-7.24 (dd, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.66-7.73 (t, 1H), 7.81-7.88 (dt, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H), 8

40

50

. 48 (s, 1H), 8.55–8.60 (d, 1H), 9.95–10.05 (bs, 1H); 質量スペクトル MH^+ 493.4。

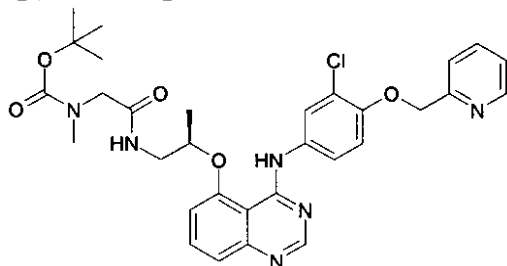
【0747】

実施例123

[(R)-2-{4-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ]キナゾリン-5-イルオキシ}プロピルカルバモイル)メチル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

【0748】

【化140】



10

【0749】

5-[(1R)-2-アミノ-1-メチルエトキシ]-N-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]キナゾリン-4-アミン(実施例65、出発物質の製造に記載したようにして得た、868mg)を、DIPEA(1ml)を伴うDCM(40ml)中で攪拌した。N-(tert-ブトキシカルボニル)サルコシン(400mg)及びHATU(800mg)を加え、そして混合物を18時間攪拌した。揮発性物質を蒸発によって除去し、そして残留物を酢酸エチル中の増加する濃度のメタノール(0–10%)で溶出するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分の蒸発により、表題化合物を、泡状物(0.50g)として得た; NMRスペクトル(DMSO-d₆ @ 373K) 1.10 (s, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.40–1.42 (d, 3), 2.72 (s, 3H), 3.40–3.60 (d, 1H, (H₂Oによって遮蔽), 3.60–3.75 (q, 2H), 3.75–3.80 (d, 1H), 4.90–5.00 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.28–7.34 (q, 2H), 7.34–7.40 (m, 1H), 7.42–7.46 (d, 1H), 7.50–7.62 (m, 2H), 7.85–7.91 (dt, 1H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.24–8.34 (bs, 1H), 8.57–8.62 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.60–10.70 (bs, 1H); 質量スペクトル MH^+ 607。

20

30

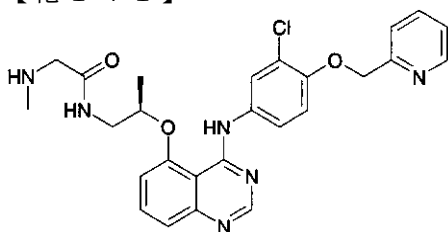
【0750】

実施例124

N¹-{ (2R)-2-[(4-{[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]プロピル}-N²-メチルグリシンアミド

【0751】

【化141】



40

【0752】

[(R)-2-{4-[3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニルアミノ]キナゾリン-5-イルオキシ}プロピルカルバモイル)メチル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

50

(10 ml) 中に懸濁し、そしてN-メチルエタノールアミン (56 μ l、0.69 mmol) を窒素の雰囲気下で加えた。混合物を20分間周囲温度で攪拌し、そして5-フルオロ-N- {3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} キナゾリン-4-アミン (実施例103、出発物質の製造に記載したようにして得た、100 mg、0.28 mmol) を加えた。混合物を窒素の雰囲気下で、110℃で1時間、次いで125℃で14時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、そしてTFAで酸性化した。混合物を真空中で濃縮し、そして残留物をH₂O中の5から50%のアセトニトリルで溶出する逆相HPLCによって精製した。適当な画分を全てのアセトニトリルが除去されるような体積まで蒸発した。得られた水溶液を濃アンモニア水溶液で塩基性化し、そしてDCM (4×20 ml) で抽出した。混合した抽出物をシリコーン処理された濾紙を通して濾過し、そして真空中で濃縮して、5- [2- (メチルアミノ) エトキシ] -N- {3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} キナゾリン-4-アミンを、黄色の固体 (40 mg、34%) として得た；NMRスペクトル (CDCl₃, 400 MHz) 2.20 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 416.0。

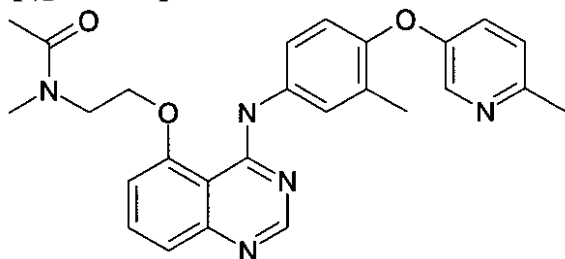
【0757】

実施例126

N-メチル-N- (2- { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミド

【0758】

【化143】



【0759】

N- {2- [(4-クロロキナゾリン-5-イル) オキシ] エチル} -N-メチルアセトアミド (38 mg、0.136 mmol) 及び3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アニリン (実施例103、出発物質の製造に記載したようにして得た、32 mg、0.150 mmol) を、イソプロパノール中に溶解し、そして混合物を還流で1時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、そして残留物を酢酸エチル中の0から5.5%の (10:1のメタノール/濃NH₃ (aq)) で溶出するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分の蒸発により、N-メチル-N- (2- { [4- ({3-メチル-4- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フェニル} アミノ) キナゾリン-5-イル] オキシ} エチル) アセトアミドを、乾燥したフィルム状物 (24 mg、39%) として得た；NMRスペクトル (DMSO-d₆, 400 MHz), 373 K 1.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (t, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H)；質量スペクトル MH⁺ 458.4。

【0760】

出発物質として使用したN- {2- [(4-クロロキナゾリン-5-イル) オキシ] エ

チル}-N-メチルアセトアミドは、以下のように製造した：

水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散物、732mg、18.3mmol）を、DMA（50ml）中に懸濁し、そしてN-メチルエタノールアミン（734μl、9.15mmol）を窒素の雰囲気下で加えた。混合物を30分間周囲温度で攪拌し、そして5-フルオロキナゾリン-4（3H）-オン（1.0g、6.10mmol）を加えた。混合物を窒素の雰囲気下で85℃で90分間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、そして得られたスラリーをメタノール（100ml）中に注いだ。Dowex樹脂（50WX4-400、25g）を加え、そして混合物を1時間周囲温度で攪拌した。樹脂を濾過によって収集し、そしてメタノール（100ml）で洗浄した。樹脂をメタノール中のアンモニアの溶液（2.3N、150ml）中に懸濁し、そして混合物を30分間攪拌した。混合物を濾過し、そして残留物をメタノール中のアンモニア（2.3N、100ml）で洗浄した。混合した濾液を真空中で濃縮し、そして真空中（1mbar、60℃）で16時間乾燥して、5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4（3H）-オンを、オフホワイト色の固体（1.09g、82%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆, 400MHz）2.36（s, 3H）, 2.85（t, 2H）, 5.11（t, 2H）, 6.97（d, 1H）, 7.14（d, 1H）, 7.61（dd, 1H）, 7.97（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 220。

【0761】

5-[2-(メチルアミノ)エトキシ]キナゾリン-4（3H）-オン（823mg、3.76mmol）を、ピリジン（25ml）中に溶解し、そして溶液を0℃に冷却した。無水酢酸（1.20ml、12.70mmol）を滴下により加えた；溶液を周囲温度まで温め、そして90分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そして残留物をDCM中の4%から7%の（10：1のメタノール／濃NH₃（aq））で溶出するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分の蒸発により、N-メチル-N-{2-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミドを、白色の泡状物（970mg、99%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆, 400MHz, 373K）2.05（bs, 3H）, 2.92（s, 3H）, 3.71（bt, 2H）, 4.20（bt, 2H）, 7.01（d, 1H）, 7.19（d, 1H）, 7.63（dd, 1H）, 7.89（s, 1H）；質量スペクトル M+NH₄⁺ 284.0（ES-）M-H⁺ 260.0。

【0762】

N-メチル-N-{2-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}アセトアミド（261mg、1.00mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（522μl、3.00mmol）を、DCM（25ml）中に溶解し、そして混合物を0℃に冷却した。オキシ塩化リン（930μl、10mmol）を滴下により加えた；溶液を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、激しく攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30ml）を加えた。攪拌した混合物を周囲温度まで20分かけて温めさせた。DCM層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30ml）、水（30ml）及び食塩水（30ml）で洗浄し、シリコーン処理された濾紙を通して濾過し、そして蒸発して、N-{2-[(4-クロロキナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトアミドを、オレンジ色の固体（90mg、32%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆, 400MHz, CDCl₃）2.05（s, 3H）, 3.17（s, 3H）, 3.85（t, 2H）, 4.28（t, 2H）, 6.99（d, 1H）, 7.58（d, 1H）, 7.76（dd, 1H）, 8.87（s, 1H）；質量スペクトル 276.4 MH⁺（4-OMe誘導体-生成物は、装置内でMeOHによってクエンチされた）。

【0763】

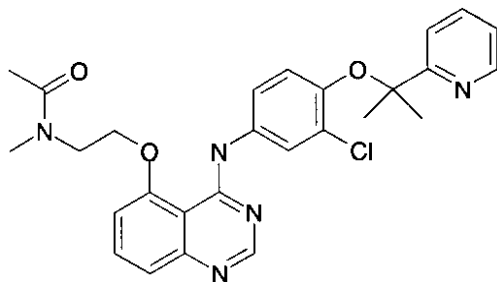
実施例127

N-{2-[(4-{[3-クロロ-4-(1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ)フェニル]アミノ}キナゾリン-5-イル)オキシ]エチル}-N-メチルアセトア

ミド

【0764】

【化144】



10

【0765】

実施例126に記載した手順を、N-〔2-〔(4-クロロキナゾリン-5-イル)オキシ〕エチル〕-N-メチルアセトアミド（実施例126、出発物質の清掃に記載したようにして得た、47mg、0.170mmol）及び3-クロロ-4-（1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ）アニリン（49mg、0.187mmol）を使用して繰返して、表題化合物を、31%の収率で得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆, 400MHz, 373K）1.75（s, 6H）, 1.92（s, 3H）, 2.94（s, 3H）, 3.88（t, 2H）, 4.47（t, 2H）, 6.62（d, 1H）, 7.16（d, 1H）, 7.31（ddd, 1H）, 7.35（d, 1H）, 7.39（dd, 1H）, 7.70（dd, 1H）, 7.75（dd, 1H）, 7.83（ddd, 1H）, 7.99（d, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.58（dd, 1H）, 9.70（s, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 506.0。

20

【0766】

出発物質として使用した3-クロロ-4-（1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ）アニリンは、以下のように製造した：

水素化ナトリウム（鉱油中の60%分散物、220mg、5.50mmol）を、DMA（30ml）中に懸濁し、そして2-ピリジン-2-イルプロパン-2-オール（Organometallics, 1997, 16, 3303に記載されているようにして得た、754mg、5.50mmol）を窒素の雰囲気下で加えた。混合物を30分間周囲温度で攪拌し、次いで0℃に冷却した。3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン（878mg、5.00mmol）をDMA（15ml）中の溶液として加えた；混合物を室温まで温め、そして2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、そして残留物を酢酸エチル（75ml）及び水（75ml）間に分配した。水層を酢酸エチル（75ml）で抽出し、そして抽出物を有機層と混合した。混合した有機物をMgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物をイソヘキサン中の0から20%の酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーによって精製して、2-〔1-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-1-メチルエチル〕ピリジンを、淡黄色の固体（810mg、55%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆, 400MHz, CDCl₃）1.91（s, 6H）, 6.40（d, 1H）, 7.25（ddd, 1H）, 7.50（d, 1H）, 7.70（ddd, 1H）, 7.82（dd, 1H）, 8.30（d, 1H）, 8.65（d, 1H）；質量スペクトル MH⁺ 293.0, 295.0。

30

40

【0767】

2-〔1-（2-クロロ-4-ニトロフェノキシ）-1-メチルエチル〕ピリジン（800mg、2.74mmol）を、酢酸エチル（50ml）中に溶解した。混合物を窒素で置換し、そして活性炭素上の白金（10%、100mg）を加えた。混合物を水素で満たしたビュレットを使用して6時間水素化した。系を脱ガスし、そして窒素で置換し、そして触媒を濾過によって除去した。濾液を真空中で濃縮し、そして残留物をイソヘキサン中の20%から30%の酢酸エチルで溶出するクロマトグラフィーによって精製した。適当な画分を蒸発して、3-クロロ-4-（1-メチル-1-ピリジン-2-イルエトキシ

50

）アニリンを、麦わら色の油状物（452 mg、63%）として得た；NMRスペクトル（DMSO-d₆、400 MHz、CDCl₃）1.63（s、6H）、3.41（bs、2H）、6.25（dd、1H）、6.35（d、1H）、6.65（d、1H）、7.11（ddd、1H）、7.63（ddd、1H）、7.77（d、1H）、8.50（d、1H）。

【0768】

実施例128

医薬組成物

以下は、本明細書中で定義したとおりの本発明の代表的な医薬剤形を例示し（活性成分は“化合物X”と記載される）、これらは、ヒトにおける治療的又は予防的使用のために調製することができる： 10

（a）錠剤I	mg/錠剤
化合物X	100
ラクトース 欧州薬局方	182.75
クロスカルメロースナトリウム	12.0
トウモロコシデンプンペースト	2.25
（5重量/容量%ペースト）	
ステアリン酸マグネシウム	3.0

（b）注射剤I	（50 mg/ml）	20
化合物X	5.0% w/v	
1 M水酸化ナトリウム溶液	15.0% w/v	
0.1 M塩酸（pHを7.6に調節）		
ポリエチレングリコール400	4.5% w/v	
注射剤を100%にするための水。		

【0769】

上記の組成物は、製薬技術において公知の慣用的な手順によって調製することができる。例えば、錠剤Iは、成分を混合し、そして混合物を錠剤に圧縮することによって調製することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					GB2004/004761	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C07D239/94	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/12	C07D405/14	
	C07D409/12	C07D413/12	C07D417/12	A61K31/498	A61K31/5377	
	A61P35/00					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	C07D	A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPQ-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	WO 03/040108 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS, 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application page 109, line 19 - page 112, line 12; claims 1,2,8-11,20-24				1-24	
X	WO 03/040109 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS, 15 May 2003 (2003-05-15) cited in the application page 149, line 4 - line 28; claims 1,2,5,6,12,21-25; examples 10-10.2,3.1-3.3 -/-				1-24	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
8 February 2005				16/02/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016				Authorized officer Hanisch, I		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

GB2004/004761

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21596 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; MORTLOCK, ANDREW, AUSTEN; KEEN) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application page 64, line 24 - page 65, line 13; claims 1,20,27; example 214 -----	1-24
P,Y	WO 2004/093880 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; KETTLE) 4 November 2004 (2004-11-04) page 72, line 32 - page 75, line 31; claims; examples -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

GB2004/004761

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040108	A	15-05-2003	BR 0213842 A	31-08-2004
			BR 0213843 A	31-08-2004
			CA 2465068 A1	15-05-2003
			CA 2465100 A1	15-05-2003
			EP 1444210 A1	11-08-2004
			EP 1444211 A2	11-08-2004
			WO 03040108 A1	15-05-2003
			WO 03040109 A2	15-05-2003
			HU 0401646 A2	28-12-2004
WO 03040109	A	15-05-2003	BR 0213842 A	31-08-2004
			BR 0213843 A	31-08-2004
			CA 2465068 A1	15-05-2003
			CA 2465100 A1	15-05-2003
			EP 1444210 A1	11-08-2004
			EP 1444211 A2	11-08-2004
			WO 03040108 A1	15-05-2003
			WO 03040109 A2	15-05-2003
			HU 0401646 A2	28-12-2004
WO 0121596	A	29-03-2001	AU 7301000 A	24-04-2001
			BG 106492 A	31-01-2003
			BR 0014116 A	21-05-2002
			CA 2384291 A1	29-03-2001
			CN 1391562 T	15-01-2003
			CZ 20021009 A3	12-06-2002
			EE 200200119 A	15-04-2003
			EP 1218354 A1	03-07-2002
			WO 0121596 A1	29-03-2001
			HU 0300059 A2	28-07-2003
			JP 2003509499 T	11-03-2003
			NO 20021399 A	30-04-2002
			PL 354323 A1	12-01-2004
			SK 3822002 A3	08-10-2002
			ZA 200202234 A	19-06-2003
WO 2004093880	A	04-11-2004	WO 2004093880 A1	04-11-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ブラッドベリー, ロバート・ヒュー

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 ヘンネキン, ローラン・フランソワ・アンドレ

フランス国エフ・５ １ ６ ８ ９ ランス, セデックス ２, ベペ １ ０ ５ ０, ゼッド・イ・ラ・ポンペール, アストラゼネカ

(72)発明者 ケトル, ジェイソン・グラント

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 CC31 CC34 CC51 CC62 CC73 CC78 DD03
DD10 DD12 DD31 EE01
4C086 AA01 AA03 AA04 BC46 BC48 BC73 GA02 GA07 GA08 GA09
GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA39 ZA45 ZA51 ZA66
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB26 ZB27 ZC41