

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年10月29日(29.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/131173 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 239/84 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/058064

(22) 国際出願日: 2009年4月23日(23.04.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-113169 2008年4月23日(23.04.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加島 宗 (KASHIMA, Hajime). 西川 知之 (NISHIKAWA, Tomoyuki). 山田 祐資 (YAMADA, Yusuke). 中里 宜

資 (NAKASATO, Yoshisuke). 清家 稔博 (SEIKE, Toshihiro). 梅原 浩司 (UMEHARA, Hiroshi).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

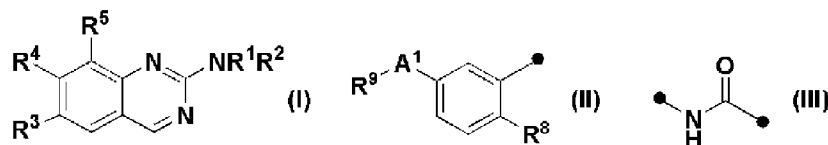
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: 2-AMINOQUINAZOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2-アミノキナゾリン誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a 2-aminoquinazoline derivative represented by formula (I) [wherein R¹ represents a hydrogen atom or the like; R² represents a hydrogen atom; R³ represents a group represented by formula (II) (wherein A¹ represents a group represented by formula (III) or the like; R⁸ represents a lower alkyl or the like; and R⁹ represents an aryl which may have a substituent, or the like); R⁴ represents a hydroxy or the like; and R⁵ represents an aryl which may have a substituent, or the like] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 式 (I) [式中、R¹は、水素原子などを表し、R²は水素原子を表し、R³は式 (I I) [式中、A¹は、式 (I I I) などを表し、R⁸は、低級アルキルなどを表し、R⁹は、置換基を有していてもよいアリールなどを表す]を表し、R⁴はヒドロキシなどを表し、R⁵は、置換基を有していてもよいアリールなどを表す]で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する。

WO 2009/131173 A1

明 細 書

発明の名称： 2-アミノキナゾリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、Tie-2キナーゼ阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体などに関する。

背景技術

[0002] Tie-2キナーゼ（TEKとも呼ばれる）はレセプターチロシンキナーゼ（RTK）ファミリーのメンバーであり、主に内皮細胞および初期造血細胞に発現し、脈管形成および血管新生の過程において重要な役割を担っている。成長因子のアンジオポエチンファミリーはアゴニスト性およびアンタゴニスト性細胞外リガンドの組み合わせを介してTie-2キナーゼ活性を調節する。Tie-2キナーゼのリガンド、アンジオポエチン（Ang）-1またはAng-4の結合は自己リン酸化を誘導し、レセプター依存性シグナル伝達の増加をもたらす一方、Ang-2およびAng-3への結合はレセプター活性のダウンレギュレーションを生じる。Tie-2キナーゼを介してのAng-1シグナル伝達は、細胞-細胞および細胞-マトリックス相互作用を調節することにより血管発生の後の段階を容易にし、新たに形成される血管の生存と安定化をもたらす [ネイチャー・レビューズ・モレキュラー・セル・バイオロジー（Nature Reviews Molecular Cell Biology）、第2巻、257頁（2001年）]。

[0003] 腫瘍血管の進行には、既存の血管から腫瘍中への新しい血管の補充が必要となる。Tie-2キナーゼの発現は、卵巣癌、乳房癌、腎臓癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺癌、骨髄性白血病、血管腫、メラノーマ、星状細胞腫、および膠芽細胞腫を含む広範囲の腫瘍で確認され、これらの腫瘍に関連することが知られている [インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー（International Journal of Cancer）、第99巻、821頁（2002年）他]。Tie-2キナーゼ活性化は、ヒトにおける血管形態形成の最も一般的な形態である静脈先天性異常（VM）に関連している。

[0004] また、Tie-2キナーゼ活性化は、乾癬、および肺性高血圧にも関連していることが知られている。

さらに、Tie-2キナーゼ阻害剤であるピリジニルイミダゾール誘導体が腫瘍増殖を抑制することが知られている。（非特許文献1参照）

以上のことから、Tie-2キナーゼ阻害剤は癌や脈管形成及び血管新生に関連する疾患の治療および／または予防剤として有用であると考えられる。

[0005] 一方、2-アミノキナゾリン誘導体を含む、降圧剤（特許文献1参照）、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害剤（特許文献2参照）、PDE-IV阻害剤（特許文献3参照）、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ調整剤（特許文献4参照）、抗菌剤（特許文献5および8参照）、ニューロペプチドリガンド（特許文献6参照）、現像液組成物（特許文献7参照）、殺虫剤（特許文献9参照）、キナーゼ阻害剤（特許文献10および11参照）、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（特許文献12参照）、糖尿病治療剤（特許文献13参照）、p38MAPキナーゼ阻害剤（特許文献14参照）、PDK1阻害剤（特許文献15参照）などが知られている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特公昭39-25050号公報

特許文献2：国際公開第93/07124号パンフレット

特許文献3：国際公開第93/22460号パンフレット

特許文献4：国際公開第98/50370号パンフレット

特許文献5：米国特許第6156758号明細書

特許文献6：国際公開第2003/26667号パンフレット

特許文献7：特開平6-324437号公報

特許文献8：国際公開第2004/098494号パンフレット

特許文献9：国際公開第2005/087742号パンフレット

特許文献10：国際公開第2006/015859号パンフレット

特許文献11：国際公開第2006/039718号パンフレット

特許文献12：国際公開第01/38315号パンフレット

特許文献13：国際公開第2006/071095号パンフレット

特許文献14：国際公開第2006/118256号パンフレット

特許文献15：国際公開第2007/117607号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2007年, 第17巻, p. 4756-4760

発明の概要

発明が解決しようとする課題

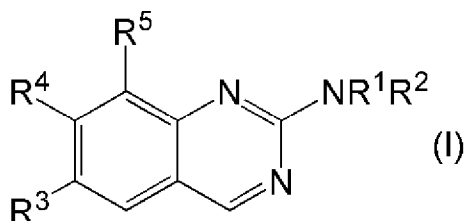
- [0008] 本発明の目的は、Tie-2キナーゼ阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩などを提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明は以下の(1)～(25)に関する

(1) 式(I)

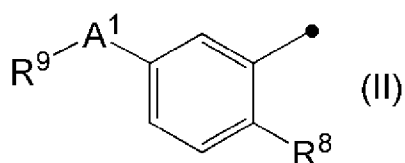
- [0010] [化1]



- [0011] {式(I)中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または
- C(=O)NR⁶R⁷ (式中、R⁶およびR⁷は、それぞれ、同一または異な

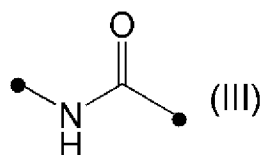
って、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)を表し、 R^2 は水素原子を表し、 R^3 は式 (I I)

[0012] [化2]



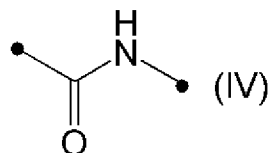
[0013] [式 (I I) 中、 A^1 は、式 (I I I)

[0014] [化3]



[0015] または、式 (I V)

[0016] [化4]



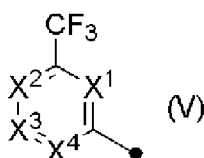
[0017] を表し、 R^8 は水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^9 は、置換基を有していてもよいアリール、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す]を表し、

R^4 はヒドロキシ、または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^5 は置換基を有していてもよいアリール、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す}で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(2) R^1 が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または、 $-C(=O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ前記と同義である)である

- (1) 記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (3) R^1 が水素原子である(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (4) R^1 が置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、または置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルである(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (5) R^1 が置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (6) R^4 がヒドロキシ、またはメトキシである(1)～(5)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (7) R^8 がメチルである(1)～(6)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- (8) R^9 が、式(V)

[0018] [化5]



[0019] (式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ同一または異なって、 CH 、 $C-A^2$ [式中、 A^2 は、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環オキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環メチル、置換基を有していてもよい芳香族複素環メチル、 $CH_2NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、または置換基を有していてもよい

い低級アルキルを表す)、または $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ [式中、 R^{12} は、水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または $-\text{NR}^{10\text{A}}\text{R}^{11\text{A}}$ (式中、 $\text{R}^{10\text{A}}$ および $\text{R}^{11\text{A}}$ は、それぞれ前記 R^{10} および R^{11} と同義である)を表す]を表す}、または窒素原子を表す)で表される基である(1)~(7)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、同一または異なって、 CH または窒素原子である、(8)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(10) A^2 が置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ前記と同義である)、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環メチル、または $\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ前記と同義である)である(8)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(11) A^2 が $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ であり、かつ、該 R^{12} が水素原子であり、該 R^{13} が置換基を有していてもよい低級アルキルである(8)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(12) X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のいずれか一つが窒素原子であり、残りが同一または異なって、 CH または $\text{C}-\text{A}^2$ (式中、 A^2 は前記と同義である)である(8)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(13) X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、 X^1 、 X^2 または X^4 のいずれか一つが窒素原子であり、残り三つが同一または異なって、 CH または $\text{C}-\text{A}^2$ (式中、 A^2 は前記と同義である)である(8)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

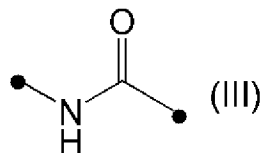
(14) X^1 、 X^2 、および X^3 が同一または異なって、 CH または $C-A^2$ （式中、 A^2 は前記と同義である）であり、 X^4 が窒素原子である（8）記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(15) X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、いずれか二つが窒素原子であり、残り二つが同一または異なって、 CH または $C-A^2$ （式中、 A^2 は前記と同義である）である（8）記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(16) X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、 X^1 および X^4 、または X^2 および X^4 が窒素原子であり、残り二つが同一または異なって、 CH または $C-A^2$ （式中、 A^2 は前記と同義である）である（8）記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(17) A^1 が、式（III）

[0020] [化6]



[0021] を表す（1）～（16）のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体、またはその薬学的に許容される塩。

(18) （1）～（17）のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するTie-2キナーゼ阻害剤。

(19) （1）～（17）のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するTie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤。

(20) （1）～（17）のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むTie-2キナーゼ阻害方法。

(21) （1）～（17）のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体

またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むTie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防方法。

(22) Tie-2キナーゼ阻害剤の製造のための(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

(23) Tie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩の使用。

(24) Tie-2キナーゼの阻害に使用するための(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩。

(25) Tie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防に使用するための(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩。

発明の効果

[0022] 本発明により、Tie-2キナーゼ阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩などが提供される。該2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩は、Tie-2キナーゼが関与する疾患（例えば、卵巣癌、乳房癌、腎臓癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺癌、骨髓性白血病、血管腫、メラノーマ、星状細胞腫、膠芽細胞腫、乾癬、または肺性高血圧など）の治療および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシカルボニルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル

、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

(ii) 低級アルカノイルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ～ 11 のアルカノイルがあげられ、より具体的には、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイルなどがあげられる。

(iii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ～ 10 のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iv) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ～ 10 のアルキニルがあげられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(v) シクロアルキルおよびシクロアルキルカルボニルのシクロアルキル部分としては、例えば炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキル、炭素数 4 ～ 8 の架橋シクロアルキル、または炭素数 3 ～ 8 のシクロアルキルがスピロ結合した二環性または三環性のスピロシクロアルキルなどがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、ノルアダマンチル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、スピロ [4. 5] デカニルなどがあげられる。

(vi) シクロアルケニルとしては、例えば炭素数 3 ～ 8 のシクロアルケニルがあげられ、より具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどがあげられる。

(vii) アリールとしては、例えば炭素数 6 ～ 14 のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリルなどがあげられる。

(viii) 脂肪族複素環基、ならびに脂肪族複素環オキシおよび脂肪族複素環メチルの脂肪族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル（テトラヒドロピラニル）、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジオキセパニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニルなどがあげられる。

(ix) 芳香族複素環基、ならびに芳香族複素環基オキシおよび芳香族複素環基メチルの芳香族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テト

ラゾリル、ピリジル、ピリジン 1-オキシド-2-イル、ピリジン 1-オキシド-3-イル、ピリジン 1-オキシド-4-イル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルなどがあげられる。

(x) ハロゲンとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子の各原子を意味する。

(xi) 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、および置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1～3 の、

ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキル、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 $-NR^X R^Y$ [式中、 R^X および R^Y は、それぞれ同一または異なって、水素原子；ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルキルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル； C_{3-8} シクロアルキル； C_{6-14} アリール；芳香族複素環基；芳香族複素環アルキル、脂肪族複素環アルキル； C_{7-16} アラルキル； C_{2-11} アルカノイル； C_{7-15} アロイル； C_{1-10} アルコキシカルボニルまたは C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルを表す]、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、および C_{1-10}

アルキルカルバモイル

からなる群から選ばれる置換基などがあげられる。

(xii) 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環オキシおよび置換基を有していてもよい芳香族複素環メチルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、

ハロゲン；ヒドロキシ；スルファニル；ニトロ；シアノ；カルボキシ；カルバモイル；ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルキルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル；トリフルオロメチル； C_{3-8} シクロアルキル； C_{6-14} アリール；置換基を有していてもよい脂肪族複素環基；置換基を有していてもよい脂肪族複素環アルキル；置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ；置換基を有していてもよい芳香族複素環基；置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ； C_{3-8} シクロアルコキシ； C_{6-14} アリールオキシ； C_{7-16} アラキルオキシ； C_{2-11} アルカノイルオキシ； C_{7-15} アロイルオキシ； C_{1-10} アルキルスルファニル； $-NR^{X1}R^{Y1}$ （式中、 R^{X1} および R^{Y1} は、それぞれ前記 R^X および R^Y と同義である）； C_{2-11} アルカノイル； C_{7-15} アロイル； C_{1-10} アルコキシカルボニル； C_{6-14} アリールオキシカルボニル； C_{1-10} アルキルカルバモイル；および C_{1-10} アルキルカルバモイル

からなる群から選ばれる置換基などがあげられる。

[0024] ここで示した置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環アルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、および置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基(xi i-1)としては、同一または異なって、例えば置換数 1～3 の、

オキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、脂肪族複素環基、

芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリーールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 $-NR^{X3}R^{Y3}$ （式中、 R^{X3} および R^{Y3} はそれぞれ前記 R^X および R^Y と同義である）、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリーールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、およびジ C_{1-10} アルキルカルバモイル、からなる群から選ばれる置換基などがあげられ、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシにおける置換基(xii-2)としては、前記(xii)置換低級アルキルなどの置換基としてあげた基が例示される。

(xiii) 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、および置換基を有していてもよい脂肪族複素環メチルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、1～2個のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリーール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリーールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 $-NR^{X4}R^{Y4}$ （式中、 R^{X4} および R^{Y4} はそれぞれ前記 R^X および R^Y と同義である）、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリーールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、およびジ C_{1-10} アルキルカルバモイル、からなる群から選ばれる置換基などがあげられる。

[0025] 上記(xi)～(xiii)で示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、および

ジC₁₋₁₀アルキルカルバモイルのC₁₋₁₀アルキル部分としては、例えば前記(i)低級アルキルの例示であげた基などが例示される。ジC₁₋₁₀アルキルアミノC₁₋₁₀アルキル、およびジC₁₋₁₀アルキルカルバモイルにおける2つのC₁₋₁₀アルキルは同一でも異なってもよい。

[0026] C₃₋₈シクロアルキル、およびC₃₋₈シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記(v)シクロアルキルの例示であげた基などが例示される。

C₆₋₁₄アリールならびにC₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₅アロイル、C₇₋₁₅アロイルオキシ、およびC₆₋₁₄アリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記(vii)アリールの例示であげた基などが例示される。

[0027] C₇₋₁₆アラルキルならびにC₇₋₁₆アラルキルオキシ、およびC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分としては、例えば炭素数7～16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチルなどが例示される。

[0028] 脂肪族複素環基ならびに脂肪族複素環アルキルおよび脂肪族複素環オキシの脂肪族複素環基部分は、例えば前記(viii)脂肪族複素環基の例示であげた基などが例示され、芳香族複素環基および芳香族複素環アルキルの芳香族複素環基部分は、例えば前記(ix)芳香族複素環基の例示であげた基などが例示される。また、脂肪族複素環アルキルおよび芳香族複素環アルキルのアルキル部分は、前記(i)低級アルキルの例示であげた基から水素原子を1つ除いた基などが例示される。ハロゲンとは前記(x)ハロゲンであげた原子が例示される。スルファニルは-SHを意味する。

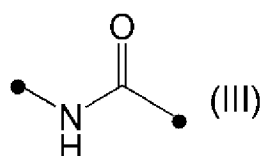
[0029] 前記(1)～(17)に加え、化合物(I)の各基において、

R¹としては、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル

、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、または $-C(=O)NR^6R^7$ （式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ、同一または異なってなどが好ましい。より好ましくは、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基がより好ましい。さらに好ましくは、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニルなどがあげられる。

[0030] R^3 の定義における式 (I I) の A^1 としては、例えば、式 (I I I)

[0031] [化7]



[0032] などが好ましい。

また、 R^8 としては、例えば、置換基を有していてもよい低級アルキルなどが好ましく、メチルなどがより好ましい。

さらに、 R^9 としては、例えば、置換アリール、置換芳香族複素環基などが好ましい。該置換アリールのアリール部分としては、例えば、フェニルなどが好ましく、該置換アリールの置換基としては、例えば、トリフルオロメチルなどが好ましい。即ち、該置換アリールとしては、例えば、*m*-トリフルオロメチルフェニルなどが好ましい。また、該置換芳香族複素環基の芳香族複素環基部分としては、例えば、ピリジル、ピリジン 1-オキシド-2-イル、ピリジン 1-オキシド-3-イル、ピリジン 1-オキシド-4-イル、ピリミジニル、

ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、キノリニル、オキサジアゾリルなどが好ましく、ピリジル、ピリミジニルなどがより好ましい。具体的には、式(V)で定義された基において、 X^1 および X^4 が窒素原子であり、 X^2 および X^3 のうち一方が $C-A^2$ であり、他が CH である基； X^2 および X^4 が窒素原子であり、 X^1 および X^3 のうち一方が $C-A^2$ であり、他が CH である基； X^1 、 X^2 、および X^3 のうち少なくとも1つが $C-A^2$ であり、他は CH であり、 X^4 が窒素原子である基；で表される芳香族複素環基などが好ましい。該置換芳香族複素環基の置換基としては、例えば、上記(xii)であげた置換基のうち、ハロゲン；トリフルオロメチル； $-NR^{X1}R^{Y1}$ （式中、 R^{X1} および R^{Y1} は、それぞれ前記と同義である）；ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノおよびジ C_{1-10} アルキルアミノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル；置換基を有していてもよい芳香族複素環基；置換基を有していてもよい脂肪族複素環基；置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシなどが好ましく、トリフルオロメチルなどがより好ましい。

[0033] R^4 としては、例えば、ヒドロキシ、メトキシなどが好ましい。

R^5 における置換基を有していてもよいアリールのアリール部分としては、例えば、フェニルなどが好ましく、該アリールの置換基としては、例えば、上記(xii)であげた置換基のうち、ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ； C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノおよびジ C_{1-10} アルキルアミノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル；置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ；置換基を有していてもよい脂肪族複素環基； $-NR^{X1}R^{Y1}$ （式中、 R^{X1} および R^{Y1} は、それぞれ前記と同義である）などが好ましい。また、置換基を有していてもよい芳香族複素環基の芳香族複素環基部分としては、例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル、キノリル、1,2,4-オキサジアゾリルなどが好ましく、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、

ピラジニルなどがさらに好ましい。該置換基を有していてもよい芳香族複素環基の置換基としては、例えば、上記(xii)であげた置換基のうちのハロゲン；ヒドロキシ、 C_{1-10} アルコキシ、アミノ、 C_{1-10} アルキルアミノおよび C_{1-10} アルキルアミノから選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル；置換基を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ；置換基を有していてもよい脂肪族複素環基； $-NR^{X1}R^{Y1}$ （式中、 R^{X1} および R^{Y1} は、それぞれ前記と同義である）などが好ましい。

[0034] 化合物（I）の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物（I）の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

[0035] 次に化合物（I）の製造法について説明する。

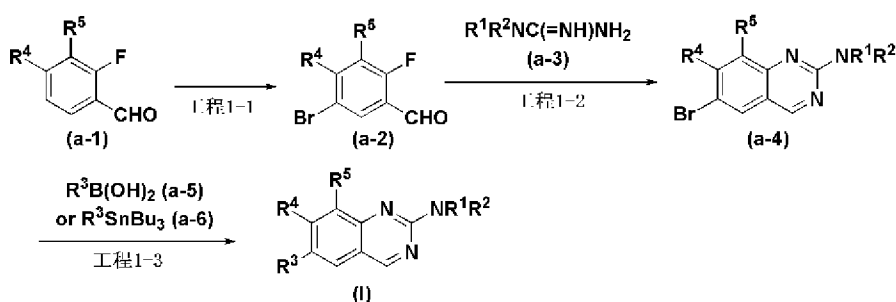
なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、または該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入、および除去方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版（Protective Groups in Organic Synthesis, third edition）、グリーン（T. W. Greene）著、John Wiley & Sons Inc.（1999年）などに記載の方法〕などを用いることにより、目的化

合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

[0036] 化合物 (I) は、例えば以下の製造法 1～5 により製造することができる。

製造法 1

[0037] [化8]



[0038] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義であり、Buはブチルを表す)

工程 1-1

化合物 (a-2) は、化合物 (a-1) を溶媒中、1～20当量の臭素と反応させることにより得ることができる。

[0039] 溶媒としては、例えば、酢酸、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチルなどを用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

反応は0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは60℃において5分から48時間程度で完了する。

[0040] 臭素の代わりに、例えばN-ブロモコハク酸イミド、ピロリドントリブロミド、臭化第一銅、ピリジニウムトリブロミドなどを用いることもできる。この場合、溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン (NMP)、スルホランなどを用いることができ、好ましくはDMFを用いるこ

とができる。

- [0041] 化合物 (a-1) は市販品として、またはフルオロベンゼン誘導体より、公知の方法 {フルオロベンゼン誘導体を、リチオ化 [例えば、ケミカル・レビュー (Chemical Reviews)、90巻、879頁 (1990年) など参照] 次いでホルミル化 [例えば、実験化学講座、第21巻、30頁 (1991年) など参照] に付す方法など} もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程 1-2

化合物 (a-4) は、公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、34巻、385頁 (1997年) 参照] またはそれに準じた方法によって、化合物 (a-2) を溶媒中、1~20当量の塩基存在下、1~20当量の化合物 (a-3) と反応させることにより得ることができる。

- [0042] 溶媒としては、例えばN,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを用いることができ、好ましくはDMAを用いることができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどを用いることができ、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを用いることができる。

- [0043] 反応は室温から180 °Cの間の温度、好ましくは160 °Cにおいて、5分から48時間程度で完了する。

化合物 (a-3) は市販品として、または公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、57巻、2497頁 (1992年) 参照] もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程 1-3

化合物 (I) は、化合物 (a-4) を溶媒中、0.1~10当量の塩基および0.001~1当量のパラジウム触媒存在下、1~20当量の化合物 (a-5) または (a-6) と反応させることにより得ることができる。

- [0044] 溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMA、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、NMP、スルホランなどを用いることができ、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合溶媒などを用いることもできる、好ましくは水とジオキサンの1対2混合溶媒を用いることができる。
- [0045] 塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができ、好ましくは炭酸ナトリウムを用いることができる。なお、化合物(a-6)を用いる場合は、塩基を用いなくてもよい。
- [0046] パラジウム触媒としては、パラジウムと適当な配位子からなる触媒があげられ、該パラジウム触媒のパラジウム源としては、例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムおよびそのクロロホルム付加物などを用いることができ、配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、o-トリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルなどを用いることができ、これらの配位子をパラジウムに対して1~10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物などの、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した

市販試薬を用いることもできる。

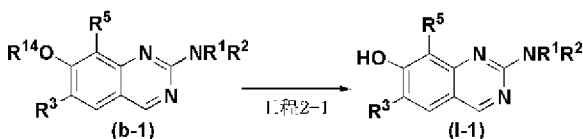
[0047] 反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100 °Cにおいて、5分から48時間程度で完了する。

化合物（a-5）および化合物（a-6）は市販品として、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、24巻、日本化学会（1992年）など参照〕もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

製造法 2

化合物（I）のうち、R⁴がヒドロキシである化合物（I-1）は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0048] [化9]



[0049] （式中、R¹、R²、R³およびR⁵はそれぞれ前記と同義であり、R¹⁴は、ベンジルまたはメチルなどを表す）

工程 2-1

化合物（I-1）は、製造法 1、3 または 4 などに応じて得られる化合物（b-1）を、1~100当量のチオール化合物、酸、ヨウ化トリメチルシリルまたは硫化ナトリウムで、溶媒中、-30 °C~用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間から72時間処理することにより得ることができる。

[0050] チオール化合物としては、例えばチオフェノール、メタンチオール、エタンチオールなどを用いることができ、これらのアルカリ金属塩、例えばナトリウムチオフェノキシド、ナトリウムチオメトキシド、またはナトリウムチオエトキシドなども用いることができる。

酸としては、例えば臭化水素／酢酸、塩化ピリジニウム、三フッ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、臭化アルミニウム、または塩化アルミニウムなどを用いることができる。

[0051] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、NMP、ジエチルエーテル、THFなどが用いることができ、またはこれ

らの混合溶媒などを用いることもできる。

化合物（b-1）のR¹⁴がベンジルである場合、化合物（I-1）は、化合物（b-1）を溶媒中、水素雰囲気下または水素源の存在下で、適当な触媒の存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、常圧または加圧下で、5分間から72時間処理することにより得ることもできる。

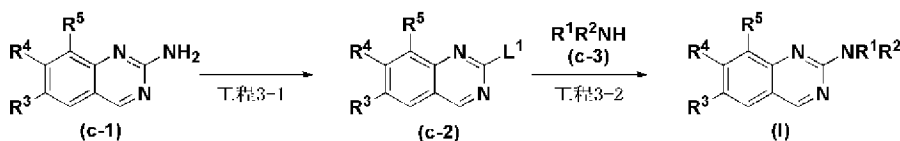
[0052] 触媒としては、例えばパラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒などを用いることができ、これらは化合物（b-1）に対して好ましくは0.01～50重量%用いられる。

水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、シクロヘキサジエン、ヒドラジンなどを用いることができ、これらは好ましくは2当量から大過剰量用いられる。

[0053] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン（DME）、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水などを用いることができ、またはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。

製造法3

[0054] [化10]



[0055] (式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵はそれぞれ前記と同義であり、L¹は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す)

工程3-1

化合物（c-2）は、化合物（c-1）をザンドマイヤー反応に付すことにより合成することができる。

[0056] すなわち化合物（c-2）は、例えば、製造法1などに準じて得られる化合物（c-1）を、1～100当量の亜硝酸化合物と必要に応じて1～1000当量の酸、1～1000当量のハロゲン源の存在下、溶媒中または無溶媒で、-30℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間から100時間反応させることにより得

ることができる。

亜硝酸化合物としては、例えば亜硝酸、亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩、塩化ニトロシルなどのハロゲン化ニトロシル、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸アルキルを用いることができる。

[0057] 酸としては、例えばヨウ化水素酸、臭化水素酸、塩酸などを用いることができる。

ハロゲン源としては、例えば、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)、ヨウ化カリウム、ジヨードメタンなどを用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、THF、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、DMSO、DMF、水などを用いることができ、またはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。

工程 3-2

化合物(I)は、化合物(c-2)と1~1000当量のアミン(c-3)を溶媒中または無溶媒で、必要に応じて1~100当量の塩基の存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0~100℃で、5分間から48時間反応させることにより得ることができる。

[0058] また必要に応じて、0.0001~2当量、好ましくは0.01~0.1当量のパラジウム錯体の存在下、反応を行うこともできる。

パラジウム錯体としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムなどを用いることができるが、パラジウム前駆体とホスフィン化合物を組み合わせ用い、反応系中でパラジウム錯体を形成させる反応を行うこともできる。

[0059] パラジウム前駆体としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム炭素などを用いることができる。

ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン、ビス(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパン、ビス(1,4-ジフェニルホスフィノ)ブタン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、ビス(1,4-ジシクロヘキシルホスフィノ)ブタンなどを用いることができる。

[0060] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、酢酸カリウムなどの無機塩基、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を用いることができる。

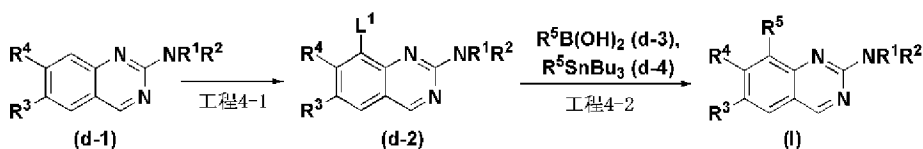
溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO、スルホラン、ジメチルスルホン、THF、ジオキサン、ジメトキシエタンなどを用いることができ、またはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。

[0061] 化合物(c-3)は、市販品として、または公知の方法〔例えば、実験化学講座、20巻、279頁、丸善(1992年)などに記載の方法〕もしくは参考例に記載の方法により得ることができる。

製造法4

化合物(I)は、例えば以下の工程に従い製造することもできる。

[0062] [化11]



[0063] (式中、Bu、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびL¹は、それぞれ前記と同義である)

工程4-1

化合物（d-2）は、例えば製造法1に準じて得られる化合物（d-1）を用い、L¹が臭素原子の場合は、製造法1の工程1-1に準じて合成することができ、L¹がヨウ素原子の場合は、例えばメタノール、エタノールなどの溶媒中、亜塩素酸ナトリウム存在下、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基およびヨウ化ナトリウムを作用させることにより合成することができ、L¹が塩素原子の場合は、例えばクロロホルム、四塩化炭素などの溶媒中、塩素またはN-クロロコハク酸イミドを作用させることにより得ることができる。

工程4-2

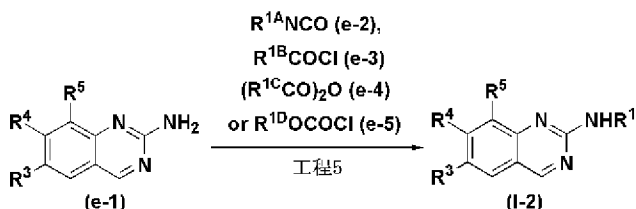
化合物（I）は、製造法1の工程1-3に準じて合成することができる。

[0064] 化合物（d-3）および（d-4）は市販品として得ることができる。また化合物（d-3）および（d-4）は公知の方法「例えば、実験化学講座、24巻、日本化学会（1992年）など参照」もしくはそれに準じた方法により得ることもできる。

製造法5

R¹が、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または-C(=O)NR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ前記と同義である）である化合物（I-2）は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0065] [化12]



[0066] （式中、R³、R⁴、およびR⁵はそれぞれ前記と同義であり、R^{1A}は、R⁶の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、R^{1B}は、R¹の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有して

いてもよいシクロアルキルカルボニル、および $-C(=O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) における低級アルキル部分、シクロアルキル部分または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) 部分をそれぞれ表し、 R^{1c} は、 R^1 の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルおよび置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニルにおける低級アルキル部分またはシクロアルキル部分を表し、 R^{1d} は、 R^1 の定義のうちの置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルにおける低級アルキル部分を表す)

工程 5

化合物 (I-2) は、例えば製造法 1 に準じて得られる化合物 (e-1) を溶媒中または無溶媒で、必要に応じて 1~100 当量の塩基の存在下、1~1000 当量のイソシアネート (e-2)、酸クロライド (e-3)、酸無水物 (e-4) またはアルコキシカルボニルクロリド (e-5) を作用させることにより、0 °C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは 0~100 °C で、5 分間から 48 時間反応させることにより、得ることができる。

[0067] また必要に応じて、0.0001~2 当量、好ましくは 0.01~0.1 当量の塩基存在下、反応を行うこともできる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、酢酸カリウムなどの無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン、DBU などの有機塩基を用いることができる。

[0068] 溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、DMF、DMA、NMP、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO、スルホラン、ジメチルスルホン、THF、ジオキサン、ジメトキシエタン、水などを用いることができ、またはこれらの混合溶媒などを用いることもできる。

[0069] 上記の方法を適宜組み合わせることで、所望の位置に所望の官能基を有する化合物（I）を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0070] 化合物（I）の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、互変異性体などの異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

[0071] また、化合物（I）およびその薬学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

本発明によって得られる化合物（I）の具体例を表1～表24に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

表中、Meはメチルを表し、Etはエチルを表し、i-Prはイソプロピルを表し、t-Buはtert-ブチルを表し、Acはアセチルを表す。

[0072]

[表1]

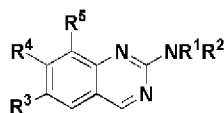
表 1

実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	1	NH ₂		OMe	
2	2	NH ₂		OMe	
3	3	NH ₂		OMe	
4	4	NH ₂		OH	
5	5	NH ₂		OMe	
6	6	NH ₂		OMe	
7	7	NH ₂		OMe	
8	8	NH ₂		OMe	
9	9	NH ₂		OMe	
10	10	NH ₂		OH	

[0073]

[表2]

表2

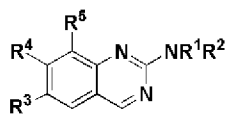


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
11	11	NH ₂		OMe	
12	12	NH ₂		OH	
13	13	NH ₂		OMe	
14	14	NH ₂		OMe	
15	15	NH ₂		OH	
16	16	NH ₂		OMe	
17	17	NH ₂		OMe	
18	18	NH ₂		OMe	
19	19	NH ₂		OMe	
20	20	NH ₂		OMe	

[0074]

[表3]

表3



実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
21	21	NH ₂		OMe	
22	22	NH ₂		OMe	
23	23	NH ₂		OMe	
24	24	NH ₂		OMe	
25	25	NHMe		OMe	
26	26	NHMe		OMe	
27	27	NHMe		OMe	
28	28	NH ₂		OMe	
29	29	NH ₂		OMe	
30	30	NH ₂		OMe	

[0075]

[表4]

表4

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
31	31	NH_2		OMe	
32	32	NH_2		OMe	
33	33	NH_2		OMe	
34	34	NH_2		OMe	
35	35	NH_2		OMe	
36	36	NH_2		OMe	
37	37	NH_2		OMe	
38	38	NH_2		OMe	
39	39	NH_2		OMe	
40	40	NHi-Pr		OMe	

[0076]

[表5]

表5

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
41	41	NHMe		OMe	
42	42	NHMe		OMe	
43	43	NH2		OMe	
44	44	NH2		OMe	
45	45	NH2		OMe	
46	46	NH2		OMe	
47	47	NH2		OMe	
48	48	NH2		OMe	
49	49	NH2		OMe	
50	50	NHMe		OMe	

[0077]

[表6]

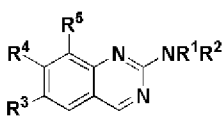
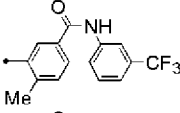
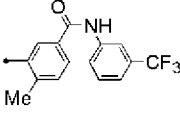
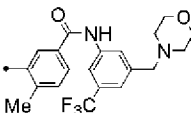
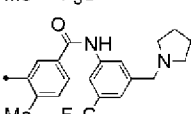
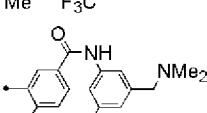
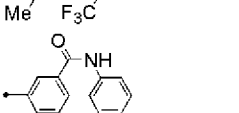
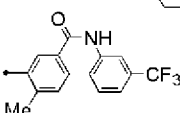
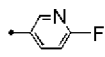
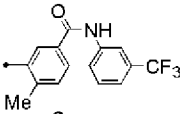
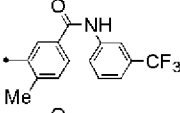
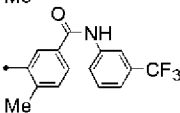
表6

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
51	51	NH_2		OMe	
52	52	NH_2		OMe	
53	53	NH_2		OMe	
54	54	NH_2		OH	
55	55	NH_2		OMe	
56	56	NH_2		OMe	
57	57	NH_2		OMe	
58	58	NH_2		OMe	
59	59	NH_2		OH	
60	60	NH_2		OH	

[0078]

[表7]

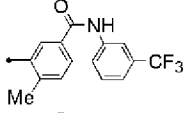
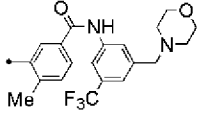
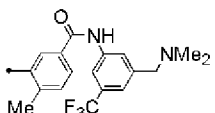
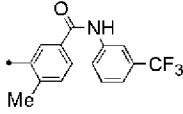
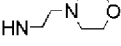
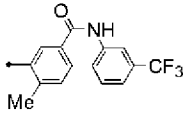
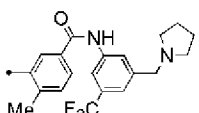
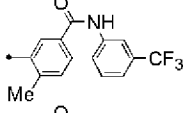
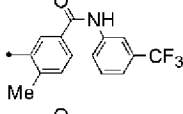
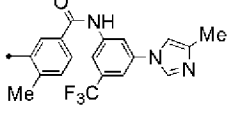
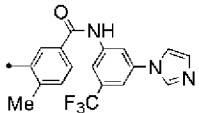
表7

実施例番号 化合物番号		NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
					
61	61	NHi-Pr		OMe	
62	62	NHi-Pr		OH	
63	63	NH ₂		OH	
64	64	NH ₂		OH	
65	65	NH ₂		OH	
66	66	NH ₂		OMe	
67	67	HN- 		OMe	
68	68	HN- 		OMe	
69	69	HN- 		OMe	
70	70	HN- 		OH	

[0079]

[表8]

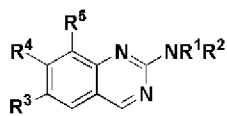
表8

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
71	71			OH	
72	72	NH ₂		OMe	
73	73	NH ₂		OMe	
74	74	NH ₂		OH	
75	75			OMe	
76	76	NH ₂		OMe	
77	77	NH ₂		OH	
78	78	NH ₂		OH	
79	79	NH ₂		OMe	
80	80	NH ₂		OH	

[0080]

[表9]

表9

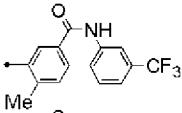
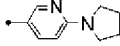
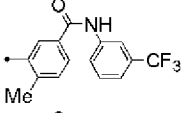
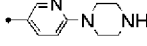
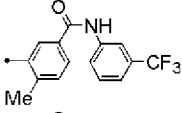
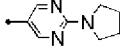
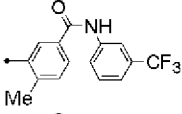
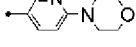
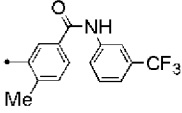
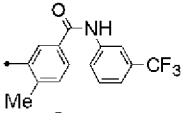
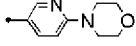
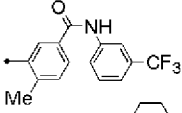
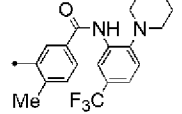
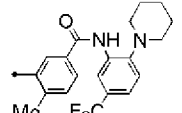
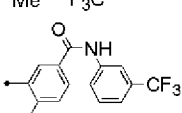
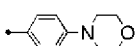


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
81	81	NH ₂		OMe	
82	82	NH ₂		OMe	
83	83	NH ₂		OH	
84	84	NH ₂		OH	
85	85	NH ₂		OMe	
86	86	NH ₂		OMe	
87	87	NH ₂		OH	
88	88	NH ₂		OH	
89	89	NH ₂		OH	
90	90	NH ₂		OH	

[0081]

[表10]

表 10

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
91	91	NH_2		OH	
92	92	NH_2		OMe	
93	93	NH_2		OH	
94	94	NH_2		OMe	
95	95	NH_2		OH	
96	96	NH_2		OH	
97	97	NHMe		OH	
98	98	NH_2		OMe	
99	99	NH_2		OH	
100	100	NH_2		OH	

[0082]

[表11]

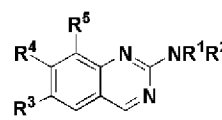
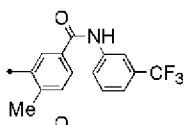
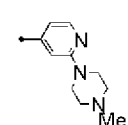
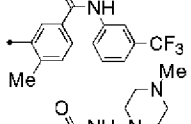
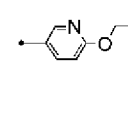
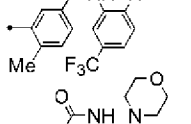
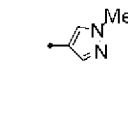
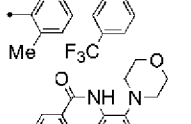
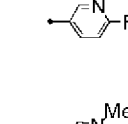
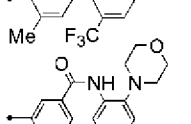
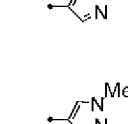
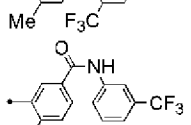
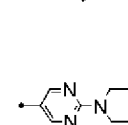
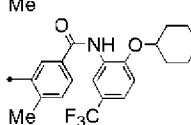
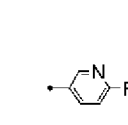
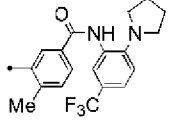
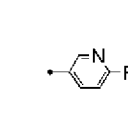
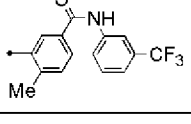
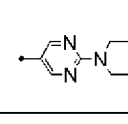
表 11

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
101	101	NH_2		OMe	
102	102	NH_2		OH	
103	103	NH_2		OMe	
104	104	NH_2		OMe	
105	105	NH_2		OH	
106	106	NH_2		OMe	
107	107	NH_2		OMe	
108	108	NH_2		OMe	
109	109	NH_2		OMe	
110	110	NH_2		OH	

[0083]

[表12]

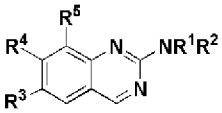
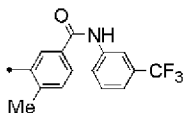
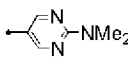
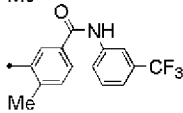
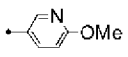
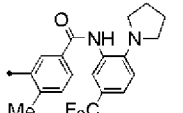
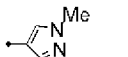
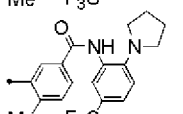
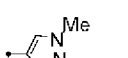
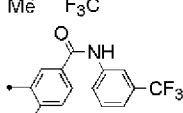
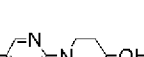
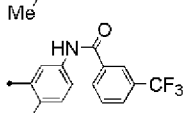
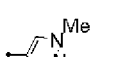
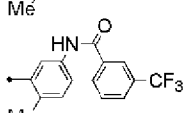
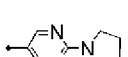
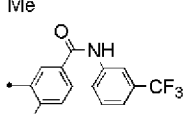
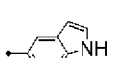
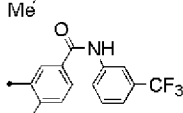
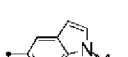
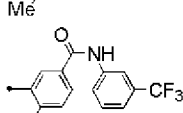
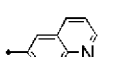
表 12

実施例番号 化合物番号		NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
					
111	111	NH ₂		OH	
112	112	NH ₂		OH	
113	113	NH ₂		OH	
114	114	NH ₂		OH	
115	115	NH ₂		OMe	
116	116	NH ₂		OH	
117	117	NH ₂		OMe	
118	118	NH ₂		OH	
119	119	NH ₂		OH	
120	120	NH ₂		OH	

[0084]

[表13]

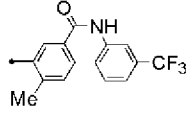
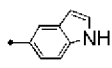
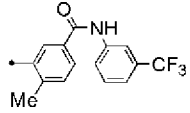
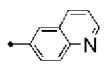
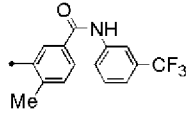
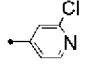
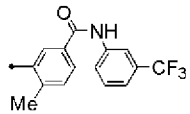
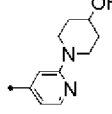
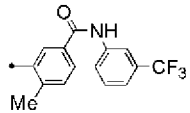
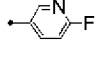
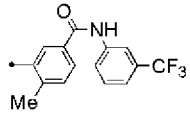
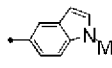
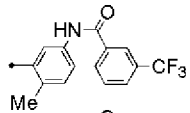
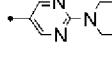
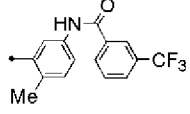
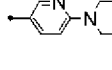
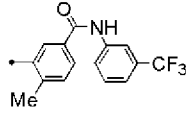
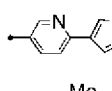
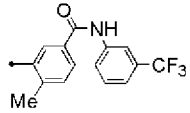
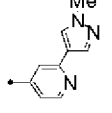
表 13

					
実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
121	121	NH ₂		OH	
122	122	NH ₂		OH	
123	123	NH ₂		OMe	
124	124	NH ₂		OH	
125	125	NH ₂		OH	
126	126	NH ₂		OH	
127	127	NH ₂		OH	
128	128	NH ₂		OMe	
129	129	NH ₂		OMe	
130	130	NH ₂		OMe	

[0085]

[表14]

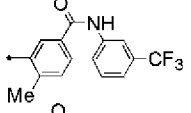
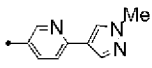
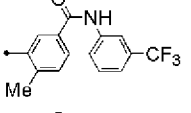
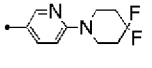
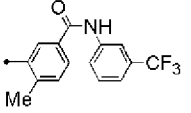
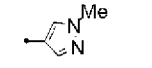
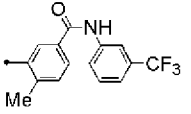
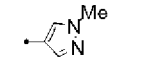
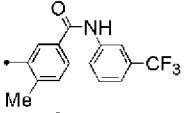
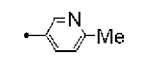
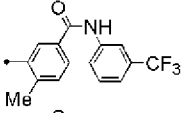
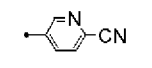
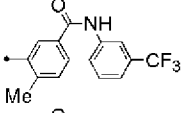
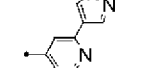
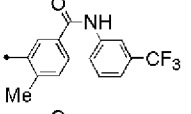
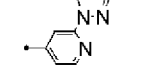
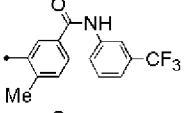
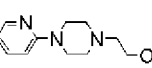
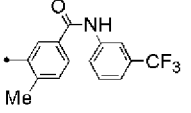
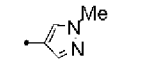
表 14

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
131	131	NH_2		OH	
132	132	NH_2		OH	
133	133	NH_2		OH	
134	134	NH_2		OH	
135	135	NHMe		OH	
136	136	NH_2		OH	
137	137	NH_2		OH	
138	138	NH_2		OH	
139	139	NH_2		OMe	
140	140	NH_2		OMe	

[0086]

[表15]

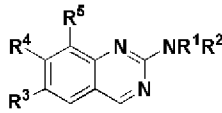
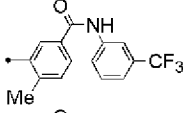
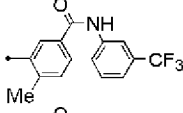
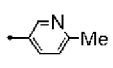
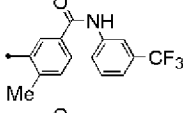
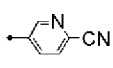
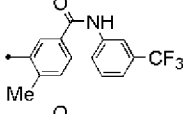
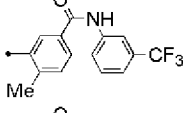
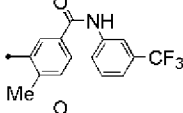
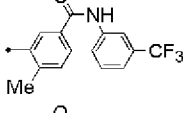
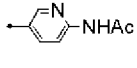
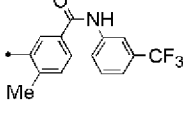
表 15

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
141	141	NH_2		OH	
142	142	NH_2		OH	
143	143	NHAc		OMe	
144	144			OMe	
145	145	NH_2		OMe	
146	146	NH_2		OMe	
147	147	NH_2		OH	
148	148	NH_2		OH	
149	149	NH_2		OH	
150	150	NHAc		OH	

[0087]

[表16]

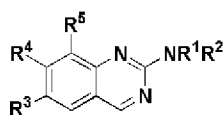
表16

					
実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
151	151			OH	
152	152	NH ₂		OH	
153	153	NH ₂		OH	
154	154	NH ₂		OMe	
155	155	NH ₂		OMe	
156	156	NH ₂		OH	
157	157	NH ₂		OMe	
158	158	NH ₂		OH	

[0088]

[表17]

表 17

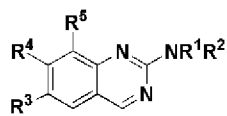


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
159	159	NHAc		OH	
160	160	HN-		OH	
161	161	NH ₂		OH	
162	162	NH ₂		OH	
163	163	NH ₂		OH	
164	164	NH ₂		OH	
165	165	NH ₂		OMe	
166	166	NH ₂		OH	
167	167	NH ₂		OH	
168	168	NH ₂		OH	

[0089]

[表18]

表 18

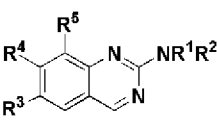
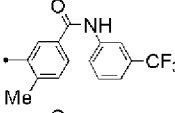
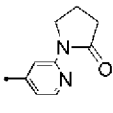
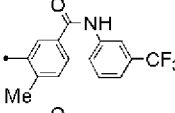
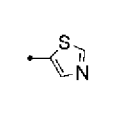
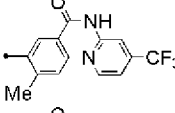
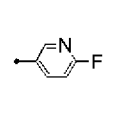
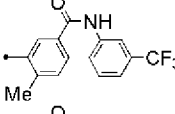
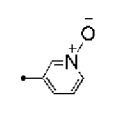
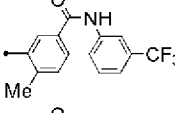
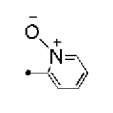
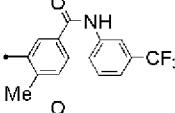
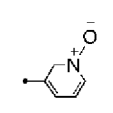
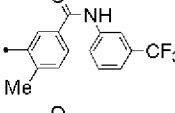
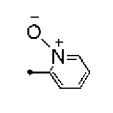
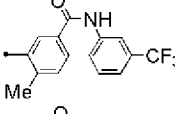
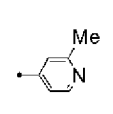
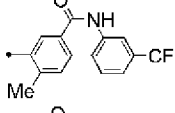
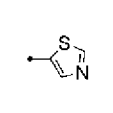
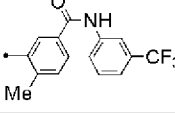
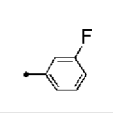


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
169	169	NH ₂		OH	
170	170	NH ₂		OH	
171	171	NH ₂		OMe	
172	172	NH ₂		OH	
173	173	NH ₂		OH	
174	174	NH ₂		OMe	
175	175	HN(C(=O)OMe)		OMe	
176	176	NHAc		OH	
177	177	NHAc		OH	
178	178	HN(C(=O)C1CC1)		OH	

[0090]

[表19]

表 19

					
実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
179	179	NH ₂		OH	
180	180	NH ₂		OMe	
181	181	NH ₂		OH	
182	182	NH ₂		OMe	
183	183	NH ₂		OMe	
184	184	NH ₂		OH	
185	185	NH ₂		OH	
186	186			OH	
187	187	NH ₂		OH	
188	188	NH ₂		OH	

[0091]

[表20]

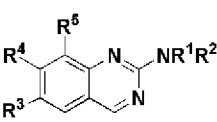
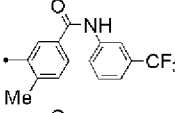
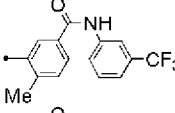
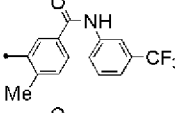
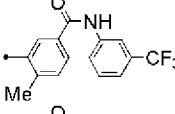
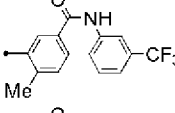
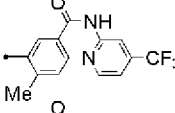
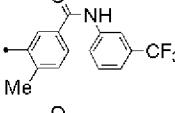
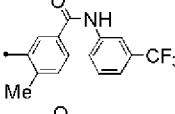
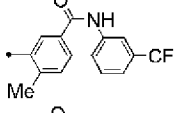
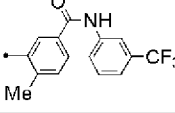
表 20

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
189	189	NH_2		OH	
190	190	NH_2		OMe	
191	191	NH_2		OH	
192	192	NH_2		OH	
193	193	NHMe		OH	
194	194	NH_2		OH	
195	195	NH_2		OH	
196	196	NH_2		OH	
197	197	NH_2		OH	
198	198	$HN-C(=O)-OMe$		OH	

[0092]

[表21]

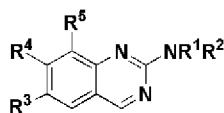
表 21

					
実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
199	199	HN-C(=O)-OMe		OH	
200	200	NH ₂		OH	
201	201	NH ₂		OH	
202	202	NH ₂		OH	
203	203	NH ₂		OH	
204	204	NH ₂		OH	
205	205	NH ₂		OH	
206	206	NHAc		OH	
207	207	NH ₂		OH	
208	208	NH ₂		OH	

[0093]

[表22]

表 22

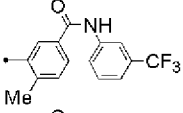
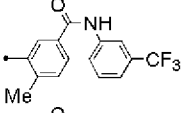
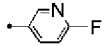
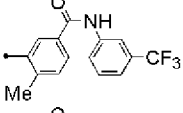
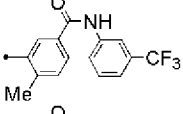
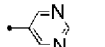
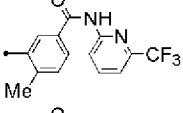
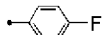
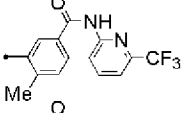
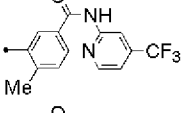
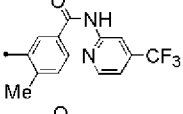
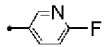
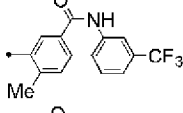
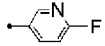
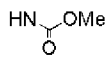
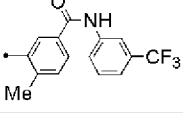
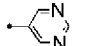


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
209	209	NH ₂		OH	
210	210	NH ₂		OH	
211	211	NH ₂		OH	
212	212			OH	
213	213	NH ₂		OH	
214	214	NH ₂		OH	
215	215	NH ₂		OMe	
216	216	NH ₂		OH	
217	217	NH ₂		OH	
218	218			OH	

[0094]

[表23]

表 23

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
219	219	NHi-Pr		OH	
220	220	NHi-Pr		OH	
221	221	NHMe		OH	
222	222	NHi-Pr		OH	
223	223	NH2		OH	
224	224	NH2		OH	
225	225	NHi-Pr		OH	
226	226	NHi-Pr		OH	
227	227	HN- 		OH	
228	228	HN- 		OH	

[0095]

[表24]

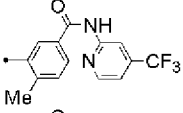
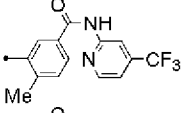
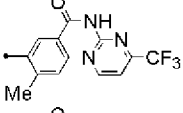
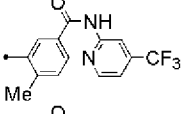
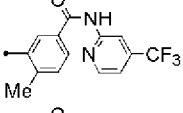
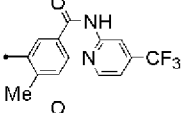
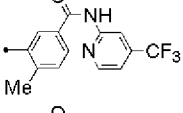
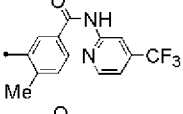
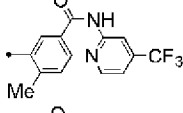
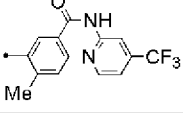
表 24

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
229	229	NH_2		OH	
230	230	NHi-Pr		OH	
231	231	NHi-Pr		OH	
232	232	NHi-Pr		OH	
233	233			OH	
234	234	NH_2		OH	
235	235	$HN(OMe)C(=O)-$		OH	
236	236	$HN(OMe)C(=O)-$		OH	
237	237	NH_2		OH	
238	238			OH	

[0096]

[表25]

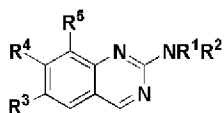
表 25

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
239	239	NHi-Pr		OH	
240	240			OH	
241	241	NHi-Pr		OH	
242	242	NH ₂		OH	
243	243	NH ₂		OH	
244	244	NH ₂		OH	
245	245	NHi-Pr		OH	
246	246	NH ₂		OH	
247	247	NHi-Pr		OH	
248	248			OH	

[0097]

[表26]

表 26

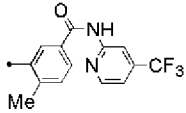
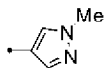
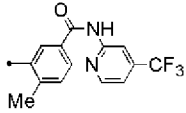
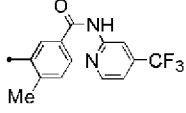
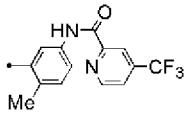
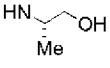
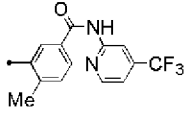
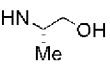
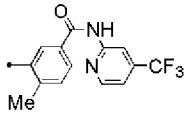
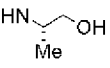
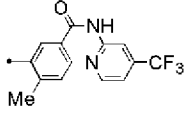
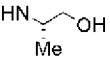
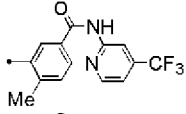
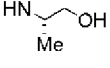
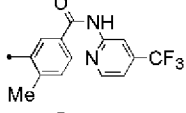
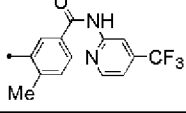
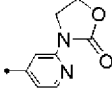


実施例番号	化合物番号	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
249	249	NH ₂		OH	
250	250	NH ₂		OH	
251	251	NH ₂		OH	
252	252	NH ₂		OH	
253	253	NH ₂		OH	
254	254	NH ₂		OH	
255	255	NH ₂		OH	
256	256	NH ₂		OH	
257	257	NH ₂		OH	
258	258	NH ₂		OH	

[0098]

[表27]

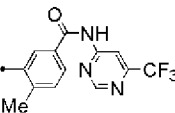
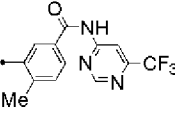
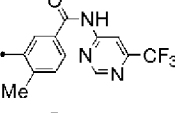
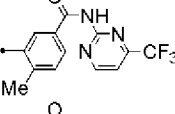
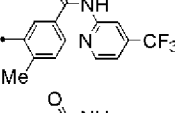
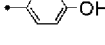
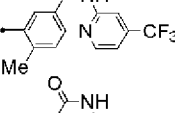
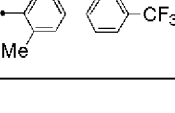
表 27

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
259	259	NH_2		OH	
260	260	NH_2		OH	
261	261	NH_2		OH	
262	262	NH_2		OH	
263	263			OMe	
264	264			OMe	
265	265			OH	
266	266			OH	
267	267			OH	
268	268	NH_2		OH	

[0099]

[表28]

表28

実施例番号	化合物番号	NR^1R^2	R^3	R^4	R^5
269	269	NH_2		OH	
270	270	NH_2		OH	
271	271	NH_2		OH	
272	272	NH_2		OH	
273	273	NH_2		OH	
274	274	NH_2		OH	
275	275	NH_2		OH	

[0100] 次に、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する

。

試験例 1 : Tie-2酵素阻害活性

Tie-2酵素阻害活性を測定するために以下の方法を用いた。Tie-2酵素は、ヒトTie-2の機能ドメイン（771-1124endアミノ酸）（カルナバイオサイエンス社、カタログ番号08-285）を使用した。ニュートロアビジン（ピアス社、カタログ番号31000）をコートした96ウェルプレートに基質となるビオチン化ポリグルタミン酸チロシンペプチド（CisBio社、カタログ番号61GT0BLA）を固相化した後、0.25%のゼラチン（バイオラッド社 カタログ番号 170-6537）でブロッキングし、キナーゼ反応測定用プレートとして用いた。60 μ Lの容量で各試薬それぞれの最終濃度が、Tie-2: 83ng/mL、Tris・Cl (pH 7.5): 20 mmol/L、

β -glycerophosphate: 5 mmol/L、ジチオスレイトール: 2 mmol/L、 Na_3VO_4 : 0.1 mmol/L、 MnCl_2 : 10 mmol/L、ATP: 50 $\mu\text{mol/L}$ 、Albumin bovine serum (BSA; シグマ社、カタログ番号A4503): 0.1%、ジメチルスルホキシド (DMSO): 0.1% となるようにし、試験化合物が適当な濃度となるように調製してキナーゼ反応測定用プレートのウェルに添加し、酵素反応を30°Cで40分間行った。プレートをTBS-T [10 mmol/L Tris $\cdot$ Cl (pH 7.5)、150 mmol/L NaCl、および0.05% Tween 20 (バイオラッド社、カタログ番号170-6531)] で3回洗浄後、ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体 (パーキンエルマー社、カタログ番号AD0160) と室温で60分間反応させ、さらにTBS-Tで3回洗浄し、DELFI A Enhancement Solution (パーキンエルマー社、カタログ番号1244-105) を添加し、時間分解蛍光 (励起波長340 nm、測定波長615 nm) を測定した。0.1% DMSOを加えた酵素のウェルの値を100%、酵素を未添加のウェルの値を0%として、試験化合物を加えたウェルの相対活性 (%) を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のTie-2阻害率 (%) とした。すなわち、0.1% DMSOを加えた酵素のウェルの値をA、酵素を未添加のウェルの値をB、および試験化合物を加えたウェルの値をCとして、Tie-2阻害率 (%) を式1により求めた。

[0101] [数1]

式 1

$$\text{Tie-2阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C-B}{A-B} \times 100$$

[0102] そして、それをもとに全ての化合物に関し IC_{50} 値を算出した。

本試験において、化合物4, 5, 6, 12, 14, 16, 18, 19, 22, 25, 32, 33, 34, 36, 46, 50, 51, 54, 59, 60, 62, 69, 75, 78, 79, 81, 82, 85, 91, 98, 100, 105, 109, 110, 111, 114, 117, 126, 128, 130, 134, 137, 144, 148, 150, 158, 163, 171, 173, 179, 186, 190, 199, 218, 226, 233, 235および化合物239-275は IC_{50} 値が20 nM以下の値を示した。

[0103] 上記試験の結果より、化合物 (I) およびその薬学的に許容される塩は、Tie-2酵素、すなわちTie-2キナーゼ阻害活性を有しており、Tie-2キナーゼが関与する疾患 (例えば、卵巣癌、乳房癌、腎臓癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺

癌、骨髓性白血病、血管腫、メラノーマ、星状細胞腫、膠芽細胞腫、乾癬、または肺性高血圧など）の治療および／または予防に有効であると考えられた。

試験例 2 : KDR酵素阻害活性

KDR酵素阻害活性を測定するために以下の方法を用いた。KDRは、ヒトKDRの機能ドメイン（790アミノ酸-end）のN末端にHis（ヒスチジン）タグを融合したタンパク質を使用した（Upstate社、カタログ番号 14-630）。ニュートロアビジン（ピラス社、カタログ番号31000）をコートした96ウェルプレートに基質となるビオチン化ポリグルタミン酸チロシン基質ペプチド（CisBio社、カタログ番号61GT0BLA）を固相化した後、0.25%のゼラチン（バイオラッド社 カタログ番号 170-6537）でブロッキングし、キナーゼ反応測定用プレートとして用いた。60 μ Lの容量で各試薬それぞれの最終濃度が、Hisタグ融合KDRタンパク：33 ng/mL、Tris・Cl（pH 7.5）：20 mmol/L、 β -glycerophosphate：5 mmol/L、ジチオスレイトール：2 mmol/L、 Na_3VO_4 ：0.1 mmol/L、 MnCl_2 ：10 mmol/L、ATP：10 μ mol/L、Albumin bovine serum（BSA；シグマ社、カタログ番号A4503）：0.1 %、ジメチルスルホキシド（DMSO）：0.1 %となるように調製してキナーゼ反応測定用プレートのウェルに添加し、酵素反応を25 $^{\circ}\text{C}$ で60分間行った。プレートをTBS-T [10 mM Tris・Cl（pH 7.5）、150 mmol/L NaCl、および0.05 % Tween 20（バイオラッド社、カタログ番号170-6531）]で3回洗浄後、ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体（パーキンエルマー社 カタログ番号AD0160）と室温で60分間反応させ、さらにTBS-Tで3回洗浄し、DEL FIA Enhancement Solution（パーキンエルマー社 カタログ番号 1244-105）を添加し、時間分解蛍光（励起波長340 nm、測定波長615 nm）を測定した。0.1%DMSOを加えた酵素のウェルの値を100%、酵素を未添加のウェルの値を0%として、試験化合物を加えたウェルの相対活性（%）を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のKDR阻害率（%）とした。すなわち0.1%DMSOを加えた酵素のウェルの値をA 1、酵素を未添加のウェルの値をB 1として、試験化合物を加えたウェルの値をC 1としてKDR阻害率（%）を式2により求め

た。そして、それをもとに全ての化合物に関しIC₅₀値を算出した。

[0104] [数2]

$$\text{式 2} \\ \text{KDR阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C1-B1}{A1-B1} \times 100$$

[0105] その結果、化合物4, 12, 14, 16, 18, 22, 25, 34, 46, 50, 54, 59, 60, 62, 69, 75, 78, 79, 98, 100, 105, 110, 111, 114, 126, 128, 134, 144, 148, 150, 158, 163, 173, 179, 186, 199, 218, 226, 233, 235および化合物239-275におけるKDR IC₅₀/Tie-2 IC₅₀の比は、いずれも20以上であり、Tie-2 キナーゼに対する高選択的なキナーゼ阻害活性を示した。

[0106] 化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0107] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0108] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。

化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は

、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01～1000mg、好ましくは0.05～100mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人あたり0.001～1000mg、好ましくは0.01～100mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

参考例1：5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（化合物A1）

臭化カリウム（193 g, 1.62 mol）および臭素（33.0 mL, 649 mmol）を水（1000 mL）に溶解し、氷冷下、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（50.0 g, 324 mmol）を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、結晶を濾取し、化合物A1（72.2 g, 95%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.98 (s, 3H), 6.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 10.17 (s, 1H).

参考例2：2-アミノ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン（化合物A2）

化合物A1（20.0 g, 85.8 mmol）をDMA（300 mL）に溶解し、炭酸グアニジン（30.9 g, 172 mmol）を加えた後、140 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を氷水に加えた後、生じた結晶を濾取し、化合物A2（16.4 g, 75%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 4.00 (s, 3H), 5.24 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

参考例3：6-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン（化合物A3）

化合物A2（6.0 g, 23.6 mmol）をDMF（230 mL）に溶解し、0 °Cに冷却後、水素化ナトリウム（60% in oil, 2.80 g, 64.9 mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化イソプロピル（4.7 mL, 47.2 mmol）を加え、60 °Cで2.5時間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却後、水素化ナトリウム（60% in oil, 2.80 g, 64.9 mmol）を加え、室温で30分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル（4.7 mL, 47.2 mmol）を加え、60 °Cで1時間攪拌した。

。反応混合物を氷水に注ぎ、室温にて攪拌し、析出した固体を濾取することにより化合物A3 (7.35 g, 100%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.11–4.23 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

参考例4: 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)アニリン (化合物A4)

3-ヨード-4-メチルアニリン (1.97 g, 8.45 mmol) およびビス(ピナコラート)ジボロン (2.32 g, 9.13 mmol) をDMSO (23 mL) に溶解し、酢酸カリウム (2.87 g, 29.2 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (345 mg, 0.423 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、および水を加え、不溶物をセライトで濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=6/1) で精製し、化合物A4 (1.36 g, 69%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.33 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 3.51 (br s, 2H), 6.68 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H).

参考例5: N-[4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物A5)

化合物A4 (0.50 g, 2.04 mmol) をジクロロメタン (21 mL) に溶解し、0°Cに冷却後、トリエチルアミン (0.387 mL, 2.78 mmol) および3-トリフルオロメチルベンゾイルクロライド (0.339 mL, 2.25 mmol) を加え、10分間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、化合物A5 (0.80 g, 91%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 2.53 (s, 3H), 7.22 (d, J

= 6.6 Hz, 1H), 7.58–7.68 (m, 2H), 7.74–7.84 (m, 2H), 7.93–8.00 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

参考例6: 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物A6)

化合物A2 (1.82 g, 7.16 mmol) をジオキサン (36 mL) および水 (36 mL) に溶解し、化合物A5 (3.48 g, 8.59 mmol)、炭酸ナトリウム (1.52 g, 14.3 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (292 mg, 0.358 mmol) を加えた後、加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、および水を加え有機層を分離した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することで、化合物A6 (2.4 g, 74%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.12 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58–7.63 (m, 2H), 7.78–7.86 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

参考例7: 2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物A7)

化合物A6 (2.40 g, 5.30 mmol) をクロロホルム (27 mL) および酢酸 (27 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (1.03 g, 5.83 mmol) を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製することで、化合物A7 (2.18 g, 78%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58–7.68 (m, 3H), 7.78–7.90 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

参考例8：4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)安息香酸（化合物A8）

3-ヨード-4-メチル安息香酸（26.2 g, 100 mmol）をDMF（300 mL）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（38.1 g, 150 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（8.17 g, 10.0 mmol）、および酢酸カリウム（49.0 g, 500 mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、活性炭（1 g）を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過後、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を留去して得られた結晶をイソプロピルエーテルで再結晶後、濾過することにより、化合物A8（18.5 g, 71%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.36 (s, 12H), 2.61 (s, 3H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

参考例9：4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズアミド（化合物A9）

化合物A8（7.13 g, 27.2 mmol）を塩化チオニル（57 mL）に溶解し、60℃で2時間攪拌した後、減圧下塩化チオニルを留去した。反応混合物をジクロロメタン（136 mL）に溶解し、3-トリフルオロメチルアニリン（4.0 mL, 32.6 mmol）およびトリエチルアミン（5.31 mL, 38.1 mmol）を加えた後、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシクロヘキサンでリスラリーすることで、化合物A9（9.32 g, 85%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.38 (s, 12H), 2.61 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85–8.03 (m, 4H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 406.

参考例10：2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A10）

化合物A2およびA9を用い、参考例6と同様の方法で化合物A10を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.35–7.53 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85–8.05 (m, 4H), 8.87 (s, 1H).

参考例11：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A11）

化合物A10を用い、参考例7と同様の方法で化合物A11を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.37–7.55 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.84–7.96 (m, 3H), 7.99 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H).

参考例12：2-フルオロ-N-[4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物A12）

化合物A4および2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイルクロライドを用い、参考例5と同様の方法で化合物A12を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.36 (s, 12H), 2.53 (s, 3H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74–7.82 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.28–8.42 (m, 1H), 8.48–8.54 (m, 1H).

参考例13：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン（化合物A13）

化合物A2およびA12を用い、参考例6、および参考例7と同様の方法で化合物A13を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.58–7.67 (m, 2H), 7.74–7.84 (m, 1H), 8.40–8.52 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

参考例14：2-アセチルアミノ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン（化合物A14）

化合物A2（2.00 g, 7.87 mmol）をピリジン（10 mL）に懸濁し、無水酢酸（3.7 mL, 39.4 mmol）を加えた後、80 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を水に加えた後、生じた結晶を濾取し、化合物A14（1.80 g, 77%）を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

参考例15：6-ブロモ-7-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン（化合物A15）

化合物A14（1.80 g, 6.08 mmol）をDMF（15 mL）に溶解し、炭酸カリウム（2.52 g, 18.2 mmol）およびヨウ化メチル（0.95 mL, 17.0 mmol）を加えた後、60 °Cで6時間攪拌した。反応混合物を水に加え、生じた結晶を濾取し、メタノール（16 mL）に溶解した後、炭酸カリウム（1.59 g, 11.5 mmol）を加え、60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を水に加えた後、生じた結晶を濾取し、化合物A15（1.51 g, 93%）を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.10 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.26 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

参考例16：8-ブロモ-7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A16）

化合物A15およびA9を用い、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A16を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 3.22 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.42–5.55 (m, 1H), 7.38–7.56 (m, 4H), 7.80–7.98 (m, 5H), 8.89 (s, 1H).

参考例17：3-(2-アミノ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-メチル安息香酸（化合物A17）

化合物A2（35.0 g, 138 mmol）をジオキサン（415 mL）および水（210 mL）に溶解し、化合物A8（43.4 g, 166 mmol）、炭酸ナトリウム（29.3 g, 276 mmol）および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム（5.6 g, 6.9 mmol）を加えた後、加熱還流下、1時間攪拌した。反応

混合物に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水層に2 mol/L塩酸を加え、pH5程度に調節した後、生じた結晶を濾取し、化合物A17 (42 g, 99%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.73 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

参考例18 : 3-(2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物A18)

化合物A17 (37.1 g, 120 mmol) を酢酸 (600 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (25.6 g, 144 mmol) を加えた後、室温にて18時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、10 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、6 mol/L塩酸を加え、pH4程度に調節した。生じた結晶を濾取し、メタノールでリスラリーすることで、化合物A18 (35.6 g, 76%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.24 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.06 (br s, 1H).

参考例19 : 8-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A19)

化合物A3および化合物A9を用い、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A19を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.34-4.45 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.81-7.90 (m, 3H), 7.95-7.96 (m, 2H), 8.87 (s, 1H).

参考例20 : 2-アミノ-8-ブロモ-6-(5-N-[2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル)-7-メトキシキナゾリン (化合物A20)

化合物A18 (0.50 g, 1.29 mmol) を塩化チオニル (4.1 mL) に溶解し、60

℃で2時間攪拌した後、減圧下塩化チオニルを留去した。反応混合物をジクロロメタン (9 mL) に溶解し、2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルアニリン (W006/039718) (0.43 g, 1.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL, 1.80 mmol) を加えた後、室温で21時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=95/5) で精製することで、化合物A20 (0.25 g, 30%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.60–1.74 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.28–2.34 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.80–7.86 (m, 1H), 7.90–7.94 (m, 1H), 8.84–8.90 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 645.

参考例21 : 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルアニリン (化合物A21)

3-ニトロ-5-トリフルオロメチル安息香酸およびN-メチルピペラジンをを用い、W006/039718に記載の方法に従い、化合物A21を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 2.34–2.60 (br m, 8H), 3.44 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 274.

参考例22 : 2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A22)

化合物A18および化合物A21を用い、参考例20と同様の方法で化合物A22を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35–2.60

(br m, 8H), 3.45 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.53 (br s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85–7.93 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺643.

参考例23 : 4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-トリフルオロメチルアニリン (化合物A23)

4-ニトロ-2-トリフルオロメチル安息香酸を用い、参考例21と同様の方法で化合物A23を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.35–2.55 (br m, 8H), 3.53 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 6.79 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺274.

参考例24 : 2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-3-トリフルオロメチルフェニル}カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A24)

化合物A18および化合物A23を用い、参考例20と同様の方法で化合物A24を得た。

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 2.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.17 (s, 5H), 4.24 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 8.06 (br s, 2H), 8.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75–8.90 (m, 3H), 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺643.

参考例25 : 2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A25)

化合物A18および2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルアニリン (W006/039718) を用い、参考例20と同様の方法で化合物A25を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.82–1.98 (m, 2H), 2.01–2.14 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.25–2.42 (m, 5H), 2.52–2.66 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 4.50–4.61 (m, 1H), 5.47 (br s, 2H), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.82–7.91 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.90–8.98 (m, 2H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 644.

参考例26：3-モルホリノメチル-5-トリフルオロメチルアニリン（化合物A26）

モルホリンを用い、参考例21と同様の方法で化合物A26を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.30–2.38 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.53–3.62 (m, 4H), 5.55 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 261.

参考例27：2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[3-(モルホリノメチル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A27）

化合物A18および化合物A26を用い、参考例20と同様の方法で化合物A27を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.67–3.75 (m, 4H), 5.47 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.80–7.95 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 630.

参考例28：3-(ピロリジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルアニリン（化合物A28）

ピロリジンを用い、参考例21と同様の方法で化合物A28を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.76–1.83 (m, 4H), 2.47–2.54 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (s, 1

H).

ESI m/z (M+H)⁺245.

参考例29：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[3-(ピロリジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A29）

化合物A18および化合物A28を用い、参考例20と同様の方法で化合物A29を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.75–1.83 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.49–2.57 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82–7.90 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺614.

参考例30：3-ジメチルアミノメチル-5-トリフルオロメチルアニリン（化合物A30）

ジメチルアミン（51% 水溶液）を用い、参考例21と同様の方法で化合物A30を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.24 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺219.

参考例31：2-アミノ-8-ブロモ-6-[5-N-[3-(ジメチルアミノメチル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル]-7-メトキシキナゾリン（化合物A31）

化合物A18および化合物A30を用い、参考例20と同様の方法で化合物A31を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.26 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.50 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81–7.90 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺588.

参考例32：6-ブロモ-2-ヨード-7-メトキシキナゾリン（化合物A32）

化合物A2（16.0 g, 65.3 mmol）をTHF（330 mL）に溶解し、ジヨードメタン（53.0 mL, 658 mmol）、亜硝酸イソアミル（26.3 mL, 196 mmol）およびヨウ化銅（3.73 g, 19.6 mmol）を加えた後、60 °Cで8時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えた後、生じた結晶を濾取することで化合物A32（13.7 g, 57%）を得た。

¹H NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆） δ (ppm) 4.06 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

参考例33：6-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン（化合物A33）

化合物A32（1.42 g, 3.90 mmol）をDMF（20 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.81 mL, 5.85 mmol）および4-テトラヒドロピラニルアミン（473.6 mg, 4.68 mmol）を加えた後、80°Cで一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、生じた結晶を濾取し、化合物A33（1.10 g, 84%）を得た。

¹H NMR（270 MHz, CDCl₃） δ (ppm) 1.52–1.68 (m, 2H), 2.06–2.18 (m, 2H), 3.52–3.64 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98–4.06 (m, 2H), 4.10–4.30 (m, 1H), 5.12–5.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

参考例34：8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン（化合物A34）

化合物A33および化合物A9を用い、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A34を得た。

¹H NMR（270 MHz, CDCl₃） δ (ppm) 1.58–1.74 (m, 2H), 2.12–2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.56–3.70 (m, 2H), 4.00–4.11 (m, 2H), 4.20–4.38 (m, 1H), 5.38–5.54 (m, 1H), 7.38–7.52 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.80–8.03 (m, 5H), 8.89 (s, 1H).

参考例35：6-ブロモ-7-メトキシ-2-[2-(モルホリノ)エチルアミノ]キナゾリン

ン（化合物A35）

2-(モルホリノ)エチルアミンを用い、参考例33と同様の方法で化合物A35を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.47–2.58 (m, 4H), 2.62–2.70 (m, 2H), 3.56–3.66 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 5.82–5.92 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

参考例36：8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-[2-(モルホリノ)エチルアミノ]キナゾリン（化合物A36）

化合物A35および化合物A9を用い、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A36を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.54–2.66 (m, 4H), 2.70–2.80 (m, 2H), 3.46–3.56 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.70–3.84 (m, 4H), 6.14–6.22 (m, 1H), 7.37–7.54 (m, 4H), 7.80–7.98 (m, 4H), 8.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H).

参考例37：2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A37）

化合物A10 (5.56 g, 12.3 mmol) を DMF (120 mL) に溶解し、カリウムtert-ブトキシド (6.89 mg, 61.5 mmol) および1-ドデカンチオール (14.6 mL, 61.5 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで5時間攪拌した。反応混合物に水、および6mol/L 塩酸を加え、pHを7に調節した後、析出した結晶を濾別した。結晶を酢酸エチルでリスラリーすることで、化合物A37 (3.41 g, 63%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 6.70 (br s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.44–7.46 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.88–7.95 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

参考例38：2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-ヨード-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A38）

化合物A37 (3.41 g, 7.79 mmol) をジクロロメタン (160 mL) に溶解し、ビス(2,4,6-トリメチルピリジン)ヨードニウム(I)ヘキサフルオロホスファート (4.40 g, 8.57 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をメタノールでリスラリーすることで、化合物A38 (3.38 g, 77%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 7.01 (br s, 2H), 7.43–7.50 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 2H), 7.90–7.97 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 565.

参考例39 : 2-アミノ-8-ヨード-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A39)

化合物A38 (3.05 g, 5.40 mmol) をTHF (110 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (2.83 g, 10.8 mmol)、およびメタノール (1.09 mL, 27.0 mmol) を加えた後、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2.2 mol/L トルエン溶液 : 4.91 mL, 10.8 mmol) を滴下し、室温で3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 6/4) で精製することで、化合物A39 (1.30 g, 42%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.36–7.52 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.80–8.00 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

参考例40 : 7-アセチルオキシ-2-アミノ-8-ヨード-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A40)

化合物A38 (564 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.277 mL, 2.00 mmol)、および無水酢酸 (0.283 mL, 3.00 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣に水、および酢酸エチルを加え有機層を分離した後、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することで、化合物A40（470 mg, 78%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.01 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.35–7.52 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.83–8.00 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

参考例41：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A41）

化合物A18（1.94 g, 5.00 mmol）をDMF（10 mL）に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（2.88 g, 15.0 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.915 g, 7.50 mmol）、および2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルアニリン（W006/039718）（1.46 g, 6.00 mmol）を加えた後、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチル/イソプロパノール（5/1）で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することで、化合物A41（0.840 g, 27%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.44–1.56 (m, 2H), 1.57–1.69 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.82–2.91 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 7.28 (br s, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 614.

参考例42：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物A42）

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルアニリン（W006/039718）を用い、参考例41と同様の方法で化合物A42を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40–2.67 (br m, 4H), 2.88–3.02 (br m, 4H), 3.55 (s, 3H), 5.53 (br s, 2H), 7.27–7.40 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82–7.97 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 629.

参考例43：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A43)

2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルアニリン (W006/039718) を用い、参考例41と同様の方法で化合物A43を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 2.87–2.96 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.66–3.76 (m, 4H), 7.24 (br s, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46–7.58 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.85–7.96 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 616.

参考例44：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A44)

2-(ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルアニリン (W006/039718) を用い、参考例41と同様の方法で化合物A44を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.92–2.01 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.10–3.20 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 5.53 (br s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.80–7.89 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 600.

参考例45：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A45)

化合物A18および3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルアニリンを用い、参考例41と同様の方法で化合物A45を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 5.58 (br s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98–8.06 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 611.

参考例46 : 2-アミノ-8-ブロモ-6-[5-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル]-7-メトキシキナゾリン (化合物A46)

化合物A18および3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルアニリンを用い、参考例41と同様の方法で化合物A46を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.48 (br s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44–7.51 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.94–8.02 (m, 3H), 8.24–8.28 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 597.

参考例47 : 7-アセチルオキシ-8-ブロモ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A47)

化合物A16を用い、参考例37および参考例40と同様の方法で化合物A47を得た。

[0109] ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 573.

参考例48 : 6-ブロモ-2-シクロプロピルアミノ-7-ヒドロキシキナゾリン (化合物A48)

化合物A32およびシクロプロピルアミンを用い、参考例33および参考例37と同様の方法で化合物A48を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 0.42–0.53 (m, 2H), 0.63–0.75 (m, 2H)

, 2.70–2.88 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.26 (s, 1H).

参考例49 : 7-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-シクロプロピルアミノキナゾリン
(化合物A49)

化合物A48 (0.367 g, 1.32 mmol) をDMF (2.6 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.365 g, 2.64 mmol) およびベンジルブロミド (0.24 mL, 2.0 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をヘキサンでリスラリーすることで化合物49 (0.436 g, 89%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.55–0.67 (m, 2H), 0.84–0.95 (m, 2H), 2.81–2.98 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.44 (br s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.34–7.56 (m, 5H), 7.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

参考例50 : 7-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A50)

化合物A49およびA9を用い、参考例6と同様の方法で化合物A50を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.52–0.62 (m, 2H), 0.82–0.92 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.84–2.94 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.12–7.52 (m, 10H), 7.68–7.72 (m, 1H), 7.80–7.94 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

参考例51 : 2-シクロプロピルアミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A51)

化合物A50 (100 mg, 0.18 mmol) をエタノール (1.4 mL) およびDMF (1.4 mL) に懸濁させた。アルゴン雰囲気下、ギ酸アンモニウム (164 mg, 2.6 mmol) およびパラジウム炭素 (50%含水, 20 mg) を順次加えて60 °Cで1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去することで化合物A51 (90.5 mg, 100%) を得た。

ESI m/z (M+H)⁺479.

参考例52：7-アセチルオキシ-2-シクロプロピルアミノ-8-ヨード-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A52)

化合物A51を用い、参考例38および参考例40と同様の方法で化合物A52を得た。

ESI m/z (M+H)⁺647.

参考例53：2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A53)

化合物A18 (0.72 g, 1.85 mmol) を塩化チオニル (9.3 mL) に溶解し、60 °Cで2時間攪拌した後、減圧下塩化チオニルを留去した。反応混合物をピリジン (9.3 mL) に溶解し、2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジン (0.3 g, 1.85 mmol) を加えた後、80 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、化合物A53 (0.35 g, 36%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 7.25 (br s, 2H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.98–8.08 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺532.

参考例54：2-アミノ-8-シアノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A54)

化合物A11 (3.0 g, 5.65 mmol) をDMF (28 mL) に溶解し、シアン化銅 (0.76 g, 8.48 mmol) を加え、アルゴン気流下、150 °Cで5時間攪拌した。反応混合物の不溶物をセライトで濾別した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ

クロロホルム/メタノール=5/1) で精製し、化合物A54 (1.3 g, 48%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.40–7.67 (m, 5H), 7.90–8.12 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

参考例55 : (Z)-2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン-8-(N'-ヒドロキシカルボキシイミドアミド) (化合物A55)

化合物A54 (1.26 g, 2.64 mmol) をエタノール (36 mL) に懸濁させ、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.92 g, 8.48 mmol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=5/1) で精製し、化合物A55 (0.61 g, 45%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.78 (br s, 2H), 6.98 (br s, 2H), 7.38–7.54 (m, 2H), 7.54–7.65 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87–8.02 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 511.

参考例56 : (Z)-2-アセチルアミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン-8-(N'-ヒドロキシカルボキシイミドアミド) (化合物A56)

化合物A55 (0.20 g, 0.392 mmol) をピリジン (2.0 mL) に溶解し、氷冷下、塩化アセチル (0.17 mL, 2.35 mmol) を加え、室温で2時間、90 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、化合物A56 (0.23 g, 94%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.

2.4 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 7.27–7.40 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.78–7.96 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.88–9.04 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺637.

参考例57： 2-アミノ-8-ブロモ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A57)

化合物A11を用い、参考例37と同様の方法で化合物A57を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.20 (s, 3H), 6.74 (br s, 2H), 7.38–7.48 (m, 3H), 7.53–7.63 (m, 1H), 7.82–7.98 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 10.44 (s, 1H).

参考例58： 2-アミノ-7-ベンジルオキシ-8-ブロモ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A58)

化合物A57を用い、参考例49と同様の方法で化合物A58を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 4.30–4.80 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.87–6.99 (m, 2H), 7.18–7.26 (m, 3H), 7.38–7.50 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.70–7.99 (m, 5H), 8.97 (s, 1H).

参考例59： 2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A59)

化合物A18および2-アミノ-6-トリフルオロメチルピリジンを用い、参考例53と同様の方法で化合物A59を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 7.25 (br s, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.98–8.19 (m, 3H), 8.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺532.

参考例 60： 3-(8-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン-6-イル)-4-メチル安息香酸 (化合物A60)

化合物A3および化合物A8を用い、参考例17および参考例18と同様の方法で

化合物A60を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.15–4.32 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58–7.68 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H).

参考例61：8-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A61)

化合物A60を用い、参考例53と同様の方法で化合物A61を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.16–4.38 (m, 1H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.58–7.70 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.98–8.08 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 574.

参考例62：2-アミノ-8-ブロモ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A62)

化合物A53を用い、参考例37と同様の方法で化合物A62を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.20 (s, 3H), 7.06 (br s, 2H), 7.40–7.62 (m, 3H), 7.90–8.05 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 518.

参考例63：2-アミノ-7-ベンジルオキシ-8-ブロモ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A63)

化合物A62を用い、参考例49と同様の方法で化合物A63を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.61 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 5.52 (br s, 2H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.14–7.25 (m, 3H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.43

(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87–7.94 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.64–8.72 (m, 2H), 8.97 (s, 1H).
ESI m/z (M+H)⁺608.

参考例64 : 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)ベンズアミド (化合物A64)

4-アミノ-6-トリフルオロメチルピリミジンおよび化合物A8を用いて、参考例9と同様の方法で化合物A64を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.38 (s, 12H), 2.63 (s, 3H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

参考例65 : 2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A65)

化合物A64および化合物A2を用いて、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A65を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.30 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.87–7.92 (m, 2H), 8.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).

参考例66 : N-[4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド (化合物A66)

4-トリフルオロメチル-2-ピコリン酸および化合物A4を用いて、参考例5と同様の方法で化合物A66を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.36 (s, 13H), 2.54 (s, 3H), 7.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

参考例67 : 2-アミノ-8-ブromo-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(4-トリフルオロメチルピコリンアミド)フェニル]キナゾリン (化合物A67)

化合物A66および化合物A2を用いて、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A67を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.20 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71–7.78 (m, 3H), 8.53 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

参考例68 : (S)-6-ブロモ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-7-メトキシキナゾリン (化合物A68)

(S)-2-アミノプロパン-1-オールおよび化合物A32を用いて、参考例33と同様の方法で化合物A68を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.70 (dd, $J = 10.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.19–4.28 (m, 1H), 5.37 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H).

参考例69 : 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (化合物A69)

2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジンおよび化合物A8を用いて、参考例9と同様の方法で化合物A69を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.37 (s, 12H), 2.62 (s, 3H), 7.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

参考例70 : (S)-8-ブロモ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A70)

化合物A68および化合物A69を用いて、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A70を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.78–3.83 (m, 1H), 3.89–3.96 (m, 1H), 4.33–4.41 (m, 1

H), 5.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.86–7.92 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

参考例71 : 8-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A71)

化合物A60および2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリミジンを用い、参考例53と同様の方法で化合物A71を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.30–4.50 (m, 1H), 5.40 (br s, 1H), 7.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.41–7.52 (m, 2H), 7.85–7.97 (m, 2H), 8.83–8.92 (m, 2H), 8.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

参考例72 : 4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)ベンズアミド (化合物A72)

化合物A8および2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリミジンを用いて、参考例9と同様の方法で化合物A72を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.38 (s, 12H), 2.62 (s, 3H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.97–8.03 (m, 1H), 8.22–8.26 (m, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).

参考例73 : 2-アミノ-8-ブロモ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物A73)

化合物A72および化合物A2を用いて、参考例6および参考例7と同様の方法で化合物A73を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.66 (br s, 2H), 7.35–7.59 (m, 3H), 7.87–8.01 (m, 2H), 8.90–9.05 (m, 3H).

実施例 1

[0110] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-フェニルキナゾリン (化合物1)

化合物A7 (49 mg, 0.093 mmol) をジオキサン (0.6 mL) および水 (0.6 mL) に溶解し、フェニルボロン酸 (13.5 mg, 0.111 mmol)、炭酸ナトリウム (19.7 mg, 0.186 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (3.8 mg, 0.0047 mmol) を加えた後、加熱還流下、5.5時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、化合物1 (32.8 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.26–7.70 (m, 10H), 7.79–7.86 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 529.

実施例 2

[0111] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物2)

化合物A7 (186 mg, 0.350 mmol) をアルゴン雰囲気下、DMF (1.9 mL) に溶解し、2-(トリブチルスタニル)ピリジン (258 mg, 0.700 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (20.2 mg, 0.0175 mmol) を加えた後、140 °Cにて4時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=4/1) で精製し化合物2 (82.4 mg, 44%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.28–7.37 (m, 2H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70–7.84 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.77–8.82 (m, 1H), 8.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺530.

融点 228–230 °C.

実施例 3

[0112] 2-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物3)

化合物A7および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物3を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48–7.70 (m, 6H), 7.78–7.85 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺547.

融点 134–138 °C.

実施例 4

[0113] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物4)

化合物2 (100 mg, 0.189 mmol) を DMF (3.3 mL) に溶解し、カリウムtert-ブトキシド (424 mg, 3.78 mmol) および1-ドデカンチオール (0.91 mL, 3.78 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80°Cで2時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L 塩酸を加え、pHを7に調節した後、酢酸エチルを加え有機層を分離した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をヘキサンでリスラリーすることで、化合物4 (81.2 mg, 83%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.26–7.36 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.58–7.68 (m, 2H), 7.76–7.85 (m, 2H), 7.92–8.00 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.38–8.43 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.70–9.76 (m, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺516.

融点 274–278 °C.

実施例 5

[0114] 2-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物5)

化合物A11および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物5を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.10–7.24 (m, 2H), 7.38–7.60 (m, 6H), 7.80–8.01 (m, 5H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 547.

融点 217–218 °C.

実施例 6

[0115] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物6)

化合物A11 (2.0 g, 3.76 mmol) を DMF (19 mL) に溶解し、2-(トリブチルスタニル)ピリジン (1.4 mL, 4.51 mmol)、塩化リチウム (478 mg, 11.3 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (217 mg, 0.19 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、120 °Cにて5時間攪拌した。反応混合物に、水、およびクロロホルム/イソプロパノール (5/1) を加え有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=5/1) で精製することで、化合物6 (639 mg, 32%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 7.28–7.44 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.78–7.90 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.72–8.78 (m, 1H), 8.90 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 530.

融点 251–253 °C.

実施例 7

[0116] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物7)

化合物A7および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物7を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46–7.72 (m, 6H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H) 8.69–8.74 (m, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 530.

融点 214–216 °C.

実施例 8

[0117] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]キナゾリン (化合物8)

化合物A7および1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]ピペラジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物8を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.57–2.65 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.29–3.35 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 7.00–7.07 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.58–7.68 (m, 3H), 7.78–7.85 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 627.

融点 178 °C.

実施例 9

[0118] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(3-ピリジル)キナゾリン (化合物9)

化合物A7および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物

9を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.55–7.70 (m, 4H), 7.79–7.86 (m, 2H), 7.87–7.94 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.63 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.80–8.83 (m, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 530.

融点 163–164 °C.

実施例 10

[0119] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物10)

化合物7を用い、実施例4と同様の方法で化合物10を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 6.61 (br s, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.68–7.81 (m, 3H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21–8.32 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 10.44 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 516.

実施例 11

[0120] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物11)

化合物A11および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物11を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.39–7.52 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.80–8.10 (m, 5H), 8.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 9.00 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 530.

融点 187–188 °C.

実施例 12

[0121] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物12)

化合物11を用い、実施例4と同様の方法で化合物12を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 6.65 (s, 2H), 7.38–7.68 (m, 6H), 7.90–8.00 (m, 2H), 8.04–8.12 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.44 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺516.

融点 281–286 °C.

実施例 13

[0122] 2-アミノ-6-[5-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンズアミド)-2-メチルフェニル]-7-メトキシ-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物13)

化合物A13および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物13を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74–7.84 (m, 1H), 8.40–8.52 (m, 2H), 8.68–8.74 (m, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺548.

融点 196 °C.

実施例 14

[0123] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(3-ピリジル)キナゾリン (化合物14)

化合物A11および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物14を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.80–7.95 (m, 5H), 8.01 (s, 1H), 8.60–8.72 (m, 1H), 8.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺530.

融点 211 °C.

実施例 15

[0124] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物15)

化合物6を用い、実施例4と同様の方法で化合物15を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.29-7.54 (m, 6H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82-8.00 (m, 5H), 8.38-8.44 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺516.

実施例 16

[0125] 2-アミノ-6-(5-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルベンズアミド}-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物16)

化合物13 (80 mg, 0.15 mmol) をジメチルスルホキシド (5.6 mL) に溶解し、N-(ジメチルアミノプロピル)メチルアミン (0.024 mL, 0.16 mmol) を加え、80°Cで72時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) で精製することで、化合物16 (71 mg, 75%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.66-1.80 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.14-3.23 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69-8.76 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 11.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺644.

融点 187-189 °C.

実施例 17

[0126] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物17)

ピペリジンを用い、実施例16と同様の方法で化合物17を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.61–1.71 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.01–3.10 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.28–7.40 (m, 2H), 7.47–7.58 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.69–8.74 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 11.97 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 613.

融点 154 °C.

実施例 18

[0127] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-2-イル)キナゾリン (化合物18)

2-(トリブチルスタニル)ピリミジンを用い、実施例6と同様の方法で化合物18を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.34–7.49 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.80–7.90 (m, 3H), 7.98 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.92–8.98 (m, 3H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 531.

実施例 19

[0128] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物19)

化合物A11および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物19を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.84–8.00 (m, 5H), 8.27–8.29 (m, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺533.

融点 195 °C.

実施例 20

[0129] 2-アミノ-8-(2-クロロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物20)

化合物A11および2-クロロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物20を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.80–7.98 (m, 6H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺564.

融点 165–167 °C.

実施例 21

[0130] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]キナゾリン (化合物21)

化合物A11および2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物21を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.98–2.23 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.60–3.76 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 7.36–7.53 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.80–8.08 (m, 5H), 8.66 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺600.

実施例 22

[0131] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物22)

化合物A11および2-メトキシ-5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1と同様

の方法で化合物22を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.39–7.52 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.81–7.99 (m, 5H), 8.81 (s, 2H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 561.

融点 165–167 °C.

実施例 23

[0132] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(2-メトキシピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物23)

化合物A11および2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物23を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37–7.57 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.78–8.04 (m, 6H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 560.

融点 151–156 °C.

実施例 24

[0133] 2-アミノ-8-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物24)

化合物A11および2-ジメチルアミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物24を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 5.16 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.80–8.00 (m, 5H), 8.65 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 574.

融点 159–161 °C.

実施例 25

[0134] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(4-ピリジル)キナゾリン (化合物25)

化合物A16および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物25を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 5.10–5.23 (m, 1H), 7.30–7.60 (m, 6H), 7.70–7.95 (m, 5H), 8.61–8.65 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 544.

融点 215–216 °C.

実施例 26

[0135] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(3-ピリジル)キナゾリン (化合物26)

化合物A16および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物26を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 5.10–5.27 (m, 1H), 7.30–7.46 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.74–7.96 (m, 6H), 8.50–8.60 (m, 1H), 8.80–8.84 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 544.

融点 135–138 °C.

実施例 27

[0136] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物27)

化合物A16および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6と同様の方法で化合物27を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 5.10–5.23 (m, 1H), 7.30–7.46 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.

61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.77–7.93 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.70–8.81 (m, 1H), 8.85 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺544.

融点 144–146 °C.

実施例 28

[0137] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物28)

化合物A11および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物28を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.38–7.56 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.80–8.07 (m, 6H), 8.42–8.47 (m, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺548.

融点 144–146 °C.

実施例 29

[0138] 2-アミノ-8-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物29)

化合物A11および2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物29を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.81–8.03 (m, 5H), 8.61 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

融点 175–178 °C.

実施例 30

[0139] 2-アミノ-8-(2-アミノピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-ト

リフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物30)

化合物A11および2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物30を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36–7.54 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.81–8.04 (m, 5H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 545.

融点 175–178 °C.

実施例 31

[0140] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物31)

化合物A7および2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物31を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54–7.75 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.78–7.87 (m, 2H), 7.98–8.15 (m, 3H), 8.40–8.47 (m, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 548.

融点 130–135 °C.

実施例 32

[0141] 2-アミノ-8-(2-アミノピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物32)

化合物A7および2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物32を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57–7.76 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1

H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.32–8.35 (m, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺545.

融点 168–172 °C.

実施例 33

[0142] 2-アミノ-8-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物33)

化合物A7および2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物33を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56–7.70 (m, 3H), 7.79–7.90 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

融点 168–172 °C.

実施例 34

[0143] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-{2-[2-(モルホリノ)エチルアミノ]ピリジン-5-イル}キナゾリン (化合物34)

化合物28 (40 mg, 0.075 mmol) を2-(モルホリノ)エチルアミン (0.74 mL) に溶解し、130°Cで22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残査を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) で精製することで、化合物34 (8.7 mg, 12%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.40–2.55 (m, 4H), 2.60–2.70 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.36–3.50 (m, 2H), 3.65–3.80 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 5.15–5.20 (m, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.36–7.9

6 (m, 7H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.32–8.38 (m, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺658.

実施例 35

[0144] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物35)

化合物A11および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物35を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.36 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.80–7.98 (m, 5H), 8.99–9.02 (m, 3H), 9.22 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺531.

実施例 36

[0145] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピラジン-2-イル)キナゾリン (化合物36)

化合物A11および2-(トリブチルスタニル)ピラジンをを用い、実施例6と同様の方法で化合物36を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.38–7.50 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.84–7.92 (m, 3H), 7.96 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.73–8.78 (m, 1H), 8.82–8.85 (m, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺531.

実施例 37

[0146] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物37)

化合物A7および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物37を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.01 (s, 3H)

), 5.18 (s, 2H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.58–7.67 (m, 3H), 7.78–7.84 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.23–8.30 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺533.

実施例 38

[0147] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物38)

化合物A7および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物38を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55–7.92 (m, 6H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.10–9.15 (m, 3H), 9.21 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺531.

実施例 39

[0148] 2-アミノ-8-(2-クロロピリジン-4-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物39)

化合物A11および2-クロロ-4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物39を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.38–7.56 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.80–7.96 (m, 5H), 8.46–8.50 (m, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺564.

実施例 40

[0149] 2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物40)

化合物A19および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6と同様の方法で化合物40を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.31 (s, 3H)

), 3.22 (s, 3H), 3.78–3.92 (m, 1H), 5.06 (br d, 1H), 7.29–7.61 (m, 5H), 7.63–7.70 (m, 2H), 7.79–7.90 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.77–8.78 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺572.

実施例 41

[0150] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物41)

化合物A16および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物41を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.28–5.36 (m, 1H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.82–8.00 (m, 5H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺547.

融点 218 °C.

実施例 42

[0151] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物42)

化合物A16および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物42を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.36 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.28–5.36 (m, 1H), 7.38–7.54 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.81–8.00 (m, 5H), 8.95 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.20 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺545.

融点 192 °C.

実施例 43

[0152] 2-アミノ-6-(5-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルベンズアミド}-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(ピリミジ

ン-5-イル)キナゾリン (化合物43)

化合物A13および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1および実施例16と同様の方法で化合物43を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.68–1.83 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.24–2.30 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.14–3.21 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.96 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 645.

実施例 44

[0153] 2-アミノ-6-(5-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルベンズアミド}-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(3-ピリジル)キナゾリン (化合物44)

化合物A13および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例16と同様の方法で化合物44を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.68–1.81 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.22–2.26 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.16–3.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.66–7.73 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87–7.95 (m, 1H), 8.51–8.55 (m, 1H), 8.62 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.78–8.83 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 644.

実施例 45

[0154] 2-アミノ-6-(5-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルベンズアミド}-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物45)

化合物A13および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラ

ン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1および実施例16と同様の方法で化合物45を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.65–1.80 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20–2.29 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.13–3.21 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51–7.58 (m, 1H), 7.66–7.74 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.24–8.28 (m, 2H), 8.51–8.55 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.87 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+647.

実施例 46

[0155] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン (化合物46)

化合物A11および4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]モルホリンを用い、実施例1と同様の方法で化合物46を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.22–3.30 (m, 4H), 3.86–3.93 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.37–7.53 (m, 6H), 7.83–8.03 (m, 5H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+614.

実施例 47

[0156] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物47)

化合物A11および2-モルホリノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物47を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.80–3.96 (m, 8H), 5.18 (s, 2H), 7.38–7.55 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.80–7.96 (m, 5H), 8.66 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+616.

実施例 48

[0157] 2-アミノ-6-(5-N-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルフェニル}カルバモイル-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(3-ピリジル)キナゾリン (化合物48)

化合物A20および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物48を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.57–1.70 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.18–2.26 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94–3.02 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 2H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 6.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.90–7.96 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.81–8.84 (m, 1H), 8.87–8.92 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 644.

実施例 49

[0158] 2-アミノ-6-(5-N-{2-[N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルフェニル}カルバモイル-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物49)

化合物A20および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物49を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.54–1.72 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.16–2.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.90–3.02 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.22–7.50 (m, 4H), 7.76–7.84 (m, 1H), 7.90–7.96 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.89 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 647.

実施例 50

[0159] 7-メトキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イ

ル]キナゾリン (化合物50)

化合物A16および1-(2-モルホリノエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物50を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.48–2.56 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.60–3.75 (m, 4H), 4.35 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.31–5.37 (m, 1H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.82–7.98 (m, 5H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺646.

実施例 51

[0160] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (化合物51)

化合物A11および1-(2-モルホリノエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物51を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.50–2.58 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.68–3.74 (m, 4H), 4.35 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.82–8.02 (m, 5H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺632.

実施例 52

[0161] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物52)

化合物A11および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物52を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.39–7.55 (m, 5H), 7.84–8.01 (m, 5H), 8.41 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺519.

実施例 53

[0162] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (化合物53)

化合物A11および1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (W006/021881) を用い、実施例1と同様の方法で化合物53を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.14-2.26 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.52-3.64 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.82-8.00 (m, 5H), 8.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺603.

実施例 54

[0163] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-{2-メチル-5-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物54)

化合物A22および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物54を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27-2.44 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 7.01 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.02-8.12 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺628.

実施例 55

[0164] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-

4-イル}キナゾリン (化合物55)

化合物A11および1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (W006/021884) を用い、実施例1と同様の方法で化合物55を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.71–1.81 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.50–2.65 (m, 4H), 3.05 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 4.37 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.38–7.55 (m, 4H), 7.82–8.00 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 616.

実施例 56

[0165] 2-アミノ-8-[1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物56)

化合物A11および1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (W006/021881) を用い、実施例1と同様の方法で化合物56を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.48 (s, 9H), 1.91–2.08 (m, 2H), 2.15–2.27 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.85–3.02 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 4.20–4.42 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.40–7.54 (m, 4H), 7.82–8.03 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 702.

実施例 57

[0166] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (化合物57)

化合物56 (62 mg, 0.089 mmol) を1,4-ジオキサン (0.5 mL) に溶解し、4 mmol/L 塩酸/1,4-ジオキサン (0.7 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルでリスラリーすることで、化合物57 (27 mg, 51%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.00–2.16 (m, 2H), 2.21–2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.79–2.92 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.26–3.40 (m, 2H), 4.28–4.40 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.38–7.52 (m, 4H), 7.81–8.00 (m, 5H), 8.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 602.

実施例 58

[0167] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]キナゾリン (化合物58)

化合物A11および1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール (W006/021881) を用い、実施例1と同様の方法で化合物58を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.42–2.60 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.95–4.05 (m, 1H), 4.10–4.26 (m, 3H), 5.00–5.20 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.38–7.54 (m, 4H), 7.82–8.00 (m, 5H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 589.

実施例 59

[0168] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-3-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物59)

化合物A24および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物59を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.25–2.45 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 7.01 (br s, 2H), 7.42–7.52 (m, 2H), 7.63–7.72

(m, 2H), 7.88–7.97 (m, 2H), 8.01–8.12 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.57–8.63 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺628.

実施例 60

[0169] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物60)

化合物A25および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物60を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.65–1.87 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 2.10–2.22 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.30–2.42 (m, 2H), 4.58–4.68 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43–7.52 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.80–7.91 (m, 3H), 8.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺629.

実施例 61

[0170] 2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物61)

化合物A19および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物61を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 50 °C) δ (ppm) 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.12–4.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55–7.63 (m, 2H), 7.95–8.03 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺575.

実施例 62

[0171] 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物62)

化合物40を用い、実施例4と同様の方法で化合物62を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 50 °C) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 4.15–4.32 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38–7.51 (m, 3H), 7.53–7.61 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.05–8.15 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺558.

実施例 63

[0172] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-{2-メチル-5-N-[3-モルホリノメチル-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル}-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物63)

化合物A27および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物63を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 2.32–2.40 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.53–3.60 (m, 4H), 7.02 (br s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.42–7.51 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.90–7.98 (m, 3H), 8.00–8.12 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺615.

実施例 64

[0173] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[3-(ピロリジン-1-イル)メチル-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物64)

化合物A29および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物64を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.73–1.85 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.45–2.59 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 5.20 (br s, 2H), 7.27–7.37 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.69–7.79 (m, 2H), 7.83–7.89 (m, 1H), 7.92–8.02 (m, 3H), 8.42 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 599.

実施例 65

[0174] 2-アミノ-6-[5-N-[3-(ジメチルアミノメチル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル]-7-ヒドロキシ-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物65)

化合物A31および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物65を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.25 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 5.20 (br s, 2H), 7.25–7.40 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.9$, 2.0 Hz, 1H), 7.93–8.03 (m, 3H), 8.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 573.

実施例 66

[0175] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル-3-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物66)

化合物A24および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物66を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.39–2.56 (m, 8H), 3.27 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.81–7.92 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺645.

実施例 67

[0176] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物67)

化合物A34および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物67を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.45–1.67 (m, 2H), 1.90–2.03 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40–3.54 (m, 2H), 3.80–4.10 (m, 3H), 5.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.37–7.55 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.80–7.98 (m, 5H), 8.01–8.10 (m, 1H), 8.45–8.50 (m, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺632.

実施例 68

[0177] 7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物68)

化合物A34および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物68を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.60–1.75 (m, 2H), 2.10–2.21 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.58–3.69 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00–4.13 (m, 2H), 4.14–4.29 (m, 1H), 5.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39–7.52 (m, 4H), 7.82–8.00 (m, 5H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺617.

実施例 69

[0178] 7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物69)

化合物A34および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6と同様の方法で化合物69を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.40–1.60 (m, 2H), 1.83–2.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.22–3.40 (m, 2H), 3.60–3.80 (m, 1H), 3.88–4.00 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30–7.57 (m, 6H), 7.77–7.91 (m, 4H), 7.98 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.76–8.80 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+614.

実施例 70

[0179] 7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-ピリジル)-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物70)

化合物69を用い、実施例4と同様の方法で化合物70を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.60–1.80 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.56–3.68 (m, 2H), 4.05–4.15 (m, 2H), 4.15–4.31 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29–7.52 (m, 6H), 7.75–8.02 (m, 6H), 8.41–8.46 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+600.

実施例 71

[0180] 7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物71)

化合物68を用い、実施例4と同様の方法で化合物71を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.60–1.80 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.58–3.66 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05–4.30 (m, 3H), 5.22–5.37 (m, 1H), 7.41–7.57 (m, 4H), 7.85–8.00 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+603.

実施例 72

[0181] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-モルホリノメチル-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物72)

化合物A27および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物72を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺632.

実施例 73

[0182] 2-アミノ-6-{5-N-[3-(ジメチルアミノメチル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル}-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物73)

化合物A31および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物73を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.26 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.02 (s, 2H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺590.

実施例 74

[0183] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物74)

化合物19を用い、実施例4と同様の方法で化合物74を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.70 (br

s, 2H), 7.40–7.50 (m, 3H), 7.52–7.63 (m, 1H), 7.92–8.00 (m, 2H), 8.02–8.13 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.85–9.02 (m, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺519.

実施例 75

[0184] 7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-[2-(モルホリノ)エチルアミノ]キナゾリン (化合物77)

化合物A36および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物75を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 2.50–2.60 (m, 4H), 2.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.60–3.71 (m, 2H), 3.71–3.80 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 5.93 (br s, 1H), 7.38–7.51 (m, 4H), 7.83–8.00 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺646.

実施例 76

[0185] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-ピロリジニルメチル-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物76)

化合物A29および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物76を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.76–1.84 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.48–2.58 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.41–7.50 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.81–7.88 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺616.

実施例 77

[0186] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)

カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-2-イル)キナゾリン (化合物77)

化合物18を用い、実施例4と同様の方法で化合物77を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 50 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.58 (br s, 2H), 7.38–7.50 (m, 3H), 7.54–7.61 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.92–7.98 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.92–8.97 (m, 3H), 10.40 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 78

[0187] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピラジン-2-イル)キナゾリン (化合物78)

化合物36を用い、実施例4と同様の方法で化合物78を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 50 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 7.08 (br s, 2H), 7.38–7.51 (m, 2H), 7.53–7.62 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.62–8.70 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 79

[0188] 2-アミノ-7-メトキシ-6-{2-メチル-5-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物79)

化合物A45および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物79を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.25 (br s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.43–7.52 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.86–7.93 (m, 2H), 8.21–8.29 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺613.

実施例 80

[0189] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[5-N-[3-(イミダゾール-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイル-2-メチルフェニル]-8-(2-ピリジル)キナゾリン (化合物80)

化合物A46および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物80を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 7.03 (br s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.43–7.53 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.73–7.80 (m, 2H), 7.91–8.00 (m, 2H), 8.02–8.12 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.28–8.34 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.63 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 582.

実施例 81

[0190] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物81)

化合物A11および2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-2H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物81を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.33 (br s, 2H), 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.35–7.52 (m, 3H), 7.61–7.65 (m, 2H), 7.80–7.94 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 533.

実施例 82

[0191] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(オキサゾール-2-イル)キナゾリン (化合物82)

化合物A39 (173 mg, 0.30 mmol) をDMF (3 mL) に溶解し、2-トリブチルスタニルオキサゾール (0.31 mL, 1.5 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン・テトラフルオロボレート (35 mg, 0.12 mmol)、フッ化セシウム (137 mg, 0.90 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (62 mg, 0.

060 mmol) を加えた後、120℃で2時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を分離し、フッ化アンモニア水、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=97/3）で精製し化合物82（28 mg, 18%）を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.22 (br s, 2H), 7.33–7.47 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 7.85–7.92 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺520.

実施例 83

[0192] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物83）

化合物A40（467 mg, 0.77 mmol）をジオキサン（8 mL）および水（4 mL）に溶解し、2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸（130 mg, 0.92 mmol）、炭酸ナトリウム（163 mg, 1.54 mmol）および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム（32 mg, 0.039 mmol）を加えた後、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=9/1）で精製し、化合物83（300 mg, 73%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.66 (s, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.41–7.51 (m, 2H), 7.55–7.67 (m, 2H), 7.93–8.03 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.19–8.29 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺534.

実施例 84

[0193] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)

カルバモイルフェニル]-8-(1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物84)

化合物52を用い、実施例4と同様の方法で化合物84を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 6.70 (br s, 2H), 7.39–7.53 (m, 3H), 7.54–7.64 (m, 1H), 7.92–8.01 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.15–8.45 (m, 2H), 8.92 (s, 2H), 10.47 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 505.

実施例 85

[0194] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(チアゾール-2-イル)キナゾリン (化合物85)

2-トリブチルスタニルチアゾールを用い、実施例82と同様の方法で化合物85を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 5.24 (br s, 2H), 7.32–7.46 (m, 3H), 7.54–7.60 (m, 2H), 7.83–7.91 (m, 3H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 536.

実施例 86

[0195] 2-アミノ-7-メトキシ-6-(2-メチル-5-N-{2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルフェニル}カルバモイルフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物86)

化合物A25および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物86を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.82–1.97 (m, 2H), 2.04–2.17 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.26–2.39 (m, 5H), 2.50–2.65 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.49–4.62 (m, 1H), 5.23 (br s, 2H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28–7.36 (m, 1H), 7.43–7.50 (m, 2H), 7.81–7.94 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.91–9.01 (m, 2H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 646.

実施例 87

[0196] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-モルホリノピリジン-4-イル)キナゾリン (化合物87)

化合物39 (116 mg, 0.206 mmol) とモルホリン (2 mL) を混ぜて、130°Cで16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=85/15) で精製することで、化合物87 (60 mg, 48%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 3.42–3.51 (m, 4H), 3.67–3.75 (m, 4H), 6.37 (br s, 2H), 6.67–6.72 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.36–7.48 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.90–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15–8.22 (m, 2H), 8.90 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺601.

実施例 88

[0197] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物88)

化合物47を用い、実施例4と同様の方法で化合物88を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 3.76–3.93 (m, 8H), 5.14 (s, 2H), 7.39–7.54 (m, 4H), 7.82–8.02 (m, 5H), 8.57 (s, 2H), 8.89 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺602.

実施例 89

[0198] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-(2-メチル-5-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル)-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物89)

化合物86を用い、実施例4と同様の方法で化合物89を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.65–1.79 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 5H), 2.10–2.25 (m, 5H), 2.30–2.45 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.57–4.70 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40–7.52 (m, 3H), 7.75–7.92 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.27–8.41 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 9.43 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 632.

実施例 90

[0199] 2-アミノ-8-(2-クロロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物90)

化合物20を用い、実施例4と同様の方法で化合物90を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 50 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.57 (br s, 2H), 7.38–7.50 (m, 2H), 7.54–7.67 (m, 3H), 7.84–7.90 (m, 1H), 7.92–7.99 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40–8.43 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 550.

実施例 91

[0200] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]キナゾリン (化合物91)

化合物20 (220 mg, 0.39 mmol) をNMP (2 mL) に溶解し、ピロリジン (0.16 mL, 1.95 mmol) を加えた後、マイクロ波照射下、130°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=85/15) で精製することで、化合物91 (57 mg, 25%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 1.92–2.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.40–3.50 (m, 4H), 6.28 (br s, 2H), 6.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37

-7.61 (m, 6H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺585.

実施例 92

[0201] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]キナゾリン (化合物92)

化合物A11および1-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物92を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 50 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.78-2.86 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.42-3.51 (m, 4H), 6.66 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺614.

実施例 93

[0202] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]キナゾリン (化合物93)

化合物21を用い、実施例4と同様の方法で化合物93を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.92-2.01 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 4H), 7.45 (br s, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.91-7.97 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺586.

実施例 94

[0203] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カ

ルバモイルフェニル]-8-(2-モルホリノピリジン-5-イル)キナゾリン (化合物94)

化合物A11および2-モルホリノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物94を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 50 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 4H), 3.70-3.77 (m, 4H), 6.67 (br s, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.94-8.03 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺615.

実施例 95

[0204] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物95)

化合物39を用い、実施例91と同様の方法で化合物95を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.91-1.98 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 4H), 6.37 (br s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.50-6.57 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 8.03-8.13 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺585.

実施例 96

[0205] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(2-モルホリノピリジン-5-イル)キナゾリン (化合物96)

化合物94を用い、実施例4と同様の方法で化合物96を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 4H), 3.70-3.77 (m, 4H), 6.30 (br s, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4

Hz, 1H), 8.13–8.23 (m, 2H), 8.60 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺601.

実施例 97

[0206] 7-ヒドロキシ-2-メチルアミノ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物97)

化合物41を用い、実施例4と同様の方法で化合物97を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.87–6.98 (br m, 1H), 7.37–7.50 (m, 3H), 7.52–7.60 (m, 1H), 7.92–8.00 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺533.

実施例 98

[0207] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物98)

化合物A41および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物98を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.50–1.70 (m, 2H), 1.68–1.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.81–2.91 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.22–7.26 (m, 1H), 7.31–7.37 (m, 1H), 7.45–7.52 (m, 2H), 7.85–7.96 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺616.

実施例 99

[0208] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)

キナゾリン（化合物99）

化合物98を用い、実施例4と同様の方法で化合物99を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.41–1.54 (m, 2H), 1.58–1.72 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.82–2.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 6.72 (br s, 2H), 7.35–7.57 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+602.

実施例 100

[0209] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン（化合物100）

化合物46を用い、実施例4と同様の方法で化合物100を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.14–3.22 (m, 4H), 3.72–3.80 (m, 4H), 6.23 (br s, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.36–7.46 (m, 2H), 7.50–7.60 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.04–8.10 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)+600.

実施例 101

[0210] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物101）

化合物A41および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物101を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.55–1.66 (m, 2H), 1.69–1.81 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.81–2.93 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 5.18 (br s, 2H), 7.03–7.11 (m, 1H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.31–7.39 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.84–7.92 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99–8.10 (m, 1H), 8.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H),

9.00 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺631.

実施例 102

[0211] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-ピペリジノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物102)

化合物101を用い、実施例4と同様の方法で化合物102を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.42-1.56 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 4H), 6.67 (br s, 2H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.37-7.58 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.81-8.04 (m, 3H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 9.66 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺617.

実施例 103

[0212] 2-アミノ-8-(2-ヒドロキシピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物103)

化合物A11および2-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物103を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 6.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.58 (br s, 2H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

実施例 104

[0213] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物104)

化合物A11および1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジンをを用い、実施例1と同様の方法で化合物104を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 50 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.75–2.83 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.37–3.45 (m, 4H), 6.65–6.69 (m, 1H), 6.73 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54–7.62 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.94–8.02 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.39 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 614.

実施例 105

[0214] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物105)

化合物A42および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物105を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.03 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.38–2.50 (m, 4H), 2.87–2.98 (m, 4H), 6.63 (br s, 2H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.38–7.58 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.77–8.05 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 632.

実施例 106

[0215] 2-アミノ-7-メトキシ-8-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物106)

化合物A11および1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジンをを用い、実施例1と同様の方法で化合物106を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 40 °C) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.51–2.59 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.60–3.68 (m, 4H), 5.15 (br s, 2H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36–7.54 (m, 4H), 7.71–7.78 (m, 1H), 7.81–7.95 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 628.

実施例 107

[0216] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物107)

化合物A42および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物107を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.44–2.62 (m, 4H), 2.91–3.01 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.25–7.31 (m, 1H), 7.32–7.39 (m, 1H), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.87–7.96 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 631.

実施例 108

[0217] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物108)

化合物A43および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物108を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.37 (s, 3H), 2.92–3.00 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.84–3.93 (m, 4H), 5.19 (br s, 2H), 7.03–7.11 (m, 1H), 7.26–7.33 (m, 1H), 7.35–7.43 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.81–7.88 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99–8.10 (m, 1H), 8.

43-8.48 (m, 1H), 8.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)

ESI m/z (M+H)⁺633.

実施例 109

[0218] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-{2-[2-(モルホリノ)エチルオキシ]ピリジン-5-イル}キナゾリン (化合物109)

化合物103 (126 mg, 0.23 mmol) をTHF (5 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (121 mg, 0.46 mmol)、および2-モルホリノエタノール (0.084 mL, 0.69 mmol) を加えた後、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2.2 mol/L トルエン溶液, 0.21 mL, 0.46 mmol) を滴下し、室温で24時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/酢酸エチル=3/7) で精製することで、化合物109 (60 mg, 40%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 2.48-2.56 (m, 4H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 4H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (br s, 2H), 6.57-6.64 (m, 1H), 7.36-7.52 (m, 3H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.81-7.95 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺659.

実施例 110

[0219] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物110)

化合物31 (121 mg, 0.22 mmol) をNMP (2 mL) に溶解し、塩化リチウム (92 mg, 2.2 mmol) を加えた後、マイクロ波照射下、150°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=8/2) で精製することで、化合物110 (27 mg, 23%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.21 (s, 3H), 5.08 (br s, 2H), 6.98–7.05 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.57–7.70 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95–8.08 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺534.

実施例 111

[0220] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物111)

化合物106を用い、実施例4と同様の方法で化合物111を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 6H), 2.40–2.47 (m, 2H), 3.51–3.58 (m, 4H), 6.30 (br s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.90–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺614.

実施例 112

[0221] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-{2-[2-(モルホリノ)エチルオキシ]ピリジン-5-イル}キナゾリン (化合物114)

化合物109を用い、実施例4と同様の方法で化合物114を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.43–2.47 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.49–3.56 (m, 4H), 4.02–4.06 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.38 (br s, 2H), 6.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.37–7.48 (m, 3H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺645.

実施例 113

[0222] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物113)

化合物107を用い、実施例4と同様の方法で化合物113を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1.98 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.69 (br s, 2H), 7.36-7.56 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 617.

実施例 114

[0223] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物114)

化合物108を用い、実施例4と同様の方法で化合物114を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 6.64 (br s, 2H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.80-8.04 (m, 3H), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 619.

実施例 115

[0224] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物115)

化合物A43および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物115を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.22

(s, 3H), 3.68–3.77 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 6.95 (br s, 2H), 7.36–7.63 (m, 4H), 7.88–7.96 (m, 2H), 8.26–8.31 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺618.

実施例 116

[0225] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-モルホリノ-5-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キナゾリン (化合物116)

化合物115を用い、実施例4と同様の方法で化合物116を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 2.88–2.96 (m, 4H), 3.70–3.78 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.71 (br s, 2H), 7.38–7.56 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.86–7.96 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34–8.44 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.74 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺604.

実施例 117

[0226] 2-アミノ-7-メトキシ-8-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物117)

化合物A11および1-メチル-4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペラジンをを用い、実施例1と同様の方法で化合物117を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 40 °C) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.48–2.55 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.90–3.97 (m, 4H), 5.17 (br s, 2H), 7.36–7.52 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.80–7.95 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺629.

実施例 118

[0227] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-

2-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル}キナゾリン (化合物118)

化合物A25および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物118を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.67–1.82 (m, 2H), 1.83–1.97 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.15–2.32 (m, 5H), 2.40–2.50 (m, 18H), 4.61–4.72 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.22–7.38 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.82–7.93 (m, 2H), 7.93–8.04 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28–8.35 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 647.

実施例 119

[0228] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-[2-(ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル}キナゾリン (化合物119)

化合物A44および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物119を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.78–1.88 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.31–3.38 (m, 4H), 6.66 (br s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.22–7.50 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.87–8.03 (m, 3H), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.32 (s, 0H), 8.97 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 603.

実施例 120

[0229] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物120)

化合物117を用い、実施例4と同様の方法で化合物120を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.50–2.58 (m, 4H), 3.81–3.90 (m, 4H), 6.22 (br s, 2H), 7.34–7.47 (m, 2

H), 7.50–7.59 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺615.

実施例 121

[0230] 2-アミノ-8-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物121)

化合物24を用い、実施例4と同様の方法で化合物121を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 6.39 (br s, 2H), 7.36–7.48 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺560.

実施例 122

[0231] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メトキシピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物122)

化合物23を用い、実施例4と同様の方法で化合物122を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.57 (br s, 2H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.74 (m, 5H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.11–8.18 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

実施例 123

[0232] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-[2-(ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物123)

化合物A44および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラ

ン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物123を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.91–2.01 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 3.10–3.21 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30–7.38 (m, 1H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.80–7.86 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 602.

実施例 124

[0233] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-[2-(ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチルフェニル]カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物124)

化合物123を用い、実施例4と同様の方法で化合物124を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.76–1.87 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 3.31–3.38 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.68 (br s, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36–7.47 (m, 3H), 7.85–7.96 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 588.

実施例 125

[0234] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物125)

化合物83 (102 mg, 0.19 mmol) をNMP (1 mL) に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン (58 mg, 0.57 mmol) を加えた後、マイクロ波照射下、150°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残査を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=20/1) で精製することで、化合物125 (56 mg, 49%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.28–1.46 (m, 2H), 1.74–1.88 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.00–3.15 (m, 2H), 3.62–3.78 (m, 1H), 4.00–4.13 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.39–7.61 (m, 5H), 7.88–7.96 (m, 2H), 8.03–8.10 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 615.

実施例 126

[0235] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]キナゾリン (化合物126)

化合物37を用い、実施例4と同様の方法で化合物126を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.12 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.39 (br s, 2H), 7.18–7.32 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.69–7.83 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.22–8.42 (m, 3H), 8.50–8.76 (m, 2H), 10.42 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 519.

実施例 127

[0236] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(2-ピロリジニルピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物127)

化合物A7および2-ピロリジニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物127を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.87–1.98 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.47–3.58 (m, 4H), 7.15–7.42 (m, 2H), 7.54–7.83 (m, 3H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21–8.45 (m, 4H), 10.41 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 586.

実施例 128

[0237] 2-アミノ-8-(インドール-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物128)

化合物A11および5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)

インドールを用い、実施例1と同様の方法で化合物128を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.30 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.68 (br s, 2H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40–7.65 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.92–8.14 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 568.

実施例 129

[0238] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(N-メチルインドール-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物129)

化合物A11および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)インドールを用い、実施例1と同様の方法で化合物129を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.08 (br s, 2H), 6.47 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.34–7.53 (m, 6H), 7.75 (s, 1H), 7.80–7.97 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 582.

実施例 130

[0239] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(キノリン-6-イル)キナゾリン (化合物130)

化合物A11および6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)キノリンを用い、実施例1と同様の方法で化合物130を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.38 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 5.14 (br s, 2H), 7.35–7.54 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.81–7.96 (m, 5H), 8.03 (s, 2H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.95 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 580.

実施例 131

[0240] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(インドール-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフ

ルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物131)

化合物128を用い、実施例4と同様の方法で化合物131を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 6.10–6.48 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27–7.63 (m, 7H), 7.83–7.99 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 554.

実施例 132

[0241] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(キノリン-6-イル)キナゾリン (化合物132)

化合物130を用い、実施例4と同様の方法で化合物132を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 6.55 (br s, 2H), 7.43–7.66 (m, 5H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90–8.03 (m, 3H), 8.04–8.15 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.86–9.04 (m, 2H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 566.

実施例 133

[0242] 2-アミノ-8-(2-クロロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物133)

化合物39を用い、実施例4と同様の方法で化合物133を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.47 (br s, 2H), 7.36–7.52 (m, 4H), 7.52–7.61 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 550.

実施例 134

[0243] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-4-

イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物134)

化合物39を用い、実施例125と同様の方法で化合物134を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 1.34–1.52 (m, 2H), 1.72–1.88 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.08–3.18 (m, 2H), 3.65–3.78 (m, 1H), 3.92–4.07 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.36–7.49 (m, 2H), 7.52–7.62 (m, 2H), 7.88–7.98 (m, 2H), 8.04–8.23 (m, 3H), 8.58 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 615.

実施例 135

[0244] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物135)

化合物A47を用い、実施例83と同様の方法で化合物135を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 2.71 (br s, 3H), 7.12–7.28 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.40–7.63 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.93–8.00 (m, 2H), 8.04–8.18 (m, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 548.

実施例 136

[0245] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(N-メチルインドール-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物136)

化合物129を用い、実施例4と同様の方法で化合物136を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.01 (br s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.17–7.26 (m, 1H), 7.31–7.47 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.77–7.94 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺568.

実施例 137

[0246] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物137)

化合物A7および2-モルホリノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物137を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 3.65–3.80 (m, 8H), 6.63 (br s, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.64–7.83 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.22–8.33 (m, 2H), 8.40 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 10.45 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺602.

実施例 138

[0247] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)フェニル]-8-(2-モルホリノピリジン-5-イル)キナゾリン (化合物138)

化合物A7および2-モルホリノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物138を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.14 (s, 3H), 3.41–3.52 (m, 4H), 3.68–3.77 (m, 4H), 6.26 (br s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56–7.83 (m, 4H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.14–8.33 (m, 3H), 8.71 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺601.

実施例 139

[0248] 2-アミノ-7-メトキシ-8-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物139)

化合物20および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン

-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物139を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 7.35–7.52 (m, 3H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.80–7.95 (m, 5H), 7.95–8.02 (m, 3H), 8.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 610.

実施例 140

[0249] 2-アミノ-7-メトキシ-8-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物140)

化合物39および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1と同様の方法で化合物140を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.15 (br s, 2H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.33–7.52 (m, 4H), 7.58–7.65 (m, 2H), 7.79–7.97 (m, 6H), 8.01 (s, 1H), 8.60–8.66 (m, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 610.

実施例 141

[0250] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物141)

化合物139を用い、実施例4と同様の方法で化合物141を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.36 (br s, 2H), 7.35–7.50 (m, 2H), 7.51–7.79 (m, 4H), 7.90–8.02 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18–8.26 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 596.

実施例 142

[0251] 2-アミノ-8-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物142)

化合物28 (0.10 g, 0.183 mmol)をNMP (0.92 mL)に溶解し、4,4-ジフルオロピペリジン・塩酸塩 (0.087 g, 0.183 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.915 mmol)を加えた。マイクロウェーブ照射下、160 °Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製した。化合物142 (0.05 g, 43%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.94–2.12 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.70–3.80 (m, 4H), 6.58 (br s, 2H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.54–7.63 (m, 3H), 7.90–7.99 (m, 2H), 8.05–8.17 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 635.

実施例 143

[0252] 2-アセチルアミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物143)

化合物19 (40 mg, 0.075 mmol)をピリジン (0.5 mL)に懸濁し、無水酢酸 (0.035 mL, 0.36 mmol)を加えた後、80 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を水に加えた後、生じた結晶を濾取し、化合物143 (33.3 mg, 77%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.36–7.55 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.85–8.00 (m, 4H), 8.18 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 575.

実施例 144

[0253] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物144)

化合物19およびシクロプロパンカルボニルクロリドを用い、実施例143と同様の方法で化合物144を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 0.92–1.02 (m, 2H), 1.20–1.31 (m, 2H), 2.12–2.28 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.37–7.53 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.85–8.00 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 601.

実施例 145

[0254] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(2-メチルピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物145)

化合物A11および2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物145を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.36–7.53 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.79–8.03 (m, 6H), 8.69–8.73 (m, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 544.

実施例 146

[0255] 2-アミノ-8-(2-シアノピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物146)

化合物A11および2-シアノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物146を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.39–7.54 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.77–7.96 (m, 6H), 8.08 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.93–8.95 (m, 1H), 9.02 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 555.

実施例 147

[0256] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物147)

化合物140を用い、実施例4と同様の方法で化合物147を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.38 (br s, 2H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.37–7.50 (m, 2H), 7.52–7.65 (m, 3H), 7.90–7.99 (m, 3H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.93 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 596.

実施例 148

[0257] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物148)

化合物133 (0.14 g, 0.25 mmol) をNMP (1 mL) に溶解し、ピラゾール (0.085 g, 1.25 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.010 g, 0.05 mmol)、および炭酸カリウム (0.069 g, 0.50 mmol) を加えた。マイクロウェーブ照射下、150 °C で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1mol/L塩酸でpH7に調節し、酢酸エチル/イソプロパノール (5/1) で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することで、化合物148 (0.043 g, 30%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 6.42 (br s, 2H), 6.52–6.58 (m, 1H), 7.32–7.50 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.91–7.99 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 582.

実施例 149

[0258] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-5-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物149)

化合物28および1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用い、実施例142と同様の方法で化合物149を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.40-2.59 (m, 6H), 3.47-3.60 (m, 6H), 4.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.54 (br s, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 644.

実施例 150

[0259] 2-アセチルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物150)

化合物143を用い、実施例4と同様の方法で化合物150を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.22 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88-8.00 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67-8.91 (m, 2H), 9.23 (s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 561.

実施例 151

[0260] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物151)

化合物144を用い、実施例4と同様の方法で化合物151を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 0.75-0.98 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz,

1H), 7.83–7.96 (m, 2H), 8.05–8.14 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.70–8.88 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺587.

実施例 152

[0261] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物152)

化合物145を用い、実施例4と同様の方法で化合物152を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 6.21 (br s, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 7.85–7.95 (m, 2H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47–8.50 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺530.

実施例 153

[0262] 2-アミノ-8-(2-シアノピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物153)

化合物146を用い、実施例4と同様の方法で化合物153を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 5.79 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.29–7.36 (m, 1H), 7.39–7.45 (m, 1H), 7.52–7.61 (m, 1H), 7.76–7.88 (m, 3H), 8.05–8.13 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.30–8.42 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺541.

実施例 154

[0263] 2-アミノ-8-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物154)

化合物A39 (0.20 g, 0.346 mmol) をDMF (1.7 mL) に溶解し、3-フルオロ-4-(トリブチルスタニル)ピリジン (0.27 g, 0.692 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィ)パラジウム(II)ジクロライド (0.024 g, 0.0346 mmol)、およびヨウ化銅(I) (0.0066 g, 0.0346 mmol)を加えた。アルゴン気流下、160 °Cで10分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、および水を加え、不溶物をセライトで濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。化合物154 (0.14 g, 75%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 5.19 (br s, 2H), 7.34–7.56 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.80–7.98 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.44–8.64 (m, 2H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 548.

実施例 155

[0264] 2-アミノ-8-(3-クロロピリジン-4-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物155)

化合物A39および3-クロロ-4-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例154と同様の方法で化合物155を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.36–7.54 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.79–8.00 (m, 5H), 8.59 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 564.

実施例 156

[0265] 2-アミノ-8-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物156)

化合物133および2,2-ジフルオロピロリジン・塩酸塩を用い、実施例142と同様の方法で化合物156を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.42–2.62 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 6.37 (br s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.65–6.72 (m, 1H), 7.35–7.49 (m, 2H), 7.51–7.63 (m, 2H), 7.89–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.12–8.24 (m, 2H), 8.63 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 621.

実施例 157

[0266] 8-[2-(アセチルアミノ)ピリジン-5-イル]-2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物157)

化合物A11および2-アセチルアミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物157を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.22 (br s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.18 (br s, 2H), 7.34–7.53 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.80–7.97 (m, 6H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.45–8.49 (m, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 587.

実施例 158

[0267] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物158)

化合物133および1,2,4-トリアゾールを用い、実施例148と同様の方法で化合物158を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 6.45 (br s, 2H), 7.36–7.49 (m, 2H), 7.50–7.61 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.89–7.99 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18–8.24 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺583.

実施例 159

[0268] 2-アセチルアミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物159)

化合物28を用い、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物159を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.40-7.63 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺576.

実施例 160

[0269] 2-シクロプロピルアミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物160)

化合物A52を用い、実施例83と同様の方法で化合物160を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.40-0.65 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.55-2.62 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.33-7.70 (m, 5H), 7.90-8.20 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.25-9.37 (m, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺574.

実施例 161

[0270] 8-(2-アセチルアミノピリジン-5-イル)-2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物161)

化合物157を用い、実施例4と同様の方法で化合物161を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.13 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 6.35 (br s, 2H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.72-7.80 (m,

1H), 7.89–7.99 (m, 2H), 8.02–8.14 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.25–8.32 (m, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺573.

実施例 162

[0271] (R)-2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-[2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物162)

化合物133および(R)-2-ヒドロキシピロリジン・塩酸塩を用い、実施例142と同様の方法で化合物162を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.83–1.95 (m, 1H), 1.97–2.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.29–3.37 (m, 1H), 3.44–3.57 (m, 3H), 4.35–4.45 (m, 1H), 4.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.26–6.45 (m, 3H), 6.49–6.56 (m, 1H), 7.36–7.47 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.88–7.97 (m, 2H), 8.03–8.12 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺601.

実施例 163

[0272] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-5-イル]キナゾリン (化合物163)

化合物90および1,2,4-トリアゾールを用い、実施例148と同様の方法で化合物163を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 6.42 (br s, 2H), 7.35–7.49 (m, 2H), 7.53–7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90–7.99 (m, 3H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺583.

実施例 164

[0273] 2-アミノ-8-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物164)

化合物90および3,3-ジフルオロピロリジン・塩酸塩を用い、実施例142と同様の方法で化合物164を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.47-2.64 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 6.29 (br s, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.02-8.23 (m, 3H), 8.56 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 621.

実施例 165

[0274] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物165)

化合物A11および2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1と同様の方法で化合物165を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.14 (br s, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36-7.53 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.79-8.00 (m, 5H), 8.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 544.

実施例 166

[0275] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物166)

化合物165を用い、実施例4と同様の方法で化合物166を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.39 (br s, 2H), 7.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35-7.48 (m

, 2H), 7.52–7.63 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H),
8.20 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)

ESI m/z (M+H)⁺530.

実施例 167

[0276] 2-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物167)

化合物5を用い、実施例4と同様の方法で化合物167を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.11 (s, 3H), 2.25 (s, 3H),
6.28 (br s, 2H), 7.16–7.27 (m, 2H), 7.36–7.48 (m, 4H), 7.50–7.62 (m,
2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.92
(br s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺533.

実施例 168

[0277] 2-アミノ-8-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物168)

化合物154を用い、実施例4と同様の方法で化合物168を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.71 (br s, 2H), 7.40–
7.52 (m, 3H), 7.54–7.65 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.92–8.02 (m, 2H), 8.1
0 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.45–8.51 (m, 1H), 8.62 (s, 1H),
8.96 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺534.

実施例 169

[0278] 2-アミノ-8-(3-クロロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物169)

化合物155を用い、実施例4と同様の方法で化合物169を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.67 (br s, 2H), 7.37–7.52 (m, 3H), 7.54–7.64 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.92–8.00 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 550.

実施例 170

[0279] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物170)

化合物133および1,2,3-トリアゾールを用い、実施例148と同様の方法で化合物170を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 6.41 (br s, 2H), 7.36–7.49 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.02–8.12 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.92 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 583.

実施例 171

[0280] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-4-イル)キナゾリン (化合物171)

化合物A11および4-(トリブチルスタニル)ピリジン-1-オキシド (W003/0932 73) を用い、実施例154と同様の方法で化合物171を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 5.38 (br s, 2H), 7.35–7.53 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.86–7.92 (m, 1H), 7.93–8.01 (m, 3H), 8.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.54 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 546.

実施例 172

[0281] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-4-イル)キナゾリン (化合物172)

化合物171を用い、実施例4と同様の方法で化合物172を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.71 (br s, 2H), 7.40–7.52 (m, 4H), 7.55–7.66 (m, 2H), 7.92–7.99 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21–8.29 (m, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 532.

実施例 173

[0282] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(オキサゾール-2-イル)キナゾリン (化合物173)

化合物82を用い、実施例4と同様の方法で化合物173を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 6.87 (br s, 2H), 7.37–7.61 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.88–7.98 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^+$ 506.

実施例 174

[0283] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物174)

化合物A53および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物174を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.36 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.27 (br s, 2H), 7.02–7.08 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.88–7.95 (m, 2H), 7.99–8.08 (m, 1H), 8.43–8.50 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺549.

実施例 175

[0284] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物175)

化合物28およびクロロギ酸メチルを用い、実施例143と同様の方法で化合物175を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.38-7.54 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85-8.03 (m, 5H), 8.14-8.24 (m, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺606.

実施例 176

[0285] 2-アセチルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物176)

化合物145および無水酢酸を用い、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物176を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺572.

実施例 177

[0286] 2-アセチルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物177)

化合物165および無水酢酸を用い、実施例143および実施例4と同様の方法で

化合物177を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.13 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.30–7.64 (m, 5H), 7.85 (s, 1H), 7.94–8.02 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.20 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 572.

実施例 178

[0287] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-5-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物178)

化合物145およびシクロプロパンカルボニルクロリドを用い、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物178を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 0.60–0.72 (m, 2H), 0.75–0.83 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42–7.63 (m, 3H), 7.73–7.80 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95–8.03 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 598.

実施例 179

[0288] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物179)

化合物133 (0.138 g, 0.25 mmol) をジオキサン (2.0 mL) とtert-ブタノール (1.0 mL) に溶解し、2-ピロリドン (0.095 mL, 1.25 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.026 g, 0.025 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-(N,N'-ジメチルアミノ)ビフェニル (0.020 g, 0.05 mmol)、および炭酸セシウム (0.25 g, 0.75 mmol) を加え、アルゴン気流下、110 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチル/

イソプロパノール (5/1) で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=9/1) で精製することで、化合物179 (0.070 g, 47%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.02–2.15 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.52–2.62 (m, 2H), 4.03–4.11 (m, 2H), 6.36 (br s, 2H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.52–7.63 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.38–8.42 (m, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 599.

実施例 180

[0289] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(チアゾール-5-イル)キナゾリン (化合物180)

化合物A11および5-(トリブチルスタニル)チアゾールを用い、実施例82と同様の方法で化合物180を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.28 (br s, 2H), 7.36–7.52 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.82–7.96 (m, 4H), 8.05 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 536.

実施例 181

[0290] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物181)

化合物174を用い、実施例4と同様の方法で化合物181を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.64 (br s, 2H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.42–7.56 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.94–8.05 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺535.

実施例 182

[0291] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-3-イル)キナゾリン (化合物182)

化合物A11および3-(トリブチルスタニル)ピリジン-1-オキシド (W003/0932 73) を用い、実施例154と同様の方法で化合物182を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 6.97 (br s, 2H), 7.39–7.62 (m, 5H), 7.85 (s, 1H), 7.95–8.12 (m, 3H), 8.20–8.28 (m, 3H), 9.14 (s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

実施例 183

[0292] 2-アミノ-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-2-イル)キナゾリン (化合物183)

化合物A39および2-(トリブチルスタニル)ピリジン-1-オキシド (W003/0932 73) を用い、実施例154と同様の方法で化合物183を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ (ppm) 2.28 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 5.07 (br s, 2H), 7.27–7.44 (m, 7H), 7.57 (s, 1H), 7.80–7.92 (m, 3H), 8.00 (br s, 1H), 8.33–8.39 (m, 1H), 8.86 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺546.

実施例 184

[0293] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-3-イル)キナゾリン (化合物184)

化合物182を用い、実施例4と同様の方法で化合物184を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.75 (br s, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40–7.53 (m, 3H), 7.55–7.70 (m, 2H), 7.92–8.00

(m, 2H), 8.05–8.27 (m, 4H), 8.95 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺532.

実施例 185

[0294] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-2-イル)キナゾリン (化合物185)

化合物183を用い、実施例4と同様の方法で化合物185を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 6.54 (br s, 2H), 7.35–7.48 (m, 2H), 7.50–7.67 (m, 2H), 7.70–7.81 (m, 2H), 7.86–7.96 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13–8.24 (m, 2H), 8.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺532.

実施例 186

[0295] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物186)

化合物165およびシクロプロパンカルボニルクロリドを用い、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物186を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.55–0.70 (m, 2H), 0.75–0.81 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.50–2.65 (m, 1H), 7.35–7.64 (m, 6H), 7.85–7.95 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺598.

実施例 187

[0296] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(チアゾール-5-イル)キナゾリン (化合物187)

化合物180を用い、実施例4と同様の方法で化合物187を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 6.69 (br s, 2H), 7.36–7.50 (m, 2H), 7.51–7.62 (m, 2H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 522.

実施例 188

[0297] 2-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物188)

化合物A11および3-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物188を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.36 (br s, 2H), 7.07–7.24 (m, 3H), 7.37–7.49 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 533.

実施例 189

[0298] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-フェニルキナゾリン (化合物189)

化合物A11およびフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物189を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.30 (br s, 2H), 7.29–7.48 (m, 7H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 515.

実施例 190

[0299] 2-アミノ-7-メトキシ-8-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物190)

化合物A56 (0.22 g, 0.338 mmol) をエタノール (6.8 mL) に溶解し、カンファ-10-スルホン酸 (0.24 g, 1.01 mmol) を加え、加熱還流下、6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール =5/1) で精製し、化合物190 (0.10g, 57%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.22 (br s, 2H), 7.36–7.52 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.82–7.93 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 535.

実施例 191

[0300] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(1,3-オキサゾリジン-2-オン-3-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物191)

化合物133および2-オキサゾリドンを用い、実施例179と同様の方法で化合物191を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 4.20–4.29 (m, 2H), 4.43–4.52 (m, 2H), 6.37 (br s, 2H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.52–7.65 (m, 2H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.04–8.14 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.37–8.42 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 601.

実施例 192

[0301] 2-アミノ-8-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物192)

化合物A11および4-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物192を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.36 (br s, 2H), 7.37–7.49 (m, 2H), 7.52–7.64 (m, 4H), 7.80–7.87 (m, 2H), 7.91–7.98

(m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.70–9.00 (m, 2H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺540.

実施例 193

[0302] 7-ヒドロキシ-2-メチルアミノ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物193)

化合物A47および2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例83と同様の方法で化合物193を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.74 (br s, 3H), 7.11 (br s, 1H), 7.27–7.50 (m, 4H), 7.53–7.65 (m, 2H), 7.93–8.00 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺544.

実施例 194

[0303] 2-アミノ-8-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物194)

工程1

化合物A58 (0.20 g, 0.33 mmol) をジオキサン (4.0 mL) と水 (2.0 mL) に溶解し、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (0.16 g, 0.99 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.034 g, 0.033 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (0.023 g, 0.066 mmol)、およびリン酸カリウム (0.21 g, 0.99 mmol) を加え、アルゴン気流下、130 °Cで6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-アミノ-7-ベンジルオキシ-8-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾ

リン (0.125 g, 59%) を得た。

工程2

2-アミノ-7-ベンジルオキシ-8-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (0.122 g, 0.19 mmol) をエタノール (2.0 mL) およびDMF (0.5 mL) に懸濁させた。アルゴン雰囲気下、ギ酸アンモニウム (10 mol/L 水溶液 0.19 mL, 1.9 mmol) およびパラジウム炭素 (50%含水, 24 mg) を順次加えて60 °Cで20分間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、化合物194 (0.057 g, 54%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 6.33 (br s, 2H), 7.06–7.23 (m, 2H), 7.30–7.49 (m, 3H), 7.52–7.65 (m, 2H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.70–8.99 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 551.

実施例 195

[0304] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]キナゾリン (化合物195)

化合物20および2-ピロリドンを用い、実施例179および実施例4と同様の方法で化合物195を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.04–2.15 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.55–2.65 (m, 2H), 4.03–4.12 (m, 2H), 6.36 (br s, 2H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77–7.84 (m, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30–8.41 (m, 2H), 8.70–8.98 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺599.

実施例 196

[0305] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(4-メチルフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物196)

化合物A11および4-メチルフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物196を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 6.28 (br s, 2H), 7.20–7.30 (m, 4H), 7.36–7.48 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.80–7.97 (m, 3H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺529.

実施例 197

[0306] 2-アミノ-8-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物197)

化合物A11および3-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物197を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.38 (br s, 2H), 7.36–7.50 (m, 2H), 7.52–7.67 (m, 3H), 7.71–7.81 (m, 3H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.70–8.99 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺540.

実施例 198

[0307] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物198)

化合物A58、2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸およびクロロギ酸メチルを用い、実施例1、実施例143および実施例194工程2と同様の方法で化合物198を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 6.94–7.02 (m, 1H), 7.30–7.45 (m, 3H), 7.53–7.62 (m, 1H), 7.81–7.90 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.34–8.50 (m, 1H), 8.53–8.65 (m, 3H), 9.60 (br s, 1H), 10.45 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 592.

実施例 199

[0308] 7-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物199)

化合物A58、2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンおよびクロロギ酸メチルを用い、実施例1、実施例143および実施例194工程2と同様の方法で化合物199を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.40–7.70 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 7.90–8.01 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.06 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 588.

実施例 200

[0309] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(3-メチルフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物200)

化合物A11および3-メチルフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物200を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.30 (br s, 2H), 7.11–7.20 (m, 3H), 7.28–7.36 (m, 1H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.90–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 529.

実施例 201

[0310] 2-アミノ-8-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物201)

化合物A11および4-クロロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物201を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.33 (br s, 2H), 7.37–7.49 (m, 6H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺549.

実施例 202

[0311] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物202)

化合物A11および2-メチルフェニルボロン酸を用い、実施例194工程1および実施例4と同様の方法で化合物202を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.29 (br s, 2H), 7.10–7.17 (m, 1H), 7.19–7.32 (m, 3H), 7.37–7.47 (m, 2H), 7.52–7.62 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺529.

実施例 203

[0312] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(3-ピリジル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物203)

化合物14を用い、実施例4と同様の方法で化合物203を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.35 (br s, 2H), 7.37–7.48 (m, 3H), 7.52–7.63 (m, 2H), 7.75–7.83 (m, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.48–8.53 (m, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺516.

実施例 204

[0313] 2-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物204)

化合物A53および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物204を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.57 (br s, 2H), 7.20–7.32 (m, 2H), 7.35–7.57 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.95–8.05 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 534.

実施例 205

[0314] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物205)

化合物190を用い、実施例4と同様の方法で化合物205を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.18 (br s, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.65 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.98–8.11 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 521.

実施例 206

[0315] 2-アセチルアミノ-8-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物206)

化合物A11、4-シアノフェニルボロン酸および無水酢酸を用い、実施例1、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物206を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.45 (d,

J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83–7.95 (m, 3H), 7.97–8.04 (m, 2H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺582.

実施例 207

[0316] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物207)

化合物A58および2-フルオロ-4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例194工程2と同様の方法で化合物207を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.47 (br s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.34–7.49 (m, 3H), 7.52–7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17–8.29 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺534.

実施例 208

[0317] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物208)

化合物35を用い、実施例4と同様の方法で化合物208を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ: 2.26 (s, 3H), 6.47 (br s, 2H), 7.37–7.50 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.93–7.99 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 209

[0318] 2-アミノ-8-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物209)

化合物A11および3-クロロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物209を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.35 (br s, 2H), 7.28–7.50 (m, 6H), 7.52–7.63 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺548.

実施例 210

[0319] 2-アミノ-8-(4-ジメチルアミノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物210)

化合物A11および4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物210を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 6.24 (br s, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37–7.61 (m, 4H), 7.72 (br s, 1H), 7.88–7.98 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺558.

実施例 211

[0320] 2-アミノ-8-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物211)

化合物A55およびシクロプロピルカルボニルクロリドを用い、参考例56、実施例190および実施例4と同様の方法で化合物211を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.84–0.94 (m, 4H), 1.96–2.12 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 7.16 (br s, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54–7.66 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.97–8.13 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.93 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺547.

実施例 212

[0321] 8-(4-シアノフェニル)-2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物212)

化合物A11、4-シアノフェニルボロン酸および無水酢酸を用い、実施例1、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物206を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.60-0.70 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.50-2.53 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 4H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.47 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺608.

実施例 213

[0322] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(4-メトキシフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物213)

化合物A58および4-メトキシフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例194工程2と同様の方法で化合物213を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ (ppm) 2.30 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.05 (br s, 2H), 5.75 (br s, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 6H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺545.

実施例 214

[0323] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(3-メトキシフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物214)

化合物A58および3-メトキシフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例194工程2と同様の方法で化合物214を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 50 °C) δ (ppm) 2.30 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.

07 (br s, 2H), 5.81 (br s, 1H), 6.93–7.04 (m, 3H), 7.33–7.50 (m, 5H), 7.80–7.96 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺545.

実施例 215

[0324] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物215)

化合物A59および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物215を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.21 (br s, 2H), 7.01–7.09 (m, 1H), 7.42–7.51 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.87–7.99 (m, 3H), 7.99–8.08 (m, 1H), 8.42–8.47 (m, 1H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺549.

実施例 216

[0325] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物216)

化合物215を用い、実施例4と同様の方法で化合物216を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.65 (br s, 2H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62–7.69 (m, 2H), 7.95–8.05 (m, 3H), 8.08–8.18 (m, 1H), 8.21–8.25 (m, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺535.

実施例 217

[0326] 2-アミノ-8-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物217)

化合物A53および4-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物217を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.62 (br s, 2H), 7.42–7.56 (m, 2H), 7.57–7.67 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96–8.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.88–9.12 (m, 2H), 11.26 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺541.

実施例 218

[0327] 8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン (化合物218)

化合物A34および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物218を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.40–1.57 (m, 2H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.64–3.85 (m, 1H), 3.79–3.90 (m, 2H), 6.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14–7.26 (m, 2H), 7.38–7.60 (m, 6H), 7.91–8.00 (m, 2H), 8.03–8.10 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺617.

実施例 219

[0328] 8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物219)

化合物A19および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物219を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.78–3.95 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14–7.27 (m, 2H), 7.38–7.60 (m, 6H), 7.90–8.00 (m, 2H), 8.03–8.10 (m, 1H), 8.20

(s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺575.

実施例 220

[0329] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物220)

化合物A19および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物220を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.79-3.94 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92-8.10 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺576.

実施例 221

[0330] 8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-メチルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物221)

化合物A16および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物221を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 6.71-6.82 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.36-7.62 (m, 6H), 7.92-8.00 (m, 2H), 8.04-8.10 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺547.

実施例 222

[0331] 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化

合物222)

化合物A19および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物222を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.81–3.94 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38–7.50 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92–8.00 (m, 2H), 8.05–8.10 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 559.

実施例 223

[0332] 2-アミノ-8-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物223)

化合物A59および4-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物223を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.30 (br s, 2H), 7.16–7.26 (m, 2H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.55–7.62 (m, 2H), 7.94–8.03 (m, 2H), 8.04–8.13 (m, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^{+}$ 534.

実施例 224

[0333] 2-アミノ-8-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(2-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物224)

化合物A59および4-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物224を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.36 (br s, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55–7.66 (m, 4H), 7.80–7.88 (m, 2H), 7.

95-8.13 (m, 3H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺541.

実施例 225

[0334] 8-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物225)

化合物A61および4-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物225を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1.03-1.14 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.65-3.85 (m, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.83-7.93 (m, 2H), 7.97-8.05 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 11.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺583.

実施例 226

[0335] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物226)

化合物A61および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物226を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.60-3.95 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.96-8.12 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 11.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺577.

実施例 227

[0336] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフ

ルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン(化合物227)

化合物A34および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物227を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.40–1.58 (m, 2H), 1.72–1.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.20–3.32 (m, 2H), 3.65–3.82 (m, 1H), 3.80–3.88 (m, 2H), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.38–7.48 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92–8.10 (m, 4H), 8.20 (s, 1H), 8.24–8.30 (m, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 618.

実施例 228

[0337] 7-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン(化合物228)

化合物A58、5-ピリミジンボロン酸およびクロロギ酸メチルを用い、実施例1、実施例143および実施例194工程2と同様の方法で化合物228を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.38–7.44 (m, 1H), 7.46–7.52 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96–8.02 (m, 2H), 8.04–8.10 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 10.03 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 575.

実施例 229

[0338] 2-アミノ-8-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン(化合物229)

化合物A53および4-クロロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物229を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.32 (br s, 2H)

), 7.39–7.47 (m, 6H), 7.59 (s, 1H), 7.94–8.03 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺550.

実施例 230

[0339] 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-4-イル)キナゾリン (化合物230)

化合物A19および4-(トリブチルスタニル)ピリジン-1-オキシド (W003/0932 73) を用い、実施例154および実施例4と同様の方法で化合物230を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.75–3.98 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.40–7.68 (m, 6H), 7.92–8.02 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.19–8.30 (m, 3H), 8.95 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺574.

実施例 231

[0340] 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物231)

化合物A61および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物231を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.68–3.88 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.43–7.57 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.96–8.06 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.85–9.02 (m, 3H), 9.12 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 11.28 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺560.

実施例 232

[0341] 8-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン

ン（化合物232）

化合物A61および4-クロロフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物232を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.68–3.92 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.40–7.56 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.87–9.02 (br m, 2H), 11.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 592.

実施例 233

[0342] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン（化合物233）

化合物174およびシクロプロピルカルボニルクロリドを用い、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物233を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 0.62–0.87 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.36–2.50 (m, 1H), 7.22–7.32 (m, 1H), 7.46–7.56 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.00–8.16 (m, 3H), 8.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 10.62 (s, 1H), 11.30 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 603.

実施例 234

[0343] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン（化合物234）

化合物A53および5-ピリミジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物234を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.46 (br s, 2H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.96–8.04 (m, 2H), 8.51 (s, 1H),

8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺518.

実施例 235

[0344] 8-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物235)

化合物A58、4-クロロフェニルボロン酸およびクロロギ酸メチルを用い、実施例1、実施例143および実施例194工程2と同様の方法で化合物235を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 7.38–7.62 (m, 7H), 7.83 (s, 1H), 7.94–8.02 (m, 2H), 8.05–8.10 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺607.

実施例 236

[0345] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物236)

化合物A63、2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸およびクロロギ酸メチルを用い、実施例1、実施例143および実施例194工程2と同様の方法で化合物236を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 7.22–7.32 (m, 1H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.00–8.08 (m, 2H), 8.11–8.23 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 11.30 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺593.

実施例 237

[0346] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (

化合物237)

化合物A53および2-フルオロ-4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物237を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.46 (br s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.36–7.49 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.95–8.03 (m, 2H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 535.

実施例 238

[0347] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物238)

化合物A53、5-ピリミジンボロン酸およびシクロプロピルカルボニルクロリドを用い、実施例1、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物238を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 0.64–0.88 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.34–2.47 (m, 1H), 7.43–7.52 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.99–8.08 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 586.

実施例 239

[0348] 8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物239)

化合物A61および2-フルオロ-4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物239を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.80–3.96 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H)

, 7.41–7.49 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.97–8.02 (m, 2H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49–8.53 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.07 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺577.

実施例 240

[0349] 2-シクロプロピルカルボニルアミノ-8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物240)

化合物A53および2-フルオロ-4-ピリジンボロン酸およびシクロプロピルカルボニルクロリドを用い、実施例1、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物240を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 0.60–0.74 (m, 2H), 0.78–0.88 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.42–2.60 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.42–7.53 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.98–8.08 (m, 2H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49–8.53 (m, 1H), 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.23 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 10.95 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺603.

実施例 241

[0350] 8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物241)

化合物A72および2-フルオロ-5-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物241を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.64–3.89 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.21–7.28 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.91–7.99 (m, 2H), 8.00–8.12 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.10 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.26 (br s, 1H), 11.46 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺578.

実施例 242

[0351] 2-アミノ-8-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物242)

化合物A53および3-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物242を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.38 (br s, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.71-7.82 (m, 3H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.48-8.53 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺541.

実施例 243

[0352] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-メチルピリジン-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物243)

化合物A53および2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物243を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.39 (br s, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 8.44-8.53 (m, 2H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺531.

実施例 244

[0353] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-フェニルキナゾリン (化合物244)

化合物A53およびフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の

方法で化合物244を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.27 (br s, 2H), 7.28–7.49 (m, 7H), 7.58 (s, 1H), 7.93–8.03 (m, 2H), 8.48–8.53 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺516.

実施例 245

[0354] 8-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物245)

化合物A61および3-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物245を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 1.12 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.73–3.95 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.57–7.66 (m, 2H), 7.71–7.77 (m, 1H), 7.78–7.84 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.49–8.54 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 10.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺583.

実施例 246

[0355] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-4-イル)キナゾリン (化合物246)

化合物A53および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物246を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.39 (br s, 2H), 7.39–7.49 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.95–8.02 (m, 2H), 8.49–8.52 (m, 1H), 8.57–8.66 (m, 3H), 8.93 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 247

[0356] 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-4-イル)キナゾリン (化合物247)

化合物A61および4-(トリブチルスタニル)ピリジン-1-オキシド (W003/093273) を用い、実施例154および実施例4と同様の方法で化合物247を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.75–3.97 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.42–7.67 (m, 5H), 7.97–8.04 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 11.29 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 575.

実施例 248

[0357] 8-(3-シアノフェニル)-2-シクロプロピルカルボニルアミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物248)

化合物A53および3-シアノフェニルボロン酸およびシクロプロピルカルボニルクロリドを用い、実施例1、実施例143および実施例4と同様の方法で化合物248を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 0.58–0.71 (m, 2H), 0.75–0.86 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.42–2.60 (m, 1H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.61–7.70 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 2H), 7.90–7.98 (m, 2H), 8.00–8.09 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.31 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 11.30 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 609.

実施例 249

[0358] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-1-オキシド-4-イル)キナゾリン (化合物249)

化合物A53およびW003/093273記載の方法により合成した4-(トリブチルスタ

ニル)ピリジン-1-オキシドを用い、実施例154および実施例4と同様の方法で化合物249を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.72 (br s, 2H), 7.42–7.57 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.96–8.04 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 11.28 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 533.

実施例 250

[0359] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物250)

化合物A65および2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物250を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.54–7.61 (m, 3H), 7.90–7.95 (m, 3H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 536.

実施例 251

[0360] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物251)

化合物A65およびピリミジン-5-ボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物251を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 519.

実施例 252

[0361] 2-アミノ-8-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物252)

化合物A65および3-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物252を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.52–7.66 (m, 3H), 7.72–7.80 (m, 2H), 7.87–7.95 (m, 3H), 8.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺ 542.

実施例 253

[0362] 2-アミノ-8-(2-フルオロピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物253)

化合物A65および2-フルオロピリジン-5-イルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物253を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85–7.90 (m, 3H), 8.09–8.16 (m, 1H), 8.36–8.39 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺ 536.

実施例 254

[0363] 2-アミノ-8-(2-エトキシピリジン-5-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物254)

実施例181製造時の副生成物として、化合物254を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.39 (br s, 2H), 6.75–6.79 (m, 1H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.95–8.01 (m

, 2H), 8.13–8.19 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺561.

実施例 255

[0364] 2-アミノ-8-(2-エトキシピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物255)

実施例237製造時の副生成物として、化合物255を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.39 (br s, 2H), 6.74–6.79 (m, 1H), 6.94–6.99 (m, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.95–8.01 (m, 2H), 8.14–8.18 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺561.

実施例 256

[0365] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (化合物256)

化合物A53および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物256を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.35 (br s, 2H), 7.40–7.48 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.76–7.83 (m, 1H), 7.95–8.03 (m, 2H), 8.47–8.53 (m, 2H), 8.57–8.67 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 257

[0366] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル

]キナゾリン (化合物257)

化合物A53および2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物257を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 1.92–2.02 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.51–3.62 (m, 4H), 6.36 (br s, 2H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.95–8.02 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.49–8.52 (m, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.92 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺587.

実施例 258

[0367] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(モルホリノ)ピリミジン-5-イル]キナゾリン (化合物258)

化合物A53および2-モルホリノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物258を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 3.67–3.74 (m, 4H), 3.75–3.82 (m, 4H), 6.38 (br s, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.96–8.02 (m, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺603.

実施例 259

[0368] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物259)

化合物A53および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物259を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.44 (br s, 2H), 7.42–7.48 (m, 3H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.48–8.67 (m, 3H), 8.90 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺520.

実施例 260

[0369] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-2-イル)キナゾリン (化合物260)

化合物A53および2-(トリブチルスタニル)ピリジンを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物260を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.72 (br s, 2H), 7.40–7.49 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.96–8.09 (m, 3H), 8.49–8.53 (m, 1H), 8.55–8.66 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.87–9.94 (m, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺517.

実施例 261

[0370] 2-アミノ-8-(2-クロロピリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物261)

化合物A53および2-クロロ-4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物261を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.46 (br s, 2H), 7.41–7.51 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.96–8.04 (m, 2H), 8.41–8.47 (m, 1H), 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺551.

実施例 262

[0371] 2-アミノ-8-(3-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-(4-トリフル

オロメチルピコリンアミド)フェニル]キナゾリン (化合物262)

化合物A67および3-シアノフェニルボロン酸を用い、実施例1実施例4と同様の方法で化合物262を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.23 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57–7.62 (m, 2H), 7.68–7.74 (m, 2H), 7.78–7.84 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 541.

実施例 263

[0372] (S)-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (化合物263)

化合物A 70および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物263を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.61 (br s, 2H), 3.98–4.07 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.42–7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.87–7.91 (m, 3H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.71 (br s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 589.

実施例 264

[0373] (S)-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-7-メトキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-4-イル)キナゾリン (化合物264)

化合物A70および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1と同様の方法で化合物264を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.55 (br s, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.97–4.06 (m, 1H), 5

. 38 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.87–7.91 (m, 3H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.71–8.76 (m, 4H), 8.96 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 589.

実施例 265

[0374] (S)-7-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン (化合物265)

化合物A70およびピリミジン-5-ボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物265を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.60–3.67 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.41–7.50 (m, 2H), 7.72–7.76 (m, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 7.94–7.98 (m, 1H), 8.01–8.04 (m, 1H), 8.31–8.33 (m, 1H), 8.40–8.45 (m, 1H), 8.66–8.74 (m, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.05 (br s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 576.

実施例 266

[0375] (S)-7-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (化合物266)

化合物263を用い、実施例4と同様の方法で化合物266を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.49–3.55 (m, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 5.40 (br s, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.40–7.51 (m, 4H), 7.86–7.90 (m, 3H), 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 575.

実施例 267

[0376] (S)-7-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-4-イル)キナゾリン (化合物267)

化合物264を用い、実施例4と同様の方法で化合物267を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.27–3.43 (m, 2H), 3.74 (br s, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 7.45–7.54 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.99–8.02 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.28 (br s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 575.

実施例 268

[0377] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-[2-(1,3-オキサゾリジン-2-オン-3-イル)ピリジン-4-イル]キナゾリン (化合物268)

化合物261および2-オキサゾリドンを用い、実施例179と同様の方法で化合物268を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.35 (br s, 2H), 7.12–7.19 (m, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.94–8.05 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z ($M+H$) $^+$ 602.

実施例 269

[0378] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (化合物269)

化合物A65および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物269を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.27 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 8.53 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).
ESI m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 518.

実施例 270

[0379] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-4-イル)キナゾリン (化合物270)

化合物A65および4-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物270を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.67 (s, 2H), 7.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 8.96 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).

ESI m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 518.

実施例 271

[0380] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン-6-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-2-イル)キナゾリン (化合物271)

化合物A65および2-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物271を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 7.02 (s, 2H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.98–8.11 (m, 4H), 8.59–8.62 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

ESI m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 518.

実施例 272

[0381] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリミジン

-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン (化合物272)

化合物A73および3-ピリジンボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物272を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.67 (br s, 2H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.40–7.52 (m, 2H), 7.55–7.70 (m, 2H), 7.92–8.04 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21–8.27 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 518.

実施例 273

[0382] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物273)

化合物A53および4-ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物273を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.11 (br s, 2H), 6.81–6.88 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.92–8.01 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).

ESI m/z (M+H) $^{+}$ 532.

実施例 274

[0383] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-6-[2-メチル-5-N-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)カルバモイルフェニル]-8-(ピラジン-2-イル)キナゾリン (化合物274)

化合物A53および2-(トリブチルスタニル)ピラジンをを用い、実施例6および実施例4と同様の方法で化合物274を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 6.94 (br s, 2H), 7.40–7.49 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.96–8.03 (m, 2H), 8.50 (s, 1H),

8.60–8.66 (m, 3H), 8.94 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺518.

実施例 275

[0384] 2-アミノ-7-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシフェニル)-6-[2-メチル-5-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイルフェニル]キナゾリン (化合物275)

化合物A11および4-ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、実施例1および実施例4と同様の方法で化合物275を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ (ppm) 2.25 (s, 3H), 6.22 (br s, 2H), 6.81–6.87 (m, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.37–7.47 (m, 2H), 7.50–7.60 (m, 2H), 7.89–7.97 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺531.

実施例 276

[0385] 常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物10 (40 g)、乳糖286.8 g、および馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機 (菊水社製RT-15型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分20 mgを含有する) を得る。

[0386] [表29]

表 29

処方	化合物10	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

実施例 277

[0387] 常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 10 (1 g) およびD-マンニトール (5 g) を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸、および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する) を得る。

[0388] [表30]

表 30

処方	化合物 10	2 mg
	D-マンニトール	10 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム水溶液	適量
	注射用蒸留水	適量
		2.00 ml

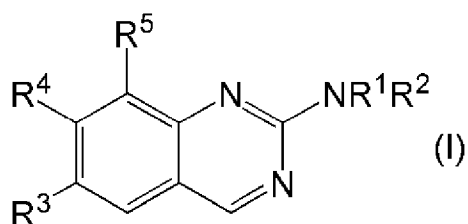
産業上の利用可能性

[0389] 本発明により、Tie-2キナーゼ阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体などが提供される。該2-アミノキナゾリン誘導体などは、Tie-2キナーゼが関与する疾患 (例えば、卵巣癌、乳房癌、腎臓癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺癌、骨髓性白血病、血管腫、メラノーマ、星状細胞腫、膠芽細胞腫、乾癬、または肺性高血圧など) の治療および／または予防剤として利用することができる。

請求の範囲

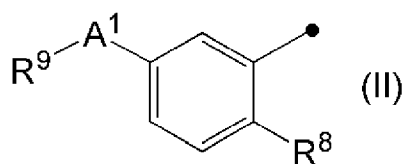
[請求項1] 式 (I)

[化13]

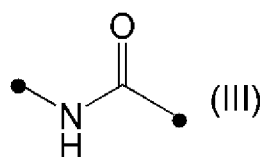


〔式 (I) 中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または $-C(=O)NR^6R^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) を表し、 R^2 は水素原子を表し、 R^3 は式 (I I)

[化14]

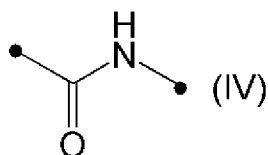
〔式 (I I) 中、 A^1 は、式 (I I I)

[化15]



または、式 (I V)

[化16]



を表し、 R^8 は水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^9 は、置換基を有していてもよいアリール、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す] を表し、

R^4 はヒドロキシ、または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、

R^5 は置換基を有していてもよいアリール、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す} で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2]

R^1 が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ前記と同義である) である請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

R^1 が水素原子である請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4]

R^1 が置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル、または置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5]

R^1 が置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有して

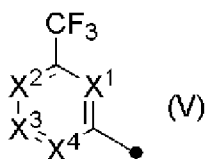
いてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項 1 記載の 2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6] R^4 がヒドロキシ、またはメトキシである請求項 1～5 のいずれかに記載の 2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] R^8 がメチルである請求項 1～6 のいずれかに記載の 2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] R^9 が、式 (V)

[化17]



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ同一または異なって、CH、 $C-A^2$ [式中、 A^2 は、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環オキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環メチル、置換基を有していてもよい芳香族複素環メチル、 $CH_2NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ同一または異なって、水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)、または $NR^{12}R^{13}$ [式中、 R^{12} は、水素原子、または置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または $-NR^{10A}R^{11A}$ (式中、 R^{10A} および R^{11A} は、それぞれ前記 R^{10} および R^{11} と同義である)を表す]を表す]、または窒素原子

を表す)で表される基である請求項1~7のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、同一または異なって、CHまたは窒素原子である、請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項10] A^2 が置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、 $NR^{12}R^{13}$ (式中、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ前記と同義である)、置換基を有していてもよい脂肪族複素環オキシ、置換基を有していてもよい脂肪族複素環メチル、または $CH_2NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ前記と同義である)である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項11] A^2 が $NR^{12}R^{13}$ であり、かつ、該 R^{12} が水素原子であり、該 R^{13} が置換基を有していてもよい低級アルキルである請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項12] X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のいずれか一つが窒素原子であり、残りが同一または異なって、CHまたは $C-A^2$ (式中、 A^2 は前記と同義である)である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13] X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、 X^1 、 X^2 または X^4 のいずれか一つが窒素原子であり、残り三つが同一または異なって、CHまたは $C-A^2$ (式中、 A^2 は前記と同義である)である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項14] X^1 、 X^2 、および X^3 が同一または異なって、CHまたは $C-A^2$ (式中、 A^2 は前記と同義である)であり、 X^4 が窒素原子である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

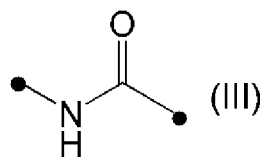
[請求項15] X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、いずれか二つが窒素原子であり、残り二つが同一または異なって、CHまたは $C-A^2$ (式中、 A

²は前記と同義である)である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項16] X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうち、 X^1 および X^4 、または X^2 および X^4 が窒素原子であり、残り二つが同一または異なって、CHまたはC-A² (式中、A²は前記と同義である)である請求項8記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項17] A¹が、式 (III)

[化18]



を表す請求項1～16のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体、またはその薬学的に許容される塩。

[請求項18] 請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するTie-2キナーゼ阻害剤。

[請求項19] 請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するTie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤。

[請求項20] 請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むTie-2キナーゼ阻害方法。

[請求項21] 請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むTie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防方法。

[請求項22] Tie-2キナーゼ阻害剤の製造のための請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

- [請求項23] Tie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項24] Tie-2キナーゼの阻害に使用するための請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩。
- [請求項25] Tie-2キナーゼが関与する疾患の治療および／または予防に使用するための請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体または薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

C07D239/84, A61K31/517, A61K31/5377, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPlua/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1878727 A2 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 16 January, 2008 (16.01.08), Abstract; Claims; Par. Nos. [0028], [0031]; tables 1 to 41 & WO 2006/118256 A1	1-19, 22-25
X	WO 2006/137421 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 09 November, 2006 (09.11.06), Abstract; Claims; Par. Nos. [0065], [0068]; tables 1-1 to 1-5 (Family: none)	1-19, 22-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 May, 2009 (14.05.09)

Date of mailing of the international search report
26 May, 2009 (26.05.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058064

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/039718 A2 (AMGEN INC.), 13 April, 2006 (13.04.06), Abstract; Claims; page 723, line 15 to page 724, line 29 & JP 2008-515812 A & US 2007/0054916 A1 & EP 1836174 A & CA 2582029 A	1-19,22-25
A	EP 1726584 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 15 March, 2005 (15.03.05), & US 2007/0225308 A1 & WO 2005/087749 A & WO 2005/087749 A1 & CA 2560098 A	1-19,22-25
A	DIMAURO, E.F. et al, Structure-Guided Design of Aminopyrimidine Amides as Potent, Selective Inhibitors of Lymphocyte Specific Kinase: Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Inhibition of in Vivo T Cell Activation, Journal of Medicinal Chemistry, March 2008, Vol.51, No.6, p.1681-1694	1-19,22-25
P,X	WO 2008/050808 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 02 May, 2008 (02.05.08), Abstract; Claims; Par. Nos. [0027], [0030]; tables 1, 2 (Family: none)	1-19,22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058064

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/84(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058064

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20, 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20 and 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D239/84, A61K31/517, A61K31/5377, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPlua/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	EP 1878727 A2 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2008.01.16, Abstract; Claims; [0028]; [0031]; Table 1-41 & WO 2006/118256 A1	1-19, 22-25
X	WO 2006/137421 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2006.11.09, Abstract; 請求の範囲; [0065]; [0068]; 表 1-1 - 1-5 (ファミリーなし)	1-19, 22-25

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 4 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 5 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

瀬下 浩一

4 P

9 2 8 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 2 0 , 2 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 2 0 , 2 1 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/039718 A2 (AMGEN INC) 2006.04.13, Abstract; Claims; p.723, line 15 - p.724, line 29 & JP 2008-515812 A & US 2007/0054916 A1 & EP 1836174 A & CA 2582029 A	1-19, 22-25
A	EP 1726584 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2005.03.15, & US 2007/0225308 A1 & WO 2005/087749 A & WO 2005/087749 A1 & CA 2560098 A	1-19, 22-25
A	DIMAURO, E.F. et al, Structure-Guided Design of Aminopyrimidine Amides as Potent, Selective Inhibitors of Lymphocyte Specific Kinase: Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Inhibition of in Vivo T Cell Activation, Journal of Medicinal Chemistry, March 2008, Vol.51, No.6, p.1681-1694	1-19, 22-25
P X	WO 2008/050808 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2008.05.02, Abstract; 請求の範囲; [0027]; [0030]; 表 1; 表 2 (ファミリーなし)	1-19, 22-25

発明の属する分野の分類

C07D239/84(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i,
C07D403/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i