

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4703183号
(P4703183)

(45) 発行日 平成23年6月15日(2011.6.15)

(24) 登録日 平成23年3月18日(2011.3.18)

(51) Int.Cl.

F I

| | | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| C 0 7 D 4 0 3 / 1 2 | (2006. 01) | C O 7 D 4 0 3 / 1 2 | C S P |
| A 6 1 K 3 1 / 5 1 7 | (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 1 7 | |
| A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 | (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 | |
| A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3 | (2006. 01) | A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3 | |
| A 6 1 P 3 5 / 0 0 | (2006. 01) | A 6 1 P 3 5 / 0 0 | |

請求項の数 55 (全 236 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-521770 (P2004-521770)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月14日(2003.7.14)
 (65) 公表番号 特表2006-505509 (P2006-505509A)
 (43) 公表日 平成18年2月16日(2006.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/021923
 (87) 国際公開番号 W02004/006846
 (87) 国際公開日 平成16年1月22日(2004.1.22)
 審査請求日 平成18年7月13日(2006.7.13)
 (31) 優先権主張番号 60/396,269
 (32) 優先日 平成14年7月15日(2002.7.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/447,212
 (32) 優先日 平成15年2月13日(2003.2.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 510021144
 シンフォニー エボリューション, インク
 .
 アメリカ合衆国 メリーランド 2085
 0, ロックヴィル, カルブーン プレ
 ース 7361, スイート 325
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 ライス, ケネス, ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 949
 41, ミルバレー, オータム レー
 ン 802

前置審査

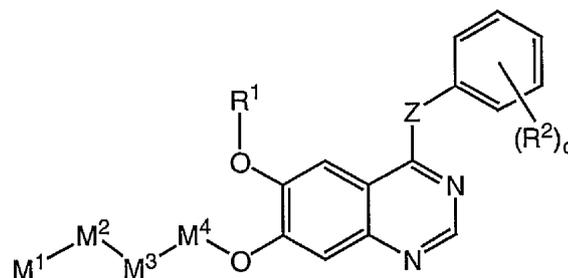
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 受容体型キナーゼモジュレーターおよびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式 I の化合物：



I

またはその単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、もしくはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩又は水和物

[式中、

R¹ は、メチルであり；

R² は、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NO₂、-OR³、および置換されていてもよい低級アルキルから選択され；

R³ は、-HまたはR⁴であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

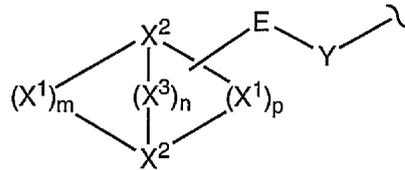
R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

q は、0、1、2、または3 であり；

Z は、-NR⁵- であり；

R^5 は、-H であり；

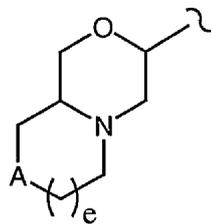
$M^1 - M^2 - M^3 - M^4$ は一緒になって次式 I I となる：



II

{ 式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、m、n、およびpで表される環は飽和架橋環系であり、前記飽和架橋環系は次式 I I I ；



III

(式中、A は、-O-、-S(O)₀₋₂-、-NR⁸-、および不在から選択され； e は、0 または 1 であり； R⁸ は、 R^3 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される) であり；

E は、存在せず；かつ

Y は、-CH₂CH₂-、-CH₂- または である }]。

【請求項 2】

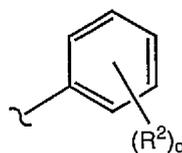
Y が -CH₂- である、請求項 1 に記載の化合物。

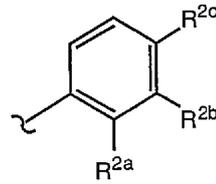
【請求項 3】

A が -NR⁸-、-O-、および不在から選択され； R⁸ が、-H、置換されていてもよい低級アルキル、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R⁴、-SO₂R⁴、および -C(O)R³ から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

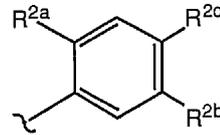
【請求項 4】

I の





および



10

から選択され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、請求項3に記載の化合物。

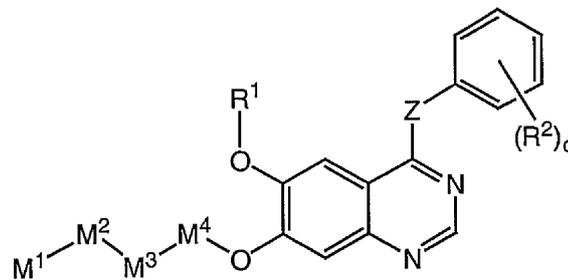
【請求項5】

R^{2a} がFであり、 R^{2b} がClであり、 R^{2c} がClまたはBrである、請求項4に記載の化合物。

20

【請求項6】

次式Iの化合物：



30

I

またはその単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、もしくはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩又は水和物

[式中、

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、および置換されていてもよい低級アルキルから選択され；

R^3 は、 $-H$ または R^4 であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

40

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

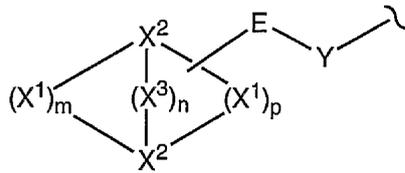
qは、0、1、2、または3であり；

Zは、 $-NR^5-$ であり；

R^5 は、 $-H$ であり；

$M^1 - M^2 - M^3 - M^4$ は一緒になって次式IIとなる：

50

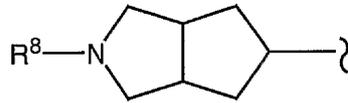


II

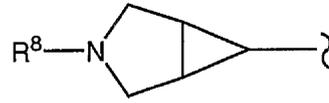
{ 式中、

X¹、X²、X³、m、n、およびpで表される環は飽和架橋環系であり、前記飽和架橋環系は次式VまたはVI；

10



V



VI

(式中、R⁸は、-H、置換されていてもよい低級アルキル、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R⁴、-SO₂R⁴、および-C(O)R³から選択される)であり；

Eは、-NR⁹-、-O-、および不在から選択され；

Yは、-CH₂CH₂-または-CH₂-であるか、あるいはYは存在せず、Yが存在しないとき、Eも存在せず；

20

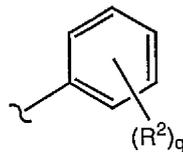
R⁹は、-Hまたは置換されていてもよい低級アルキルである}]。

【請求項7】

Yが-CH₂-または不在である、請求項6に記載の化合物。

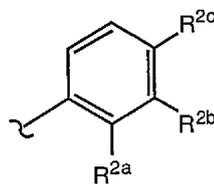
【請求項8】

Iの



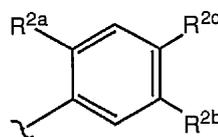
30

が



40

および



から選択され、

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、請求項7に記載の化合物。

50

【請求項 9】

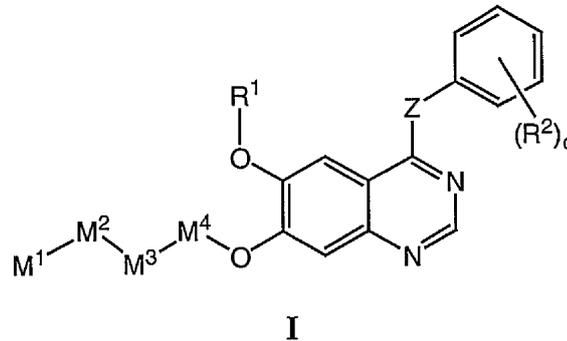
R^{2a} が F であり、 R^{2b} が Cl であり、 R^{2c} が Cl または Br である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^8 がメチルまたはエチルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

次式 I の化合物：



10

またはその単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、もしくはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩又は水和物

[式中、

20

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、および置換されていてもよい低級アルキルから選択され；

R^3 は、 $-H$ または R^4 であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、および P から選択される少なくとも 1 個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

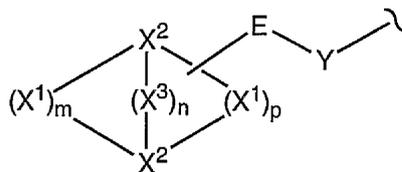
30

q は、0、1、2、または 3 であり；

Z は、 $-NR^5-$ であり；

R^5 は、 $-H$ であり；

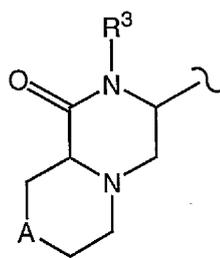
$M^1 - M^2 - M^3 - M^4$ は一緒になって次式 II となる：



40

{式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 m 、 n 、および p で表される環は飽和架橋環系であり、前記飽和架橋環系は、次式 V I I：



VII

(式中、Aは、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ 、および不在から選択され；

R^6 および R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^4$ 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^4$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-NCO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択されるか；または

R^6 および R^7 は、一緒になってオキソになるか；または

R^6 および R^7 は、これらの結合相手である共通の炭素原子と一緒に、置換されていてもよい三員～七員環スピロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい三員～七員環スピロシクリルは、N、O、S、およびPから選択された少なくとも1個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；かつ

R^8 は、 R^3 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される) であり；

Eは、存在せず；

Yは、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、または不在である}]。

【請求項12】

R^3 が、 $-H$ および置換されていてもよいアルキルから選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

Aが $-C(R^6)R^7-$ または不在である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

Aが $-CH_2-$ または不在である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

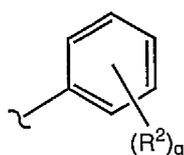
Yが $-CH_2-$ である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

q = 3 である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

Iの



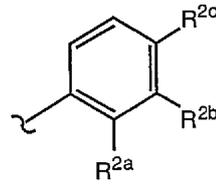
が

10

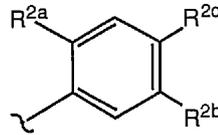
20

30

40



および



10

から選択され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、請求項16に記載の化合物。

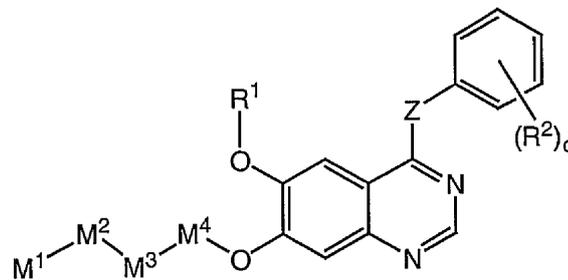
【請求項18】

R^{2a} がFであり、 R^{2b} がClであり、 R^{2c} がClまたはBrである、請求項17に記載の化合物。

20

【請求項19】

次式Iの化合物：



30

I

またはその単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、もしくはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩又は水和物

[式中、

R^1 は、メチルであり；

R^2 は、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、および置換されていてもよい低級アルキルから選択され；

R^3 は、 $-H$ または R^4 であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

40

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

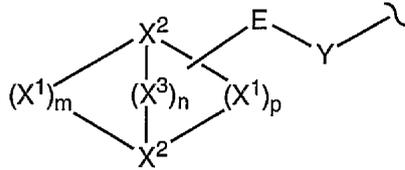
qは、0、1、2、または3であり；

Zは、 $-NR^5-$ であり；

R^5 は、 $-H$ であり；

$M^1 - M^2 - M^3 - M^4$ は一緒になって次式IIとなる：

50

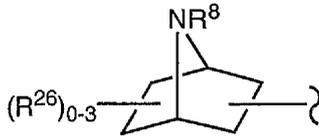


II

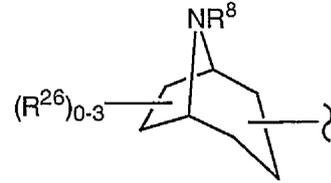
{ 式中、

X¹、X²、X³、m、n、およびpで表される環は飽和架橋環系であり、前記飽和架橋環系は、次式VIIIまたはIX：

10



VIII



IX

(式中、R⁸は、-H、置換されていてもよい低級アルキル、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R⁴、-SO₂R⁴、および-C(O)R³から選択され；

20

R²⁶は、C₁₋₃アルキルである)であり；

Eは、-NR⁹-、-O-、および不在から選択され；

Yは、-CH₂CH₂-または-CH₂-であるか、あるいはYは存在せず、Yが存在しないとき、Eも存在せず；

R⁹は、-Hまたは置換されていてもよい低級アルキルである}]。

【請求項20】

Yが-CH₂CH₂-であり；Eが不在または-N(R⁹)-である、請求項19に記載の化合物。

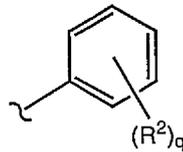
【請求項21】

q = 3である、請求項20に記載の化合物。

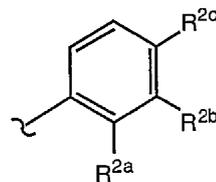
30

【請求項22】

Iの

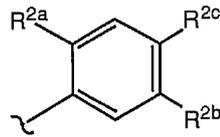


が



40

および



から選択され、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

R^{2a} がFであり、 R^{2b} がClであり、 R^{2c} がClまたはBrである、請求項22 10
に記載の化合物。

【請求項24】

R^8 がメチルまたはエチルである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

次の表：

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 20 |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (メチルスルフォニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- [(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- [(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- [(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- [(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- [(3 S, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| (3S,9aS)-3-([4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1(6H)-オン; | 30 |
| (3S,9aR)-3-([4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1(6H)-オン; | |
| (3S,8aS)-3-([4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン; | |
| (3S,8aR)-3-([4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン; | 40 |

| | |
|---|----|
| (3 S, 8 a S) - 3 - ([4 - [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2 H) -オン; | |
| (3 S, 8 a S) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) - 2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2 H) -オン; | |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - ([2 - [(8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) アミノ] エチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(8 a R) -テトラヒドロ-1H- [1, 3] チアゾロ [4, 3-c] [1, 4] オキサジン-6-イルメチル] オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - ([2 - (8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) エチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - [(8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - [(8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N - (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメチル) オキシ] キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N - (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) - 7 - ([3 a R, 6 a S) - 2 - (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N - (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7 - ([3 a R, 6 a S) - 2 - (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 7 - ([3 a R, 6 a S) - 2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) - N - (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- [[(3 a R, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメチル] オ キシ] キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 5 r, 6 a S) -5- [(4- [(4-ブロモ-3-クロロ-2-フ ルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチ ル] ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート; | 10 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- (メチルスルフォニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メ チルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール -5-イル] メチル] オキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メ チルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) - 6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) - 6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキ シ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メ チルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|--|----|
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(2- [(3-エンド) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] アミノ} エチル) オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ({2- [(3-エンド) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ({[(3-エンド) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3-エキソ) -8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ({[4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ({[4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 20 |
| N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- {[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イルメチル] オキシ} キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ({[4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ({[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ({[4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- {[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ} キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ({[4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |

| | |
|---|----|
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 7- [(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル} オキシ) -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3-エンド) -3- (2- [(4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート; | |
| 7- (2- [(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | 30 |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 26】

次の表：

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| 7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 20 |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (メチルスルフォニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |

| | |
|---|----|
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- [[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- [[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- [[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- [[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- [[(3 S, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル} オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 R, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| (3 S, 9 a S) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | 30 |
| (3 S, 9 a R) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | |
| (3 S, 8 a S) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | |
| (3 S, 8 a R) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | 40 |

| | |
|---|----|
| (3 S, 8 a S) - 3 - ([4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン; | |
| (3 S, 8 a S) - 3 - ([4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ) メチル) - 2 - メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン; | 10 |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ([2 - [(8 - メチル 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル) アミノ] エチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(8 a R) - テトラヒドロ - 1 H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル] オキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ([2 - (8 - メチル 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル) エチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | 20 |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [(8 - メチル 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル) メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [(3 a R, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [(8 - メチル 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクト - 3 - イル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミン; | 30 |
| エチル (3 a R, 5 r, 6 a S) - 5 - ([4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート; | |
| N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ([3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ - [c] ピロール - 5 - イル] メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | |
| N - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - [(3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル] オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン; | 40 |

| | |
|--|----|
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(2- [(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] アミノ} エチル) オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- (2- [(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(3-エキソ) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 40 |

| | |
|--|----|
| <p>N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- {[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメ チル] オキシ} キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3-クロロ-2, 4- ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メ チルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | 10 |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2 -フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- {[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ} キナゾリン-4-アミン;</p> | 20 |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4, 5-ジクロロ-2 -フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチ ルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-2, 3- ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メ チル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | 30 |
| <p>N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチル オキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3, 4-ジクロロフェ ニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキ サヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロ シクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナ ゾリン-4-アミン;</p> | 40 |

| | |
|--|----|
| <p>7- {[(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル] オキシ} -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | 10 |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3-エンド) -3- (2- {[4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;</p> | |
| <p>7- ({2- [(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン</p> | |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 27】

次の表：

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| 7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 20 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (メチルスルフォニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |

| | |
|--|----|
| N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|--|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 R, 9 a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 R, 8 a R) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a R) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3 R, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |

| | |
|---|----|
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3 S, 8 a S) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| (3 S, 9 a S) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | |
| (3 S, 9 a R) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | 10 |
| (3 S, 8 a S) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | |
| (3 S, 8 a R) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | 20 |
| (3 S, 8 a S) -3- ([4- [(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | 20 |
| (3 S, 8 a S) -3- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([2- [(8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) アミノ] エチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- {[(8 a R) -テトラヒドロ-1H- [1, 3] チアゾロ [4, 3-c] [1, 4] オキサジン-6-イルメチル] オキシ} キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[2- (8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) エチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル) メチル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |

| | |
|--|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- [(オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメチル) オキシ] キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 5 r, 6 a S) -5- [(4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル) オキシ] メチル] ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(2- [(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] アミノ} エチル) オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(2- [(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[(3-エンド) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |

| | |
|--|----|
| <p>N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- {[(3-エキソ) -8-メチル8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | 10 |
| <p>N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- [[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イルメチル] オキシ} キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | 20 |
| <p>N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル) オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- [[(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ} キナゾリン-4-アミン;</p> | 30 |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル) オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | 40 |

| | |
|---|----|
| <p>N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([[4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([[3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | 10 |
| <p>7- [(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イルメチル} オキシ] -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3-エンド) -3- (2- [[4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} エチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート;</p> | 20 |
| <p>7- ([2- [(3-エンド) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル] エチル} オキシ) -N- (3, 4-ジクロロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン</p> | |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 28】

次の表：

| | |
|---|----|
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (1-メチルエチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| 7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- [(3 a R, 5 r, 6 a S) -オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イルメチル} オキシ] キナゾリン-4-アミン; | |
| エチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ} メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート; | 20 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (メチルスルフォニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-エチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | 40 |
| N- (4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -6- (メチルオキシ) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2- (2-メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル} オキシ) キナゾリン-4-アミン; | |

| | |
|---|----|
| <p>N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>エチル (3 a R, 5 r, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル] ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート;</p> | 10 |
| <p>N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | 20 |
| <p>N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | 30 |
| <p>N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- ([(3 a R, 5 r, 6 a S) -2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル] メチル] オキシ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル] ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート;</p> | |
| <p>1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) -5- ([4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル] ヘキサヒドロシクロペンタ- [c] ピロール-2 (1 H) -カルボキシレート;</p> | 40 |

| | |
|---|----|
| N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イルメチル}オキシ]キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S)-5-([4-[(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート; | |
| N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-([{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イル}メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S)-5-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート; | |
| N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イル}メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S)-5-([4-[(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート; | |
| N-(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イル}メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S)-5-([4-[(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート; | 30 |
| N-(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル)-7-([{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イル}メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 1-ジメチルエチル (3 a R, 6 a S)-5-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-2 (1H)-カルボキシレート; | |
| N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([{(3 a R, 5 r, 6 a S)-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イル}メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | 40 |

から選択される化合物、および、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 29】

次の表：

| | |
|--|----|
| N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- {[(3R, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3R, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | 10 |
| N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3R, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- {[(3R, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | 20 |
| N- (4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- [(ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル) オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | 30 |
| N- (4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |
| N- (4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | 40 |
| N- (4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) -7- {[(3S, 9a S) -ヘキサヒドロ-1H- [1, 4] オキサジノ [3, 4-c] [1, 4] オキサジン-3-イルメチル オキシ} -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | |

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;

N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

10

【請求項30】

次の表：

| | |
|--|----|
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R,8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N-(4-ブロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; aNd | |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 31】

次の表：

40

| | |
|--|----|
| (3S, 9aS) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | |
| (3S, 9aR) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-1 (6H) -オン; | |
| (3S, 8aS) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | 10 |
| (3S, 8aR) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | |
| (3S, 8aS) - 3 - ([4 - [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン; | |
| (3S, 8aS) - 3 - ([4 - [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1 (2H) -オン | 20 |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項32】

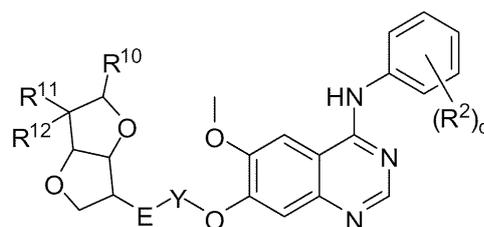
次の表：

| | |
|---|----|
| N -(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(2-[(3-エンド)-8-メチル8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]アミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N -(3,4-ジクロロフェニル)-7-({2-[(3-エンド)-8-メチル8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N -(3,4-ジクロロフェニル)-7-([(3-エンド)-8-メチル8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 10 |
| N -(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(3-エキソ)-8-メチル8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| 7-[(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルメチル]オキシ)- N -(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | 20 |
| 1,1-ジメチルエチル(3-エンド)-3-(2-[[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]エチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート; | 20 |
| 7-({2-[(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル]エチル}オキシ)- N -(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン; | |
| N -(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(8aR)-テトラヒドロ-1H-[1,3]チアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン-6-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン; | 30 |
| N -(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

から選択される化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項33】

次式 I a の化合物：



I a

またはその単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体、もしくはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩又は水和物

[式中、

10

20

30

40

50

q は 1、2、または 3 であり；

R^2 は、-H、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NO₂、-OR³、置換されていてもよい低級アルキル、およびメチルで置換されたピペラジニルから選択され；

Y は、-CH₂CH₂-、-CH₂-、および不在から選択され；

E は、-NR⁹-、-O-、および不在からから選択され；

R^3 は、-H または R^4 であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、および P から選択される少なくとも 1 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；

R^9 は、-H、または置換されていてもよい低級アルキルであり；

R^{10} は、-H、置換されていてもよいアルキル、および -OR¹³ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、-H、-CF₃、-F、-N(R³)R⁴、-N(C=O)R³、-N(R³)SO₂R³、-S(O)₀₋₂R¹³、-OR¹³、-OS(O)₀₋₂R^{13a}、-NH₂、およびアルコキシで置換されたアルキルからそれぞれ独立に選択されるか；あるいは

R^{10} は、-H および -OR¹³ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、一緒になって、オキソ、exo-アルケニルとなるか、またはこれらの結合相手である炭素と一緒に、三員～七員環スピロシクリルを形成し、前記三員～七員環スピロシクリルは、アルキルで置換されていてもよく、また、1 個または 2 個の酸素原子を含んでいてもよく；

R^{13} は、-H、-C(=O)R⁴、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アリールアルキニル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アリールアルケニル、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルケニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択されるか；または

2 個の R^{13} が、一緒になって、1) R^{11} および R^{12} が共に -OR¹³ であるとき、 R^{11} 、 R^{12} 、およびこれらの結合相手である炭素から、対応するスピロ環式ケタールを形成し、または 2) R^{10} が -OR¹³ であり、 R^{11} および R^{12} の少なくとも一方も -OR¹³ であるとき、 R^{10} と、 R^{11} および R^{12} の一方と、これらの結合相手である対応する炭素とから、対応する環状ケタールを形成し、前記環状ケタールはアルキルで置換されていてもよく；そして、

R^{13a} はアルキルである。]

【請求項 34】

q が 1、2、または 3 であり；

R^2 が、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NO₂、-OR³、および、置換されていてもよい低級アルキルから選択され；

Y が、-CH₂CH₂-、-CH₂-、および不在から選択され；

E が、-NR⁹-、-O-、および不在からから選択され；

R^3 が、-H または R^4 であり；

R^4 は、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、および置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒に、置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルを形成し、前記の置換されていてもよい五員～七員環ヘテロシクリルは、N、O、S、および P から選択される少なくとも 1 個の追加のヘテ

10

20

30

40

50

口原子を含んでいてもよく；

R^9 は、 $-H$ 、または置換されていてもよい低級アルキルであり；

R^{10} は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、および $-OR^{13}$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-N(C=O)R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{13}$ 、および $-OR^{13}$ からそれぞれ独立に選択されるか；あるいは

R^{10} は、 $-H$ および $-OR^{13}$ から選択され、 R^{11} および R^{12} は、一緒になって、オキソ、*exo*-アルケニルとなるか、またはこれらの結合相手である炭素と一緒にあって、三員～七員環スピロシクリルを形成し；

R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(=O)R^4$ 、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよい低級アリールアルキニル、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキニル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アリールアルケニル、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルケニル、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アリールアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい低級ヘテロシクリルアルキル、および置換されていてもよいヘテロシクリルから選択されるか；または

2個の R^{13} が、一緒になって、1) R^{11} および R^{12} が共に $-OR^{13}$ であるとき、 R^{11} 、 R^{12} 、およびこれらの結合相手である炭素から、対応するスピロ環式ケタールを形成し、または2) R^{10} が $-OR^{13}$ であり、 R^{11} および R^{12} の少なくとも一方も $-OR^{13}$ であるとき、 R^{10} と、 R^{11} および R^{12} の一方と、これらの結合相手

である対応する炭素とから、対応する環状ケタールを形成し、前記環状ケタールはアルキルで置換されていてもよい、
請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

Y が $-CH_2$ - または不在である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^{11} および R^{12} の一方が $-OR^{13}$ であり、 R^{13} は $-H$ 、 $-C(O)R^4$ 、および置換されていてもよい低級アルキルから選択され、 R^{10} と、 R^{11} および R^{12} のもう一方とが共に $-H$ である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^{11} および R^{12} の一方が $-F$ であり、 R^{10} と、 R^{11} および R^{12} のもう一方とが共に $-H$ である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{13} が、少なくとも1つのフッ素置換を含むアルキル基である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 39】

q が 2 または 3 である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 40】

R^2 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-OR^{25}$ から独立して選択され、 R^{25} が、それぞれ 1 から 3 のハロゲンで置換されていてもよいメチルまたはアリールである、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

次の表：

10

20

30

40

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5- ([4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5- ([4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -2-O-メチル-D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5- ([4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5- ([4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5- ([4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5- ([4- [(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -5-デオキシ-2-O-メチル-D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2- ([4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -5-O-メチル-D-トレオ-ヘキシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5- ([4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ) メチル) -2-O-メチル-D-グルシトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O-メチル-L-イジトール ; | 40 |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0-メチル-5-0- [6- (メチルオキシ) -4- [(2, 3, 4-トリクロロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル] -L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-0- [4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-0-メチル-D-キシロ-ヘキシトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -L-ソルボース エチレン グリコール アセタール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0- (ジフルオロメチル) -L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-エチル-L-イジトール; | 40 |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-ブロモ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-D-キシロヘキシトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-D-グルシトール; | |
| メチル 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-アルファー-L-イドフラノシド; | 20 |
| 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-1, 2-O-(1-メチルエチリデン)-ベータ-L-キシロヘキソフラノース; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-5-メチリデン-D-キシロヘキシトール; | |
| メチル 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-ベータ-L-イドフラノシド; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-{6-(メチルオキシ)-4-[(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル}-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | 40 |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(2, 6-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O- [4- [[4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -D-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(2, 5-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(2, 3-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(3, 5-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-2-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | 40 |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O- {6- (メチルオキシ) -4- [(2, 4, 5-トリフルオロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル} -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O- {6- (メチルオキシ) -4- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル} -D-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- ((4- [(4-クロロフェニル) オキシ] -3, 5-ジフルオロフェニル) アミノ) -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロ-5-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O- {6- (メチルオキシ) -4- [(2, 3, 4-トリクロロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル} -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O- {6- (メチルオキシ) -4- [(3, 4, 5-トリクロロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル} -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブromo-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 40 |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | 40 |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブロモ-4, 6-ジフルオロフェニル) アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブロモフェニル) アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 40 |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(3-ブromo-4-メチルフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(5-クロロ-2-メチルフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O- [4- [(3, 5-ジメチルフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-フルオロ-D-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [[2, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [[5-クロロ-2, 4-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [[4-クロロ-2, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール ; | |
| N- (4-ブromo-3-クロロフェニル) -7- [[(3 a ' S, 4 R, 6 ' S, 6 a ' R) -2, 2-ジメチルテトラヒドロスピロ [1, 3-ジオキサラン-4, 3'-フロ [3, 2-b] フラン] -6'-イル] オキシ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O-メチル-5-C- [(メチルオキシ) メチル] -L-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O- (メチルスルフォニル) -L-グルシトール ; | 40 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -L-グルシトール ; | |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-S-メチル-5-チオ-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-モルフォリン-4-イル-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-D-イジトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピロリジン-1-イル-D-イジトール; | |
| 2-O-アセチル-1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(メチルスルフォニル)-D-イジトール; | |
| 2-アミノ-1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-D-イジトール; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジメチルアミノ)-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジエチルアミノ)-D-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピペラジン-1-イル-D-イジトール; | 40 |

| | |
|---|----|
| 2-(アセチルアミノ)-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-D-イジトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-5-C-(トリフルオロメチル)-L-グルシトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-[(メチルスルフォニル)アミノ]-D-イジトール; | 10 |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-(6-(メチルオキシ)-4-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]キナゾリン-7-イル)-D-イジトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール; | 20 |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[2, 3-ジクロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[3, 4-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール; | 30 |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-D-グルシトール; | |
| 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-D-グルシトール; | |
| 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-1, 2-O-(1-メチルエチリデン)-ベータ-D-イドフラノース; | 40 |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-フルオロ- L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O-メチル-5-C- [(メ チルオキシ) メチル] -D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-O-メチル-2-C- [(メチ ルオキシ) メチル] -L-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-O-メチル-2-C- [(メチ ルオキシ) メチル] -D-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-O- (メチルスルフォニル) -D-グルシトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-S-メチル-5-チオ- L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-モルフォリ ン-4-イル-L-イジトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2- (4-メチ ルピペラジン-1-イル) -L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -2-デオキシ-2-ピロリジン -1-イル-L-イジトール ; | |
| 2-O-アセチル-1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O- [4- [(4-ブロモ-3- クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -L-イジト ール ; | 40 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) ア ミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -L-イジトール ; | |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(メチルスルフォニル)-L-イジトール; | |
| 2-アミノ-1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジメチルアミノ)-L-イジトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジエチルアミノ)-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピペラジン-1-イル-L-イジトール; | 20 |
| 2-(アセチルアミノ)-1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-[(メチルスルフォニル)アミノ]-L-イジトール; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-(6-(メチルオキシ)-4-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]キナゾリン-7-イル)-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[2, 3-ジクロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール; | 40 |

1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[3, 4-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール

から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 4 2】

次の表：

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-([4-[4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール； | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([4-[3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-2-O-メチル-D-グルシトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([4-[3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-([4-[4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール； | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-([4-[3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-([4-[(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-グルシトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-([4-[3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-5-O-メチル-D-トレオ-ヘキシトール； | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([4-[4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-2-O-メチル-D-グルシトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール； | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール； | 40 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール； | |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0-メチル-5-0- {6- (メチルオキシ) -4- [(2, 3, 4-トリクロロフェニル) アミノ] キナゾリン-7-イル} -L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -L-ソルボース エチレン グリコール アセタール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0- (ジフルオロメチル) -L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-エチル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-ブロモ-2-メチルフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | 40 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-0- [4- [(3-クロロ-2-メチルフェニル) アミノ] -6- (メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] -5-0-メチル-L-イジトール ; | |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-D-キシロ-ヘキシトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-D-グルシトール; | |
| メチル 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-アルファー-レイドフラノシド; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-5-メチリデン-D-キシロ-ヘキシトール; | |
| メチル 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-ベーター-レイドフラノシド; | 20 |
| N-(4-ブromo-3-クロロフェニル)-7-[[[(3a'S, 4R, 6'S, 6a'R)-2, 2-ジメチルテトラヒドロスピロ[1, 3-ジオキサラン-4, 3'-フロ[3, 2-b]フラン]-6'-イル] オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-D-グルシトール; | 30 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-D-グルシトール; | |
| 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-1, 2-O-(1-メチルエチリデン)-D-イドフラノース; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-L-イジトール; | 40 |

| | |
|--|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-O-(メチルスルフォニル)-D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-D-グルシトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-5-S-メチル-5-チオール-イジトール ; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-モルフォリン-4-イル-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピロリジン-1-イル-L-イジトール ; | 20 |
| 2-O-アセチル-1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(メチルスルフォニル)-L-イジトール ; | 30 |
| 2-アミノ-1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール ; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジメチルアミノ)-L-イジトール ; | 40 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアニドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジエチルアミノ)-L-イジトール ; | |

| | |
|---|----|
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピペラジン-1-イル-L-イジトール; | |
| 2-(アセチルアミノ)-1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール; | 10 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-[(メチルスルフォニル)アミノ]-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-(6-(メチルオキシ)-4-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]キナゾリン-7-イル)-L-イジトール; | 20 |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[2, 3-ジクロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール; | |
| 1, 4 : 3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[3, 4-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール | 30 |

から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物、その単一の幾何異性体、立体異性体、ラセミ体、鏡像異性体あるいはジアステレオ異性体、および、場合によっては、製薬的に許容されるその塩または水和物。

【請求項 4 3】

N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3 a R, 5 r, 6 a S) - 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル]メチル} オキシ) - 6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン、または、

N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル]メチル} オキシ) - 6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン、

である化合物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ないし 4 3 の何れか一項に記載の化合物および製薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4 5】

エフリンおよび E G F R から選択されるキナーゼのインビボ活性をモジュレーションするための薬剤であって、

10

20

30

40

50

場合によっては製薬的に許容される担体と共に、請求項 1 ないし 4 3 の何れか一項に記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 4 6】

異常な細胞活動と関連した疾患あるいは障害を治療するための医薬であって、場合によっては製薬的に許容される担体と共に、請求項 1 ないし 4 3 の何れか一項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項 4 7】

前記疾患が癌である請求項 4 6 に記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記癌が、エフリン、KDR、Flt-1、EGFR および ErbB2 から選択される 1 または複数のキナーゼによりモジュレートされる、請求項 4 7 に記載の医薬。

10

【請求項 4 9】

前記癌が、非小細胞肺癌、神経膠芽腫、膵臓癌、神経系の癌、大腸癌、多発性骨髄腫、未分化小細胞気管支原性肺癌、消化器系癌、食道癌、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌、膀胱癌、尿道癌、および前立腺癌から選択される、請求項 4 6 に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記癌が、非小細胞肺癌、神経膠芽腫、膵臓癌、神経系の癌、大腸癌、神経芽細胞腫、および消化器系の癌から選択される、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 5 1】

20

前記癌が、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、食道癌、悪性黒色腫、および前立腺癌から選択される、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 5 2】

前記癌が非小細胞肺癌である、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 5 3】

前記癌が神経膠芽腫である、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 5 4】

前記消化器系癌が胃癌である、請求項 4 9 に記載の医薬。

【請求項 5 5】

前記疾患が、虚血性冠動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬、および関節リウマチから選択される、請求項 4 6 に記載の医薬。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

(発明の背景)

本発明は、増殖、分化、プログラム細胞死、移動、および化学侵入などの細胞活動をモジュレーションするプロテインキナーゼ酵素活性をモジュレーションするための化合物に関する。より詳細には、本発明は、上述のような細胞活動の変化に関係のあるキナーゼ受容体シグナル伝達経路を阻害、調節、および/またはモジュレーションするキナゾリン類、これらの化合物を含有する組成物、ならびにこれらを使用して、キナーゼ依存性疾患および症状を治療する方法に関する。

40

【0002】

(関連分野の概要)

がん治療に使用される薬剤の特異性の改善については、これらの薬剤の投与に随伴する副作用を低減できれば実現されるはずの治療利益を求めて、かなりの関心が集まっている。癌治療は昔から、新規な機序によって作用する治療剤の同定と相伴って進歩してきた。

【0003】

プロテインキナーゼは、タンパク質、特に、タンパク質のチロシン、セリン、およびスレオニン残基のヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。この単純に見える活性の結果が、細胞の分化および増殖、すなわち、事実上細胞生命のすべての側面を、プロテ

50

ンキナーゼ活性に応じて一方向性に、または別な方式で揺るがすのである。さらに、異常なプロテインキナーゼ活性は、乾癬などの比較的生命を脅かさない疾患から、神経膠芽腫（脳の癌）などの極度に悪性の疾患に及ぶ範囲の障害の宿主と関連付けられている。

【0004】

プロテインキナーゼは、受容体型か非受容体型かによって分類することができる。受容体型チロシンキナーゼは、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを備えているが、非受容体型チロシンキナーゼは、全体が細胞内にある。

【0005】

受容体タイプチロシンキナーゼは、様々な生物学的活性を有する多数の細胞内外受容体を含む。実際に、受容体タイプチロシンキナーゼの約20種の様々なサブファミリーが同定されている。HERサブファミリーと称される1種のチロシンキナーゼサブファミリーは、EGFR (HER1)、HER2、HER3およびHER4を含む。これまでに同定された受容体のこのサブファミリーのリガンドには、上皮成長因子、TGF- β 、アンフィレグリン (amphiregulin)、HB-EGF、ベータセルリンおよびヘレグリン (heregulin) が含まれる。これらの受容体タイプチロシンキナーゼの他のサブファミリーは、インスリンサブファミリーであり、これらには、INS-R、IGF-IRおよびIR-Rが含まれる。PDGFサブファミリーには、PDGF- α および受容体、CSFIR、c-kitおよびFLK-1Iが含まれる。さらに、FLKファミリーが存在し、これには、キナーゼインサートドメイン受容体 (KDR)、胎児肝臓キナーゼ-1 (FLK-1)、胎児肝臓キナーゼ-4 (FLK-4) およびfms様チロシンキナーゼ-1 (flt-1) が含まれる。PDGFおよびFLKファミリーは通常、これら2種の群の類似により、一緒だと考えられている。受容体タイプチロシンキナーゼの詳細な検討に関しては、すべての目的のために参照により本願明細書に援用される Plowman et al., DN&P 7(6): 334~339頁、1994年参照。

【0006】

チロシンキナーゼの非受容体タイプも、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、AckおよびLIMKを含む数多くのサブファミリーからなる。これらのサブファミリーはそれぞれ、様々な受容体にさらに細分される。例えば、Srcサブファミリーは、最も大きなものの1つであり、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、FgrおよびYrkを含む。酵素のSrcサブファミリーは、発がんに関与している。チロシンキナーゼの非受容体タイプのさらなる詳細な検討に関しては、すべての目的のために参照により本願明細書に援用される Boelen, Oncogene, 8: 2025~2031頁 (1993年) 参照。

【0007】

プロテインキナーゼおよびそのリガンドは、様々な細胞活性の中で決定的な役割を担うので、プロテインキナーゼ酵素活性が脱調節されると、がんにつき物の無制御の細胞増殖など、細胞特性の変更がもたらされかねない。キナーゼシグナリングの変更は、腫瘍学的徴候に加えて、他の数多くの病理学的疾患にも影響を与える。それらには、免疫障害、心血管疾患、炎症性疾患、および変性疾患が含まれるがこれに限らない。したがって、プロテインキナーゼは、受容体型および非受容体型共に、小分子薬物発見のための魅力的なターゲットである。

【0008】

キナーゼモジュレーションの治療での使用を目指しての特に魅力的な一目標は、腫瘍学的指標に関する。たとえば、がん治療のためのプロテインキナーゼ活性のモジュレーションは、慢性骨髄性白血病 (CML) および胃腸間質がん (GIST) の治療について、グリベック (登録商標) (イマチニブ (imatinib) メシレート, East Hanover, NJ 所在の Novartis Pharmaceutical Corporation が製造) が FDA によって認可されたことをもって成功が証明された。グリベックは、c-Kit および Abl キナーゼ阻害剤である。

【0009】

10

20

30

40

50

細胞増殖および血管形成、すなわち、腫瘍の増殖および生存に必要な2種の重要な細胞プロセスのモジュレーション(特に阻害)(Matter A. Drug Disc Technol、2001年、第6巻、1005~1024頁)は、小分子薬物の開発への魅力的な目標である。抗血管形成療法は、充実腫瘍、ならびに虚血性冠動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬、および慢性関節リウマチを含む、血管新生の脱調節に関連する他の疾患を治療するための潜在的に重要な手法である。なお、腫瘍の増殖を緩慢化または停止させるには、細胞増殖抑制剤が望ましい。

【0010】

EGF、VEGF、およびエフリンのシグナル伝達を阻害すると、腫瘍の増殖および生存に必要な2種の重要な細胞プロセスである細胞増殖および血管形成が妨げられる(Matter A., Drug Disc Technol、2001年、第6巻、1005~1024頁)。VEGF受容体は、以前から記載されている、小分子による阻害のターゲットである。

10

【0011】

Eph受容体は、最も大きな受容体チロシンキナーゼファミリーからなり、その配列相同性に基づきEphAおよびEphBの2群に分けられる。Eph受容体に対するリガンドは、エフリンであり、これは、膜に固定されている。エフリンAリガンドは、EphA受容体に優先的に結合し、エフリンBリガンドは、EphB受容体に結合する。エフリンのEph受容体への結合は、受容体の自己リン酸化を引き起こし、通常は、受容体およびリガンドの両方が膜に結合しているため、細胞-細胞相互作用を必要とする。

20

【0012】

Eph受容体の過剰発現は、様々な腫瘍の細胞増殖の増大と関連付けられている(Zhou R、1998年、Pharmacol Ther. 第77巻、151~181頁; Kiyokawa E、Takai S、Tanaka Mら、1994年、Cancer Res、第54巻、3645~3650頁; Takai N、Miyazaki T、Fujisawa K、Nasu K、およびMiyakawa、2001年、Oncology reports、第8巻、567~573頁)。Eph受容体チロシンキナーゼファミリーおよびそのエフリンリガンドは、胚の発育の際だけでなく、病気による血管形成、ともすると転移での様々なプロセスで重要な役割を担っている。したがって、Eph受容体キナーゼ活性のモジュレーションは、上述のものなど、異常な細胞増殖に関連した疾患状態を治療または予防する手段となるはずである。

30

【0013】

上皮増殖因子受容体(EGFR、HER1、erbB1)は、細胞の成長、増殖、およびアポトーシスを制御する原形質膜受容体チロシンキナーゼの1ファミリーの一員である。EGFRのリガンドは、上皮増殖因子であり、EGFRシグナル伝達経路の脱調節は、腫瘍形成およびがんの進行にも影響を与える。したがってこれは、新規な抗がん治療のための臨床上関連性のあるターゲットとなる。Drevs Jら、2003年、Curr Drug Targets、第4巻、113~121頁; Ciardiello FおよびTortora G.、2001年、Clin. Cancer Res.、第7巻、2958~2970頁; Thomas M.、2002年、Semin Oncol. Nurs.、第18巻、20~27頁)。

40

【0014】

EGFRは、異なるヒトのがん、詳細には小細胞肺癌および神経膠芽腫で過剰発現される。これらのがんでは、EGFRの過剰発現は、一般に進行した疾患および悪い予後に付随して起こる(Baselga Jら、1999年、Semin. Oncol.、第26巻、78~83頁)。

【0015】

したがって、チロシンキナーゼ、特にエフリンおよびEGFR受容体キナーゼのシグナル伝達を特異的に阻害、調節、および/またはモジュレーションする小分子化合物を同定することが、異常な細胞増殖に関連する疾患状態を治療または予防する手段として望まし

50

く、これが本発明の目的である。

【0016】

(発明の概要)

一態様では、本発明は、キナーゼ活性、特にエフリン受容体キナーゼ(以下では「エフリン」と示す)活性および/またはEGFR活性をモジュレーションするための化合物; この化合物およびその薬剤組成物を利用する、そのような活性を媒介とする疾患の治療方法を提供する。エフリンを媒介とする疾患には、一部には異常な細胞の移動および侵入、ならびに腫瘍増殖に関連する血管形成を特徴とする疾患が含まれるがこれに限らない。EGFによって統御されるシグナル伝達を媒介とする疾患には、異常なレベルの細胞増殖(すなわち、腫瘍増殖)およびプログラム細胞死(アポトーシス)を特徴とする疾患が含まれるがこれに限らない。エフリンとEGFの両方を媒介とする疾患には、異常な細胞増殖と、腫瘍増殖に関連する血管形成の両方を特徴とする疾患が含まれる。

10

【0017】

特定のキナーゼに選択的な阻害剤、たとえば、エフリンおよびEGFRを本発明に含める。しかし、本発明のもう1つの態様は、受容体チロシンキナーゼファミリー、ファミリーの構成員、または他に関係のあるキナーゼのセットのシグナル伝達を阻害、調節、および/またはモジュレーションする化合物である。このような同類のキナーゼファミリーには、構造および広範な生化学的機能が類似しているHER、FLK、およびインスリンの各サブファミリーの受容体型チロシンキナーゼを含めてよい。したがって、本発明のキナゾリンには、「スペクトル選択的」キナーゼモジュレーターが含まれる。「スペクトル選

20

【0018】

他の態様では、本発明は、受容体チロシンキナーゼ活性、例えばエフリンおよびEGFRの活性のモジュレーターをスクリーニングする方法を提供する。この方法は、本発明の組成物、受容体チロシンキナーゼおよび少なくとも1種の候補薬剤を組合せ、キナーゼ活性に対する候補薬剤の効果を決定することを含む。

【0019】

さらに他の態様では、本発明は、前記の1種または複数のチロシン受容体キナーゼ活性モジュレーターを含む、本発明の薬剤化合物および/または組成物の化合物の成分の1種または複数を含む1個または複数の容器を含む薬剤キットも提供する。このようなキットはさらに、例えば、他の化合物および/または組成物(例えば、希釈剤、透過増強剤、滑剤など)、化合物および/または組成物を投与するための装置ならびに薬剤または生体産物を製造、使用または販売を規制する政府官庁により規定された形での記載指示(この指示は、ヒトに投与するための製造、使用または販売に関する官庁による許可を反映していてもよい)を含んでもよい。

30

【0020】

さらに他の態様では、本発明は、本発明の化合物および、場合によっては、薬学的に許容されるアジュバントおよび賦形剤を含有する診断剤も提供する。

40

【0021】

本発明のこれらの、および他の形態および利点は、関連する図面を参照して下記で詳細に記載する。

【0022】

(発明の詳細な説明)

本発明の組成物は、異常かつまたは非調節性の細胞活動に関連する疾患の治療に使用される。本明細書で提供する方法および組成物によって治療できる疾患状態には、がん(以下でさらに論じる)、慢性関節リウマチ、移植片対宿主病、多発性硬化症、乾癬などの免疫障害; アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血、卒中、再狭窄などの心血管疾患; な

50

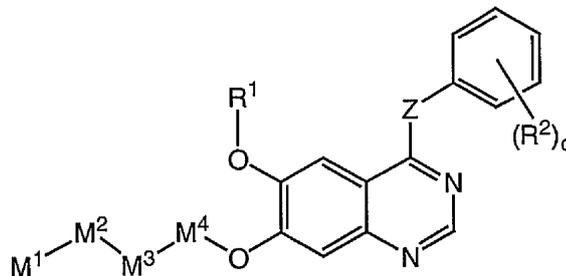
らびに腸内疾患 (interbowel diseases)、骨関節炎、黄斑変性、糖尿病性網膜症などの他の炎症性疾患および変性疾患が含まれるがこれに限らない。

【0023】

場合によっては、細胞が過剰もしくは低増殖性状態、および/または遊走性状態(異常な状態)にないが、それでも治療が必要になることがあるものとする。たとえば、創傷治癒の際、細胞は「正常に」増殖するが、増殖および移動の増強が望ましいであろう。あるいは、「正常な」細胞増殖および/または移動速度の減速が望ましいこともある。

【0024】

本発明は、チロシンキナーゼ活性をモジュレーションするための次式 I の化合物
化学式 I



I

または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくはプロドラッグ

[式中、

R^1 は、1個~3個の R^{50} 置換基によって場合によって置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^2 は、-H、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NH₂、-NO₂、-OR³、-N(R³)R⁴、-S(O)₀₋₂R⁴、-SO₂N(R³)R⁴、-CO₂R³、-C(=O)N(R³)R⁴、-N(R³)SO₂R⁴、-N(R³)C(=O)R³、-N(R³)CO₂R⁴、-C(=O)R³、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されている低級アルケニル、および場合によって置換されている低級アルキニルから選択され；

R^3 は、-HまたはR⁴であり；

R^4 は、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されている低級アリールアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、および場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または

R^3 および R^4 は、これらの結合相手である共通の窒素と一緒になったとき、場合によって置換されている5員~7員ヘテロシクリルを形成し、前記の場合によって置換されている5員~7員ヘテロシクリルは、N、O、S、およびPから選択された少なくとも1個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

q は、0から5であり；

Z は、-OCH₂-、-O-、-S(O)₀₋₂-、-N(R⁵)CH₂-、および-NR⁵-から選択され；

R^5 は、-H、または場合によって置換されている低級アルキルであり；

M^1 は、-H、 R^{50} で場合によって置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキル-L²-L¹-、G(CH₂)₀₋₃-、または $R^{53}(R^{54})N(CH_2)_{0-3}$ -であり；ここで、Gは、1個または2個の環状ヘテロ原子を含み、1個~3個の R^{50} 置換基で場合によって置換されている5員~7員飽和ヘテロシクリルであり；L¹は、-C=O-または-SO₂-であり、L²は、直接結合、-O-、または-NH-であり、 R^{53} および R^{54} は、それぞれ独立に、1個~3個の R^{50} 置換基で場合によって置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

M^2 は、環あたり 1 個、2 個、または 3 個の環状ヘテロ原子を場合によって含み、0 から 4 個の R^{50} 置換基で場合によって置換されている、飽和または一価もしくは多価不飽和の単環式もしくは縮合多環式 $C_3 \sim C_{14}$ ヒドロカルビルであり；

M^3 は、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、または不在であり；

M^4 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または不在であり；

R^9 は、 $-H$ 、または場合によって置換されている低級アルキルであり；

R^{50} は、 $-H$ 、ハロ、トリハロメチル、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-S(O)_0 \sim 2R^4$ 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(=O)N(R^3)R^4$ 、 $-C(=NR^{25})N(R^3)R^4$ 、 $-C(=NR^{25})R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^4$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-NCO_2R^3$ 、 $-C(=O)R^3$ 、場合によって置換されているアルコキシ、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されている低級アリールアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、および場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキルであるか；または

R^{50} のうちの 2 個が、同じ炭素上で一緒になって、オキソになるか；または

R^{50} のうちの 2 個が、これらの結合相手である共通の炭素と一緒に、場合によって置換されている 3 員～7 員スピロシクリルを形成し、前記の場合によって置換されている 3 員～7 員スピロシクリルは、N、O、S、および P から選択された少なくとも 1 個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

R^{25} は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-S(O)_0 \sim 2R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されている低級アルケニル、および場合によって置換されている低級アルキニルから選択されている。]を含む。

【0025】

一例では、この化合物は、 M^4 が、 $-CH_2-$ である、化学式 I に記載のものである。

【0026】

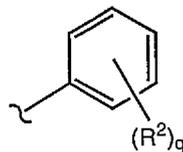
他の例では、この化合物は、Z が、 $-NR^5-$ である、パラグラフ [0025] に記載のものである。

【0027】

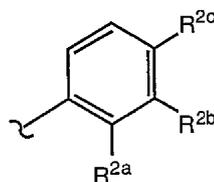
他の例では、この化合物は、 R^1 が、 CH_3- である、パラグラフ [0026] に記載のものである。

【0028】

他の例では、この化合物は、I の



が



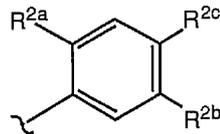
および

10

20

30

40



[式中、 R^{2a} は、 $-H$ 、 F 、 Cl 、および Br から選択され、 R^{2b} および R^{2c} は、それぞれ独立に、 F 、 Cl 、および Br から選択される]から選択される、パラグラフ[0027]に記載のものである。

【0029】

一例では、化合物は、 M^2 が、5員～7員単環式ヘテロシクリルまたは5員～6員ヘテロアリールであり、それぞれが、 R^{50} のうちの1個～3個で場合によって置換されている、パラグラフ[0028]に記載のものである。

【0030】

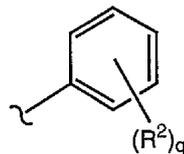
もう1つの例では、化合物は、 M^2 が、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、テトラヒドロピラニル、およびオキサゼパニルからなる群から選択され、それぞれが、 R^{50} のうちの1個から3個で場合によって置換されている、パラグラフ[0029]に記載のものである。

【0031】

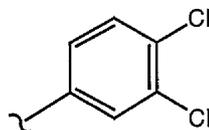
別の例では、化合物は、 M^1 が、 $-H$ 、ジメチルアミノメチル、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、ピペリジニル、1-メチルピペリジン-4-イル、モルホリン-4-イルメチル、およびフェニルメチルからなる群から選択されている、パラグラフ[0030]に記載のものである。

【0032】

別の例では、化合物は、Iの



が



である、パラグラフ[0031]に記載のものである。

【0033】

別の例では、化合物は、 M^1 が、3員～7員飽和カルボシクリル、または1個もしくは2個の環状ヘテロ原子を有するヘテロシクリルであり、前述のものはどちらも、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 R^{10} (R^{11}) $N-$ 、およびヒドロキシのうちの少なくとも1個で場合によって置換されており、但し、ジェミナルなヘテロ原子置換はなく、 R^{10} および R^{11} が、それぞれ独立に $C_1 \sim C_3$ アルキルである、パラグラフ[0028]に記載のものである。

【0034】

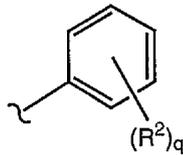
別の例では、化合物は、Iの

10

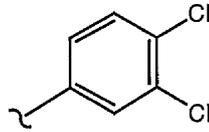
20

30

40



が

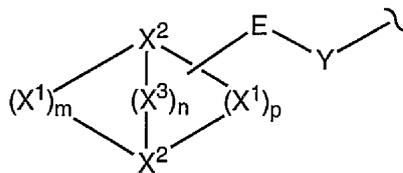


10

である、パラグラフ [0 0 3 3] に記載のものである。

【 0 0 3 5 】

別の例では、化合物は、 $M^1 - M^2 - M^3 - M^4 -$ が、全体として次式 I I
化学式 I I



20

II

[式中、 X^1 、 X^2 、および場合によって X^3 は、飽和架橋環系の原子を表し、前記の飽和架橋環系は、 X^1 、 X^2 、および X^3 のいずれかによって表される最高で 3 個の環状ヘテロ原子を含み；

各 X^1 は、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ からそれぞれ独立に選択され；

各 X^2 は、それぞれ独立に、 R^6 で場合によって置換されている架橋先端メチン、または架橋先端窒素であり；

30

各 X^3 は、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ からそれぞれ独立に選択され；

但し、 X^1 、 X^2 、および X^3 については、窒素 - 窒素の環状結合もなければ、ジェミナルな二窒素置換もなく；

E は、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、および不在から選択され；

Y は、次のいずれかであり、すなわち、

I のキナゾリン環系の 7 位にある酸素と E との間の、もしくは、E が存在しないときには、 X^1 、 X^2 、または X^3 によって表される任意のヘテロ原子との間に少なくとも 2 個の炭素原子が存在する場合には； I のキナゾリン環系の 7 位にある酸素と E との間の C_{1-3} アルキレンリンカーであるか、もしくは、E が存在しないときには、 X^2 が架橋先端窒素であるときには X^2 以外の、飽和架橋環系の任意の原子と I のキナゾリン環系の 7 位にある酸素との間の C_{1-3} アルキレンリンカーであるか；または

40

Y は不在であり、Y が不在であるとき、E も不在であり、前記の飽和架橋環系は、I のキナゾリン環系の 7 位にある酸素に前記飽和架橋環系の炭素原子を介して直接に結合しており；

m および p は、それぞれ独立に 1 ~ 4 であり；

n は、0 ~ 2 であり、n が 0 であるとき、2 個の架橋先端 X^2 間に直接単結合が存在し；

R^6 および R^7 は、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^4$ 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO$

50

$_2 R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^4$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-NCO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されている低級アリールアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキルからそれぞれ独立に選択されるか；または

R^6 および R^7 は、一緒になってオキソになるか；または

R^6 および R^7 は、これらの結合相手である共通の炭素原子と一緒に、場合によって置換されている3員～7員スピロシクリルを形成し、前記の場合によって置換されている3員～7員スピロシクリルは、N、O、S、およびPから選択された少なくとも1個の追加のヘテロ原子を場合によって含んでおり；

R^8 は、 R^3 、 $-SO_2N(R^3)R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択され、

但し、

YがC₁₋₃アルキレンリンカーであり、Eが存在せず、Zが-NH-または-N(CH₃)-であり、R¹が、C₁₋₃アルキルであり、R²が、-Hまたはハロゲンであり、n = 0であり、

かつ：

飽和架橋環系の両方の架橋先端原子X²と合わさって、飽和架橋環系の一本の架橋の原子X¹がピロリジン環またはピペリジン環を表し、前記ピロリジン環または前記ピペリジン環の任意の原子X¹またはX²が、Yに結合しているならば、

前記飽和架橋環系の他の架橋は、 $-OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-OC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OC(O)-$ 、 $-OC(O)CH_2NH-$ 、 $-OC(O)CH_2N(C_{1-4}アルキル)-$ 、および $-OC(O)CH_2O-$ のうちの何れの1種にもなることはできないか；あるいは

飽和架橋環系の両方の架橋先端原子X²と合わさって、飽和架橋環系の一本の架橋の原子X¹がピペラジン環または4-(C₁₋₄アルキル)-ピペラジン環を表し、前記ピペラジン環または前記4-(C₁₋₄アルキル)-ピペラジン環の任意の原子X¹またはX²は、Yに結合しているならば、

前記飽和架橋環系の他の架橋は、前記ピペラジン環または前記4-(C₁₋₄アルキル)-ピペラジン環の2位および3位を介して結合するときに関し、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OC(O)-$ のうちの一種になることはできず、前述の2種の架橋はどちらも、1個または2個のC₁₋₂アルキル基で置換されていないか；あるいは

飽和架橋環系の両方の架橋先端原子X²と合わさって、飽和架橋環系の一本の架橋の原子X¹がピペラジン環を表し、前記ピペラジン環の任意の原子X¹またはX²は、Yに結合しているならば、

前記飽和架橋環系の他の架橋は、前記ピペラジン環の3位および4位を介して結合するとき(そして、 $-C(O)OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ のどちらかが、その左側の末端を介して前記ピペラジン環の3位に結合するとき)に関し、 $-C(O)OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ のうちの1種になることはできず、前述の2種の架橋はどちらも、1個または2個のC₁₋₂アルキル基で置換されていないか；あるいは

飽和架橋環系の両方の架橋先端原子X²と合わさって、飽和架橋環系の一本の架橋の原子X¹が2-オキソモルホリン環を表し、前記2-オキソモルホリン環は、その4位を介してYに結合しているならば、

前記飽和架橋環系の他の架橋は、前記2-オキソモルホリン環の5位および6位を介して結合するときに関し、 $-(CH_2)_g-$ 、 $-CH_2WCH_2-$ 、 $-CH_2WCH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2WCH_2-$ のうちの1種になることはできず、ここで、Wは、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-NH-$ 、または $-N(C_{1-4}アルキル)-$ であり、gは、2、3、または4である。]に従う、パラグラフ[0024]に記載のものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

一例では、化合物は、Zが $-NR^5-$ である、パラグラフ [0 0 3 5] に記載のものである。

【 0 0 3 7 】

もう1つの例では、化合物は、 R^2 が、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、および場合によって置換されている低級アルキルから選択される、パラグラフ [0 0 3 6] に記載のものである。

【 0 0 3 8 】

別の例では、化合物は、 R^1 が非置換の C_{1-3} アルキルである、パラグラフ [0 0 3 7] に記載のものである。

10

【 0 0 3 9 】

別の例では、化合物は、飽和架橋環系が、[4 . 4 . 0]、[4 . 3 . 0]、[4 . 2 . 0]、[4 . 1 . 0]、[3 . 3 . 0]、[3 . 2 . 0]、[3 . 1 . 0]、[3 . 3 . 3]、[3 . 3 . 2]、[3 . 3 . 1]、[3 . 2 . 2]、[3 . 2 . 1]、[2 . 2 . 2]、および [2 . 2 . 1] からなる群から選択された配置を有する、パラグラフ [0 0 3 8] に記載のものである。

【 0 0 4 0 】

別の例では、化合物は、Yが、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、および不在からなる群から選択される、パラグラフ [0 0 3 9] に記載のものである。

【 0 0 4 1 】

別の例では、化合物は、qは1、2、または3である、パラグラフ [0 0 4 0] に記載のものである。

20

【 0 0 4 2 】

別の例では、化合物は、 R^5 が $-H$ である、パラグラフ [0 0 4 1] に記載のものである。

【 0 0 4 3 】

別の例では、化合物は、 R^1 がメチルである、パラグラフ [0 0 4 2] に記載のものである。

【 0 0 4 4 】

別の例では、化合物は、飽和架橋環系が、[4 . 4 . 0]、[4 . 3 . 0]、[4 . 2 . 0]、[4 . 1 . 0]、[3 . 3 . 0]、[3 . 2 . 0]、および [3 . 1 . 0] からなる群から選択された配置を有する、パラグラフ [0 0 4 3] に記載のものである。

30

【 0 0 4 5 】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が、1個または2個の環状窒素を含み、前記の1個または2個の環状窒素が、 X^1 のときには $-NR^8-$ から選択され、 X^2 のときには架橋先端窒素である、パラグラフ [0 0 4 4] に記載のものである。

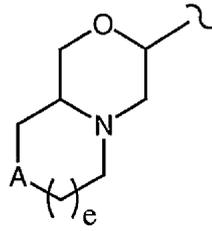
【 0 0 4 6 】

別の例では、化合物は、Eが不在である、パラグラフ [0 0 4 5] に記載のものである。

【 0 0 4 7 】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が、次式 I I I
化学式 I I I

40



III

[式中、Aは、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、および不在から選択され；eは、0または1である。]に従う、パラグラフ[0046]に記載のものである。 10

【0048】

別の例では、化合物は、Yが $-CH_2-$ である、パラグラフ[0047]に記載のものである。

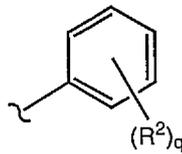
【0049】

別の例では、化合物は、Aが NR^8- から選択され、 R^8 が、 $-H$ 、場合によって置換されている低級アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ ； $-O-$ ；および不在から選択される、パラグラフ[0048]に記載のものである。

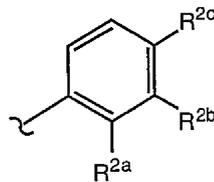
【0050】

別の例では、化合物は、Iの

20

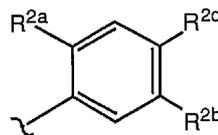


が



30

および



40

から選択され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、パラグラフ[0049]に記載のものである。

【0051】

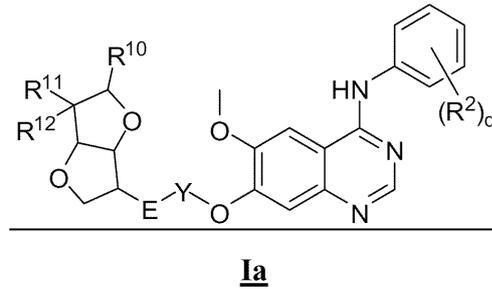
別の例では、化合物は、 R^{2a} がFであり、 R^{2b} がClであり、 R^{2c} がClまたはBrである、パラグラフ[0050]に記載のものである。

【0052】

別の例では、化合物は、次式 I a

50

化学式 I a



10

[式中、

q は 1、2、または 3 であり；

R² は、- H、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NO₂、- OR³、および、場合によって置換されている低級アルキルから選択され；E は、- NR⁹ -、- O -、および不在からから選択され；Y は、- CH₂CH₂ -、- CH₂ -、および不在から選択され；R¹⁰ は、- H、場合によって置換されているアルキル、および - OR¹³ から選択され；R¹¹ および R¹² は、- H、- CF₃、- F、- N(R³)R⁴、- N(C=O)R³、- N(R³)SO₂R³、- S(O)₀₋₂R¹³、および - OR¹³ からそれぞれ独立に選択されており；あるいは

20

R¹⁰ は、- H および - OR¹³ から選択され；R¹¹ および R¹² は、一緒になって、オキソ、exo-アルケニルとなり、またはこれらの結合相手である炭素と一緒に、3員～7員スピロシクリルを形成し；R¹³ は、- H、- C(=O)R⁴、場合によって置換されている低級アルキニル、場合によって置換されている低級アリールアルキニル、場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキニル、場合によって置換されている低級アルケニル、場合によって置換されている低級アリールアルキニル、場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキニル、場合によって置換されている低級アルキル、場合によって置換されている低級アリールアルキル、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されている低級ヘテロシクリルアルキル、および場合によって置換されているヘテロシクリルから

30

選択されるか；または
2 個の R¹³ が、一緒になって、1) R¹¹ および R¹² が共に - OR¹³ であるとき、R¹¹、R¹²、およびこれらの結合相手である炭素から対応するスピロ環式ケタールを形成し、または 2) R¹⁰ が - OR¹³ であり、R¹¹ および R¹² の少なくとも一方も - OR¹³ であるとき、R¹⁰ と、R¹¹ および R¹² の一方と、これらの結合相手である対応する炭素とから、対応する環状ケタールを形成する。] に記載のもの、あるいはその製薬的に許容可能な塩又は水和物である。

【 0 0 5 3 】

別の例では、化合物は、Y が - CH₂ - または不在である、パラグラフ [0 0 5 2] に記載のものである。

40

【 0 0 5 4 】

別の例では、化合物は、R¹¹ および R¹² の一方が - OR¹³ であり、R¹³ が、- H、- C(O)R⁴、および場合によって置換されている低級アルキルから選択され、R¹⁰ と、R¹¹ および R¹² のもう一方とが共に - H である、パラグラフ [0 0 5 3] に記載のものである。

【 0 0 5 5 】

別の例では、化合物は、R¹¹ および R¹² の一方が - F であり；R¹⁰ と、R¹¹ および R¹² のもう一方が共に - H である、パラグラフ [0 0 5 3] に記載のものである。

【 0 0 5 6 】

別の例では、化合物は、R¹³ が、そこに少なくとも 1 個のフッ素置換を含むアルキル

50

基である、パラグラフ [0 0 5 3] に記載のものである。

【 0 0 5 7 】

別の例では、化合物は、 q が 2 または 3 である、パラグラフ [0 0 5 3] に記載のものである。

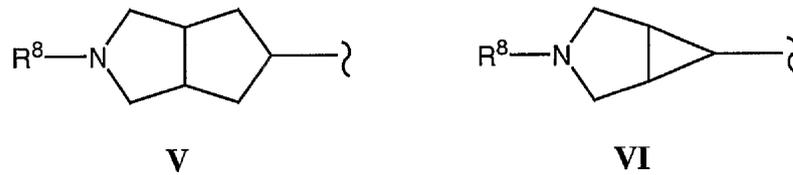
【 0 0 5 8 】

別の例では、化合物は、各 R^2 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、および $-OR^{2.5}$ からそれぞれ独立に選択され； $R^{2.5}$ は、それぞれが 1 個 ~ 3 個のハロゲンで場合によって置換されているメチルまたはアシルである、パラグラフ [0 0 5 7] に記載のものである。

【 0 0 5 9 】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が、次式 V または VI

化学式 V 化学式 VI



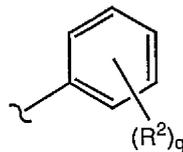
[式中、 R^8 は、 $-H$ 、場合によって置換されている低級アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される。] に従う

【 0 0 6 0 】

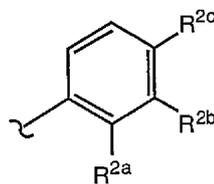
別の例では、化合物は、 Y が $-CH_2-$ または不在である、パラグラフ [0 0 5 9] に記載のものである。

【 0 0 6 1 】

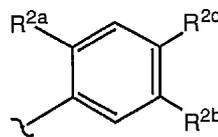
別の例では、化合物は、I の



が、



および



から選択され、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、 F 、 Cl 、および Br からそれぞれ独立に選択される、パラグラフ [0 0 6 0] に記載のものである。

【 0 0 6 2 】

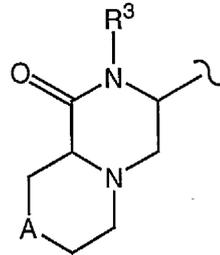
別の例では、化合物は、 R^{2a} が F であり、 R^{2b} が Cl であり、 R^{2c} が Cl または Br である、パラグラフ [0 0 6 1] に記載のものである。

【 0 0 6 3 】

別の例では、化合物は、 R^8 がメチルまたはエチルである、パラグラフ [0 0 6 2] に記載のものである。

【 0 0 6 4 】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が、次式 V I I
化学式 V I I



10

VII

[式中、A は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ 、および不在から選択される。] に従う、パラグラフ [0 0 4 6] に記載のものである。

20

【 0 0 6 5 】

別の例では、化合物は、 R^3 が、 $-H$ および場合によって置換されているアルキルから選択される、パラグラフ [0 0 6 4] に記載のものである。

【 0 0 6 6 】

別の例では、化合物は、A が $-C(R^6)R^7-$ または不在である、パラグラフ [0 0 6 5] に記載のものである。

【 0 0 6 7 】

別の例では、化合物は、A が $-CH_2-$ または不在である、パラグラフ [0 0 6 6] に記載のものである。

【 0 0 6 8 】

別の例では、化合物は、Y が $-CH_2-$ である、パラグラフ [0 0 6 7] に記載のものである。

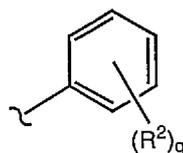
30

【 0 0 6 9 】

別の例では、化合物は、 q は 3 である、パラグラフ [0 0 6 8] に記載のものである。

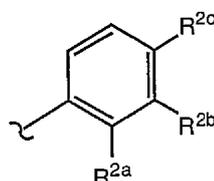
【 0 0 7 0 】

別の例では、化合物は、I の



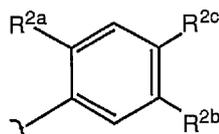
40

が



50

および



から選択され、

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、パラグラフ[0069]に記載のものである。

10

【0071】

別の例では、化合物は、R^{2a}がFであり、R^{2b}がClであり、R^{2c}がClまたはBrである、パラグラフ[0070]に記載のものである。

【0072】

別の例では、化合物は、飽和架橋環系が、[3.3.1]、[3.2.1]、および[2.2.1]からなる群から選択された配置を有する、パラグラフ[0043]に記載のものである。

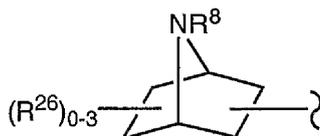
【0073】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が1個または2個の環状窒素を含み、前記の1個または2個の環状窒素が、X¹のときには-NR⁸-から選択され、X²のときには架橋先端窒素である、パラグラフ[0072]に記載のものである。

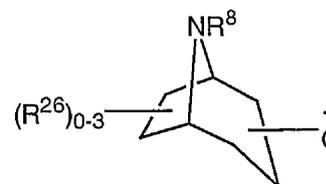
20

【0074】

別の例では、化合物は、前記飽和架橋環系が、次式VIIIまたはIX
化学式VIII 化学式IX



VIII



IX

30

[式中、R⁸は、-H、任意選択で置換されている低級アルキル、-CO₂R³、-C(O)N(R³)R⁴、-SO₂R⁴、および-C(O)R³から選択され；R²⁶は、C₁₋₃アルキルである。]に従う、パラグラフ[0073]に記載のものである。

【0075】

別の例では、化合物は、Yが-CH₂CH₂-であり；Eが不在または-N(R⁹)-である、パラグラフ[0074]に記載のものである。

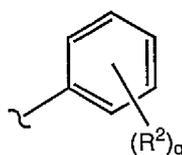
【0076】

別の例では、化合物は、qは3である、パラグラフ[0075]に記載のものである。

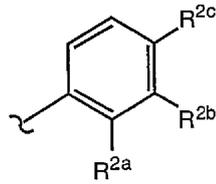
40

【0077】

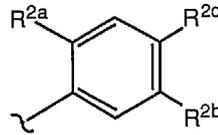
別の例では、化合物は、Iの



が



および



10

から選択され、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、F、Cl、およびBrからそれぞれ独立に選択される、パラグラフ[0076]に記載のものである。

【0078】

別の例では、化合物は、 R^{2a} がFであり、 R^{2b} がClであり、 R^{2c} がClまたはBrである、パラグラフ[0077]に記載のものである。

【0079】

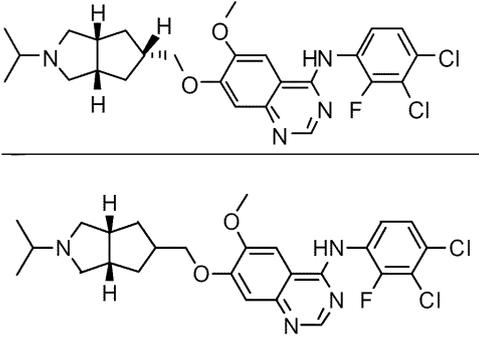
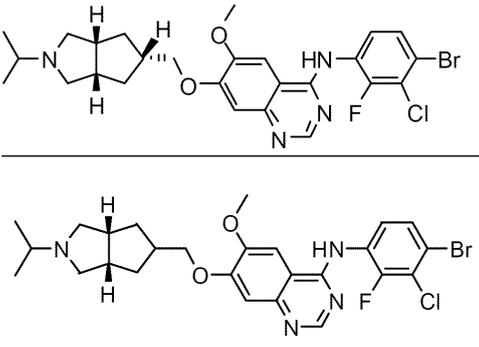
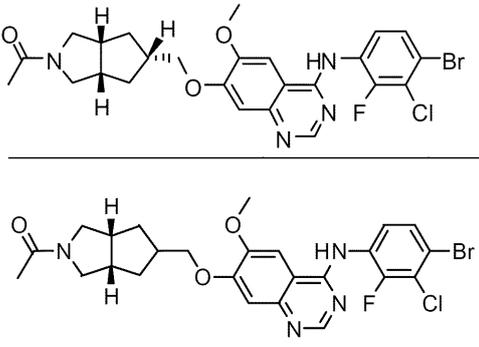
別の例では、化合物は、 R^8 がメチルまたはエチルである、パラグラフ[0078]に記載のものである。

20

【0080】

別の例では、化合物は、次の表1

表 1

| エントリー | 名称 | 構造 |
|-------|---|--|
| 1 | <p>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5r, 6aS)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  |
| 2 | <p>N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5r, 6aS)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  |
| 3 | <p>7-([[(3aR, 5r, 6aS)-2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>7-([[(3aR, 6aS)-2-アセチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  |

10

20

30

表1

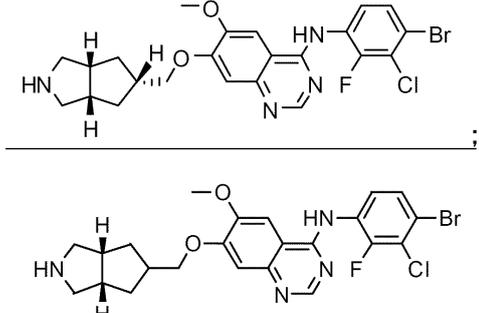
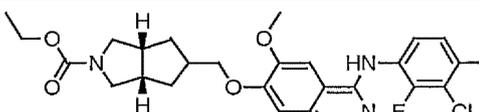
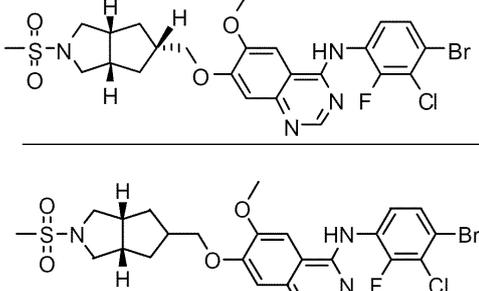
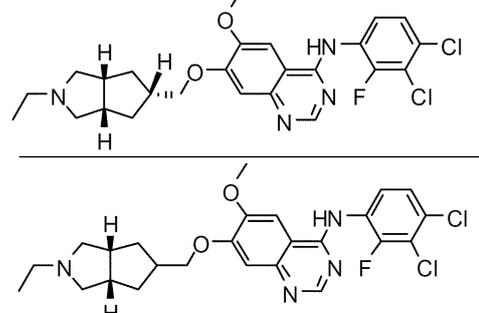
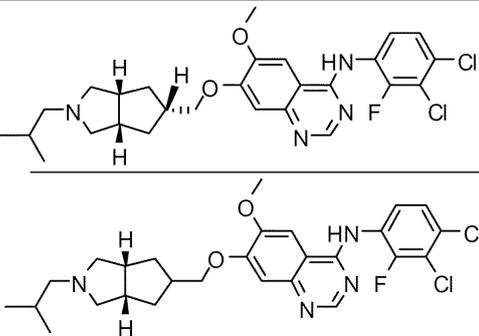
| | | | |
|---|---|--|----|
| 4 | <p>N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 5r, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  | 10 |
| 5 | <p>エチル(3aR, 6aS)-5-([(4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート</p> |  | 20 |
| 6 | <p>N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 5r, 6aS)-2-(メチルスルホニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 6aS)-2-(メチルスルホニル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  | 30 |
| 7 | <p>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3aR, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  | 40 |
| 8 | <p>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-メチルプロピル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 6aS)-2-(2-メチルプロピル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> |  | |

表1

| | | | |
|----|---|--|----|
| 9 | <p>N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | 10 |
| 10 | <p>N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | 20 |
| 11 | <p>N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | 30 |
| 12 | <p>N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | 30 |

表1

| | | | |
|-----------|---|--|-----------|
| <p>13</p> | <p>N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | <p>10</p> |
| <p>14</p> | <p>N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | <p>20</p> |
| <p>15</p> | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[(3aR, 5s, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | <p>30</p> |
| <p>16</p> | <p>N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([[(3aR, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | <p>40</p> |

表 1

| | | | |
|----|---|--|----|
| 17 | <p>N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-メチルプロピル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン;</p> <p><u>N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(3aR, 6aS)-2-(2-メチルプロピル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン</u></p> | | 10 |
| 18 | <p>N-(4-ブロモ-2, 3-ジクロロフェニル)-7-[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 19 | <p>N-(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 30 |
| 20 | <p>N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 21 | <p>N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 22 | <p>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 23 | <p>N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 24 | <p>N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジノ-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |

表1

| | | |
|----|---|--|
| 25 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジ [3,4-c][1,4]オキサジン-3- イルメチル)オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 26 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7- [(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサ ジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4- アミン | |
| 27 | N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7- [(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4] オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イ ルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 28 | N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェ ニル)-7-[(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1 H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキ サジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチル オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 29 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)- 7-[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4] オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3- イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 30 | N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェ ニル)-7-[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1 H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサ ジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 31 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(3R,8aR) -ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキ サジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキ シ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

表1

| | | | |
|----|--|--|----|
| 32 | <p>N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 10 |
| 33 | <p>N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 10 |
| 34 | <p>N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 10 |
| 35 | <p>N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3R, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 36 | <p>N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 37 | <p>N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 30 |

表1

| | | | |
|----|---|--|----|
| 38 | N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 39 | N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 40 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 41 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-([[4-[(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | | 20 |
| 42 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-2-O-メチル-D-グリシトール | | |
| 43 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([[4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | | 30 |
| 44 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-([[4-[(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | | |
| 45 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-([[4-[(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | | 40 |
| 46 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-([[4-[(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-グリシトール | | |

表1

| | | | |
|----|--|--|----|
| 56 | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[(8aR)-テトラヒドロ-1H-[1,3]チアゾロ[4,3-c][1,4]オキサジン-6-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン</p> | | |
| 57 | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 10 |
| 58 | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | |
| 59 | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3aR,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | 20 |
| 60 | <p>N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン</p> | | |
| 61 | <p>1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール</p> | | 30 |
| 62 | <p>1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール</p> | | |
| 63 | <p>1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール</p> | | 40 |
| 64 | <p>1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-メチル-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2,3,4-トリクロロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-L-イジトール</p> | | |

表1

| | | | |
|----|---|--|----|
| 65 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | | |
| 66 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | 10 |
| 67 | ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-ソルボースエチレングリコールアセタール | | |
| 68 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | 20 |
| 69 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | |
| 70 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-(ジフルオロメチル)-L-イジトール | | 30 |
| 71 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | |
| 72 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | 40 |
| 73 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | |

表1

| | | | |
|----|---|--|----|
| 74 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-エチル-L-イジトール | | |
| 75 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-プロモ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | 10 |
| 76 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | | |
| 77 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-D-キシロ-ヘキシトール | | 20 |
| 78 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-D-グルシトール | | |
| 79 | メチル3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-α-L-イドフラノシド | | 30 |
| 80 | 3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-1, 2-O-(1-メチルエチリデン)-β-L-キシロ-ヘキソフラノース | | |
| 81 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-5-メチリデン-D-キシロ-ヘキシトール | | 40 |
| 82 | メチル3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-β-L-イドフラノシド | | |

表1

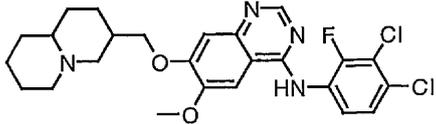
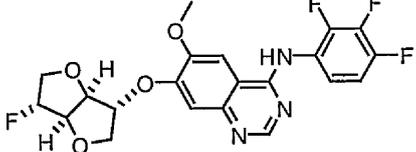
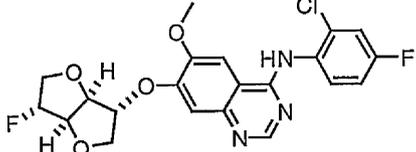
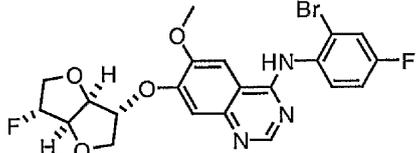
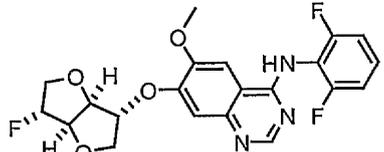
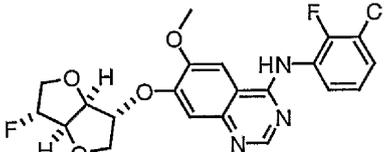
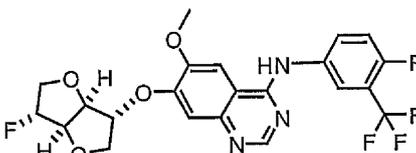
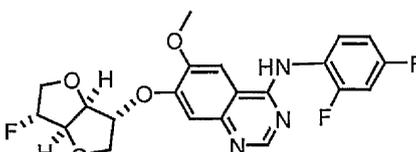
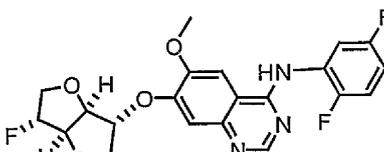
| | | | |
|----|---|--|----|
| 83 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン |  | |
| 84 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2,3,4-トリフルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-D-イジトール |  | 10 |
| 85 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  | |
| 86 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  | 20 |
| 87 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール |  | |
| 88 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  | 30 |
| 89 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール |  | |
| 90 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール |  | 40 |
| 91 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール |  | |

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 92 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2, 3-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 93 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | 10 |
| 94 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 95 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | 20 |
| 96 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-2-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 97 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | 30 |
| 98 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 99 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | | 40 |
| 100 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | | |

表1

| | | | |
|-----|--|--|----|
| 101 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-クロロフェニル)オキシ]-3, 5-ジフルオロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 102 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | 10 |
| 103 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 104 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | 20 |
| 105 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 106 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2, 3, 4-トリクロロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | | 30 |
| 107 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(3, 4, 5-トリクロロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | | |
| 108 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | 40 |
| 109 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | | |

表1

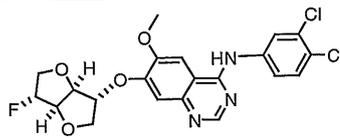
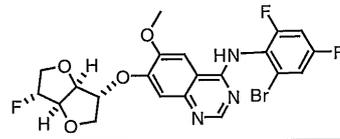
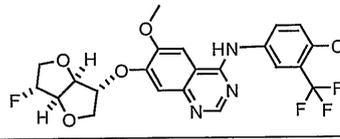
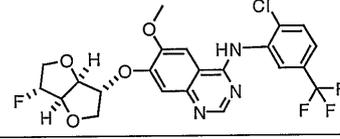
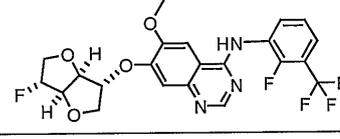
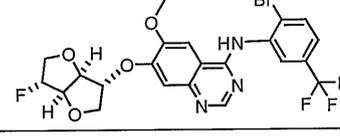
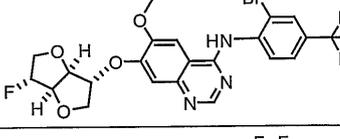
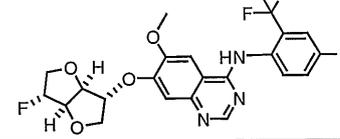
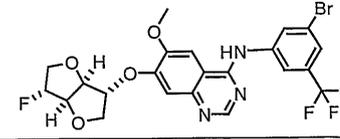
| | | |
|-----|--|--|
| 110 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 111 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 112 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 113 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | |
| 114 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 115 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | |
| 116 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 117 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 118 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(2, 5-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 119 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 120 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブロモ-4, 6-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 121 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 122 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 123 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール |  |
| 124 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 125 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |
| 126 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール |  |
| 127 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール |  |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 128 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(2-ブロモフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 129 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-(4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 130 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 131 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-ブロモ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 132 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-(4-[(5-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 133 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[(3, 5-ジメチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 134 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 135 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[5-クロロ-2, 4-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |
| 136 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[[4-クロロ-2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イジトール | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 137 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-D-イットール | |
| 138 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 139 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[(3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 140 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 141 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-ピペリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 142 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 143 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-(モルホリン-4-イル)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 144 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[モルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 145 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-ピペリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 146 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 147 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(フェニルメチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 148 | 1,1-ジメチルエチル2-[[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル]モルホリン-4-カルボキシレート | |
| 149 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 150 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 151 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 152 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[1,4-オキサゼパン-2-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 153 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-(5-ピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 154 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-(1-メチルピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 155 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-メチル-1,4-オキサゼパン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 156 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 157 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-(1,1-ジメチルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 158 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 159 | 7-[(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 160 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 161 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-(5-メチル-4-フェニルイソオキサゾール-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 162 | 7-[(1,3-ベンゾチアジアゾール-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 163 | 7-[(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 164 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([2-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 165 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 166 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 167 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 168 | 7-([3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 169 | 7-([6-ブロモ-2-(メチルオキシ)ナフタレン-1-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 170 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([1,3-チアゾール-4-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 171 | 7-[(6-クロロピリジン-3-イル]メチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 30 |

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 172 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(ピリジン-4-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 173 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 174 | 7-[[6-クロロ-4H-1,3-ベンゾジオキシシン-8-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 175 | 7-[[5-クロロ-1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 176 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 177 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-フェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 178 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2,4,6-トリメチルフェニル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 179 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(ピリジン-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | 30 |
| 180 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[4-(メチルオキシ)フェニル]イソキサゾール-5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 181 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-[(2,4-ジクロロフェニル)オキシ]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 182 | 7-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 183 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 184 | 7-(シクロペンチルオキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 185 | 7-[(2-シクロヘキシルエチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 186 | 7-[(シクロヘキシルメチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 187 | 7-[(シクロブチルメチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 188 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 189 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[2-(1,3-ジオキサン-2-イル)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 190 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 191 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 192 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 193 | 2-(2-[[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]エチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン | |
| 194 | メチル6-O-[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-α-D-グルコピラノシド | |
| 195 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 196 | 1,1-ジメチルエチル2-[3-((4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート | |
| 197 | 1,1-ジメチルエチル4-[3-((4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 198 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 199 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 200 | 5-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド | |
| 201 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-3-イル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 202 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-2-イル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 203 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-4-イル-1,3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 204 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 205 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-モルホリン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 206 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([3-(ジメチルアミノ)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 207 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 208 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 209 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(モルホリン-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 210 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 211 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-[(フェニルメチル)オキシ]メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 212 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(4-エチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 213 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(ピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 214 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 215 | 1,1-ジメチルエチル4-[5-((4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|--|--|----|
| 217 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-ピペラジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 218 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 219 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-(1-エチルピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 220 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 221 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 222 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 223 | 7-([2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 224 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 30 |

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 225 | 7-[[[5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 226 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 227 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[5-[2-(メチルオキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 228 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 229 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 230 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 231 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[6-フルオロ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-8-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 232 | 7-[[[3,5-ジブロモフェニル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 233 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[2,6-ジフルオロフェニル]メチ ル]オキシ-6-(メチルオキシ)キ ナゾリン-4-アミン | | |
| 234 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[3-[(ピリ ジン-2-イルスルホニル)メチル] -1,2,4-オキサジアゾール- 5-イル]メチル]オキシ]キナゾリ ン-4-アミン | | |
| 235 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[5-フェニ ル-1,2,4-オキサジアゾール- 3-イル]メチル]オキシ]キナゾリ ン-4-アミン | | 10 |
| 236 | 7-[[4-クロロ-2-(トリフルオロ メチル)キノリン-6-イル]メチル]オ キシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル) -6-(メチルオキシ)キナゾリン-4- アミン | | |
| 237 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[2-(1-メチ ルピロリジン-2-イル)エチル]オキ シ]キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 238 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[5-(1-エチルピペリジン-4- イル)-1,2,4-オキサジアゾー ル-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 239 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[5-(1-エチルピペリジン-3- イル)-1,2,4-オキサジアゾー ル-3-イル]メチル]オキシ)-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミ ン | | |
| 240 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[2-(ジメチルアミノ)-1,3-チ アゾール-4-イル]メチル]オキシ) -6-(メチルオキシ)キナゾリン- 4-アミン | | 30 |
| 241 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[4-エチル-1,4-オキサゼパ ン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 242 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- ([2-(1-エチルピペリジン-4- イル)-1,3-チアゾール-4-イル] メチル]オキシ)-6-(メチルオキ シ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 243 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[(2S)- ピロリジン-2-イル]-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル]メチル] オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 244 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-[(2S)- ピロリジン-2-イル]-1,3-チ アゾール-4-イル]メチル]オキシ] キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 245 | [4-([4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリ ン-7-イル]オキシ]メチル)-1,3- チアゾール-2-イル]メチルベンゾエ ト | | |
| 246 | [4-([4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリ ン-7-イル]オキシ]メチル)-1,3- チアゾール-2-イル]メタノール | | 20 |
| 247 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-メチ ル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3] チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル] メチル]オキシ]キナゾリン-4- アミン | | |
| 248 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-[(4S)- 1,3-チアゾリジン-4-イル]- 1,3-チアゾール-4-イル]メチ ル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 249 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-ピペリ ジン-2-イル]-1,3-チアゾ ール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾ リン-4-アミン | | 30 |
| 250 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([2-(1-メ チルピペリジン-2-イル)-1,3- チアゾール-4-イル]メチル]オキ シ)キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 251 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 252 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([2-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 253 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([2-(1-エチルピペリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 254 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([2-(1-エチルピペリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 255 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[3-[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 256 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[3-[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 257 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 258 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-プロピル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 259 | 7-([4-(シクロプロピルメチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 260 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-[2-(メチルオキシ)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 261 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[4-(1-メチルエチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 262 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[2-ピペラジン-1-イル-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 263 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[5-ピロリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 264 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[5-(1-エチルピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 265 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 266 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 267 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 268 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[1,4-ジメチルピペラジン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|--|--|----|
| 269 | 7-[[[4-シクロペンチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 270 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(1-メチルエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 271 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(3-フェニルプロピル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 272 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-[2-(メチルオキシ)エチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 273 | エチル 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]プロパノエート | | 20 |
| 274 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(4-ヘキス-5-エン-1-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 275 | 2-([2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]エチル)オキシ)エタノール | | |
| 276 | メチル 3-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]プロパノエート | | 30 |
| 277 | 6-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ヘキサニトリル | | |

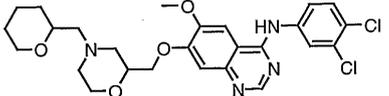
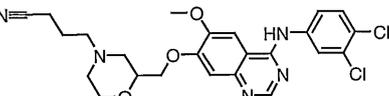
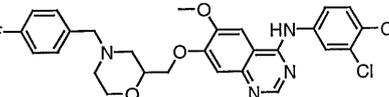
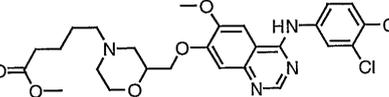
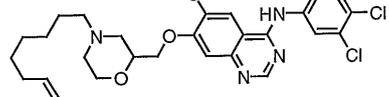
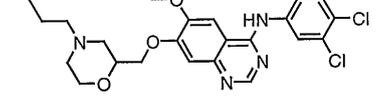
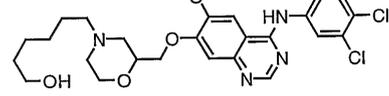
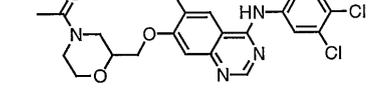
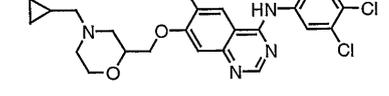
| | | | |
|-----|--|--|----|
| 278 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン |  | 10 |
| 279 | 4-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]ブタンニトリル |  | 20 |
| 280 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([4-[(4-フルオロフェニル)メチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン |  | 30 |
| 281 | メチル5-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]ペンタノエート |  | |
| 282 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-オクト-7-エン-1-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン |  | 20 |
| 283 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-プロピル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン |  | |
| 284 | 6-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]ヘキサ-1-オール |  | |
| 285 | 7-([(4-アセチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン |  | 30 |
| 286 | 7-([4-(シクロプロピルメチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン |  | |

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 287 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-プロプ-2-イン-1-イルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミノ | |
| 288 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-ピリジン-4-イルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 289 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(ピリジン-2-イルメチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 290 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-ペント-2-イン-1-イルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 291 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 292 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[5-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 293 | N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 294 | 7-[[[4-ブチル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 295 | (3,4-ジクロロフェニル)[7-(メチルオキシ)-6-([[4-(2-メチルプロピル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

Table 1

| | | |
|-----|--|--|
| 296 | 7-[[[4-アセチル-1-エチルピペラジン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 297 | (3,4-ジクロロフェニル)(6-(メチルオキシ)-7-[[[4-ペンチル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 298 | (3,4-ジクロロフェニル)[6-(メチルオキシ)-7-([4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル]-1,4-オキサゼパン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 299 | (3,4-ジクロロフェニル)[6-(メチルオキシ)-7-([4-(3-チエニルメチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 300 | N-[4-クロロ-2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 301 | N-(3-プロモ-2-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 302 | 7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)-N-(3,4,5-トリクロロフェニル)キナゾリン-4-アミン | |
| 303 | N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 304 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[4-エタンイミドイル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|--|--|----|
| 305 | N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 306 | N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 307 | N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 308 | N-(2,4-ジクロロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 309 | N-(2,4-ジブロモフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 310 | 7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)-N-(2,3,4-トリクロロフェニル)キナゾリン-4-アミン | | |
| 311 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[1-エチル-4-メチルピペラジン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 312 | N'-シアノ-2-([[4-[[3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-カルボキシイミドアミド | | 30 |
| 313 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[2-(ピロリジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 314 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 315 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-エチルブチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 316 | 7-([4-(シクロヘキシルメチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 317 | 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]エタノール | |
| 318 | 7-([4-(4-ブト-2-イン-1-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 319 | 7-([4-(シクロブチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 320 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 321 | 7-([4-(2-シクロヘキシルエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 322 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-[2-(1,3-ジオキササン-2-イル)エチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 323 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ペント-4-エン-1-イルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 324 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-[(2R)-2-メチルブチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 325 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(4-フルオロブチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 326 | 3-[2-({4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ}メチル)モルホリン-4-イル]ブタン-2-オン | |
| 327 | 1-[2-({4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ}メチル)モルホリン-4-イル]ブタン-2-オン | |
| 328 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ペンチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 329 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-ヘキシルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 330 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-ヘプチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 331 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-オクチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 332 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-フェニルエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 333 | 7-[[4-(4-ブチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 334 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(4-プロプ-2-エン-1-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 335 | 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]-1-フェニルエタノン | | |
| 336 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-フルオロエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 337 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 338 | 7-[[4-[(2E)-3-プロモプロプ-2-エン-1-イル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 339 | 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]アセトアミド | | 30 |
| 340 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 341 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- ([4-(3-メチルブチル)-1,4- オキサゼパン-2-イル]メチル)オ キシ)-6-(メチルオキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 342 | 7-([4-(シクロヘキシルメチル)- 1,4-オキサゼパン-2-イル]メチ ル)オキシ)-4-[(3,4-ジクロロフ ェニル)メチル]-6-(メチルオキシ)キ ナゾリン | |
| 343 | 7-([4-(2-シクロヘキシルエチル)- 1,4-オキサゼパン-2-イル]メチ ル)オキシ)-4-[(3,4-ジクロロフ ェニル)メチル]-6-(メチルオキシ)キ ナゾリン | |
| 345 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- ([4-(2-エチルブチル)-1,4- オキサゼパン-2-イル]メチル)オ キシ)-6-(メチルオキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 346 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-([4-(メチル スルホニル)-1,4-オキサゼパ ン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 347 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-([4-(1-メ チルピペリジン-4-イル)モルホ リン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾ リン-4-アミン | |
| 348 | N-(3-クロロ-2-フルオロフェニ ル)-7-[[4-メチルモルホリン- 2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチル オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 349 | N'-シアノ-2-([4-[(3,4-ジク ロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキ シ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)- 1,4-オキサゼパン-4-カルボキ シイミドアミド | |
| 350 | N-(3-ブromo-4-メチルフェニル)- 7-[[4-メチルモルホリン-2-イ ル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキ シ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 351 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[[1,4-ジエチルピペラジン-2- イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 352 | 4-([4-[4-(4-ブromo-2-フルオロ フェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル) -N-シアノピペリジン-1-カルボキ シイミドアミド | |
| 353 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(メチル スルホニル)モルホリン-2-イル]メ チル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 354 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(フェ ニルメチル)スルホニル]モルホリン- 2-イル]メチル]オキシ)キナゾリ ン-4-アミン | |
| 355 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[4-[4-(4-フルオロフェニル)スル ホニル]モルホリン-2-イル]メチ ル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キ ナゾリン-4-アミン | |
| 356 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- ([4-(エチルスルホニル)モルホリ ン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミ ン | |
| 357 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(フェ ニル)スルホニル]モルホリン-2-イル] メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミ ン | |
| 358 | 7-([4-[4-(3-クロロプロピル)スル ホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オ キシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル) -6-(メチルオキシ)キナゾリン-4- アミン | |
| 359 | 7-([4-(ブチルスルホニル)モルホ リン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチ ルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 360 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 361 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[4-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 362 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アセチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 363 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-メチルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 364 | 7-[[[4-[(4-ブチルフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 365 | 7-[[[4-[(4-クロロフェニル)アセチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 366 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-プロピルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 367 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(4-メチルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 368 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[4-[(2,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 369 | 7-([4-(シクロペンチルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 370 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-フェニルプロパノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 371 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-[(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 372 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(フラン-3-イルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 373 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-プロパノイル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | 20 |
| 374 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-ヘキサノイル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 375 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-エチルヘキサノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 376 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(3-フェニルプロパノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | | 30 |
| 377 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2,2-ジメチルプロパノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 378 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(ナフタレン-1-イルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 379 | 7-([4-[(2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 380 | 7-([4-[(6-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 381 | 7-([4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 382 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 383 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 384 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(エチルオキシ)-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 385 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(エチルオキシ)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 386 | N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 387 | N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 388 | N'-シアノ-2-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-N-メチルモルホリン-4-カルボキシイミドアミド | |
| 389 | N-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 390 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[[[1-メチルエチル]オキシ]-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 391 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 392 | N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 393 | 7-[[[4-アセチル-1,4-オキサゼパン-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 394 | 4-[[[3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-6-オール | |
| 395 | N-(3-ブロモ-4-クロロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|---|--|----|
| 396 | 3-[2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]-3-オキソプロパン酸 | | |
| 397 | メチル4-[2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソブタンエート | | |
| 398 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(4-メチルモルホリン-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | 10 |
| 399 | N-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-7-[[4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | | |
| 400 | N'-シアノ-2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]モルホリン-4-カルボキシイミダミド | | 20 |
| 401 | N'-シアノ-2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-N-エチルモルホリン-4-カルボキシイミダミド | | |
| 402 | [(1E)-2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](ピペリジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | | |
| 403 | [(1E)-2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](ピロリジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | | 30 |
| 404 | [(1E)-2-([4-[3,4-ジクロロフェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | | |

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 405 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[6-エチル-4,6-ジメチルモル ホリン-2-イル)メチル]オキシ]- 6-(メチルオキシ)キナゾリン-4- アミン | |
| 406 | N-(4-ブromo-3-メチルフェニル)- 7-[[4-メチルモルホリン-2-イル) メチル]オキシ]-6-(メチルオキ シ)キナゾリン-4-アミン | |
| 407 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[6,6-ジメチルモルホリン-2- イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 408 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[4,6,6- トリメチルモルホリン-2-イル)メチ ル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 409 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7- [[2-(5,5-ジメチルモルホリン- 2-イル)エチル]オキシ]-6-(メチ ルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 410 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[2-(4,5, 5-トリメチルモルホリン-2-イル) エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミ ン | |
| 411 | 1,1-ジメチルエチル2-(2-[[4- [(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]- 6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]エチル)-5,5-ジメチル モルホリン-4-カルボキシレート | |
| 412 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[4,5,5-トリ メチルモルホリン-2-イル)メチ ル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 413 | N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェ ニル)-7-[[4-メチルモルホリ ン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 414 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 415 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[2-(4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 416 | N-(4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 417 | N-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 418 | N-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 419 | N-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 420 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[(2R,5S,6S)-5,6-ジメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 421 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[(2R,5S,6S)-4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 422 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[(2S,5S,6S)-4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 423 | N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 424 | N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 425 | N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 426 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 427 | N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 428 | N-(2,3-ジクロロ-4-メチルフェニル)-7-[[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |
| 429 | 6-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)オキシ)メチル)-3,3,4-トリメチルモルホリン-2-オン | |
| 430 | N-(4-ブロモ-2,3-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 431 | N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|--|--|
| 432 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 433 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 434 | N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 435 | N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | |
| 436 | (6S)-6-([[4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン | |
| 437 | (6S)-6-([[4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン | |
| 438 | (6S)-6-([[4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,4-ジメチルピペラジン-2-オン | |
| 439 | (6S)-6-([[4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,4-ジメチルピペラジン-2-オン | |
| 440 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-7-[[[(3a'S,4R,6'S,6a'R)-2,2-ジメチルテトラヒドロスピロ[1,3-ジオキサラン-4,3'-フロ[3,2-b]フラン]-6'-イル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 441 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-0-メチル-5-C-[(メチルオキシ)メチル]-L-グルシトール | |
| 442 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-0-(メチルスルホニル)-L-グルシトール | |
| 443 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-グルシトール | |
| 444 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-S-メチル-5-チオ-D-イジトール | |
| 445 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-モルホリン-4-イル-D-イジトール | |
| 446 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-D-イジトール | |
| 447 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピロリジン-1-イル-D-イジトール | |
| 448 | 2-0-アセチル-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | |
| 449 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-0-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | |

10

20

30

表1

| | | |
|-----|---|--|
| 450 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(メチルスルホニル)-D-イジトール | |
| 451 | 2-アミノ-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-D-イジトール | |
| 452 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジメチルアミノ)-D-イジトール | |
| 453 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-(4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)-2-デオキシ-2-(ジエチルアミノ)D-イジトール | |
| 454 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピペリジン-1-イル-D-イジトール | |
| 455 | 2-(アセチルアミノ)-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-D-イジトール | |
| 456 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-5-C-(トリフルオロメチル)-L-グルシトール | |
| 457 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-D-イジトール | |
| 458 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | |

10

20

30

表1

| | | | |
|-----|--|--|----|
| 459 | N-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 460 | N-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(3S, 4R)-4-(メチルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |
| 461 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシシ-2-フルオロ-5-O-(6-(メチルオキシ)-4-[[4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)フェニル]アミノ]キナゾリン-7-イル)-D-イジトール | | 10 |
| 462 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-イジトール | | |
| 463 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシシ-5-O-[4-[[2, 3-ジクロロ-4-(4-メチルピペラジシン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | 20 |
| 464 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシシ-5-O-[4-[[3, 4-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジシン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-D-イジトール | | |
| 465 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール | | 30 |
| 466 | (3, 4-ジクロロフェニル)[6-(メチルオキシ)-7-([4-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1, 4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | | |

から選択される、化学式 I または I a に記載のものである。

【 0 0 8 1 】

本発明の他の態様は、パラグラフ [0 0 2 4] ~ [0 0 8 0] のいずれか 1 つに記載の化合物および薬剤学的に許容される担体を含む薬剤組成物である。

【 0 0 8 2 】

本発明の他の態様は、パラグラフ [0 0 2 4] ~ [0 0 8 1] のいずれか 1 つに記載の化合物の代謝産物、および、場合によっては薬剤学的に許容可能な担体と共にあるその代謝産物である。

【 0 0 8 3 】

本発明の他の態様は、キナーゼのインビボ活性をモジュレーションする方法であり、この方法は、有効量のパラグラフ [0 0 2 4] ~ [0 0 8 1] のいずれか 1 つに記載の化合物、および、場合によっては薬剤学的に許容可能な担体と共にあるその化合物を含む。

【 0 0 8 4 】

本発明の他の態様は、キナーゼがエフリンおよび E G F R から選択されるパラグラフ [0 0 8 3] に記載の方法である。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、複数のキナーゼのインビボ活性をモジュレーションする方法であって、対象に、パラグラフ [0 0 2 4] ~ [0 0 8 1] のいずれかに従う化合物、および、場合によっては薬剤学的に許容可能な担体と共にあるその化合物を有効量投与することを含む方法である。

【 0 0 8 6 】

本発明の別の態様は、複数のキナーゼが、エフリンおよび E G F R のうちの少なくとも一方を含む、パラグラフ [0 0 8 5] に記載の方法である。

【 0 0 8 7 】

本発明の別の態様は、キナーゼのインビボ活性のモジュレーションが、前記キナーゼの阻害を含む、パラグラフ [0 0 8 4] に記載の方法である。

10

【 0 0 8 8 】

本発明の別の態様は、複数のキナーゼのインビボ活性のモジュレーションが、エフリンおよび E G F R のうちの少なくとも一方の阻害を含む、パラグラフ [0 0 8 6] に記載の方法。

【 0 0 8 9 】

本発明の別の態様は、無制御、異常、かつ/または望ましくない細胞活動に関連する疾患または障害の治療方法であって、その必要のある哺乳動物に、パラグラフ [0 0 2 4] ~ [0 0 8 1] のいずれか 1 段落に記載の化合物、および、場合によっては薬剤学的に許容可能な担体と共にあるその化合物を投与することを含む方法。

【 0 0 9 0 】

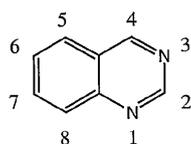
20

定義

本明細書では、以下の単語および語句は、一般に、それが用いられている文脈から別な意味が示唆されるか、または何か異なるものを意味することを特に定めている限り、以下で述べる意味を有するものとする。

【 0 0 9 1 】

キナゾリン構造の原子付番規則は、次のとおりである。



30

【 0 0 9 2 】

記号「 - 」は単結合を意味し、「 = 」は二重結合を意味し、「 ≡ 」は三重結合を意味し、記号「



」は、この記号が結合している二重結合の末端上のいずれかの位置を占めているような二重結合上の基に関する。すなわち、二重結合の幾何学的配置、E - または Z - が不明瞭である。基が、その親式から離れて記載される場合には、基とその親構造式とを分けるために、記号「

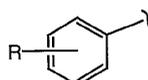
40



」が、理論的に分離された結合の末端で使用される。

【 0 0 9 3 】

例えば、式：

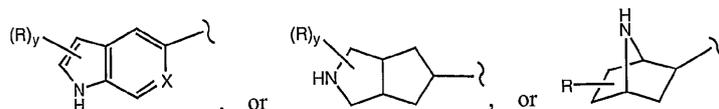


50

中のように、基「R」が、環系の上に「浮遊する」と示されている場合、別段の記載がない限り、置換基「R」は、環系のいずれかの原子の上に存在してよく、安定な構造が生じるならば、環原子のうちのいずれか1個からの示されているか、含まれているか、明確に定義されている水素の置換が想定される。

【0094】

例えば、式：



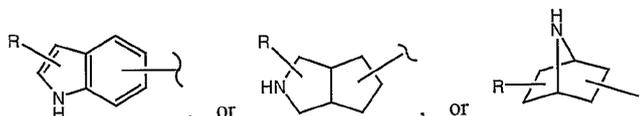
10

中のように、基「R」が、縮合環系の上に浮遊すると示されている場合、別段の記載がない限り、置換基「R」は、縮合環系のいずれかの原子の上に存在してよく、安定な構造が生じるならば、環原子のうちのいずれか1個からの示されている（例えば、前記の式中では -NH-）か、含まれている（例えば、水素が、存在するとは理解されるが示されていない前記の式中のように）か、明確に定義されている水素（例えば、前記の式中では、「X」は、=CH- に等しい）の置換が想定される。示されている例では、「R」基は、縮合環系の5員または6員の環の上に存在してよい。前記の式では、yが例えば2である場合、2個の「R」は、環系のいずれか2個の原子の上に位置してよく、この場合にも、安定な構造が生じるならば、環原子のうちのいずれか1個からの示されているか、含まれているか、明確に定義されている水素の置換が想定される。

20

【0095】

例えば、2個の基が存在する式：

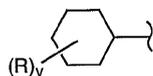


中のように、このように示されている「浮遊」基が、1個よりも多く存在する場合にはつまり、「R」および結合は、親構造への結合を示している。別段の記載がない限り、「浮遊」基は、環系のうちのいずれかの原子の上に存在してよく、この場合にも、それぞれは、この環原子上の示されているか、含まれているか、明確に定義されている水素を置換している」と想定される。

30

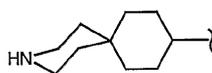
【0096】

例えば式：



中で示されているように（式中、この例では、「y」は1個よりも多くてよい）、基「R」が、飽和炭素を含む環系の上に存在するように示されている場合に、それぞれ、環状の現に示されているか、含まれているか、明確に定義されている水素を置換していることが想定され、別段の記載がない限り、生じる構造が安定であるならば、2個の「R」は同じ炭素の上に存在してもよい。簡単な例では、Rがメチル基であるとき、示した環の炭素（「環状」炭素）上にジェミナルなジメチルが存在してよい。別の例では、同じ炭素上の2個のRが、その炭素を含んで、環を形成し、そうして、たとえば次式

40



のように、示した環と共にスピロ環（「スピロシクリル」基）構造を作ってもよい。

【0097】

「アルキル」は、直鎖、分枝鎖または環式炭化水素構造およびこれらの組合せを含むこととする。例えば、「C₈アルキル」は、n-オクチル、イソ-オクチル、シクロヘキシ

50

ルエチルなどに関してよい。低級アルキルは、1から8個の炭素原子を含むアルキル基に関する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが含まれる。高級アルキルは、8個よりも多い炭素原子を有するアルキル基のことである。アルキル基の例は、 C_{20} またはそれ未満を含むものである。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、3から13個の炭素原子を有する環式炭化水素基である。シクロアルキル基の例には、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが含まれる。この適用では、アルキルは、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル基（およびこれらの組合せ）に関する；これには、シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニルなどが含まれることとする。したがって、特定の数の炭素を有するアルキル基が挙げられている場合には、その数の炭素を有するすべての幾何異性体が含まれることとする；したがって、例えば、「ブチル」または「 C_4 アルキル」は、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、イソプテニルおよびブチ-2-イン基が含まれることを意味し、「プロピル」または「 C_3 アルキル」はそれぞれ、n-プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。

【0098】

「アルキレン」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1から10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の二価基に関し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどである。アルキレンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同様の基に関するが、2箇所の結合位置を有し、特に十分に飽和されている。アルキレンの例には、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、ジメチルプロピレン($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$)およびシクロヘキシルプロピレン($-CH_2CH_2CH(C_6H_{13})$)が含まれる。

【0099】

「アルキリデン」は、炭素および水素原子のみからなり、2から10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の不飽和二価基に関し、例えば、エチリデン、プロピリデン、n-ブチリデンなどである。アルキリデンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ基に関するが、2個の結合位置および特に二重結合不飽和を有する。存在する不飽和には、少なくとも1個の二重結合が含まれ、二重結合は、鎖の第1の炭素と、それが結合している分子の残りの炭素原子との間に存在してよい。

【0100】

「アルキリジン」は、炭素および水素原子のみからなり、2から10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の不飽和二価基に関し、例えば、プロピリジ-2-イニル、n-ブチリジ-1-イニルなどである。アルキリジンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ基に関するが、2個の結合位置を有し、特に三重結合不飽和を有する。存在する不飽和は、少なくとも1個の三重結合を有し、三重結合は、鎖の第1の炭素と、それが結合している分子の残りの炭素原子との間に存在してよい。

【0101】

前記の基「アルキレン」、「アルキリデン」および「アルキリジン」のいずれかは、場合によって置換されている場合、それ自体不飽和を含むアルキル置換基を含んでもよい。例えば、2-(2-フェニルエチニル-ブテ-3-エニル)-ナフタレン(IUPAC名称)は、前記の基の2位にビニル置換基を有するn-ブチリジ-3-イニル基を含む。

【0102】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、例えば、酸素により親構造に結合している直鎖、分枝鎖、環式構造、不飽和鎖およびこれらの組合せの炭素原子1から8個を含有する-O-アルキル基に関する。例には、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれる。低級アルコキシは、1から6個の炭素を含有する基に関する。

【0103】

「置換アルコキシ」は、基-O-(置換アルキル)に関し、このアルキル上の置換は通

10

20

30

40

50

常、1個よりも多い炭素を含む（アルコキシの定義と同様）。代表的な置換アルコキシ基の1個は、「ポリアルコキシ」または - O - 場合により置換されているアルキレン - 場合により置換されているアルコキシであり、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ などの基およびポリエチレングリコールおよび $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ などのグリコールエーテルを含み、この際、 x は、約2から20の間、他の例では約2から約10の間、他の例では約2から約5の間の整数である。他の置換されているアルコキシ基の例は、ヒドロキシアルコキシまたは $-OCH_2(CH_2)_yOH$ であり、ここで、 y は例えば、約1から約10の間の整数であり、他の例では、 y は、約1から約4の整数である。

【0104】

「アシル」は、カルボニル官能基を介して親構造に結合している直鎖、分枝鎖、環式配置、飽和、不飽和および芳香族およびこれらの組合せの1から10個の炭素原子を有する基に関する。親構造への結合位置がカルボニルに保持されるなら、アシル基中の1個または複数の炭素は、窒素、酸素またはイオウにより場合によって置換されている。例には、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニルなどが含まれる。低級アシルは、1から6個の炭素を含む基に関する。

10

【0105】

「 α -アミノ酸」は、天然に生じるアミノ酸および市販のアミノ酸およびそれらの光学異性体に関する。通常天然および市販の α -アミノ酸は、グリシン、アラニン、セリン、ホモセリン、トレオニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、オミチン (*omithine*)、ヒスチジン、アルギニン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、フェニルアラニン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、オルトチロシン、メタ-チロシン、パラ-チロシン、トリプトファン、グルタミン、アスパラギン、プロリンおよびヒドロキシプロリンである。「 β -アミノ酸の側鎖」は、前記で定義した α -アミノ酸の β -炭素上に存在する基、例えば、水素（グリシンで）、メチル（アラニンで）、ベンジル（フェニルアラニンで）などのことである。

20

【0106】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基に関する。「置換されているアミノ」は、 $-N(H)R$ または $-N(R)R$ 基に関し、ここで、各 R は、群：場合によって置換されているアルキル、場合によって置換されているアルコキシ、場合によって置換されているアリール、場合によって置換されているヘテロシクリル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニルから独立に選択され、例えば、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フラニル-オキシ-スルホンアミノである。

30

【0107】

「アリール」は、芳香族6員から14員の炭素環に関し、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、フルオレンなどである。

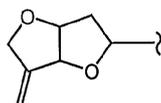
【0108】

「アリールアルキル」は、アリール基が、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基のいずれかを介して親構造に結合している基に関する。例には、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルが含まれる。アリールアルキル基のアリール、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基部分は、場合によって置換されていてもよい。「低級アリールアルキル」は、この基の「アルキル」部分が1から6個の炭素原子を有するアリールアルキルに関する。

40

【0109】

「*exo*-アルケニル」とは、環状炭素から出る、環系外への二重結合、たとえば、次式



で示される二重結合を指す。

【0110】

「縮合多環」または「縮合環系」とは、架橋または縮合した環を含む多環系、すなわち、2個の環が、その環構造中の2個以上の原子を共有している場合を指す。必ずしもそうではないが、通常、縮合多環は、一組のビシナルな原子を共有している。通常、スピロ環系は、この定義によると縮合多環でないが、本発明の縮合多環系それ自体に、縮合多環の単一の環状原子を介してスピロ環が結合してよい。

10

【0111】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素に関する。ジハロアリアル、ジハロアルキル、トリハロアリアルなどは、必ずしも複数の同じハロゲンでなくてもよい複数のハロゲンで置換されているアリアルおよびアルキルに関し；4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリアル範囲内である。

【0112】

「ヘテロ原子」は、O、S、NまたはPである。

【0113】

「ヘテロシクリル」は、炭素原子ならびに窒素、リン、酸素およびイオウからなる群から選択される1から5個の複素原子からなる安定な3員から15員の環基に関する。本発明では、複素環基は、単環式、二環式または三環式環系であってよく、これは、縮合または架橋した環系を含んでもよく；複素環基中の窒素、リン、炭素またはイオウ原子は、場合によって酸化されて、様々な酸化状態であってもよい。加えて、窒素原子は、場合によって4級化されていてもよく、環基は、部分的または全部、飽和または芳香族であってもよい。このような複素環基の例には、これらに限られないが、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリイル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニルおよびオキサジアゾリルが含まれる。

20

30

40

【0114】

「複素脂環式」は特に、非芳香族ヘテロシクリル系基に関する。

【0115】

「ヘテロアリアル」は特に、芳香族ヘテロシクリル系基に関する。

【0116】

「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルがアルキレン、アルキリデンまたはア

50

ルキリジン基のいずれか1個を介して親構造に結合している基に関する。例には、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテニルなどが含まれる。アリールアルキル基のヘテロシクリル、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基部分は、場合によって置換されていてよい。「低級ヘテロシクリルアルキル」は、「アルキル」部分が1から6個の炭素原子を有するアリールアルキルに関する。

【0117】

「ヒドロカルビル」とは、一般に、炭化水素残基を指す。用語「ヒドロカルビル」は、より限定してより詳細な構造を意味することができ、たとえば、「環あたり1個、2個、または3個の環状ヘテロ原子を場合によって含む、飽和または一価もしくは多価不飽和の単環式もしくは縮合多環式 $C_3 \sim C_{14}$ ヒドロカルビル」とは、炭素の環状原子のみを含むが、環あたり3個までのヘテロ原子および/または不飽和部を場合によって含んでいてもよい、3個~14個の環原子を有する単環式または多環式(たとえば、架橋二環式)の環系を意味する。

【0118】

「場合による」または「場合によって」とは、後に記載された事象または環境が起こっても、起こらなくてもよく、その記載が、前記の事象または環境が起こる場合と、それが起こらない場合とを含むことを意味している。1個または複数の置換基を含有する基に関して、このような基は、立体的に実際的でないか、および/または合成的に実現不可能である置換または置換パターン(例えば、置換されているアルキルには、これもまた場合によって置換されているアルキル基を含むと定義されている場合によって置換されているシクロアルキル基が含まれる)を導入することは意図されていないことは、当技術分野の専門家には理解されるであろう。「場合によって置換されている」は、用語での、例えば、「場合によって置換されているアリール $C_1 \sim C_8$ アルキル」との用語でのすべての後続の変更に関し、場合による置換は、分子の「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」部分と「アリール」部分の両方で起こってよく；例えば、場合によって置換されているアルキルには、これもまた場合によって置換されているアルキル基を含むと定義されている場合によって置換されているシクロアルキル基が含まれる。場合による置換基の例には、これらに限られないが、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、スルホンアミド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ニトロ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルなどが含まれる。

【0119】

「飽和架橋環系」は、芳香族ではない二環式または多環式環系に関する。このような系は、その核構造中に孤立または接合している不飽和を含んでもよいが、芳香族または複素芳香族環は含まない(ただし、芳香族置換は有してもよい)。例えば、2,3,3a,4,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、および1,2,3,4,4a,5,8,8a-オクタヒドロ-ナフタレンすべてが、「飽和架橋環系」の群に含まれる。

【0120】

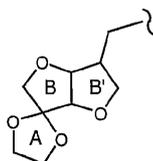
「スピロシクリル」または「スピロ環」とは、別の環の特定の環状炭素から生じる環を指す。たとえば、架橋先端原子でない、前述の飽和架橋環系の環原子は、以下に示すように、飽和架橋環系(環BおよびB')と、それに結合したスピロシクリル(環A)とに共有される原子になることができる。スピロシクリルは、炭素環式でも、ヘテロ環式でもよい。

10

20

30

40



【 0 1 2 1 】

「置換されている」アルキル、アリールおよびヘテロシクリルはそれぞれ、1個または複数（例えば、約5個または、他の例では約3個まで）の水素原子が：場合によって置換されているアルキル（例えば、フルオロアルキル）、場合によって置換されているアルコキシ、アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）、場合によって置換されているアミノ（例えば、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ）、場合によって置換されているアミジノ、場合によって置換されているアリール（例えば、フェニル）、場合によって置換されているアリールアルキル（例えば、ベンジル）、場合によって置換されているアリールオキシ（例えば、フェノキシ）、場合によって置換されているアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、カルボキシ（ $-COOH$ ）、カルボアルコキシ（即ち、アシルオキシまたは $-OOCR$ ）、カルボキシアルキル（即ち、エステルまたは $-COOR$ ）、カルボキサミド、アミノカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ（ CBZ -アミノ）、シアノ、カルボニル、ハロゲン、ヒドロキシ、場合によって置換されているヘテロシクリルアルキル、場合によって置換されているヘテロシクリル、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニルおよびチオから独立に選択される置換基により置換されているアルキル、アリールおよびヘテロシクリルに関する。

10

20

【 0 1 2 2 】

「スルファニル」は、基： $-S-$ （場合によって置換されているアルキル）、 $-S-$ （場合によって置換されているアリール）および $-S-$ （場合によって置換されているヘテロシクリル）に関する。

【 0 1 2 3 】

「スルフィニル」は、基： $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ （場合によって置換されているアルキル）、 $-S(O)-$ （場合によって置換されているアリール）および $-S(O)-$ （場合によって置換されているヘテロシクリル）に関する。

30

【 0 1 2 4 】

「スルホニル」は、基： $-S(O_2)-H$ 、 $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているアルキル）、 $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているアリール）、 $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているヘテロシクリル）、 $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているアルコキシ）、 $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているアリールオキシ）および $-S(O_2)-$ （場合によって置換されているヘテロシクリルオキシ）に関する。

【 0 1 2 5 】

本願明細書に記載の各反応での「収率」は、理論収率に対するパーセンテージとして表されている。

40

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、当技術分野の者には認められるように、芳香族系上の2個の隣接する基は縮合して、環構造を形成してもよい。縮合環構造は、複素原子を含有してもよく、1個または複数の基で場合によって置換されていてもよい。加えて、このような縮合基の飽和炭素（即ち、飽和環構造）は、2個の置換基を含むことができることは特記すべきである。

【 0 1 2 7 】

本発明の化合物のうちの数種は、芳香族ヘテロシクリル系の上にイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基を有してもよい。本開示では、このようなイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基は、その対応する互変異性形で、即ち、それぞれアミノ、イ

50

ミノ、ヒドロキシまたはオキソで存在してもよいことは理解されるであろう。

【0128】

本発明の化合物は通常、ACD/Name (カナダ、トロントのAdvanced Chemistry Development, Inc. が市販) を使用して命名されている。このソフトウェアは、名称を、International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)、International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) および Chemical Abstracts Service (CAS) に同意されている命名規則の系統的な適用に従った化学構造から得ている。

10

【0129】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、その構造内に不斉炭素原子、酸化イオウ原子または4級化窒素原子を有することがある。

【0130】

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、単一の立体異性体、ラセミ化合物として、鏡像異性体およびジアステレオ異性体の混合物として存在してよい。本化合物は、幾何異性体としても存在してよい。このような単一の立体異性体、ラセミ化合物およびこれらの混合物および幾何異性体はすべて、本発明の範囲内とする。

【0131】

本発明の化合物を、化合物を構成する目的で一般に述べることを考えるとき、そのような構成によって、安定な構造が作られると仮定される。すなわち、当業者ならば、通常は安定な化合物であるとみなされないはずのある種の構成が理論上存在しうることがわかるはずである。式I Iの X^1 、 X^2 、および場合によっては X^3 によって表される飽和架橋環系にとっての安定な構成には、1) 環またはその架橋のヘテロ原子同士が互いに直接に結合している場合、たとえば、スルホンアミドを含む架橋、2) 環またはその架橋のヘテロ原子同士が1個の炭素だけによって隔てられている場合、たとえば、尿素、カルバマート、アセタール、アミナル、チオアセタール、チオアミナル、アミジン、グアニジンなど、3) 環またはその架橋のヘテロ原子同士が2個以上の炭素によって隔てられている場合、たとえば、 $NHCH_2CH_2O$ -架橋など、4) 架橋環系のヘテロ原子が3個以上の炭素原子によって隔てられているたとえば、架橋環系がデカヒドロイソキノリンである場合などのモチーフが含まれるがこれに限らない。

20

30

【0132】

その結合構造を備えた特定の基が、2種の相手に結合することを意味するとき、たとえば、 $-OCH_2-$ などの結合基では、別段に明示しない限り、2種の相手のどちらかが、その特定の基の一方の末端に結合し、他方の相手が必然的にその特定の基のもう一方の末端に結合することを理解されたい。

【0133】

立体異性体のラセミ混合物または非ラセミ混合物から単一の立体異性体を調製および/または分離および単離する方法は、当技術分野でよく知られている。例えば、光学活性な(R)-および(S)-異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、慣用の技術を使用して分離することができる。望ましい場合には、R-およびS-異性体を、当技術分野の専門家に知られている方法により、例えば：例えば結晶化により分離することができる立体異性体の塩および複合体を生じさせることにより；例えば、結晶化、気液クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーにより分離することができる立体異性体の誘導体を生じさせることにより；1種の鏡像異性体と鏡像異性体特異的試薬とを選択的に反応させ、例えば、酸化または還元させ、続いて、変更された鏡像異性体と変更されていない鏡像異性体とを分離することにより；またはキラル環境下に、例えば結合しているキラルリガンドを有するシリカなどのキラル支持体上の、またはキラル溶剤の存在下での気液または液体クロマトグラフィーにより分離することができる。所望の鏡像異性体を、前記の分離手順のいずれかにより他の化学実体に変換する場合、所望の鏡像異

40

50

性形を遊離するために、さらなるステップが必要となることもあることは認められるであろう。もしくは、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶剤を使用する不斉合成により、または不斉変換により鏡像異性体を他の鏡像異性体に変換することにより、特定の鏡像異性体を合成することができる。特定の鏡像異性体で富化されている鏡像異性体の混合物では、再結晶化により、主な成分である鏡像異性体をさらに富化することもできる（収量の同時損失を伴う）。

【0134】

本発明での「患者」には、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物および他の生物が含まれる。したがって、本方法は、ヒトの治療および獣医学的用途の両方に適用することができる。好ましい実施形態では、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施形態では、患者は、ヒトである。

10

【0135】

「キナーゼ依存性疾患または症状」は、1種または複数のプロテインキナーゼの活動に依存している異常な状態に関する。キナーゼは直接的または間接的に、増殖、接着、移動、分化および浸入を含む様々な細胞活動のシグナル伝達経路に関与している。キナーゼ活性に関連する疾患には、腫瘍増殖、ならびに充実腫瘍の増殖を支援し、局所での過剰な血管新生が、眼疾患（糖尿病性網膜症、加齢黄斑粘性など）や炎症（乾癬、慢性関節リウマチなど）などに関与する他の疾患に関連する病的な新血管新生が含まれる。

【0136】

理論に結びつけることは望んでいないが、ホスファターゼは、キナーゼの同種として「キナーゼ依存性疾患または症状」でも役割を果たしうる。即ち、キナーゼは、例えばタンパク質基質をリン酸化し、ホスファターゼは脱リン酸化する。したがって、本発明の化合物は、前記のようにキナーゼ活性をモジュレーションする一方で、直接または間接的に、ホスファターゼ活性もモジュレーションしうる。この付加的なモジュレーションは存在する場合、関連の、またはその他の相互依存性キナーゼまたはキナーゼファミリーに対する本発明の化合物の活性と相乗的であるか、相乗的でない。いずれにせよ、本発明の化合物は、前述のように、異常なレベルの細胞増殖（すなわち、腫瘍の増殖）、プログラム細胞死（アポトーシス）、細胞の移動および侵入、ならびに腫瘍増殖に関連する血管形成を一部分特徴とする疾患の治療に有用である。

20

【0137】

「治療上有効量」は、患者に投与すると、疾患の症状を改善する本発明の化合物の量である。「治療上有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重篤度、治療される患者の年齢などに依存して変動しうる。治療上有効量は、当技術分野の通常の専門家により、その人自身の知識および本開示を考慮して慣用的に決定することができる。

30

【0138】

「がん」は、これらに限られないが：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、歯槽（気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫（*hantartoma*）、イネソテリオーマ（*inosothelioma*）；胃腸：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺がん、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、類がん腫、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、類がん主、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝がん（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫

40

50

）、多発性骨髄腫、悪性悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフローム（osteochronfroma）（骨軟骨外骨症）、良性脊索腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起細胞腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸（子宮頸がん、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん〔漿液性のう胞腺がん、粘液性のう胞腺がん、未分類がん〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、陰門（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（がん））；血液（顆粒球性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カボジ肉腫、モールス（moles）異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；および副腎ランド（land）：神経芽細胞腫を含む細胞増殖性疾患に関する。したがって、本願明細書で使用されるような「がん細胞」との用語には、前記で同定された状態のいずれかを患っている細胞が含まれる。

【0139】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性を残しており、生物学的に、またはその他の点で望ましくないものではなく、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、さらに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、けい皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸と生じる塩に関する。

【0140】

「薬学的に許容される塩基付加塩」には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基に由来するものが含まれる。塩の例は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、これらに限られないが、1級、2級および3級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミンおよび、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂が含まれる。有機塩基の例は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである（例えば、参照して本願明細書に援用されるS. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977年：66；1～19頁参照）。

【0141】

「プロドラッグ」は、例えば、血液中での加水分解により、インビボで変化して（通常は迅速に）、前記の式の親化合物をもたらす化合物に関する。一般的な例には、これらに限られないが、カルボン酸基を含む活性形を有する化合物のエステルおよびアミド形が含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステルの例には、これらに限られないが、アルキル基が直鎖または分枝鎖であるアルキルエステル（例えば、約1から約6個の炭素を有する）が含まれる。許容されるエステルにはさらに、シクロアルキエステルおよび、これに限られないがベンジルなどのアリーラルキルが含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容されるアミドの例には、これらに限られないが、1級アミドおよび2級および

10

20

30

40

50

3級アルキルアミド(例えば、約1から約6個の炭素を有する)が含まれる。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、慣用の方法にしたがい調製することができる。プロドラッグについての徹底的な検討は、すべての目的のためにいずれも参照して本願明細書に援用されるT. Higuchi and V. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に示されている。

【0142】

「代謝産物」は、動物またはヒト体内での代謝または生体内変化;例えば、酸化、還元または加水分解などによるより極性な分子への、または複合体への生体内変化により生じた化合物またはその塩の分解または最終生成物に関する(生体内変化の検討に関しては、Goodman and Gilman、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」8. sup. th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds)、1990年参照)。本願明細書で使用する場合、本発明の化合物またはその塩の代謝産物は、体内での化合物の生体活性形であってよい。一例では、プロドラッグは、生体活性な形、代謝産物がインビボで放出されるように使用することができる。他の例では、生体活性な代謝産物は、思いがけず発見され、つまり、プロドラッグ設計自体が、企てられていなかった。本発明の化合物の代謝産物の活性に関するアッセイは、本開示を考慮すれば、当技術分野の者には分かるであろう。

【0143】

加えて、本発明の化合物は、未溶解の形で、さらに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶剤に溶解した形で存在してもよい。通常、溶解した形は、本発明の目的に関して、未溶解の形に等しいと考えられる。

【0144】

加えて、本発明は、組合せ化学を含む通常の有機合成技術を使用して、または細菌消化、代謝、酵素変換などの生物学的方法により製造された化合物をカバーするものとする。

【0145】

本願明細書で使用される「治療する」または「治療」は、異常な細胞増殖および浸潤により特徴付けられるヒトでの疾患状態の治療をカバーしており、(i)特に、あるヒトが、疾患状態に陥りやすいが、まだその疾患を有するとは診断されていない場合に、そのヒトに疾患状態が生じることを予防すること; (ii)疾患状態を阻害すること、即ち、その進展を阻止すること;および(iii)疾患状態を緩和すること、即ち、疾患状態を後退させることの少なくとも1つを含む。当技術分野で知られているように、全身:局所輸送、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用および状態の重篤度を調節する必要があり、当技術分野の専門家による通常の実験により確認することができる。

【0146】

一般的投与

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の純粋な形での、または適切な薬剤組成物の形での投与は、投与の許容される方式または同様の利便性をもたらす薬剤のいずれかを介して実施することができる。したがって、投与は例えば、経口で、鼻で、非経口で(静脈内、筋肉内または皮下で)、局所で、経皮で、腔内で、膀胱内で、槽内でまたは直腸で、固体、半固体、凍結乾燥粉末の形で、または液体剤形で、例えば、錠剤、座薬、丸薬、軟質弾性および硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液、エアロゾルなど、好ましくは、正確な用量を簡単に投与するために適している単位剤形の形であってよい。

【0147】

組成物は、慣用の薬剤担体または賦形剤を含有し、活性薬剤としての本発明の化合物は

10

20

30

40

50

他に、他の医薬品、薬剤、担体、補助剤などを含有してよい。本発明の組成物は、がんを治療される患者に通常は投与される抗がん剤または他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。補助剤には、防腐剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、着香剤、香料、乳化剤および分散剤が含まれる。微生物の作用を予防することは、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより保証することができる。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含むことも望ましい。注射可能な薬剤形の長時間吸収を、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用することにより実施することができる。

【0148】

望ましい場合には、本発明の薬剤組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、酸化防止剤など、例えば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの少量の補助物質を含有してもよい。

10

【0149】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容される無菌の水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルションならびに無菌注入可能な溶液または分散液に再構成される無菌粉末を含んでもよい。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶剤またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなど）、適切なこれらの混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルが含まれる。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、および界面活性剤を使用することにより、適正な流動性を維持することができる。

20

【0150】

投与の好ましい1経路は、経口であり、この場合、治療される疾患状態の重篤度程度に合わせて調整することができる簡便な1日用量計画を使用する。

【0151】

経口投与するための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒が含まれる。このような固体剤形では、活性化化合物を、少なくとも1種のクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの不活性化慣用の賦形剤（または担体）または（a）例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、（b）例えば、セルロース誘導体、デンプン、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴムなどの結合剤、（c）例えば、グリセリンなどの湿潤剤、（d）例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯またはタピオカデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、錯体ケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（e）例えば、パラフィンなどの溶解遅延剤、（f）例えば、4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（g）例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、（h）例えば、カオリンおよびベントナイトなどの吸着剤および（i）例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑剤またはこれらの混合物などと混合する。カプセル、錠剤および丸薬の場合には、剤形は、緩衝剤を含有してもよい。

30

40

【0152】

前記のような固体剤形は、腸溶コーティングおよび当技術分野で知られている他のものなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することもできる。これらは、鎮圧剤（*pacifying agents*）を含有してもよく、1種または複数の活性化化合物を腸管の特定の部位で遅れて放出するような組成物であってもよい。使用することができる埋没組成物の例は、ポリマー物質およびろうである。活性化化合物は、適切な場合には、1種または複数の前記の賦形剤を伴うマイクロカプセル化形であってもよい。

【0153】

経口投与するための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが含まれる。例えば、本発明の1種（または複数）の化合物ま

50

たはその薬学的に許容される塩および付加的な薬剤補助剤を、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセリン、エタノールなどの担体；例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなどの可溶化剤および乳化剤；油、特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物に溶解、分散などして、溶液または懸濁液を生じさせることにより、このような剤形を調製する。

【0154】

活性化化合物に加えて、懸濁液は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントまたはこれらの物質の混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

10

【0155】

直腸投与のための組成物は例えば、本発明の化合物と、通常の温度では固体であるが、体温では液体であるので、適切な体腔中で溶けて、そこで活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ろうなどの適切な非刺激性賦形剤または担体とを混合することにより調製することができる座薬である。

【0156】

本発明の化合物を局所投与するための剤形には、軟膏、粉末、スプレーおよび吸入剤が含まれる。活性成分を、無菌条件下に、必要とされる生理学的に許容される担体および防腐剤、緩衝剤または噴射剤と混合する。眼用処方物、眼軟膏、粉末および溶液も、本発明の範囲内であると考えられる。

20

【0157】

通常、投与の所定の方式に応じて、薬学的に許容される組成物は、1種（または複数）の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩約1重量%から約99重量%および適切な薬剤賦形剤99重量%から1重量%を含有する。一例では、組成は、1種（または複数）の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩約5重量%から約75重量%であってよく、残りは、適切な薬剤賦形剤である。

【0158】

このような剤形を調製する実際の方法は知られているか、当技術分野の専門家には明らかである；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990年)参照。投与される組成物は、場合によって、本発明の教示により疾患状態を治療するために治療上有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する。

30

【0159】

使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性および作用時間、年齢、体重、全身健康、性別、食事、投与の様式および時間、排泄速度、薬物の組合せ、個々の疾患状態の重篤度および治療を受ける患者を含む様々なファクターに依存して変動する治療上有効量で、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与する。本発明の化合物は、1日当たり約0.1から約1000mgの範囲の用量レベルで患者に投与することができる。約70キログラムの体重を有する正常な成人では、1日当たり体重1キログラム当たり約0.01から約100mgの範囲の用量が、例となる。しかしながら、使用される特定の用量は、変動しうる。例えば、用量は、患者の要求、治療される症状の重篤度および使用される化合物の薬学的活性を含む多くの因子に依存しうる。個々の患者での最適な用量の決定は、当技術分野の専門家によく知られている。

40

【0160】

スクリーニング剤としての本発明の化合物の利用性

例えば、エフリンまたはEGFR受容体キナーゼに結合する候補薬剤をスクリーニング

50

する方法で本発明の化合物を使用するために、このタンパク質を支持体に結合させ、本発明の化合物をこのアッセイに加える。もしくは、本発明の化合物を支持体に結合させ、タンパク質を加える。新規の結合剤がその中で捜し得る候補薬剤の群には、特異性抗体、化学ライブラリ - スクリーンで同定された非天然結合剤、ペプチド類似体などが含まれる。ヒト細胞に対して低い毒性を有する候補薬剤に関するスクリーニングアッセイが特に重要である。このために、標識インビトロタンパク質 - タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動シフトアッセイ、タンパク質結合のためのイムノアッセイ、機能性アッセイ（リン酸化アッセイなど）などを含む幅広いアッセイを使用することができる。

【0161】

例えばエフリンまたはEGFRタンパク質への候補薬剤の結合の決定は、数多くの方法で行うことができる。一例では、候補薬剤（本発明の化合物）を、例えば蛍光または放射性成分で標識し、結合を直接的に決定する。例えば、エフリンまたはEGFRタンパク質のすべてまたは一部と固体支持体とを付着させ、標識された薬剤（例えば、少なくとも1種の原子が検出可能な同位体で置換されている本発明の化合物）を加え、過剰な試薬を洗浄除去し、標識量が、固体支持体の上に存在するかどうかを決定することにより行うことができる。当技術分野で知られているような様々なブロックステップおよび洗浄ステップを利用することができる。

【0162】

本願明細書では「標識された」とは、化合物が、検出可能なシグナルをもたらす標識、例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子などの粒子、化学発光タグまたは特異的結合分子などで直接または間接に標識されていることを意味する。特異的結合分子には、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンとなどの対が含まれる。特異的な結合メンバーでは、相補的メンバーは、前記のような知られている手順に従い、検出をもたらす分子で通常は標識される。標識は、直接または間接に検出可能なシグナルをもたらす。

【0163】

いくつかの実施形態では、成分の一方のみが標識される。例えば、エフリンまたはEGFRタンパク質は、 ^{125}I を使用して、または蛍光体を用いてチロシン位置で標識することができる。もしくは、1種以上の成分を、様々なラベルで標識することができる；例えば、タンパク質には ^{125}I を使用し、候補薬剤には蛍光体を使用する。

【0164】

本発明の化合物は、付加的な薬物候補をスクリーニングするための競合物質として使用することもできる。本願明細書で使用される場合の「生体活性剤候補」または「薬物候補」または文法的に同等の語句は、生体活性を試験される何らかの分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド、小さい有機分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどを示している。これらは、核酸配列およびタンパク質配列を含む細胞増殖配列の細胞増殖表現型または発現を直接または間接に変化しうる。他の場合には、細胞増殖タンパク質結合および/または活性の変更をスクリーニングする。タンパク質結合または活性をスクリーニングする場合には、いくつかの実施形態は、特定のタンパク質に結合することがすでに知られている分子を除外する。本願明細書に記載のアッセイの実施形態の例には、本願明細書では「外在」薬と称される、内在自然状態にあるターゲットタンパク質には結合しない候補薬が含まれる。一例では、外在薬はさらにエフリンまたはEGFR抗体を除外する。

【0165】

候補薬剤には、数多くの化学群が含まれるが、これらは通常、約100ダルトンを上回るが、約2500ダルトンを下回る分子量を有する有機分子である。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用に、特に水素結合および親油性結合に必要な官能基を含み、通常は、少なくとも1個のアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテルまたはカルボキシル基、例えば、少なくとも2個の官能性化学基を含む。候補薬剤は往々にして、1個または複数の前記の官能基で置換されている環式炭素または複素環構造および/または芳香族またはポリ芳香族構造を有する。候補薬剤はさらに、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイ

10

20

30

40

50

ド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造類似体またはこれらの組合せを含む生体分子の中に見出すことができる。

【0166】

候補薬剤は、合成または天然化合物のライブラリを含む幅広い供給源から得られる。例えば、幅広い有機化合物および生体分子をランダムおよび指定合成するために、数多くの手段を利用することができ、ランダム化オリゴヌクレオチドの発現が含まれる。もしくは、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形の天然化合物のライブラリを利用するか、容易に製造する。加えて、天然または合成により生じたライブラリおよび化合物を、慣用の化学的、物理的および生化学的手段により変更することができる。知られている薬物を、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの指定またはランダム化学変更に掛けて、構造類似体を生じさせることができる。

10

【0167】

一例では、候補薬剤の結合を、競合結合アッセイを使用することにより決定する。この例では、競合物質は、抗体、ペプチド、結合対、リガンドなどのエフリンまたはEGFRに結合することが知られている結合成分である。一定の状況下では、候補薬剤と結合成分との競合結合が存在し、その際、結合成分は、候補薬剤に代わる。

【0168】

いくつかの実施形態では、候補薬剤を標識する。候補薬剤または競合物質、またはその両方を初めに、結合（起こりうる場合）が可能であるに十分である時間に互ってエフリンまたはEGFRに加える。インキュベーションは、最適な活性を促進する温度、通常は4から40で行うことができる。

20

【0169】

インキュベーション時間は、活性が最適であるように選択するが、迅速な高処理スクリーニングを容易にするように最適化することもできる。通常は、0.1から1時間で十分であろう。過剰な試薬は通常、除去するか、洗浄する。次いで、第2の成分を加え、標識された成分の存在または不在を続けて、結合を示す。

【0170】

一例では、競合物質を初めに加え、引き続き、候補薬剤を加える。競合物質の置換は、候補薬剤がエフリンまたはEGFRに結合して、エフリンまたはEGFRに結合し、その活性を変更しうることを示している。この実施形態では、どちらかの成分を標識することができる。したがって例えば、競合物質が標識された場合には、洗浄溶液中での標識の存在は、薬剤による置換を示す。もしくは、候補薬物が標識された場合には、支持体上での標識の存在は、置換を示す。

30

【0171】

別の実施形態では、候補薬物を初めに加え、インキュベーションおよび洗浄し、引き続き、競合物質を加える。競合物質による結合の不在は、候補薬物が、高い親和性でエフリンまたはEGFRに結合していることを示している。したがって、候補薬物が標識された場合には、支持体上での標識の存在は、競合物質結合の不在と共に、候補薬物がエフリンまたはEGFRに結合しうることを示している。

【0172】

例えばエフリンまたはEGFRの結合部位を同定することが重要であることもある。このことは、様々な方法で行うことができる。一実施形態では、エフリンまたはEGFRが、候補薬物に結合すると同定されたら、エフリンまたはEGFRを断片化するか変更し、アッセイを繰り返して、結合のために必要な成分を同定する。

40

【0173】

エフリンまたはEGFRの活性を変更しうる候補薬物をスクリーニングすることにより、変更を試験するが、これは、前記のように候補薬物とエフリンまたはEGFRとを組み合わせるステップと、エフリンまたはEGFRの生物学的活性の変化を決定するステップとを含む。したがって、この実施形態では、候補薬物は、本願明細書で定義されているように、生物学的活性または生化学的活性に結合し（必要でないこともあるが）、かつこれ

50

を変更しなければならない。この方法は、細胞生存率、形態などの変更に関するインビトロスクリーニング方法と、細胞のインビボスクリーニング方法との両方を含む。

【0174】

もしくは、差異スクリーニングを使用して、天然エフリンまたはEGFRには結合するが、変更されたエフリンまたはEGFRには結合しえない薬物候補を同定することができる。

【0175】

陽性対照および陰性対照をアッセイで使用することもできる。例えば、すべての対照および試験試料を、少なくとも3回行い、統計的に有意な結果を得る。試料のインキュベーションは、薬物とタンパク質とが結合するに十分な時間である。インキュベーションの後に、試料を、非特異的に結合している物質がなくなるまで洗浄し、結合している、通常は標識されている薬剤の量を決定する。例えば、放射線ラベルを使用する場合、試料を、シンチレーションカウンタでカウントして、結合している化合物の量を決定することができる。

10

【0176】

様々な他の試薬が、スクリーニングアッセイに含まれてもよい。これらには、最適なタンパク質-タンパク質結合を容易にし、および/または非特異的または背景相互作用を低減するために使用することができる塩、中性タンパク質、例えば、アルブミン、界面活性剤などの試薬が含まれる。その他に、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌物質などのアッセイの効率を改善する試薬を使用することもできる。成分の混合物を加えて、必要な結合をもたらすこともできる。

20

【0177】

略語およびその定義

次の略語および用語は、全体を通して下記の意味を有する：

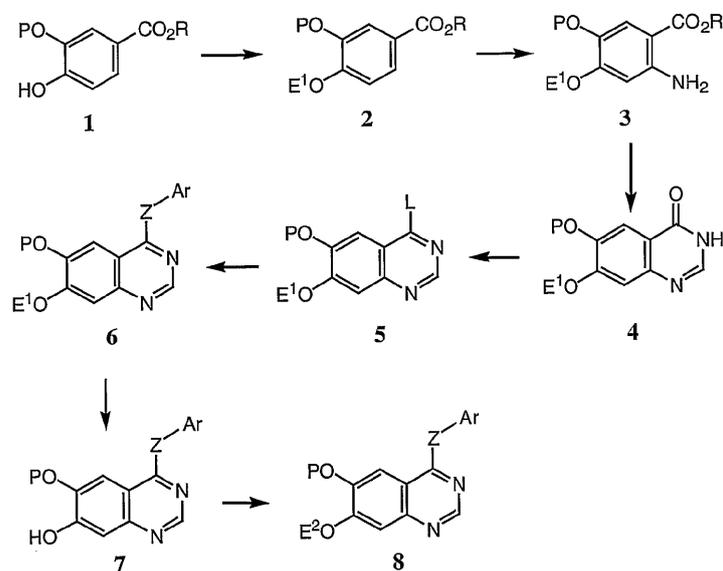
| | | |
|---------|--|----|
| A c | = アセチル、 | |
| A T P | = アデノシン三リン酸、 | |
| B N B | = 4 - ブロモメチル - 3 - ニトロ安息香酸、 | |
| B o c | = t - ブチルオキシカルボニル、 | |
| b r | = ブロード、 | |
| B u | = ブチル、 | 30 |
| C | = 摂氏、 | |
| c - | = シクロ、 | |
| C B Z | = カルボベンゾキシ = ベンジルオキシカルボニル、 | |
| d | = 2 重項、 | |
| d d | = 2 重項の 2 重項、 | |
| d t | = 3 重項の 2 重項、 | |
| D B U | = ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エレ | |
| D C M | = ジクロロメタン = 塩化メチレン = $C H_2 C l_2$ 、 | |
| D C E | = 1 , 2 - ジクロロエタン、 | |
| D E A D | = アゾジカルボン酸ジエチル、 | 40 |
| D I C | = ジイソプロピルカルボジイミド、 | |
| D I E A | = N , N - ジイソプロピルエチルアミン、 | |
| D M A P | = 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン、 | |
| D M F | = N , N - ジメチルホルムアミド (f o r m a m i d e)、 | |
| D M S O | = ジメチルスルホキシド、 | |
| D V B | = 1 , 4 - ジビニルベンゼン、 | |
| E E D Q | = 2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン、 | |
| E I | = 電子衝撃イオン化、 | |
| E t | = エチル、 | |
| F m o c | = 9 - フルオレニルメトキシカルボニル、 | 50 |

| | | |
|-------------|--|----|
| g | = グラム、 | |
| GC | = ガスクロマトグラフィー、 | |
| h または h r | = 時間、 | |
| H A T U | = 0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テ | |
| ト | ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、 | |
| H M D S | = ヘキサメチルジシラザン、 | |
| H O A c | = 酢酸、 | |
| H O B t | = ヒドロキシベンゾトリアゾール、 | |
| H P L C | = 高圧液体クロマトグラフィー、 | |
| L | = リットル、 | 10 |
| M | = モルまたはモル濃度、 | |
| m | = 多重項、 | |
| Me | = メチル、 | |
| me s y l | = メタンスルホニル、 | |
| mg | = ミリグラム、 | |
| M H z | = メガヘルツ (周波数) 、 | |
| M i n | = 分、 | |
| m L | = ミリリットル、 | |
| m M | = ミリモル、 | |
| m m o l | = ミリモル、 | 20 |
| m o l | = モル、 | |
| M S | = 質量スペクトル分析、 | |
| M T B E | = メチル t - ブチルエーテル、 | |
| N | = 正常 | |
| N B S | = N - プロモスクシンイミド、 | |
| N C S | = N - クロロスクシンイミド、 | |
| n M | = ナノモル、 | |
| N M O | = N - メチルモルホリンオキシド、 | |
| N M R | = 核磁気共鳴分光法、 | |
| P E G | = ポリエチレングリコール、 | 30 |
| p E Y | = ポリ - グルタミン、チロシン、 | |
| P h | = フェニル、 | |
| P h O H | = フェノール、 | |
| P f P | = ペンタフルオロフェノール、 | |
| P f P y | = ペンタフルオロピリジン、 | |
| P P T S | = ピリジニウム p - トルエンスルホネート、 | |
| P y | = ピリジン、 | |
| P y B r o P | = プロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェー | |
| ト、 | | |
| q | = 4 重項、 | 40 |
| R T | = 室温、 | |
| S a t ' d | = 飽和、 | |
| s | = 単重項、 | |
| s - | = 2 級、 | |
| t - | = 3 級、 | |
| t または t r | = 3 重項、 | |
| T B D M S | = t - ブチルジメチルシリル、 | |
| T E S | = トリエチルシラン、 | |
| T F A | = トリフルオロ酢酸、 | |
| T H F | = テトラヒドロフラン、 | 50 |

T M O F = オルトギ酸トリメチル、
 T M S = トリメチルシリル、
 t o s y l = p - トルエンシルボニル、
 T r t = トリフェニルメチル、
 u L = マイクロリットル、
 u M = マイクロモル。

【 0 1 7 8 】

化合物の合成
 スキーム 1



スキーム 1 は、本発明の化合物の一般的な合成経路を示しており、限定するものではない。この一般的な合成の記述の後に詳細な実施例を述べる。安息香酸エステル 1 (R は、必ずしもそうでないが通常はメチル基であり、 P は、必ずしもそうでないが通常はアルキル基である) の、カルボキシラート基に対してパラ位にある酸素を、求電子試薬を用いて O - アルキル化して、置換された誘導体 2 を得る。P は、通常は低級アルキル基であるが、合成の途中で後ほど除去される保護基でもよい。P は、低級アルキル基であるとき、最初に官能性をもっているてもよく、または合成の様々な段階で誘導体化されてそのような官能性を含んでもよい。基 E¹ は、保護基、たとえばベンジルを表すか、あるいは本発明の化合物中に存在する部分を有し、またはそのような基の前駆体として働く官能性を有する基を表す。芳香環のニトロ化および対応するニトロ基の還元を、当業界でよく知られている方法によって、位置選択的かつ化学選択的に実施して、アントラニル酸誘導体 3 を得る。キナゾリン - 4 - オン 4 の生成は、当業界でよく知られている方法によって、たとえば、ギ酸アンモニウム存在下のホルムアミド溶液中で 3 を加熱して、あるいは、別の例では、直接に塩酸ホルムアミジンと共に加熱して実施する。4 位への官能性の導入は、当業界で知られている方法によって実施する。たとえば、キナゾリン - 4 - オン 4 を中間体のキナゾリン 5 (「 L 」 は、脱離基、たとえば塩素である) に変換する。次いで、キナゾリン 5 を、ある範囲の求核試薬、たとえば、アミン、アルコール、およびチオールと反応させて、6 に変換する。6 を生成した後、基「 Z 」は、「そのまま」残すか、または後続の段階のどこかでその誘導体に変換する。たとえば、Z が - NH - であるとき、窒素上の水素は、場合によってアルキル基で置換してもよく、あるいは Z が硫黄であるとき、硫黄原子を酸化させて、たとえばスルホンにしてもよい。化合物 6 を本発明の化合物としてもよく、または、たとえば E¹ が保護基として働くと、E¹ を除去してフェノール 7 にしてもよい。基 E² の導入は、当業界で十分に確立されている方法、たとえば、適切に誘導体化されたハロゲン化アルキルでのアルキル化によって実施する。

【 0 1 7 9 】

(実施例)

次の実施例は、前記の本発明を使用する方法をさらに詳述し、さらに、本発明の様々な態様を実施するために最も良好と考えられる方式を記載するために役立つ。これらの実施例は、本発明の真の範囲を限定するために役立つものではなく、むしろ、詳述の目的のために示されていることを理解されたい。本願明細書に記載のすべての参照文献は、そのまま、参照して本願明細書に援用される。通常、下記に記載の各実施例は、前記で概観したマルチステップ合成を記載している。

【0180】

(実施例1)

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 6 (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール

10

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトール : 1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - メチル - D - グルシトール (1.19 g、7.4 ミリモル) のジクロロメタン溶液に、ピリジン (1 mL、12.36 ミリモル) を加えた後、塩化メタンスルホニル (0.69 mL、8.92 ミリモル) を加え、混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、非晶質の残渣を酢酸エチルと塩酸水溶液 (たとえば 0.1 M HCl) とに分配した。水相を追加の酢酸エチルでの抽出に 1 回かけ、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮を行った後、真空中で乾燥させると、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトール (1.67 g、収率 94%) が無色の油として得られた。C₈H₁₄SO₆ の GCMS 計算値 : 238 (M⁺)。

20

【0181】

4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール : 4 - クロロ - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(フェニルメチル) オキシ] キナゾリン塩酸塩 (22.91 g、67.9 ミリモル) をイソプロパノールに懸濁させた後、3, 4 - ジクロロアニリン (13.2 g、81.5 ミリモル) および濃塩酸水溶液 (1 mL) を加えた。混合物を 12 時間還流させ、エチルエーテル (150 mL) で希釈した。固体を濾過によって収集し、追加のエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。次いで、材料をトリフルオロ酢酸 (150 mL) 中に入れ、1 時間還流させた。溶液を室温に冷却し、次いで真空中で濃縮して、結晶性の残渣を得た。残渣をアセトニトリル (100 mL) に懸濁させた後、エチルエーテル (100 mL) を加えた。固体を濾過によって収集し、追加のエチルエーテルで洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (21.49 g、収率 64%) を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 11.09 (br s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.07 (d, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、3.98 (s, 3H) ; C₁₅H₁₁N₃O₂Cl₂ の MS (EI) : 337 (MH⁺)。

30

【0182】

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール塩酸塩 : 4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (1.70 g、3.78 ミリモル)、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトール (1.00 g、4.20 ミリモル)、および炭酸カリウム (2.64 g、19.10 ミリモル) の DMF (20 mL) 中懸濁液を、窒素中にて 80 ° で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) での抽出にかけた。有機層を 5% の LiCl (2 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過、濃縮、およびシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (97 : 3

40

50

のジクロロメタン/メタノール)によって固体を得、これをメタノール(50 mL)に溶解させ、1,4-ジオキサソ(5 mL)中4M HClで処理した。得られた沈殿を濾過し、メタノール(2×20 mL)で洗浄し、乾燥させて、0.99 g(51%)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-エチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール塩酸塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.51 (br s, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.16 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、5.03 (m, 1H)、4.66 (m, 2H)、4.11 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.02 (m, 1H)、3.90 (m, 3H)、3.31 (s, 3H); C₂₂H₂₁N₃O₅Cl₂のMS(EI): 478 (MH⁺)。

10

【0183】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0184】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール:¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 8.76 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.79 (dd, 1H)、7.55 (t, 1H)、7.39 (s, 1H)、5.10~5.06 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、4.11 (dd, 1H)、4.04~4.02 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.94~3.91 (m, 1H)、3.90~3.87 (m, 2H)、3.31 (s, 3H); C₂₂H₂₀BrClFN₃O₅のMS(EI): 540 (MH⁺)。

20

【0185】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール:¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 8.77 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、5.10~5.06 (m, 1H)、4.66 (s, 2H)、4.12 (dd, 1H)、4.05~4.02 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.94~3.91 (m, 1H)、3.90~3.87 (m, 2H)、3.31 (s, 3H); C₂₂H₂₀BrCl₂N₃O₅のMS(EI): 556 (MH⁺)。

30

【0186】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール:¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.63 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.41 (m, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.26 (s, 1H)、5.05 (br s, 1H)、4.63 (dd, 2H)、4.03 (ddd AB, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.91 (s, 1H)、3.86 (d, 2H)、3.31 (s, 3H)、2.19 (s, 3H); C₂₃H₂₄N₃O₅ClのMS(EI): 458 (MH⁺)。

40

【0187】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール:¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.69 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.94~7.91 (m, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、5.06 (br s, 1H)、4.63 (dd, 2H)、4.03 (ddd AB, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.91~3.86 (m, 3H)、3.31 (s, 3H); C₂₂H₂₀N₃O₅BrClFのMS(EI): 542 (MH⁺)。

50

【0188】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール : ^1H NMR (400 MHz , d_6 - DMSO) : 11.20 (br s , 1H)、8.81 (s , 1H)、8.06 (s , 1H)、7.68 ~ 7.62 (m , 1H)、7.51 (d tr , 1H)、7.43 (s , 1H)、5.09 (br s , 1H)、4.66 (s , 2H)、4.07 (ddd AB 2H)、3.94 (s , 3H)、4.00 ~ 3.88 (m , 3H) 3.31 (s , 3H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClF}_2$ の MS (EI) : 480 (MH^+)。

【0189】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール : ^1H NMR (400 MHz , d_6 - DMSO) : 9.69 (s , 1H)、8.42 (s , 1H)、7.94 (d , 1H)、7.84 (d , 1H)、7.82 (s , 1H)、7.29 (s , 1H)、4.63 (m , 2H)、4.03 (ddd AB , 2H)、3.95 (s , 3H)、3.91 ~ 3.86 (m , 3H)、3.31 (s , 3H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{F}$ の MS (EI) : 496 (MH^+)。

【0190】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール : ^1H NMR (400 MHz , d_6 - DMSO) : 9.68 (s , 1H)、8.37 (s , 1H)、7.82 (s , 1H)、7.52 ~ 7.45 (m , 2H)、7.27 (d tr , 1H)、5.04 (br s , 1H)、4.63 (dd , 2H)、4.02 (ddd AB , 2H)、3.94 (s , 3H)、3.89 (br s , 1H)、3.87 (d 2H)、3.30 (s , 3H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClF}$ の MS (EI) : 462 (MH^+)。

【0191】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール : ^1H NMR (400 MHz , d_6 - DMSO) : 9.58 (s , 1H)、8.52 (s , 1H)、8.23 (d , 1H)、7.82 ~ 7.79 (m , 2H) 7.74 (d , 1H)、7.26 (s , 1H) 5.03 (br s , 1H)、4.62 (dd AB , 2H)、4.02 (ddd AB , 2H)、3.96 (s , 3H)、3.89 (br s , 1H)、3.85 (d , 2H) 3.30 (s , 3H) ; $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{BrCl}$ の MS (EI) : 524 (MH^+)。

【0192】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - イジトール : ^1H NMR (400 MHz , d_6 - DMSO) : 9.65 (s , 1H)、8.30 (s , 1H)、7.86 (s , 1H)、7.57 (dd , 1H)、7.33 (d , 1H)、7.26 ~ 7.21 (m , 2H)、5.04 (br s , 1H)、4.63 (dd AB , 2H)、4.03 (ddd AB , 2H)、3.94 (s , 3H)、3.91 (br s , 1H)、3.87 (d , 2H)、3.31 (s , 3H) ; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{Br}$ の MS (EI) : 502 (MH^+)。

【0193】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - O - [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 2 - O - メチル - D - グリシトール : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2$ の MS (EI) : 478 (MH^+)。

【0194】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル

10

20

30

40

50

) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - (ジフルオロメチル) - L - イジトール: ^1H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO): 9.64 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.86 ~ 7.82 (m, 2H)、7.77 (d, 1H)、7.31 (s, 1H)、6.84 (tr, 1H)、5.12 (br s, 1H)、4.74 (m, 2H)、4.06 (ddd AB, 2H)、3.98 ~ 3.90 (m, 6H); $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{BrClF}_2$ の MS (EI): 558 (MH^+)。

【0195】

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - エチル - L - イジトール: ^1H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO): 9.62 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.85 ~ 7.82 (m, 2H)、7.76 (d, 1H)、5.04 (br s, 1H)、4.62 (dd AB, 2H)、4.15 ~ 4.09 (m, 1H)、4.00 ~ 3.95 (m, 5H)、3.95 ~ 3.82 (m, 2H)、3.57 ~ 3.48 (m, 2H)、1.13 (tr, 3H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{BrCl}$ の MS (EI): 536 (MH^+)。

10

【0196】

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - デオキシ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - D - キシロ - ヘキシトール: ^1H NMR (400 MHz, d_6 - DMSO): 9.62 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.85 ~ 7.82 (m, 2H)、7.76 (d, 1H)、7.30 (s, 1H)、4.98 (m, 1H)、4.80 (m, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.18 ~ 4.14 (m, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.92 ~ 3.81 (m, 3H)、2.01 ~ 1.97 (m, 2H); $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrCl}$ の MS (EI): 492 (MH^+)。

20

【0197】

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - {6 - (メチルオキシ) - 4 - [(2, 3, 4 - トリクロロフェニル) アミノ] キナゾリン - 7 - イル} - L - イジトール: ^1H NMR (400 MHz; DMSO - d_6): 9.82 (br s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、7.75 ~ 7.73 (d, 1H)、7.60 ~ 7.58 (d, 1H)、7.29 (s, 1H)、5.06 (br s, 1H)、5.64 ~ 5.62 (m, 2H)、4.10 ~ 4.07 (dd, 1H)、4.02 ~ 4.01 (d, 1H)、3.97 ~ 3.94 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.93 ~ 3.90 (m, 1H)、3.88 (br m, 1H)、3.31 (s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5$ の MS (EI): 511.91 (MH^+)。

30

【0198】

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - O - メチル - L - グルシトール塩酸塩: ^1H NMR (400 MHz; DMSO - d_6): 8.75 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.70 ~ 7.53 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、5.09 ~ 5.07 (m, 1H)、4.64 ~ 4.63 (br, 1H)、4.13 ~ 4.10 (dd, 1H)、4.02 ~ 4.01 (d, 1H)、3.99 (s, 3H)、3.93 ~ 3.92 (m, 1H)、3.89 ~ 3.88 (m, 2H)、3.31 (s, 3H); $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$ の MS (EI): 495.96 (MH^+)。

40

【0199】

(実施例 2)

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - L - ソルボースエチレングリコールアセタール

1, 4: 3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - フルクトース

50

エチレングリコールアセタール：1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - フルクトース (2.00 g、8.06ミリモル)、エチレングリコール (5.00 g、80.6ミリモル)、および p - トルエンスルホン酸 (1.53 g、8.06ミリモル) のベンゼン (100 mL) 溶液を、Dean - Stark Trap 装置を使用して、90分間還流させた。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 50 mL)、次いでブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、シリカのカラムクロマトグラフィー (1：1のヘキサン / 酢酸エチル) にかけると、1.44 g (収率61%) の1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - フルクトースエチレングリコールアセタールが無色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 8.08 (m, 2H)、7.58 (m, 1H)、7.54 (m, 2H)、5.38 (dd, 1H)、4.97 (t, 1H)、4.21 ~ 4.02 (m, 7H)、3.86 (d, 1H)、3.75 (d, 1H)。

10

【0200】

1，4：3，6 - ジアンヒドロ - D - フルクトースエチレングリコールアセタール：1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - フルクトースエチレングリコールアセタール (1.44 g、4.93ミリモル) のメタノール (40 mL) 溶液に、50%の水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 g、4.75ミリモル) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。1M HClで中和した後、濃縮し、シリカのカラムクロマトグラフィー (1：2のヘキサン / 酢酸エチル) にかけると、0.74 g (収率80%) の1，4：3，6 - ジアンヒドロ - D - フルクトースエチレングリコールアセタールを無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 4.60 (t, 1H)、4.32 (m, 1H)、4.14 (d, 1H)、4.05 ~ 3.98 (m, 5H)、3.82 (s, 2H)、3.62 (dd, 1H)、2.65 (d, 1H)。

20

【0201】

1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - フルクトースエチレングリコールアセタール：1，4：3，6 - ジアンヒドロ - D - フルクトースエチレングリコールアセタール (0.74 g、3.93ミリモル) およびトリエチルアミン (1.20 g、11.86ミリモル) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、窒素中にて0で塩化メタンスルホニル (0.90 g、7.88ミリモル) を加えた。溶液を室温に温め、13時間攪拌した。ジクロロメタン (50 mL) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL)、水 (30 mL)、およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、1.02 g (97%) の1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - フルクトースエチレングリコールアセタールが黄色の油として得られた。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 5.08 (m, 1H)、4.82 (t, 1H)、4.13 (dd, 1H)、4.04 (m, 4H)、3.93 (dd, 1H)、3.87 (d, 1H)、3.81 (d, 1H)、3.13 (s, 3H)。

30

【0202】

1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - L - ソルボースエチレングリコールアセタール：4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (235 mg、0.48ミリモル)、1，4：3，6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - フルクトースエチレングリコールアセタール (190 mg、0.71ミリモル)、および炭酸カリウム (329 mg、2.38ミリモル) のDMF (10 mL) 中懸濁液を、窒素中にて130で14時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (3 × 30 mL) での抽出にかけた。有機層を5%のLiCl (2 × 25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。濾過し、シリカのカラムクロマトグラフィー (9：1のジクロロメタン / アセトンから7：3のジクロロメタン / アセトン) にか

40

50

けて、77 mg (29%) の 1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - L - ソルボースエチレングリコールアセタールをオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.70 (s, 1 H)、8.00 (d, 1 H)、7.61 (d, 1 H)、7.52 (dd, 1 H)、7.31 (s, 1 H)、7.14 (s, 1 H)、7.00 (s, 1 H)、4.98 (m, 1 H)、4.86 (d, 1 H)、4.42 (d, 1 H)、4.32 ~ 4.23 (m, 2 H)、4.10 ~ 4.05 (m, 4 H)、4.00 (s, 3 H)、3.86 (d, 1 H)、3.78 (d, 1 H) ; C₂₃H₂₁N₃O₆BrCl の MS (EI) : 550 (MH⁺)。

【 0 2 0 3 】

(実施例 3)

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - デオキシ - 5 - メチリデン - D - キシロ - ヘキシトール :

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - D - アラビノ - ヘキシトール : 1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - アラビノ - ヘキシトール (329 mg、1.34 ミリモル) のメタノール (10 mL) 溶液に、50% の水酸化ナトリウム水溶液 (95 mg、1.19 ミリモル) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。4 M の 1, 4 - ジオキサソ中塩化水素で中和した後、濃縮し、シリカの (1 : 1 のヘキサソ / 酢酸エチル) にかけて、141 mg (74%) の 1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - D - アラビノ - ヘキシトールを無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz ; CDCl₃) : 5.37 (m, 1 H)、5.20 (m, 1 H)、4.80 (m, 1 H)、4.54 (m, 2 H)、4.43 (m, 1 H)、4.26 (m, 1 H)、3.95 (dd, 1 H)、3.54 (dd, 1 H)、2.70 (d, 1 H)。

【 0 2 0 4 】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - アラビノ - ヘキシトール : 1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - D - アラビノ - ヘキシトール (135 mg、0.95 ミリモル) およびトリエチルアミン (288 mg、2.85 ミリモル) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、窒素中にて 0 で塩化メタンスルホニル (222 mg、1.94 ミリモル) を加えた。溶液を室温に温め、18 時間攪拌した。ジクロロメタン (50 mL) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 25 mL)、水 (25 mL)、およびブライン (25 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、213 mg (72%) の 1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - アラビノ - ヘキシトールが黄色の油として得られた。¹H NMR (400 MHz ; CDCl₃) : 5.40 (m, 1 H)、5.23 (m, 1 H)、5.04 (m, 1 H)、4.85 (m, 1 H)、4.73 (t, 1 H)、4.58 (m, 1 H)、4.41 (m, 1 H)、4.08 (dd, 1 H)、3.86 (dd, 1 H)、3.14 (s, 3 H)。

【 0 2 0 5 】

1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 5 - デオキシ - 5 - メチリデン - D - キシロ - ヘキシトール : 4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (425 mg、0.86 ミリモル)、1, 4:3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - アラビノ - ヘキシトール (208 mg、0.94 ミリモル)、および炭酸カリウム (594 mg、4.30 ミリモル) の DMF (10 mL) 中懸濁液を、窒素中にて 130 で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (3 x 30 mL) での抽出にかけた。有機層を 5% の LiCl (2 x 25 mL) およびブライン

10

20

30

40

50

(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、濃縮した。シリカのカラムクロマトグラフィー(97:3のジクロロメタン/メタノール)にかけると、234 mg (54%)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-5-メチリデン-D-キシロ-ヘキシトールが黄色の固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.70 (s, 1H)、8.01 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.51 (dd, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.01 (s, 1H)、5.42 (m, 1H)、5.23 (m, 1H)、5.04 (d, 1H)、4.97 (t, 1H)、4.74 (d, 1H)、4.55 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、4.22 (m, 2H)、4.01 (s, 3H); C₂₂H₁₉N₃O₄BrClのMS(EI): 504 (MH⁺)。 10

【0206】

(実施例4)

メチル=3, 6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-L-イドフラノシド

1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-(D)-グルシトール(4.32 g, 17.3ミリモル)、トリエチルアミン(4.91 mL, 35.3ミリモル)、および4-ジメチルアミノピリジン(0.63 g, 5.2ミリモル)の10~15のジクロロメタン(50 mL)中混合物に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(3.48 mL, 20.7ミリモル)を10分間かけて滴下し、得られる混合物をこの温度で3時間攪拌した。混合物を100 mLの氷水中に注ぎ、ジクロロメタン(3×50 mL)での抽出にかけた。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。粗製の濾液をトルエン(50 mL)に懸濁させた後、1,8-ジアザビシクロ[4,5,0]ウンデカ-7-エン(5.25 mL, 34.6ミリモル)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、分配し、次いで水性部分をジクロロメタン(3×50 mL)での抽出にかけた。有機部分を合わせてブラインで洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5~20%の酢酸エチル-ヘキサン)によって精製して、1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-アラビノ-ヘキサ-1-エニトールを白色の固体3.10 gとして収率77%で得た。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 8.08~8.06 (m, 2H)、7.61~7.57 (m, 1H)、7.56~7.43 (m, 2H)、6.62~6.61 (d, 1H)、5.48~5.46 (m, 1H)、5.32~5.26 (m, 1H)、5.13~5.10 (m, 2H)、4.18~4.14 (tr, 1H)、3.61~3.56 (tr, 1H)。 20

【0207】

メチル=3, 6-アンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-グルコフラノシド: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-アラビノ-ヘキサ-1-エニトール(1.00 g, 4.3ミリモル)の4のメタノール(17 mL)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(85%、1.35 g、8.6ミリモル)を加え、得られる混合物を穏やかに室温に温め、18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン(50 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、25~60%の酢酸エチル-ヘキサン)によって精製して、メチル=3, 6-アンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-グルコフラノシドを白色の固体1.03 gとして収率83%で得た。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 8.11~8.08 (d, 2H)、7.61~7.56 (tr, 1H)、7.48~7.44 (m, 2H)、5.24~5.17 (m, 2H)、4.96 (s, 1H)、4.57~4.56 (d, 1H)、4.27 (s, 1H)、4.22~4.18 (dd 40 50

, 1 H)、4.08 ~ 4.04 (dd, 1 H) 3.36 (s, 3 H)。

【0208】

メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - グルコフラノシド : メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - グルコフラノシド (1.03 g、3.7ミリモル)、酸化銀 (I) (0.85 g、3.7ミリモル)、およびヨウ化メチル (0.34 mL、5.5ミリモル) の DMF (2 mL) 中混合物を 60 で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、セライトで濾過し、シリカゲル (10 g) に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 ~ 30% の酢酸エチル - ヘキサン) によって精製して、メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - グルコフラノシドを無色の油 0.82 g として収率 76% で得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 8.11 ~ 8.09 (d, 2 H)、7.60 ~ 7.56 (m, 1 H)、7.46 ~ 7.44 (m, 2 H)、5.24 ~ 5.20 (m, 1 H)、5.18 ~ 5.09 (tr, 1 H)、4.99 (s, 1 H)、4.61 ~ 4.60 (d, 1 H)、4.21 ~ 4.17 (tr, 1 H)、4.08 ~ 4.03 (tr, 1 H)、3.81 (s, 1 H)、3.40 (s, 3 H)、3.57 (s, 3 H)。

10

【0209】

メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - D - グルコフラノシド : メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - D - グルコフラノシド (820 mg、3.1ミリモル) および 50% の水酸化ナトリウム (248 mg、3.1ミリモル) のメタノール (10 mL) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。材料をシリカゲル (5 g) に吸着させ、短いカラム (15% のヘキサン中酢酸エチルから 5% の酢酸中メタノール) に通して、メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - D - グルコフラノシドを無色の油 420 mg として収率 85% で得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 5.04 (s, 1 H)、5.84 ~ 5.81 (tr, 1 H)、4.44 ~ 4.42 (tr, 1 H)、4.25 ~ 4.19 (m, 1 H)、3.85 ~ 3.75 (m, 1 H)、3.49 (s, 3 H)、3.43 (s, 3 H)、2.75 ~ 2.72 (d, 1 H)。

20

【0210】

メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - L - グルコフラノシド : メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - D - グルコフラノシド (420 mg、2.6ミリモル) を 0 でジクロロメタン (10 mL) およびピロリジン (0.36 mL、3.7ミリモル) に溶解させた。塩化メタンスルホニル (0.14 mL、3.1ミリモル) を加え、得られる混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルコフラノシドを無色の油 669 mg として収率 95% で得、これをそれ以上精製せずに使用した。

30

【0211】

メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 2 - O - メチル - L - イドフラノシド : メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルコフラノシド (314 mg、1.1ミリモル) を DMF (3 mL) に溶解させた。この溶液に、炭酸カリウム (404 mg、2.9ミリモル) および 4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - メチルオキシ - 7 - ヒドロキシキナゾリントリフルオロ酢酸塩 (280 mg、0.59ミリモル) を加えた。得られる混合物を 135 で 18 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 1 の酢酸エチル : ヘキサン中 2 ~ 7% のメタノール) によって精製して、メチル = 3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 -

40

50

ブromo - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 2 - O - メチル - - L - イドフラノシドを白色の固体 181 mg として収率 28 % で得た。¹H NMR (400 MHz; メタノール - d₄) : 8.75 (s, 1H)、8.04 ~ 8.06 (d, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.78 ~ 7.75 (d, 1H)、7.64 ~ 7.61 (d, 1H)、7.35 (s, 1H)、5.16 ~ 5.14 (d, 1H)、5.02 (s, 1H)、4.89 (br, 1H)、4.69 ~ 4.68 (d, 1H) 4.46 ~ 4.42 (dd, 1H)、4.09 (br, 1H)、4.06 (s, 3H)、3.69 (s, 1H)、3.48 (s, 3H)、3.42 (s, 3H); C₂₃H₂₃BrClN₃O₆ の MS (EI) : 551.88 (MH⁺)。

【0212】

(実施例 6)

3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブromo - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - - D - イドフラノース

3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース : 3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース (1.00 g)、2, 2 - ジメトキシプロパン (0.63 mL)、p - トルエンスルホン酸 (20 mg)、およびベンゼン (10 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、次いでシリカゲル (10 g) に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 ~ 35 % のヘキサン中酢酸エチル) によって精製して、3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノースを無色の油 0.85 g として収率 74 % で得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 8.08 ~ 8.06 (d, 2H)、7.59 ~ 7.56 (tr, 1H)、7.46 ~ 7.42 (m, 2H)、5.99 ~ 5.98 (d, 1H)、5.35 ~ 5.31 (tr, 1H)、5.10 ~ 5.08 (d, 1H)、4.66 ~ 4.65 (d, 1H)、4.61 ~ 4.60 (d, 1H)、4.20 ~ 4.16 (dd, 1H)、3.91 ~ 3.74 (tr, 1H), 1.50 (s, 3H)、1.34 (s, 3H)。

【0213】

3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (メチルスルホニル) - - L - グルコフラノース : 3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース (850 mg) および 50 % の水酸化ナトリウム (111 mg) のメタノール (10 mL) 溶液を室温で 30 分間攪拌した。次いで、混合物をシリカゲル (5 g) に吸着させ、短いカラム (15 % のヘキサン中酢酸エチルから 5 % の酢酸エチル中エタノール) に通し、アルコール中間体 390 mg、収率 70 % を直ちに次のステップで使用した。アルコールを 0 のジクロロメタン (10 mL) およびピリジン (0.32 mL) に溶解させた。塩化メタンスルホニル (0.12 mL) を加え、得られる混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (メチルスルホニル) - - L - グルコフラノースを無色の油 485 mg として収率 90 % で得、これを直ちに次のステップで使用した。

【0214】

3, 6 - アンヒドロ - 5 - O - [4 - [(4 - ブromo - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - - D - イドフラノース : 3, 6 - アンヒドロ - 1, 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (メチルスルホニル) - - L - グルコフラノース (85 mg、0.30 ミリモル) を DMF (3 mL) に溶解させた。この溶液に、炭酸カリウム (168 mg、1.21 ミリモル) および 4 - [(4 - ブromo - 3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - メチルオキシ - 7 - ヒドロキシキナゾリントリフルオロ酢酸 (145 mg、0.30 ミリモ

10

20

30

40

50

ル)を加えた。得られる混合物を135℃で18時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1の酢酸エチル:ヘキサン中2~7%のメタノール)によって精製して、3,6-アンヒドロ-5-O-[4-[(4-ブromo-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-D-イドフラノース121 mgを白色の固体として収率77%で得た。¹H NMR(400 MHz;メタノール-d₄):8.48(s,1H)、8.17~8.16(d,1H)、7.76(s,1H)、7.70~7.61(m,2H)、7.19(s,1H)、5.95~5.94(d,1H)、5.18~5.17(d,1H)、4.93~4.91(m,1H)、4.70~4.62(m,2H)、4.28~4.22(dd,1H)、4.08~4.06(d,1H)、4.03(s,3H)、1.44(s,3H)、1.32(s,3H);C₂₄H₂₃BrClN₃O₆のMS(EI):563.83(MH⁺)。

【0215】

(実施例7)

(3S,8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジンおよび(3R,8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン

0のエピクロロヒドリン(47 mL、600ミリモル)に(S)-(+)-プロピノール(6.00 g、59.3ミリモル)を加えた。溶液を40℃で0.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残りの油を氷浴中で冷却し、攪拌しながら濃硫酸(18 mL)を滴下した。混合物を170~180℃で1.5時間加熱し、氷(300 mL)中に注ぎ、次いで炭酸ナトリウムを用いてpH約8に塩基性化した。混合物を酢酸エチル/ヘキサンで分配し、濾過した。濾液を分離し、水性部分を酢酸エチルでの抽出に2回かけた。有機部分を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油を得、これをカラムクロマトグラフィー(極性の弱い方の生成物に対して酢酸エチル、次いで30%の酢酸エチル中メタノール)によって精製した。(3S,8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン(極性の弱い方の生成物)(1.87 g、10.7ミリモル、収率18%):¹H NMR(400 MHz,CDCl₃):4.06(dd,1H)、3.79~3.71(m,1H)、3.60~3.48(m,2H)、3.36(dd,1H)、3.15(dd,1H)、3.13~3.06(m,1H)、2.21~2.01(m,3H)、1.90~1.68(m,3H)、1.39~1.24(m,1H);C₈H₁₄NOClのMS(EI):176(MH⁺)。(3R,8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン(1.54 g、8.77 mmol,15% yield):¹H NMR(400 MHz,CDCl₃):3.94~3.77(m,4H)、3.55(dd,1H)、3.02~2.93(m,2H)、2.45(dd,1H)、2.29~2.15(m,2H)、1.88~1.64(m,3H)、1.49~1.38(m,1H);C₈H₁₄NOClのMS(EI):176(MH⁺)。

【0216】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の出発材料を代わりに使用して、以下の試薬を調製した。

【0217】

(3S,8aR)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン:¹H NMR(400 MHz,CDCl₃):4.05(dd,1H)、3.79~3.70(m,1H)、3.61~3.48(m,2H)、3.35(dd,1H)、3.15(dd,1H)、3.13~3.07(m,1H)、2.21~2.01(m,3H)、1.89~1.67(m,3H)、1.39~1.25(m,1H);C₈H₁₄NOClのMS(EI):176(MH⁺)。

【0218】

10

20

30

40

50

(3S, 8aR) - 3 - (クロロメチル)ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 3.93 ~ 3.77 (m, 4H)、3.55 (dd, 1H)、3.02 ~ 2.93 (m, 2H)、2.45 (dd, 1H)、2.30 ~ 2.15 (m, 2H)、1.88 ~ 1.64 (m, 3H)、1.49 ~ 1.37 (m, 1H); $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$ のMS (EI): 176 (MH^+)。

【0219】

(実施例8)

N - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 10

N - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: (3S, 8aS) - 3 - (クロロメチル)ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン (115 mg、0.655ミリモル) および 4 - [(4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸塩 (347 mg、0.655ミリモル) をジメチルアセトアミド (0.8 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (452 mg、3.28ミリモル) を加えた。混合物を130 で36時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、混合物を酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけ、有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - エタノール1:1) によって精製した。精製した材料をエタノールに溶解させ、HClの1, 4 - ジオキサン中4M溶液 (0.25 mL) で処理し、混合物を真空中で濃縮した。残渣を水に溶解させ、凍結乾燥して、N - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩を褐色の固体 (131 mg、0.222ミリモル、収率34%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 - DMSO): 11.9 ~ 11.5 (m, 2H)、8.79 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、4.47 ~ 4.25 (m, 4H)、4.03 (s, 3H) 3.96 ~ 3.00 (m, 6H)、2.18 ~ 1.88 (m, 3H)、1.73 ~ 1.57 (m, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2\text{Br}$ のMS (EI): 553 (MH^+)。 20

【0220】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または代わりに別の試薬を使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0221】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 - DMSO): 11.5 ~ 11.2 (m, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.79 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.37 (s, 1H)、4.45 ~ 4.24 (m, 4H)、4.03 (s, 3H) 3.93 ~ 3.00 (m, 6H)、2.20 ~ 1.90 (m, 3H)、1.74 ~ 1.56 (m, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2$ のMS (EI): 475 (MH^+)。 40

【0222】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3R, 8aR) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 - DMSO): 11.6 ~ 11.3 (m, 2H)、8.86 (s, 1H)、8.32 (s, 1H) 50

、 8.14 (s, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.35 (s, 1H)、4.45~4.25 (m, 4H)、4.03 (s, 3H) 3.96~2.98 (m, 6H)、2.19~1.89 (m, 3H)、1.72~1.57 (m, 1H); $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ のMS (EI): 475 (MH⁺)。

【0223】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-{[(3R,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.6~11.4 (m, 2H)、8.89 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.84 (dd, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.40 (s, 1H)、4.32 (d, 2H)、4.23~4.15 (m, 1H)、4.09~3.95 (m, 2H)、4.05 (s, 3H)、3.70~3.03 (m, 5H)、2.14~2.04 (m, 4H); $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ のMS (EI): 475 (MH⁺)。

10

【0224】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-{[(3S,8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.7~11.5 (m, 2H)、8.90 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.86 (dd, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.31 (d, 2H)、4.24~4.16 (m, 1H)、4.09~3.95 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)、3.69~3.04 (m, 5H)、2.14~2.03 (m, 4H); $C_{23}H_{24}N_4O_3Cl_2$ のMS (EI): 475 (MH⁺)。

20

【0225】

(実施例9)

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

酢酸(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル:(3S,8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン(2.30g、13.1ミリモル)および酢酸カリウム(12.8g、131ミリモル)をジメチルホルムアミド(25mL)に加え140 で20時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機部分を水で2回、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、酢酸(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチルを褐色の油(2.53g、12.7ミリモル、収率97%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.14~4.02 (m, 3H)、3.81~3.72 (m, 1H)、3.37~3.31 (m, 1H)、3.09 (dt, 1H)、3.00 (dd, 1H)、2.21~2.00 (m, 3H)、2.10 (s, 3H)、1.90~1.67 (m, 3H)、1.39~1.24 (m, 1H); $C_{10}H_{17}NO_3$ のMS (EI): 200 (MH⁺)。

30

40

【0226】

酢酸(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメタノール:(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル(2.36g、11.9ミリモル)をナトリウムメトキシド(25重量%のメタノール溶液、2.7mL)で0.5時間かけて処理した。混合物を氷浴中で冷却し、HClの1,4-ジオキササン中4M溶液(3mL、12.0ミリモル)をゆっくりと加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して懸濁液を得、これをジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、(

50

3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメタノールを褐色の油 (1 . 9 3 g 、 収率 > 1 0 0 %) として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 4 . 0 5 (d d , 1 H) 、 3 . 7 3 ~ 3 . 6 5 (m , 2 H) 、 3 . 6 2 ~ 3 . 5 6 (m , 1 H) 、 3 . 3 9 ~ 3 . 3 4 (m , 1 H) 、 3 . 1 0 (d t , 1 H) 、 3 . 0 0 ~ 2 . 9 5 (m , 1 H) 、 2 . 2 4 ~ 1 . 9 8 (m , 4 H) 、 1 . 9 7 ~ 1 . 7 0 (m , 3 H) 、 1 . 4 4 ~ 1 . 2 8 (m , 1 H) ; C ₈ H ₁₅ N O ₂ の MS (E I) : 1 5 8 (M H ⁺) 。

【 0 2 2 7 】

メタンスルホン酸 (3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチル : (3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメタノール (1 . 0 0 g 、 6 . 3 7 ミリモル) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶解させ、トリエチルアミン (2 . 4 m L 、 1 7 . 3 ミリモル) を 0 で加えた後、塩化メタンスルホニル (0 . 9 3 m L 、 1 2 . 0 ミリモル) を滴下した。溶液を室温に温め、1 . 2 5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分配した。有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水性部分を合わせて酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メタンスルホン酸 (3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチルを橙褐色の油 (1 . 2 0 g 、 5 . 1 ミリモル、収率 8 0 %) として得た。C ₉ H ₁₇ N O ₄ S の MS (E I) : 2 3 6 (M H ⁺) 。

【 0 2 2 8 】

N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : 4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸塩 (3 0 7 m g 、 0 . 6 5 5 ミリモル) をジメチルホルムアミド (1 m L) に溶解させ、炭酸カリウム (4 5 2 m g 、 3 . 2 8 ミリモル) を加えた後、メタンスルホン酸 (3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチル (2 5 0 m g 、 1 . 0 6 ミリモル) を加えた。混合物を 7 0 で 4 1 時間攪拌し、次いで酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、橙色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - エタノール 1 : 1) によって精製した。精製した材料をメタノールに溶解させ、H C l の 1 , 4 - ジオキサン中 4 M 溶液 (0 . 1 m L) で処理し、混合物を真空中で濃縮して、N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩を淡黄色の固体 (6 6 m g 、 0 . 1 2 5 ミリモル、収率 1 9 %) として得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) : 1 1 . 9 ~ 1 1 . 5 (m , 2 H) 、 8 . 8 3 (s , 1 H) 、 8 . 3 9 ~ 8 . 3 5 (m , 1 H) 、 7 . 6 9 (d d , 1 H) 、 7 . 6 2 (d d , 1 H) 、 7 . 4 3 (s , 1 H) 、 4 . 4 8 ~ 4 . 2 4 (m , 4 H) 、 4 . 0 4 (s , 3 H) 、 3 . 9 7 ~ 3 . 8 5 (m , 1 H) 、 3 . 7 8 ~ 2 . 9 6 (m , 5 H) 、 2 . 1 7 ~ 1 . 9 0 (m , 3 H) 、 1 . 7 2 ~ 1 . 5 8 (m , 1 H) ; C ₂₃ H ₂₃ N ₄ O ₃ F C l ₂ の MS (E I) : 4 9 3 (M H ⁺) 。

【 0 2 2 9 】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【 0 2 3 0 】

N - (3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - { [(3 S , 8 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - イルメチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ¹ H NMR (4 0 0 M H z

, d₆-DMSO) : 11.9 ~ 11.6 (m, 2H)、8.84 (s, 1H)、8.41 ~ 8.37 (m, 1H)、7.67 ~ 7.60 (m, 1H)、7.51 (dt, 1H)、7.41 (s, 1H)、4.48 ~ 4.24 (m, 4H)、4.04 (s, 3H)、3.97 ~ 3.86 (m, 1H)、3.80 ~ 2.96 (m, 5H)、2.18 ~ 1.90 (m, 3H)、1.72 ~ 1.59 (m, 1H); C₂₃H₂₃N₄O₃F₂ClのMS (EI) : 477 (MH⁺)。

【0231】

N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.70 (s, 1H)、8.49 (dd, 1H)、7.49 (dd, 1H)、7.29 (s, 1H)、6.98 (s, 1H)、4.25 (dd, 1H)、4.17 (dd, 1H)、4.13 ~ 4.06 (m, 2H)、4.03 (s, 3H)、3.46 ~ 3.38 (m, 1H)、3.20 (dd, 1H)、3.14 (dt, 1H, 2.28 ~ 2.17 (m, 2H, 2.17 ~ 2.07 (m, 1H)、1.90 ~ 1.71 (m, 3H)、1.42 ~ 1.30 (m, 1H); C₂₃H₂₃N₄O₃FCIBrのMS (EI) : 537 (MH⁺)。

10

【0232】

N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.91 (d, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.29 ~ 7.26 (m, 2H)、6.94 (s, 1H)、4.24 (dd, 1H)、4.16 (dd, 1H)、4.11 ~ 4.04 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、3.44 ~ 3.38 (m, 1H)、3.19 (dd, 1H)、3.13 (dt, 1H)、2.28 ~ 2.17 (m, 2H)、2.16 ~ 2.07 (m, 1H)、1.91 ~ 1.69 (m, 3H, 1.42 ~ 1.30 (m, 1H); C₂₃H₂₃N₄O₃FCl₂のMS (EI) : 493 (MH⁺)。

20

【0233】

N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.95 (d, 1H)、8.72 (s, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.28 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、4.24 (dd, 1H)、4.15 (dd, 1H)、4.12 ~ 4.04 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、3.44 ~ 3.37 (m, 1H)、3.19 (dd, 1H)、3.13 (dt, 1H)、2.27 ~ 2.16 (m, 2H)、2.16 ~ 2.06 (m, 1H)、1.90 ~ 1.69 (m, 3H)、1.42 ~ 1.28 (m, 1H); C₂₃H₂₃N₄O₃FCIBrのMS (EI) : 537 (MH⁺)。

30

【0234】

(実施例10)

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン
水素化リチウムアルミニウム(1Mのテトラヒドロフラン溶液、33 mL、33ミリモル)をテトラヒドロフラン(50 mL)に懸濁させた0の懸濁液に、オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメタノール: オクタヒドロ-2H-キノゾリン-3-カルボン酸エチル(2.35 g、11.1ミリモル)を滴下した。反応液を室温で3時間攪拌した。混合物を氷浴中で冷却し、酢酸エチル(6 mL)をゆっくりと加えた後、水(1.25 mL)、15%の水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)、および水(1.25 mL)をゆっくりと加えた。混合物をセライトパッドで濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、完全に乾燥させて、オクタヒドロ-2H-キノリジン-3-イルメタノールを黄

40

50

色の油 (1 . 6 6 g、9 . 8 2 ミリモル、収率 8 8 %) とし得た。C₁₀H₁₉NO の MS (EI) : 1 7 0 (MH⁺)。

【 0 2 3 5 】

メタンスルホン酸オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチル : オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメタノール (6 0 0 m g、3 . 5 5 ミリモル) をジクロロメタン (8 m L) に溶解させ、トリエチルアミン (1 . 5 m L、1 0 . 8 ミリモル) を 0 で加えた後、塩化メタンスルホニル (0 . 5 6 m L、7 . 1 6 ミリモル) を滴下した。溶液を室温に温め、1 . 2 5 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メタンスルホン酸オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチルを橙色の油 (7 9 6 m g、3 . 2 2 ミリモル、収率 9 1 %) とし得た。C₁₁H₂₁NO₃S の MS (EI) : 2 4 8 (MH⁺)。

10

【 0 2 3 6 】

N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミン : 4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール塩酸塩 (4 6 9 m g、1 . 2 0 ミリモル) をジメチルホルムアミド (1 m L) に溶解させ、炭酸カリウム (8 2 8 m g、6 . 0 0 ミリモル) を加えた後、メタンスルホン酸オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチル (4 6 6 m g、1 . 8 9 ミリモル) の入ったジメチルホルムアミド (1 m L) を加えた。混合物を 7 0 で 3 8 時間攪拌し、次いで酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して褐色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (1 5 ~ 2 0 % のジクロロメタン中メタノール) によって精製した。精製した材料をメタノールから結晶化して、N - (3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(オクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 3 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミンをクリーム色の固体 (8 3 . 4 m g、0 . 1 6 5 ミリモル、収率 1 4 %) とし得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 6 9 (s , 1 H)、8 . 5 3 (t , 1 H)、7 . 3 4 (d d , 1 H)、7 . 2 8 ~ 7 . 2 2 (m , 1 H)、7 . 2 3 (s , 1 H)、6 . 9 8 (s , 1 H)、4 . 0 6 ~ 3 . 9 5 (m , 2 H)、4 . 0 2 (s , 3 H)、3 . 0 9 (d , 1 H)、2 . 8 7 (d , 1 H)、2 . 4 3 ~ 2 . 2 7 (m , 1 H)、2 . 1 0 ~ 1 . 9 7 (m , 1 H)、1 . 9 5 ~ 1 . 8 4 (m , 2 H)、1 . 8 0 ~ 1 . 5 2 (m , 5 H)、1 . 4 6 ~ 0 . 9 5 (m , 5 H) ; C₂₅H₂₇N₄O₂FCl₂ の MS (EI) : 5 0 5 (MH⁺)。

20

30

【 0 2 3 7 】

(実施例 1 1)

(3 S , 8 a S) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) - 2 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン

(3 S , 8 a S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン : 5 % のパラジウム担持炭素 (水中に 5 0 重量 %) の入ったメタノールに、1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル (3 . 5 0 g、1 0 . 4 ミリモル) のメタノール溶液を加え、4 0 p s i で 1 時間水素処理した。混合物を濾過し、濾液を短時間還流させ、次いで冷却し、真空中で濃縮して、(3 S , 8 a S) - 3 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オンを無色の固体 (1 . 5 0 g、8 . 8 3 ミリモル、収率 8 5 %) とし得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 7 . 2 8 ~ 7 . 2 2 (m , 1 H)、3 . 8 3 ~ 3 . 7 5 (m , 1 H)、3 . 6 9 (d d , 1 H)、3 . 5 6 (d d , 1 H)、3 . 3 1 (t , 1 H)、3 . 0 8 (d d , 1 H)、2 . 9 2 (d t , 1 H)、2 . 7 6 ~ 2 . 7 0 (m , 1 H)、2 . 6 6

40

50

(dd, 1H)、2.28~2.16(m, 1H)、2.02~1.73(m, 3H);
 $C_8H_{14}N_2O_2$ のMS(EI): 171(MH⁺)。

【0238】

(3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オン: (3S, 8aS)-3-(ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オン (1.49g、8.82ミリモル) のジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.45mL、17.6ミリモル) および 4-ジメチルアミノピリジン (90mg、0.882ミリモル) を加えた。溶液を氷浴中で冷却し、塩化t-ブチルジメチルシリル (2.66g、17.6ミリモル) を加えた。混合物を室温に温め、14時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出に2回かけた。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して淡褐色の固体を得、これを酢酸エチルで摩砕して、(3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オンをオフホワイトの固体 (1.74g、5.84ミリモル、収率66%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 6.09~5.90(m, 1H)、3.86~3.76(m, 1H)、3.63(dd, 1H)、3.44(dd, 1H)、3.25(t, 1H)、3.10(ddd, 1H)、2.98~2.90(m, 1H)、2.68~2.60(m, 1H)、2.52(dd, 1H)、2.28~2.18(m, 1H)、2.06~1.95(m, 1H)、1.93~1.74(m, 2H)、0.90(s, 9H)、0.07(s, 6H); $C_{14}H_{28}N_2O_2Si$ のMS(EI): 285(MH⁺)。

【0239】

(3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オン: (3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オン (1.51g、5.32ミリモル) の入ったジメチルホルムアミド (8mL) を、水素化ナトリウム (60重量%の油中分散液、213mg、5.32ミリモル) のジメチルホルムアミド (8mL) 中氷冷懸濁液に加えた。混合物を0℃で0.25時間攪拌し、ヨードメタン (0.332mL、5.32ミリモル) を滴下した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いで70℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オンを黄色の油 (1.552g、5.21ミリモル) として得、これをテトラヒドロフラン (20mL) に溶解させ、室温でフッ化テトラブチルアンモニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液、10.4mL、10.4ミリモル) で2時間かけて処理した。混合物を真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (10%のジクロロメタン中メタノール) によって精製して、(3S, 8aS)-3-(ヒドロキシメチル) - 2-メチルヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オンを黄色の油として得た (496mg、2.70ミリモル、(3S, 8aS)-3-({[(1, 1-ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オンの51%の収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.98~3.93(m, 1H)、3.86(dd, 1H)、3.61~3.55(m, 1H)、3.29~3.25(m, 1H)、3.09~3.03(m, 1H)、3.03~2.97(m, 1H)、3.02(s, 3H)、2.93(dd, 1H)、2.87~2.79(m, 1H)、2.32~2.21(m, 1H)、2.00~1.86(m, 2H)、1.83~1.64(m, 1H); $C_9H_{16}N_2O_2$ のMS(EI): 185(MH⁺)。

10

20

30

40

50

【0240】

(3S, 8aS) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) - 2 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン : (3S , 8aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン (505 mg , 2 . 74 ミリモル) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0 . 8 mL , 5 . 75 ミリモル) を 0 で加えた後、塩化メタンスルホン (0 . 45 mL , 5 . 81 ミリモル) を滴下した。溶液を室温に温め、1 . 25 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせてブラインで洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メタンスルホン酸 [(3S , 8aS) - 2 - メチル - 1 - オキソオクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] メチル (538 mg , 2 . 05 ミリモル、収率 75 %) を得た。4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール塩酸塩 (469 mg , 1 . 20 ミリモル) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (828 mg , 6 . 00 ミリモル) を加えた後、メタンスルホン酸 [(3S , 8aS) - 2 - メチル - 1 - オキソオクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] メチル (538 mg , 2 . 05 ミリモル) の入ったジメチルホルムアミド (1 mL) を加えた。混合物を 70 で 34 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とに分配した。水性部分を酢酸エチルでの抽出にかけた。有機部分を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して褐色の油を得、これをカラムクロマトグラフィー (6 ~ 8 % のジクロロメタン中メタノール) によって精製して、黄色の泡 (300 mg , 0 . 577 ミリモル、収率 48 %) を得た。この黄色の泡 (100 mg) をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - エタノール 1 : 1) によってさらに精製して、(3S , 8aS) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) - 2 - メチルヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オンを黄色の固体 (60 mg) として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 8 . 71 (s , 1H)、8 . 52 (dd , 1H)、7 . 36 ~ 7 . 32 (m , 2H)、7 . 01 (s , 1H)、4 . 49 (dd , 1H)、4 . 34 (dd , 1H)、4 . 03 (s , 3H)、3 . 90 ~ 3 . 84 (m , 1H)、3 . 47 (t , 1H)、3 . 13 (s , 3H)、3 . 05 (dd , 1H)、2 . 95 (dd , 1H)、2 . 93 ~ 2 . 83 (m , 2H)、2 . 29 ~ 2 . 19 (m , 1H)、2 . 03 ~ 1 . 84 (m , 2H)、1 . 83 ~ 1 . 70 (m , 1H) ; C₂₄H₂₄N₅O₃FCl₂ の MS (EI) : 520 (MH⁺)。

【0241】

(実施例 12)

(3S , 8aS) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2H) - オン

1 , 2 - ジデオキシ - 1 - [(2S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール : 2 - デオキシ - 2 - { [(フェニルメチルオキシ) カルボニル] アミノ } - D - グリセロ - ヘキソピラノース (5 . 0 g , 0 . 016 モル) のメタノール (500 mL) 溶液に、L - プロリンメチルエステル塩酸塩 (2 . 8 g , 0 . 022 モル) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 4 g , 0 . 054 モル) を加えた。溶液を 14 時間かけて 64 に加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮して、1 , 2 - ジデオキシ - 1 - [(2S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール (6 . 81 g , 100 %) を無色透明の油として得た。C₂₀H₃₁N₂O₈ の MS (EI) : 427 (MH⁺)。

10

20

30

40

50

【0242】

1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル : 1 , 2 - ジデオキシ - 1 - [(2 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール (6 . 8 1 g , 0 . 0 1 6 ミリモル) を水 (1 0 0 m L) 中に入れ、得られる溶液を 0 に冷却した。過ヨウ素酸ナトリウム (1 4 . 8 g , 0 . 0 6 9 モル) を水に溶解させたものを滴下し、得られる混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (3 × 1 0 0 m L) で分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール (2 0 0 m L) に溶かし、得られる溶液を 0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 8 g , 0 . 0 5 2 モル) を加え、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5 % のジクロロメタン中メタノール) によって精製して、1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル (4 . 9 g , 9 2 %) を白色の固体として得た。C₁₇H₂₅N₂O₅のMS(EI) : 337 (MH⁺)。 10

【0243】

1 - [(2 S) - 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル : 1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル (2 0 0 m g , 0 . 5 9 4 ミリモル) をジクロロメタン (5 M L) に溶解させた後、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 . 6 m g , 0 . 0 3 9 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 1 2 5 m L , 0 . 8 9 1 ミリモル) を加え、得られる混合物を 0 に冷却した。塩化メタンスルホニル (0 . 0 6 0 m L , 0 . 7 7 3 ミリモル) を滴下し、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1 - [(2 S) - 3 [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル (2 4 6 m g , 1 0 0 %) を無色透明の油として得た。C₁₈H₂₇N₂O₇SのMS(EI) : 415 (MH⁺)。 20 30

【0244】

(1 R) - 2 - [(2 S) - 3 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] シクロペンタンカルボン酸メチル : 4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 オール塩酸塩 (4 0 0 m g , 1 . 0 2 ミリモル) および 1 - [(2 S) - 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - プロリン酸メチル (6 0 3 m g , 1 . 4 5 ミリモル) を D M F (5 m L) に溶解させ、粉末炭酸カリウム (7 0 5 m g , 5 . 1 0 ミリモル) を加えた。混合物を 7 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (1 0 % のジクロロメタン中メタノール) によって精製して、(1 R) - 2 - [(2 S) - 3 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] シクロペンタンカルボン酸メチル (6 8 6 m g , 1 0 0 %) を黄色の油として得た。C₃₂H₃₂Cl₂FN₅O₆のMS(EI) : 672 (M⁺)。 40

【0245】

(3 S , 8 a S) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピ 50

ロ口 [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン : (1 R) - 2 - [(2 S) - 3 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] シクロペンタンカルボン酸メチル (6 8 6 m g 、 1 . 0 2 ミリモル) を氷酢酸 (3 m L) で希釈し、30重量%の酢酸中臭化水素 (2 m L) を加えた。得られる混合物を13時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。粗残渣をメタノール (5 m L) に溶かした後、粉末炭酸カリウム (7 0 0 m g 、 5 . 0 7 ミリモル) を室温で加えた。得られる混合物を7時間攪拌し、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (1 0 % のジクロロメタン中メタノール) によって精製して、標題化合物 (1 8 1 m g 、 3 5 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , d₄ - MeOH) : 8 . 3 4 (s , 1 H) 、 7 . 7 5 (s , 1 H) 、 7 . 7 6 ~ 7 . 5 5 (m , 1 H) 、 7 . 4 5 ~ 7 . 4 0 (d d , 1 H) 、 7 . 1 7 (s , 1 H) 、 4 . 3 0 ~ 4 . 2 5 (m , 1 H) 、 4 . 2 0 ~ 4 . 1 5 (m , 2 H) 、 4 . 0 3 (s , 3 H) 、 3 . 7 8 ~ 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 6 5 ~ 3 . 6 0 (m , 1 H) 、 3 . 5 5 ~ 3 . 5 0 (m , 1 H) 、 3 . 3 2 ~ 3 . 2 9 (m , 2 H) 、 3 . 0 0 ~ 2 . 9 5 (m , 2 H) 、 2 . 8 3 ~ 2 . 7 8 (m , 2 H) 、 2 . 2 5 ~ 2 . 1 5 (m , 2 H) ; C₂₃H₂₃Cl₂FN₅O₃ の MS (EI) : 5 0 7 (M H⁺) 。

10

【 0 2 4 6 】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

20

【 0 2 4 7 】

(3 S , 8 a R) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロピロ口 [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン : C₂₃H₂₃Cl₂FN₅O₃ : 5 0 7 (M H⁺) 。

【 0 2 4 8 】

(3 S , 8 a S) - 3 - ({ [4 - [(4 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - メチル) ヘキサヒドロピロ口 [1 , 2 - a] ピラジン - 1 - (2 H) - オン : ¹H NMR (4 0 0 M H z , d₄ - MeOH) : 8 . 3 6 (s , 1 H) 、 7 . 7 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 ~ 7 . 5 5 (m , 2 H) 、 7 . 1 8 (s , 1 H) 、 4 . 2 9 ~ 4 . 2 2 (m , 1 H) 、 4 . 1 9 ~ 4 . 1 4 (m , 1 H) 、 4 . 0 2 (s , 3 H) 、 3 . 9 9 ~ 3 . 9 2 (m , 1 H) 、 3 . 3 6 ~ 3 . 3 0 (m , 1 H) 、 3 . 3 2 ~ 3 . 9 0 (m , 2 H) 、 2 . 8 2 ~ 2 . 7 4 (m , 1 H) 、 2 . 2 6 ~ 2 . 1 0 (m , 1 H) 、 2 . 1 9 ~ 2 . 1 8 (m , 3 H) 、 1 . 3 0 ~ 1 . 2 0 (m , 2 H) 、 0 . 9 0 ~ 0 . 8 0 (m , 1 H) ; C₂₃H₂₃BrClN₅O₃ の MS (EI) : 5 5 1 (M H⁺) 。

30

【 0 2 4 9 】

(3 S , 9 a S) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (6 H) - オン : C₂₄H₂₅Cl₂FN₅O₃ : 5 2 1 (M H⁺) 。

40

【 0 2 5 0 】

(3 S , 9 a R) - 3 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 (6 H) - オン : C₂₄H₂₅Cl₂FN₅O₃ : 5 2 1 (M H⁺) 。

【 0 2 5 1 】

(実施例 1 3)

N - (4 - プロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ({ [(3 a R , 5 r , 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル }

50

オキシ) - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩

(3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : 窒素雰囲気中で、ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (T H F 中 1 M、4 2 m L、4 1 . 9 ミリモル) をテトラヒドロフラン (4 2 m L) で希釈し、氷浴で冷却した。純粋な 2, 3 - ジメチルブタ - 2 - エン (5 . 0 m L、4 1 . 9 ミリモル) を 0 . 2 5 時間かけて少量ずつ加え、溶液を 0 で 3 時間攪拌した。(3 a R, 6 a S) - 5 - メチリデンヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (1 . 9 8 g、8 . 8 8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液をゆっくりと加え、溶液を室温に温め、1 2 時間攪拌した。0 に冷却した後、1 0 % の水酸化ナトリウム水溶液 (1 7 m L、4 1 . 7 ミリモル) をゆっくりと加えた後、3 0 % の過酸化水素水 (1 3 m L、1 2 8 ミリモル) をゆっくりと加え、溶液を室温に温めた。真空中で溶媒を除去し、溶液を水とジエチルエーテルとに分配した。層を分離し、水層をさらに抽出 (3 × 5 0 m L のジエチルエーテル) にかけた。有機層を合わせて又種硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2 . 0 4 (9 5 %) の (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルを得、これを精製せずに使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l ₃) : 8 . 5 0 (広幅 s, 1 H)、3 . 6 6 ~ 3 . 4 6 (m, 3 H)、3 . 2 0 ~ 3 . 0 0 (m, 2 H)、2 . 7 0 ~ 2 . 5 9 (m, 2 H)、2 . 3 7 ~ 2 . 1 8 (m, 1 H)、2 . 0 4 (m, 1 H)、1 . 8 4 (広幅 s, 1 H)、1 . 7 0 ~ 1 . 5 5 (m, 1 H)、1 . 4 6 (s, 9 H)、1 . 1 7 (m, 1 H)、0 . 9 3 (m, 1 H)。

【 0 2 5 2 】

(3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ヘキサヒドロシクロ - ペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0 . 4 0 g、1 . 6 5 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 6 9 m L、4 . 9 5 ミリモル) を 2 0 m L のジクロロメタンに溶かした 0 の溶液に、塩化メタンスルホニル (0 . 2 m L、2 . 4 8 ミリモル) を滴下し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られる粗製混合物を 1 0 0 m L の酢酸エチルで希釈し、水 (3 0 m L)、1 M の水酸化ナトリウム水溶液、ブライン、1 M の塩酸水溶液、および再度ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られる (3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルをそれ以上精製せずに使用した。C₁₄H₂₅NO₅S の M S (E I) : 3 2 0 (M H ⁺)、2 6 4 (M - t B u)。

【 0 2 5 3 】

(3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 7 - イル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : 密閉反応管中で、4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (0 . 2 1 7 g、0 . 4 2 5 ミリモル)、(3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル)オキシ]メチル}ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0 . 1 6 3 g、0 . 5 1 0 ミリモル)、炭酸カリウム (0 . 2 9 0 g、2 . 1 2 ミリモル) の N, N - ジメチルアセトアミド (1 . 6 m L) 溶液を 9 0 で 1 2 時間加熱した。粗製反応混合物を 1 0 % の酢酸エチル中メタノール 1 0 0 M L で希釈し、水 (5 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (S i O ₂、3 : 1 のヘキサン : アセトン) にかけると、(3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 7 - イル]オキシ}メチル)ヘ

10

20

30

40

50

キサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボン酸1,1-ジメチルエチルが得られ、これをそのまま次のステップで使用した。C₂₈H₃₁N₄O₄FCIBrのMS(EI):623(MH⁺)。

【0254】

N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イルメチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン塩酸塩:(3*aR*,6*aS*)-5-({[4-[(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2(1*H*)-カルボン酸1,1-ジメチルエチル誘導体をメタノール(50mL)に溶かし、4.0Mのジオキサン中塩化水素(過剰量)で処理し、短時間加熱還流した。真空中で濃縮すると、N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イルメチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン塩酸塩が得られ、これをそのまま次のステップで使用した。¹H NMR(400MHz, d₄-MeOH):8.70(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.68(d, 1H)、7.49(t, 1H)、7.28(s, 1H)、4.25(m, 2H)、4.08(s, 3H)、3.57(m, 1H)、3.02(m, 4H)、2.80~2.60(m, 2H)、2.35(m, 1H)、1.89(m, 4H)、1.40(m, 1)。C₂₃H₂₃N₄O₂FCIBrのMS(EI):522(MH⁺)。

10

20

【0255】

N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩:N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イルメチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン塩酸塩をギ酸(3.0mL)中で可溶化し、37%のホルムアルデヒド水溶液(0.5mL, 2.55ミリモル)を加えた。溶液を12時間かけて95に加熱し、追加のホルムアルデヒド(1.0mL, 5.10ミリモル)を加えた。さらに12時間加熱した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、pH8になるまでBio-Rad AG1-X8樹脂の水酸化物イオン形で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、HPLC(逆相、水/アセトニトリル/0.1%のTFA)によって精製した。溶媒を除去した後、生成物をメタノールに溶かし、pH8になるまでBio-Rad AG1-X8樹脂の水酸化物イオン形で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、次いで新しいメタノールに溶かし、4.0Mのジオキサン中塩化水素(0.05mL)で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*,5*r*,6*aS*)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩54.1mg(24%)が得られた。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO):8.83(d, 1H)、8.33(s, 1H)、7.80(d, 1H)、7.56(t, 1H)、7.40(s, 1H)、4.16(m, 2)、4.01(s, 3H)、3.80~3.68(m, 1H)、3.05(m, 2H)、2.90~2.70(m, 5H)、2.34(m, 1H)、2.15(m, 2H)、1.75(m, 1H)、1.57(m, 2H)、1.35(m, 1H)。C₂₄H₂₅N₄O₂FCIBrのMS(EI):537(MH⁺)。

30

40

【0256】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0257】

N-(4-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*,5*r*

50

, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.83 (d, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.03 (d, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.41 (m, 1H)、4.16 (m, 2)、4.02 (s, 3H)、3.70 (m, 1H)、3.05 (m, 2H)、2.91~2.75 (m, 5H)、2.34 (m, 1H)、2.16 (m, 2H)、1.75 (m, 1H)、1.57 (m, 2H)、1.35 (m, 1H)。C₂₄H₂₅N₄O₂FC1BrのMS (EI): 537 (MH⁺)。

【0258】

N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ({ [(3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.81 (d, 1H)、8.39 (d, 1H)、7.61 (m, 1H)、7.47 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.17 (m, 2)、4.02 (s, 3H)、3.67 (m, 1H)、3.05 (m, 2H)、2.91~2.75 (m, 5H)、2.34 (m, 1H)、2.16 (m, 2H)、1.75 (m, 1H)、1.57 (m, 2H)、1.35 (m, 1H)。C₂₄H₂₅N₄O₂F₂ClのMS (EI): 475 (M⁺)。

【0259】

(実施例14)

N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ({ [(3 a R, 5 r, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩:

(3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル: 密閉反応管中で、4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (0.22 g、0.47ミリモル)、(3 a R, 6 a S) - 5 { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.16 g、0.51ミリモル)、K₂CO₃ (0.33 g、2.36ミリモル) の N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液を 90 で 12 時間加熱した。粗反応混合物を 10% の酢酸エチル中メタノール 100 mL で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 30 mL)、水 (1 × 30 mL)、およびブライン (1 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、3:2 のヘキサソ:アセトン) にかけると、(3 a R, 6 a S) - 5 ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルが得られ、これをそのまま次のステップで使用した。C₂₈H₃₁Cl₂FN₄O₄のMS (EI): 577、579 (MH⁺)。

【0260】

N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(3 a R, 5 r, 6 a S) - オクタヒドロシクロ - ペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ } キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: (3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルをメタノール (10 mL) に溶かし、4.0 M のジオキサン中塩化水素 (過剰量) で処理し、短時間加熱還流した。真空中で濃縮すると、N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [[(3 a R, 5 r, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル

10

20

30

40

50

]オキシ}キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩が得られた。 $C_{23}H_{23}Cl_2FN_4O_2$ のMS(EI): 477、479(MH⁺)。

【0261】

N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - {[(3aR, 5r, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ} キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩をギ酸 (5.0 mL) 中で可溶化し、3.7% のホルムアルデヒド水溶液 (1 mL) を加えた。溶液を 12 時間かけて 95 に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を 10% の酢酸エチル中メタノール混合物 (100 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 30 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、HPLC (逆相、水 / アセトニトリル / 0.1% TFA) によって精製した。溶媒を除去した後、生成物を 10% の酢酸エチル中メタノール (100 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 30 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでメタノールに溶かし、4.0 M のジオキサン中塩化水素 (1 当量) で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 78.3 mg (25%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO): 11.00 (bs, 1H)、8.36 (d, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.58 (s, 2H)、7.20 (d, 1H)、4.16 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.35 (bs, 3H)、2.50 (m, 2H)、2.21 (m, 3H)、2.03 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.12 (m, 2H)。C₂₄H₂₅Cl₂FN₄O₂ の MS (EI): 491、493 (MH⁺)。

【0262】

同一または類似の合成法を使用し、かつ / または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した:

【0263】

N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO): 10.9 (bs, 1H)、8.46 (d, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、4.18 (m, 2H)、4.01 (s, 3H)、3.33 (bs, 3H)、2.46 (m, 2H)、2.23 (s, 3H)、2.04 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.14 (m, 2H)。C₂₄H₂₅Cl₂FN₄O₂ の MS (EI): 491 (MH⁺)。

【0264】

N - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - メチルオクタヒドロシクロ - ペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO): 11.0 (bs, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.44 (t, 1H)、7.24 (s, 1H)、4.16 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.35 (bs, 3H)、2.50 (m, 2H)、2.18 (m, 3H)、2.03 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.12 (m, 2H)。C₂₄H₂₅BrCl₂N₄O₂ の MS (EI): 550、552 (MH⁺)。

【0265】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ルオクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩：¹H NMR(400MHz, *d*₆-DMSO)：10.98(*bs*, 1H)、8.88(*s*, 1H)、8.41(*s*, 1H)、8.20(*d*, 1H)、7.86(*d*, 1H)、7.75(*s*, 1H)、7.46(*s*, 1H)、4.08(*m*, 2H)、3.98(*s*, 3H)、3.28(*m*, 2H)、2.54(*m*, 2H)、2.20(*s, m*, 4H)、2.18(*m*, 2H)、1.62(*m*, 2H)、1.24(*m*, 2H)。C₂₄H₂₆Cl₂N₄O₂のMS(EI)：473(MH⁺)。

【0266】

(実施例15)

N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩：N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7{[(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イルメチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン臭化水素酸塩(0.1g、0.166ミリモル)、アセトン(0.024mL、0.332ミリモル)、および氷酢酸(5滴)のアセトニトリル：水(3：1)溶液を0℃に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(53.0mg、0.249ミリモル)を加えた。溶液を室温に温め、12時間攪拌した。追加の酢酸(5滴)、アセトン(0.30mL、6.54ミリモル)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.300g、1.42ミリモル)を12時間かけて少量ずつ加えた。真空中でアセトニトリルを除去し、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および10%の酢酸エチル中メタノールで希釈し、次いで層を分離した。水層を10%の酢酸エチル中メタノール(2×75mL)での抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、30~50%の勾配のクロロホルム中メタノール)にかけた後、濃縮し、メタノール中で4.0Mのジオキサン中塩化水素(0.05mL)で処理し、濃縮すると、N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩(75.7mg、収率76%)が得られた。¹H NMR(400MHz, *d*₄-MeOH)：8.69(*s*, 1H)、7.97(*s*, 1H)、7.67(*d*, 1H)、7.50(*t*, 1H)、7.28(*s*, 1H)、4.27(*d*, 2H)、4.07(*s*, 3H)、3.84~3.20(*m*, 4H)、3.01(*m*, 3H)、2.80(*m*, 1H)2.34(*m*, 3H)、1.52(*m*, 2H)、1.42(*dd*, 6H)；C₂₆H₂₉N₄O₂FCIBrのMS(EI)：565(MH⁺)。

【0267】

同じ合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物も調製した。

【0268】

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-2-(1-メチルエチル)オクタヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩：¹H NMR(400MHz, *d*₄-MeOH)：8.68(広幅 *s*, 1H)、7.98(広幅 *s*, 1H)、7.54(*m*, 3H)、7.32(広幅 *s*, 1H)、4.27(*d*, 2H)、4.07(*s*, 3H)、3.84~3.20(*m*, 4H)、3.01(*m*, 3H)、2.80(*m*, 1H)2.34(*m*, 3H)、1.93~1.75(*m*, 2H)、1.42

10

20

30

40

50

(*dd*, 6H); $C_{26}H_{29}N_4O_2FCl_2$ のMS (EI): 519 (MH^+).

【0269】

(実施例16)

N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- {[(3aR, 5r, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン臭化水素酸塩 (0.1g, 0.166ミリモル) およびアセトアルデヒド (0.010mL, 0.249ミリモル) の50%のテトラヒドロフラン中メタノール溶液を0 に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (THF中1M, 0.10mL, 0.200ミリモル) を加えた。溶液を室温に温め、1.5時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水と10%の酢酸エチル中メタノールとに分配した。層を分離し、水層を10%の酢酸エチル中メタノール (3×50mL) での抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、5~10%の勾配のクロロホルム中メタノール) にかけた後、メタノール中で4.0Mのジオキササン中塩化水素 (0.05mL) で処理し、濃縮すると、N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩 (37.5mg, 収率36%) が得られた。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): 8.75 (*d*, 1H)、8.21 (広幅 *s*, 1H)、7.75 (*d*, 3H)、7.54 (*t*, 1H)、7.34 (*m*, 1H)、7.12 (*d*, 1H)、4.16 (*d*, 2H)、4.00 (*s*, 3H)、3.75 (*m*, 1H)、3.11~2.65 (*m*, 3H)、2.40 (*m*, 1H)、2.15 (*m*, 2H)、1.61 (*m*, 2H)、1.26 (*m*, 5); $C_{25}H_{27}N_4O_2FClBr$ のMS (EI): 551 (MH^+).

【0270】

同じ合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0271】

N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[(3aR, 5r, 6aS)-2-(2-メチルプロピル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): 8.73 (*d*, 1H)、8.32 (広幅 *s*, 1H)、7.76 (*d*, 1H)、7.54 (*t*, 1H)、7.41 (*m*, 1H)、7.22 (*d*, 1H)、4.18 (*d*, 2H)、4.01 (*s*, 3H)、3.74 (*m*, 1H)、3.11 (*m*, 1H)、2.94 (*m*, 5H)、2.65 (*m*, 1H)、2.40 (*m*, 1H)、2.13 (*m*, 2H)、2.00 (*m*, 1H)、1.69 (*m*, 1H)、1.36 (*m*, 1H)、0.98 (*t*, 6H); $C_{27}H_{31}N_4O_2FClBr$ のMS (EI): 579 (MH^+).

【0272】

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-({[(3aR, 5r, 6aS)-2-エチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): 8.77 (*d*, 1H)、8.36 (広幅 *s*, 1H)、7.63 (*m*, 2H)、7.42 (*m*, 1H)、7.20 (*d*, 1H)、4.17 (*d*, 2H)、4.02 (*s*, 3H)、3.74 (*m*, 1H)、3.11~2.75 (*m*, 4H)、2.6

10

20

30

40

50

6 (m, 1H)、2.36 (m, 1H)、2.14 (m, 2H)、1.80 (m, 1H)、1.65 (m, 1H)、1.28 (m, 5H); $C_{25}H_{27}N_4O_2FCI_2$ のMS (EI): 505 (MH^+)。

【0273】

N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - (2 - メチルプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: 1H NMR (400MHz, d_6 - DMSO): 8.83 (d, 1H)、8.36 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.62 (t, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.30 (d, 1H)、4.18 (d, 2H)、4.01 (s, 3H)、3.75 (m, 1H)、3.11 (m, 1H)、2.95 (m, 5H)、2.67 (m, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.14 (m, 2H)、2.00 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.36 (m, 1H)、0.98 (t, 6H); $C_{27}H_{31}N_4O_2FCI_2$ のMS (EI): 533 (MH^+)。

【0274】

(実施例17)

(3aR, 5r, 6aS) - 5 - ({[4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸エチル塩酸塩

(3aR, 5r, 6aS) - 5 - ({[4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸エチル塩酸塩: N - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - {[(3aR, 5r, 6aS) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン臭化水素酸塩 (0.050g、0.0830ミリモル)、トリエチルアミン (0.046mL、0.0332ミリモル) の 2.0mL のジクロロメタン溶液を 0 冷却し、クロリド炭酸エチル (ethyl chloridocarbonate) (0.010mL、0.0913ミリモル) を加えた。溶液を低温で 0.5 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で失活させた。次いで、反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 75mL) での抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、5% のジクロロメタン中メタノール) にかけた後、メタノール中で 4.0M のジオキサン中塩化水素 (0.05mL) で処理し、濃縮すると、(3aR, 5r, 6aS) - 5 - ({[4 - [(4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } メチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸エチル塩酸塩 (27.7mg、収率53%) が得られた。 1H NMR (400MHz, d_4 - MeOH): 8.59 (s, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.41 (t, 1H)、7.12 (s, 1H)、4.14 (d, 2H)、4.11 (m, 2H)、4.09 (s, 3H)、3.45 (dd, 2H)、3.30 (dd, 2H)、2.67 (m, 2H)、2.58 (m, 1H)、2.12 (m, 2H)、1.74 (m, 1H)、1.36 (m, 2H)、1.18 (t, 3H); $C_{26}H_{27}N_4O_4FCI_2Br$ のMS (EI): 595 (MH^+)。

【0275】

同じ合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0276】

N - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({[(3aR, 5r, 6aS) - 2 - (メチルスルホニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル) オキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: 1H

NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.70 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.69 (d, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.23 (s, 1H)、4.24 (d, 2H)、4.18 (m, 2H)、4.09 (s, 3H)、3.45 (dd, 2H)、2.90 (s, 3H)、2.87 (m, 3H)、2.59 (m, 1H)、2.28 (m, 2H)、1.43 (m, 2H) ; $C_{24}H_{25}N_4O_4FSClBr$ の MS (EI) : 601 (MH^+)。

【0277】

7 - ({ [(3aR, 5r, 6aS) - 2 - アセチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] メチル } オキシ) - N - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン 塩酸塩 : 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.70 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.69 (d, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.28 (s, 1H)、4.14 (d, 2H)、4.25 (m, 2H)、4.08 (s, 3H)、3.31 (m, 1H)、3.02 (m, 4H)、2.78 (m, 2H)、2.36 (m, 1H)、1.93 (m, 3H)、1.43 (m, 2H) ; $C_{25}H_{25}N_4O_3FCIBr$ の MS (EI) : 565 (MH^+)。

10

【0278】

(実施例18)

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ [(3aR, 6aS) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] オキシ }) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン 塩酸塩 :

20

(3aR, 6aS) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : (3aR, 6aS) - 5 - オキソ - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.45 g, 2.00 ミリモル) を 10 mL のメタノールに溶かした 0 の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g, 4.00 ミリモル) を加え、反応混合物をその温度で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製混合物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、水 (30 mL)、1 M の塩酸水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(3aR, 6aS) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.44 g, 98%) を得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 4.08 (m, 1H)、3.40 (m, 2H)、3.30 (m, 2H)、2.50 (m, 2H)、1.98 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)、1.30 (m, 2H)。 $C_{12}H_{21}NO_3$ の MS (EI) : 228 (MH^+)。

30

【0279】

(3aR, 6aS) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : 1, 1 - ジメチルエチル (3aR, 6aS) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシラート (0.44 g, 1.94 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.81 mL, 5.81 ミリモル) を 10 mL のジクロロメタンに溶かした 0 の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.18 mL, 2.33 ミリモル) を滴下し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られる粗製混合物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、水 (30 mL)、ブライン、1 M の塩酸水溶液、および再度ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られる粗製の (3aR, 6aS) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチルをそれ以上精製せずに使用した。 $C_{13}H_{23}NO_5S$ の MS (EI) : 306 (MH^+)。

40

【0280】

(3aR, 6aS) - 5 - ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ }) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル : 密閉反応管中で、4 - [(3

50

, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (0.22 g、0.49 ミリモル)、(3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.15 g、0.45 ミリモル)、炭酸カリウム (0.34 g、2.50 ミリモル) の N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液を 90 で 12 時間加熱した。粗製反応混合物を 10% の酢酸エチル中メタノール 100 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 x 30 mL)、水 (1 x 30 mL)、およびブライン (1 x 30 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、3 : 2 のヘキサン : アセトン) にかけると、(3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ}) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.23 g、98%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 9.57 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.88 (dd, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.13 (s, 1H)、5.15 (m, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.42 (m, 2H)、3.36 (m, 2H)、2.80 (bs, 2H)、2.06 (m, 2H)、1.94 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)。C₂₇H₃₀Cl₂N₄O₄ の MS (EI) : 547 (MH⁺)。 10

【0281】

N - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(3 a R, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : (3 a R, 6 a S) - 5 - ({ [4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ}) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (0.23 g、0.42 ミリモル) をメタノール (10 mL) に溶かし、4.0 M のジオキサン中塩化水素 (過剰量) で処理し、短時間加熱還流した。真空中で濃縮すると、N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(3 a R, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (0.20 g、100%) が得られた。C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₂ の MS (EI) : 445 (MH⁺)。 20

【0282】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ [(3 a R, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : N - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(3 a R, 6 a S) - オクタヒドロシクロペンタ - [c] ピロール - 5 - イル] オキシ} キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (0.20 g、0.42 ミリモル) をギ酸 (5.0 mL) 中で可溶化し、37% のホルムアルデヒド水溶液 (1 mL) を加えた。溶液を 95 で 12 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を 10% の酢酸中メタノール混合物 (100 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 30 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (逆相、アセトニトリル / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。溶媒を除去した後、生成物を 10% の酢酸エチル中メタノール混合物 (100 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 30 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで生成物をメタノールに溶かし、4.0 M のヘキサン中塩化水素 (1 当量) で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ [(3 a R, 6 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル] } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 116 mg (56%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 11.05 (bs, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.84 (dd, 1H)、7.76 (s, 1H) 40

、7.48 (s, 1H)、5.30 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.35 (m, 2H)、2.90 (m, 2H)、2.24 (m, 5H)、2.10 (m, 2H)、1.24 (m, 2H)。C₂₃H₂₄Cl₂N₄O₂のMS(EI): 459、461 (MH⁺)。

【0283】

(実施例19)

N-(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン:(3R)-モルホリン-3-イルメタノール(4.21g、36.0ミリモル)の2-(クロロメチル)オキシラン(28.2mL、0.360モル)溶液を3時間かけて40℃に加熱し、次いで溶液を真空中で濃縮した。中間体を氷浴中で冷却し、30.0mLの濃硫酸で処理した。混合物を2時間かけて170℃に加熱し、次いで室温に冷ました。混合物を氷水中に注ぎ、固体の炭酸水素ナトリウムを、溶液が塩基性になるまで慎重に加えた。10%の酢酸エチル中メタノールを加え、二相性の混合物を濾過した。層を分離し、水層を抽出にかけた(10%の酢酸エチル中メタノール3×100mL)。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、2:5のヘキサン:酢酸エチル)にかけると、3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン2.44g(35%)が2種の分離されたジアステレオ異性体として得られた。

(3R, 9aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン:(0.886g、収率13%):¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.91 (m, 3H)、3.82 (m, 1H)、3.68 (dt, 1H)、3.61 (dd, 1H)、3.47 (dd, 1H)、3.35 (t, 1H)、3.19 (t, 1H)、2.80 (d, 1H)、2.54 (m, 2H)、2.40 (m, 2H); C₈H₁₄NO₂ClのMS(EI): 192 (MH⁺)。 (3S, 9aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン:(1.55g, 22% yield):¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.85 (m, 2H)、3.73 (m, 3H)、3.50 (m, 2H)、3.29 (t, 1H)、3.18 (t, 1H)、2.85 (dd, 1H)、2.64 (dd, 1H)、2.40 (m, 2H)、2.17 (t, 1H); C₈H₁₄NO₂ClのMS(EI): 192 (MH⁺)。

【0284】

酢酸ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル:(3R, 9aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン(1.97g、10.3ミリモル)および酢酸カリウム(10.1g、102ミリモル)のDMF(20.0mL)中懸濁液を140℃で16時間、次いで150℃でさらに12時間加熱した。反応混合物を水(250mL)と酢酸エチル(250mL)とに分配し、有機層を5%の塩化リチウム(2×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂、1:1のヘキサン:酢酸エチル、次いで100%の酢酸エチル)にかけると、酢酸ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル0.92g(42%)が黄色の油として得られた。前述の別個のジアステレオ異性体をこのステップで変換して、:酢酸(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル:¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 4.18 (dd, 1H)、4.00 (m, 1H)、3.80 (dd, 1H)、3.68 (dt, 1H)、3.60 (dd, 1H)、3.46 (m, 2H)、3.22 (t, 1H)、2.64 (dd, 1H)、2.53 (m, 2H)、2.43~2.35 (m, 2H)

、2.10 (s, 3H)、および酢酸(3S, 9aS)ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.09 (d, 2H)、3.90~3.82 (m, 2H)、3.75~3.64 (m, 3H)、3.27 (t, 1H)、3.18 (t, 1H)、2.69 (dd, 1H)、2.63 (m, 1H)、2.46~2.33 (m, 2H)、2.16 (t, 1H)、2.10 (s, 3H)。

【0285】

メタンスルホン酸(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル: 酢酸(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル(0.922g、4.28ミリモル)のメタノール(14.0mL)溶液に、室温で1.03mL(4.50ミリモル)のナトリウムメトキシド(メタノール中25重量%)を滴下した。5分後、4.0Mのジオキサン中塩化水素1.6mL(6.43ミリモル)を加えると、ピンク色の沈殿が生成した。溶液を真空中で濃縮し、ピンク色の固体を30.0mLのジクロロメタンに溶かした。このスラリーを氷浴中で冷却し、トリエチルアミン(3.0mL、21.5ミリモル)を加えた後、塩化メタンスルホニル(0.37mL、4.71ミリモル)を加えた。得られる黄色の溶液を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配し、水層を抽出にかけた(ジクロロメタン3×50mL)。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製のメタンスルホン酸(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチルを得、これを精製せずに次の反応にまわした。

【0286】

N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 密閉反応管中で、メタンスルホン酸(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル(0.215g、0.856ミリモル)、4-[(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オール塩酸塩(0.247g、0.570ミリモル)、および炭酸カリウム(0.400g、2.90ミリモル)のDMF(1.9mL)溶液を75℃で12時間、次いで90℃で12時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を10%の酢酸エチル中メタノールと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。層を分離し、水層を抽出にかけた(10%の酢酸エチル中メタノール3×50mL)。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をHPLC(逆相、アセトニトリル/水/0.1%TFA)によって精製した。溶媒を除去した後、生成物をメタノールに溶かし、pH8になるまでBio-Rad AG 1-X8樹脂(水酸化物イオン形)で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、次いでメタノールに溶かし、4.0Mのジオキサン中塩化水素(0.10mL)で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩32.1mg(10%)が得られた。 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{FClBr}$ のMS(EI): 554 (M^+)。

【0287】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0288】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル)オキシ]-6-(メチルオ

キシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : 8.90 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.19 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.32 (m, 2H)、4.04 (s, 3H)、4.00 ~ 3.62 (m, 4H); $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{B}$ のMS (EI) : 491 (MH⁺)。

【0289】

N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.71 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.58 ~ 7.52 (m, 2H)、7.33 (s, 1H)、4.50 (m, 1H)、4.44 (d, 2H)、4.17 ~ 3.94 (m, 4H)、4.09 (s, 3H)、3.82 ~ 3.59 (m, 5H)、3.54 ~ 3.37 (m, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}$ のMS (EI) : 509 (MH⁺)。

10

【0290】

N - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.71 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.69 (d, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.32 (s, 1H)、4.49 (m, 1H)、4.44 (m, 2H)、4.16 ~ 3.95 (m, 4H)、4.10 (s, 3H)、3.82 ~ 3.58 (m, 5H)、3.54 ~ 3.35 (m, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{BrClF}$ のMS (EI) : 553 (MH⁺)。

20

【0291】

N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{ClF}_2$ のMS (EI) : 493 (MH⁺)。

【0292】

N - (4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.73 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.33 (s, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.44 (d, 2H)、4.16 ~ 3.94 (m, 4H)、4.10 (s, 3H)、3.84 ~ 3.60 (m, 5H)、3.54 ~ 3.36 (m, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{ClF}_2$ のMS (EI) : 509 (MH⁺)。

30

【0293】

N - (4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) : 8.73 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.33 (s, 1H)、4.49 (m, 1H)、4.44 (d, 2H)、4.16 ~ 3.94 (m, 4H)、4.09 (s, 3H)、3.82 ~ 3.60 (m, 5H)、3.53 ~ 3.35 (m, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{BrClF}$ のMS (EI) : 553 (MH⁺)。

40

【0294】

N - (4 - ブロモ - 2, 3 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン - 3 - イルメチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ^1H NMR (

50

400 MHz, d_4 -MeOH): 8.67 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.34 (s, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.44 (d, 2H)、4.09 (s, 3H)、4.15~4.00 (m, 4H)、3.82~3.63 (m, 5H)、3.63~3.38 (m, 2H); $C_{23}H_{23}N_4O_4Cl_2Br$ のMS (EI): 570 (MH^+).

【0295】

N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-{[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: $C_{23}H_{23}N_4O_4Cl_2Br$ のMS (EI): 570 (MH^+).

10

【0296】

N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: $C_{23}H_{23}N_4O_4FCl_2$ のMS (EI): 509 (MH^+).

【0297】

N-(4-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: $C_{23}H_{23}N_4O_4FClBr$ のMS (EI): 554 (MH^+).

20

【0298】

N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-{[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH): 8.74 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.35 (広幅 s, 1H)、4.51 (m, 2H)、4.44 (m, 1H)、4.25~3.95 (m, 4H)、4.09 (s, 3H)、3.82~3.63 (m, 5H)、3.63~3.38 (m, 2H); $C_{23}H_{23}N_4O_4FCl_2$ のMS (EI): 509 (MH^+).

【0299】

N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-{[(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: $C_{23}H_{23}N_4O_4F_2Cl$ のMS (EI): 493 (MH^+).

30

【0300】

(実施例20)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(2-{[(3-endo)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]アミノ}エチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン

7-[(2-アミノエチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オールトリフルオロ酢酸(塩)(1.00g、2.15ミリモル)、(2-ブromoエチル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチル(0.480g、2.15ミリモル)、および炭酸カリウム(1.78g、12.9ミリモル)のN,N-ジメチルアセトアミド(2.2mL)溶液を2.5時間かけて100に加熱した。追加の0.23g(1.03ミリモル)の(2-ブromoエチル)カルバミン酸1,1-ジメチルエチルを加え、反応混合物を合計7時間かけてさらに100に加熱した。粗製反応混合物を水と酢酸エチルとに分配し、層を分離した。水層を酢酸エチル(3×100mL)での抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、3:2のヘキサン:ア

40

50

セトン) にかけると、N - B o c 生成物が得られ、次いでこれをメタノールに溶かし、加熱しながら 4 M のジオキサン中塩化水素で処理した。エチルエーテルで希釈すると、淡黄色の固体が沈殿し、これを濾過によって収集し、乾燥させて、0.761 g (94%) の 7 - [(2 - アミノエチル) オキシ] - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz , d₆ - DMSO) : 12.01 (s , 1H) , 8.94 (s , 1H) , 8.67 (s , 1H) , 8.35 (ブロード s , 2H) , 8.21 (s , 1H) , 7.90 (dd , 1H) , 7.75 (d , 1H) , 7.53 (s , 1H) , 4.43 (t , 2H) , 4.08 (s , 3H) , 3.36 (m , 2H) 。

【 0301 】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [(2 - 1 [(3 - e n d o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] アミノ } エチル) オキシ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン : 7 - [(2 - アミノエチル) オキシ] - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (56.8 mg , 0.137 ミリモル) の室温の DMF 溶液 (3.0 mL) に、氷酢酸 (3 滴) 、 (1 R , 5 S) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オン (49.0 mg , 0.137 ミリモル) 、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (43.0 mg , 0.205 ミリモル) を加えた。12 時間攪拌した後、追加の (1 R , 5 S) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オン (50.0 mg , 0.140 ミリモル) 、酢酸 (3 滴) 、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。溶液を水で失活させ、濾過し、HPLC (逆相、アセトニトリル / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。溶媒を除去した後、生成物をメタノールに溶かし、pH 8 になるまで Bio - Rad AG1 - X8 樹脂 (水酸化物イオン形) で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮して、45.1 mg (66%) の N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [(2 - { [(3 - e n d o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] アミノ } エチル) オキシ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミンを得た。¹H NMR (400 MHz , d₆ - DMSO) : 9.63 (s , 1H) , 8.55 (s , 1H) , 8.26 (d , 1H) , 7.90 (dd , 1H) , 7.83 (s , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.23 (d , 1H) , 4.20 (t , 1H) , 4.15 (t , 3H) , 3.97 (s , 1H) , 3.03 (m , 1H) , 2.91 (t , 2H) , 2.81 (t , 1H) , 2.17 (s , 3H) , 2.00 ~ 1.84 (m , 6H) , 1.67 ~ 1.32 (m , 4H) ; C₂₅H₂₉N₅O₂Cl₂ の MS (EI) : 502 (MH⁺) 。

【 0302 】

(実施例 21)

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3 - e x o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] オキシ } - 6 (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(3 - e x o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] オキシ } - 6 (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : 密閉管中で、4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (0.150 g , 0.322 ミリモル) 、 (3 - e n d o) - 3 - [(メチルスルホニル) メチル] - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (0.106 g , 0.483 ミリモル) 、および炭酸カリウム (0.220 g , 1.60 ミリモル) の N , N - ジメチルアセトアミド (1.1 mL) 溶液を 100 で 12 時間加熱した後、室温で 48 時間置いた。粗製反応混合物を、メタノール溶離液を使用してセライトで濾過し、真空中で溶媒を除去した。残渣を HPLC (逆相、アセトニトリル / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。溶媒を除去した後、生成物をメタノールに溶かし、pH 8 になるまで Bio - Rad AG1 - X8 樹脂 (水酸化物イオン形) で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、次いでメタノールに溶

10

20

30

40

50

かし、4.0 Mのジオキサン中塩化水素(0.050 mL)で処理した。真空中で溶媒を除去すると、48.7 mg(31%)のN-(3,4-ジクロロフェニル)-7-{{[(3-exo)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩}が得られた。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 10.69(s, 1H)、8.92(s, 1H)、8.32(s, 1H)、8.17(d, 1H)、7.81(m, 2H)、7.75(d, 1H)、5.05(m, 1H)、4.02(s, 3H)、2.69(d, 2H)、2.39(m, 1H)、2.29~2.18(m, 6H); C₂₃H₂₄N₄O₂Cl₂のMS(EI): 459(MH⁺)。 10

【0303】

(実施例22)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-({[(3-endo)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

7-{{[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル]オキシ}-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 密閉管中で、4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オールトリフルオロ酢酸(塩)(0.200 g、0.429ミリモル)、(3-endo)-3-{{[(メタンスルホニル)オキシ]メチル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(0.200 g、0.626ミリモル)、および炭酸カリウム(0.300 g、2.17ミリモル)のN,N-ジメチルアセトアミド(1.4 mL)溶液を110 で12時間加熱した。追加のメシラート(0.430 g、1.35ミリモル)を加え、混合物を110 で2時間加熱した。粗製反応混合物を10%の酢酸エチル中メタノール(50 mL)と水(50 mL)とに分配した。層を分離し、有機層を水(2×50 mL)および1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(1×50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、2:1のヘキサン:酢酸エチル)によって精製した後、HPLC(逆相、アセトニトリル/水/0.1% TFA)によって精製した。真空中で溶媒を除去した後、残渣を10%の酢酸エチル中メタノールおよび水で分配した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。層を分離し、水層をさらに10%の酢酸エチル中メタノールでの抽出にかけた(2回)。有機抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノールに溶解させ、4.0 Mのジオキサン中塩化水素で処理し、次いで濃縮して、7-{{[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル]オキシ}-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩(0.104 g、53%)を得た。C₂₃H₂₄N₄O₂Cl₂のMS(EI): 459(MH⁺)。 20

【0304】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-({[(3-endo)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 7-{{[(3-endo)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル]オキシ}-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩(0.104 g、0.210ミリモル)を、37%のホルムアルデヒド水溶液(0.10 mL、1.26ミリモル)の入ったギ酸(1.0 mL)と合わせ、溶液を12時間かけて110 に加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣をメタノールに溶かし、pH8になるまでBio-Rod AG1-X8樹脂(水酸化物イオン形)で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をHPLC(逆相、アセトニトリル/水/0.1% TFA)によって精製した。溶媒を除去した後、生成物をメタノールに溶かし、pH8になるまでBio-Rod AG1-X8樹脂(水酸化物イオン形)で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、次いでメタノールに溶 40

かし、4.0 M のジオキサソ中塩化水素 (0.10 mL) で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ [(3 - endo) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル] メチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 41.4 mg (39%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 8.89 (s, 2H)、8.45 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.46 (s, 1H)、4.24 (m, 2H)、4.04 (s, 3H)、3.97 (広幅 s, 1H)、3.85 (広幅 s, 1H)、2.65 (d, 1H)、2.25 ~ 2.51 (m, 6H)、2.03 ~ 1.80 (m, 5H) ; C₂₄H₂₆N₄O₂Cl₂ の MS (EI) : 473 (MH⁺)。 10

【0305】

(実施例 23)

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(8aR) - テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3c] [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミントリフルオロ酢酸塩

(8aR) - 6 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジン : (4R) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イルメタノール (0.300 g、2.52 ミリモル) の 2 - (クロロメチル) オキシラン (2.0 mL、25.5 ミリモル) 溶液を、窒素中で 12 時間かけて 40 に加熱した。次いで、溶液を室温に冷却し、真空中で 2 - (クロロメチル) オキシランを除去した。粗製中間体を氷で冷却し、2.0 mL の濃硫酸に溶かした。得られる混合物を 0.5 時間かけて 200 に加熱し、次いで湿らせた氷の上に慎重に注ぎ、氷が溶けるようにした。固体の炭酸水素ナトリウムを使用して水溶液を慎重に塩基性にし、得られる混合物を、水および 10% の酢酸エチル中メタノールを溶離液として使用して濾過した。層を分離し、水層を 10% の酢酸エチル中メタノールでの抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、11.6 mg (収率 2.4%) の粗製 (8aR) - 6 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジンをジアステレオ異性体混合物として得、これをそのまま次のステップにまわした。 20

【0306】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(8aR) - テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3c] [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミントリフルオロ酢酸塩 : (8aR) 6 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジン (11.6 mg、0.0599 ミリモル)、4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (30.0 mg、0.0644 ミリモル)、および炭酸カリウム (45.0 mg、0.326 ミリモル) の N, N - ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 溶液を封管中で 12 時間かけて 150 に加熱した。粗製反応混合物をすぐに逆相分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1% TFA) によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥すると、N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(8aR) - テトラヒドロ - 1H [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジン - 6 - イルメチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミントリフルオロ酢酸塩 3.5 mg (8.9%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 8.80 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.74 (s, 2H)、7.29 (s, 1H)、4.29 (d, 2H)、4.11 (m, 2H)、4.00 (s, 3H)、3.96 (m, 1H)、2.99 (m, 2H)、2.56 (t, 1H)、2.367 (m, 1H) ; C₂₂H₂₂N₄O₃SCl₂ の MS (EI) : 492 (MH⁺)。 30

【0307】

(実施例 24)

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ 2 - [(3 - endo) - 8 - メチル - 40

50

8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン 塩酸塩

(3 - e n d o) - 3 - { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] エチル } - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル : (3 - e n d o) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (30 . 3 m g 、 1 . 19 ミリモル) のジクロロメタン (4 . 0 m L) 溶液に、トリエチルアミン (0 . 5 m L 、 3 . 56 ミリモル) を加え、溶液を窒素中で 0 に冷却した。塩化メタンスルホニル (0 . 11 m L 、 1 . 42 ミリモル) をゆっくりと加え、混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと水とに分配した。水層をジクロロメタン (2 × 100 m L) での抽出にかけた。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、35 . 1 m g (89 %) の (3 - e n d o) - 3 - { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] エチル } - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルを得、これを精製せずに次に進めた。

10

【 0308 】

(3 - e n d o) - 3 - (2 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } エチル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル : (3 - e n d o) - 3 - { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] エチル } - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (0 . 175 g 、 0 . 526 ミリモル) の N , N - ジメチルアセトアミド (3 . 5 m L) 溶液に、4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オールトリフルオロ酢酸 (塩) (0 . 490 g 、 1 . 05 ミリモル) および炭酸カリウム (0 . 728 g 、 5 . 26 ミリモル) を加え、反応液を 110 で 18 時間攪拌した。追加分の (3 - e n d o) - 3 - { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] エチル } - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (0 . 175 g 、 0 . 526 ミリモル) を加え、混合物を 140 で 2 時間攪拌した。別の分の N , N - ジメチルアセトアミド (4 . 0 m L) 中メシラート (0 . 300 g 、 1 . 05 ミリモル) を加え、混合物を 140 でさらに 18 時間攪拌し続けた。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を 10 % の酢酸エチル中メタノールと水とに分配した。有機層を洗浄し (水 3 × 50 m L) 、水性部分を合わせて抽出にかけた (10 % の酢酸エチル中メタノール 2 × 100 m L) 。すべての有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を H P L C (逆相、アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % T F A) によって精製した。濃縮した後、残っている水層を固体の炭酸水素ナトリウムで中和し、抽出にかけ (10 % の酢酸エチル中メタノール 100 m L) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過し、真空中で濃縮して、(3 - e n d o) - 3 - (2 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } エチル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (39 . 9 m g 、 収率 66 %) を得た。¹H NMR (400 MHz ; d₆ - DMSO) : 9 . 43 (広幅 s , 1 H) 、 8 . 48 (s , 1 H) 、 7 . 87 (s , 1 H) 、 7 . 61 (d , 1 H) 、 7 . 53 (s , 1 H) 、 7 . 22 (d , 1 H) 、 7 . 02 (s , 1 H) 、 4 . 23 ~ 3 . 82 (m , 4 H) 、 3 . 80 (s , 3 H) 、 2 . 19 (m , 1 H) 、 1 . 93 (s , 6 H) 、 1 . 69 ~ 1 . 42 (m , 3 H) 、 1 . 36 (s , 9 H) 、 1 . 22 (m , 1 H) 。

20

30

40

【 0309 】

7 - ({ 2 - [(3 - e n d o) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン 塩酸塩 : (3 - e n d o) - 3 - (2 - { [4 [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } エチル) - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルをメタノール (2 . 3 m L) 中で可溶化し、4 . 0 M のジオキササン中塩化水素 (2 . 3 m L) で

50

処理した。溶液を加熱還流し、次いで直ちに室温に冷ました。次いで、溶液を真空中で濃縮して、7 - ({ 2 - [(3 - e n d o) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (3 4 . 6 m g 、 収率 9 8 %) を得た。C₂₄H₂₆C₁₂N₄O₂のMS(EI) : 473(MH⁺)。

【0310】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ 2 - [(3 - e n d o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : 7 - ({ 2 [(3 - e n d o) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (0 . 3 4 6 g 、 0 . 6 7 8 ミリモル) のギ酸 (2 . 7 m L) 溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (3 7 % 、 0 . 2 7 m L 、 4 . 0 7 ミリモル) を加え、混合物を5時間かけて110 に加熱し、次いで室温に冷ました。溶液を真空中で濃縮し、残渣をメタノールに溶かし、pH8になるまでAG1 - X8樹脂(水酸化イオン形)で処理した。混合物を濾過し、濃縮し、次いで残渣をHPLC(逆相、アセトニトリル/水/0.1% TFA)によって精製し、純粋な画分を凍結乾燥した。残渣をメタノールに溶かし、pH8になるまでAG1 - X8樹脂(水酸化イオン形)で中和し、次いで濾過し、濃縮した。残渣をメタノール(3 mL)の中に入れ、4.0 Mのジオキサン中塩化水素で処理してpH2とした。真空中で濃縮すると、標題化合物のN - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - ({ 2 - [(3 - e n d o) - 8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] エチル } オキシ) - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (1 2 . 5 m g 、 収率 3 6 %) が得られた。¹H NMR (4 0 0 M H z ; d₆ - D M S O) : 8 . 8 6 (s , 2 H) 、 8 . 4 0 (s , 1 H) 、 8 . 1 6 (t , 1 H) 、 7 . 8 2 (d , 1 H) 、 7 . 7 3 (d , 1 H) 、 7 . 3 8 (s , 1 H) 、 4 . 2 2 (m , 2 H) 、 4 . 0 3 (s , 3 H) 、 3 . 9 2 (広幅 s , 2 H) 、 2 . 2 8 (m , 2 H) 、 2 . 1 2 ~ 1 . 9 1 (m , 6 H) 0 、 1 . 8 8 ~ 1 . 5 8 (m , 6 H) ; C₂₅H₂₈Cl₂N₄O₂のMS(EI) : 485(MH⁺)。

【0311】

(実施例25)

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 5 - O - { 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル } - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - L - イジトール

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - (メチルオキシ) カルボニル - 2 - (メチルオキシ) フェニル] - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトール : 1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2, 5 - ビス - O - (メチルスルホニル) - D - マンニトール (1 5 . 6 g 、 5 1 . 7 ミリモル) およびバニリン酸メチル (9 . 4 0 g 、 5 1 . 7 ミリモル) をDMF(60 mL)に溶解させ、炭酸セシウム(33.7 g、103ミリモル)を加えた。混合物を100 で2.5時間攪拌し、次いで室温に冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。二相性混合物にヘキサンを加え、沈殿を濾過によって除去し、廃棄した。濾液から次に生じる沈殿を得(8.7 g)、材料を30%のクロロホルム中酢酸エチル溶離液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - (メチルオキシ) カルボニル - 2 - (メチルオキシ) フェニル] - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトールを無色の固体(3.08 g、収率15%)として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 7 . 6 5 (d d , 1 H) 、 7 . 5 7 (d , 1 H) 、 6 . 9 5 (d , 1 H) 、 5 . 1 2 (q , 1 H) 、 4 . 9 5 (t , 1 H) 、 4 . 9 3 ~ 4 . 9 0 (m , 1 H) 、 4 . 6 7 (d , 1 H) 、 4 . 2 8 ~ 4 . 2 3 (m , 1 H) 、 4 . 1 9 (d d , 1 H) 、 4 . 0 3 (d d , 1 H) 、 3 . 9 5 (d d , 1 H) 、 3 . 9 0 (2 x s , 6 H) 、 3 . 1 5 (s , 3 H) 。

【0312】

10

20

30

40

50

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - O - [4 - (メチルオキシ)カルボニル - 2 - (メチルオキシ)フェニル] - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - グルシトール (4 . 3 g、11 . 3ミリモル) をメチルスルホキシド (30 mL) 中に入れた後、フッ化カリウム (7 . 5 g、128ミリモル) を加え、混合物を12時間かけて180 に加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水 (3回)、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機溶液を濾過および濃縮した後、ヘキサン : 酢酸エチル (2 : 1) 溶離液を使用するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによってさらに精製して、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 5 - O - { 2 - (メチルオキシ) - 4 - [(メチルオキシ)カルボニル] フェニル - L - イジトール (1 . 5 g、収率43%) を無色の油として得、これをそれ以上精製せず

10

【0313】

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 5 - O - { 2 - (メチルオキシ) - 4 - [(メチルオキシ)カルボニル] フェニル } - L - イジトール (4 . 8 g、15 . 4ミリモル) をジクロロメタン (45 mL) 中に入れ、溶液を0 に冷却した。溶液に発煙硝酸 (90% の試薬、1 . 3 mL) を滴下した後、濃硫酸 (0 . 3 mL) を加えた。両方の酸をさらに2回分10分間隔で加え、混合物をさらに20分間攪拌しながら室温に温めた。混合物に過剰量の酢酸エチル (100 mL) を加えた後、水 (50 mL) を加え、続いて有機層を水 (1回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2回)、およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 5 - O - { 2 - (メチルオキシ) - 4 - [(メチルオキシ)カルボニル] - 5 - ニトロフェニル } - L - イジトール (5 . 0 g、収率91%) を黄色の非晶質の残渣として得た。Parr製装置中で、10% のPd/C触媒 (1 . 0 g) を使用して、メタノール溶液 (50 mL) 中の材料を12時間かけて50 psiの水素ガス圧力で水素化した。触媒を濾別し、有機溶液を濃縮して、5 - O - { 5 - アミノ - 2 - (メチルオキシ) - 4 [(メチルオキシ)カルボニル] フェニル } - 1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - L - イジトール (4 . 5 g、全体としての収率90%) を固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7 . 32 (s, 1H)、6 . 24 (s, 1H)、5 . 55 ~ 5 . 62 (b r s, 2H)、5 . 10 (d d, 1H)、4 . 82 (d, 2H)、4 . 79 (m, 1H)、4 . 81 ~ 4 . 03 (m, 4H)、3 . 93 (d d, 1H)、3 . 85 (s, 3H)、3 . 78 (s, 3H)。C₁₅H₁₈NO₆FのMS (EI) : 328 (MH⁺)。

20

30

【0314】

5 - O - { 5 - アミノ - 2 - (メチルオキシ) - 4 - [(メチルオキシ)カルボニル] フェニル } - 1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - L - イジトール (4 . 5 g、13 . 7ミリモル) をホルムアミド (40 mL) 中に入れた後、ギ酸アンモニウム (1 . 7 g、27 . 5ミリモル) を加え、混合物を2 . 5時間かけて165 に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1) と水とで分配して、二相性の懸濁液を得た。残渣を濾過によって収集し、水、次いでエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 5 - O - [6 - (メチルオキシ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル] - L - イジトール (3 . 61 g、収率82%) を黄褐色の固体として得た。C₁₅H₁₅N₂O₅FのMS (EI) : 323 (MH⁺)。

40

【0315】

1, 4 : 3, 6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - フルオロ - 5 - O - [6 - (メチルオキシ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル] - L - イジトール (3 . 61 g、11 . 2ミリモル) をクロロホルム (50 mL) に懸濁させた後、DMF (1 . 0 mL) および塩化オキサリル (2 . 0 mL) を加え、次いで混合物を10分間還流させ、冷却した後、DMF (0 . 5 mL) および塩化オキサリル (1 . 0 mL) を加え、

50

混合物をさらに還流させた。混合物を再び室温に冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくりと加えて中和した。混合物をクロロホルム（2回）、次いで酢酸エチル（1回）での抽出にかけ、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-クロロ-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-L-イジトール(3.34g、収率88%)を得た。¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO): 8.91(s, 1H)、7.57(s, 1H)、7.45(s, 1H)、5.24(dd, 1H)、5.24(br s, 1H)、4.84~4.79(m, 2H)、4.17~3.87(m, 4H)、4.01(s, 3H)。C₁₅H₁₄N₂O₄FC1のMS(EI): 341(MH⁺)。

10

【0316】

1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-クロロ-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-L-イジトール(3.34g、9.8ミリモル)および3-クロロ-2-フルオロアニリン塩酸塩(2.0g、10.8ミリモル)をアセトニトリル(50mL)の中に入れ、混合物を2.5時間還流させた。得られる懸濁液を室温に冷却し、過剰量のエチルエーテルで希釈した。固体の生成物を濾過によって収集し、エチルエーテルを加えて最小限の温メタノールから結晶化した。固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-{4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル}-2-デオキシ-2-フルオロ-L-イジトール(4.2g、収率95%)をオ

20

【0317】

(実施例26)

N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-{[(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン

2-(クロロメチル)-4-(フェニルメチル)モルホリン(498mg、2.21ミリモル)のメタノール(20mL)溶液を、10%のPd-C(120mg)上で17時間かけて水素化した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、2-(クロロメチル)モルホリンを無色の油として得た。この油のメタノール(20mL)溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル(425mg、1.95ミリモル)を加え、反応混合物を室温で5時間攪拌した。濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(9:1のヘキサン/酢酸エチル)によって精製すると、2-(クロロメチル)モルホリン-2-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル283mg(54%)が無色の固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, d₄-McOH): 4.02(d, 1H)、3.88(d, 1H)、3.81(m, 1H)、3.61~3.47(m, 4H)、2.95(br. s, 1H)、2.75(br. s, 1H)、1.46(s, 9H)。

30

40

【0318】

4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オール(12.95g、38.52ミリモル)のジメチルアセトアミド(80mL)溶液に、2-(クロロメチル)モルホリン-2-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(11.94g、50.66ミリモル)および炭酸カリウム(15.97g、115.55ミリモル)を加え、反応混合物を窒素中にて130℃で13時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水(500mL)と酢酸エチル(250mL)とに分配した。層を分離し、有機層をヘキサン(250mL)で希釈し、水(200mL)で洗浄した。合わせた水層をさらに、酢酸エチル(2×200mL)での抽出にかけた。合わせた有機層から若干の生成物が沈殿すると、濾過した。その固体をメタノール(2×50mL)で洗浄し、乾燥さ

50

せて、4.77 g (25%) の 2 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } モルホリン - 4 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル を黄褐色の固体として得た。メタノール洗液を濃縮し、濾液と合わせ、5% の塩化リチウム (2 × 200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。メタノールから結晶化すると、さらに 6.86 g (36%) が得られた。¹H NMR (400 MHz , d₄-MeOH) : 8.47 (s , 1 H)、8.15 (d , 1 H)、7.74 (dd , 1 H)、7.70 (s , 1 H)、7.49 (d , 1 H)、7.15 (s , 1 H)、4.24 ~ 4.06 (m , 3 H)、4.02 (s , 3 H)、3.98 ~ 3.82 (m , 3 H)、3.59 (m , 1 H)、3.00 (b r . s , 2 H)、1.48 (s , 9 H) ; C₂₅H₂₈N₄O₅Cl₂ の MS (EI) : 535 (MH⁺)。

10

【 0319 】

2 - ({ [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メトキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } モルホリン - 4 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (4.77 g、8.91 ミリモル) のメタノール (50 mL) 中懸濁液に、HCl の 1 , 4 - ジオキサン (50 mL) 中 4 M 溶液を加え、反応混合物を 5 分間還流させた。室温に冷却した後、ジエチルエーテル (100 mL) を加え、沈殿を濾過し、乾燥させた。固体をメタノール (200 mL) に溶解させ、pH 8 になるまで Bio-Rad 1 - X 8 樹脂の水酸化物イオン形で処理した。濾過し、真空中で濃縮すると、3.32 g (86%) の N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(モルホリン - 2 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミンが褐色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz , d₄-MeOH) : 8.47 (s , 1 H)、8.14 (d , 1 H)、7.73 (m , 2 H)、7.49 (d , 1 H)、7.15 (s , 1 H)、4.24 ~ 4.13 (m , 2 H)、4.09 ~ 3.97 (m , 5 H)、3.76 (m , 1 H)、3.22 (dd , 1 H)、3.02 ~ 2.90 (m , 3 H) ; C₂₀H₂₀N₄O₃Cl₂ の MS (EI) : 435 (MH⁺)。

20

【 0320 】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(モルホリン - 2 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミン (3.32 g、7.7 ミリモル) のギ酸 (33.2 mL) 溶液に、ホルムアルデヒドの 37 重量% 水溶液 (3.32 mL) を加え、反応混合物を 95 ° で 2.5 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。残渣をメタノールに溶解させ、pH 8 になるまで Bio-Rad AG (登録商標) 1 - X 8 水酸化物イオン形で処理した。濾過し、真空中で濃縮すると、標題化合物 3.11 g (91%) が黄褐色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz , d₄-MeOH) : 8.46 (s , 1 H)、8.14 (d , 1 H)、7.73 (dd , 1 H)、7.68 (s , 1 H)、7.48 (d , 1 H)、7.13 (s , 1 H)、4.21 ~ 4.09 (m , 2 H)、4.02 (s , 3 H)、4.01 ~ 3.91 (m , 3 H)、2.96 (m , 1 H)、2.75 (m , 1 H)、2.35 (s , 3 H)、2.22 (m , 1 H)、2.11 (t , 1 H) ; C₂₁H₂₂N₄O₃Cl₂ の MS (EI) : 449 (MH⁺)。

30

【 0321 】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

40

【 0322 】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [4 - (フェニルメチル) モルホリン - 2 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン : ¹H NMR (400 MHz , d₄-MeOH) : 8.48 (s , 1 H)、8.15 (d , 1 H)、7.74 (m , 2 H)、7.50 (d , 1 H)、7.38 ~ 7.24 (m , 5 H)、7.16 (s , 1 H)、4.21 ~ 4.09 (m , 2 H)、4.06 ~ 3.99 (m , 4 H)、3.91 (m , 1 H)、3.72 (m , 1 H)、3.58 (s , 2 H)、2.96 (m , 1 H)、2.73 (m , 1 H)、2.25 (m , 1 H)、2.16 (t , 1 H) ; C

50

$C_{27}H_{26}N_4O_3Cl_2$ の MS (EI) : 525 (MH⁺)。

【0323】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(1, 4 - オキサゼパン - 2 - イルメチル)オキシ]キナゾリン - 4 - アミン : ¹H NMR (400 MHz, d₄ - MeOH) : 8.47 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.73 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、7.15 (s, 1H)、4.20 ~ 4.00 (m, 7H)、3.80 (m, 1H)、3.21 (dd, 1H)、2.95 (m, 3H)、1.91 (m, 2H) ; $C_{21}H_{22}N_4O_3Cl_2$ の MS (EI) : 449 (MH⁺)。

【0324】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(4 - メチル - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - イル)メチル]オキシ } - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン : ¹H NMR (400 MHz, d₄ - MeOH) : 8.46 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.73 (dd, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.49 (d, 1H)、7.14 (s, 1H)、4.23 ~ 4.13 (m, 2H)、4.09 ~ 3.93 (m, 5H)、3.87 (m, 1H)、3.08 (d, 1H)、2.88 (m, 1H)、2.65 (m, 2H)、2.46 (s, 3H)、2.05 (m, 1H)、1.92 (m, 1H) ; $C_{22}H_{24}N_4O_3Cl_2$ の MS (EI) : 463 (MH⁺)。

【0325】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(4 - エチル - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - イル)メチル]オキシ } - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 : ¹H NMR (400 MHz, d₄ - MeOH) : 8.77 (s, 1H)、8.06 ~ 8.05 (m, 2H)、7.72 (dd, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.31 (s, 1H)、4.62 ~ 4.32 (m, 3H)、4.30 (s, 3H)、4.04 ~ 3.36 (m, 8H)、2.40 ~ 2.08 (m, 2H)、1.45 (tr, 3H) ; $C_{23}H_{26}N_4O_3Cl_2$ の MS (EI) : 477 (MH⁺)。

【0326】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルメチル)オキシ]キナゾリン - 4 - アミン : ¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 9.55 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.88 (dd, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.17 (s, 1H)、4.05 (m, 2H)、3.97 (s, 3H)、3.92 ~ 3.88 (m, 1H)、3.73 ~ 3.65 (m, 1H)、3.42 ~ 3.38 (m, 2H)、1.88 ~ 1.81 (m, 1H)、1.70 ~ 1.64 (m, 1H)、1.53 ~ 1.35 (m, 3H) ; $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl_2$ の MS (EI) : 434 (MH⁺)。

【0327】

(実施例 27)

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [({ 2 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル } メチル)オキシ] - 6 - (メチルオキシ)キナゾリン - 4 - アミン

DMF (5 mL) とトリエチルアミン (2 mL) の混合物に、(ジメチルアミノ)アセトニトリル (1.16 mL、11.9 ミリモル) を加えた。溶液が暗緑色になるまで溶液に硫化水素ガスをバブルした。次いで、溶液を 70 °C で 0.5 時間加熱した。溶液に窒素をバブルして系から過剰の硫化水素を除去し、次いで真空中で揮発性物質を除去して、2 - (ジメチルアミノ)エタンチオアミドを暗紅色の結晶 (0.660 g、5.59 ミリモル、収率 47%) として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 2.30 (s, 6H) ; 3.37 (s, 2H) ; 7.80 (br s, 1H) ; 8.80 (br s, 1H) ; $C_4H_{10}N_2S$ の GCMS : 118 (M⁺)。

【0328】

2 - (ジメチルアミノ)エタンチオアミド (0.382 g、3.24 ミリモル)、1, 3 - ジクロロアセトン (0.453 g、3.56 ミリモル)、および炭酸水素ナトリウム

10

20

30

40

50

(0.301 g、3.56ミリモル)を室温の1,2-ジクロロエタン(4 mL)中で24時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを1,2-ジクロロエタンで洗浄した。濾液を、塩化チオニル(0.260 mL、3.56ミリモル)を1,2-ジクロロエタン(2 mL)に溶かした冷却(氷浴)溶液に滴下した。溶液を70 で0.5時間攪拌し、次いで室温に冷却した。褐色の混合物を濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄して、N-{[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N,N-ジメチルアミン塩酸塩を褐色の固体(0.550 g、2.42ミリモル、収率75%)として得た。¹H NMR(400 MHz; D₂O): 2.79(s, 6H); 4.52(s, 2H); 4.61(s, 2H); 7.60(s, 1H)。

【0329】

塩酸N-{[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N,N-ジメチルアミン塩酸塩(0.050 g、0.220ミリモル)および4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メトキシ)キナゾリン-7-オール(0.074 g、0.220ミリモル)をDMF(4 mL)に懸濁させ、炭酸カリウム(0.152 g、1.10ミリモル)を加えた。混合物を室温で50時間、次いで70 で3.5時間攪拌した。追加分の塩酸N-{[4-(クロロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-N,N-ジメチルアミン塩酸塩(0.019 g、0.084ミリモル)を加え、混合物を70 でさらに25時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルとブラインとに分配した。有機部分を1Nの水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の固体を得た。酢酸エチル/ジエチルエーテルからの再結晶によって、標題化合物が淡褐色の固体(0.016 g、0.033ミリモル、収率15%)として得られた。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 2.37(s, 6H); 3.79(s, 2H); 4.00(s, 3H); 5.34(s, 2H); 7.00(s, 1H); 7.15(br s, 1H); 7.34~7.37(m, 2H); 7.55(d, 1H); 7.57(d, 1H); 7.96(d, 1H); 8.66(s, 1H); C₂₂H₂₁Cl₂N₅O₂SのMS(EI): 490(MH⁺)。

【0330】

(実施例28)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[2-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン

DMF(3.5 mL)とトリエチルアミン(1.4 mL)の混合物にモルホリン-4-イルアセトニトリル(1.03 g、8.17ミリモル)を加えた。溶液が淡緑色になるまで溶液に硫化水素ガスをバブルした。次いで溶液を70 で0.5時間加熱した。溶液に窒素をバブルして系から過剰の硫化水素を除去し、次いで真空中で揮発性物質を除去して、褐色の結晶を得た。その結晶をエタノールで摩砕して、2-モルホリン-4-イルエタンチオアミドを非常に淡い褐色の結晶として得た(0.525 g、3.28ミリモル、収率40%)。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 2.53~2.58(m, 4H); 3.44(s, 2H); 3.70~3.74(m, 4H); 7.74(br s, 1H); 8.70(br s, 1H); C₆H₁₂N₂O₅SのGCMS: 160(M⁺)。

【0331】

2-モルホリン-4-イルエタンチオアミド(0.403 g、2.52ミリモル)、1,3-ジクロロアセトン(0.353 g、2.77ミリモル)、および炭酸水素ナトリウム(0.234 g、2.77ミリモル)を室温の1,2-ジクロロエタン(4 mL)中で74時間攪拌し、その時点で、溶解性の改善を計って1,4-ジオキサンを加え、混合物をさらに30時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを1,2-ジクロロエタンで洗浄した。濾液を、塩化チオニル(0.202 mL、2.77ミリモル)を1,2-ジクロロエタン(3 mL)に溶かした冷却(氷浴)溶液に滴下した。溶液を70 で0.5

10

20

30

40

50

時間攪拌し、次いで室温に冷却した。褐色の混合物を濾過し、1, 2 - ジクロロエタンで洗浄して、4 - { [4 - (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル } モルホリン塩酸塩を非常に淡い褐色の固体として得た (0.024 g、0.091ミリモル、収率4%)。¹H NMR (400 MHz; D₂O) : 3.29 ~ 3.39 (m, 4H) ; 3.78 ~ 3.92 (m, 4H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.67 (s, 1H) ; C₉H₁₃ClN₂O₅のMS (EI) : 233 (M⁺)。

【0332】

4 - { [4 - (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル } モルホリン塩酸塩 (0.024 g、0.089ミリモル) および 4 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (0.030 g、0.089ミリモル) を DMF (2 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.062 g、0.449ミリモル) を加えた。混合物を 70 °C で 21 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を無色の固体 (0.026 g、0.049ミリモル、収率54%) として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 2.50 (br s, 1H) ; 2.57 ~ 2.64 (m, 4H) ; 3.75 (t, 4H) ; 3.84 (s, 2H) ; 3.96 (s, 3H) ; 5.28 (s, 2H) ; 7.09 (s, 1H) ; 7.31 (s, 1H) ; 7.37 (s, 1H) ; 7.43 (d, 1H) ; 7.60 (dd, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.61 (s, 1H) ; C₂₄H₂₃Cl₂N₅O₃SのMS (EI) : 532 (MH⁺)。

【0333】

(実施例29)

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [2 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン

DMF (5 mL) とトリエチルアミン (2 mL) の混合物に、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトニトリル (1.03 g、7.42ミリモル) を加えた。溶液が暗緑色になるまで溶液に硫化水素ガスをバブルした。次いで溶液を 70 °C で 1 時間加熱した。溶液に窒素をバブルして過剰の硫化水素を系から除去し、次いで真空中で揮発性物質を除去して、褐色の結晶を得た。その結晶をエタノールで摩砕して、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタンチオアミドを非常に淡い褐色の結晶 (0.455 g、2.63ミリモル、収率35%) として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) : 2.29 (s, 3H) ; 2.38 ~ 2.66 (m, 8H) ; 3.44 (s, 2H) ; 7.72 (br s, 1H) ; 8.76 (br s, 1H) ; C₇H₁₅N₃SのGCMS : 173 (MH⁺)。

【0334】

2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタンチオアミド (0.438 g、2.53ミリモル)、1, 3 - ジクロロアセトン (0.355 g、2.78ミリモル)、および炭酸水素ナトリウム (0.236 g、2.78ミリモル) を室温のクロロホルム (4 mL) 中で 48 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをクロロホルムで洗浄した。濾液を、塩化チエニル (0.205 mL、2.78ミリモル) をクロロホルム (2 mL) に溶かした冷却 (氷浴) 溶液に滴下した。溶液を 60 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。褐色の混合物を濾過し、クロロホルムで洗浄して、1 - { [4 (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル } - 4 - メチルピペラジン塩酸塩を褐色の固体 (0.421 g、1.49ミリモル、収率59%) として得た。

¹H NMR (400 MHz; D₂O) : 2.89 (s, 3H) ; 3.18 ~ 3.43 (m, 4H) ; 3.56 ~ 3.78 (m, 4H) ; 4.56 (s, 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 7.66 (s, 1H) ; C₁₀H₁₆ClN₃SのMS (EI) : 246 (MH⁺)。

【0335】

1 - { [4 - (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル } - 4 - メチ

10

20

30

40

50

ルピペラジン塩酸塩 (0.067 g、0.238ミリモル) および 4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メトキシ) キナゾリン - 7 - オール (0.080 g、0.238ミリモル) を DMF (4 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (0.164 g、1.19ミリモル) を加えた。混合物を 70 で 21 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、標題化合物を無色の固体 (0.025 g、0.046ミリモル、収率 19%) として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 2.08 (s, 5H); 2.39 (s, 3H); 2.59 ~ 2.74 (m, 6H); 3.44 ~ 3.78 (m, 5H); 3.86 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 5.30 (s, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); C₂₅H₂₆Cl₂N₆O₂S の MS (EI): 545 (MH⁺)。 10

【0336】

(実施例 30)

N - (3,4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン (方法 1)

4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (10.12 g、30.1ミリモル) および炭酸カリウム (16.6 g、120.1ミリモル) の DMF (200 mL) 中混合物に、ブromoアセトニトリル (2.1 mL、30.1ミリモル) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。高真空中で溶媒を除去し、残渣を水で摩砕し、濾過し、ヘキサンとエーテル (1/1) の混合物で洗浄し、真空中で乾燥させて、{ [4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } アセトニトリル (9.6 g、収率 91%) を得た。¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 3.99 (s, 3H)、5.40 (s, 2H)、7.41 (s, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.87 (dd, 1H)、7.90 (s, 1H)、8.23 (d, 1H)、8.57 (s, 1H)、9.69 (s, 1H); C₁₇H₁₂Cl₂N₄O₂ の MS (EI): 375.06 (MH⁺)。 20

【0337】

{ [4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } アセトニトリル (14.7 g、39.3ミリモル) の EtOH (600 mL) 中懸濁液に、NH₂OH の 50% 水溶液 (24.1 mL、393ミリモル) を加え、反応混合物を 2 時間還流させた。溶媒を留去し、残渣をエーテルで摩砕し、濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、2 - { [4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - N - ヒドロキシエタンイミドアミド (14.5 g、収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 3.98 (s, 3H)、4.58 (s, 2H)、5.70 (s, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.89 (dd, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、9.41 (s, 1H)、9.64 (s, 1H); C₁₇H₁₅Cl₂N₅O₃ の MS (EI): 408.05 (MH⁺)。 30

【0338】

Boc - イソニペコチン酸 (4.72 g、20.6ミリモル) および 4 - メチルモルホリン (5.7 mL、51.5ミリモル) の DMF (200 mL) 溶液に、HOBT (3.06 g、22.7ミリモル) および EDCI (4.35 g、22.7ミリモル) を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に、2 - { [4 - [(3,4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } - N - ヒドロキシエタンイミドアミド (7 g、17.1ミリモル) を加え、溶液を室温で終夜攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、NaSO₄ で乾燥させ、濃縮した。 40

【0339】

手順 a) 残渣に p - キシレン (200 mL) を加え、懸濁液を 2 時間還流させた。真空 50

中で溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、4/1~1/1のヘキサン/アセトン) によって精製して、4-[3-({[4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ} メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (8.3 g、2ステップで収率81%) を得た。

【0340】

手順b) 残渣をTHF (400 ml) に溶解させ、n-Bu₄NF (THF中1M、17.1 ml、17.1ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/アセトン) によって精製して、4-[3-({[4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ} メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (6.9 g、全体としての収率66%) を得た。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) : 1.40 (s, 9H)、1.55~1.67 (m, 2H)、2.01~2.08 (m, 2H)、2.83~3.05 (br s, 2H)、3.33 (m, 1H)、3.88~3.96 (m, 2H)、3.99 (s, 3H)、5.53 (s, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.73 (s, 2H)、8.02 (s, 1H)、8.1 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、10.74 (br s, 1H); C₂₈H₃₀Cl₂N₆O₅のMS (EI) : 601.09 (MH⁺)。 10

【0341】

4-[3-({[4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ} メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (12.3 g、20.4ミリモル) をMeOH (100 ml) に溶解させ、HCl (ジオキサン中4M、65 ml) を加えた。溶液を室温で10分間攪拌し、濃縮して最初の体積の半分にした。得られた懸濁液にエチルエーテルを加え、沈殿を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、濃縮乾燥して、8 gのN-(3,4-ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - {[(5-ピペリジン - 4 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] オキシ} キナゾリン - 4 - アミン (収率78%) を得た。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) : 1.61 (qd, 2H)、1.94 (m, 2H)、2.07~2.19 (br s, 1H)、2.57 (td, 2H)、2.95 (dt, 2H)、3.17 (m, 1H)、3.97 (s, 3H)、5.44 (s, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.87 (dd, 1H)、8.23 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、9.64 (s, 1H); C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₃のMS (EI) : 501.07 (MH⁺)。 30

【0342】

N-(3,4-ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - {[(5-ピペリジン - 4 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] オキシ} キナゾリン - 4 - アミノ (1 g、2.0ミリモル) のギ酸 (2 ml) 溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (37%、894 ml、12.0ミリモル) を加えた。混合物を95 °Cで2時間加熱した。真空中で揮発性物質を除去し、残渣をCH₃OHに溶解させ、Biorad AG (登録商標) 1-X8水酸化イオン形樹脂を加えて、溶液のpHを9に合わせた。溶液を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をMeOH/H₂Oから結晶化して、N-(3,4-ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) 7 - {[(5-(1-メチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] メチル} オキシ) キナゾリン - 4 - アミン (714 mg、収率69%) を得た。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) : 1.69~1.82 (m, 2H)、1.97~2.05 (m, 4H)、2.16 (s, 3H)、2.71~2.78 (m, 2H)、2.98~3.10 (m, 1H)、3.96 (s, 3H)、5.44 (s, 2H)、7.39 (s, 1H)、7.62 (d, 1H) 40

、7.83 (s, 1H)、7.87 (dd, 1H)、8.22 (d, 1H)、8.53 (s, 1H)、9.63 (s, 1H); $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 515.07 (MH⁺)。

【0343】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0344】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [({ 5 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } メチル) オキシ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン: ¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 2.26 (s, 6H)、3.87 (s, 2H)、3.97 (s, 3H)、5.49 (s, 2H)、7.39 (s, 1H)、7.85 ~ 7.90 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.53 (s, 1H)、9.67 (s, 1H); $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 475.06 (MH⁺)。

10

【0345】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(5 - ピペリジン - 3 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン: ¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 1.37 ~ 1.82 (m, 4H)、2.04 ~ 2.14 (m, 1H)、2.20 ~ 2.34 (m, 1H)、2.70 ~ 2.87 (m, 2H)、3.07 ~ 3.22 (m, 2H)、3.97 (s, 3H)、5.44 (s, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.87 (dd, 1H)、8.23 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、9.64 (s, 1H); $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 501.03 (MH⁺)。

20

【0346】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [5 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン: ¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 1.51 ~ 1.76 (m, 4H)、1.92 ~ 2.12 (m, 2H)、2.18 (s, 3H)、2.30 ~ 2.40 (m, 1H)、2.51 ~ 2.58 (m, 1H)、2.87 ~ 2.94 (m, 1H)、3.97 (s, 3H)、5.44 (s, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.83 ~ 7.90 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)、9.64 (s, 1H); $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 515.06 (MH⁺)。

30

【0347】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [5 - (ピペリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン: ¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 1.26 ~ 1.50 (m, 4H)、1.52 ~ 1.72 (m, 2H)、1.82 ~ 1.90 (m, 1H)、2.50 ~ 2.64 (m, 1H)、2.80 ~ 2.90 (m, 1H)、3.91 (s, 3H)、5.41 (s, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.80 ~ 7.86 (m, 2H)、8.19 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、9.60 (s, 1H); $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 501.11 (MH⁺)。

40

【0348】

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [5 - (1 - メチルピペリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz; DMSO - d₆): 1.61 (br m, 1H)、1.75 ~ 1.88 (br m, 3H)、2.08 (br m, 1H)、2.28 (br d, 1H)、2.75 (s, 3H)、3.24 (br m, 1H)、3.49 (br m, 2H)、4.05 (s, 3H)、5.08 (br

50

s, 1H)、5.64 (s, 2H)、7.62 (s, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.87 (dd, 1H)、8.18 (d, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.88 (s, 1H)、11.95 (s, 1H); $C_{24}H_{24}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 515.11 (MH^+)。

【0349】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[5-(1-エチルピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: 1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6): 11.80 (br s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.18 (d, 1H)、7.85 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.60 (s, 1H)、5.65 (s, 2H)、5.10 (br s, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.80~3.50 (br m, 4H)、3.20~3.00 (br m, 2H)、2.30~2.00 (br m, 1H)、1.95 (br m, 2H)、1.65 (br m, 1H)、1.20 (br m, 3H); $C_{25}H_{26}Cl_2N_6O_3$ のMS (EI): 529 (MH^+)。

10

【0350】

(実施例31)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{{[5-ピペリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル}オキシ}キナゾリン-4-アミン塩酸塩(方法2)

20

50.0 g (0.41モル)の安息香酸を150 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに懸濁させた懸濁液に、炭酸カリウム70.0 g (0.50モル)を加え、混合物を気体の放出が止むまで攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、29.0 mL (0.41モル)のプロモアセトニトリルを50 mLのN,N-ジメチルホルムアミドに溶かした溶液を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を500 mLの酢酸エチルに溶解させた。これを水(3×150 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 mL)、およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を蒸発させた。得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル 9:1~4:1)によって精製して、安息香酸シアノメチル62.6 g (95%)を得た。 1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6): 7.98 (m, 2H)、7.69 (m, 1H)、7.54 (m, 2H)、5.20 (s, 2H); $C_9H_7NO_2$ のGCMS: 161 (M^+)。

30

【0351】

安息香酸シアノメチル(22.2 g、138ミリモル)をエタノール(250 mL)に溶解させた後、50%のヒドロキシルアミン水溶液(16.9 mL、276ミリモル)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。濃縮した後、水(250 mL)を加えると、無色の結晶性固体が得られ、これを濾過によって収集し、追加の水で洗浄し、次いで真空中で乾燥させて、安息香酸2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノエチル(23.69 g、収率88%)を得た。 1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6): 9.37 (s, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.65 (m, 1H)、7.54 (tr, 2H)、5.69 (br s, 2H)、4.64 (s, 2H)。

40

【0352】

(実施例32)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[{3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン

4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オール(3.67 g)、プロモ酢酸メチル(0.81 mL)、および炭酸カリウム(4.66 g)のDMF(21 mL)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。固体を濾液と合わせ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥さ

50

せ、蒸発にかけて褐色の固体を得、これをメタノール中で結晶化して、{ [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } 酢酸メチル (2 . 8 0 g) を得た。¹H - NMR (4 0 0 MHz ; DMSO - d₆) : 9 . 6 2 (s , 1 H)、8 . 4 6 (s , 1 H)、8 . 2 4 (s , 1 H)、7 . 9 4 ~ 7 . 8 5 (m , 2 H)、7 . 6 3 (d , 1 H)、7 . 1 7 (s , 1 H)、5 . 0 4 (s , 2 H)、4 . 0 0 (s , 3 H)、3 . 7 2 (s , 3 H) ; C₁₈H₁₅N₃O₄Cl₂ の MS (EI) : 4 0 8 (MH⁺)。

【 0 3 5 3 】

(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトニトリル (4 0 0 mg)、ヒドロキシルアミン (5 0 % 水溶液、2 . 0 mL)、およびエタノール (1 0 . 0 mL) の混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾燥して、結晶性の固体を得、これをヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、N - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタンイミドアミド (4 0 5 mg) を得た。¹H - NMR (4 0 0 MHz ; CDCl₃) : 5 . 1 9 (br s , 3 H)、3 . 0 0 (s , 2 H)、2 . 7 5 ~ 2 . 2 8 (br m , 8 H)、2 . 7 0 (s , 3 H)。

【 0 3 5 4 】

N - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタンイミドアミド (5 0 mg) および 3 A 分子ふるい (1 1 0 mg) を 1 mL の DMF に混ぜた混合物に、水素化ナトリウム (6 0 % の油中分散液、3 0 mg) を加えた。最初の水素放出が止んだ後、混合物を 6 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応混合物に { [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } 酢酸塩 (5 0 mg) を加え、9 0 ° で 1 時間加熱を続けた。反応液を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過した。濾液を逆相 HPLC によって精製し、期待の生成物を含む溶離液を濃縮乾燥し、TFA 塩として単離した。塩をメタノール中に入れ、Biorad AG (登録商標) 1 - X 8 水酸化イオン形樹脂で処理し、次いで濾過し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥させて、標題化合物 (2 5 . 0 mg) を得た。¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) : 1 0 . 6 0 (br s , 1 H)、8 . 7 8 (s , 1 H)、8 . 1 7 (s , 1 H)、8 . 0 2 (s , 1 H)、7 . 7 9 (d , 1 H)、7 . 7 0 (d , 1 H)、7 . 2 2 (s , 1 H)、5 . 7 8 (s , 2 H)、4 . 0 0 (s , 3 H)、3 . 8 2 (s , 2 H)、3 . 1 5 ~ 2 . 9 0 (br m , 4 H)、2 . 8 0 (s , 3 H)、2 . 6 0 ~ 2 . 4 5 (br m , 4 H) ; C₂₄H₂₅N₇O₃Cl₂ の MS (EI) : 5 3 0 (MH⁺)。

【 0 3 5 5 】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【 0 3 5 6 】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - [({ 3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } メチル) オキシ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン : ¹H - NMR (4 0 0 MHz ; DMSO - d₆) : 1 0 . 4 8 (br s , 1 H)、8 . 7 5 (s , 1 H)、8 . 2 0 (s , 1 H)、8 . 0 5 (s , 1 H)、7 . 8 1 (d , 1 H)、7 . 7 2 (d , 1 H)、7 . 2 5 (s , 1 H)、5 . 8 5 (s , 2 H)、4 . 8 5 (s , 2 H)、4 . 0 0 (s , 3 H)、2 . 8 8 (s , 6 H) ; C₂₁H₂₀N₆O₃Cl₂ の MS (EI) : 4 7 5 (MH⁺)。

【 0 3 5 7 】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] メチル } オキシ) キナゾリン - 4 - アミン : ¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) : 1 0 . 5 0 (br s , 1 H)、8 . 7 8 (s , 1 H)、8 . 1 8 (s , 1 H)、8 . 0 4 (s , 1 H)、7 . 7 9 (d , 1 H)、7 . 7 0 (d , 1 H)、7 . 2 2 (s , 1 H)、5 . 8 2 (s , 2 H)、4 . 3 7 (s , 2 H)、4 . 0 0 (s , 3 H)、3 . 7 8 ~ 3 . 7 0 (br m , 4 H)、2 . 1 5 ~ 2 . 9 5 (br m , 4 H) ; C₂₄H₂₅N₇O₃Cl₂

10

20

30

40

50

のMS(EI): 517(MH⁺)。

【0358】

(実施例33)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン

1-ピペラジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(25g、134.2ミリモル)をTHF(100mL)の中に入れた後、トリエチルアミン(25mL、178ミリモル)を加えた。溶液を0に冷却した後、臭化シアノゲン(15.6g、147.6ミリモル)の入ったTHF(100mL)を滴下し、得られる混合物を室温に温め、次いでさらに12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を飽和NaCl水溶液で1回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濃縮すると、4-シアノピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(24.5g、収率86%)が無色の結晶性固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 3.51(tr, 4H)、3.19(tr, 4H)、1.46(s, 9H)。

10

【0359】

4-シアノピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(10g、47.1ミリモル)をエタノール(100mL)の中に入れ、得られる溶液を0に冷却した。ヒドロキシルアミン(50%水溶液、3.5mL、56.5ミリモル)を加え、混合物を室温に温め、次いで余分に攪拌した。混合物を真空中で濃縮してペースト状にし、1:1の酢酸エチル/ヘキサン(100mL)に懸濁させ、固体の生成物を濾過によって収集した。固体を追加の酢酸エチル/ヘキサンの洗浄し、次いで乾燥させて、4-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(9.64g、収率83%)を白色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.34(s, 1H)、5.19(s, 2H)、3.30(tr, 4H)、2.91(tr, 4H)、1.39(s, 9H)。

20

【0360】

4-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(3.58g、14.6ミリモル)をTHF(50mL)に懸濁させた後、ジイソプロピルエチルアミン(3.0mL、17.5ミリモル)を加え、混合物を0に冷却した。塩化アセトキシアセチル(1.6mL、14.6ミリモル)をシリンジで加え、混合物を0でさらに30分間攪拌した。得られる均質な溶液を室温に温め、次いで真空中で濃縮して、白色の固体残渣を得た。この材料を水(50mL)に溶解させ、固体生成物を濾過によって収集し、追加の水、次いでヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させた。次いで、中間体O-アシル誘導体をTHF(50mL)に懸濁させた後、TBAF(THF中1.0M、3.5mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた均質な溶液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とで分配した。有機層を追加の水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、4-{5[(アセトキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(3.6g、収率76%)が無色の結晶性固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 5.14(s, 2H)、3.51(tr, 4H)、3.42(tr, 4H)、2.18(s, 3H)、1.48(s, 9H)。

30

40

【0361】

4-{5-[(アセトキシ)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(13.57g、41.6ミリモル)をメタノール(100mL)に溶解させた後、水酸化ナトリウム水溶液(4M、10.4mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと0.1Mの塩酸水溶液とで分配した。次いで、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮する

50

と、4-[5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(10.51g、収率89%)が無色の結晶性固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 4.75(s, 2H)、3.53~3.50(m, 4H)、3.44~3.42(m, 4H)、3.20(br s, 1H)、1.48(s, 9H)。

【0362】

4-[5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(7.4g、26ミリモル)をジクロロメタン(100mL)の中に入れた後、ピリジン(5.3mL、65ミリモル)を加え、溶液を0℃に冷却した。塩化チオニル(2.3mL、31.2ミリモル)をシリンジで加え、混合物を室温に温め、さらに12時間攪拌した。次いで混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水とで分配した。水層を酢酸エチルでの抽出に2回かけ、有機層を合わせて0.1Mの塩酸水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、残渣を3:1のヘキサン:酢酸エチルを使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、4-[5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(4.82g、収率61%)がわずかに黄色の結晶性固体として得られた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 4.53(s, 2H)、3.51(tr, 4H)、3.43(tr, 4H)、1.48(s, 9H)。

【0363】

4-[5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(173.6mg、0.57ミリモル)、4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-オール(154mg、0.46ミリモル)、および炭酸カリウム(315mg、2.85ミリモル)をDMF(2mL)の中に入れ、混合物を1時間かけて50℃に加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水とで分配した。有機層を水でもう1回洗浄し、有機層を水で再び分配した。この時点で有機層中に沈殿が生成し、沈殿が生成し切るまで二相性混合物にヘキサンを少量ずつ加えた。次いで、固体生成物を濾過によって収集した。固体残渣を熱メタノールに懸濁させ、水で希釈した後、濾過によって固体を収集した。固体をエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、4-[5-(4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(170.7mg、収率62%)を黄褐色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.65(s, 1H)、8.54(s, 1H)、8.23(d, 1H)、7.88~7.86(m, 2H)、7.63(d, 1H)、7.32(s, 1H)、5.58(s, 2H)、3.98(s, 3H)、3.43~3.40(m, 4H)、3.34~3.32(m, 4H)、1.41(s, 9H); C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₅のMS(EI): 602(MH⁺)。

【0364】

4-[5-(4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピペラジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(170mg、0.28ミリモル)をメタノール(2.5mL)の中に入れた後、ジオキサン中無水塩化水素(4M、2.5mL)を加え、混合物を還流させ、次いで直ちに5分間で室温に冷ました。次いで、混合物を真空中で濃縮してスラリーにした後、過剰のエチルエーテルを加えた。固体残渣を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{[4-(3-ピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}オキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩(145mg、収率100%)を黄褐色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): (塩酸塩) 11.98(s, 1H)、9.54(br s, 2H)、8.87(s, 1H)、8

10

20

30

40

50

. 66 (s, 1H)、8.17 (d, 1H)、7.86 (dd, 1H)、7.70 (d, 1H)、7.47 (s, 1H)、5.66 (s, 2H)、4.06 (s, 3H)、3.64 ~ 3.61 (m, 4H)、3.19 ~ 3.16 (m, 4H); (遊離塩基) 9.69 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.90 ~ 7.87 (m, 2H)、7.62 (d, 1H)、7.31 (s, 1H)、5.56 (s, 2H)、3.99 (s, 3H)、3.31 ~ 3.29 (m, 4H)、2.81 ~ 2.79 (m, 4H); $C_{22}H_{21}Cl_2N_7O_3$ のMS (EI): 502 (MH^+)。

【0365】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{[(3-ピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}オキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩 (66 mg、0.12ミリモル) をメタノール (5 mL) に懸濁させた後、pH 8 になるまで Bio-Rad AG (登録商標) 1-X8 水酸化物イオン形樹脂を加えた。次いで濾過によって樹脂を除去し、メタノール溶液を真空中で濃縮した。残渣をギ酸 (2 mL) 中に入れ、37重量%のホルムアルデヒド水溶液 (50 μ L、0.6ミリモル) を加えた。混合物を2.5時間かけて90 に加熱し、次いで真空中で濃縮した。残渣を1 mLのメタノール中に入れ、4 Mのジオキサン中無水塩化水素を加えて溶液をpH 2に酸性化した。エチルエーテルを少量ずつ加えると、結晶性の固体が得られ、それを濾過によって収集し、乾燥させて、N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩 (53.9 mg、収率80%) を黄褐色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.98 (s, 1H)、11.39 (s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.17 (d, 1H)、7.86 (dd, 1H)、7.69 (d, 1H)、7.48 (s, 1H)、5.67 (s, 2H)、4.06 (s, 3H)、3.95 (br d, 2H)、3.49 ~ 3.46 (m, 4H)、3.15 (br m, 2H)、2.78 (s, 3H); $C_{23}H_{23}Cl_2N_7O_3$ のMS (EI): 516 (MH^+)。

【0366】

同一または類似の合成法を使用し、かつ/または別の試薬を代わりに使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【0367】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆):

【0368】

(実施例34)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)メチル]オキシ}キナゾリン-4-アミン塩酸塩

{[4-[3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ}アセトニトリル (0.450 g、1.20ミリモル) のDMF (2 mL) 溶液に、NEt₃ (0.30 mL、2.2ミリモル) を加えた。硫化水素 (g) を飽和に達するまで (5分間) 溶液にバブルした。次いで溶液を70 に加熱すると、溶液が暗緑色に変わった。0.5時間後、溶液を室温に冷却し、0.20 mLのNEt₃ (1.4ミリモル) を加え、H₂S (g) を5分間バブルした。溶液を1.5時間かけて再度70 に加熱した。真空中で溶媒を除去し、生成物をMeOHから結晶化して、2-{[4-[3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ}エタンチオアミド 0.459 g (94%) を黄色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, *ds*-DMSO): 10.07 (s, 1H)、9.68 (s, 1H)、9.29 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.91 (m, 2H)、7.66 (d, 1H)、7.10 (s, 1H)、4.96 (s, 1H)、

4.01 (s, 3H)、2.73 (d, 2H); C₁₇H₁₄N₄O₂SCl₂のMS (EI): 409 (M⁺)。

【0369】

2 - { [4 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - イル] オキシ } エタンチオアミド (0 . 3 0 0 g 、 0 . 7 3 3 ミリモル) の DMF (5 mL) 溶液に、 3 - ブロモ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチル (0 . 3 1 0 g 、 1 . 1 1 ミリモル) を加えた。溶液を 60 で 7 2 時間攪拌した。反応混合物に追加の 0 . 1 0 0 g (0 . 3 6 0 ミリモル) の 3 - ブロモ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 1 , 1 - ジメチルエチルを加え、次いでそれを 60 でさらに 2 4 時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、50% のヘキサン / 酢酸エチル) によって生成した。次いで、この中間体を室温で 10% の CH₂Cl₂ 中 TFA に曝した。溶媒を除去した後、粗製アミン塩を新たな MeOH に溶かし、pH 8 になるまで Bio - Rad AG 1 - X 8 樹脂の水酸化物イオン形で処理した。濾過し、真空中で濃縮すると、0 . 2 4 7 g (6 9 %) の N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミンが褐色の油として得られた。

10

【0370】

¹H NMR (4 0 0 MHz , d₆ - DMSO) : 9 . 6 8 (s , 1 H) 、 8 . 4 3 (s , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , 1 H) 、 7 . 8 9 (d , 1 H) 、 7 . 8 7 (d , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , 1 H) 、 7 . 3 7 (s , 1 H) 、 5 . 5 4 (s , 2 H) 、 3 . 9 8 (s , 3 H) 、 3 . 8 7 (s , 2 H) 、 2 . 9 7 (t , 2 H) 、 2 . 6 6 (t , 2 H) ; C₂₂H₁₉N₅O₂SCl₂のMS (EI): 488 (M⁺)

20

【0371】

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 c] ピリジン - 2 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミン (0 . 2 4 7 g 、 0 . 5 0 6 ミリモル) を 3 7 % のホルムアルデヒド水溶液 (0 . 2 3 mL 、 3 . 1 ミリモル) の入ったギ酸 (2 mL) と合わせ、溶液を 9 5 で 1 時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を HPLC (逆相、0 . 1 % TFA を加えた CH₃CN / H₂O) によって精製した。CH₃CN / H₂O を除去した後、生成物を MeOH に溶かし、pH 8 になるまで Bio - Rad AG 1 - X 8 樹脂水酸化物イオン形で処理した。生成物を濾過し、真空中で濃縮し、次いで新たな MeOH に溶かし、4 . 0 M の HCl / ジオキサン (0 . 0 5 0 mL) で処理した。真空中で溶媒を除去すると、N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] オキシ } キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 0 . 0 8 5 g (3 1 %) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (4 0 0 MHz , d₆ - DMSO) : 8 . 6 9 (s , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , 1 H) 、 8 . 1 1 (s , 1 H) 、 7 . 8 9 (dd , 1 H) 、 7 . 7 0 (d , 1 H) 、 7 . 4 2 (s , 1 H) 、 5 . 6 5 (s , 3 H) 、 4 . 6 5 (m , 1 H) 、 4 . 4 0 (m , 1 H) 、 4 . 0 2 (s , 3 H) 、 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 1 2 (m , 2 H) 、 2 . 9 4 (s , 4 H) ; C₂₃H₂₁N₅O₂SCl₂のMS (EI): 502 (M⁺)。

30

40

【0372】

(実施例 35)

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(5 - エチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩

N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) オキシ] キナゾリン - 4 - アミン (0 . 2 4 9 g 、 0 . 5 1 0 ミリモル) を 5 0 % の THF / Me

50

OH (10 mL) に溶かし、溶液を氷浴で冷却した。アセトアルデヒド (0.057 mL、1.0 ミリモル) を加えた後、NaCNBH₃ (0.038 g、0.61 ミリモル) を加えた。溶液を室温に温めた。4 時間後、追加のアセトアルデヒド (0.050 mL、0.89 ミリモル) および NaCNBH₃ (0.040 g、0.64 ミリモル) を加え、溶液を 12 時間攪拌した。追加の 0.050 mL (0.89 ミリモル) のアセトアルデヒド および NaCNBH₃ (0.020 g、0.32 ミリモル) を加えた。溶液を 10% の MeOH / 酢酸エチル (100 mL) 中に注ぎ、H₂O (100 mL) で 1 回洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物を分取 HPLC (逆相、CH₃CN / H₂O / NH₄OAc / AcOH) によって精製した。溶媒を除去し、生成物を MeOH に溶かし、4.0 M の HCl / ジオキサン (0.025 mL) で処理し、凍結乾燥して、N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 7 - { [(5 - エチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ [1, 3] チアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) メチル] オキシ} - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 0.036 g (12%) を黄色の固体として得た。

10

【0373】

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 9.56 (広幅 s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.37 (広幅 s, 1H)、8.15 (d, 1H)、7.81 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.48 (s, 1H)、5.66 (s, 2H)、4.71 (d, 1H)、4.36 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.74 (m, 1H)、3.13 (m, 3H)、1.32 (t, 3H); C₂₄H₂₃N₅O₂SCl₂ の MS (EI) : 516 (M⁺)。

20

【0374】

(実施例 36)

N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (メチルオキシ) - 7 - ({ [2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] メチル} オキシ) キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩

4 - (アミノカルボノチオニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (1.50 g、6.14 ミリモル)、NaHCO₃ (0.570 g、6.78 ミリモル)、および 1, 3 - ジクロロアセトン (0.860 g、6.77 ミリモル) を 1, 2 - ジクロロエタン (4 mL) 中で合わせ、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。粗反応混合物を、CH₂Cl₂ を使用して濾過し、残りの溶媒が約 30 mL になるまで真空中で濾液を濃縮した。この溶液にピリジン (0.75 mL、9.2 ミリモル) を加え、溶液を氷浴で冷却した。塩化チオニル (0.49 mL、6.8 ミリモル) を加え、溶液をゆっくりと室温に温めた。真空中で溶媒を除去し、残渣を 10% の MeOH / 酢酸エチル (100 mL) に溶かした。有機層を H₂O (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、粗製 4 - [4 - (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル 2.24 g (> 100%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 7.62 (s, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.98 (m, 1H)、3.63 (dd, 2H)、3.16 (m, 1H)、2.90 (広幅 s, 2H)、2.01 (dd, 1H)、1.51 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)。C₁₄H₂₁N₂O₂SCl の MS (EI) : 261 (M - tBu)。

30

40

【0375】

4 - [3, 4 - ジクロロフェニル) アミノ] - 6 - (メチルオキシ) キナゾリン - 7 - オール (1.00 g、2.97 ミリモル) の DMF (10 mL) 溶液に、4 - [4 - (クロロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 1, 1 - ジメチルエチル (1.04 g、3.28 ミリモル) および K₂CO₃ (2.06 g、14.9 ミリモル) を加えた。溶液を 12 時間かけて 70 ° に加熱し、次いで真空中で溶媒を除去した。残渣を 10% の MeOH / 酢酸エチル (100 mL) に溶かし、H₂O (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。カ

50

ラムクロマトグラフィー (SiO₂、50%のヘキサン/アセトン) にかけて、粗製 4-[4-({[4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ] - 6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ}メチル) - 1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル 0.642 g (35%) が得られた。次いで、この中間体の半量 (0.300 g) を室温で 10% の CH₂Cl₂ 中 TFA に 1 時間曝し、次いで真空中で濃縮した。残渣を MeOH (50 mL) に溶解させ、pH 8 になるまで Bio-Rad AG1-X8 樹脂水酸化物イオン形で処理した。濾過し、真空中で濃縮すると、N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{ [(2-ピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ}キナゾリン-4-アミン 0.230 g (4-[4-({[4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ] - 6-(メチルオキシ) キナゾリン-7-イル] オキシ}メチル) - 1,3-チアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 1,1-ジメチルエチルの 92%) が褐色の油として得られた。C₂₄H₂₃N₅O₂SCl₂ の MS (EI) : 516 (M⁺)。 10

【0376】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{ [(2-ピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ}キナゾリン-4-アミン (0.078 g、0.15 ミリモル) を 37% のホルムアルデヒド水溶液 (0.025 mL、0.34 ミリモル) の入ったギ酸 (2 mL) と合わせ、溶液を 1 時間かけて 95 に加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を 10% の MeOH/酢酸エチル (100 mL) に溶かし、飽和 NaHCO₃ (水溶液) (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。MeOH から摩砕し、得られる黄色の固体を MeOH 中で 4.0 M の HCl/ジオキサン (0.050 mL) で処理した後、凍結乾燥すると、N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-({[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩が淡黄色の固体 0.032 g (37%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : 8.55 (s, 1H)、8.25 (d, 1H)、7.89 (dd, 2H)、7.76 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.41 (s, 1H)、5.30 (s, 2H)、3.96 (s, 3H)、3.52 (d, 2H)、3.29 (m, 2H)、3.08 (m, 1H)、2.79 (s, 3H)、2.29 (d, 2H)、1.95 (m, 2H); C₂₆H₂₅N₅O₂SCl₂ の MS (EI) : 530 (M⁺)。 20 30

【0377】

(実施例 37)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-({[2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩酸塩

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-{ [(2-ピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ}キナゾリン-4-アミン (0.230 g、0.445 ミリモル) を 50% の MeOH/THF (10 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。アセトアルデヒド (0.050 mL、0.89 ミリモル) を加えた後、NaCNBH₃ (0.034 g、0.54 ミリモル) を加え、溶液を室温に温めた。1.5 時間後、0.016 g (0.25 ミリモル) の追加の NaCNBH₃ を加え、溶液を 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 中に注ぎ、飽和 NaHCO₃ (水性) (50 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。濾過し、真空中で濃縮した後、分取 HPLC (逆相、0.01% の TFA を加えた CH₃CN/H₂O) にかけて。この生成物を (NaHCO₃) で中和して、遊離アミン 0.167 g (0.306 ミリモル) を得、これを MeOH (50 mL) に溶かし、4.0 M の HCl/ジオキサン (0.077 mL、0.31 ミリモル) で処理した。凍結乾燥すると、N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-({[2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル}オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン塩 40 50

酸塩 0.105 g (41%) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8.65 (広幅 s, 1H)、8.23 (d, 1H)、8.08 (広幅 s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.66 (d, 1H)、7.47 (s, 1H)、5.32 (s, 2H)、3.98 (s, 3H)、3.55 (d, 2H)、3.01~3.11 (m, 5H)、2.29 (m, 2H)、2.04 (m, 2H)、1.26 (t, 3H); C₂₆H₂₇N₅O₂SCl₂ の MS (EI): 544 (M⁺)。

【0378】

アッセイ

一般に、活性のアッセイでは、エフリン、EGFR、または本発明による化合物のいずれかを、点在するサンプル収納区域を備えた不溶性の支持体（たとえば、マイクロタイタープレート、アレイなど）に非拡散的に結合させる。不溶性の支持体は、組成物が結合することのできればどのような組成でできていてもよく、可溶性の材料から容易に離れ、他の点ではスクリーニング方法全般と適合性がある。このような支持体の表面は、充実性でも多孔性でもよく、好都合などんな形状をしていてもよい。適切な不溶性支持体の例には、マイクロタイタープレート、アレイ、膜、およびビーズが含まれる。これらは、通常は、ガラス、プラスチック（たとえば、ポリスチレン）、多糖体、ナイロンもしくはニトロセルロース、テフロン（商標）製などである。少量の試薬およびサンプルを使用して多数のアッセイを同時に実施することができるので、マイクロタイタープレートおよびアレイが特に好都合である。化合物を結合させる詳細な方法は、その方法が、試薬および本発明の方法全般と適合性があり、組成物の活性を維持し、非拡散性である限り重要でない。好例となる結合方法には、（そのタンパク質が支持体に結合するときにリガンド結合部位または活性化配列を立体的にブロックしない）抗体の使用、「粘着性」またはイオン性の支持体への直接的な結合、化学的架橋、表面上でのタンパク質または薬剤の合成などが含まれる。タンパク質または薬剤を結合させた後、洗浄して結合していない余分な材料を除去する。次いで、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼイン、もしくは他の無害なタンパク質、または他の部分と共にインキュベートして、サンプル収納区域をブロックすることができる。

【0379】

阻害の一尺度は K_i である。IC₅₀ が 1 μM 未満である化合物では、 K_i または K_d は、薬剤とエフリンもしくは EGFR との相互作用についての解離速度定数であると定義される。組成物例は、例えば、約 100 μM 未満、約 10 μM 未満、約 1 μM 未満の K_i を有し、さらに例えば、約 100 nM 未満、さらに例えば約 10 nM 未満の K_i を有する。化合物の K_i は、3つの仮定に基づき IC₅₀ から決定する。第1に、1種の化合物分子のみが、酵素に結合し、協同性はないこと。第2に、活性酵素および試験される化合物の濃度は、知られていること（即ち、製剤中に不純物または不活性な形が著しい量で存在しない）。第3に、酵素-阻害剤複合体の酵素レートは、ゼロであること。レート（すなわち、化合物濃度）データは、次式に則している。

$$V = V_{\max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

式中、V は、観察されたレートであり、 V_{\max} は、遊離酵素のレートであり、 I_0 は阻害剤濃度であり、 E_0 は酵素濃度であり、 K_d は、酵素-阻害剤複合体の解離定数である。

【0380】

別の阻害尺度は、GI₅₀ であり、細胞増殖速度を 50% 減速させる化合物の濃度であると定義される。好例となる化合物は、GI₅₀ が、たとえば約 1 mM、約 10 μM、約 1 μM であり、さらに、たとえば約 100 nM 未満、さらにまた約 10 nM 未満である化合物である。GI₅₀ の測定は、細胞増殖アッセイを使用して実施する。

【0381】

チロシンキナーゼ活性は、1) ポリグルタミン、チロシン (pEY) などの一般的な基質の存在下で、ルシフェラーゼ/ルシフェリンを媒介とする化学発光によってキナーゼ依存的な ATP の消費を測定し、あるいは 2) ポリスチレン製マイクロタイタープレートのウェル表面に吸着させてある一般的な試薬に、 ^{33}P -ATP 由来の放射性リン酸を取り込ませることによって決定する。リン酸化された基質生成物を、シンチレーション分光測定によって定量化する。

【0382】

材料および方法

キナーゼ活性および化合物による阻害は、以下で述べる 3 種のアッセイ形式の 1 種または複数を使用して調査する。アッセイ条件の簡潔な概要を表 2 に示す。個々のキナーゼごとに、ミハエリス - メンテンの定数 (K_M) に近い ATP 濃度を選択する。用量応答実験は、384 ウェルプレートの形態において、10 段階の異なる阻害剤濃度で実施する。データを以下に示す標準の 4 パラメーターの式に当てはめる。

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^H)$$

[式中、Y は、観測されたシグナルであり、X は、阻害剤濃度であり、Min は、酵素なし (酵素活性 0%) でのバックグラウンドシグナルであり、Max は、阻害剤なし (酵素活性 100%) でのシグナルであり、 IC_{50} は、酵素を 50% 阻害する阻害剤濃度であり、H は、協同性を測定するための経験的な Hill の傾きを表す。] 通常、H は 1 付近である。これらのパラメーターは、Activity Base ソフトウェア (ID Business Solutions Ltd.、英国サリー州ギルフォードから入手可能) に非線形回帰アルゴリズムを組み込むことによって得る。

【0383】

 ^{33}P ホスホリル転移アッセイ (放射測定)

Greiner 384 ウェル白色透明底高結合プレート (Greiner Bio-One, Inc.、米国フロリダ州ロングウッドから入手可能) に、50 μL の体積のタンパク質もしくはペプチド基質を周囲温度で 1 晩かけて 2 μg / ウェルでコートする。コーティング用緩衝液は、40 μg / mL の基質、22.5 mM の Na_2CO_3 、27.5 mM の NaHCO_3 、150 mM の NaCl 、および 3 mM の NaN_3 を含有するものである。コーティング溶液を吸引し、プレートを 50 μL のアッセイ緩衝液で 1 回洗浄し、パッドを当てて乾燥させる。その後、化合物および酵素を ^{33}P -ATP (3.3 μCi / ナノモル) と混合して、適切なアッセイ緩衝液 (表 2 を参照のこと) 中の合計体積を 20 μL とする。たとえば、最終 EphB₄ 反応溶液は、20 mM の Tris HCl、pH 7.5、10 mM の MgCl_2 、0.01% の Triton X-100、0.1 mM の NaVO_3 、5 nM の EphB₄ 酵素、および 5 pM の ATP を含有するものである。混合物を周囲温度で表 2 に示すように 1.5 ~ 2.5 時間インキュベートし、EMBLA 96 ヘッド洗浄機を使用しながら吸引して終える。その後、プレートを PBST もしくは TBS 緩衝液で 6 ~ 12 回洗浄する。次いでシンチレーション液 (50 μL / ウェル) を加え、プレートに封をし、Perkin Elmer MicroBeta TriLux (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.、米国マサチューセッツ州ボストンから入手可能) での液体シンチレーション分光測定によって活性を評価する。

【0384】

ルシフェラーゼ結合化学発光アッセイ (LCCA)

LCCA アッセイでは、ルシフェラーゼ結合化学発光によって正確に測定される ATP 消費によってキナーゼ活性を測定する。LCCA には Greiner 384 ウェル白色透明底中型結合プレートを使用する。簡潔に述べると、化合物、ATP、およびキナーゼを混合して 20 μL の体積にすることによってキナーゼ反応を起こす。混合物を周囲温度で表 2 に示すように 2 ~ 4 時間インキュベートする。キナーゼ反応の終わりに、20 μL のルシフェラーゼ - ルシフェリンミクスを加え、化学発光シグナルを Wallac Vic

10

20

30

40

50

t o r²リーダーで読み取る。ルシフェラーゼ - ルシフェリンミクスは、50 mMのH E P E S、pH 7.8、8.5 ug/mLのシュウ酸 (pH 7.8)、5 (または50) mMのD T T、0.4%のT r i t o n X - 100、0.25 mg/mLの補酵素A、63 μMのA M P、28 ug/mLのルシフェリン、および40,000光単位/mLのルシフェラーゼからなる。L C C Aアッセイでは、A T P消費が25~45%に保たれたが、基質濃度の減少がI C₅₀値に及ぼした影響は、基質の回転なしの「理論」値の35%未満であった。I C₅₀値は、放射測定アッセイのものとはかなり相関する。

【0385】

AlphaScreen

AlphaScreenでは、ドナービーズとアクセプタービーズを極めて接近させる10
とき、一連の化学発光事象によって、光の活性化の後に蛍光シグナルが生じる。ここでは
、キナーゼ基質としてのビオチン標識ポリ - (G l u , T y r) 4 : 1、ストレプトアビ
ジンでコートした供与体ビーズ、および抗ホスホロチロシン抗体P Y 100でコートした
受容体ビーズを使用する。リン酸化された後、ペプチド基質は、ドナービーズとアクセプ
タービーズの両方に結合することができ、したがって、蛍光を生じることができる。38
4ウェル白色透明底中型結合プレートを使用して、化合物、A T P、ビオチン標識ポリ -
(G l u , T y r)、およびキナーゼを周囲温度で1時間かけて混合して、20 μLの体
積にする。次いで、15~30 mg/mLのAlphaScreenビーズ、75 mMの
H e p e s、pH 7.4、300 mMのN a C l、120 mMのE D T A、0.3%のB
S A、および0.03%のT w e e n - 20を含有する10 u Lの溶液を各ウェルに加える20
。ビーズを2~16時間インキュベートした後、プレートを、P e r k i n E l m e r
A l p h a Q u e s tリーダ (P e r k i n E l m e r L i f e a n d A n
a l y t i c a l S c i e n c e s , I n c .、米マサチューセッツ州ボストンから入
手可能)による読取りにかける。I C₅₀値は、放射測定アッセイのものとはかなり相関す
る。

【0386】

酵素は、P r o q i n a s e (独フライブルク)およびP a n v e r a (米ウィスコン
シン州マディソン)から購入した。

Table 2

| 酵素 | アッセイ形式 | [E] | [ATP] | 基質 | [基質] | インキュベーション時間(分) | アッセイ緩衝液 | 酵素構築物/調製物 | 酵素提供元 |
|-------|-------------|-------------|-------|-----------|--------------|----------------|--|---|-----------|
| EphA4 | 放射測定 | 5nM | 5μM | poly-AEKY | 2 μg/ ウェル | 150 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 0.1 mM NaVO ₃ , 0.01% Triton | N末端にHis6タグを有するキナーゼドメインE605-E890をバキュロウイルス中で発現させ、IMACクロマトグラフィーによって精製する。 | PanVera |
| EphA2 | LCCA | 20nM | 3μM | poly-EY | 1.6 μM | 180 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 3 mM MnCl ₂ , 0.01% Triton | N末端にHis6タグを有するN598-R890をバキュロウイルス中で発現させ、IMACクロマトグラフィーによって精製する。 | PanVera |
| EGFR | LCCA | 7nM 11nM | 3μM | poly-EY | 1.6 μM | 210 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 3 mM MnCl ₂ , 1 mM DTT, 0.01% Triton | アミノ酸H672-A1210をGST-HIS6-トロンピン切断部位にN末端側で融合させ、バキュロウイルス中で発現させ、GSHアガロースを使用する1ステップのアフィニティークロマトグラフィーにかけたもの。 | ProQinase |
| ErbB2 | Alphascreen | 1nM | 3μM | poly-EY | 5nM | 60 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 3 mM MnCl ₂ , 1 mM DTT, 0.01% Triton | N末端にGST-HIS6タグを有するキナーゼドメインQ679-V1255を、バキュロウイルスを感染させたSf9細胞中で発現させ、GSHアガロースを使用して精製する。 | ProQinase |
| KDR | LCCA | 5nM 6nM | 3μM | poly-EY | 1.6 μM | 240 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 3 mM MnCl ₂ , 1 mM DTT, 0.01% Triton | ヒトKDRcDNA、アミノ酸D807-V1356をGSTにN末端側で融合させたもの、GSHアガロースを使用する1ステップのアフィニティー精製にかける。 | ProQinase |
| Flt-1 | 放射測定 | 6nM | 5μM | poly-EY | 2 μg/ ウェル | 120 | 20 mM TrisHCl, pH 7.5, 10 mM MgCl ₂ , 3 mM MnCl ₂ , 1 mM DTT, 0.01% Triton | ヒトVEGF-R1cDNA、細胞質ドメインをGST因子X切断部位にN末端側で融合させたもの、GSHアガロースを使用する1ステップのアフィニティー精製にかける。 | ProQinase |

10

20

30

40

【 0 3 8 7 】

構造と活性の関係

表3～6は、本発明の選択された化合物についての構造と活性の関係のデータを示すものである。データが示すとおり、本発明の化合物は、種々のクラスに分類され、たとえば、あるものは「スペクトル選択的」(前述)であり、あるものはエフリンに選択的であり、あるものはEGFRに選択的であり、またあるものはエフリンおよびEGFRを選択的に阻害する。阻害は、略号表記、すなわち、A = 50 nM未満のIC₅₀、B = 50 nMを上回り1000 nM未満のIC₅₀、C = 1000 nMを上回り20,000 nM未満のIC₅₀、D = 20,000 nMを上回るIC₅₀のIC₅₀として示す。表3～6に掲載の酵素の略語は、次のとおりに定める。すなわち、EphB4およびEphA2は、

50

エフリン受容体チロシンキナーゼファミリーの各メンバーエフリンB4およびA2を指し；KDR、すなわちキナーゼ挿入ドメイン受容体チロシンキナーゼ、およびFlt-1、すなわちfms様チロシンキナーゼ-1は、受容体チロシンキナーゼのFLKファミリーの代表格であり；EGFR、すなわち上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ、およびErbB2は、受容体チロシンキナーゼのHERファミリーの代表格である。

表3

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3aR,5s,6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロロール-5-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | A |
| 8 | N-(4-プロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-([(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | C | A | C |
| 9 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | B | A | B |
| 10 | N-(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | B | A | B |
| 11 | N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-([(3R,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | B | A | B |
| 12 | N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | A | A | A |
| 13 | N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | A | A | A |
| 14 | N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-([(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | B | A | B |
| 15 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([(ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | B | A | A |
| 16 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-([(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | B | A | B |
| 17 | N-(4-プロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-([(3S,9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | B | A | C |

10

20

30

40

表3

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 18 | N-(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3S, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | B | A | B |
| 19 | N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | B | A | B |
| 20 | N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3R, 9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | B | A | B |
| 21 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[(3R, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | B | A | B |
| 22 | N-(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | B |
| 23 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[(3S, 8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | A |
| 24 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | B |
| 25 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[(3R, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | A |
| 26 | N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | B |
| 27 | N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | A | A | B |
| 28 | N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[[(3S, 8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | B | B | A | B |

10

20

30

40

表3

| エントリ | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Fit-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 29 | N-(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | B |
| 30 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[[(3S,8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イルメチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | B | A | B |
| 32 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-2-O-メチル-D-グルシトール | B | C | B | C | A | B |
| 36 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-([[4-[(4-ブromo-2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-5-デオキシ-2-O-メチル-D-グルシトール | A | C | B | C | A | C |
| 38 | 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-デオキシ-5-([[4-[(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-2-O-メチル-D-グルシトール | B | B | B | C | A | B |
| 39 | (3S,9aS)-3-([[4-[(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1(6H)-オン | A | A | A | B | A | C |

10

20

表3

| 一 エ ン ト リ ー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|----------------------------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 40 | (3S, 9aR)-3-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-1(6H)-オン | A | B | B | B | A | C |
| 41 | (3S, 8aS)-3-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン | A | B | A | B | A | B |
| 42 | (3S, 8aR)-3-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン | A | A | A | B | A | C |
| 43 | (3S, 8aS)-3-([4-[(4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン | A | B | A | B | A | C |
| 44 | (3S, 8aS)-3-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-2-メチルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1(2H)-オン | A | B | B | B | A | C |
| 46 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[[(8aR)-テトラヒドロ-1H-[1, 3]チアゾロ[4, 3-c][1, 4]オキサジン-6-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | B | A | B |
| 49 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | C | A | B |

10

20

30

表3

| エントリ | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 51 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | C |
| 52 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | A | C | C | C | A | B |
| 53 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | B | C | A | B |
| 54 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-メチル-5-O-[6-(メチルオキシ)-4-[(2, 3, 4-トリクロロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-イル]-L-イジトール | B | C | C | C | A | C |
| 55 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-O-メチル-D-キシロ-ヘキシトール | B | | B | C | A | B |
| 56 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-2, 3-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | B |
| 57 | ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-ソルボースエチレングリコールアセタール | B | C | C | C | A | B |
| 58 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | C |
| 59 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | C |
| 60 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-(ジフルオロメチル)-L-イジトール | B | C | C | B | A | B |
| 61 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | B |

10

20

30

40

表3

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Fit-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 62 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-メチル-L-イジトール | B | C | C | C | A | B |
| 63 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-メチル-L-イジトール | B | C | C | D | A | B |
| 64 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-エチル-L-イジトール | B | C | C | B | A | B |
| 65 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(3-プロモ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-メチル-L-イジトール | C | C | D | D | A | C |
| 66 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-メチル-L-イジトール | C | C | D | D | A | C |
| 67 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-デオキシ-D-キシロ-ヘキシトール | C | C | C | C | A | B |
| 68 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-オ-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-オ-メチル-D-グルシトール | C | C | C | C | A | C |

10

20

30

【 0 3 8 8 】

表5

| エントリ- | 名称 | EphB4 IC ₅₀ |
|-------|--|---------------------------|
| 1 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)オキシ] キナゾリン-4-アミン | A |
| 2 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(5-[(ジメチルアミノ) メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル] オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A |
| 3 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(3-[(ジメチルアミノ) メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル] オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B |
| 4 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン- 4-アミン | B |
| 5 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(5-ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール- 3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 6 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 7 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(3-(モルホリン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジア ゾール-5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B |
| 8 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 9 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(5-ピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール- 3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 10 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(2-[(ジメチルアミノ) メチル]-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B |
| 11 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(4-(フェニルメチル)モルホリン-2-イル)メチル] オキシ]キナゾリン-4-アミン | B |
| 12 | 1,1-ジメチルエチル2-[(4-[(3,4-ジクロロフェニル) アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ] メチル)モルホリン-4-カルボキシレート | B |
| 13 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(2-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール- 4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B |
| 14 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3- チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 15 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(4-メチルモルホリ ン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | A |
| 16 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(1,4-オキサゼパン-2-イルメチル)オキシ] キナゾリン-4-アミン | A |
| 17 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(5-ピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール- 3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |
| 18 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [(5-(1-メチルピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A |

10

20

30

40

表5

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|
| 19 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-メチル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A |
| 20 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[5-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A |

【 0 3 8 9 】

10

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 1 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(1,3-チアゾール-4-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | B | A | - |
| 2 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(ピリジン-3-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | - | B | B | B | - | - |
| 3 | 7-[(シクロプロピルメチル)オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | B |
| 4 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 5 | 7-(シクロペンチルオキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | A | - |
| 6 | メチル6-O-[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]- α -D-グルコピラノシド | A | B | B | - | A | B |
| 7 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | C | B | C | - | A | - |
| 8 | 1,1-ジメチルエチル2-[3-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート | B | C | C | - | A | - |
| 9 | 1,1-ジメチルエチル4-[3-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート | B | B | B | - | A | - |
| 10 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₆₀ | KDR IC ₅₀ | Fit-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 11 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[4-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1, 3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 12 | 5-[2-[[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル]-1, 3-チアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド | C | C | C | - | A | - |
| 13 | 7-[(2-シクロヘキシルエチル)オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 14 | 7-[(シクロヘキシルメチル)オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | - |
| 15 | 7-[(シクロブチルメチル)オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | - |
| 16 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[(2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)エチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 17 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 18 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-モルホリン-4-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 19 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 20 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 21 | 2-(2-[[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシエチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン | A | B | B | - | A | B |
| 22 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 23 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-2-イル-1, 3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 24 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-ピリジン-4-イル-1, 3-チアゾール-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 25 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[2-モルホリン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | - | C | | - | A | C |
| 26 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[3-モルホリン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール- 5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | - | C | C | - | A | - |
| 27 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[3-(ジメチルアミノ)- 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ)- 6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | C | C | - | A | - |
| 28 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[4-[[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3- チアゾール-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 29 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c] ピリジン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |
| 30 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[4-(モルホリン-4-イル)メチル]-1,3-チアゾール- 2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 31 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-[[4-メチル- 1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール- 2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン- 4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 32 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[5-[[フェニルメチル]オキシ]メチル]-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4- アミン | B | C | B | - | A | - |
| 33 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-エチルモルホリ ン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | B |
| 34 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[2-ピペリジン-4-イル-1,3-チアゾール-4-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | A |
| 35 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾ ール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | B |
| 36 | 1,1-ジメチルエチル4-[5-([[4-[[3,4-ジクロロフェ ニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキ シ]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート | C | C | C | - | A | - |
| 37 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-4 [[3-ピペラジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール- 5-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | A | A | - | A | A |
| 38 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | A | A | - | A | A |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 39 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-(1-エチルピペリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | A |
| 40 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 41 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 42 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | -- | B | - |
| 43 | 7-([2-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |
| 44 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 45 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([3-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |
| 46 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-[2-(メチルオキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |
| 47 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([5-(4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 48 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 49 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([3-([ピリジン-2-イルスルホニル]メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 50 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |
| 51 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([6-フルオロ-4H-1,3-ベンゾジオキシン-8-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 52 | N-7-([3,5-ジプロモフェニル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Fit-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 53 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | - |
| 54 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[(ピリジン-2-イルスルホニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 55 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 56 | 7-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル]オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | B | - |
| 57 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 58 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 59 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[5-(1-エチルピペリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 60 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[2-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |
| 61 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-エチル-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | B |
| 62 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 63 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 64 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1,3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 65 | [4-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチルベンゾエート | C | C | C | - | A | - |
| 66 | [4-([[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メタノール | B | C | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 67 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ [5,4-c]ピリジン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン- 4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 68 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(2-[(4S)-1,3-チアゾリジン-4-イル]-1,3- チアゾール-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 69 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(2-ピペリジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 70 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([[2-(1-メチルピペリジン-2-イル)-1,3-チアゾール- 4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 71 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(2-ピペリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 72 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([[2-(1-メチルピペリジン-3-イル)-1,3-チアゾール- 4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |
| 73 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[2-(1-エチルピペ リジン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル] オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 74 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([[2-(1-エチルピペ リジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]メチル] オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 75 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(3-[(2S)-1- エチルピロリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール- 5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン- 4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 76 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(2-[(2S)-1- エチルピロリジン-2-イル]-1,3-チアゾール-4-イル) メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 77 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[[(5-エチル-4,5, 6,7-テトラヒドロ[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2- イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4- アミン | A | B | B | - | A | A |
| 78 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(4-プロピル-1,4-オキサゼパン-2-イル)メチル] オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | B | B |
| 79 | 7-([[4-(シクロプロピルメチル)-1,4-オキサゼパン- 2-イル]メチル]オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)- 6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 80 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[[(4-[[2-(メチルオキシ)エチル]-1,4-オキサゼパン- 2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 81 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([4-(1-メチルエチル)-1, 4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 82 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(ピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 83 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[5-(ピロリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 84 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([5-(1-エチルピロリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 85 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 86 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 87 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 88 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[1, 4-ジメチルピペラジン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | A | - |
| 89 | 7-[[4-シクロペンチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | A | A | - | A | - |
| 90 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([4-(1-メチルエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 91 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(3-フェニルプロピル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 92 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-[2-(メチルオキシ)エチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 93 | エチル2[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]プロパノエート | B | B | B | - | A | - |
| 94 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[4-ヘキス-5-エン-1-イルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 95 | 2-([2-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]エチル]オキシ)エタノール | B | B | B | - | A | - |
| 96 | メチル3-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]プロパノエート | A | A | A | - | A | - |
| 97 | 6-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ヘキサニトリル | A | B | A | - | A | B |
| 98 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 99 | 4-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ブタンニトリル | A | A | A | - | A | - |
| 100 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([(4-[(4-フルオロフェニル)メチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 101 | メチル5-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ペンタノエート | B | B | B | - | A | - |
| 102 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-オクト-7-エン-1-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 103 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-プロピルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 104 | 6-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ヘキサニ-1-オール | A | B | A | - | A | - |
| 105 | 7-([(4-アセチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 106 | 7-([(4-(シクロプロピルメチル)モルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 107 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-プロプ-2-イン-1-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |
| 108 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([(4-ピリジン-4-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 109 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([4-(ピリジン-2-イルメチル)モルホリン-2-イル]メチ ル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 110 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- [[4-(ペント-2-イン-1-イルモルホリン-2-イル)メチ ル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 111 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾー ル-4-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |
| 112 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7- ([5-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 113 | N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-[[4-メチル モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 114 | 7-[[4-アセチル-1-エチルピペラジン-2-イル) メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチル オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | C | - | A | - |
| 115 | N-[4-クロロ-2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]-7- [[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | B | - |
| 116 | N-(3-プロモ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモ ルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 117 | 7-[[4-メチルモルホリン-2-イル]メチル]オキシ]- 6-(メチルオキシ)-N-(3,4,5-トリクロロフェニル)キナ ゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | B |
| 118 | N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモ ルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | A | A | B | - | A | - |
| 119 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-エタンイミドイル -1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル]オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 120 | N-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-7-[[4-メチル モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 121 | N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[4-メチル モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 122 | N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[4-メチル モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 123 | N-(2, 4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 124 | N-(2, 4-ジプロモフェニル)-7-[[4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 125 | 7-[[4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)-N-(2, 3, 4-トリクロロフェニル)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | B |
| 126 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[1-(1-エチル-4-メチルピペラジン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | A | - |
| 127 | N'-シアノ-2-([[4-[[3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-カルボキシイミドアミド | A | A | A | - | A | A |
| 128 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[2-(ピロリジン-1-イル)メチル]-1, 3-チアゾール-4-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 129 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 130 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([[4-(2-エチルブチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 131 | 7-([[4-(シクロヘキシルメチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 132 | 2-[2-([[4-[[3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]エタノール | B | B | B | - | A | - |
| 133 | 7-[[4-(4-プト-2-イン-1-イル)モルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 134 | 7-[[4-(4-シクロブチル)モルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | - |
| 135 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[4-[[2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)エチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 136 | 7-([[4-(2-シクロヘキシルエチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 137 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(4-[2-(1,3-ジオキサソラン-2-イル)エチル]モルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 138 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(ペンタ-4-エン-1-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 139 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[(4-[(2R)-2-メチルブチル]モルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 140 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(4-フルオロブチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 141 | 3-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ブタン-2-オン | B | B | B | - | A | - |
| 142 | 1-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]ブタン-2-オン | B | B | B | - | A | - |
| 143 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(ペンチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 144 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(ヘキシルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 145 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-(ヘプチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 146 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(オクチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | - |
| 147 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-フェニルエチル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 148 | 7-[[4-(ブチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | B |
| 149 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4-(プロパ-2-エン-1-イルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 150 | 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)モルホリン-4-イル]-1-フェニルエタノン | B | B | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 151 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-フルオロエチル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 152 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(3-メチルブト-2-エン-1-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 153 | 7-([4-[(2E)-3-プロモプロプ-2-エン-1-イル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 154 | 2-[2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル]モルホリン-4-イル]アセトアミド | A | B | B | - | A | A |
| 155 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 156 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(3-メチルブチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 157 | 7-([4-(シクロヘキシルメチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-6-(メチルオキシ)キナゾリン | B | B | A | - | A | - |
| 158 | 7-([4-(2-シクロヘキシルエチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)-4-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-6-(メチルオキシ)キナゾリン | B | B | B | - | A | - |
| 159 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-エチルブチル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 160 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(メチルスルホニル)-1,4-オキサゼパン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 161 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(1-メチルピペリジン-4-イル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 162 | N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-([4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 163 | N-シアノ-2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシイミドアミド | A | B | B | - | A | A |
| 164 | N-(3-プロモ-4-メチルフェニル)-7-([4-(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | B |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 165 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[[1, 4-ジエチルピペラジン-2-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | A | - |
| 166 | 4-([[4-[4-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-N'-シアノピペリジン-1-カルボキシイミドアミド | B | B | A | - | A | - |
| 167 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(メチルスルホニル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | B | - | A | A |
| 168 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-[4-(フェニルメチル)スルホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 169 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([[4-[4-(フルオロフェニル)スルホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 170 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([[4-(エチルスルホニル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | B | - | A | A |
| 171 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(フェニルスルホニル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 172 | 7-([[4-[4-(3-クロロプロピル)スルホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | B |
| 173 | 7-([[4-(ブチルスルホニル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 174 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-[4-(4-メチルフェニル)スルホニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | B | - | A | - |
| 175 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-([[4-[4-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 176 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-[4-[3-(メチルオキシ)フェニル]アセチル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 177 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([[4-(2-メチルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 178 | 7-([[4-[4-(4-ブチルフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | C | C | C | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 179 | 7-([4-[(4-クロロフェニル)アセチル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 180 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-プロピルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 181 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(4-メチルペンタノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 182 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-[(2,5-ジフルオロフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 183 | 7-([4-(シクロペンチルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 184 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(2-フェニルブタノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |
| 185 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-[(2,3,6-トリフルオロフェニル)カルボニル]モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 186 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(フラン-3-イルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 187 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-プロパノイルモルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 188 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-ヘキサノイルモルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 189 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2-エチルヘキサノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 190 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(3-フェニルプロパノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 191 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-([4-(2,2-ジメチルプロパノイル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 192 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-([4-(ナフタレン-1-イルカルボニル)モルホリン-2-イル]メチル)オキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 193 | 7-[(4-[2-クロロピリジン-3-イル]カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル]オキシ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | A |
| 194 | 7-[(4-[6-クロロピリジン-3-イル]カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル]オキシ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 195 | 7-([4-ベンゾジオキソル-5-イルカルボニル]モルホリン-2-イル)メチル]オキシ-N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 196 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 197 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | - |
| 198 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(エチルオキシ)-7-[(モルホリン-2-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 199 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(エチルオキシ)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 200 | N-(4-プロモ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 201 | N-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 202 | N'-シアノ-2-([4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-N-メチルモルホリン-4-カルボキシイミドアミド | A | B | B | - | A | A |
| 203 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | B |
| 204 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 205 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 206 | N-(4-プロモ-2-クロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 207 | 7-[[4-アセチル-1, 4-オキサゼパン-2-イル)メチル]オキシ)-N-(3, 4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | A |
| 208 | 4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)キナゾリン-6-オール | B | B | B | - | A | - |
| 209 | N-(3-プロモ-4-クロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 210 | 3-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]-3-オキソプロパン酸 | A | A | A | - | A | - |
| 211 | メチル4-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル]-4-オキソプタノエート | B | B | B | - | A | - |
| 212 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-3-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | C | - | A | - |
| 213 | N-(3-プロモ-2-クロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | - |
| 214 | N'-シアノ-2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-N-[2-(メチルオキシ)エチル]モルホリン-4-カルボキシイミドアミド | A | B | B | - | A | - |
| 215 | N'-シアノ-2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-N-エチルモルホリン-4-カルボキシイミドアミド | A | B | B | - | A | A |
| 216 | [(1E)-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](ピペリジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | A | B | B | - | A | A |
| 217 | [(1E)-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](ピペリジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | A | A | B | - | A | A |
| 218 | [(1E)-[2-([4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)モルホリン-4-イル](4-メチルピペラジン-1-イル)メチリデン]シアナミド | A | B | A | - | A | - |
| 219 | N-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-[[6-エチル-4, 6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | - |
| 220 | N-(4-プロモ-3-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 221 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[6,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | | A | - | A | B |
| 222 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | | B | - | A | B |
| 223 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-7-[[2-(5,5-ディメチルモルホリン-2-イル)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |
| 224 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |
| 225 | 1,1-ジメチルエチル-2-(2-[[4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]エチル)-5,5-ジメチルモルホリン-4-カルボキシレート | C | C | C | - | A | C |
| 226 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | A |
| 227 | N-(4-ブロモ-2,3-ジクロロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | B |
| 228 | N-(4,5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | B |
| 229 | N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[2-(4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)エチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | B |
| 230 | N-(4-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | B |
| 231 | N-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | B |
| 232 | N-(4-ブロモ-3,5-ジフルオロフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | B |
| 233 | N-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | B | - | A | C |
| 234 | N-(4-ブロモ-3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-[[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | B | B | - | A | B |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|---|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 2235 | N-(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7- [[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | B | A | - | A | B |
| 236 | N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7- [[4-メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6- (メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 237 | N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-[[4- メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 238 | N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-[[4- メチルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 239 | N-(2, 3-ジクロロ-4-メチルフェニル)-7-[[4-メチ ルモルホリン-2-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ) キナゾリン-4-アミン | B | B | A | - | A | C |
| 240 | 6-([[4-[(3, 4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオ キシ)キナゾリン-7-イル]オキシ]メチル)-3, 3, 4-トリメ チルモルホリン-2-オン | A | B | B | - | A | B |
| 241 | N-(4-プロモ-2, 3-ジクロロフェニル)-6-(メチルオキ シ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン-2-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | B | - | A | B |
| 242 | N-(4-プロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン- 2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | B |
| 243 | N-(4, 5-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオ キシ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン-2-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 244 | N-(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-(メチルオ キシ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン-2-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 245 | N-(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6- (メチルオキシ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン- 2-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | A | - | A | A |
| 246 | N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(メチルオ キシ)-7-[[4, 5, 5-トリメチルモルホリン-2-イル) メチル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | A | A | B | - | A | B |
| 247 | (6S)-6-([[4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフ エニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル] オキシ]メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン | B | B | B | - | A | B |
| 248 | (6S)-6-([[4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニ ル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキ シ]メチル)-4-メチルピペラジン-2-オン | B | B | B | - | A | B |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 249 | (6S)-6-([4-[(4-プロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1, 4-ジメチルピペラジン-2-オン | B | B | B | - | A | C |
| 250 | (6S)-6-([4-[(3, 4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]オキシ)メチル)-1, 4-ジメチルピペラジン-2-オン | B | B | B | - | A | C |
| 251 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-7-[[[(3a'S, 4R, 6'S, 6aR)-2, 2-ジメチルテトラヒドロスピロ[1, 3-ジオキサラン-4, 3'-フロ[3, 2-b]フラン]-6'-イル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | C |
| 253 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-(メチルスルホニル)-D-グルシトール | C | C | C | - | A | C |
| 254 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-D-グルシトール | B | C | C | - | A | B |
| 255 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-S-メチル-5-チオ-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 256 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-モルホリン-4-イル-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 257 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 258 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピロリジン-1-イル-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 259 | 2-O-アセチル-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 260 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-イジトール | B | C | C | - | A | B |
| 261 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(メチルスルホニル)-L-イジトール | B | C | C | - | A | B |
| 262 | 2-アミノ-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 263 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-(4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル)-2-デオキシ-2-(ジメチルアミノ)-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 264 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-(ジエチルアミノ)-L-イジトール | B | C | B | - | A | C |
| 265 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-ピペリジン-1-イル-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 266 | 2-(アセチルアミノ)-1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-L-イジトール | B | C | C | - | A | C |
| 267 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-O-メチル-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール | C | C | C | - | A | B |
| 268 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-イジトール | B | C | C | - | A | B |
| 269 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | C |
| 270 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ]キナゾリン-4-アミン | B | C | B | - | A | B |
| 271 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-5-O-[4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-デオキシ-2-フルオロ-L-イジトール | B | C | C | - | A | B |
| 272 | N-(4-プロモ-3-クロロフェニル)-6-(メチルオキシ)-7-[[3S, 4R)-4-(メチルオキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ]キナゾリン-4-アミン | B | C | C | - | A | B |
| 273 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-(6-(メチルオキシ)-4-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]キナゾリン-7-イル)-L-イジトール | C | C | C | - | A | C |
| 274 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-フルオロ-5-O-[4-[[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-L-イジトール | C | C | C | - | A | C |
| 275 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[2, 3-ジクロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール | C | C | C | - | A | C |
| 276 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-[4-[[3, 4-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-2-フルオロ-L-イジトール | C | C | C | - | A | C |

10

20

30

40

表6

| エントリー | 名称 | EphB4 IC ₅₀ | EphA2 IC ₅₀ | KDR IC ₅₀ | Flt-1 IC ₅₀ | EGFR IC ₅₀ | ErbB2 IC ₅₀ |
|-------|--|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 277 | 1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-2-O-[4[(4-プロモ-3-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-7-イル]-5-C-(トリフルオロメチル)-D-グルシトール | B | C | C | - | A | B |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | F I |
|----------------|-----------|------------------------|
| C 0 7 D 451/02 | (2006.01) | C 0 7 D 451/02 |
| C 0 7 D 451/04 | (2006.01) | C 0 7 D 451/04 |
| C 0 7 D 471/04 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z |
| C 0 7 D 487/04 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z |
| C 0 7 D 493/04 | (2006.01) | C 0 7 D 487/04 1 4 0 |
| C 0 7 D 493/14 | (2006.01) | C 0 7 D 493/04 1 0 1 C |
| C 0 7 D 493/20 | (2006.01) | C 0 7 D 493/14 |
| C 0 7 D 495/04 | (2006.01) | C 0 7 D 493/20 |
| C 0 7 D 498/04 | (2006.01) | C 0 7 D 495/04 1 0 3 |
| C 0 7 D 513/04 | (2006.01) | C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q |
| | | C 0 7 D 498/04 1 1 1 |
| | | C 0 7 D 513/04 3 0 1 |

- (72)発明者 アナンド, ニール クマー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, サウス ノーフォーク ストリート 2 7 1 3, 2 0 6号室
- (72)発明者 ブッセニウス, イヨルグ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ヘルム レーン 1 0 4 2
- (72)発明者 コスタンゾ, シモーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 7, アサートン, ジェニングス レーン 5 1
- (72)発明者 ケネディ, アビゲイル, アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 3 7 6, トレイシー, ウェスト ローウェル アベニュー 3 2 5
- (72)発明者 キム, アンジー, アイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, フォスター シティ プールバード 1 0 0 0, 4 3 0 5号
- (72)発明者 ペト, チャバ, ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 0 1, アラメダ, ショアポイント コート 9 6 5, 3 0 5号
- (72)発明者 ツァング, チェ, エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 0, エル セリート, ケント ドライブ 8 3 6 7
- (72)発明者 ブレイジー, チャールズ, エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 8, サン フランシスコ, コーンウォール ストリート 2 0 1, 3号

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第02/018372(WO, A1)
国際公開第03/082290(WO, A1)
国際公開第01/021596(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 201/00-521/00
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)