

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3545763号
(P3545763)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 239/94

C O 7 D 239/94

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 35/00

A 6 1 K 35/00

請求項の数 11 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願平7-504996	(73) 特許権者	アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成6年7月18日(1994.7.18)		イギリス国 ロンドン ダブリュー1 ケイ
(65) 公表番号	特表平9-500636		1 エルエヌ スタンホープ ゲート 1
(43) 公表日	平成9年1月21日(1997.1.21)		5
(86) 国際出願番号	PCT/GB1994/001544	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫
(87) 国際公開番号	W01995/003283	(74) 代理人	弁理士 増井 忠武
(87) 国際公開日	平成7年2月2日(1995.2.2)	(74) 代理人	弁理士 小林 泰
審査請求日	平成13年7月2日(2001.7.2)	(74) 代理人	弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	9314893.0	(74) 代理人	弁理士 富田 博行
(32) 優先日	平成5年7月19日(1993.7.19)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		

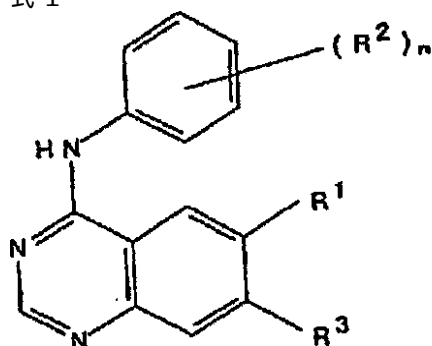
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナゾリン誘導体及びその抗癌剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



(I)

(式中、 R^1 はヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、トリフルオロメトキシ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノ、ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-(1-4C)アルキルピペラジン-1-イル、(1-4C)アルキルチオ、ハロゲン-(2-4C)アルコキシ、ヒドロキシ-(2-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルコキシ、フェニル-(1-4C)アルコキシ、ハロゲン-(2-4C)アルキルアミノ、ヒドロキシ-(2-4C)アルキルアミノ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルキルアミノ、フェニル-(1-4C)アルキルアミノ、(2-

4C) アルカノイルアミノ、ベンズアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - オキソ
 ピペリジン - 1 - イル、ハロゲノ - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、ヒドロキシ - (2 -
 4C) アルカノイルアミノ、(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、(3
 - 4C) アルケノイルアミノ、(3 - 4C) アルキノイルアミノ、N - (1 - 4C) アルキル -
 (2 - 4C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 4C) アルキルベンズアミド、N - (1 - 4C)
 アルキル - ハロゲノ - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 4C) アルキル - ヒドロ
 キシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 4C) アルキル - (1 - 4C) アルコキシ
 - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、N - (1 - 4C) アルキル - (3 - 4C) アルケノイルア
 ミノ又は N - (1 - 4C) アルキル - (3 - 4C) アルキノイルアミノであり、前記ベンズア
 ミド又は N - (1 - 4C) アルキルベンズアミド置換基又は R¹ 置換基中のフェニル基はいず
 れも場合により 1 又は 2 個のハロゲノ、(1 - 4C) アルキル又は (1 - 4C) アルコキシ置
 換基を有していてもよく；

R³ がハロゲノであり；

n が整数 1、2 又は 3 であり；そして

R² のそれぞれが独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、アミノ、ニ
 トロ、シアノ、(1 - 4C) アルキル、(1 - 4C) アルコキシ又は (2 - 4C) アルカノイル
 アミノである)

のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

R¹ がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルア
 ミノ、ジエチルアミノ、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1
 - イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 -
 イル、アセトアミド、プロピオンアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロ
 アセトアミド、3 - クロロプロピオンアミド、4 - クロロブチルアミド、2 - ヒドロキシ
 アセトアミド又は 2 - メトキシアセトアミドであり；

R³ がフルオロ又はクロロであり；そして、

(R²) n が 4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3', 4' - ジクロロ、3' -
 クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフル
 オロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニト
 ロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容で
 けるその塩。

【請求項 3】

R¹ がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルア
 ミノ、ジエチルアミノ、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1
 - イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 -
 イル、アセトアミド、プロピオンアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロ
 アセトアミド、3 - クロロプロピオンアミド、4 - クロロブチルアミド、2 - ヒドロキシ
 アセトアミド、2 - メトキシアセトアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド、N - メ
 チルアセトアミド、N - エチルアセトアミド、N - メチルプロピオンアミド、2 - クロロ
 - N - メチルアセトアミド又は 2 - クロロ - N - エチルアセトアミドであり；

R³ がフルオロ又はクロロであり；そして

(R²) n が 4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3', 4' - ジクロロ、3' -
 クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフル
 オロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニト
 ロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容で
 けるその塩。

【請求項 4】

R¹ がメトキシ、エトキシ、メチルチオ、2 - クロロエトキシ、2 - ブロモエトキシ、2 -
 ヒドロキシエトキシ又は 2 - メトキシエトキシであり；

R³ がフルオロ又はクロロであり；そして

10

20

30

40

50

(R^2) n が 4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニトロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド又は 4 - クロロブチルアミドであり；

R^3 がフルオロ又はクロロであり；そして、

10

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド又は 4 - クロロブチルアミド、アクリルアミド又は 2 - クロロ - N - メチルアセトアミドであり；

R^3 がフルオロ又はクロロであり；そして、

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその酸付加塩。

20

【請求項 7】

R^1 がメトキシ又はエトキシであり；

R^3 がフルオロ又はクロロであり；そして、

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその酸付加塩。

【請求項 8】

6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、6 - (2 - クロロアセトアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン、7 - クロロ - 6 - メチルアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、7 - クロロ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン及び 7 - クロロ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) キナゾリンから選ばれる請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその酸付加塩。

30

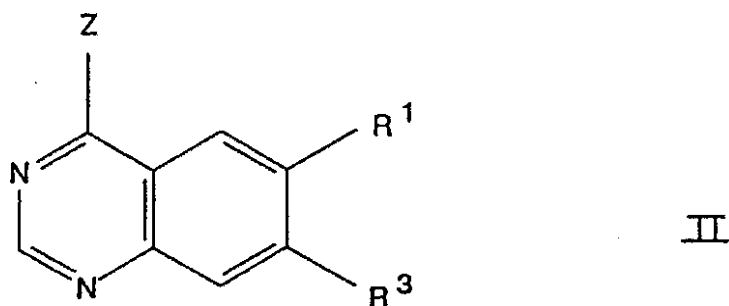
【請求項 9】

7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシアミノキナゾリン、6 - アクリルアミド - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - メチルアミノキナゾリン、6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン、6 - (4 - クロロブチルアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン及び 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) キナゾリンから選ばれる請求項 1 に記載の式 I のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその酸付加塩。

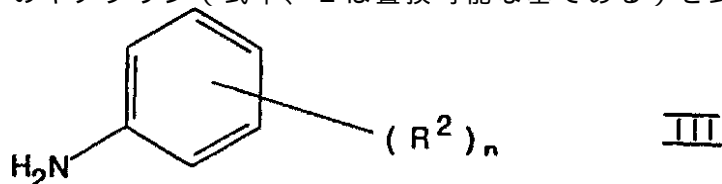
40

【請求項 10】

(a) 式 II



のキナゾリン（式中、Zは置換可能な基である）を式III



のアニリンと反応させ、

（b）R¹又はR²がヒドロキシである式Iの化合物の製造については、R¹又はR²が（1 - 4C）アルコキシである式Iのキナゾリン誘導体を切断し、

（c）R¹がアミノ又はヒドロキシアミノである式Iの化合物の製造については、R¹がニトロである式Iのキナゾリン誘導体を還元し、

（d）R¹が（2 - 4C）アルカノイルアミノ、置換（2 - 4C）アルカノイルアミノ、ベンズアミド、（3 - 4C）アルケノイルアミノ、（3 - 4C）アルキノイルアミノ、N - （1 - 4C）アルキル - （2 - 4C）アルカノイルアミノ、置換N - （1 - 4C）アルキル - （2 - 4C）アルカノイルアミノ、N - （1 - 4C）アルキル - （3 - 4C）アルケノイルアミノ、N - （1 - 4C）アルキル - （2 - 4C）アルキノイルアミノ又はN - （1 - 4C）アルキルベンズアミドであり、又はR²が（2 - 4C）アルカノイルアミノである式Iの化合物の製造については、R¹又はR²がアミノである式Iのキナゾリン誘導体をアシル化し；又は

（e）R¹が（1 - 4C）アルコキシ又は置換（1 - 4C）アルコキシであるか、あるいはR¹が（1 - 4C）アルカルアミノ、ジ - [（1 - 4C）アルキル]アミノ又は置換（1 - 4C）アルキルアミノである式Iの化合物の製造については、R¹が適宜ヒドロキシ又はアミノである式Iのキナゾリン誘導体をアルキル化する

ことを含む請求項1に記載された式Iのキナゾリン誘導体又は薬学的に許容できるその塩の製造方法であって、式Iのキナゾリン誘導体の薬学的に許容できる塩が所望される場合は従来の方法を用いて得ることができる前記方法。

【請求項11】

薬学的に許容できる希釈剤又は担体と共に請求項1から9のいずれか1項に記載の式Iのキナゾリン誘導体又はその薬学的に許容できる塩を含む、抗癌作用をもたらすために使用する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明はキナゾリン誘導体、又はその薬学上許容できる塩に関するものであり、それらは抗癌活性を有し、従ってヒト又は動物体内の癌治療法に有用である。本発明はまた、前記キナゾリン誘導体の製造方法、それらを含む薬剤組成物及びヒトのような温血動物中に抗癌効果を産生するのに使用する医薬品の製造におけるそれらの使用に関するものである。現在の癌治療処方の多くは、DNA合成を阻害する化合物を利用する。そのような化合物は一般的に細胞に対して毒性があるが、急速に分裂している腫瘍細胞に対するそれらの毒性効果が有用となり得るものである。DNA合成の阻害以外のメカニズムで作用する抗癌剤に対する別のアプローチは、癌細胞に対する作用の高められた選択性を示す能力を有するものである。

DNAの一部が癌遺伝子、即ち活性化した際に悪性腫瘍細胞の生成を引き起こす遺伝子に形質転換することによって、悪性腫瘍細胞が形成されることが近年発見された（Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91）。そのような癌遺伝子のいくつかは、増殖因子のレセプターで

10

20

30

40

50

あるペプチドの生成を引き起こす。増殖因子レセプター複合体は、続いて細胞増殖を増進させる。例えば、いくつかの癌遺伝子がチロシンキナーゼ酵素をコードし、ある種の増殖因子レセプターもチロシンキナーゼ酵素であることが知られている (Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al. Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13)。

レセプターチロシンキナーゼは、細胞複製を開始する生化学的信号の伝達に重要である。それらは、細胞膜にまたがっていて、上皮増殖因子のような増殖因子のための細胞外結合ドメインと、蛋白質中のチロシンアミノ酸をリン酸化して細胞分裂増殖に影響するキナーゼとして機能する細胞内部分とを有する大きい酵素である。そのようなキナーゼは、乳癌 (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21)、結腸、直腸又は胃癌のような胃腸の癌 (Bolen et al., oncogene Res., 1987, 1, 14 10 9)、白血病 (Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035)、及び卵巣、気管支又は膀胱癌 (欧州特許明細書 0400586 号) のような普通のヒト癌中に存在することが多いことが知られている。さらにヒト腫瘍組織でレセプターチロシンキナーゼ活性を試験すると、甲状腺癌や子宮癌のような別の癌で、それが広範囲に及ぶことが認められるであろうと予想される。チロシンキナーゼ活性は、通増細胞ではほとんど検出されないが、悪性細胞中ではより頻繁に検出できるということも知られている (Hunter, Cell, 1987, 50, 823)。チロシンキナーゼ活性を持つ上皮増殖因子レセプターが、脳、肺扁平細胞、膀胱、胃、乳、頭及び首、食道、婦人科及び甲状腺腫瘍のような多くのヒト癌中に過剰発現することがより最近に示されている (W J Gullick, Brit. Med. Bull., 1991, 47, 87)。

従って、レセプターチロシンキナーゼの阻害剤が、哺乳類癌細胞増殖の選択的阻害剤として価値があるであろうということが分かってきた (Yaish et al. Science, 1988, 242, 933) 20。この観点は、レセプターチロシンキナーゼ阻害剤であるエルブスタチンが、上皮増殖因子 (EGF) レセプターチロシンキナーゼを発現するヒト乳癌を移植された無胸腺ヌードマウス中での増殖を特異的に弱めるが、EGFレセプターチロシンキナーゼを発現しない他の悪性腫瘍の増殖に影響しないことが示されたことにより支持されている (Toi et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1990, 26, 722)。種々のスチレン誘導体もチロシンキナーゼ阻害特性を有し (欧州特許出願第 0211363、0304493 及び 0322738 号)、抗癌剤として使用されると記載されている。二種のそのようなスチレン誘導体のインビボでの阻害効果は、ヌードマウスに接種されたヒト扁平上皮癌の増殖について示された (Yoneda et al., Cancer Research, 1991, 51, 4430)。従って、レセプターチロシンキナーゼ阻害剤が、様々なヒト癌 30 の治療に有効であることが判明するであろうと示唆されている。種々の既知のチロシンキナーゼ阻害剤は、T R Burke Jr. のより最近の論文に開示されている (Drugs of the Future, 1992, 17, 119)。

我々は、ある種のキナゾリン誘導体が、それらのレセプターチロシンキナーゼ阻害特性に起因すると考えられている抗癌特性を有することを今回見出した。

ある種のアリアル及びヘテロアリアル化合物が、レセプターチロシンキナーゼを阻害するということは、国際特許出願 WO 92/20642 に明らかにされている。そこではある種のキナゾリン誘導体を開示しているが、4 - アニリノキナゾリン誘導体については述べられていない。

キナゾリン環の 5 から 8 位が置換されていないか、又はそれらの位置の一つ所にハロゲン、トリフルオロメチル又はニトロ基を持つ特定の 4 - アニリノキナゾリン誘導体が、レセプターチロシンキナーゼの阻害剤として有用であるということは、欧州特許出願第 923057 03.8 号 (公報第 0 520 722 号) でも知られている。その出願には、5 から 8 位のどこかにアミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ又はアルコキシ基を持つ 4 - アニリノキナゾリン誘導体は開示されていない。

我々は今回、7 位にハロゲン置換基を持ち、また 6 位にアミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ又はアルコキシ置換基を持つある種の 4 - アニリノキナゾリン誘導体が、レセプターチロシンキナーゼの阻害剤として有効であることを、発見した。

本発明によれば、式 I (以下に記載する) のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその塩が提供される。式中、R¹ はヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、トリフルオロメ 50

トキシ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノ、ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-(1-4C)アルキルピペラジン-1-イル、(1-4C)アルキルチオ、ハロゲノ-(2-4C)アルコキシ、ヒドロキシ-(2-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルコキシ、フェニル-(1-4C)アルコキシ、ハロゲノ-(2-4C)アルキルアミノ、ヒドロキシ-(2-4C)アルキルアミノ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルキルアミノ、フェニル-(1-4C)アルキルアミノ、(2-4C)アルカノイルアミノ、ベンズアミド、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イル、ハロゲノ-(2-4C)アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイルアミノ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイルアミノ、(3-4C)アルケノイルアミノ、(3-4C)アルキノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキルベンズアミド、N-(1-4C)アルキル-ハロゲノ-(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(3-4C)アルケノイルアミノ又はN-(1-4C)アルキル-(3-4C)アルキノイルアミノであり、ここで前記ベンズアミド又はN-(1-4C)アルキルベンズアミド置換基又は R^1 置換基中のフェニル基は場合によっては1又は2個のハロゲノ、(1-4C)アルキル又は(1-4C)アルコキシ置換基を有していてもよく；

R^3 はハロゲノであり；nは整数1、2又は3で、各々の R^2 は独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、シアノ、(1-4C)アルキル、(1-4C)アルコキシ又は(2-4C)アルカノイルアミノである。

本明細書中でローマ数字で示した化学式は、便宜上以下の別紙に記載する。本明細書では、「アルキル」という語は直鎖型及び分枝型アルキル基の両方を含むが、「プロピル」のような個別のアルキル基に言及するときは直鎖型のみに特異的なものである。同様の約束を他の一般用語に適用する。

本発明では、式Iのキナゾリンが互変異性を示していてもよく、本明細書中の構造式の図は可能な互変異性体の一方のみを表し得るということが理解されなければならない。本発明は、抗癌活性を有する任意の互変異性体を包含し、式の図で使用された一方のみの互変異性体に限定されないことが理解されなければならない。

式Iのキナゾリン類は、2-、5-及び8-位で置換されていない。

式Iのキナゾリン類のあるものは、例えば水和型のような非溶媒和型のみならず溶媒和でも存在可能であるということも理解されなければならない。本発明は抗癌活性を持つ全てのそのような溶媒和型を包含することが理解されなければならない。

本発明の別の形態によると、 R^1 がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、トリフルオロメトキシ、(1-4C)アルコキシ、(1-4C)アルキルアミノ、ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-(1-4C)アルキルピペラジン-1-イル、(1-4C)アルキルチオ、ハロゲノ-(2-4C)アルコキシ、ヒドロキシ-(2-4C)アルコキシ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルコキシ、フェニル-(1-4C)アルコキシ、ハロゲノ-(2-4C)アルキルアミノ、ヒドロキシ-(2-4C)アルキルアミノ、(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルキルアミノ、フェニル-(1-4C)アルキルアミノ、(2-4C)アルカノイルアミノ、ベンズアミド、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジン-1-イル、ハロゲノ-(2-4C)アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-(2-4C)アルカノイルアミノ又は(1-4C)アルコキシ-(2-4C)アルカノイルアミノであり、ベンズアミド置換基又は R^1 置換基のフェニル基が、場合によっては1又は2個のハロゲノ、(1-4C)アルキル又は(1-4C)アルコキシ基を有していてもよく；

R^3 がハロゲノであり；nが整数1、2又は3であり、各々の R^2 は独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、シアノ、(1-4C)アルキル、(

10

20

30

40

50

1 - 4C) アルコキシ又は (2 - 4C) アルカノイルアミノである式 I (本明細書中の以下に記載) のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその塩が提供される。

上記の一般的な基の適当な意味には以下に記載したものを含む。

R^2 が (1 - 4C) アルキルである場合の適するものは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル又はtert - ブチルであり；それが (1 - 4C) アルコキシの場合は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ又はブトキシであり、それが (2 - 4C) アルカノイルアミノの場合は、例えばアセトアミド、プロピオンアミド又はブチルアミドである。

キナゾリン環上に存在し得る各 R^1 置換基に適する意味としては、例えば、

(1 - 4C) アルコキシについては：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びブトキシ、

(1 - 4C) アルキルアミノについては：メチルアミノ、エチルアミノ及びプロピルアミノ、

ジ - [(1 - 4C) アルキル] アミノについては：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ及びジプロピルアミノ、

(1 - 4C) アルキルチオについては：メチルチオ、エチルチオ及びプロピルチオ、

4 - (1 - 4C) アルキル - ピペラジン - 1 - イルについては：4 - メチルピペラジン - 1 - イル及び 4 - エチルピペラジン - 1 - イル、

ハロゲン - (2 - 4C) アルコキシについては：2 - フルオロエトキシ、2 - クロロエトキシ、2 - ブロモエトキシ、3 - フルオロプロポキシ及び 3 - クロロプロポキシ、

ヒドロキシ - (2 - 4C) アルコキシについては：2 - ヒドロキシエトキシ、3 - ヒドロキシプロポキシ及び 4 - ヒドロキシブトキシ、

(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルコキシについては：2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、3 - メトキシプロポキシ及び 3 - エトキシプロポキシ、

フェニル - (1 - 4C) アルコキシについては：ベンジルオキシ、2 - フェニルエトキシ及び 3 - フェニルプロポキシ、

ハロゲン - (2 - 4C) アルキルアミノについては：2 - フルオロエチルアミノ、2 - クロロエチルアミノ、2 - ブロモエチルアミノ、2 - フルオロプロピルアミノ及び 3 - クロロプロピルアミノ、

ヒドロキシ - (2 - 4C) アルキルアミノについては：2 - ヒドロキシエチルアミノ、3 - ヒドロキシプロピルアミノ及び 4 - ヒドロキシブチルアミノ、

(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルキルアミノについては：2 - メトキシエチルアミノ、2 - エトキシエチルアミノ、3 - メトキシプロピルアミノ及び 3 - エトキシプロピルアミノ、

フェニル - (1 - 4C) アルキルアミノについては：ベンジルアミノ、フェネチルアミノ及び 3 - フェニルプロピルアミノ、

(2 - 4C) アルカノイルアミノについては：アセトアミド、プロピオンアミド及びブチルアミドであり、

ハロゲン - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては：2 - クロロアセトアミド、2 - ブロモアセトアミド、3 - クロロプロピオンアミド、3 - ブロモプロピオンアミド及び 4 - クロロブチルアミド、

ヒドロキシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては：2 - ヒドロキシアセトアミド、3 - ヒドロキシプロピオンアミド及び 4 - ヒドロキシブチルアミド、

(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては：2 - メトキシアセトアミド、2 - エトキシアセトアミド、2 - プロポキシアセトアミド、3 - メトキシプロピオンアミド、3 - エトキシプロピオンアミド及び 4 - メトキシブチルアミド、

(3 - 4C) アルケノイルアミノについては：アクリルアミド、メタクリルアミド、クロトンアミド及びイソクロトンアミド、

(3 - 4C) アルキノイルアミノについてはプロピオールアミド、

N - (1 - 4C) アルキル - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては：N - メチルアセトア

ミド、N - エチルアセトアミド及びN - メチルプロピオンアミド、
N - (1 - 4C) アルキルベンズアミドについては:N - メチルベンズアミド、
N - (1 - 4C) アルキル - ハロゲノ - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては:2 - クロ
ロ - N - メチルアセトアミド、2 - クロロ - N - エチルアセトアミド及び3 - クロロ - N
- メチルプロピオンアミド、

N - (1 - 4C) アルキル - ヒドロキシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノについては:2 - ヒ
ドロキシ - N - メチルアセトアミド、N - エチル - 2 - ヒドロキシアセトアミド及び3 -
ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド、

N - (1 - 4C) アルキル - (1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルカノイルアミノについ
ては:2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド、N - エチル - 2 - メトキシアセトアミド、
2 - エトキシ - N - メチルアセトアミド及び2 - エトキシ - N - エチルアセトアミドであ
り、

N - (1 - 4C) アルキル - (3 - 4C) アルケノイルアミノについては:N - メチルアクリル
アミド、N - エチルアクリルアミド及びN - メチルメタクリルアミド、

N - (1 - 4C) アルキル - (3 - 4C) アルキノイルアミノについては:N - メチルプロピオ
ールアミド及びN - エチルプロピオールアミドが挙げられる。

R^1 がベンズアミド又はN - (1 - 4C) アルキルベンズアミドである場合はフェニル環上に
存在し、又はフェニル基を含む R^1 置換基上に存在し得る置換基の適する意味としては、例
えば、

ハロゲノについては:フルオロ、クロロ及びブロモであり、

(1 - 4C) アルキルについては:メチル、エチル及びプロピルであり、

(1 - 4C) アルコキシについては:メトキシ、エトキシ及びプロポキシである。

R^2 又は R^3 がハロゲノの場合、適するものは、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード
である。

本発明のキナゾリン誘導体の適当な薬学上許容できる塩は、例えば十分に塩基性である本
発明のキナゾリン誘導体の酸付加塩であり、例えば無機又は有機酸、例えば塩酸、臭化水
素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はマレイン酸との酸付加塩である。
さらに、十分に酸性である本発明のキナゾリン誘導体の適切な薬学上許容できる塩は、例
えばナトリウム又はカリウム塩であるアルカリ金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウ
ム塩であるアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、もしくは例えばメチルアミン、ジメチ
ルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリス - (2 - ヒドロキシメ
チル) アミンとの塩のような生理学上許容できるカチオンを産出する有機塩基との塩であ
る。

本発明の特定の新規化合物は、例えば例 I のキナゾリン誘導体又は薬学上許容できるその
塩であって、

(a) R^1 がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、トリフルオロメトキシ、(1 - 4C)
アルコキシ、(1 - 4C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 4C) アルキル] アミノ、アジリジ
ン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、モルホリノ
、ピペラジン - 1 - イル、4 - (1 - 4C) アルキルピペラジン - 1 - イル、(1 - 4C) ア
ルキルチオ、ハロゲノ - (2 - 4C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 4C) アルコキシ、(40
(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルコキシ、ヒドロキシ - (2 - 4C) アルキルアミノ、
(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルキルアミノ、(2 - 4C) アルカノイルアミノ、2
- オキソピロリジン - 1 - イル、ハロゲノ - (2 - 4C) アルカノイルアミノ、ヒドロキシ
- (2 - 4C) アルカノイルアミノ又は(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) アルカノイルア
ミノであり、 n 、 R^2 及び R^3 が上記又は本発明の特定の新規化合物に関連した本項中で定義さ
れた意味のどれかであるか、

(b) R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、(1 - 4C) アルキルアミノ、ジ - [(1 - 4C) ア
ルキル] アミノ、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル
、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン - 1 - イル、4 - (1 - 4C) アルキルピペラジン
- 1 - イル、ヒドロキシ - (2 - 4C) アルキルアミノ、(1 - 4C) アルコキシ - (2 - 4C) 50

）アルキルアミノ、（ 2 - 4C）アルカノイルアミノ、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、ハロゲン - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノ、ヒドロキシ - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノ又は（ 1 - 4C）アルコキシ - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノであり、 n 、 R^2 及び R^3 が上記又は本発明の特定の新規化合物に関連した本項中で定義された意味のどれかであるか、

（ c ） R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、（ 1 - 4C）アルキルアミノ、ジ - [（ 1 - 4C）アルキル]アミノ、（ 2 - 4C）アルカノイルアミノ、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、ハロゲン - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノ、（ 3 - 4C）アルケノイルアミノ、（ 3 - 4C）アルキノイルアミノ、N - （ 1 - 4C）アルキル - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノ及びN - （ 1 - 4C）アルキル - ハロゲン - （ 2 - 4C）アルカノイルアミノであり、 n 、 R^2 及び R^3 が上記又は本発明の特定の新規化合物に関連した本項中で定義された意味のどれかであるか、

（ d ） R^1 がヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、（ 1 - 4C）アルコキシ、（ 1 - 4C）アルキルチオ、ハロゲン - （ 2 - 4C）アルコキシ、ヒドロキシ - （ 2 - 4C）アルコキシ又は（ 1 - 4C）アルコキシ - （ 2 - 4C）アルコキシであり、 n 、 R^2 及び R^3 が上記又は本発明の特定の新規化合物に関連した本項中で定義された意味のどれかであるか、又は、

（ e ） n が1又は2であり、それぞれの R^2 が独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、シアノ又は（ 1 - 4C）アルキルであり、 R^1 及び R^3 が上記又は本発明の特定の新規化合物に関連した本項中で定義された意味のどれかである。

本発明のさらに特定の化合物は、 R^1 がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、アセトアミド、プロピオンアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド、3 - クロロプロピオンアミド、4 - クロロブチルアミド、2 - ヒドロキシアセトアミド又は2 - メトキシアセトアミドであり、 R^3 がフルオロ又はクロロであり、

（ R^2 ） n が4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3',4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニトロ又は3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその塩である。

本発明のさらに特定の化合物は、 R^1 がヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、アジリジン - 1 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、アセトアミド、プロピオンアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド、3 - クロロプロピオンアミド、4 - クロロブチルアミド、2 - ヒドロキシアセトアミド、2 - メトキシアセトアミド、アクリルアミド、メタクリルアミド、N - メチルアセトアミド、N - エチルアセトアミド、N - メチルプロピオンアミド、2 - クロロ - N - メチルアセトアミド又は2 - クロロ - N - エチルアセトアミドであり、

R^3 がフルオロ又はクロロであり、

（ R^2 ） n が4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3',4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニトロ又は3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその塩である。

本発明のさらに特定の化合物は、 R^1 がメトキシ、エトキシ、メチルチオ、2 - クロロエトキシ、2 - ブロモエトキシ、2 - ヒドロキシエトキシ又は2 - メトキシエトキシであり、 R^3 がフルオロ又はクロロであり、

（ R^2 ） n が4' - フルオロ、3' - クロロ、3' - ブロモ、3',4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ、3' - トリフルオロメチル、4' - フルオロ - 3' - トリフルオロメチル、3' - ニトロ、4' - クロロ - 3' - ニトロ、4' - フルオロ - 3' - ニトロ又は3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその塩である。

本発明の好ましい化合物は、 R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、ジメチルア

10

20

30

40

50

ミノ、アセトアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド又は 4 - クロロブチルアミドであり、

R^3 がフルオロ又はクロロであり、

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその酸付加塩である。

本発明のさらに好ましい化合物は、 R^1 がアミノ、ヒドロキシアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセトアミド、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、2 - クロロアセトアミド、4 - クロロブチルアミド、アクリルアミド又は 2 - クロロ - N - メチルアセトアミドであり、

R^3 がフルオロ又はクロロであり、

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその酸付加塩である。

本発明のさらに好ましい化合物は、 R^1 がメトキシ又はエトキシであり、

R^3 がフルオロ又はクロロであり、

(R^2) n が 3' - クロロ、3', 4' - ジクロロ、3' - クロロ - 4' - フルオロ又は 3' - メチルである式 I のキナゾリン誘導体、又は薬学上許容できるその酸付加塩である。

本発明の特定の好ましい化合物は、式 I の以下のキナゾリン誘導体、すなわち

6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、

6 - (2 - クロロアセトアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、

6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン、

7 - クロロ - 6 - メチルアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、

7 - クロロ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、もしくは

7 - クロロ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) キナゾリン；

又は薬学上許容できるその酸付加塩である。

本発明のさらに特定の好ましい化合物は、式 I の以下のキナゾリン誘導体、すなわち、

7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、

4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシアミノキナゾリン、

6 - アクリルアミド - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン、

4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - メチルアミノキナゾリン、

6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン、

6 - (4 - クロロブチルアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン、もしくは

4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - キナゾリン；

又は薬学上許容できるその酸付加塩である。

式 I のキナゾリン誘導体又は薬学上許容できるその塩は、化学的に関連のある化合物の調製に適用可能であることが知られている方法により調製し得る。適する方法は、例えば欧州特許出願第0520722号中で使用したものにより示される。そのような方法を式 I のキナゾリン誘導体又は薬学上許容できるその塩の調製に使用した場合は本発明の別の特徴が提供されるものであり、以下の代表的な例で説明するが、特に断らない限り、 R^1 、 n 、 R^2 及び R^3 は式 I のキナゾリン誘導体について上で定義した意味のどれかである。必要な出発物質は有機化学の標準的な方法で得られる。そのような出発物質の調製は、添付した非限定である実施例中に記載されている。あるいは、必要な出発物質は、有機化学者の通常の技術の範囲内である、示された方法と類似の方法により得られる。

10

20

30

40

50

(a) 適当な塩基の存在下で行うことが好適な、式中Zが置換可能な基である式II(下記に記載する)のキナゾリンの式IIIのアニリンとの反応。

好ましい置換可能な基Zは、例えばハロゲン、アルコキシ、アリールオキシ又はスルホニルオキシ基であり、例えばクロロ、ブromo、メトキシ、フェノキシ、メタンスルホニルオキシ又はトルエン-p-スルホニルオキシ基である。

好ましい塩基は、例えばピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン又はジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンのような例えば有機アミン塩基、又は例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属炭酸塩又は水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである。あるいは好ましい塩基は、例えば、
10 アルカリ金属又はアルカリ土類金属アミド、例えばナトリウムアミド又はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

反応は適当な不活性溶媒又は希釈剤の存在下で行うことが好ましい。例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール又は酢酸エチルのようなアルカノール又はエステル、塩化メチレン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサンのようなエーテル、トルエンのような芳香族溶媒、又はN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン又はジメチルスルホキシドのような双極性非プロトン性溶媒である。反応を例えば10~150、好ましくは20~80の温度範囲で行うのが好適である。

式Iのキナゾリン誘導体は、この方法により遊離塩基の形態で得られるか、あるいはZが先に定義した意味を持つ式H-Zの酸との塩の形態で得られる。塩から遊離塩基を得ることを望む場合、塩は先に定義したような適当な塩基で、従来の方法を使用して処理することができる。

(b) R^1 又は R^2 がヒドロキシである式Iの化合物の製造のための、 R^1 又は R^2 が(1-4C)アルコキシである式Iのキナゾリン誘導体の切断。

切断反応は、そのような変換について知られている多くの方法の任意のものにより好適に行うことができる。反応は、例えば、キナゾリン誘導体をナトリウムエタノチオレートのようなアルカリ金属(1-4C)アルキルスルフィドで処理するか、あるいは例えばリチウムジフェニルホスフィドのようなアルカリ金属ジアリールホスフィドで処理することにより行うことができる。あるいは前記切断反応は、例えば、キナゾリン誘導体をホウ素又は三臭化ホウ素のようなアルミニウムトリハライドで処理することにより好適に行うことができる。そのような反応は好ましくは、先に定義したような適当な不活性溶媒又は希釈剤の存在下、適当な温度で以下に記載する実施例中で説明するように行う。

(c) R^1 がアミノ又はヒドロキシアミノである式Iのそれらの化合物の製造のための、 R^1 がニトロである式Iのキナゾリン誘導体の還元。

還元は、そのような変換に知られている多くの方法の任意のものにより好適に行うことができる。還元は、例えば、パラジウム又は白金のような適当な金属触媒の存在下で、先に定義した適当な不活性溶媒又は希釈剤中のニトロ化合物溶液の水素添加により行うことができる。さらに別の適する還元剤は、例えば、活性化鉄(鉄粉末を塩酸のような酸希釈溶液で洗浄して製造される)のような活性化金属である。従って例えば還元は、ニトロ化合物と活性化金属との混合物を、水と例えばメタノール又はエタノールのようなアルコールとの混合物のような適切な溶媒又は希釈剤中で、例えば、50~150の範囲、好適には70
40

又はその付近まで加熱することにより行うことができる。

(d) R^1 が(2-4C)アルカノイルアミノ、置換(2-4C)アルカノイルアミノ、ベンズアミド、(3-4C)アルケノイルアミノ、(3-4C)アルキノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(2-4C)アルカノイルアミノ、置換N-(1-4C)アルキル-(2-4C)アルカノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(3-4C)アルケノイルアミノ、N-(1-4C)アルキル-(2-4C)アルキノイルアミノ又はN-(1-4C)アルキルベンズアミドであるか、又は R^2 が(2-4C)アルカノイルアミノである式Iの化合物の製造のための、 R^1 又は R^2 がアミノである式Iのキナゾリン誘導体のアシル化。

10

20

30

40

50

適当なアシル化剤は、例えば、アミノからアシルアミノへのアシル化のために当分野で知られているいくつかの試薬であり、例えば好適には先に定義した適当な塩基の存在下での、例えば(2-4C)アルカノイルクロライドもしくはプロマイド、又はベンゾイルクロライドもしくはプロマイドのようなアシルハライド、例えば、無水酢酸のような(2-4C)アルカン酸無水物といったアルカン酸無水物または混合無水物、又はアルカン酸と、例えば(1-4C)アルコキシカルボニルクロライドである(1-4C)アルコキシカルボニルハライドとの、上記で定義した適当な塩基の存在下での反応により形成された混合無水物である。一般的にアシル化は、上記に定義した適当な不活性溶媒又は希釈剤中で、例えば-30~120の温度範囲、好適には周囲温度又はその付近で行う。

(e) R^1 が(1-4C)アルコキシ又は置換(1-4C)アルコキシであるか、又は R^1 が(1-4C)アルキルアミノ、ジ-[(1-4C)アルキル]アミノもしくは置換(1-4C)アルキルアミノである式Iの化合物の製造のための、好ましくは上記で定義した適当な塩基の存在下での、適当には R^1 がヒドロキシ又はアミノである式Iのキナゾリン誘導体のアルキル化。

適当なアルキル化剤は、例えば、アルコキシ又は置換アルコキシへのヒドロキシのアルキル化のため、又はアルキルアミノ又は置換アルキルアミノへのアミノのアルキル化のために当分野で知られているいくつかの試薬であり、例えば、上記で定義した適当な塩基の存在下、上記で定義した適当な不活性溶媒又は希釈剤中の、例えば10~140の範囲の温度、好適には周囲温度又はその付近での、例えば塩化、臭化又は沃化(1-4C)アルキル又は塩化、臭化又は沃化置換(1-4C)アルキルであるハロゲン化又はハロゲン化置換アルキルである。

例えば式Iのキナゾリン誘導体の酸付加塩である式Iのキナゾリン誘導体の薬学上許容できる塩を所望する場合は、従来の方法を使用した、前記化合物と例えば適当な酸との反応によって得ることができる。

上述したように本発明で定義したキナゾリン誘導体は、化合物のレセプターチロシンキナーゼ阻害活性より起こるものと考えられる抗癌活性を有している。これらの特性は、例えば次に説明する方法の1以上のものを用いて評価できる。

(a) 酵素レセプターチロシンキナーゼを阻害する試験化合物の能力を測定するインビトロアッセイ。Carpenter et al., J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen et al., J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523及びBraun et al., J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051により記載されたものに
30
関連した方法により、レセプターチロシンキナーゼをA-431細胞(ヒト外陰癌由来)から部分的に精製した形態で得た。

5%ウシ胎児血清(FCS)を含むDulbeccoの改変イーグル培地(DMEM)を使用し、A-431細胞を密集状態になるまで増殖させた。得られた細胞をpH10.1で、等張ホウ酸塩/EDTAバッファー中で均質にした。ホモジネートは0-4で10分間、400gで遠心分離した。上澄みは0-4で30分間25,000gで遠心分離した。

ペレット状物質を、5%グリセロール、4mMベンズアミジン及び1%Triton X-100を含む30mM Hepesバッファー、pH7.4中に懸濁し、0-4で1時間攪拌し、0-4で1時間100,000gで再度遠心分離した。溶解したレセプターチロシンキナーゼを含む上澄みは液体窒素中に保存した。
40

試験の目的で上記のようにして得た酵素溶液の40 μ lを、150mMのHepesバッファー、pH7.4、500 μ Mのオルソパナジン酸ナトリウム、0.1%Triton X-100、10%グリセロール、200 μ lの水、80 μ lの25mM DTTの混合物400 μ lと、12.5mM塩化マンガ、125mM塩化マグネシウム及び蒸留水の混合物80 μ lとの混合物に添加した。このように試験酵素溶液を得た。

各試験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解して50mM溶液を得、これを0.1%Triton X-100、10%グリセロール及び10%DMSOを含む40mM Hepesバッファーで希釈し500 μ M溶液とした。この溶液と上皮増殖因子(EGF; 20 μ g/ml)の溶液の等量を混合した。

[γ - 32 P]ATP(3000Ci/mM, 250 μ Ci)を蒸留水中のATP(100 μ M)の溶液を添加して希釈し2mlの容量に希釈した。40mMのHepesバッファー(pH7.4)、0.1%Triton X-100及
50

び10%グリセロールの混合物中のペプチドArg - Arg - Leu - Ile - Glu - Asp - Ala - Glu - Tyr - Ala - Ala - Arg - Glyの4mg/ml溶液の同量を添加した。

試験化合物/EGF混合溶液 (5 μ l) を試験酵素溶液 (10 μ l) に添加し、その混合物を 0 - 4 で30分間インキュベートした。ATP/ペプチド混合物 (10 μ l) を添加し、その混合物を 25 で10分間インキュベートした。リン酸化反応を、5 %トリクロロ酢酸 (40 μ l) とウシ血清アルブミン (BSA; 1mg/ml, 5 μ l) とを添加することにより終了させた。混合物を 4 で30分間放置した後遠心分離した。上澄みのアリコート (40 μ l) をWhatman p 81 リン酸セルロース紙のストリップ上に置いた。そのストリップを57mMリン酸 (4 $\times$ 10ml) 中で洗い、吸い取り乾燥した。フィルター紙中に存在する放射活性は液体シンチレーションカウンター (結果 A) を用いて計った。一連の反応をEGFのない状態 (結果 B) と、試験化合物のない状態 (結果 C) とでも行った。

レセプターチロシンキナーゼ阻害を次のように計算した。

$$100 - (A - B)$$

$$\% \text{ 阻害} = \frac{\quad}{C - B} \times 100$$

次いで試験化合物の一定の濃度範囲について阻害の程度を測定し、 IC_{50} 値を得た。

(b) 試験化合物がヒト上咽頭癌細胞系KBの増殖を阻害する能力を測定するインビトロアッセイ。

KB細胞を各ウェル中 $1 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$ 細胞の濃度でウェル内に播種し、5 %FCS (木炭でストリップした) を補充したDMEM中で24時間増殖させた。3日間インキュベートした後、青色を付与するMTTテトラゾリウム染料の代謝の程度によって細胞増殖を測定した。次に、EGF (10ng/ml) の存在下又はEGF (10ng/ml) と一定の濃度範囲の試験化合物との存在下で細胞増殖を測定した。次いで、 IC_{50} 値を測定できた。

(c) 増殖因子TGF α の投与 (通常は二回、試験化合物の投与後それぞれ3及び7時間後に、400 μ g/kgを皮下に投与した) により生じた肝臓細胞 (liver hepatocyte) 増殖の刺激を阻害する試験化合物 (通常は0.5%ポリソルベート中のボールミルにかけた懸濁液を経口投与した) の能力を測定する雄性ラット群でのインビボアッセイ。

ラットの対照群ではTGF α を投与すると、平均で5倍の肝臓細胞増殖の刺激を起こした。対照群と試験動物での細胞増殖は以下のように測定する。

試験化合物 (又は対照群における0.5%ポリソルベート) 投与の翌日の朝に、動物にプロモデオキシウリジン (BrdU; 腹腔内に100mg/kg) を投与する。動物を4時間後に殺し、肝臓を切除する。切片をそれぞれの肝臓から取り、BrdUの取り込みをChemically Induced Cell Proliferation中の267ページ及び268ページのGoldsworthy et al.の記事及びImplications for Risk Assessment, Wiley - Liss Inc., 1991, 253 - 284ページに記載のものと同様の従来の免疫組織化学技術により測定する。

さらに一定の投与量範囲の試験化合物を使用して試験を行い、BrdUの取り込みの阻害により測定された肝臓細胞増殖を阻害する ED_{50} 値を概算した。

式Iの化合物の薬理学的特性は予想されるように構造変化により異なるが、式Iの化合物が有する一般的活性は、上記試験 (a) , (b) 及び (c) の一以上において以下の濃度又は投与量により示される。

試験 (a) : 例えば、0.0001 ~ 1 μ M の範囲での IC_{50}

試験 (b) : 例えば、0.01 ~ 10 μ M の範囲での IC_{50}

試験 (c) : 例えば、1 ~ 100mg/kgの範囲での ED_{50}

即ち、例えば、化合物 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンは、試験 (a) において0.075 μ M の IC_{50} 、試験 (b) において0.68 μ M の IC_{50} 及び試験 (c) において 40mg/kgの ED_{50} を示し、化合物 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンは、試験 (a) において0.01 μ M の IC_{50} 及び試験 (b) において0.02 μ M の IC_{50} を示し、そして化合物 4 - (3' - クロロ - 4'

10

20

30

40

50

-フルオロアニリノ)-7-フルオロ-6-メトキシキナゾリンは、試験(a)で0.07 μ MのIC₅₀、試験(b)で0.53 μ MのIC₅₀及び試験(c)で12.5mg/kgのED₅₀を示す。

さらに本発明の別の形態によると、式Iのキナゾリン誘導体又は上記で定義したような薬剤的に許容できるその塩を、薬剤的に許容できる希釈剤又は担体と共に含む薬剤組成物を提供する。

該組成物は、例えば錠剤やカプセルのような経口投与に適した形状、殺菌した溶液、懸濁液又はエマルジョンのような非経口注射(静脈内、皮下、筋肉内、血管内又は点滴を含む)に適した形状、軟膏又はクリームのような局所投与に適した形状又は座薬のような直腸投与に適した形状にすることができる。

一般に上述の組成物は、従来の賦形剤を用い従来の方法で調製できる。

10

標準的には動物の体表面積平方メートル当たり5~5000mgの範囲内の単位投与量、即ち約0.1~100mg/kgで前記キナゾリンを温血動物に投与する。これにより通常治療上効果的な投与量が得られる。錠剤やカプセルのような単位投与量形態は、例えば1~250mgの活性成分を通常含む。好ましくは、1~50mg/kgの範囲内の一日単位投与量を使用する。しかしながら、一日単位投与量は治療される宿主、個々の投与経路及び治療している病気の重篤度によって変える必要がある。従って最適投与量は、個々の患者を治療している医師により決定され得る。

本発明の別の形態によると、治療によるヒト又は動物身体の処置方法で使用するための上記で定義された式Iのキナゾリン誘導体が提供される。

我々は今回、本発明の化合物が、それらのレセプターチロシンキナーゼ阻害活性に起因すると考えられる抗癌特性を有することを発見した。従って、本発明の化合物は、酵素レセプターチロシンキナーゼのみにより又は部分的にそれにより起こる病気及び病的状態の治療で有効であろうと予測される。即ち、そのような治療を必要とする温血動物中でレセプターチロシンキナーゼ阻害効果を引き起こすために前記化合物を使用することができる。従って本発明の化合物は、酵素レセプターチロシンキナーゼの阻害により特徴付けられる悪性細胞の分裂増殖を治療する方法を提供する。即ち、前記化合物は、酵素レセプターチロシンキナーゼの阻害のみにより又は部分的にそれにより起こる増殖に対抗する効果を生成するために使用され得る。従って、本発明の化合物は、抗増殖効果を提供することにより癌の治療、特に乳房、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、膵臓及び卵巣癌のようなレセプターチロシンキナーゼ感受性癌の治療に有用であろうと予測される。

20

30

本発明のこの形態によると、ヒトのような温血動物で抗癌効果を生成するために用いる薬剤の製造における、上記で定義した式Iのキナゾリン誘導体又はその薬学上許容できる塩の使用が提供される。

本発明のこの形態の別の特徴によると、直前に定義したキナゾリン誘導体の有効な量を抗癌効果を生成するような治療を必要とするヒトのような温血動物に投与することを含む、そのような動物において抗癌効果を生成するための方法が提供される。

上記のように、特定の癌の治療又は予防的処置のために必要とされる投与量は、治療される宿主、個々の投与経路及び治療している病気の重篤度に応じて変える必要がある。例えば、1~100mg/kg、好ましくは1~50mg/kgの範囲の単位投与量が考えられる。

上記で定義した抗癌治療は単独の治療として行えるが、本発明のキナゾリン誘導体に加えて、例えば次から選択した一又はそれ以上の他の抗癌物質も使用してもよい。そのような抗癌物質としては、例えばビンブラスチンのような有糸分裂阻害剤；例えばシス-プラチン、カルボプラチン及びシクロホスファミドのようなアルキル化剤；例えば5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド及びオキシ尿素(hydroxyurea)又は例えば欧州特許出願第239362号で開示されたN-{5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル}-L-グルタミン酸のような好ましい抗代謝剤の一つである抗代謝剤；例えばアドリアマイシンやブレオマイシンのような層間抗生物質；例えばアスパラギナーゼのような酵素；エトポシドのようなトポイソメラーゼ阻害剤；例えばインターフェロンのような生物的反応修飾剤；及び例えば“NOLVADEX”(タモキシフェン)のような抗エストロゲン、又は例えば“CASODEX”(4

40

50

' - シアノ - 3 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) プロピオンアニリドのような抗アンドロゲン物質である抗ホルモン類から選ばれたものがある。そのような組み合わせによる治療は、治療の各構成要素を同時、連続又は分離して投与することにより行える。本発明のこの形態によれば、上記で定義した式Ⅰのキナゾリン誘導体と上記で定義した追加の抗腫瘍物質とを含む、組み合わせによる癌の治療のための薬剤製品が提供される。

上述したように、本発明で定義したキナゾリン誘導体は有効な抗癌剤であり、その特性はレセプターチロシンキナーゼ阻害特性に起因すると考えられる。レセプターチロシンキナーゼは白血病及び乳房、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、膵臓及び卵巣癌のような多くの一般的なヒト癌に関係していることから、本発明のそのようなキナゾリン誘導体は広範囲の抗癌特性を持つと予測される。即ち、本発明のキナゾリン誘導体は、これらの癌に対して抗癌活性を持つであろうと予測される。さらに本発明のキナゾリンは、ある範囲の白血病、リンパ悪性腫瘍、及び肝臓、腎臓、前立腺及び膵臓のような組織中の癌種や肉腫のような固体腫瘍に対しても活性を持つことが予測される。

本発明を以下の非限定的な実施例により説明するが、実施例においては特に断らない限り以下のようにした。

(i) 蒸溜は真空の中でロータリーエバポレーションで行い、後処理は乾燥剤のような残留固形物をろ過により除去した後行った。

(ii) 操作は18 - 25 の範囲である周囲温度で、アルゴンのような不活性ガス雰囲気下で行った。

(iii) カラムクロマトグラフィー (フラッシュ法による) と中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) は、E. Merck, Darmstadt, ドイツから得た、Merck Kieselgelシリカ (Art. 9385) 又はMerck Lichroprep RP - 18 (Art. 9303) 逆相シリカで行った。

(iv) 収率は説明のためにのみ与えられたものであり、必ずしも得られる最高値ではない。

(v) 融点は未修正で、Mettler SP62自動融点測定装置、オイルバス装置又はKofflerホットプレート装置を用い決定した。

(vi) 式Ⅰの最終生成物の構造は、核 (通常はプロトン) 磁気共鳴 (NMR) 及び質量スペクトル分析で決定した。プロトン磁気共鳴の化学シフト値は δ スケールで測定し、ピークの多様性は、s, 一重線; d, 二重線; t, 三重線; m, 多重線で示した。

(vii) 中間物は通常完全に同定せず、純度は薄相クロマトグラフィー (TLC)、赤外分光 (IR) 又はNMR分析により評価した。

(viii) 次の略語を使用した。

DMF N,N - ジメチルホルムアミド

DMA N,N - ジメチルアセトアミド

実施例 1

7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) - 6 - ニトロキナゾリン (0.25g)、10% 木炭上パラジウム触媒 (0.03g) 及びエタノール (10ml) の混合物を大気圧の水素下で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中で粉砕した。このようにして6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.18g) を得た。m.p. 205 - 206 。

NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.33 (s, 3H), 5.67 (広幅s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.3 (s, 1H), 9.35 (広幅s, 1H);

元素分析: 測定値C, 67.1; H, 4.9; N, 20.8;

$C_{15}H_{13}FN_4$ 計算値C, 67.2; H, 4.9; N, 20.9%

出発物質として使用した7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) - 6 - ニトロキナゾリンは次のようにして得た。

4 - フルオロアントラニン酸 (4 - fluoroanthranilic acid) (15g) とホルムアミド (30ml) との混合物を攪拌し、加熱し6時間還流させた。混合物を周囲温度まで冷却した。混合物を水中で粉砕した。固形物を分離し、水で洗浄し乾燥した。このようにして7

10

20

30

40

50

-フルオロキナゾリン-4-オン(13.8g)を得た。

そのようにして得た物質の一部(4g)を、0 に冷却しておいた濃硫酸(8ml)と発煙硝酸(8ml)との攪拌した混合液中に少しずつ添加した。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、その後110 に30分間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、氷と水との混合物上に注いだ。沈殿物を単離し、水で洗浄し乾燥した。このようにしてm.p.268-270 の7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-オン(4.3g)を得た。

そのようにして得た物質の一部(2.09g)、塩化チオニル(16ml)及びDMF(8滴)の混合物を攪拌し、加熱し2時間還流させた。混合物を蒸発し、トルエン(20ml)を添加し、混合物を再蒸発させた。このようにして4-クロロ-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリンを固体として得て、これをさらに精製せずに使用した。

10

そのようにして得た固体、3'-メチルアニリン(1.1ml)及びイソプロパノール(40ml)の混合物を攪拌し、加熱し2時間還流させた。混合物を周囲温度に冷却し、3 で16時間貯蔵した。沈殿物を単離し、イソプロパノール、そしてジエチルエーテルで洗浄し乾燥した。そのようにして得た固形物(2.7g)を塩化メチレンとメタノールとの混合物中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残留物を塩化メチレンとエチルアセテートとの4:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにして7-フルオロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(1.69g)を得た。

実施例 2

7-フルオロ4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン(0.12g)、10%木炭上パラジウム触媒(0.02g)及びエタノール(10ml)の混合物を大気圧の水素下で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を塩化メチレンとメタノールとの極性が増加する混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。そのようにして得た物質をメタノール中で粉碎し、その結果生じた固形物をメタノールと水との混合物から再結晶した。このようにしてm.p.228-230 の7-フルオロ-6-ヒドロキシアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.051g)を得た。

20

NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.33 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (広幅s, 1H), 8.9 (広幅s, 1H), 9.7 (広幅s, 1H); ;

元素分析: 測定値C, 63.8; H, 4.6; N, 19.6;

30

C₁₅H₁₃FN₄計算値C, 63.8; H, 4.5; N, 19.7%

実施例 3

無水酢酸(0.11ml)をDMA(2ml)中の6-アミノ-7-フルオロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.268g)の攪拌溶液に添加し、その混合物を周囲温度で24時間攪拌した。水(10ml)を添加した。沈殿物を単離し、水で洗浄し乾燥した。このようにしてm.p. 269-270 の6-アセトアミド-7-フルオロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.204g)を得た。

NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.15 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.5 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 9.7 (広幅s, 1H), 10.0 (広幅s, 1H); ;

元素分析: 測定値C, 65.5; H, 4.9; N, 17.9;

40

C₁₇H₁₅FN₄O計算値C, 65.8; H, 4.8; N, 18.1%

実施例 4

2-クロロアセチルクロライド(0.12ml)をDMA(2ml)中の6-アミノ-7-フルオロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.268g)の攪拌溶液に添加し、その混合物を周囲温度で3時間攪拌した。沈殿物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄した。このようにしてm.p. 320 の6-(2クロロアセトアミド)-7-フルオロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩(0.315g)を得た。

NMRスペクトル: (CD₃SOCD₃) 2.36 (s, 3H), 4.5 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.2 (d, 1H), 10.8 (広幅s, 1H), 11.5 (広幅s, 1H); ;

元素分析: 測定値C, 54.0; H, 4.2; N, 14.6;

50

$C_{17}H_{14}ClFN_4O \cdot 1HCl$ 計算値 C, 53.5; H, 3.9; N, 14.7%

実施例 5

4 - クロロブチリルクロライド (0.4ml) を DMA (6ml) 中の 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.8g) の攪拌溶液に添加し、その混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。沈殿物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄した。このようにして 6 - (4 - クロロブチルアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.76g) を得た。

NMR スペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.1 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.2 (d, 1H), 10.3 (広幅 s, 1H), 11.4 (広幅 s, 1H);

元素分析: 測定値 C, 56.1; H, 4.6; N, 13.7;

$C_{19}H_{18}ClFN_4O$ 計算値 C, 55.8; H, 4.7; N, 13.7%

実施例 6

DMA (20ml) 中の 6 - (4 - クロロブチルアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.64g) の溶液を、DMA (2ml) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 80% 分散物、0.15g) の攪拌した懸濁液に添加した。混合物を周囲温度で 20 分間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、蒸発させた。残留物を塩化メチレンと酢酸エチルとの混合物から再結晶した。このようにして m.p. 218 - 220 の 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) - 6 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) キナゾリン (0.35g) を得た。

NMR スペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.2 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 3.9 (t, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.75 (広幅 s, 1H);

元素分析: 測定値 C, 67.4; H, 5.1; N, 16.5;

$C_{19}H_{17}FN_4O$ 計算値 C, 67.8; H, 5.1; N, 16.7%

実施例 7

4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (0.11g)、30% 木炭上パラジウム触媒 (0.01%) 及び酢酸 (10ml) の混合物を大気圧の水素下で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をメタノール中で粉碎した。このようにして m.p. 250 の 6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン (0.037g) を得た。

NMR スペクトル: (CD_3SOCD_3) 5.8 (広幅 s, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.7 (広幅 s, 1H)

出発物質として使用した 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリンを、出発物質の調製に関する実施例 1 の最終パラグラフの部分に記載したものと同様の方法を用い 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリンと 3' - クロロ - 4' - フルオロアニリンとの反応により得た。このようにして必要な出発物質を得た。

NMR スペクトル: (CD_3SOCD_3) 7.5 (t, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.6 (d, 1H), 10.5 (広幅 s, 1H)

実施例 8

4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (0.11g)、30% 木炭上パラジウム触媒 (0.01g) 及びエタノール (10ml) の混合物を大気圧の水素下で 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をメタノール中で粉碎した。このようにして 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシアミノキナゾリン (0.065g) を得た。

NMR スペクトル: (CD_3SOCD_3) 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.8 (広幅 s, 1H), 8.97 (広幅 s, 1H), 9.85 (広幅 s, 1H);

元素分析: 測定値 C, 50.5; H, 3.0; N, 16.2;

$C_{14}H_8ClF_2N_4O \cdot 0.75H_2O$ 計算値 C, 50.0; H, 3.1; N, 16.7%

実施例 9

50 に暖めておいた 7 - クロロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) - 6 - ニトロキナゾリン (

10

20

30

40

50

5g)、水(10ml)及び氷酢酸(100ml)の攪拌混合物に、粉末鉄(5g)を5分間で少しずつ添加した。混合物を50℃に2時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留物を塩化メチレンとメタノールとの9:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにしてm.p. 270℃の6-アミノ-7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(2.1g)を得た。

NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.35 (s, 3H), 6.0 (広幅s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.2 (広幅s, 1H)
出発物質として使用した7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリンは次のようにして得た。

4-クロロアントラニリン酸(17.2g)とホルムアミド(10ml)との混合物を攪拌し、45分間で130℃に、そして75分間で175℃に加熱した。混合物を約100℃に冷却し、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール(50ml)を添加した。そのようにして得た溶液を氷と水との混合物(250ml)中に注いだ。沈殿物を単離し、水で洗浄し乾燥した。このようにして7-クロロキナゾリン-4-オン(15.3g, 85%)を得た。

このようにして得た物質の一部(6g)を、0℃に冷却しておいた濃硫酸(12ml)と発煙硝酸(12ml)との攪拌混合物に少しずつ添加した。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、その後110℃に30分間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、氷と水との混合物上に注いだ。沈殿物を単離し、水で洗浄し乾燥した。このようにして7-クロロ-6-ニトロキナゾリン-4-オン(6.89g)を得た。

そのようにして得た物質の一部(4g)、塩化チオニル(30ml)、塩化ホスホリル(5ml)及びDMF(10滴)の混合物を攪拌し、加熱し4時間還流させた。混合物を蒸発させ、トルエン(20ml)を添加して混合物を再蒸発させた。このようにして4,7-ジクロロ-6-ニトロキナゾリンを固形物として得、これをさらに精製せずに使用した。

そのようにして得た固形物、3'-メチルアニリン(1.89g)及びイソプロパノール(25ml)の混合物を攪拌し、加熱し2時間還流させた。混合物を熱い間に濾過した。そのように単離した固形物を、イソプロパノールそしてジエチルエーテルで洗浄し乾燥した。このようにしてm.p. 271-274℃の7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)-6-ニトロキナゾリン塩酸塩(3.74g)を得た。

実施例10

6-アミノ-7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(1g)、ホルムアルデヒド(37%水溶液、2.28ml)及びエタノール(80ml)の攪拌混合物に氷酢酸(0.85ml)を添加した。混合物を周囲温度で10分間攪拌した。ナトリウムシアノボロハイドライド(0.443g)を少しずつ添加し、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを添加して混合物を中和した。混合物を蒸発させ、残留物を塩化メチレンと水との間に分画した。有機相を乾燥し(MgSO_4)、蒸発させた。残留物は塩化メチレンとメタノールとの48:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにしてm.p. 150-152℃である7-クロロ-6-ジメチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.043g)、

NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.35 (s, 3H), 2.9 (s, 6H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.7 (広幅s, 1H)、
及びm.p. 149-152℃である7-クロロ-6-メチルアミノ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン(0.171g)、

NMRスペクトル: (CD_3SOCD_3) 2.35 (s, 3H), 2.95 (d, 3H), 6.03 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (広幅d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.44 (広幅s, 1H)を得た。

実施例11

実施例4に記載したものと同様の方法を用い、6-アミノ-7-クロロ-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリンを2-クロロアセチルクロライドと反応させて7-クロロ-6-(2-クロロアセトアミド)-4-(3'-メチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩を収率79%で得た。

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.35 (s, 3H), 4.5 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.5 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.55 (広幅 s, 1H), 11.4 (広幅 s, 1H) であった。

実施例12

実施例9に記載したものと同様の方法を用い、7 - クロロ - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) - 6 - ニトロキナゾリンを酢酸中で鉄を用いて還元して6 - アミノ - 7 - クロロ - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) キナゾリンを収率20%で得た。

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 6.0 (広幅 s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.25 (広幅 s, 1H)

出発物質として使用した7 - クロロ - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) - 6 - ニトロキナゾリンは、出発物質の調製に関する実施例9の最終パラグラフの部分に記載したものと同様の方法を用い、4, 7 - ジクロロ - 6 - ニトロキナゾリンと3', 4' - ジクロロアニリンとの反応により得た。 10

実施例13

実施例4に記載したものと同様の方法を用い、6 - アミノ - 7 - クロロ - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) キナゾリンを2 - クロロアセチルクロライドと反応させてm.p. 280 の7 - クロロ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3', 4' - ジクロロアニリノ) キナゾリン塩酸塩を収率76%で得た。

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 4.5 (s, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.1 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.5 (広幅 s, 1H), 11.3 (広幅 s, 1H) 20

実施例14

4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリン (0.32g)、3' - メチルアニリン (0.16g) 及びイソプロパノール (5ml) の混合物を攪拌し、加熱し90分間還流させた。沈殿物を単離し、イソプロパノールそしてジエチルエーテルで洗浄し乾燥した。このようにしてm.p. 265 - 267 の7 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩 (0.468g) を得た。

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.37 (s, 3H), 4.1 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.66 (広幅 s, 1H) ;

元素分析：測定値C, 60.2; H, 4.7; N, 13.0;

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ 計算値C, 60.1; H, 4.7; N, 13.1% 30

出発物質として使用した4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリンは以下のようにして得た。

- 10 に冷却しておいたメチル4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾエート (14g) と濃硫酸 (140ml) との攪拌混合物に、濃硝酸 (70%, 4.8ml) を20分間で滴下した。混合物を5 に暖め、その温度で15分間攪拌した。混合物を氷上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。残留物をヘキサンと塩化メチレンとの極性が増加する混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにしてメチル4 - フルオロ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾエート (11.8g) を得た。

そのようにして得た物質の部分 (10.3g)、10% 木炭上パラジウム触媒 (1g) 及びエタノール (500ml) の混合物を大気圧の水素下で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。このようにして4 - フルオロ - 5 - メトキシアントラアニリン酸メチルエステル (9g) を得た。 40

出発物質の調製に関する実施例1の第一及び第三パラグラフの部分に記載したものと同様の方法を用い、4 - フルオロ - 5 - メトキシアントラアニリン酸メチルエステルを収率30%で4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリンに変換した。

実施例15

実施例14に記載したものと同様の方法を用い、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリンを3' - クロロ - 4' - フルオロアニリンと反応させてm.p. 274 - 275 の4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリン塩酸塩を収 50

率80%で得た。

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 4.08 (s, 3H) , 7.54 (m, 1H) , 7.77 (m, 2H) , 8.04 (m, 1H) , 8.60 (d, 1H) , 8.86 (s, 1H) ;

元素分析：測定値C, 50.5; H, 3.1; N, 11.3;

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$ 1HCl計算値C, 50.3; H, 3.1; N, 11.7%

実施例16

氷酢酸 (0.46ml) を、 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (1.07g)、ホルムアルデヒド (37% 水溶液、0.7ml) 及びエタノール (100ml) の攪拌混合物に添加し、混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した。ナトリウムシアノボロハイドライド (0.51g) を少しずつ添加し、混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加して残留物を中和した。混合物を塩化メチレンと水との間に分画した。有機相を水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。残留物を塩化メチレンとメタノールとの 9:1 混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにして 7 - フルオロ - 6 - メチルアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンを固形物として得た (0.62g)。

10

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.3 (s, 3H) , 2.9 (d, 3H) , 6.2 (d, 1H) , 6.95 (d, 1H) , 7.25 (t, 1H) , 7.4 (m, 2H) , 7.6 (m, 2H) , 8.3 (s, 1H) , 9.4 (広幅 s, 1H)

実施例17

実施例16に記載したものと同様の方法を用い、 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.268g) を、ホルムアルデヒド (37% 水溶液、0.65ml) 及びナトリウムシアノボロハイドライド (0.126g) と 24 時間反応させた。2回目の同量のホルムアルデヒド及びナトリウムシアノボロハイドライドを添加し、反応を 24 時間継続した。3回目の同量の二試薬を添加し、反応をさらに 24 時間継続した。反応混合物を実施例16に記載したものと同様の方法を用いて処理した。このようにして 7 - フルオロ - 6 - ジメチルアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンを固形物として得た (0.132g)。

20

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.3 (s, 3H) , 2.9 (s, 6H) , 6.99 (d, 1H) , 7.3 (t, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 7.6 (m, 2H) , 7.8 (d, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 9.65 (広幅 s, 1H)

実施例18

実施例4に記載したものと同様の方法を用い、 7 - フルオロ - 6 - メチルアミノ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンを 2 - クロロアセチルクロライドと反応させて 6 - (2 - クロロ - N - メチルアセトアミド) - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩 (0.097g) を得た。

30

NMRスペクトル：($\text{CD}_3\text{SOCD}_3 + \text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100) 2.3 (s, 3H) , 3.4 (s, 3H) , 4.2 (s, 2H) , 7.1 (d, 1H) , 7.3 (t, 1H) , 7.5 (m, 2H) , 7.7 (d, 1H) , 8.7 (s, 1H) , 8.9 (d, 1H)

実施例19

塩化アクリロイル (0.1ml) を DMA (2ml) 中の 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリン (0.268g) の攪拌溶液に添加し、混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。ジエチルエーテルを混合物に添加し、その結果生じた沈殿物を単離し、ジエチルエーテルで洗浄した。固形物を塩化メチレンとメタノール混合物中に溶解し、その溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を乾燥し (MgSO_4)、蒸発させた。残留物を塩化メチレンとメタノールとの 9:1 混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにして 6 - アクリルアミド - 7 - フルオロ - 4 - (3' - メチルアニリノ) キナゾリンを固形物としてを得た (0.062g)。

40

NMRスペクトル：(CD_3SOCD_3) 2.3 (s, 3H) , 5.9 (m, 1H) , 6.4 (m, 1H) , 6.7 (m, 1H) , 7.0 (d, 1H) , 7.3 (m, 1H) , 7.6 (m, 3H) , 8.5 (s, 1H) , 9.0 (d, 1H) , 9.8 (広幅 s, 1H) , 10.2 (広幅 s, 1H)

実施例20

実施例16に記載したものと同様の方法を用い、 6 - アミノ 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリンをナトリウムシアノボロハイドライドと反応させて 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - メチルアミノキナゾ

50

リンを固形物として収率19%で得た。

NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.9 (d, 3H), 6.3 (広幅s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (広幅s, 1H)

実施例21

実施例17で使用したものと同様の方法を用い、6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリンをナトリウムシアノボロハイドライドと反応させて4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 6 - ジメチルアミノ - 7 - フルオロキナゾリンを固形物として収率29%で得た。

NMRスペクトル：2.95 (s, 6H), 7.5 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.7 (広幅s, 1H)

10

実施例22

実施例4で記載したものと同様の方法を用い、6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリンを2 - クロロアセチルクロライドと反応させて沈殿物を得、これを単離した。固形物を塩化メチレン中に溶解し、トリエチルアミンを添加した。沈殿物を単離し、塩化メチレンとアセトンとの1:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにして6 - (2 - クロロアセトアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリンを固形物として収率23%で得た。

NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 4.4 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 10.1 (広幅s, 1H), 10.4 (s, 1H)

20

実施例23

実施例5に記載したものと同様の方法を用い、6 - アミノ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリンを4 - クロロブチルクロライドと反応させて6 - (4 - クロロブチルアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン塩酸塩を固形物として収率91%で得た。

NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.15 (m, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.8 (t, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.4 (広幅s, 1H), 11.5 (広幅s, 1H)

実施例24

DMA (6ml) 中の6 - (4 - クロロブチルアミド) - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロキナゾリン塩酸塩 (0.64g) 溶液を、DMA (2ml) 中の水素化ナトリウムの攪拌懸濁液 [鉱物油 (0.14g) 中の80%分散物から油分をヘキサンを用いて洗浄したもの] に添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。氷と水 (40ml) との混合物を添加し、その結果生じた混合物を30分間攪拌した。沈殿物を単離し、水、少量のイソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥した。固形物を塩化メチレンとメタノールとの9:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにして4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 7 - フルオロ - 6 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - キナゾリンを固形物として得た (0.13g)。

30

NMRスペクトル：(CD₃SOCD₃) 2.2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.9 (t, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.6 (m, 2H), 9.9 (広幅s, 1H)

40

実施例25

4,7 - ジクロロ - 6 - メトキシキナゾリン (1.19g)、3' - クロロ - 4' - フルオロアニリン (0.76g) 及びイソプロパノール (25ml) との混合物を攪拌し、加熱して2時間還流させた。混合物を周囲温度まで冷却した。沈殿物を濾過して取り除いた。固形物を塩化メチレンとメタノールとの9:1混合物中に溶解し、その溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残留物は塩化メチレンと酢酸エチルとの9:1混合物を溶出液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。このようにしてm.p. 223 - 224 である7 - クロロ - 4 - (3' - クロロ - 4' - フルオロアニリノ) - 6 - メトキシキナゾリン (0.32g) を得た。

元素分析：測定値C, 53.0; H, 2.8; N, 12.2;

50

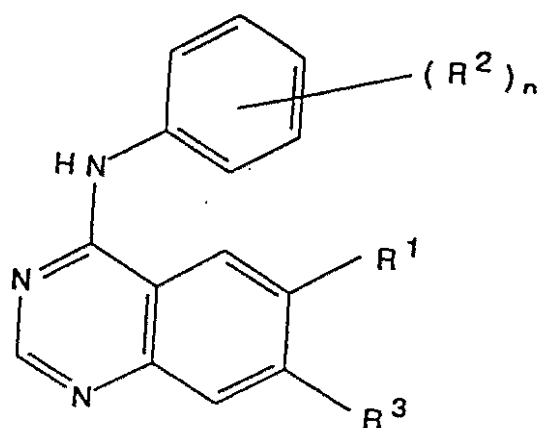
$C_{15}H_{10}Cl_2FN_3O$ 計算値 C, 53.5; H, 3.0; N, 12.4%

出発物質として使用した4,7-ジクロロ-6-メトキシキナゾリンは次のようにして得た。

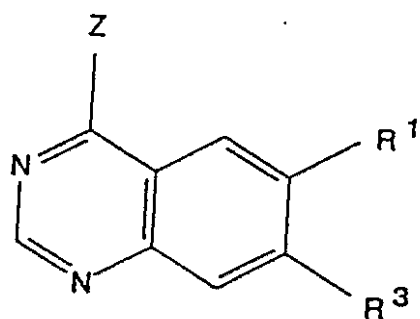
7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-(3'-メチルアニリノ)-キナゾリン [欧州特許出願第0566226号 (その実施例19); 8.3g]、濃塩酸 (100ml) 及びエタノール (100ml) の混合物を攪拌し、加熱し72時間還流させた。混合物を蒸発させ、水 (50ml) を添加し、その混合物に飽和水酸化アンモニウム水溶液を添加して塩基性にした。沈殿を単離し、水で洗浄し乾燥した。このようにして4,7-ジヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン (4g) を得た。

4,7-ジヒドロキシ-6-メトキシキナゾリン (1g) と塩化チオニル (14ml) との混合物を加熱し2時間還流させた。混合物を蒸発させて4,7-ジクロロ-6-メトキシキナゾリンを得、これをさらに精製せずに使用した。

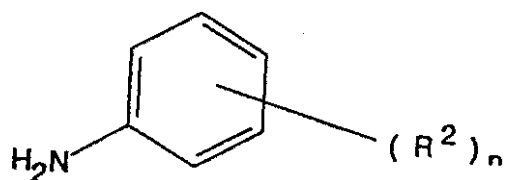
化学構造式



I



II



III

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 江尻 ひろ子

(74)代理人

弁理士 竹内 茂雄

(74)代理人

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 バーカー, アンドリュー・ジョン

イギリス国チェシャー エスケイ 10 4 ティージー, マックレスフィールド, オールダーリー・パーク, ミアサイド, ゼネカ・ファーマシューティカルズ(番地なし)

審査官 内藤 伸一

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

C07D239/94

A61K 31/505

CA(STN)

REGISTRY(STN)